

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
an der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. habil. P. Fornara)

Diagnostik und Therapie beim testikulären Keimzelltumor:

Eine retrospektive Studie an 633 Hodentumorpatienten

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med. dent.

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg

Von Claudia Haffner

Geboren am 22.08.1970

in Lohne(Oldenburg)

Gutachter:

- 1.
- 2.

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Haffner, Claudia:

Diagnostik und Therapie beim testikulären Keimzelltumor

Eine retrospektive Studie an 633 Hodentumorpatienten

Diss., 78 Seiten, 40 Abb., 125 Lit., 2008

Kurzreferat

Anhand einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 633 Patienten mit einem germinalen Hodentumor, die in dem Zeitraum von Dezember 1961 bis November 1997 in der Klinik und Poliklinik für Urologie in Magdeburg therapiert wurden, analysiert. Die Effizienz der Behandlungsstrategien im Beobachtungszeitraum in Bezug zum Stadium und zur Histologie sowie die Rezidive und Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit den zum Zeitpunkt der Auswertung gültigen Standards in der Diagnostik und Therapie verglichen.

Besondere Berücksichtigung sollte dabei neben den untersuchten Parametern wie Patientenaufkommen, Tumorsymptomatologie, Altersverteilung, Histologie und Stadieneinteilung insbesondere der Wandel in Diagnostik und Therapie im Beobachtungszeitraum von 36 Jahren finden sowie dessen Auswirkungen auf das erzielte Behandlungsergebnis.

Insgesamt liess sich bei Minimierung der therapeutisch bedingten Nebenwirkungen und Steigerung der Effizienz der Behandlungsmöglichkeiten im Laufe der Zeit eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Tumorentitäten Seminom und Nichtseminom feststellen.

Schlüsselwörter

Keimzelltumoren, Seminom, Nichtseminom, Diagnostik, Therapie

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	7
1.1. Epidemiologie	7
1.2. Ätiologie	8
1.3. Klinik	10
1.4. Diagnostik	10
1.4.1. Klinische Untersuchung	10
1.4.2. Sonographie	11
1.4.3. Tumormarker	11
1.4.3.1. Alpha-1-Fetoprotein (AFP)	11
1.4.3.2. Humanes Choriongonadotropin (beta-HCG)	12
1.4.3.3. Laktatdehydrogenase (LDH)	12
1.4.3.4. Plazentare Alkalische Phosphatase (PLAP)	12
1.4.4. Weiterführende bildgebende Verfahren	12
1.5. Histologie	13
1.6. Metastasierung	16
1.7. Stadieneinteilung	17
1.8. Therapie	21
1.8.1. Ablatio testis und PE Gegenseite	21
1.8.2. Seminome	21
1.8.3. Nichtseminome	23
1.8.4. TIN	25
1.9. Nachsorge	25
2. Material und Methoden	28
2.1. Material	28
2.2. Methoden	28
3. Ergebnisse	30
3.1. Patientenaufkommen	30
3.2. Ätiologie	31
3.3. Klinik	33
3.4. Altersverteilung und Tumorhistologie	35
3.4.1. Altersverteilung bei Hodentumorpatienten	35
3.4.2. Histologieabhängige Altersverteilung	35
3.4.3. Seitenlokalisation	36
3.4.4. Histologie insgesamt	37
3.4.5. Histologie Nichtseminome	38
3.5. Stadieneinteilung der Hodentumoren	38

3.6. Therapie in Bezug zum Stadium und zur Histologie	
- Therapie im Wandel der Zeit-	40
3.7. Rezidive und Überlebenszeiten in Bezug zum Stadium und zur Histologie	
- Rezidive und Überlebenszeiten im Wandel der Zeit -	53
4. Diskussion	61
5. Zusammenfassung	69
6. Literaturverzeichnis	71
Thesen	79
Danksagung	80
Erklärung nach Promotionsordnung	81
Darstellung des Bildungsweges	82

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-Fetoprotein
ASCO	American Society of Clinical Oncology
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin
CAV	Cyclophosphamid/ Actinomycin/ Vinblastin
CR	Complete Remission
CT	Computertomographie
DDR	Deutsche Demokratische Republik
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulation Factor
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
LDH	Laktatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Normwert
NS	Nichtseminom
PE	Cisplatin/ Etoposid
PEB	Cisplatin/ Etoposid/ Bleomycin
PEI	Cisplatin/ Etoposid/ Ifosfamid
PET	Positronenemissionstomographie
PFÜ	Progressionsfreies Überleben
PLAP	Plazentare Alkalische Phosphatase
RLA	Retroperitoneale Lymphadenektomie
S	Seminom
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
TIN	Testikuläre Intraepitheliale Neoplasie
TNM	Tumor Nodus Metastase
UICC	Union International Contra le` Cancer
ÜR	Überlebensrate

VBP	Vinblastin/ Bleomycin/ Cisplatin
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einführung

1.1. Epidemiologie

Wenngleich der Hodentumor mit ca. 1-2% aller malignen Neoplasien beim Mann eine recht seltene Erkrankung darstellt, so ist sie neben dem Morbus Hodgkin doch die häufigste Krebserkrankung in der Altersgruppierung zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr (1-3). Ca. 80% aller Erkrankten sind jünger als 40 Jahre (4). Die vom germinalen Epithel ausgehenden Keimzelltumoren des Hodens lassen sich differenzieren in die Seminome und die Nichtseminome. Sie machen mit insgesamt 95% den grössten Teil der bösartigen Hodentumoren aus. Bei den verbliebenen 5% handelt es sich um maligne Keimstrang-Stroma-Tumoren. Auch Mischtumoren aus beiden sind möglich (2, 5).

Der Altersmedian der Seminompatienten liegt mit 36,3 Jahren deutlich über dem der Nichtseminompatienten mit 31,5 Jahren (1, 6). Der rechte Hoden ist dabei statistisch etwas häufiger befallen als der linke (7).

Die **Inzidenzrate** von Hodentumoren weist enorme geographische Unterschiede auf, wobei Dänemark die Rang-Reihenfolge der Risikoländer mit einer Inzidenz von 9.18 auf 100 000 Männer anführt (8, 9). Das bedeutet für dieses skandinavische Land nahezu eine Verdopplung der Inzidenzrate seit Ende der 60er Jahre. Aber auch Länder wie Schweden und Norwegen, sowie die Schweiz und Deutschland zeigen im Gegensatz zu beispielsweise Lettland (1.36 auf 100 000 Männer) eine vergleichsweise hohe Inzidenzrate. In der Bundesrepublik Deutschland registriert man zurzeit ca. 2600 Neuerkrankungen pro Jahr (10). Genetisch verwandte Bevölkerungsgruppen zeigen demnach ähnliche Inzidenzraten (23, 60). So finden sich bei Schwarzafrikanern oder auch Asiaten nur äußerst selten Hodentumoren. Die Inzidenz ist allerdings bei in den USA lebenden Schwarzen höher, jedoch geringer als in der weißen männlichen Bevölkerung. Vermutlich spielen neben den ethnischen auch äußere Faktoren eine Rolle, welche derzeit noch nicht vollständig identifiziert sind (2, 9, 11, 12).

Insgesamt beobachtet man einen kontinuierlichen, rasanten weltweiten Anstieg der Neuerkrankungsrate, die sich in einigen nordeuropäischen Ländern alle 15-25 Jahre verdoppelt. Im Alter zwischen 25-29 Jahren kommt es sogar alle 12-20 Jahre zu einer Verdopplung der Inzidenz (8, 13).

Aufgrund der verbesserten klinischen und pathologischen Diagnostik und durch stadiengerechte, moderne Therapiekonzepte konnte die Mortalität hingegen erheblich gesenkt werden. Die heutigen guten Heilungsraten sind sicherlich zum Grossteil der Einführung der cisplatinbasierten Therapie der Hodentumoren im Jahre 1974 zu verdanken (2).

Während in der Altersgruppe der über 65jährigen die Sterblichkeit nahezu unverändert blieb, ist ein besonders stark ausgeprägter Rückgang der Mortalität bei den unter 35jährigen zu verzeichnen. In den neuen Bundesländern der BRD hat sich die Mortalität im Zeitraum von 1990-1995 von 1,5 auf 0,7 reduziert, in den Alten Bundesländern der BRD von 0,6 auf 0,4 (10).

1.2. Ätiologie

Der wissenschaftliche Diskurs über die Genese des Hodentumors scheint noch nicht abgeschlossen (2). Eine Theorie geht davon aus, dass die Keimzelltumoren aus einer primordialen Keimzelle entstehen, die während ihrer Wanderung in die Genitalleiste eine Malignisierung erfährt. Die Entstehung einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) bereits in der Schwangerschaft könnte somit auch die extragonadale Entstehung von Keimzelltumoren im Mediastinum und Retroperitoneum erklären (14-17).

Auch eine Entartung mit dem Eintritt in die Pubertät und dem damit verbundenen Wachstum der Keimzellen unter dem Einfluss der gesteigerten Hormonproduktion ist denkbar (2). Eine weitere Theorie zieht die Möglichkeit in Betracht, daß sich aus in der Embryonalentwicklung versprengtem Blastomere ngewebe, nichtseminomatöse Hodentumoren entwickeln könnten. Die Ursachen sind jedoch nach wie vor nicht endgültig geklärt und geben Raum für weitere Modelle.

Das nachfolgende Diagramm soll die mögliche Entstehung der Keimzelltumoren (ca.95% aller Hodentumoren) veranschaulichen (siehe Abb.1).

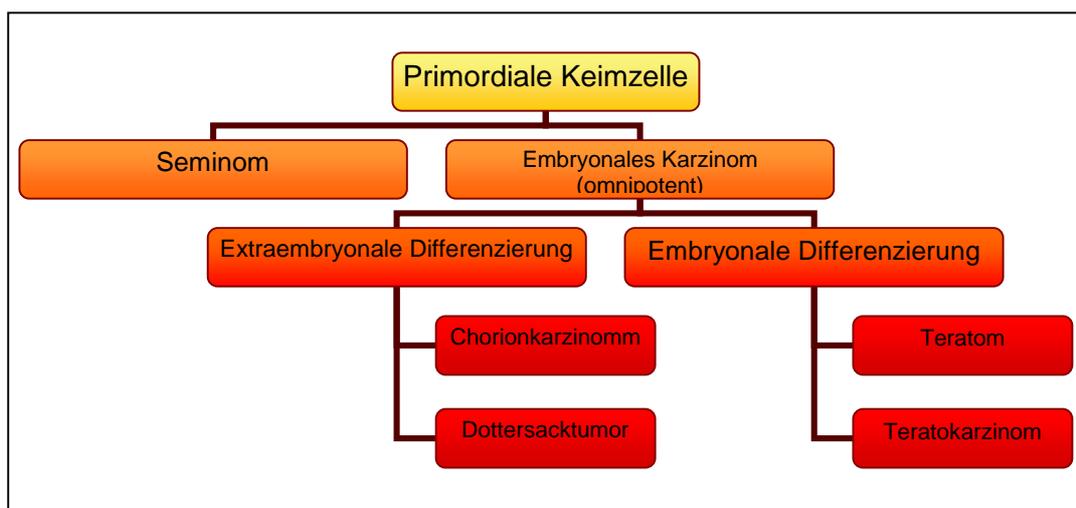


Abb.1: Theorie zur Entstehung der Keimzelltumoren (18)

In der Vergangenheit wurde eine Reihe von mit Hodentumoren assoziierten **Risikofaktoren** untersucht. Als gesicherter Risikofaktor gilt der Maleszensus/ Kryptorchismus, also das Ausbleiben der regelrechten Migration des Hodens ins Skrotalfach (19-21).

Das relative Risiko bei Kryptorchismus in der Anamnese liegt bei 1,6-5,9 (21-23). Auch eine Lagekorrektur des Hodens vor dem 2. Lebensjahr scheint nicht vor einer Tumorentwicklung zu schützen (20, 22, 24), denn bei einseitigem Kryptorchismus zeigt neben dem maldeszendierten auch der regulär gewanderte Hoden ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auf. Vielmehr spricht dieser Umstand dafür, dass genitale Fehlbildungen und Hodentumoren ätiologisch auf ähnlichen Risikofaktoren beruhen (25).

Ein gehäuftes familiäres Auftreten von Keimzelltumoren spricht für eine genetische Prädisposition (26, 27). Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass das Risiko für Brüder, an einen Hodentumor zu erkranken, doppelt so hoch ist wie das der Väter und Söhne der Erkrankten (26, 28). Heterozygote Zwillingsbrüder haben interessanterweise ein höheres relatives Erkrankungsrisiko als monozygote Zwillingsbrüder, was wiederum für einen Einfluss nichtgenetischer Faktoren spricht (27, 29). Der kontralaterale Hoden bei unilateralem Hodentumor in der Vorgeschichte ist ebenfalls mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko behaftet. In 5 % der Fälle liegt hier bereits eine TIN vor, die mittels Biopsie auch mit 99 % Sicherheit nachgewiesen werden kann (30, 31).

Veränderungen des hormonellen Milieus während der Schwangerschaft werden ebenfalls mit der Ausbildung eines Hodentumors in Verbindung gebracht. Der Östrogenspiegel scheint dabei eine entscheidende Rolle zu spielen (32-34). Erstgeborene Jungen haben beispielsweise ein höheres Risiko an einen Keimzelltumor zu erkranken als später Zweit- oder Drittgeborene (35).

Der Östrogenspiegel unterscheidet sich bei der ersten Schwangerschaft von dem der nachfolgenden Schwangerschaften. Auch Hyperemesis während der Schwangerschaft und Adipositas der Mutter, die ebenfalls mit einem erhöhten Östrogenspiegel korrelieren, werden mit der Inzidenz von Hodentumoren in Zusammenhang gebracht (36). Ein erhöhtes Risiko konnte auch bei Milchtrinkern festgestellt werden (37). Östrogen-derivate in der Milch könnten dabei eine Rolle spielen (37).

Der höhere Testosteronspiegel im Blut von Schwarzen Schwangeren, insbesondere im 1. Trimenon, scheinen einen eher protektiven Charakter zu haben. Das könnte zumindest zum Teil die unterschiedliche Inzidenz der Keimzelltumoren bei Schwarzen und Weißen erklären (2).

Auch starke Akne in der Pubertät und frühe Alopezie, die mit einem erhöhten Androgenspiegel einhergehen, üben eher einen Schutz für die Entstehung eines Hodentumors aus (38).

Der Lifestyle der modernen Industrienationen wirkt sich offenbar negativ auf das Risiko aus, an einen Hodentumor zu erkranken. Fettreiche Ernährung, verbunden mit Bewegungsmangel sind nur zwei Beispiele (39).

Ein beschriebenes höheres Erkrankungsrisiko für höhere soziale Schichten scheint heute im Gegensatz zu 1921, aus denen die ersten Studien hervorgehen, kaum noch eine Rolle zu spielen, da sich die sozialen Verhaltensweisen in Bezug auf Ernährung und Fortpflanzung innerhalb der verschiedenen sozialen Schichten im Laufe der Zeit angeglichen haben (40, 41).

Berufsgruppen, die chemischen Noxen wie Pestiziden, Herbiziden und Lösungsmitteln ausgesetzt sind, sowie Arbeiter in der Metall- und Petrolverarbeitenden Industrie scheinen stärker gefährdet (42, 43).

Eine durchgemachte Mumpsorchitis stellt ein erhöhtes Risiko für einen Keimzelltumor dar (44). Bei Männern, die sich im Rahmen einer Fertilitätsstörung einer urologischen Untersuchung unterziehen, werden ebenfalls Hodentumoren diagnostiziert (45). Eine moderate Ausprägung des subfertilen Krankheitsbildes muss aber nicht zwangsläufig mit einem erhöhten Risiko verbunden sein.

1.3. Klinik

Das Leitsymptom für einen Hodentumor ist eine meist schmerzlose Schwellung des betroffenen Hodens. Die Patienten berichten über eine Verhärtung und Schweregefühl, in einigen Fällen verbunden mit einem ziehenden Schmerz im Bereich der Hoden oder der Leistengegend (2).

Extratestikuläre Erstsymptome sind meist Ausdruck einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung. Dazu gehören unter anderem Rückenschmerzen (Wurzelkompression des Plexus lumbalis durch retroperitoneale Lymphknotenmetastasen), abdominale Beschwerden (Lebermetastasen), Dyspnoe /Hämoptysis (Lungenmetastasen) und eventuell Gynäkomastie (Hormonaktivität des Tumors) (2).

1.4. Diagnostik

1.4.1. Klinische Untersuchung

Veränderungen am Hoden werden in der Regel primär vom Patienten selbst wahrgenommen. Alleine durch Palpation lassen sich 97% aller malignen Hodentumoren feststellen (46). Beim Abtasten werden Grösse, Konsistenz und Oberflächenbeschaffenheit untersucht. Differentialdiagnostisch sollten beispielsweise die Epidydimitis, Orchitis, Hydrozele oder eine Hodentorsion abgegrenzt werden (47). Auch abdominale Raumforderungen und grosse, retroperitoneale Lymphknotenmetastasen können mitunter bereits palpatorisch erfasst werden, was insbesondere für die TIN, die am Hoden nicht palpabel ist, aber bereits Lymphknotenmetastasen verursacht haben kann, sowie die primär extragonadalen Hodentumoren und burned-out Hodentumoren von Bedeutung ist (44, 48, 49).

1.4.2. Sonographie

In der apparativen Diagnostik nimmt die Sonographie (mindestens 7,5 MHz-Schallkopf) heute einen fest etablierten Platz ein. Mit Hilfe der skrotalen Sonographie werden 98,5% aller Tumoren erkannt (50). Zur Beurteilung des Retroperitoneums lassen sich mit einer Sensitivität von 75% Lymphknotenmetastasen erkennen (31). Gerade bei differentialdiagnostisch unklaren Befunden im Skrotum, in der Frühdiagnostik bei nicht palpablen Tumoren, oder bei den im Rahmen einer Surveillance-Strategie behandelten Patienten sowie in der Patientennachsorge stellt die Sonographie ein unverzichtbares diagnostisches Mittel dar (48, 50-53). Zwischen soliden und zystischen Raumforderungen lässt sich zuverlässig differenzieren, wenngleich eine histologische Erkennung nicht möglich ist. Eine besondere Rolle spielt die Sonographie bei den burned-out Hodentumoren, da sich Kalzifizierungen oder Narben bildlich darstellen lassen (48, 54, 55). Bei massiv adipösen Patienten stösst die Ultraschalldiagnostik zur Beurteilung des Retroperitoneums allerdings an ihre Grenzen.

1.4.3. Tumormarker

Besteht der dringende Verdacht auf einen Hodentumor, soll mit Hilfe der Labordiagnostik neben den obligatorischen Laborparametern wie Blutbild, Transaminasen, Kreatininclearance (bei geplanter Cisplatintherapie), die Bestimmung der für den Hodentumor wichtigen Tumormarker AFP, beta-HCG, LDH und PLAP weiteren Aufschluss geben. Auch für die Stadienzuordnung und die Verlaufskontrolle kommt den Tumormarkern eine zentrale Bedeutung zu (56, 57).

1.4.3.1. Alpha-1-Fetoprotein (AFP)

Das saure Glykoprotein AFP mit einem Molekulargewicht von 68.000 Dalton und einer Halbwertszeit von < 7 Tagen kommt physiologischerweise beim Menschen in der Embryonalperiode vor (56). Dort wird es dann im Dottersack, in der Leber und im Gastrointestinaltrakt gebildet. Beim Erwachsenen lassen sich nicht krankheitsbedingte, erhöhte Werte von AFP (Normgrenze 0-10 IU/l) nur noch bei Schwangeren feststellen. Benigne Lebererkrankungen sowie hepatozelluläre Karzinome weisen ebenfalls erhöhte Werte von AFP auf (2). Bei reinen Seminompatienten ist AFP immer negativ. Ein Vorkommen von AFP ist mit der pathohistologischen Diagnose Seminom nicht vereinbar. Aus diesem Grund sollten diese Patienten ausnahmslos wie Nichtseminompatienten behandelt werden. Bei nichtseminomatösen Hodentumoren zeigt AFP eine 50-80%ige Sensitivität (56).

1.4.3.2. Humanes Choriongonadotropin (beta-HCG)

Beim HCG handelt es sich ebenfalls um ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 39.000 Dalton und einer Halbwertszeit von < 3 Tagen. Das aus zwei Untereinheiten (alpha- und beta- Polypeptidkette) bestehende Hormon wird physiologischer Weise während einer Schwangerschaft von synzytiotrophoblastischen Zellen der Plazenta gebildet. Beim germinalen Hodentumor immunhistochemisch nachweisbar ist die für das HCG spezifische beta-Untereinheit. Bei nichtseminomatösen Hodentumoren findet sich ein erhöhter Wert (Normgrenze bis 5 U/l) in 50-85% der Fälle. Auch beim Seminom lassen sich bei 8-50% der Fälle erhöhte Werte finden, die dann aber auf beta-HCG produzierende synzytiotrophoblastische Riesenzellen zurückzuführen sind (2, 57, 58).

1.4.3.3. Laktatdehydrogenase (LDH)

Das zytoplasmatische Enzym LDH wird in allen Gewebetypen exprimiert. Trotz der geringen Spezifität von LDH kommt ihm doch eine gewisse klinische Bedeutung zu. So bei ansonsten markernegativen malignen Hodentumoren, bei denen weder AFP noch beta-HCG erhöht ist. Bei Seminomen wird die Sensitivität mit 47% angegeben. Die Inzidenz und der Serumspiegel von LDH ist von prognostischer Bedeutung in fortgeschrittenen Stadien. Darüber hinaus kann LDH zur Verlaufskontrolle im Rahmen der Nachsorge eingesetzt werden (56, 59).

1.4.3.4. Plazentare alkalische Phosphatase (PLAP)

Die PLAP liefert den größten klinischen Nutzen für die Diagnostik der Seminome. Immunhistochemisch lässt sich das Isoenzym der alkalischen Phosphatase bei bis zu 98% der Seminompatienten nachweisen. Negativ beeinflusst wird die Sensitivität jedoch, wenn es sich bei den Patienten gleichzeitig um starke Raucher handelt, da es durch eine Alveolar-Typ I-Schädigung in der Lunge in ca. 20% der Fälle zu falsch positiven Befunden kommen kann (56, 57).

1.4.4. Weiterführende bildgebende Verfahren

In der Ausbreitungsdiagnostik und der Verlaufskontrolle (Nachsorge) hat die **Computertomographie** von Thorax und Abdomen/Becken ihren festen Platz. Im Vergleich zu **Röntgenthoraxuntersuchungen** in zwei Ebenen zeichnet sich die CT-Thoraxuntersuchung durch eine höhere Sensitivität aus und sollte daher auch in der Primärdiagnostik zur Anwendung kommen. Allerdings problematisch ist die Tatsache, dass die Lymphknotendignität beim CT nur aufgrund morphologischer Größenunterschiede

bestimmt werden kann, was zwangsläufig zu falsch negativ bzw. falsch positiven Befunden, gerade im Größenbereich $< 1\text{cm}$, führen muss (bis zu 30%). Daher ist eine detaillierte Dokumentation der Lokalisation, der Anzahl und der Größe der Lymphknoten unverzichtbar (31, 45, 60-62).

Die verhältnismäßig kostenintensive **Kernspintomographie (MRT)** sollte nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit bestehender Unverträglichkeit von Röntgenkontrastmitteln und bei Verdacht auf ZNS-Metastasen zum Einsatz kommen. Auch die **Skelettszintigraphie** ist nur bei entsprechender Symptomatik oder erhöhter alkalischer Phosphatase indiziert (2, 31). Die **Positronenemissionstomographie (PET)** bietet die Möglichkeit Stoffwechselabläufe im Körper, und damit auch im Tumor, bildlich darzustellen und kann bei besonderen Fragestellungen die Diagnose vervollständigen (63, 64). Das gilt insbesondere für Residualtumoren bei fortgeschrittenen Seminomen und kann möglicherweise zur Identifizierung des klinischen Stadiums IIA bei Nichtseminomen beitragen (65). Zunehmend an Bedeutung gewinnt sie sicherlich im Bereich der mit teils starken Nebenwirkungen behafteten Polychemotherapie, um möglichst früh ein Ansprechen der Zytostatika beurteilen zu können. Über die PET soll sichtbar gemacht werden, ob die entsprechende antineoplastische Substanz auch vom Tumorgewebe des Patienten aufgenommen werden kann (31, 66). An ihre Grenzen stößt die PET bei der Diagnostik von differenzierten Teratomen, wo es zu falsch negativen Befunden kommen kann. Darüber hinaus sind falsch positive Befunde bei entzündlichen Reaktionen möglich.

Ein routinemäßiger Einsatz der PET ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich (45, 67).

1.5. Histologie

In der Vergangenheit hat es verschiedene histopathologische Klassifikationssysteme gegeben, wie beispielsweise die von Dixon und Moore (1952) und Pugh (1976), die teilweise in der Literatur auch noch Anwendung finden (18, 68). Als Standard darf heute aber die histologische Klassifikation der WHO von 1998 angesehen werden, die im Folgenden kurz aufgeführt wird (69, 70):

Germinale Keimzelltumoren (95%)

1. *Testikuläre Intraepitheliale Neoplasie (TIN)*
2. *Tumore mit einem histologischen Typ:*
 - 2.1. Seminom
 - 2.1.1. Seminom mit synzytiotrophoblastischen Zellen
 - 2.2. Spermatozystisches Seminom
 - 2.2.1. Spermatozystisches Seminom mit Sarkomanteilen
 - 2.3. Embryonales Karzinom
 - 2.4. Dottersacktumor
 - 2.5. Polyembryom
 - 2.6. Chorionkarzinom
 - 2.6.1. Throphoblastischer Plazentatumor
 - 2.7. Teratome
 - reif
 - unreif
 - mit maligner Transformation
3. *Tumore mit mehr als einem histologischen Typ*

Nichtgerminale Hodentumoren (5%)

4. *Maligne Keimstrang-Stroma-Tumoren*
 - 4.1. Maligner Leydig-Zell-Tumor
 - 4.2. Maligner Sertoli-Zell-Tumor
 - 4.3. Maligner Granulosazelltumor
 - 4.4. Maligner inkomplett differenzierter Keimstrang-Stroma-Tumor
 - 4.5. Sonstige maligne Tumoren

Für therapeutische Zwecke ist eine zuverlässige Differenzierung zwischen Seminom und Nichtseminom in der Regel ausreichend, da die unterschiedlichen Klassifikationen nur zum Teil prognostischen Wert haben.

Jedes Seminom, das nichtseminomatöse Tumoranteile aufweist, wird automatisch wie ein Nichtseminom behandelt, da sich die stadiengerechte Therapie der beiden Tumorentitäten, die sich bei Kombinationstumoren obligat nach dem maligneren Anteil richten, voneinander unterscheiden.

Histopathologische Parameter mit einem prognostischen Wert, wie die Größe des Primärtumors und die Infiltration des Rete testis sollten bei Hodentumorpatienten zu Beginn neben den Angaben des Patientenalters und einer möglichen vaskulären Invasion gut dokumentiert sein. Fakultative Angaben im histopathologischen Gutachten können bei Kombinationstumoren zusätzlich die Angabe des prozentualen Anteils der verschiedenen nachgewiesenen histologischen Subtypen sein. Bei nichtseminomatösen Hodentumoren besitzt der Anteil an embryonalem Karzinom am Gesamttumor einen gewissen prognostischen Wert. Bei Seminomen kann gegebenenfalls das Vorhandensein von Synzytiotrophoblasten fakultativ angegeben werden oder beim spermatozystischen Seminom eine nachgewiesene Sarkomkomponente (31, 45, 71).

Eine besondere Stellung bei der Entstehung der Keimzelltumoren des Hodens nimmt die **Testikuläre Intraepitheliale Neoplasie (TIN)** ein. Dabei handelt es um eine nichtinvasive Präkanzerose der malignen Keimzelltumoren (72, 73). Bei Patienten mit Hodentumor findet sich in ca. 5% der Fälle im kontralateralen Hoden eine TIN, die unbehandelt innerhalb von 7 Jahren bei 70% in einen invasiven Hodentumor übergeht (15, 31, 74). Subfertile Patienten, die jünger als 30 Jahre alt sind (< 10 Millionen Spermatozoen/ml Ejakulat) mit Hodenatrophie und Motilitätsstörungen zeigen mit bis zu 34 % eine erhöhte Prävalenz der TIN, und umgekehrt findet man bei Patienten mit einer TIN auch häufiger Fertilitätsstörungen (45, 73). Bei Patienten mit einem extragonadalen Keimzelltumor lässt sich bei bis zu 33% eine TIN nachweisen. Nach erfolgter Chemotherapie liegt der prozentuale Anteil der TIN tragenden Patienten noch bei etwa 10 %.

Eine Randombiopsie aus dem kontralateralen Hoden bei ipsilateralem Hodentumor, möglichst zeitgleich zur Orchiektomie, stellt im Rahmen der Frühdiagnostik sicherlich eine sinnvolle Maßnahme, insbesondere bei Hochrisikopatienten dar (45). Als beweisend für eine TIN gilt der immunhistochemische Nachweis der PLAP, da die glykogenhaltigen TIN-Zellen reich an plazentarer alkalischer Phosphatase sind (75). Das Antigen findet sich sowohl oberflächlich als auch regelmäßig peri- oder paranukleär in den TIN-Zellen (72, 73). Für die TIN-Zellen typisch sind die Größe und der Kern. Das Zytoplasma ist durch den Glykogengehalt an die Peripherie gedrängt (73).

Zu falsch negativen Befunden in der Diagnostik kann es aus den unterschiedlichsten Gründen kommen:

1. die TIN ist nicht grundsätzlich diffus über den gesamten Hoden verteilt.
2. durch eine stärkere Fibrose des präkanzerösen Gewebes wird das weichere, gesunde Parenchym bei der Biopsie leichter aus dem Hoden gewonnen, so dass unter Umständen das Biopsat keine TIN-Zellen enthält (75, 76).

Bei unklaren Befunden sollte gegebenenfalls eine Kontrollbiopsie in Erwägung gezogen werden, da der Verlust der Fertilität und des Hodens Folgen einer falsch positiven Diagnose sein könnten (73).

Die **Seminome** machen prozentual ca. 40% der Keimzelltumoren aus. Das spezifische Patientenalter liegt zwischen 30-35 Jahren (1). Bei Nachweis von synzytiotrophoblastischen Riesenzellen können Seminome beta-HCG produzieren. Die burned-out Tumoren machen 3-5% der Keimzelltumoren aus (48, 54). Immunhistochemisch lassen sich Seminome sicher durch die PLAP nachweisen. Bei bestehenden Zweifeln an der Differenzierung zwischen Seminom und Nichtseminom ist eine Zytokeratindarstellung obligat. Seminome sind zytokeratinnegativ. AFP ist obligat immer negativ (2, 6)).

Die **Nichtseminome** und Kombinationstumoren, die auch zu den nichtseminomatösen Tumoren zählen und wie diese behandelt werden, stellen ca. 60% der malignen Keimzelltumoren. Sie treten in der Regel 8-10 Jahre früher als die Seminome auf, im Alter von 25-30 Jahren (1). Immunhistochemisch nachweisbares beta-HCG geht von synzytiotrophoblastischen Zellen des Chorionkarzinomanteils aus (77). AFP wird von Dottersacktumoranteilen exprimiert. Ein erhöhter Anteil an embryonalem Karzinom verschlechtert die Prognose für den Nichtseminompatienten (31). Die Teratome lassen sich aus den verschiedenen Keimblättern herleiten (Ektoderm, Mesoderm, Endoderm). Nichtseminome sind im Gegensatz zu den Seminomen zytokeratinpositiv (2).

1.6. Metastasierung

Die Metastasierung von Hodentumoren erfolgt primär zunächst **lymphogen** in das Retroperitoneum und erst zu einem späteren Zeitpunkt **hämatogen**. Eine Ausnahme hiervon bildet das Chorionkarzinom, welches primär hämatogen metastasiert. Eine nachweisbare vaskuläre Invasion des Primärtumors stellt neben der Tumorgroße den wichtigsten Risikofaktor für eine mögliche Metastasierung dar. Die Histologie der Metastasen kann von der des Primärtumors abweichen (45).

Bei Diagnosestellung eines Keimzelltumors ist in ca. 50% aller Patienten der Tumor nicht mehr auf den Hoden beschränkt, sondern bereits metastasiert (78).

Aufgrund der anatomischen Lymphabflussverhältnisse sind die befallenen, retroperitonealen Lymphknoten für den rechten und den linken Hoden verschieden (60).

Rechtsseitige Hodentumoren metastasieren parakaval, präkaval und interaortokaval von den Hilusgefäßen der Nieren bis zur Vena cava bzw. Aorta. Außerdem metastasieren sie noch in die rechte Iliakalregion und in die präaortale Region bis zum Abgang der Arteria mesenterica inferior (78). Von der rechten zur linken Seite kann es in 6-10% zu Cross-over Metastasen kommen, die umgekehrt nicht beobachtet werden (7).

Linksseitige Hodentumoren metastasieren in die paraaortale und obere präaortale Region.

Aus der typischen Lymphknotenmetastasenverteilung im Retroperitoneum ergeben sich die seitenspezifischen Dissektionsgrenzen für die retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) (siehe Abb. 2.)

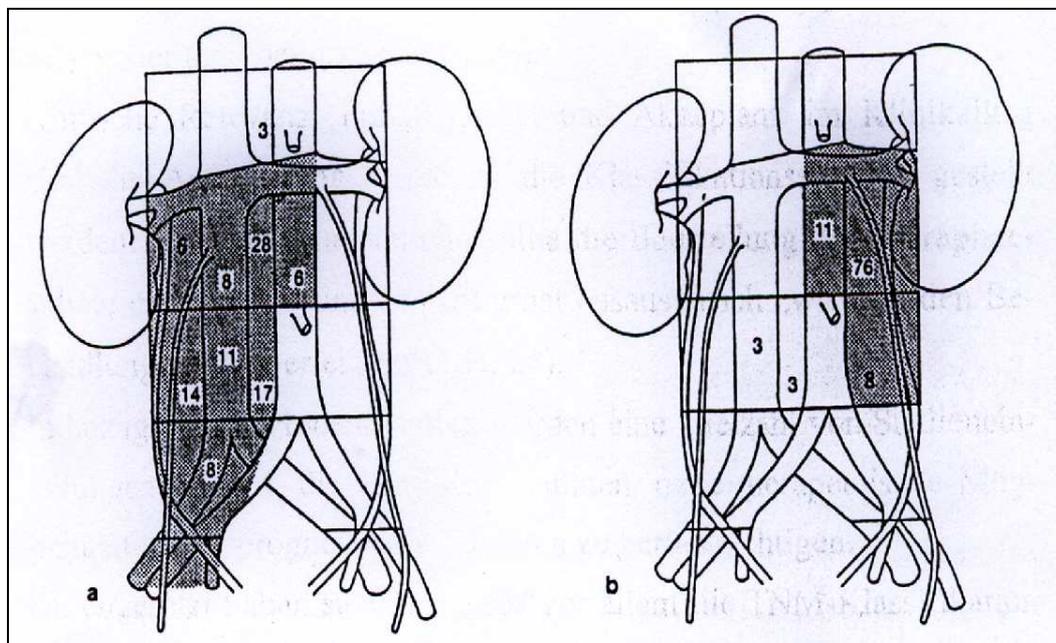


Abb. 2: Lymphknotendissektionsgebiet bei der RLA a=rechtsseitig; b=linksseitig (78)

Sollte es in seltenen Fällen zur Tumorerinfiltration in die Nebenhoden oder in den Samenrang kommen, lassen sich auch Metastasen in den Lymphknoten der Vena iliaca externa und inguinal finden. Des Weiteren kann der Metastasierungsweg bei Voroperationen am Genitale verändert sein. Diesem Umstand sollte in der Ausbreitungsdiagnostik Rechnung getragen werden (79).

Organmetastasen finden sich vorwiegend in der **Lunge** (10%), aber auch in der **Leber**, im **Skelett** und im **Gehirn** (2, 24, 70).

1.7. Stadieneinteilung

In der Vergangenheit wurden viele Versuche unternommen dem Hodentumor, möglichst unter Einbezug der Histopathologie, der Klinik sowie unter Gesichtspunkten der Therapie, Prognose und der Integrationsfähigkeit in den Praxis- und Klinikalltag sinnvolle Stadieneinteilungen zuzuordnen. Behandlungsergebnisse sollten national und international vergleichbar sein, mit dem Ziel, die Diagnose und Therapie für die Patienten zu optimieren (70, 80). Die Klassifikation von Lugano (1979) und die Klassifikation der UICC von 2002 (TNM-Klassifikation) sind insbesondere in Europa gebräuchlich, da hier auch die

Tumormarker Berücksichtigung finden (81). Patienten in fortgeschrittenen Stadien finden nach der IGCCCG eine zusätzliche Einteilung in drei Prognosegruppen (gut/intermediär/schlecht) (31).

Stadieneinteilung des Workshop on Staging and Treatment of Testicular Cancer (Lugano 1979)

Stadium I keine Metastasen nachweisbar

- IA** Tumor auf den Hoden und die Nebenorgane beschränkt
- IB** Tumor im kryptorchen Hoden oder Infiltration des Samenstranges
- IC** Tumor infiltriert Skrotalhaut

Stadium II Lymphknotenmetastasen unterhalb des Zwerchfells

- IIA** Alle Lymphknoten mit < 2 cm Durchmesser
- IIB** Mindestens 1 Lymphknoten mit 2-5 cm Durchmesser
- IIC** Retroperitoneale Lymphknoten mit > 5 cm Durchmesser oder Tumorinvasion der Venen; kein makroskopischer Resttumor nach Lymphadenektomie
- IID** Makroskopischer Resttumor nach Lymphadenektomie; fixierte inguinale Lymphknoten; tastbarer Abdominaltumor (inoparabel)

Stadium III Metastasen oberhalb des Zwerchfells

- IIIO** Positive Tumormarker ohne sichtbare Metastasen
- IIIA** Supraklavikulärer oder mediastinaler Lymphknotenbefall, ohne Organmetastasen
- IIIB** Nur Lungenmetastasen
„minimal“: < 5 Herde in jeder Lunge < 2 cm;
„advanced“: > 5 Herde in jeder Lunge oder 1 Herd > 2 cm oder Pleuraerguss
- IIIC** Hämato gene Metastasen außerhalb der Lunge

TNM-Klassifikation (UICC 6. Auflage 2002)

Primärtumor

- pTx** Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT0** histologische Narbe; kein Anhalt für Primärtumor
- pTis** präinvasiver, demnach intratubulärer Keimzelltumor
- pT1** Tumor begrenzt auf Hoden (einschliesslich Rete testis) und Nebenhoden ohne Blut- und Lymphgefäßinvasion
- pT2** Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, mit Blut- und Gefässinvasion, oder Tumor infiltriert durch die Tunica albuginea
- pT3** Tumor infiltriert Samenstrang
- pT4** Tumor infiltriert Skrotum

Lymphknotenmetastasen

- Nx** Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1** Metastase in solitärem Lymphknoten kleiner gleich 2 cm; oder bis maximal 5 Lymphknotenmetastasen \leq 2 cm
- N2** Metastase in solitärem Lymphknoten bis max. 5 cm; oder mehr als 5 positive Lymphknoten \leq 5 cm; oder extranodale Tumorausbreitung
- N3** Lymphknotenmetastasen > 5 cm in größter Ausdehnung

Fernmetastasen

- Mx** Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0** Keine Fernmetastasen
- M1a** Nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastasen
- M1b** Andere Fernmetastasen

Serumtumormarker

- Sx** Werte nicht verfügbar oder Untersuchung nicht vorgenommen
- S0** Serummarker liegen im Normbereich

	LDH (Normwert, N)	beta-HCG (IU/l)	AFP (ng/ml)
S1	< 1,5xN	< 5000	< 1000
S2	1,5-10xN oder	5000-50 000 oder	1000-10 000
S3	> 10xN oder	>50 000 oder	> 10 000

Prognosebasierte Stadieneinteilung metastasierter Hodentumoren unter Berücksichtigung der Tumormarker (1997) (IGCCCG)

Gute Prognose (good prognosis)**Nichtseminom (56%)**

5-Jahres-PFÜ 89%

5-Jahres-ÜR 92%

Testis/primär retroperitonealer Tumor und
„niedrige Marker“ und keine
nicht-pulmonalen viszeralen
Metastasen

„niedrige Marker“:
AFP < 1000 ng/ml
beta-HCG < 1000 ng/ml (<5000 IU/l)
LDH < 1,5 x N

Seminom (90%)

5-Jahres-PFÜ 82%

5-Jahres-ÜR 86%

Jede Primärlokalisierung und keine nicht- pulmonalen viszeralen Metastasen	AFP normal jedes β -HCG jedes LDH
---	---

Intermediäre Prognose (intermediate prognosis)

Nichtseminom (28%)

5-Jahres-PFÜ 75%

5-Jahres-ÜR 80%

Testis/ primär retroperitonealer Tumor und „intermediäre Marker“ und keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen	„intermediäre Marker“: AFP 1000 -10 000 ng/ml beta-HCG 1000-10 000 ng/ml (5000-50 000 IU/l) LDH 1,5 -10 x N
---	---

Seminom (10%)

5-Jahres-PFÜ 67%

5-Jahres-ÜR 72%

Jede Primärlokalisierung und nicht-pulmonale viszerale Metastasen (Leber, ZNS, Skelett, Intestinum)	AFP normal jedes β -HCG jedes LDH
--	---

Schlechte Prognose (poor prognosis)

Nichtseminom (16%)

Primärer mediastinaler Keimzelltumor oder Testis/ retroperitonealer Tumor mit nicht- pulmonalen viszeralen Metastasen (Leber, ZNS, Skelett, Intestinum) oder „ hohem Marker“	„hohe Marker“: AFP > 10 000ng/ml beta-HCG > 10 000ng/ml (50 000 IU/l) LDH > 10 x Normalwert
---	--

In der Gruppe mit intermediärer und schlechter Prognose muss mindestens 1 Laborparameter erfüllt sein.

1.8. Therapie

1.8.1. Ablatio testis und PE Gegenseite

Die Ablatio testis durch die hohe inguinale Semikastration stellt die Primärtherapie nach klinisch gestellter Verdachtsdiagnose dar (31, 45).

Sie dient sowohl kurativen als auch diagnostischen Zwecken, da die definitive Histologie des Tumors erst nach dessen Entfernung bestimmt werden kann (im Zweifel über die Dignität intraoperative Schnellschnittdiagnostik). Nur bei einer vitalen Bedrohung durch Metastasen erfolgt die Ablatio testis zu einem späteren Zeitpunkt. Wichtige Angaben, die dokumentiert werden sollten sind neben der Tumorseite, Tumorlokalisierung, der Tumorgöße und Hodendystopie auch die Tumorausbreitung. Für die weitere Therapieplanung entscheidend ist die Differenzierung zwischen Seminom und Nichtseminom und das Stadium des Tumors. Eine geplante Probeexzision aus dem kontralateralen Hoden sollte zeitgleich zur Ablatio testis erfolgen (45).

Eine organerhaltende Alternativtherapie zur Ablatio testis stellt die Enukleationsresektion bei strenger Indikation dar. Patienten mit synchron bilateralen, metachron kontralateralen Hodentumoren oder Solitärhoden, bei erhaltener Androgenproduktion haben so die Möglichkeit, bei entsprechend erfüllten Anforderungen an die Tumorlokalisierung und -größe, einer lebenslangen Androgensubstitution zu entgehen (82, 83). Im Anschluss an die Enukleation ist eine Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 20 Gy, in Fraktionen von 2 Gy an 5 aufeinander folgenden Tagen pro Woche zur Behandlung der TIN im Resthoden obligat (31, 84). Die Durchführung einer derartigen Behandlung sollte spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben (45).

Außer Acht lassen sollte man dabei nicht die Tatsache, dass der Verlust beider Hoden keinen lebensbedrohlichen Umstand darstellt.

1.8.2. Seminome

Stadium I

Grundsätzlich handelt es sich bei den Seminomen um sehr strahlensensible Tumoren mit einer Heilungsrate von annähernd 100% (2, 85), für deren Weiterbehandlung im Stadium I drei Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen:

1. Adjuvante Strahlentherapie zur Ablatio testis unter Hochvoltbedingungen mittels

Linearbeschleuniger mit einer Quantenenergie von 6-10 MeV und einer Gesamtdosis von 20 Gy innerhalb von zwei Wochen, mit einer Einzeldosis von 2 Gy an 5 Tagen pro Woche.

Das Bestrahlungsfeld orientiert sich nach den Lymphabflussgebieten (31, 86, 87). Bei diesem Vorgehen liegt das Rezidivrisiko bei 3-4%, die alle außerhalb des Zielvolumens liegen (88).

2. Eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin stellt mittlerweile eine echte Alternative zur Radiotherapie mit ähnlichen Überlebensraten dar (45, 71, 89, 90). Ein Unterschied besteht im Rezidivfall in der Lokalisation der Rezidive, die bei vorangegangener Radiatio eher im Bereich des Beckens und bei der Carboplatinmonotherapie vornehmlich im Bereich der retroperitonealen Lymphknoten auftreten. Als zusätzlicher Vorteil der Carboplatinmonotherapie sei noch die Reduktion des Auftretens von kontralateralen Hodentumoren erwähnt (91).

3. Als dritte Therapieoption steht dem Behandler die Surveillance zur Verfügung. Hierbei ist mit einem Rezidiv von 15-20 % zu rechnen. Somit sind 80% der Patienten schon mit einer alleinigen Ablatio austherapiert (92). Im Falle eines Rezidivs erfolgt die systemische Polychemotherapie. Mit dieser Strategie können Heilungsraten > 99% erzielt werden (2, 87).

Stadium IIA/B

In diesem Stadium des Seminoms ist die Bestrahlung die Standardtherapie, bei der auf der tumortragenden Seite neben den infradiaphragmalen, paraaortalen/parakavalen Lymphabflussgebieten die iliakalen Lymphknoten mit einbezogen werden. Für das Stadium IIB ist eine Anpassung der Feldgrenzen an die individuelle Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen unter Beachtung eines Sicherheitsabstandes von 1 bis 1,5cm zu den Metastasen notwendig (86). Bei gleicher Fraktionierung wie im Stadium I beträgt die Gesamtdosis im Stadium IIA 30 Gy und im Stadium IIB 36 Gy (2, 31, 71). Rezidivraten im Stadium IIA von 5% und im Stadium IIB von 11% geben Anlass in Studien zu prüfen, ob eine kombinierte Radio-/Chemotherapie helfen könnte, die Behandlungsergebnisse zu optimieren (36, 93, 94).

Die Carboplatin-Monotherapie bringt gegenüber der Radiatio in diesem Stadium keine Vorteile und ist vermutlich mit einem erhöhten Rezidivaufkommen verbunden (2, 94).

Stadium IIC/III

In den höheren Stadien ist die Chemotherapie der Strahlentherapie überlegen. Seminome sind nicht nur äußerst strahlensensibel, sondern reagieren auch sehr gut auf die Behandlung mit einer Chemotherapie, die aus drei Zyklen PEB (Cisplatin/ Etoposid/ Bleomycin) oder, bei Kontraindikation gegen Bleomycin, aus vier Zyklen PE (Cisplatin/ Etoposid) bestehen sollte (95, 96).

Das 5-Tagesprotokoll (amerikanisches Schema) ist aufgrund der geringeren Toxizität bei 4 Zyklen PE dem 3-Tagesprotokoll (englisches Schema) vorzuziehen. Es werden auf diesem Wege Heilungsraten von 80-90% erreicht (31).

Residuen werden beim Seminom unabhängig von der Größe zunächst nicht reseziert, sondern lediglich im Rahmen der Nachsorge bildgebend kontrolliert unter Einbezug der Tumormarker (2). Im Falle einer Verschlechterung wird die Salvagechemotherapie durchgeführt, die die Resektion und Radiotherapie gegebenenfalls einschließt.

Diese Patienten sollten in entsprechenden Zentren behandelt werden (2, 97).

Zur Beurteilung der Vitalität der Residuen scheint die Positronenemissionstomographie (PET) ab einer TumorgroÙe > 3cm zuverlässige Aussagen treffen zu können. Das könnte in Zukunft eine große diagnostische Hilfe darstellen, wenn es darum geht, eine Entscheidung hinsichtlich der operativen Entfernung der Residuen zu fällen. Mit dem Einsatz der üblichen bildgebenden Verfahren wie dem Röntgen-Thorax oder der Computertomographie, die lediglich eine morphologische Größenbestimmung ermöglichen, lässt sich das Aktivitätsrisiko des Tumors, das bei den Seminompatienten immerhin bei ca. 40% liegt, nicht einschätzen.

1.8.3. Nichtseminome

Stadium I

Für die Behandlung der Nichtseminompatienten stehen dem Urologen drei Therapieoptionen zur Verfügung, die alle eine Heilungsrate von 99% aufweisen (85).

17-30% der Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung retroperitoneale Lymphknotenmetastasen auf und sind damit eigentlich klinisch understaged. Im Falle einer vorliegenden vaskulären Invasion kommt es bei fast der Hälfte (48%) der Patienten im Krankheitsverlauf zu retroperitonealen oder pulmonalen Rezidiven. Nichtseminompatienten, deren Tumor allerdings keine Gefäßinvasion aufweist, entwickeln nur in 14 bis 22% der Fälle ein Rezidiv (2, 6, 45, 98).

Als erste Therapiemöglichkeit sei die „Surveillance“ für „low-risk“ Patienten genannt.

Der Vorteil liegt in dem Verzicht auf eine Operation. Im Falle eines Rezidivs ist für die Patienten dann jedoch eine Chemotherapie notwendig (3 Zyklen PEB). 78 bis 86% der Patienten sind aber bereits nach der Semikastration definitiv therapiert (31, 98).

„High-risk“ Patienten reduzieren über eine adjuvante Chemotherapie (2 Zyklen PEB) das Rezidivrisiko auf 3%. Für ca. die Hälfte der Patienten bedeutet dies allerdings eine Übertherapie mit den möglichen chemotherapieinduzierten Nebenwirkungen (Akuttoxizitäten, vorübergehender Fertilitätsverlust, Induktion von Zweittumoren, etc.).

Die dritte Behandlungsmöglichkeit ist durch die ejakulationsprotektive, retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) gegeben. Vorteilhaft ist hierbei das geringe Risiko, weitere retroperitoneale Lymphknotenmetastasen zu entwickeln. Das Risiko für die Entstehung von Lungenmetastasen bleibt jedoch mit ca. 8% bestehen. Weiterhin muss das operative Morbiditätsrisiko und der mögliche Ejakulationsverlust (6-8%) durch die RLA bedacht werden, das ebenfalls für den Patientenanteil von 78% bis 86 % besteht, die auch ohne Operation rezidivfrei geblieben wären (45, 99). Bei „low-risk“ Patienten sollte eine ejakulationsprotektive RLA nur dann durchgeführt werden, wenn vorab abgeklärt wurde, daß eine adjuvante Chemotherapie oder Surveillancetherapie für den Patienten nicht in Frage kommt. Auch „high-risk“ Patienten, die sich nicht für eine adjuvante Chemotherapie oder die Surveillancetherapie entscheiden konnten, gehen in 52% der Fälle mit einer

ejakulationsprotektiven RLA ein unnötiges operatives Morbiditätsrisiko ein. Eine geringere Morbidität im Vergleich zur nervschonenden RLA bringt die laparoskopische RLA zum Zwecke eines exakten Stagings mit sich. Vor allem stellt sie zur Surveillance eine interessante Alternative dar, da dem Patienten der psychologische Druck aufgrund des relativ hohen retroperitonealen Rezidivrisikos (17-30%) genommen wird, ohne bei dem jungen Mann eine lebenslange, große operative Narbe zu hinterlassen (2, 100). Eine Strahlentherapie als Behandlungsalternative kommt bei den Nichtseminomen, die nur wenig strahlensensibel sind, nicht in Frage.

Stadium IIA/B

Hier hängt die Therapieentscheidung maßgeblich von den Tumormarkern ab. Wenn diese erhöht sind, stellt die Chemotherapie (3x PEB) die Therapie der Wahl dar. Bei unauffälligen Tumormarkern steht die nervschonende RLA oder eine engmaschige Nachsorge im Abstand von 6 Wochen als Therapieoption zur Verfügung. Falls es unter dieser Nachsorge zu einer Progression kommt, sollte dann eine Chemotherapie erfolgen (3x PEB). Wenn sich bei der RLA ein positiver Befund zeigt, sollte eine adjuvante Chemotherapie (2x PEB) in Erwägung gezogen werden (88).

Die primär nervschonende RLA und adjuvante Chemotherapie als Therapieoption hat den großen Vorteil eines geringen Rezidivrisikos (bis ca. 7%), was dem Patienten sicherlich eine große psychologische Last und Sorge nimmt. Es bleiben aber die bekannten metastasenunabhängigen Nachteile wie das operative Morbiditätsrisiko (ca. 10%) und der mögliche Ejakulationsverlust (5 bis 32%) (2, 99).

Mit diesen Therapieoptionen können Heilungsraten bis zu 98% erreicht werden.

Stadium IIC/III

Die Therapie in den fortgeschrittenen Stadien erfolgt entsprechend der Prognosegruppeneinteilung „good“, „intermediate“ und „poor“ prognosis der IGCCCG.

Die primäre Chemotherapie stellt bei diesen Patienten die Therapie der Wahl dar.

Patienten mit guter Prognose erhalten demnach 3 Zyklen PEB oder alternativ 4 Zyklen PE, wobei die Behandlung mit 3 Zyklen PEB der Standard sein sollte (2, 96).

In der Patientengruppe mit intermediärer Prognose sollte die Gabe von 4 Zyklen PEB die Standardtherapie sein. Die Behandlung dieser Patienten sollte in speziellen Zentren erfolgen, um die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 80% weiter zu optimieren.

Liegt eine Zuordnung zur schlechten Prognosegruppe vor, empfiehlt sich als Standardtherapie die Behandlung mit vier Zyklen PEB oder alternativ vier Zyklen mit dem allerdings myelotoxischeren PEI. Eine primäre Hochdosischemotherapie kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht nachweisbar die Überlebensrate steigern und sollte daher lediglich im Rahmen von Studien zum Einsatz kommen (2, 31, 101).

Sollte es beim Nichtseminom nach der Chemotherapie zur kompletten Remission gekommen sein, kann auf eine RLA verzichtet werden. Zwingend erforderlich ist jedoch die operative Entfernung jeglicher, vorhandener Residuen >1cm, unter der Voraussetzung, daß dies die anatomischen Verhältnisse zulassen. Eine laparoskopische RLA nach Chemotherapie sollte außerhalb von Studien nicht erfolgen (2, 102-104). Ist der Anteil an vitalem Tumorgewebe in den operativ gewonnenen Residuen >10% kann eine weitere Chemotherapie sinnvoll sein. Kommt es allerdings zum Markeranstieg unter der Chemotherapie, ist an eine frühzeitige Hochdosistherapie zu denken. Findet sich nach einer second- oder third-line Chemotherapie vitales Tumorgewebe in den Residuen, erhöht eine weitere Chemotherapie die Überlebenschancen nicht (2, 96, 105, 106).

Bei zerebraler Metastasierung, von der im fortgeschrittenen Stadium bei 10% der Patienten ausgegangen werden kann, richtet sich die Überlebenschancen nach dem Zeitpunkt des Auftretens dieser Fernmetastasen (107). Ist die ZNS- Metastase bereits primär aufgetreten, kann über eine Kombination Chemotherapie/Strahlentherapie (parallel oder sequentiell) ein längerfristiges Überleben von immerhin 30 bis 40% erreicht werden (2, 31, 97).

1.8.4. TIN

Patienten mit einer nachgewiesenen TIN erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 70% innerhalb der folgenden sieben Jahre an einen Hodentumor, wenn diese unbehandelt bleibt. Die Standardtherapie bei einseitiger TIN ist die Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 20 Gy, aufgeteilt in 5 Fraktionen pro Woche von je 2 Gy (31, 84, 108). Sollte bei vorhandenem, gesundem Resthoden, dieser aufgrund der Streustrahlung gefährdet sein, stellt die Ablatio testis eine Alternativbehandlung dar. Bei vorhandener Restspermatogenese und bestehendem Kinderwunsch ist eine wait-and-see Strategie akzeptabel, optimale Patientencompliance vorausgesetzt. Die Therapie muss selbstverständlich bei diesen Patienten aus den anfangs genannten Gründen nachgeholt werden. Bei geplanter Chemotherapie eines extragonadalen Tumors und nachgewiesener ein- oder beidseitiger TIN, sollte die Strahlentherapie wegen Gefahr der Schädigung der Leydigzellen zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen, wenn nach Chemotherapie im, in diesem speziellen Falle zweifachen Kontrollbiopsat, noch eine TIN nachzuweisen ist (ca. 10% der Patienten) (2, 31, 76, 109).

1.9. Nachsorge

Hodentumoren gehören bei entsprechender, stadiengerechter Therapie zu den malignen Neoplasien mit einer hohen Heilungsrate. Da es sich bei den Hodentumorpatienten in aller Regel um junge Männer mit eventuell noch bestehendem Kinderwunsch handelt, sollte vor

jeglicher Therapie, die mit dem Verlust der Fertilität im Zusammenhang stehen kann, auf die Möglichkeit der Kryokonservierung des Ejakulats oder bei Azoospermie auf die Möglichkeit der testikulären Spermienextraktion (TESE) hingewiesen werden (31, 83, 110, 111). Auch sollte der Patient in intensiven Arzt/Patienten-Gesprächen über die unterschiedlichen Therapieoptionen aufgeklärt werden, und somit in die Entscheidung für eine Therapiestrategie einbezogen werden. Über eventuell eintretende chemotherapieinduzierte Nebenwirkungen sollte der Patient im Vorfeld aufgeklärt sein. Dazu gehören ein erhöhtes Infektionsrisiko durch Myelotoxizität (Cisplatin, Etoposid, Ifosamid, Vinblastin), Nephrotoxizität (besonders Cisplatin), Pneumotoxizität (Bleomycin: Letalität durch Lungenfibrose 1-2%), Neurotoxizität (Cisplatin, Etoposid: abhängig von der Gesamtdosis), eingeschränkte Fertilität und eher harmlose Nebenwirkungen wie Alopezie und Emesis (112-114). Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie, wie Übelkeit und Diarrhö sind medikamentös kurzfristig zu beeinflussen im Gegensatz zu Langzeittoxizitäten wie irreversibler Fertilitätsverlust ab einer Dosis von 1,5 Gy und erhöhter Ulkuszinzidenz (115, 116). Auch das zwei bis dreifach erhöhte Risiko, an einem therapieinduzierten Zweitkarzinom zu erkranken, ist bei den in der Regel sehr jungen Patienten nicht zu vernachlässigen (117, 118).

Die Nachsorge der Hodentumorpatienten nimmt, insbesondere in den ersten 5 Jahren nach Therapie, einen wichtigen Stellenwert ein (119).

Die Entscheidung darüber, wie engmaschig die Nachsorgeuntersuchungen sein sollten, hängt nicht nur von der Histologie und dem Stadium des Tumors ab, sondern sollte sich auch nach den vorangegangenen, eingeleiteten Therapien richten, die, wie oben erläutert, jeweils mehrere Optionen zulassen. Es ist einleuchtend, dass ein „Surveillance“-Patient gerade in den ersten beiden Jahren eine intensivere Nachsorgebetreuung benötigt, als ein Patient, bei dem therapeutisch die maximalen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden (2, 119). Der Einfluß der Nachsorgeintensität auf die Therapieergebnisse ist noch nicht abschließend untersucht. Routinemäßig sollten in den ersten drei Jahren nach Therapieabschluss Nachsorgeuntersuchungen vierteljährlich erfolgen, ab dem vierten Jahr dann halbjährlich. Routinemäßig beinhalten sie die gründliche, körperliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung des lokalen Befundes bei noch vorhandenem kontralateralen Hoden. Die apparative Diagnostik liefert mittels Sonographie, Röntgen-Thorax in zwei Ebenen und CT Abdomen/Thorax zusätzliche Informationen, um einerseits die Remission zu bestätigen oder im ungünstigeren Falle, ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen. Daneben ist die Bestimmung der Tumormarker im Rahmen der Nachsorge von großer Bedeutung.

Die Skelettszintigraphie und das CT-Schädel sollten nur bei entsprechender Indikation erfolgen. Eine Nachsorge über das 5. Jahr hinaus sollte, bedenkt man, dass Spätrezidive bis 15 Jahre nach Therapieende auftreten können, eine weitere Option sein (2, 6, 119). Da es sich bei den Hodentumorpatienten meist um recht junge Männer handelt, kommt auch der

therapieinduzierten Ausbildung von Zweitmalignomen eine gewisse Bedeutung zu (115, 117).

Aus volkswirtschaftlichen Gründen ist eine schnelle Wiedereingliederung des Patienten, der sich in diesem Lebensabschnitt meist im Zenit seiner beruflichen Leistungsfähigkeit befindet, in den privaten und beruflichen Alltag wünschenswert und in aller Regel auch bei Patienten im Frühstadium ohne weiteres nach zwei bis drei Monaten möglich (41, 120). Die Verordnung einer onkologischen Anschlussheilbehandlung sollte nach individuellen Kriterien und nicht in jedem Falle erfolgen (31).

2. Material und Methoden

2.1. Material

Grundlage für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit war die Auswertung der zur Verfügung stehenden Daten von 633 Hodentumorpatienten, die im Zeitraum von Dezember 1961 bis November 1997 an der Urologischen Klinik der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg behandelt wurden. Durch den Wandel in Diagnostik und Therapie im Behandlungszeitraum erschien eine Unterteilung der Gesamtpatienten in drei Untergruppen sinnvoll:

Gruppe 1:

therapiert bis zum 31.12.1983

Gruppe 2:

therapiert vom 01.01.1984 bis zum 31.12.1989

Gruppe 3:

therapiert ab dem 01.01.1990

Die Daten basierten auf der Analyse der entsprechenden Krankenakten und der Information der weiterbehandelnden, nachbetreuenden Ärzte, soweit diese zu ermitteln waren.

2.2. Methoden

In einer retrospektiven, deskriptiven Studie der vorhandenen Krankendaten fanden folgende Gesichtspunkte besondere Berücksichtigung:

1. Patientenaufkommen
2. Ätiologie
3. Symptomatologie
4. Altersverteilung und Tumorphistologie
5. Stadieneinteilung der Hodentumoren
6. Therapie in Bezug zum Stadium und zur Histologie
 - Therapie im Wandel der Zeit -
7. Rezidive und Überlebenszeiten
 - Rezidive und Überlebenszeiten im Wandel der Zeit -

Microsoft Excel in Verbindung mit dem Softwareprogramm WinSTAT für Excel und Microsoft Word unterstützten dabei die notwendigen Berechnungen für die Erstellung der Tabellen und Kurven. Die Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier berechnet, die für jeden Patienten einen eindeutig definierten Eintrittspunkt in die Studie sowie einen eindeutig

definierten Endpunkt der Beobachtungszeit durch Eintritt des definierten Ereignisses Tod berücksichtigte. Für die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier wurde der Anteil der Patienten „lost of follow up“, die also aus anderen Gründen als die durch das Ereignis bedingten aus der Studie ausschieden, berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenaufkommen

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 627 Patienten mit einem Hodentumor behandelt. Die Anzahl der zur Behandlung eines germinalen Hodentumors stationär aufgenommenen Patienten stieg im Beobachtungszeitraum bis einschließlich zum Jahr 1989 fast kontinuierlich an und nahm dann einen abnehmenden Verlauf.

Der Anteil der bis einschließlich 1989 stationär behandelten Patienten am Gesamtpatientengut lag bei 80% (siehe Abb. 3). Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 51 Monaten.

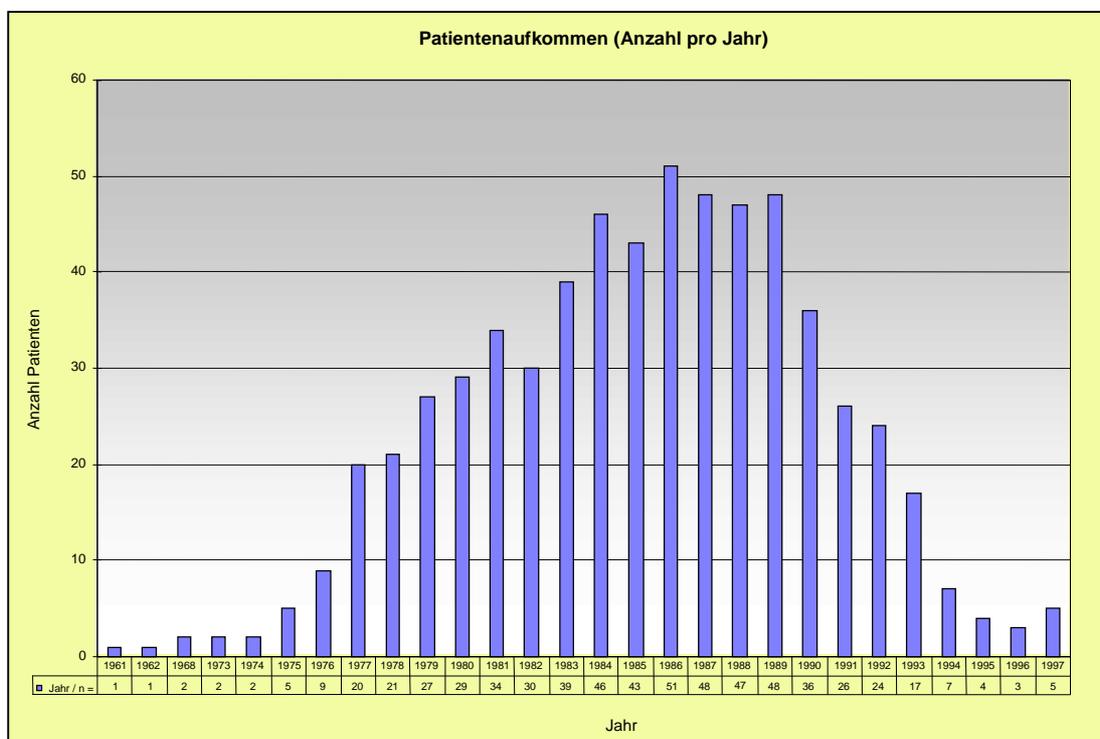


Abb. 3: Patientenaufkommen (Anzahl pro Jahr)

3.2. Ätiologie

Aus der Anamnese liessen sich für die Patienten folgende Aussagen zum gesicherten Risikofaktor **Maldescensus** machen:

Bei 7,7% (n=49) der Patienten kam es in der Vorgeschichte zu einem Maldescensus, der sich, bezogen auf den Hodentumor in 5,5% (n=35) auf der ipsilateralen Seite, in 0,5% (n=3) auf der kontralateralen und in 1,7% (n=11) beidseits befand. Für 17,9% (n=113) der Patienten konnte keine sichere Aussage getroffen werden, während bei 74,4% (n=471) in der Patientenanamnese kein Maldescensus diagnostiziert wurde (siehe Abb. 4).

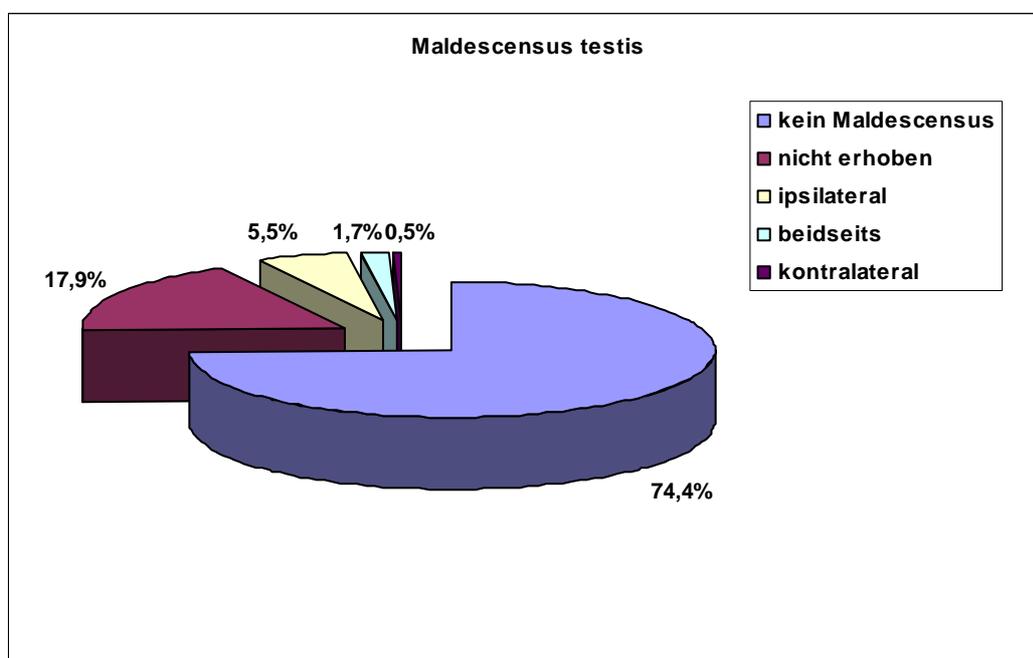


Abb. 4.: Häufigkeit und Verteilung Maldescensus

Die Therapie des Maldescensus wurde in ca. 80% der Fälle operativ und in etwa 8% konservativ durchgeführt. Bei einem Patientenanteil von 12% konnte dazu keine konkrete Aussage getroffen werden (siehe Abb. 5).

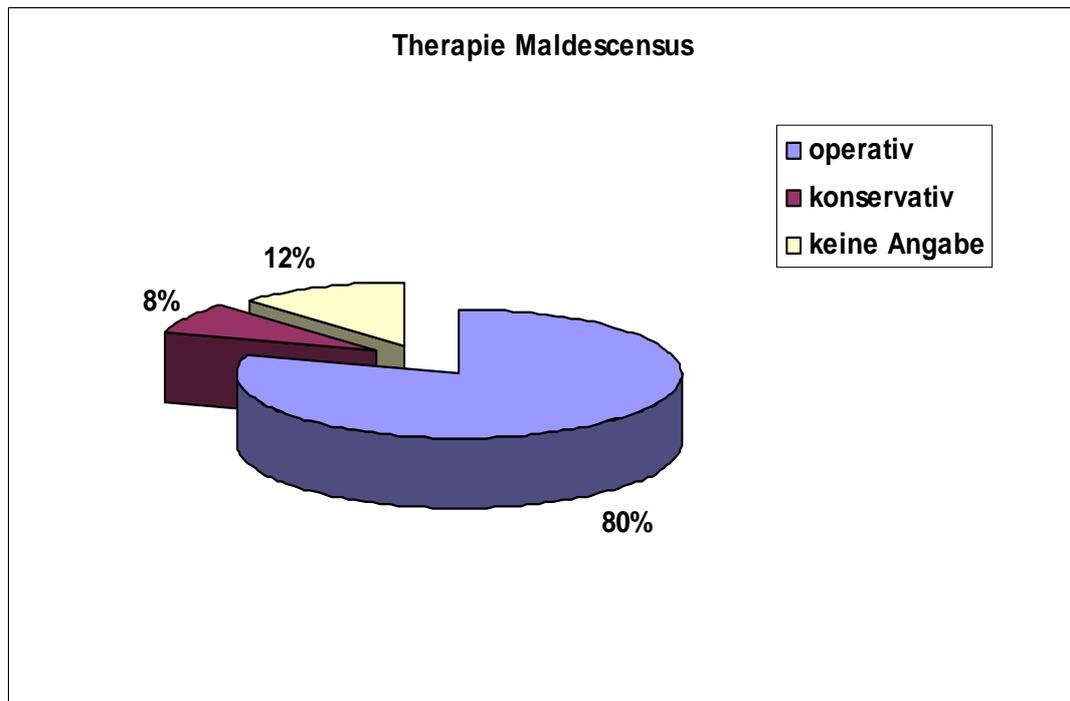


Abb. 5: Therapie des Maldescensus

Bezogen auf das **Alter bei Therapie des Maldescensus** konnte folgende Unterteilung vorgenommen werden: Jünger als 10 Jahre waren 43,2% (n=19) der Patienten, in 56,8% (n=25) der Fälle erfolgte die Therapie nach dem 10. Lebensjahr (siehe Abb. 6.). Bei 5 Patienten ließ sich das Alter bei Maldescensustherapie retrospektiv nicht ermitteln.

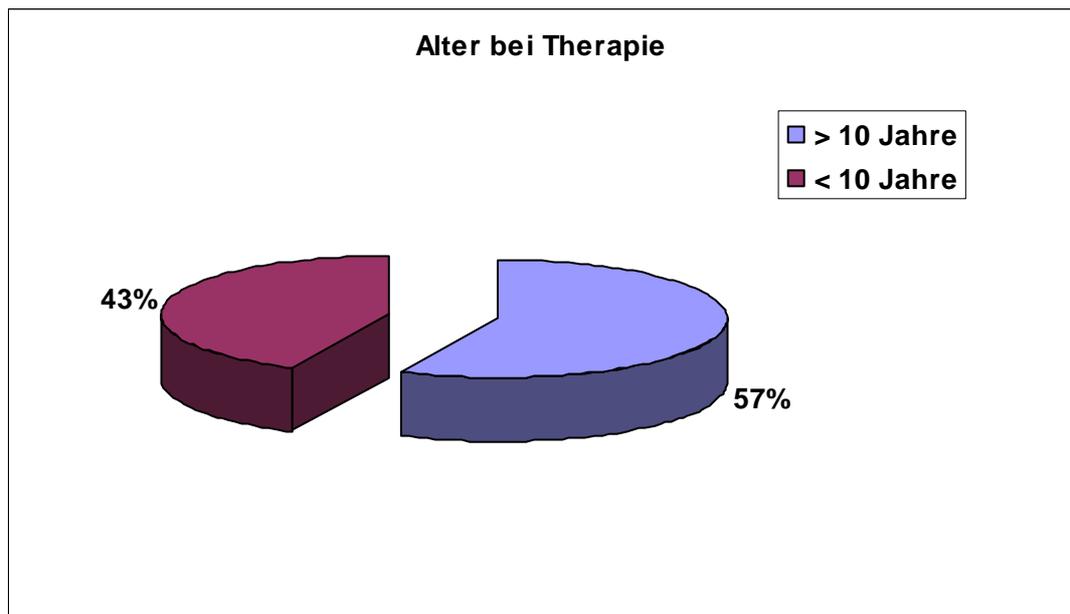


Abb. 6: Alter bei Therapie des Maldescensus

Abbildung 7 stellt graphisch die erfassten Daten dar, die bezüglich verschiedener **Voroperationen** am Hoden im Patientengut eruiert werden konnten.

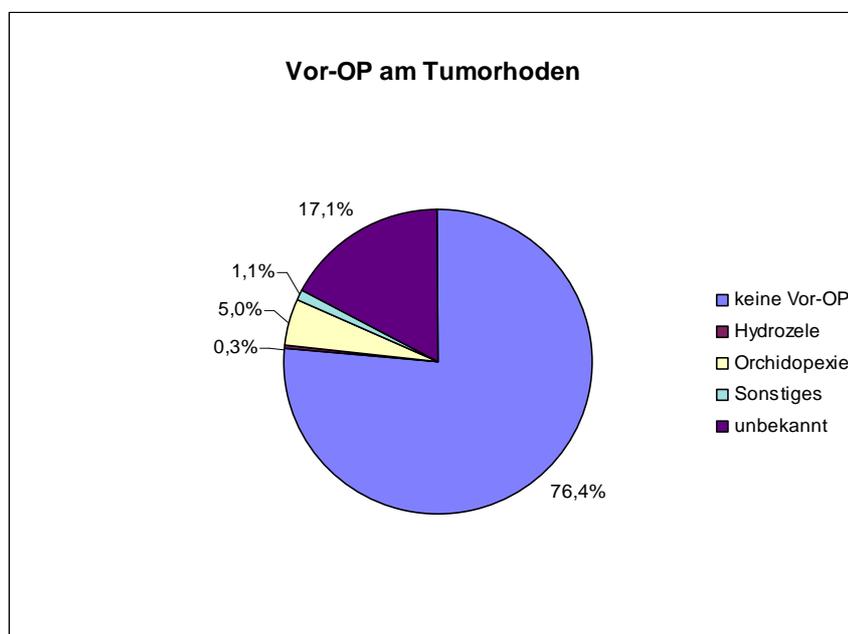


Abb. 7.: Voroperationen am Tumorhoden

Lediglich bei 3 Patienten konnte unter dem Gesichtspunkt des gesicherten Risikofaktors **gehäuftes innerfamiliäres Auftreten** von Hodenkarzinomen eine Zuordnung zu Verwandten 1. bzw. 2. Grades mit Hodentumoren erfolgen. Mit 83% gab der überwiegende Teil der Patienten an, keine nahen Verwandten mit einem Hodentumor zu haben.

3.3. Klinik

Im Rahmen der anamnestischen Angaben zur Symptomatologie wurde grundsätzlich zwischen der **lokalen** und der **metastatischen Symptomatik** differenziert.

Das von den betroffenen Patienten am häufigsten genannte Erstsymptom war dabei die Hodenschwellung. Aber auch eine veränderte Konsistenz des Hodens, Schmerzen oder ein Schweregefühl im betroffenen Hoden waren häufig genannte lokale Symptome, von denen der einzelne Patient mehrere Symptome gleichzeitig aufweisen konnte (siehe Abb. 8., Mehrfachbenennung möglich). Ein vorausgegangenes Trauma am Hoden gaben 32 Patienten an und eine Gynäkomastie wurde bei lediglich 5 Patienten diagnostiziert. Eine metastatische Symptomatologie fand sich im Patientengut vor allem in den regionären und metastatischen Lymphknoten sowie in der Lunge. Seltener kam es zu Symptomen im Bereich des Skeletts, des ZNS und der Leber (siehe Abb. 9.).

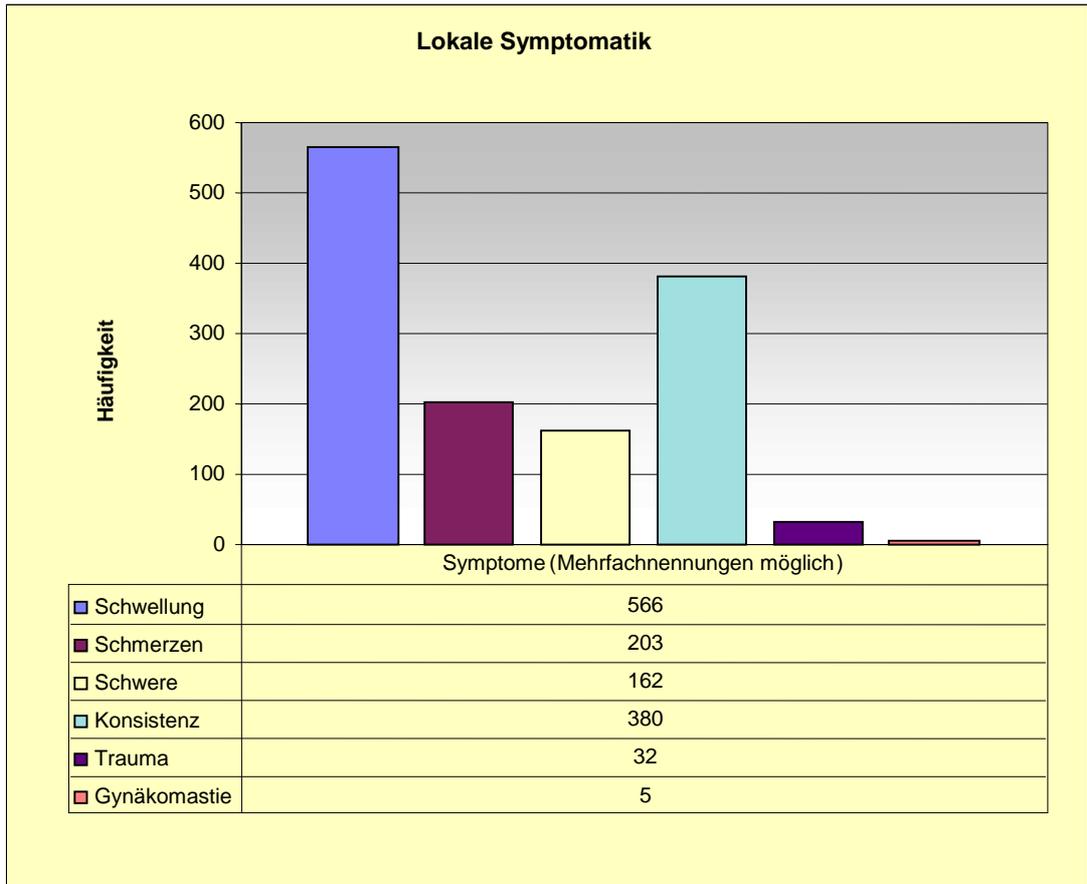


Abb. 8. Lokale Symptomatik

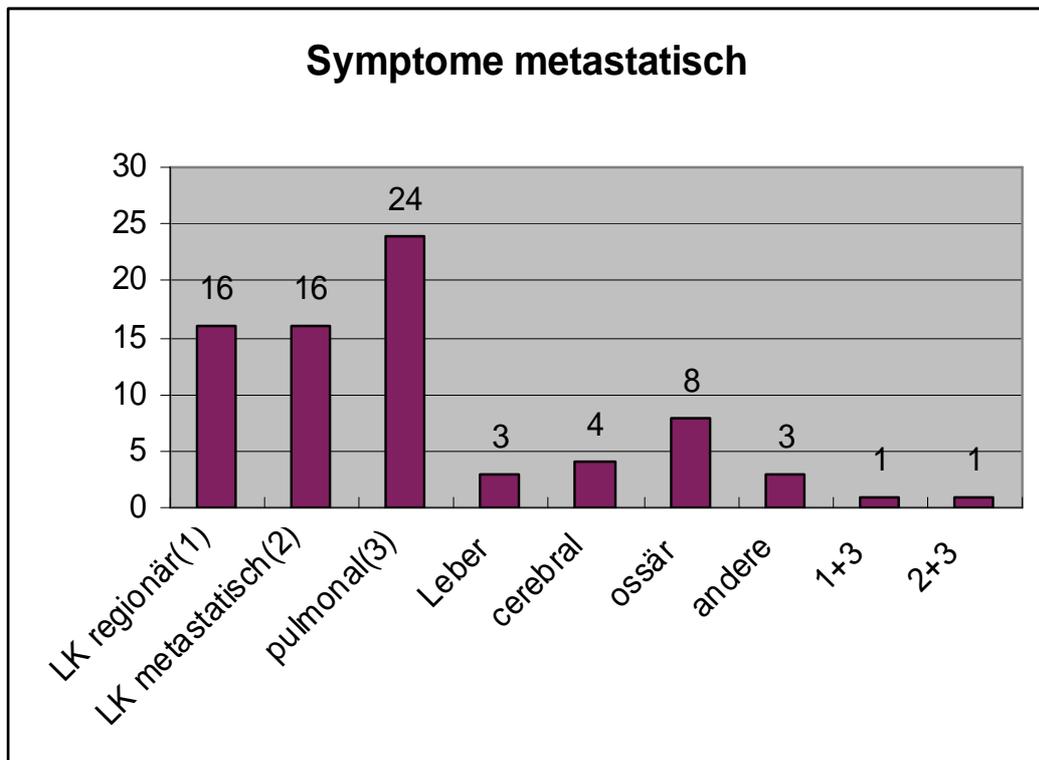


Abb. 9. Metastatische Symptomatik

3.4. Altersverteilung und Tumorhistologie

3.4.1. Altersverteilung bei Hodentumorpatienten

Die Altersspanne der 633 zur Auswertung kommenden Patienten erstreckte sich bei Diagnosestellung von 8 - 63 Jahren. Histologieunabhängig lag der Median bei 31 Jahren. Im Alter zwischen 20 und 35 Jahren befanden sich 61% (n=386) aller Patienten. Jünger als 20 Jahre waren 4,6% (n=29) und älter als 35 Jahre 34,4% (n=218). In die Gruppe der über 50jährigen fielen 4,4% (n=28) aller Patienten (siehe Abb. 10).

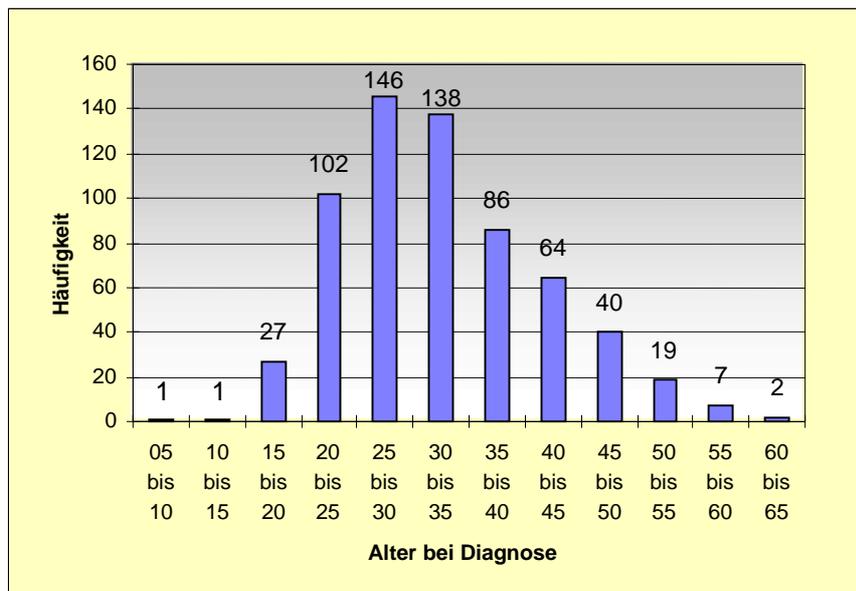


Abb. 10: Alter bei Diagnose (histologieunabhängig)

3.4.2. Histologieabhängige Altersverteilung

Beim Vergleich der beiden Kurven, die das Patientenaufkommen in Abhängigkeit vom Alter noch zusätzlich nach der Histologie Seminom/Nichtseminom unterschieden, liess sich ein steilerer Anstieg mit einem höheren Maximum in der Patientengruppe der Nichtseminome erkennen.

Die Kurve für die Seminompatien erfährt ihr Maximum nach einem späteren Anstieg, um dann im Gegensatz zum Kurvenverlauf der Nichtseminompatien flacher abzustiegen. Für die Seminompatien liess sich ein Altersgipfel zwischen 30 und 35 Jahren und für die Nichtseminompatien zwischen 25 und 30 Jahren festhalten, wobei 22,2% (n=52) der Seminompatien zwischen 30 und 35 Jahre alt waren und 28% (n=108) der Nichtseminompatien sich in die Altersstufe der 25-30jährigen einordnen liessen (siehe Abb. 11).

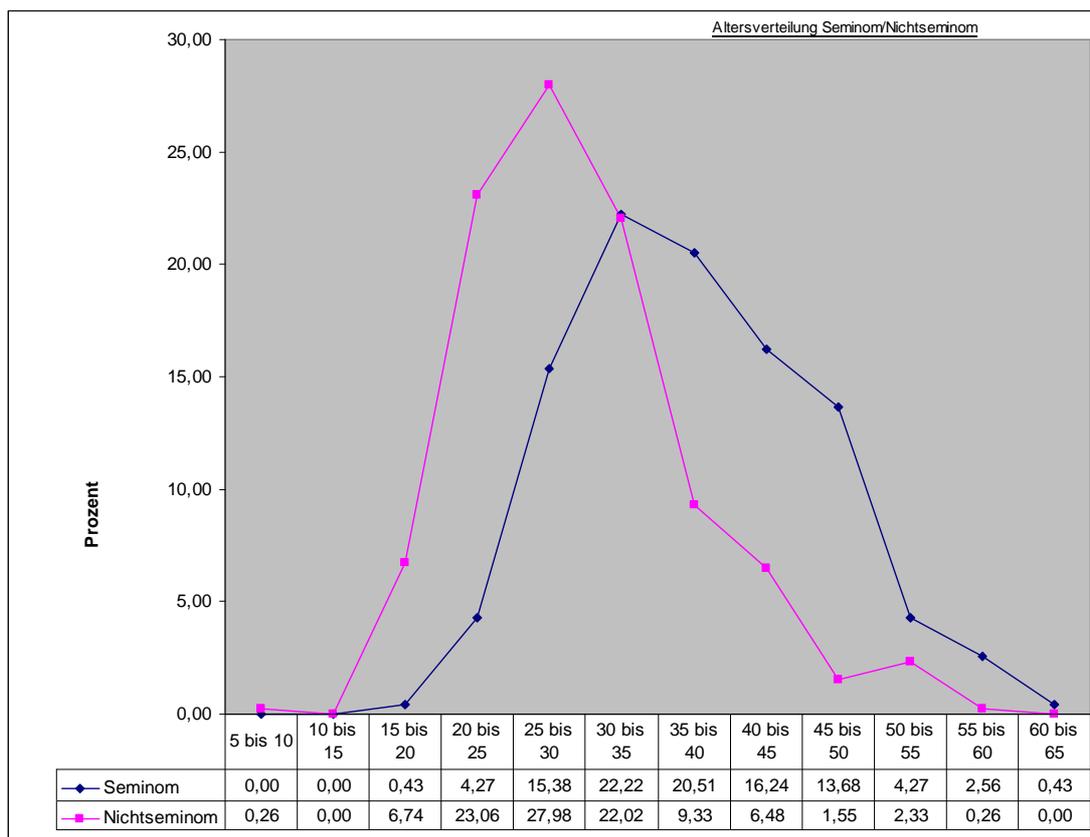


Abb. 11: Altersverteilung Seminom/Nichtseminom

Bei 13 Patienten konnte die histologische Zuordnung retrospektiv nicht mehr erhoben werden.

3.4.3. Seitenlokalisation

Einen Überblick über die Seitenlokalisation der Hodentumoren gibt die Abbildung 12.

50% aller Patienten entwickelten auf der rechten Seite und 48% auf der linken Seite einen Hodentumor. Bei 1% der Fälle trat ein bilateraler Hodentumor auf (siehe Abb. 12).

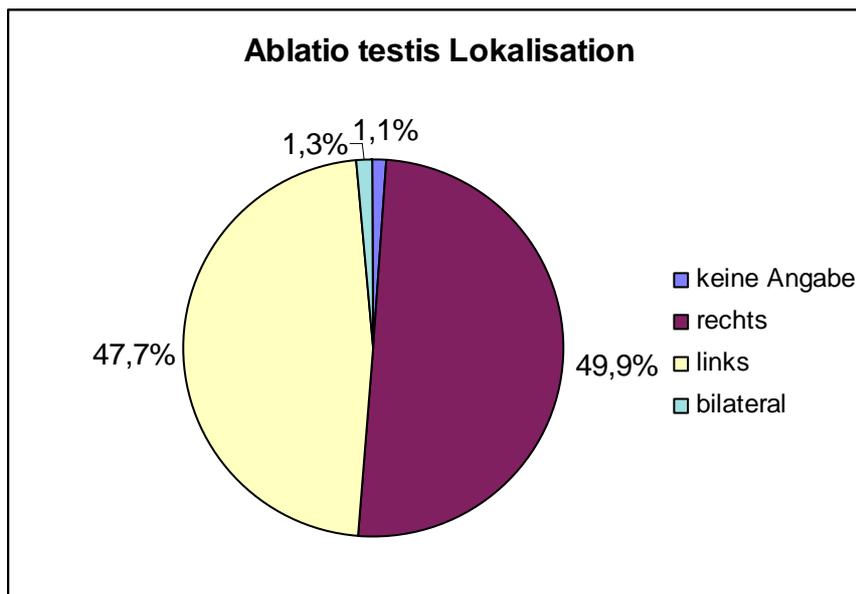


Abb. 12: Seitenlokalisierung

3.4.4. Histologie insgesamt

Für die histologische Sicherung der Hodentumoren wurde der Grossteil der Semikastrationspräparate am Institut für Pathologische Anatomie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg histologisch aufbereitet. Für Patienten, die von anderen Kliniken zur Weiterbehandlung überwiesen wurden, lag eine alio loco gesicherte Histologie vor. Lediglich bei 13 Patienten konnte retrospektiv keine gesicherte histologische Zuordnung erfolgen. Es entwickelten somit 234 Patienten (37%) ein Seminom und 386 Patienten (61%) ein Nichtseminom (siehe Abb. 13.).

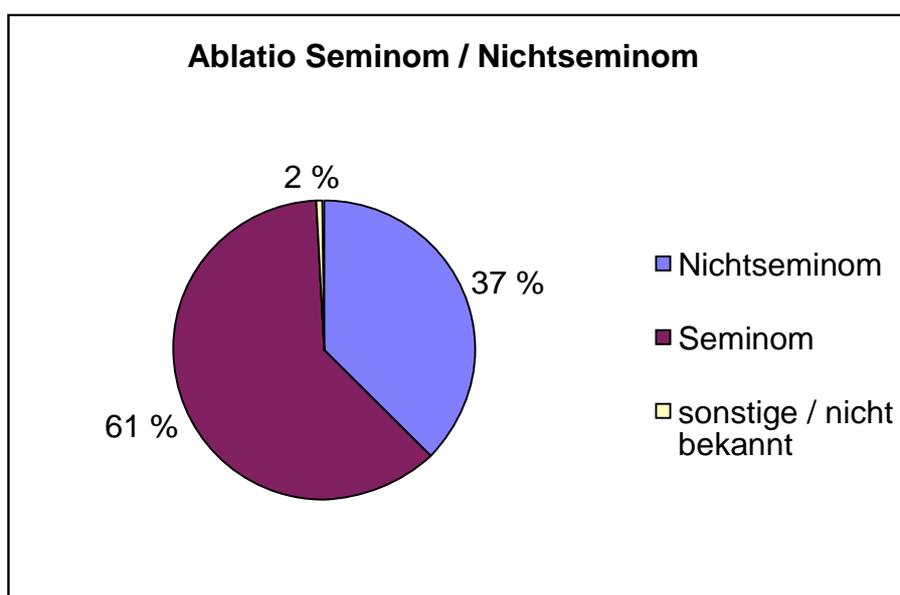


Abb. 13: Histologie Seminom / Nichtseminom

3.4.5. Histologie Nichtseminome

Betrachtet man nun die Nichtseminompatienten (Abb. 14), ergab sich für diese Patienten folgende Häufigkeitsverteilung: ein reines embryonales Karzinom fand sich in 2% (n=8) der Fälle; zur Diagnose Dottersacktumor kam es in 11% (n=42) der Fälle; ein Teratom ergab sich bei 2% (n=8); ein Chorionkarzinom wurde bei 24% (n=93) der Fälle gefunden und die Kombinationstumoren nehmen mit 61% (n=235) den grössten Teil der Nichtseminome ein.

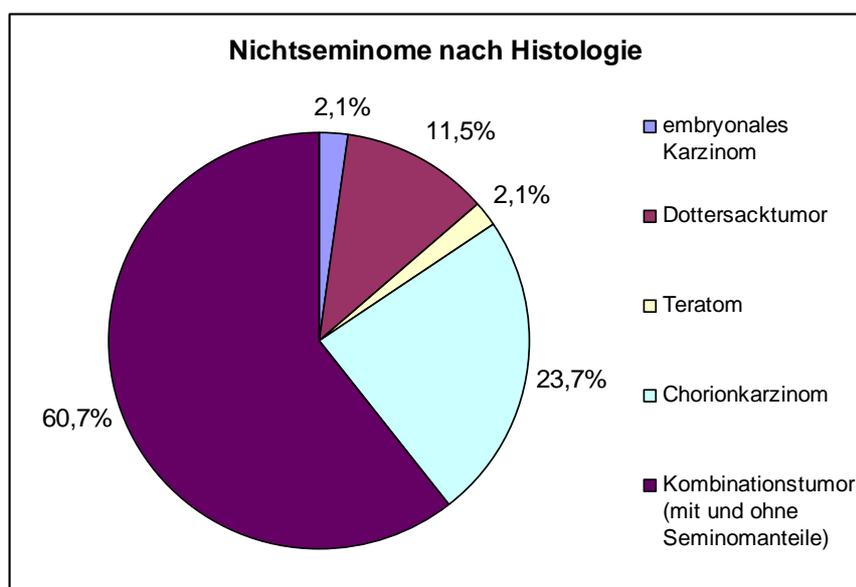


Abb. 14: Histologie der Nichtseminome

3.5. Stadieneinteilung

Der histologischen Sicherung des Tumors folgte die Zuordnung in ein Tumorstadium entsprechend der Stadieneinteilung nach Lugano. Die apparative Diagnostik in Form der Sonographie (seit Mitte der achtziger Jahre) des Hodens und des Retroperitoneums, der Computertomographie (seit Anfang der achtziger Jahre) des Thorax, Abdomens und Cerebrum und das Thoraxröntgen in 2 Ebenen kamen dabei zur Anwendung. Die Szintigraphie kam nur bei besonderer Fragestellung zum Einsatz. Vor Einführung der Sonographie und der Computertomographie unterstützten das Ausscheidungsurogramm und die bipedale Lymphographie die Ausbreitungsdiagnostik.

Neben den allgemeinen Laborparametern wurden seit 1982 auch AFP und beta-HCG bestimmt. Vor dieser Zeit kam für die beta-HCG-Bestimmung lediglich der Gravimuntest zur Anwendung.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich 45% aller Patienten im Stadium I. Allerdings hatten bereits 51% der Hodentumorpatienten Metastasen entwickelt. Fernmetastasen liessen sich in 18% der Fälle diagnostizieren (siehe Abb. 15).

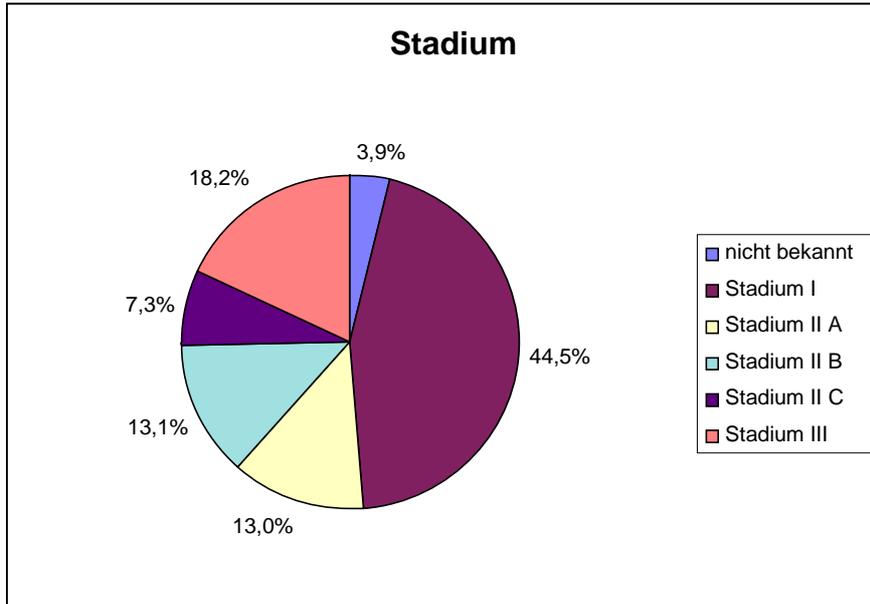


Abb. 15: Stadieneinteilung nach Lugano (histologieunabhängig)

Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Stadieneinteilung der Hodentumorpatienten in Abhängigkeit von der Histologie. Während sich 68% (n=159) der Seminompatienten im Stadium I befanden, konnten bei den Nichtseminompatienten nur 31% (n=121) dem Stadium I zugeordnet werden. Im Stadium III hingegen fanden sich 5% (n=11) der Seminompatienten und bereits 27% (n=103) der Nichtseminompatienten.

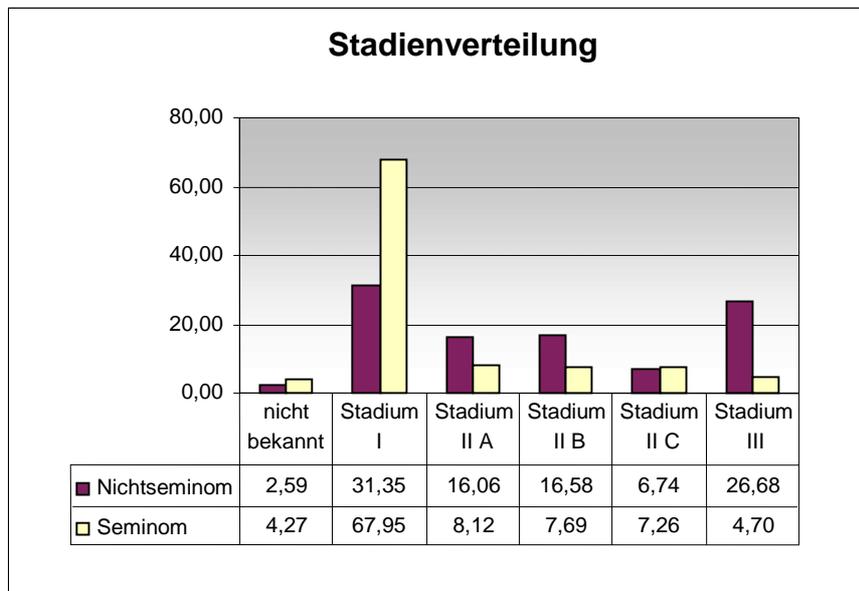


Abb. 16: Stadieneinteilung Seminom/ Nichtseminom nach Lugano

10 Nichtseminompatienten und 10 Seminompatienten konnten retrospektiv keinem Stadium zugeordnet werden.

3.6. Therapie in Bezug zum Stadium und zur Histologie

- Therapie im Wandel der Zeit –

Die unterschiedlichen histologischen Befunde Seminom/Nichtseminom und deren Zugehörigkeit zu verschiedenen Stadien erforderten grundsätzlich unterschiedliche Therapien.

Da sich die Behandlungsmöglichkeiten des Hodentumors unter dem Aspekt der Diagnostik und Therapie in dem Zeitraum von 1961-1997 jedoch einem wesentlichen Wandel unterzogen, erschien es sinnvoll, die Patienten in Gruppen einzuteilen.

Die Zugehörigkeit zur ersten Gruppe beinhaltet all die Seminompatienten, die bis zum 31.12.1983 primär therapiert wurden (88 Patienten). Der Behandlungszeitraum der zweiten Gruppe erstreckt sich vom 01.01.1984 bis zum 31.12.1989 (98 Patienten).

Abschliessend bilden die Patienten, die ab dem 01.01. 1990 eine Primärtherapie erhielten die dritte Gruppe (48 Patienten).

Die Patienten mit der Diagnose Seminom nach Ablatio testis wurden in der Gruppe bis 1983 zu 42,1% (n=37) mit einer RLA und zu 16% (n=14) mit einer Radiatio therapiert, aber auch weitere verschiedene Kombinationsmöglichkeiten kamen zur Anwendung.

Ab 1984 stand die Radiatio dann mit einem Anteil von 75,5% (n=74) bis 1989 und mit 66,7 % (n=32) ab 1990 im Vordergrund, die in der Radiologischen Klinik der Medizinischen Akademie Magdeburg durchgeführt wurde. Ab 1990 kam der Chemotherapie mit 25% (n=12) eine grössere Bedeutung in der Therapie zu.

Eine detaillierte Auflistung der zur Anwendung gekommenen Therapien nach Ablatio bei den Seminompatienten in Abhängigkeit von der Zeit ist mit der Abb. 17. gegeben.

Die Abb. 18.-20. geben einen Überblick der weiterführenden Therapien nach Ablatio beim Seminompatienten in den entsprechenden Behandlungszeiträumen in Abhängigkeit vom jeweiligen Stadium.

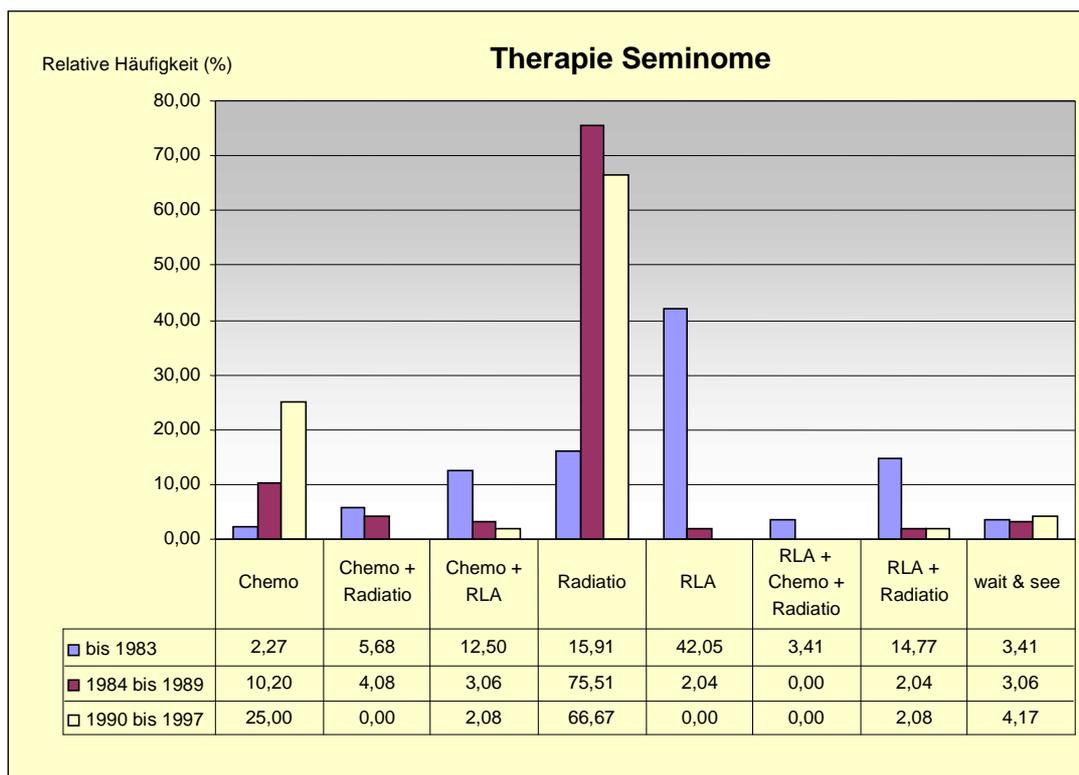


Abb.17a: Weiterführende Therapien nach Ablatio bei Seminompatienten im Wandel der Zeit

	Häufigkeit	Prozent	Prozent kumuliert
<i>bis 1983</i>	88	37,61	37,61
Chemo	2	2,27	2,27
Chemo + Radiatio	5	5,68	7,95
Chemo + RLA	11	12,50	20,45
Radiatio	14	15,91	36,36
RLA	37	42,05	78,41
RLA + Chemo + Radiatio	3	3,41	81,82
RLA + Radiatio	13	14,77	96,59
wait & see	3	3,41	100,00
<i>1984 bis 1989</i>	98	41,88	79,49
Chemo	10	10,20	10,20
Chemo + Radiatio	4	4,08	14,29
Chemo + RLA	3	3,06	17,35
Radiatio	74	75,51	92,86
RLA	2	2,04	94,90
RLA + Chemo + Radiatio	0	0,00	94,90
RLA + Radiatio	2	2,04	96,94
wait & see	3	3,06	100,00
<i>1990 bis 1997</i>	48	20,51	100,00
Chemo	12	25,00	25,00
Chemo + Radiatio	0	0,00	25,00
Chemo + RLA	1	2,08	27,08
Radiatio	32	66,67	93,75
RLA	0	0,00	93,75
RLA + Chemo + Radiatio	0	0,00	93,75
RLA + Radiatio	1	2,08	95,83
wait & see	2	4,17	100,00

Abb. 17b: Weiterführende Therapien nach Ablatio bei Seminompatienten im Wandel der Zeit

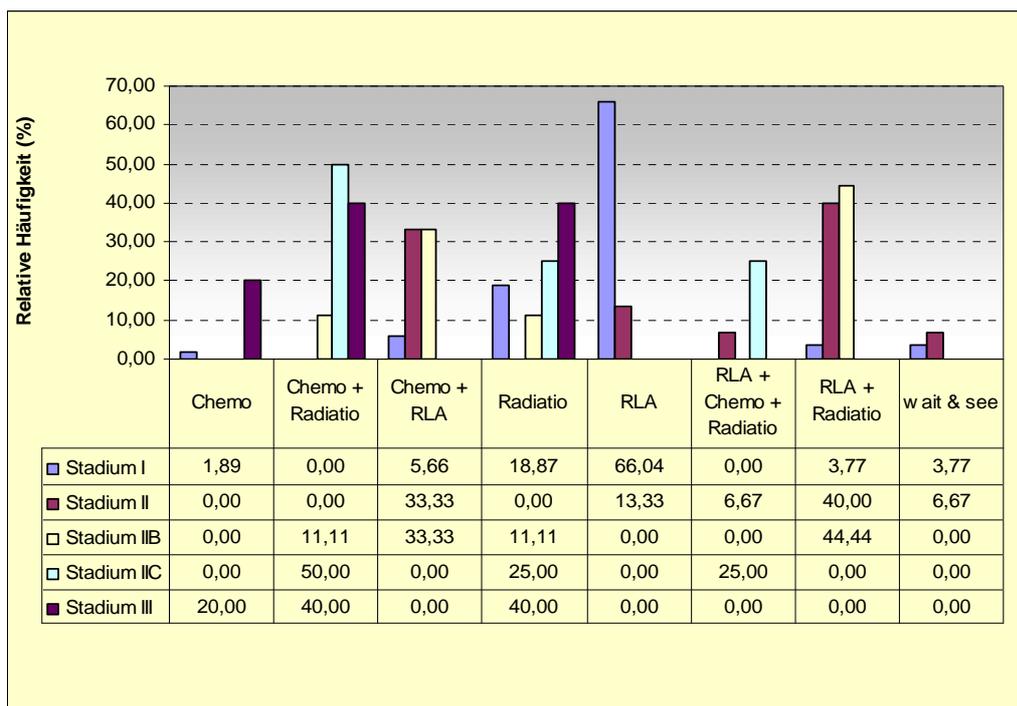


Abb. 18a: Weiterführende Therapien nach Ablatio stadienabhängig bis 31.12.1983 (Seminome)

	Häufigkeit	Prozent	Prozent kumuliert
Stadium I	53	61,63	61,63
Chemo	1	1,89	1,89
Chemo + Radiatio	0	0,00	1,89
Chemo + RLA	3	5,66	7,55
Radiatio	10	18,87	26,42
RLA	35	66,04	92,45
RLA + Chemo + Radiatio	0	0,00	92,45
RLA + Radiatio	2	3,77	96,23
wait & see	2	3,77	100,00
Stadium II	15	17,44	79,07
Chemo	0	0,00	0,00
Chemo + Radiatio	0	0,00	0,00
Chemo + RLA	5	33,33	33,33
Radiatio	0	0,00	33,33
RLA	2	13,33	46,67
RLA + Chemo + Radiatio	1	6,67	53,33
RLA + Radiatio	6	40,00	93,33
wait & see	1	6,67	100,00
Stadium IIB	9	10,47	89,53
Chemo	0	0,00	0,00
Chemo + Radiatio	1	11,11	11,11
Chemo + RLA	3	33,33	44,44
Radiatio	1	11,11	55,56
RLA	0	0,00	55,56
RLA + Chemo + Radiatio	0	0,00	55,56
RLA + Radiatio	4	44,44	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium IIC	4	4,65	94,19
Chemo	0	0,00	0,00
Chemo + Radiatio	2	50,00	50,00
Chemo + RLA	0	0,00	50,00
Radiatio	1	25,00	75,00
RLA	0	0,00	75,00
RLA + Chemo + Radiatio	1	25,00	100,00
RLA + Radiatio	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium III	5	5,81	100,00
Chemo	1	20,00	20,00
Chemo + Radiatio	2	40,00	60,00
Chemo + RLA	0	0,00	60,00
Radiatio	2	40,00	100,00
RLA	0	0,00	100,00
RLA + Chemo + Radiatio	0	0,00	100,00
RLA + Radiatio	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00

Abb. 18b: Weiterführende Therapien nach Ablatio stadienabhängig bis 31.12.1983 (Seminome)

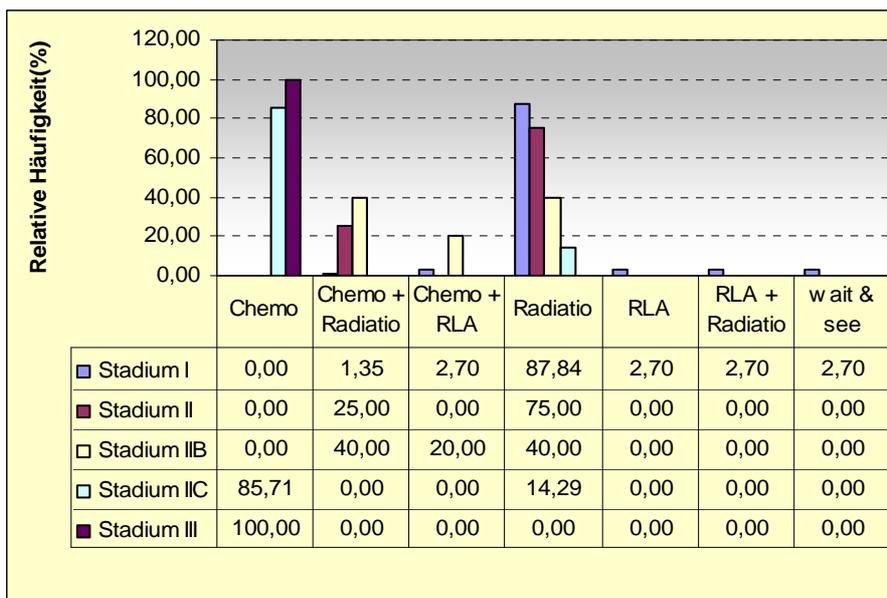


Abb. 19a: Weiterführende Therapien nach Ablatio stadienabhängig 1984-1989 (Seminome)

	Häufigkeit	Prozent	Prozent kumuliert
Stadium I	74	79,57	79,57
Chemo	0	0,00	0,00
Chemo + Radiatio	1	1,35	1,35
Chemo + RLA	2	2,70	4,05
Radiatio	65	87,84	91,89
RLA	2	2,70	94,59
RLA + Radiatio	2	2,70	97,30
wait & see	2	2,70	100,00
Stadium II	4	4,30	83,87
Chemo	0	0,00	0,00
Chemo + Radiatio	1	25,00	25,00
Chemo + RLA	0	0,00	25,00
Radiatio	3	75,00	100,00
RLA	0	0,00	100,00
RLA + Radiatio	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium IIB	5	5,38	89,25
Chemo	0	0,00	0,00
Chemo + Radiatio	2	40,00	40,00
Chemo + RLA	1	20,00	60,00
Radiatio	2	40,00	100,00
RLA	0	0,00	100,00
RLA + Radiatio	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium IIC	7	7,53	96,77
Chemo	6	85,71	85,71
Chemo + Radiatio	0	0,00	85,71
Chemo + RLA	0	0,00	85,71
Radiatio	1	14,29	100,00
RLA	0	0,00	100,00
RLA + Radiatio	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium III	3	3,23	100,00
Chemo	3	100,00	100,00
Chemo + Radiatio	0	0,00	100,00
Chemo + RLA	0	0,00	100,00
Radiatio	0	0,00	100,00
RLA	0	0,00	100,00
RLA + Radiatio	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00

Abb. 19b: Weiterführende Therapien nach Ablatio stadienabhängig 1984-1989 (Seminome)

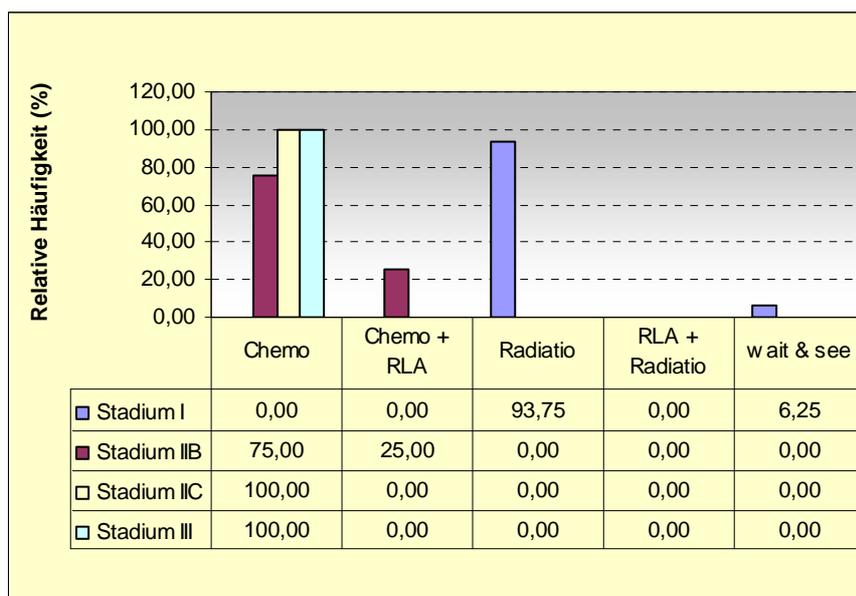


Abb. 20a: Weiterführende Therapien nach Ablatio stadienabhängig ab 1990 (Seminome)

	Häufigkeit	Prozent	Prozent kumuliert
Stadium I	32	71,11	71,11
Chemo	0	0,00	0,00
Chemo + RLA	0	0,00	0,00
Radiatio	30	93,75	93,75
RLA + Radiatio	0	0,00	93,75
wait & see	2	6,25	100,00
Stadium IIB	4	8,89	80,00
Chemo	3	75,00	75,00
Chemo + RLA	1	25,00	100,00
Radiatio	0	0,00	100,00
RLA + Radiatio	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium IIC	6	13,33	93,33
Chemo	6	100,00	100,00
Chemo + RLA	0	0,00	100,00
Radiatio	0	0,00	100,00
RLA + Radiatio	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium III	3	6,67	100,00
Chemo	3	100,00	100,00
Chemo + RLA	0	0,00	100,00
Radiatio	0	0,00	100,00
RLA + Radiatio	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00

Abb. 20b: Weiterführende Therapien nach Ablatio stadienabhängig ab 1990 (Seminome)

Auch die Nichtseminompatienten wurden bei der Betrachtung der unterschiedlichen weiterführenden Therapien nach Ablatio den oben erläuterten drei zeitabhängigen Gruppen zugeordnet (Abb.21). Des weiteren wurden die in zeitlicher Abhängigkeit gebildeten Patientengruppierungen der Nichtseminompatienten nach Stadien getrennt und die dann erfolgten Therapien aufgezeigt (siehe Abb. 22.-24.). Die Kombination aus Chemotherapie

und RLA stand dabei immer im Vordergrund. Insbesondere in den höheren Stadien wie IIC und III gewann die alleinige Chemotherapie dann an Bedeutung.

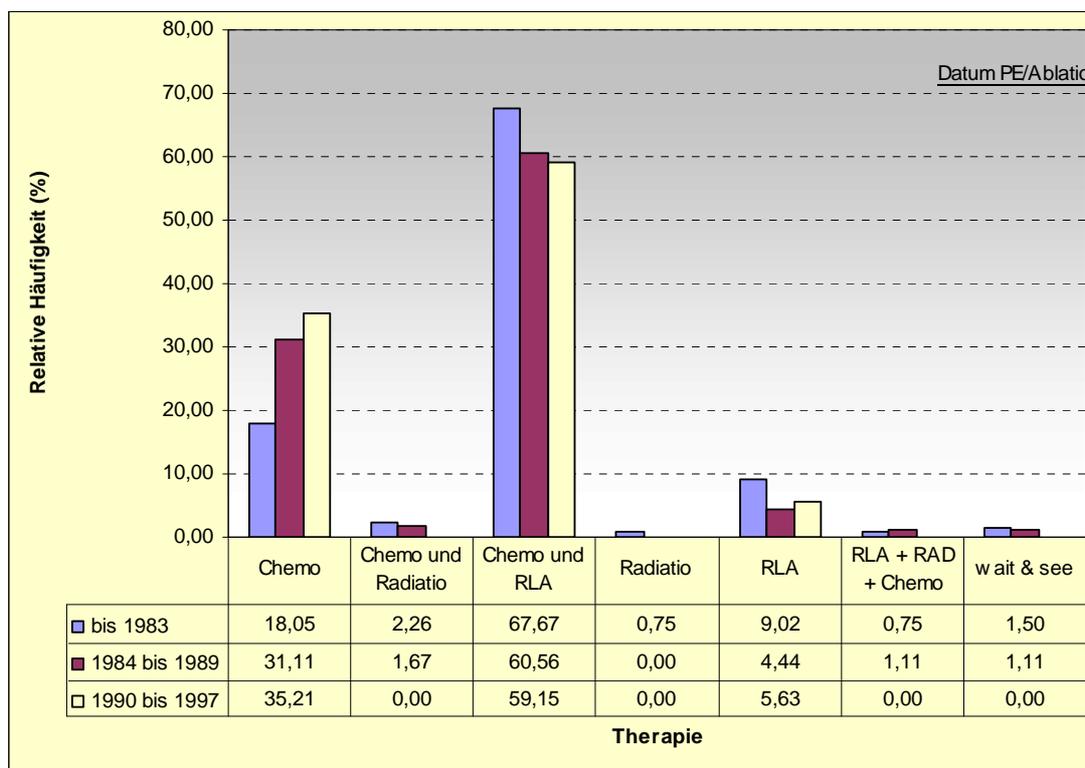


Abb. 21a: Weiterführende Therapien nach Ablatio bei Nichtseminompatienten im Wandel der Zeit

	Häufigkeit	Prozent	Prozent kumuliert
bis 1983	133	34,64	34,64
Chemo	24	18,05	18,05
Chemo und Radiatio	3	2,26	20,30
Chemo und RLA	90	67,67	87,97
Radiatio	1	0,75	88,72
RLA	12	9,02	97,74
RLA + RAD + Chemo	1	0,75	98,50
wait & see	2	1,50	100,00
1984 bis 1989	180	46,88	81,51
Chemo	56	31,11	31,11
Chemo und Radiatio	3	1,67	32,78
Chemo und RLA	109	60,56	93,33
Radiatio	0	0,00	93,33
RLA	8	4,44	97,78
RLA + RAD + Chemo	2	1,11	98,89
wait & see	2	1,11	100,00
1990 bis 1997	71	18,49	100,00
Chemo	25	35,21	35,21
Chemo und Radiatio	0	0,00	35,21
Chemo und RLA	42	59,15	94,37
Radiatio	0	0,00	94,37
RLA	4	5,63	100,00
RLA + RAD + Chemo	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00

Abb. 21b: Weiterführende Therapien nach Ablatio bei Nichtseminompatienten im Wandel der Zeit

Bei zwei Nichtseminompatienten im Stadium III wurde nach Ablatio keinerlei Therapie mehr durchgeführt. Aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsverlaufes mit multipler Metastasierung verstarben die Patienten tumorbedingt kurz nach Ablatio.

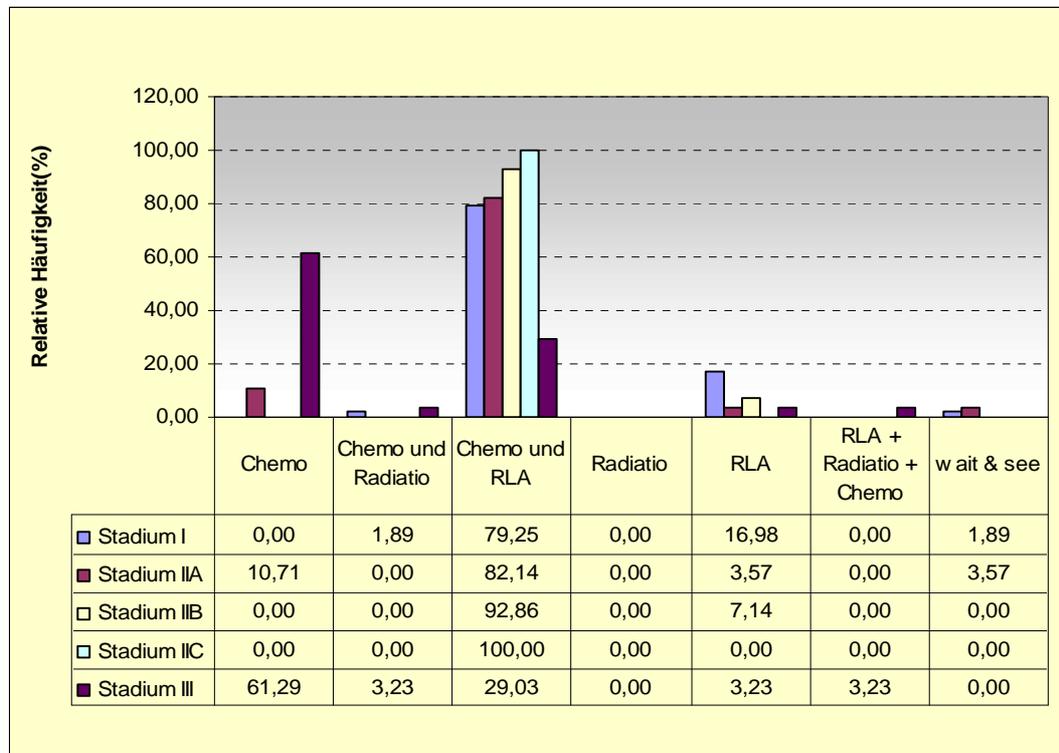


Abb. 22a: Weiterführende Therapie nach Ablatio stadienabhängig bis 1983 (Nichtseminompatienten)

	Häufigkeit	Prozent	Prozent kumuliert
Stadium I	53	41,73	41,73
Chemo	0	0,00	0,00
Chemo und Radiatio	1	1,89	1,89
Chemo und RLA	42	79,25	81,13
Radiatio	0	0,00	81,13
RLA	9	16,98	98,11
RLA + Radiatio + Chemo	0	0,00	98,11
wait & see	1	1,89	100,00
Stadium IIA	28	22,05	63,78
Chemo	3	10,71	10,71
Chemo und Radiatio	0	0,00	10,71
Chemo und RLA	23	82,14	92,86
Radiatio	0	0,00	92,86
RLA	1	3,57	96,43
RLA + Radiatio + Chemo	0	0,00	96,43
wait & see	1	3,57	100,00
Stadium IIB	14	11,02	74,80
Chemo	0	0,00	0,00
Chemo und Radiatio	0	0,00	0,00
Chemo und RLA	13	92,86	92,86
Radiatio	0	0,00	92,86
RLA	1	7,14	100,00
RLA + Radiatio + Chemo	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium IIC	1	0,79	75,59
Chemo	0	0,00	0,00
Chemo und Radiatio	0	0,00	0,00
Chemo und RLA	1	100,00	100,00
Radiatio	0	0,00	100,00
RLA	0	0,00	100,00
RLA + Radiatio + Chemo	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium III	31	24,41	100,00
Chemo	19	61,29	61,29
Chemo und Radiatio	1	3,23	64,52
Chemo und RLA	9	29,03	93,55
Radiatio	0	0,00	93,55
RLA	1	3,23	96,77
RLA + Radiatio + Chemo	1	3,23	100,00
wait & see	0	0,00	100,00

Abb. 22b: Weiterführende Therapie nach Ablatio stadienabhängig bis 1983 (Nichtseminompatienten)

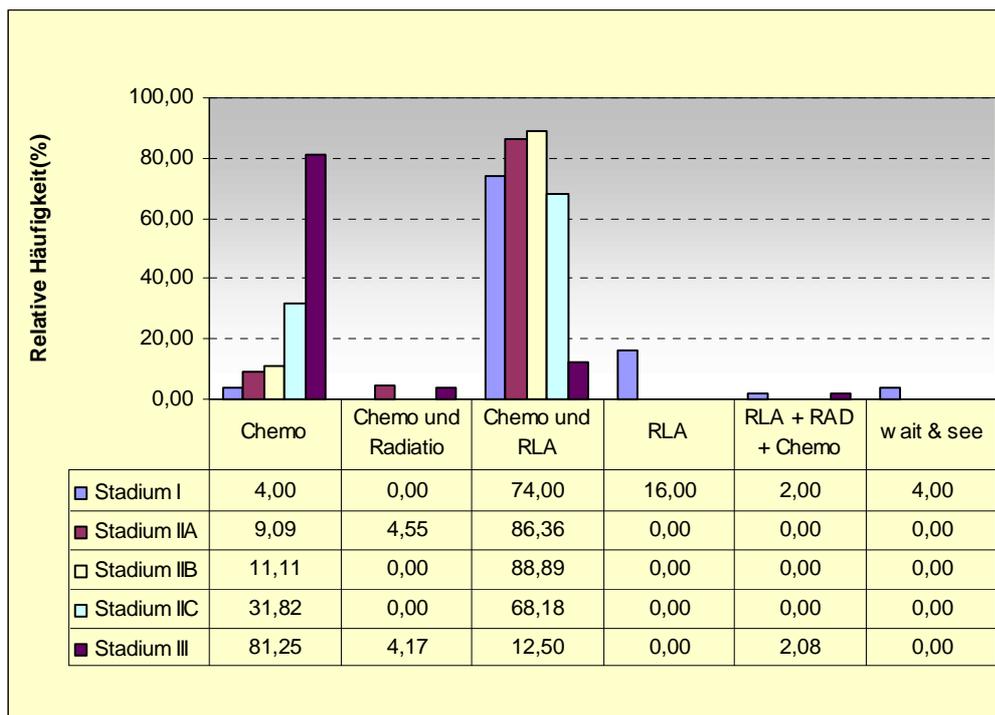


Abb. 23a: Weiterführende Therapie nach Ablatio stadienabhängig 1984-1989 (Nichtseminome)

	Häufigkeit	Prozent	Prozent kumuliert
Stadium I	50	28,09	28,09
Chemo	2	4,00	4,00
Chemo und Radiatio	0	0,00	4,00
Chemo und RLA	37	74,00	78,00
RLA	8	16,00	94,00
RLA + RAD + Chemo	1	2,00	96,00
wait & see	2	4,00	100,00
Stadium IIA	22	12,36	40,45
Chemo	2	9,09	9,09
Chemo und Radiatio	1	4,55	13,64
Chemo und RLA	19	86,36	100,00
RLA	0	0,00	100,00
RLA + RAD + Chemo	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium IIB	36	20,22	60,67
Chemo	4	11,11	11,11
Chemo und Radiatio	0	0,00	11,11
Chemo und RLA	32	88,89	100,00
RLA	0	0,00	100,00
RLA + RAD + Chemo	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium IIC	22	12,36	73,03
Chemo	7	31,82	31,82
Chemo und Radiatio	0	0,00	31,82
Chemo und RLA	15	68,18	100,00
RLA	0	0,00	100,00
RLA + RAD + Chemo	0	0,00	100,00
wait & see	0	0,00	100,00
Stadium III	48	26,97	100,00
Chemo	39	81,25	81,25
Chemo und Radiatio	2	4,17	85,42
Chemo und RLA	6	12,50	97,92
RLA	0	0,00	97,92
RLA + RAD + Chemo	1	2,08	100,00
wait & see	0	0,00	100,00

Abb. 23b: Weiterführende Therapie nach Ablatio stadienabhängig 1984-1989 (Nichtseminome)

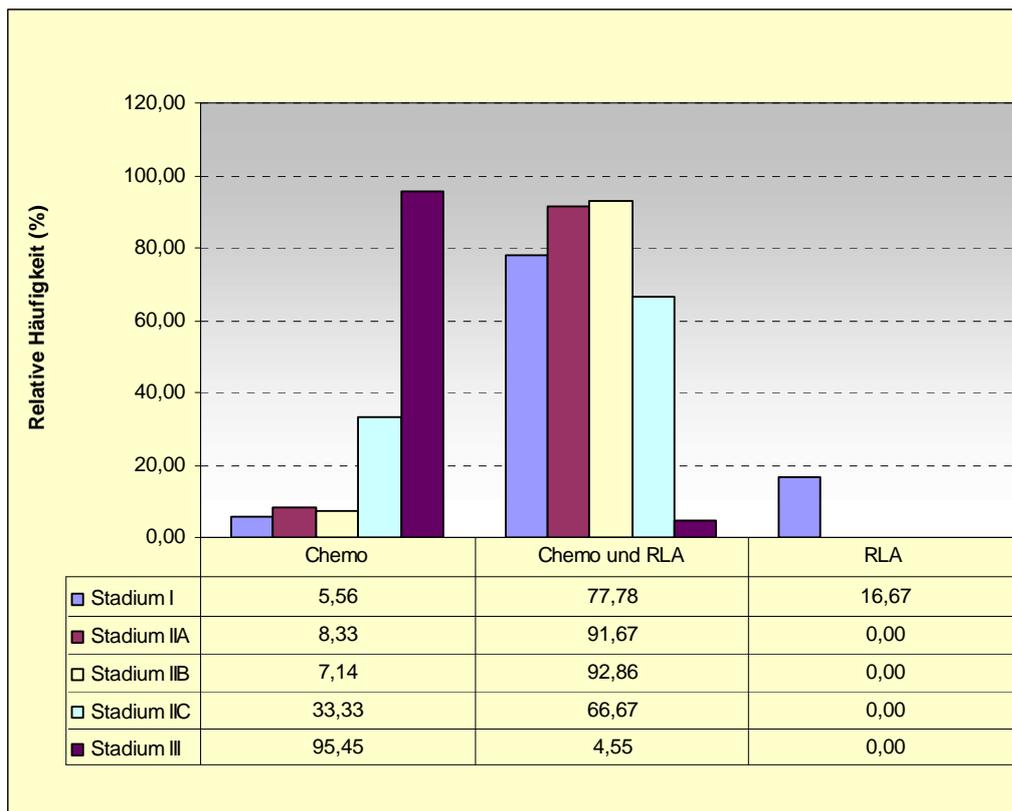


Abb. 24a: Weiterführende Therapie nach Ablatio stadienabhängig ab 1990 (Nichtseminome)

	Häufigkeit	Prozent	Prozent kumuliert
Stadium I	18	26,09	26,09
Chemo	1	5,56	5,56
Chemo und RLA	14	77,78	83,33
RLA	3	16,67	100,00
Stadium IIA	12	17,39	43,48
Chemo	1	8,33	8,33
Chemo und RLA	11	91,67	100,00
RLA	0	0,00	100,00
Stadium IIB	14	20,29	63,77
Chemo	1	7,14	7,14
Chemo und RLA	13	92,86	100,00
RLA	0	0,00	100,00
Stadium IIC	3	4,35	68,12
Chemo	1	33,33	33,33
Chemo und RLA	2	66,67	100,00
RLA	0	0,00	100,00
Stadium III	22	31,88	100,00
Chemo	21	95,45	95,45
Chemo und RLA	1	4,55	100,00
RLA	0	0,00	100,00

Abb. 24b: Weiterführende Therapie nach Ablatio stadienabhängig ab 1990 (Nichtseminome)

Einen Überblick über die zur Therapie eingesetzten antineoplastischen Substanzen bei den Seminompatienten gibt die Abbildung 25. Während bis Ende 1983 das CAV-Schema offensichtlich vorherrschend war, spielte ab 1984 bis Ende 1989 das VBP-Schema die grösste Rolle. Erst ab 1990 liess sich der zunehmende Einsatz des PEB-Schemas deutlich erkennen. Andere antineoplastische Substanzen spielten nur noch eine untergeordnete Rolle. Erwähnt seien noch das PEI- und das VBP-Schema.

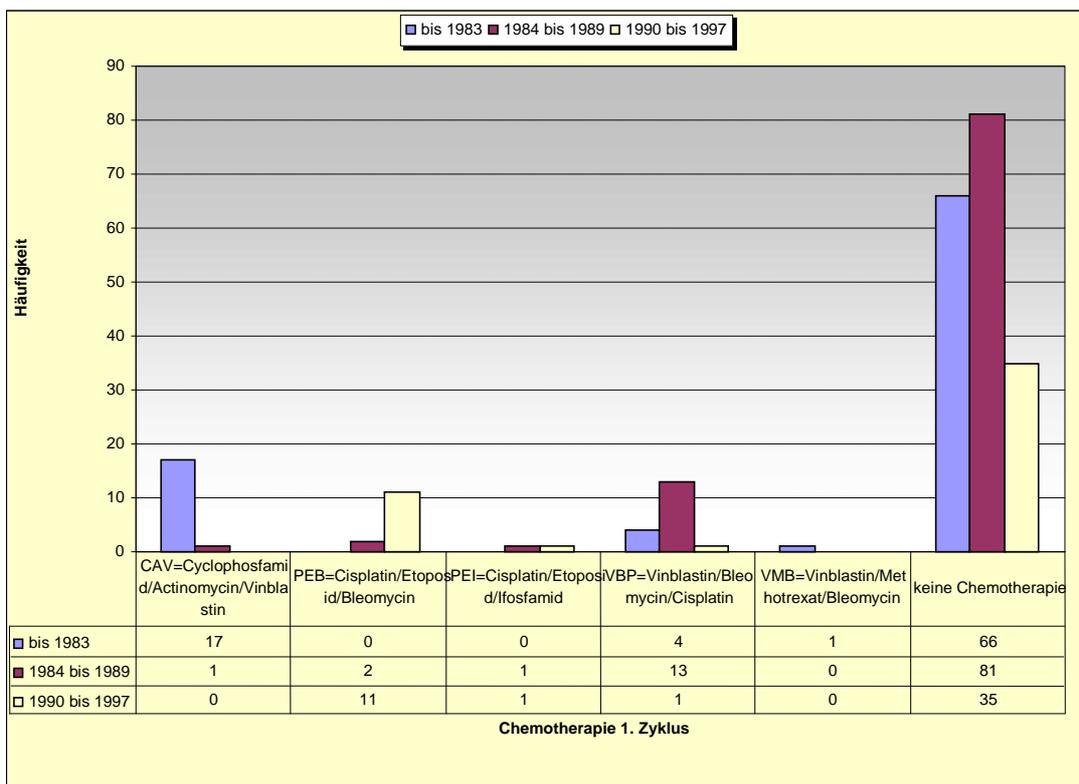


Abb. 25: Einsatz von Chemotherapeutika beim Seminom

Auch der Einsatz der Chemotherapeutika bei den Nichtseminompatienten, welche gerade in dieser Patientengruppe therapeutisch eine grosse Rolle spielen, unterzog sich im Laufe der Zeit einem wesentlichen Wandel. Aufschluss darüber sollen die Abb. 26-28 geben. Wie bei den Seminompatienten war hier ebenfalls in dem Behandlungszeitraum bis 1983 das CAV-Schema mit 66,9% die Chemotherapeutika der Wahl. Das VBP-Schema wurde bei 9,8% der Patienten angewandt und das PEB-Protokoll kam bei keinem Patienten zum Einsatz. In der Gruppe des Behandlungszeitraums von 1984-1989 war nun das VBP-Schema mit 79,4% vorherrschend. Das CAV-Schema spielte nunmehr mit lediglich 3,9% Anwendungen keine bedeutende Rolle mehr. Erstmals kam in diesem Zeitraum auch das PEB-Schema mit einer 5,6%igen Beteiligung zum Einsatz. Das PEI-Schema kam in den ersten beiden Behandlungszeiträumen mit 0,75% in der Gruppe eins und 2,8% in der Gruppe zwei nur relativ selten zum Einsatz. Ab 1990 nahm nun das PEB-Schema mit einem Anteil von 79,2%

den grössten Stellenwert ein. Das PEI-Schema fand in 6,9% der Fälle eine Anwendung, das VBP-Schema in 5,6% und das CAV-Schema in 1,4%.

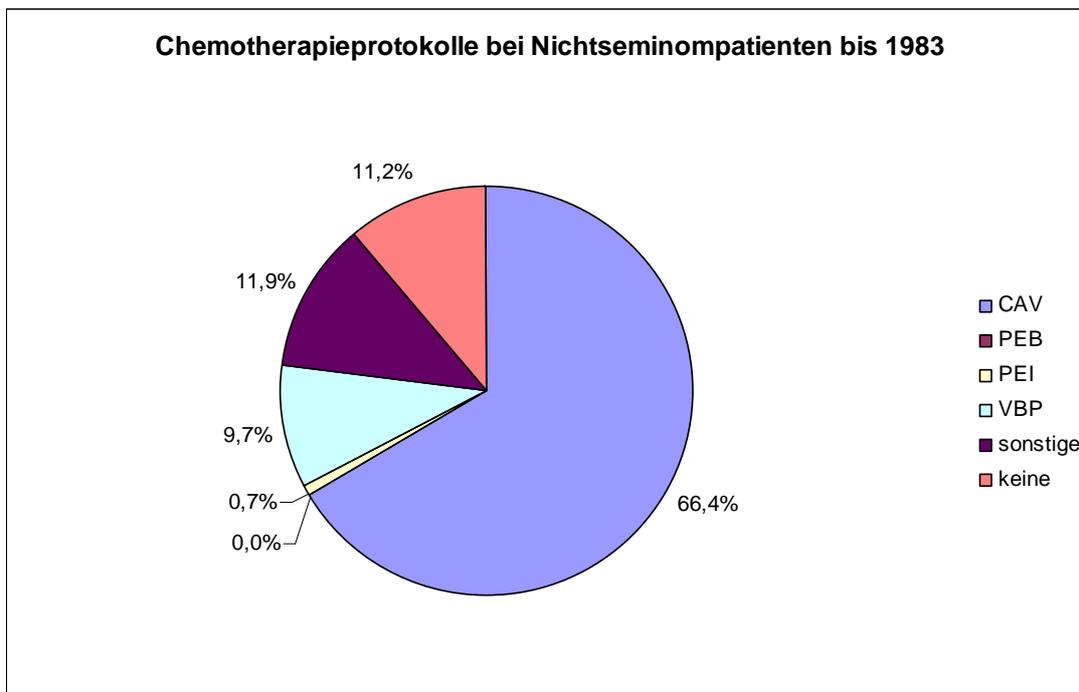


Abb. 26: Chemotherapie bei Nichtseminompatienten bis 31.12.1983

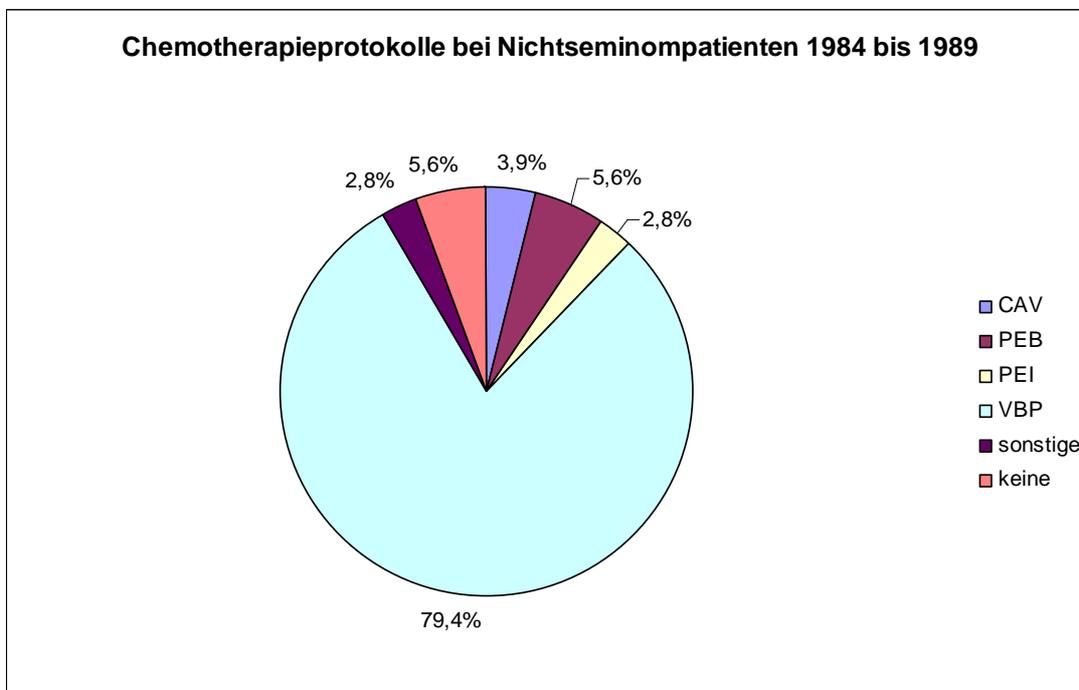


Abb. 27: Chemotherapie bei Nichtseminompatienten 1984 bis 1989

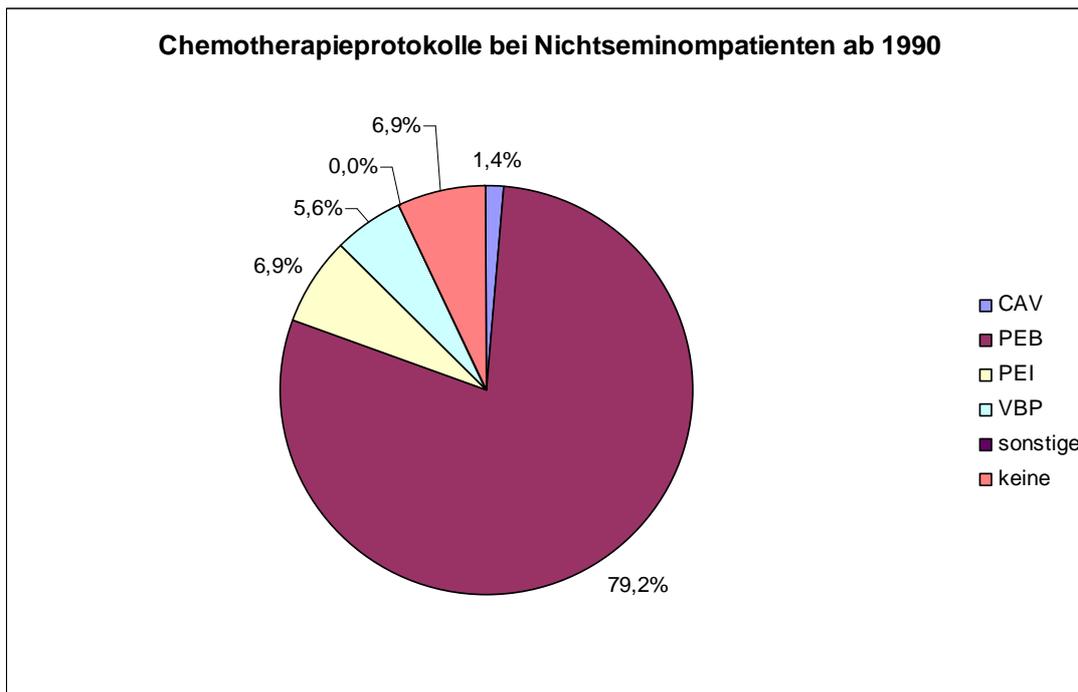


Abb. 28: Chemotherapie bei Nichtseminompatienten ab 1990

Eine sekundäre retroperitoneale Lymphadenektomie (sekundäre RLA) wurde mit 55 Fällen insgesamt weitaus seltener angewandt als die primäre RLA. Darunter waren 40 Nichtseminompatienten von denen sich 24 im Stadium III, 4 im Stadium IIC, 3 im Stadium IIB, 4 im Stadium IIA und 2 im Stadium I befanden. Die 3 Seminompatienten konnten alle dem Stadium IIC zugeordnet werden (Abb. 29).

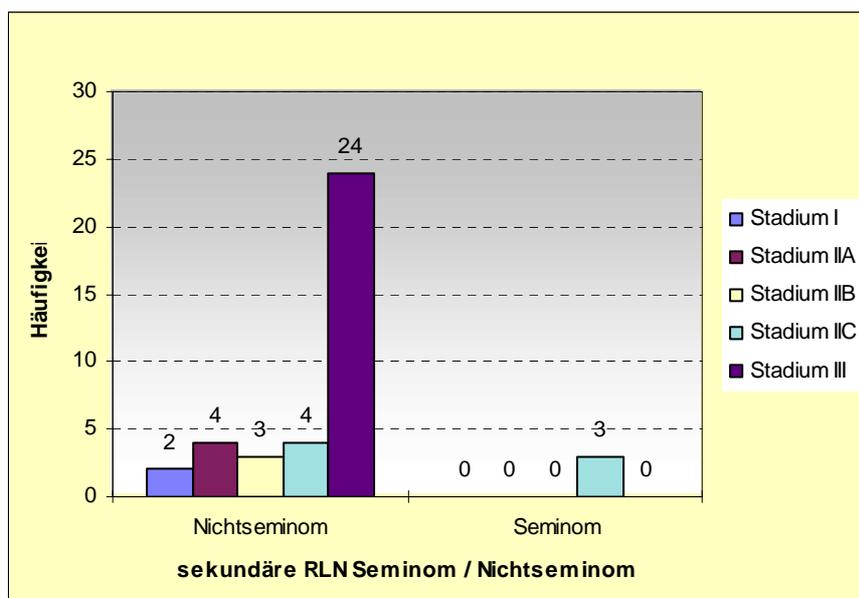


Abb. 29: Sekundäre RLA in Abhängigkeit von der Histologie und vom Stadium

3.7. Rezidive und Überlebenszeiten in Bezug zum Stadium und zur Histologie

- Rezidive und Überlebenszeiten im Wandel der Zeit -

Einen Überblick über die histologieunabhängigen Überlebenszeiten des gesamten Patientenguts stellt Abbildung 30 in Form einer Kaplan-Meier-Kurve dar. Patienten, die mit oder ohne Rezidiv überlebten, fanden in dieser Auswertung Berücksichtigung. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 51 Monaten. Für alle Hodentumoren zusammen, unabhängig von der Histologie oder dem Stadium, lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten bei 88%. Für die 3-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit konnte ein Wert von 77% ermittelt werden. Nach fünf Jahren konnten die Patienten mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 75% rechnen (Abb. 30).

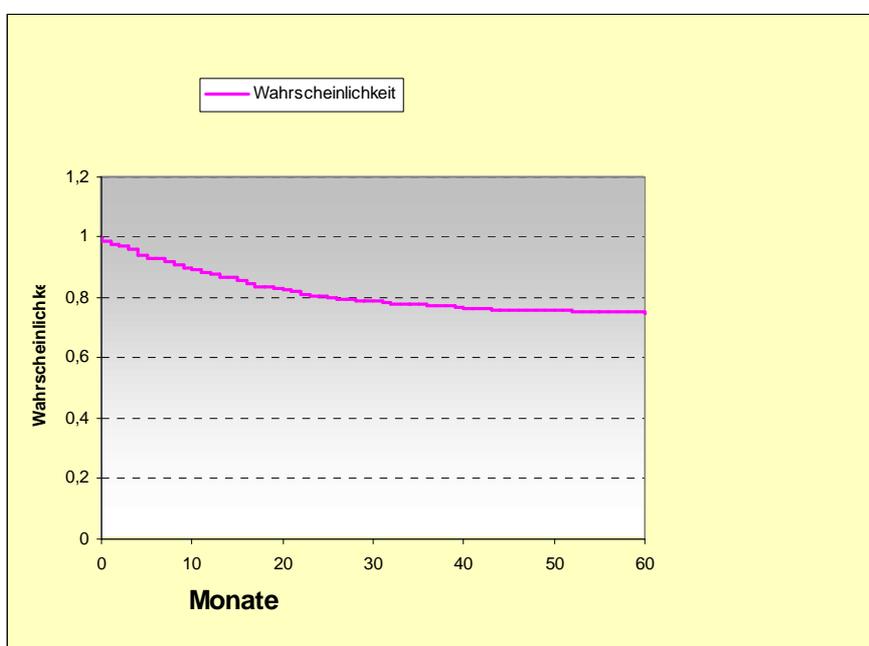


Abb. 30: Überlebenswahrscheinlichkeit (mit oder ohne Rezidiv) histologieunabhängig

In die folgende Kurve sollten nun die Rezidive mit einbezogen werden. Für alle Patienten ergab sich dann eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr von 87%, eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren von 77% und nach 5 Jahren von 74% (siehe Abb. 31).

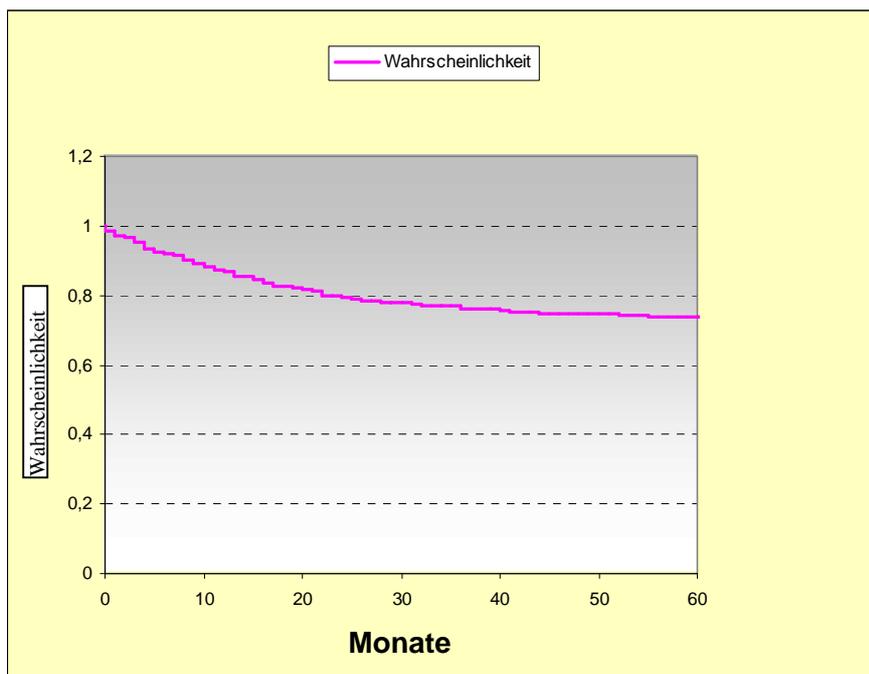


Abb. 31: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit histologieunabhängig

Setzte man die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten mit oder ohne Rezidiv nun in Abhängigkeit zur Histologie Seminom/Nichtseminom, erhielt man für die **Seminompatienten** eine 1-Jahresüberlebensrate von 96%, eine 3-Jahresüberlebensrate von 91% und eine 5-Jahresüberlebensrate von 90%. Für die **Nichtseminompatienten** ergab sich ein Wert von 83% für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr, von 69% nach drei und von 66% nach fünf Jahren (siehe Abb. 32).

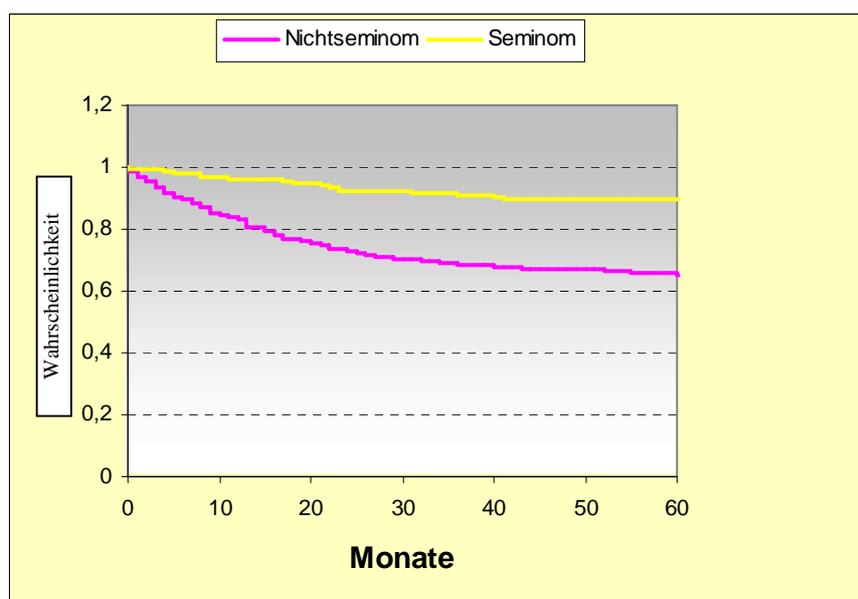


Abb. 32: Überlebenswahrscheinlichkeit (mit oder ohne Rezidiv) histologieabhängig

Die Werte für die rezidivfreie, histologieabhängige Überlebenswahrscheinlichkeit ergaben sich aus der Kaplan- Meier- Kurve aus Abbildung 33.

Nach einem Jahr lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei den **Seminompatienten** bei 96%, nach drei Jahren bei 91% und nach fünf Jahren bei 90%. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der **Nichtseminompatienten** lag nach einem Jahr bei 81%, nach 3 Jahren bei 68% und nach fünf Jahren bei 65%.

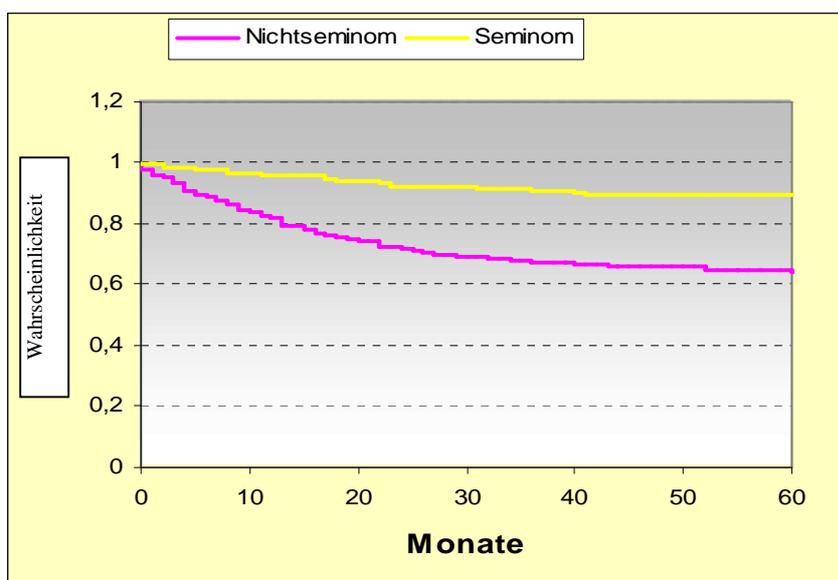


Abb. 33: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit histologieabhängig

Weitere Beachtung sollte nun im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit neben der Histologie auch noch den unterschiedlichen Stadien geschenkt werden. So kam es im Patientengut, die einzelnen Stadien in Abhängigkeit von der Histologie für sich betrachtet, zu folgenden Ergebnissen:

Seminome	5-Jahresüberleben mit oder ohne Tumor (Abb. 34)	5Jahresüberleben rezidivfrei (Abb. 35)
Stadium I	95%	95%
Stadium IIA	68%	68%
Stadium IIB	80%	80%
Stadium IIC	100%	100%
Stadium III	88%	79%

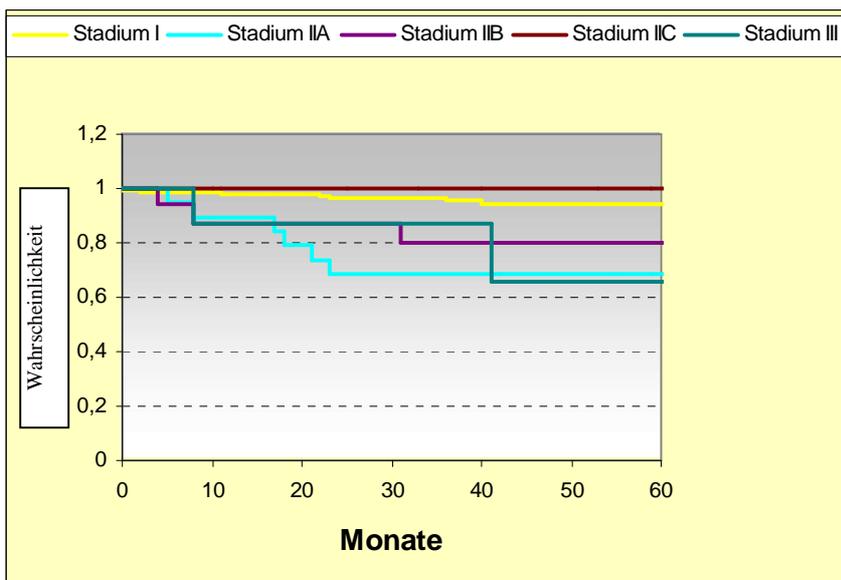


Abb. 34: Stadienabhängige Überlebenswahrscheinlichkeit der Seminompatienten (mit oder ohne Rezidiv = Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit)

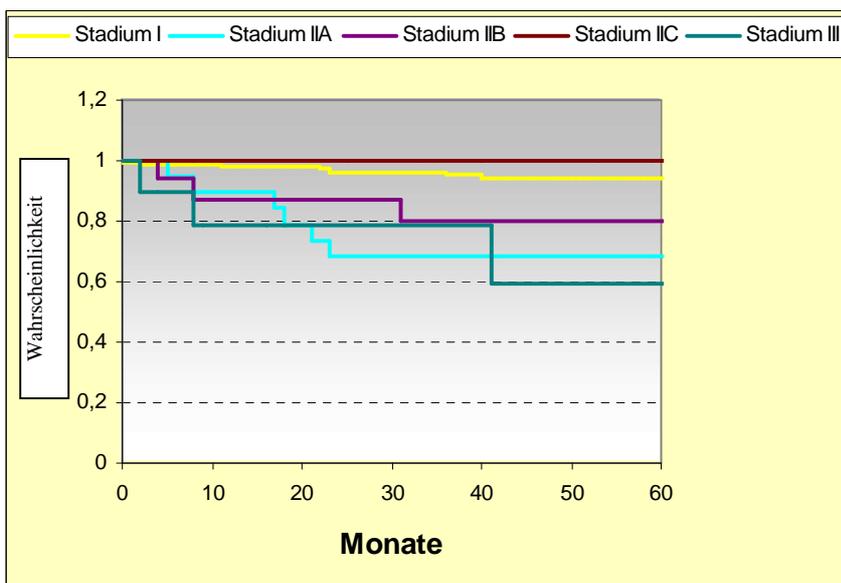


Abb. 35: Stadienabhängige rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Seminompatienten

Die erzielten stadienabhängigen Überlebenswahrscheinlichkeiten für die **Nichtseminompatienten** erläutern die weiteren Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 36 und 37).

Nichtseminome	5-Jahresüberleben mit oder ohne Tumor (Abb. 36)	5Jahresüberleben rezidivfrei (Abb. 37)
Stadium I	90%	90%
Stadium IIA	62%	62%
Stadium IIB	79%	79%
Stadium IIC	91%	91%
Stadium III	24%	21%

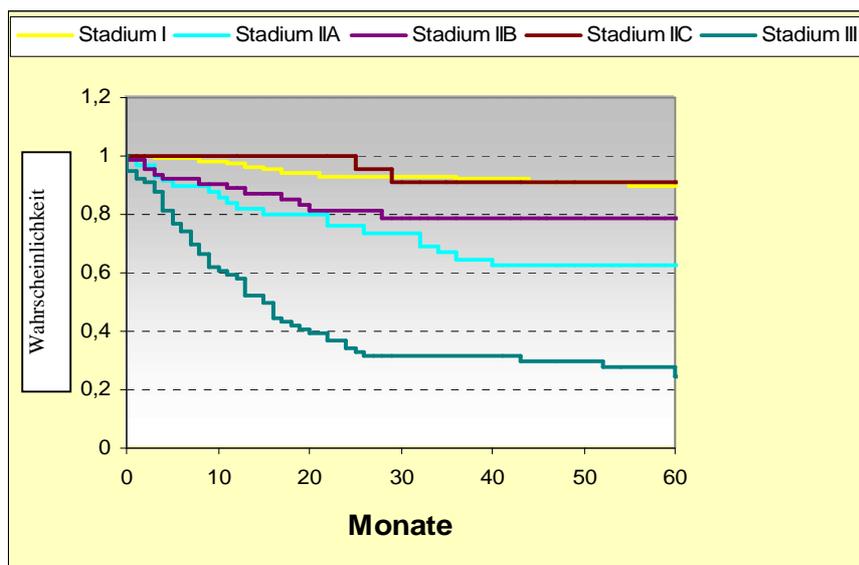


Abb. 36: Stadienabhängige Überlebenswahrscheinlichkeit der Nichtseminompatienten (mit oder ohne Rezidiv = Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit)

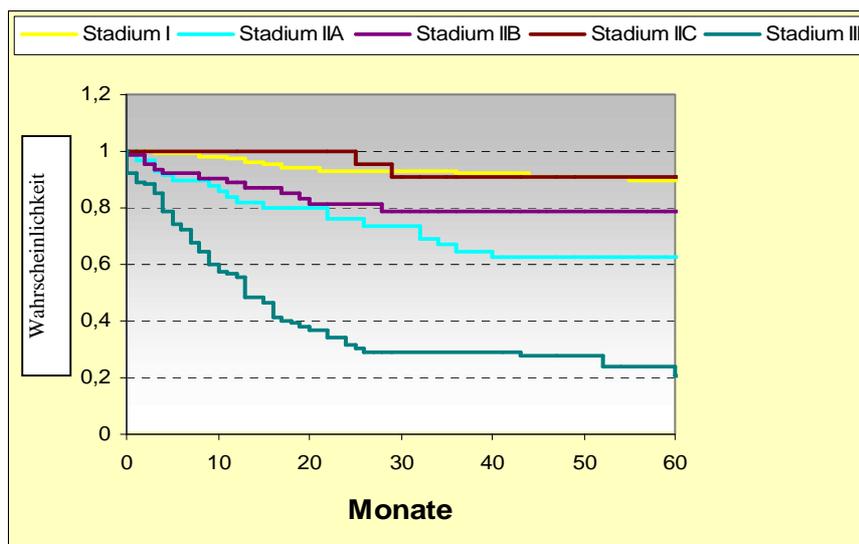


Abb. 37: Stadienabhängige rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Nichtseminompatienten

Aufgrund der Tatsache, dass die Therapiemöglichkeiten für Hodentumorpatienten sich im Laufe der Jahre vor allem aufgrund internationaler Studien und deren konsequenter Umsetzung in den Praxisalltag verbesserten, wurde auch in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten das Patientengut einer zeitlichen Unterteilung unterzogen. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten in den entsprechenden Behandlungszeiträumen gibt Abb. 38 wieder.

Gesamtes Patientengut	5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
bis 1983	67%
1984-1989	78%
ab 1990	81%

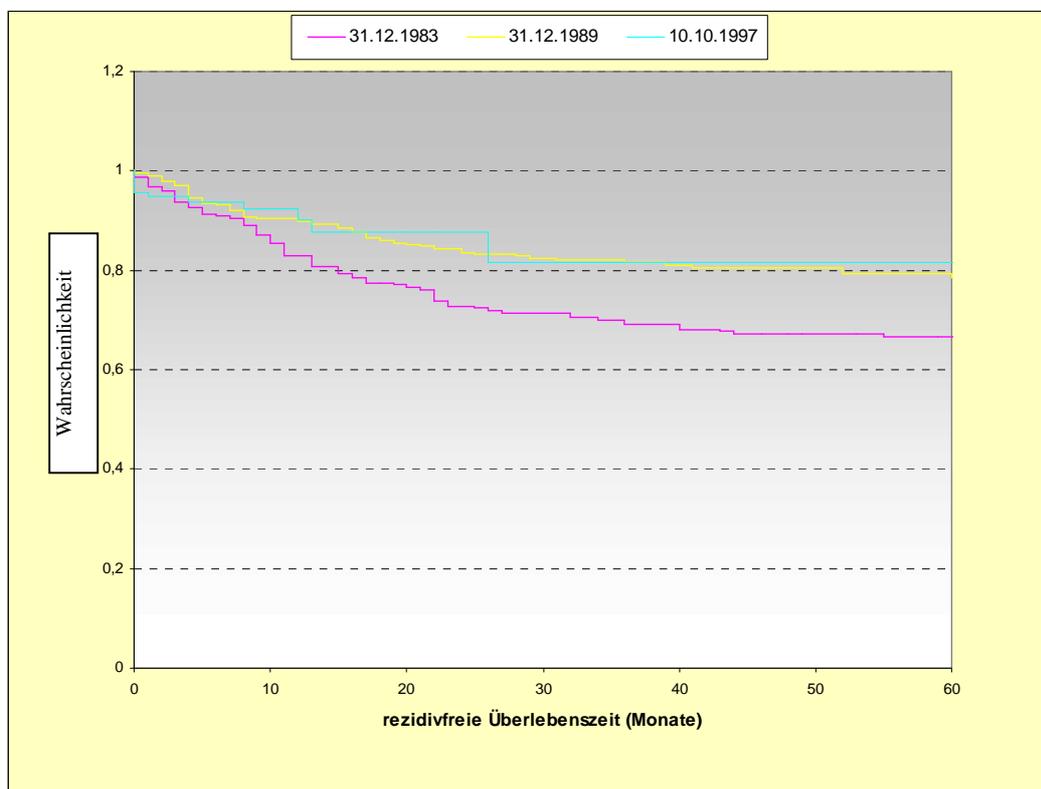


Abb. 38: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum

Betrachten wir nun in den entsprechenden Behandlungszeiträumen lediglich die Überlebenswahrscheinlichkeiten der **Seminompatienten** ab einem Stadium IIC, erhalten wir nachfolgend aufgelistete Ergebnisse (Abb. 39):

Seminompatienten	5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
Bis 1983	75%
1984-1989	86%
ab 1990	100%

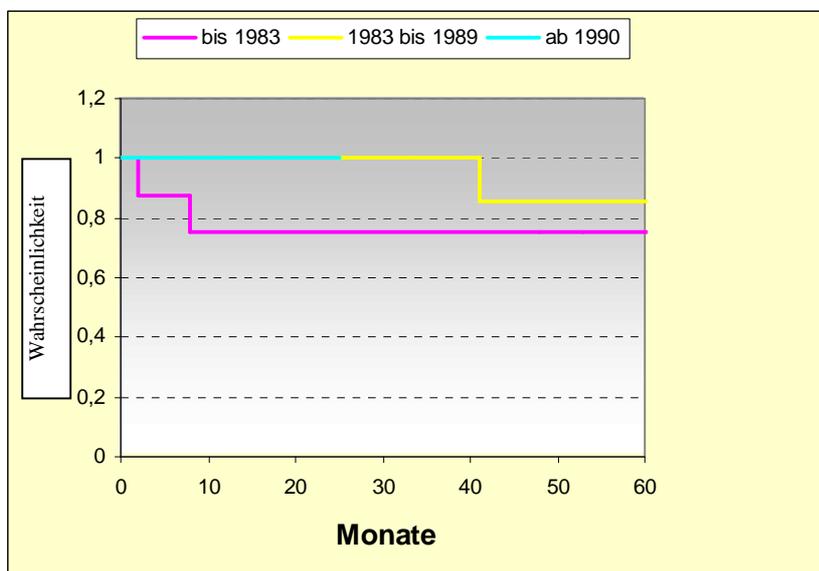


Abb. 39: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Seminompatienten ab Stadium IIC in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum

Die entsprechenden Werte für die Überlebenswahrscheinlichkeiten der **Nichtseminompatienten** ab einem Stadium IIC ergeben sich aus der Kaplan -Meier-Kurve der Abbildung 40. Es wurden hierbei wieder drei Patientengruppen gebildet, die sich aus den entsprechenden Behandlungszeiträumen ergeben:

Nichtseminompatienten	5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
bis 1983	6,4%
1984-1989	52%
ab 1990	31%

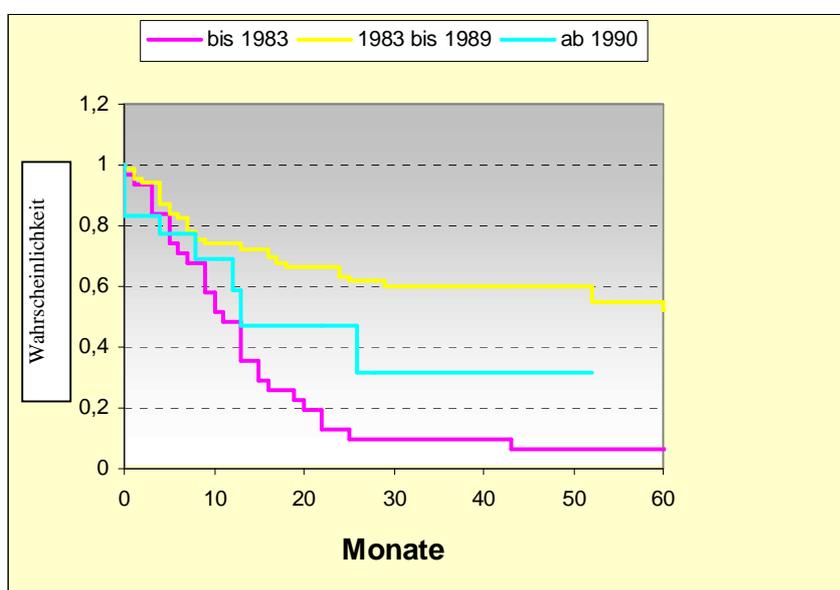


Abb. 40: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Nichtseminompatienten ab Stadium IIC in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum

4. Diskussion

Die klinische und pathologische Diagnostik und Therapie des germinalen Hodentumors des in aller Regel jungen Mannes sollte heute möglichst unter dem Aspekt eines interdisziplinären Vorgehens fachübergreifend erfolgen. Entscheidende Parameter für den Therapieerfolg sind die Erarbeitung eines für jeden Patienten individuellen Therapiekonzeptes in Abhängigkeit von der zuvor gesicherten Histologie und der exakten Stadienzuordnung unter Zuhilfenahme der heute zur Verfügung stehenden apparativen Möglichkeiten (31, 45).

Patientenaufkommen

Bei einer weltweit insgesamt steigenden Inzidenzrate der germinalen Hodentumoren mit ca. 2600 Neuerkrankungen jährlich in der Bundesrepublik Deutschland (10, 24, 121) verwundert das vorliegende Ergebnis in Bezug auf das Patientenaufkommen, das ab 1989 einen nahezu kontinuierlich rückläufigen Verlauf einnimmt. 80% des gesamten beobachteten Patientenguts wurden bis einschliesslich 1989 primär therapiert. Eine Erklärung hierfür ist sicherlich in der „Deutschen Einheit“ zu suchen, die auch eine „Wende“ in der Medizin mit sich brachte. Nun wurde auch ausserhalb von Behandlungszentren durch Aufstockung der apparativen Möglichkeiten und durch den uneingeschränkten Zugang zu den modernen Chemotherapeutika die Hodentumorthapie möglich. Magdeburg galt als Zentrum für die Therapie von Hodentumoren in der ehemaligen DDR.

Ätiologie

Die in der Literatur angegebenen Werte für die Häufigkeit des Auftretens eines Maldezensus von 3-10 % (20, 22, 34) decken sich mit den Ergebnissen, die ein Vorkommen im gesamten Patientengut von 7,7% ergaben. Der Umstand, dass sich in 0,5% der Fälle der Kryptorchismus im kontralateralen Hoden ereignete, stützt die in der Literatur angegebene Vermutung, die davon ausgeht, dass Hodentumoren und genitale Fehlbildungen eventuell auf dem Boden ähnlicher Risikofaktoren beruhen (20-22, 25).

Lediglich bei 3 Patienten konnte eine Zuordnung zum Risikofaktor „gehäuftes innerfamiliäres Auftreten“ von Hodentumoren erfolgen.

Symptomatologie

Als Leitsymptom stand vor allem die lokale Hodenschwellung, die von 566 Patienten angegeben wurde, im Vordergrund, was im Einklang mit den Angaben in der Literatur steht (2). Das unterstützt umso mehr die Forderung nach Eigenprävention der jungen Männer. Denn durch einfachste Mittel, wie regelmässige Palpation der Hoden lassen sich frühzeitig Hodentumoren erkennen. Nach wie vor scheint es bezüglich der Aufklärung in der Bevölkerung ein Defizit zu geben. Kürzere Anamnesezeiten könnten in Zukunft sicher dazu

beitragen, den Hodentumor rechtzeitig zu diagnostizieren, um entsprechende Therapien umgehend einleiten zu können.

Auch die weiteren anamnestisch eruierten Angaben im Patientengut zur lokalen Symptomatik wie Schmerzen, Schweregefühl, Konsistenzänderungen, Trauma, Gynäkomastie und die metastatischen Symptome lassen sich mit denen in der Literatur vergleichen(6).

Altersverteilung und Tumorhistologie

Histologieunabhängig lag der Altersmedian in dem untersuchten Patientengut für alle germinalen Hodentumorentitäten bei 31 Jahren.

Übereinstimmend mit den in der Literatur angegebenen typischen, histologieabhängigen Altersgruppierungen für die Hodentumorpatienten fand sich ein Altersmedian für die Seminompatienten von 36 (Mittelwert 37,05) Jahren und für die Nichtseminompatienten von 28 (Mittelwert 29,07) Jahren, der damit erwartungsgemäss deutlich vor dem der Seminome lag. Die in der Literatur beschriebenen Werte geben einen Altersunterschied zwischen Seminomen und Nichtseminomen von 8-10 Jahren an, mit einem Altermedian für die Seminome von 36,3 Jahren und einem Altersmedian für die Nichtseminome von 31,5 Jahren (1, 6). In die Altergruppe zwischen 30-35 Jahre fielen 22% (n=52) der Seminompatienten und in die Altersgruppe zwischen 25-30 Jahre 28% (n=108) der Nichtseminome des Patientenkollektivs. Jünger als 40 Jahre waren histologieunabhängig 79% (n=501) aller Patienten, was in Einklang steht mit den gefundenen Daten, die von ca. 80% aller Patienten ausgehen, die jünger als 40 Jahre sind (4).

Der rechte Hoden war dabei mit 50% etwas häufiger betroffen als der linke Hoden mit 48%. Bilaterale Hodentumoren, deren Häufigkeit in der Literatur mit 2% beschrieben werden, traten hier in 1% der Fälle auf und lagen damit etwas unter den in der Literatur angegebenen Daten (70). Da der kontralaterale Hoden bei unilateralem Hodentumor mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko behaftet ist, sollte heute eine Biopsie zum Ausschluss einer TIN, die bei 5% der Patienten bereits vorliegen kann, parallel zur Orchiektomie erfolgen (70, 72, 73). Standardmässig wurde im untersuchten Patientengut keine Biopsie des kontralateralen Hodens durchgeführt.

In der Literatur nehmen mit 60% die Nichtseminome den grössten Anteil an den germinalen Hodentumoren ein. Die Seminome kommen mit einer Häufigkeit von ca. 40% etwas seltener vor (2, 6, 24).

Der Anteil der Seminompatienten lag im untersuchten Magdeburger Patientengut mit 37% geringfügig unter und der Anteil der Nichtseminompatienten mit 62% etwas über den erwarteten Werten, aber der typische höhere Anteil der Nichtseminome am Gesamtpatientengut liess sich auch hier deutlich nachvollziehen (70). Die differenzierte histologische Betrachtung der Nichtseminome ergab einen Anteil von 61% an Mischtumoren mit oder ohne Seminomanteil. Hodentumoren in Reinform kamen als Chorionkarzinom in

24%, als Dottersacktumor in 11%, als Embryonales Karzinom in 2% und als Teratom in ebenfalls 2% der Fälle vor.

Die Stadieneinteilung sollte heute möglichst, um national und international vergleichbare Daten zu erhalten, nach der pathologisch orientierten TNM-Klassifikation der UICC von 2002 erfolgen (81).

Auf diesem Wege lassen sich Behandlungsergebnisse in den einzelnen Stadien der unterschiedlichen Hodentumorentitäten besser beurteilen, und können somit zur Optimierung der Therapie in der Zukunft beitragen (31). Im analysierten Patientengut erwies sich eine retrospektive Einteilung der fortgeschrittenen Stadien in die drei Prognosegruppen nach der IGCCCG mit guter, intermediärer oder schlechter Prognose als schwierig, da bis 1981 der Nachweis des beta-HCG lediglich als Gravimuntest zur Anwendung kam, der keine quantitative Aussage zulässt, und zudem die Werte auch des LDH und AFP nicht vollständig zur Verfügung standen, vor allem im Hinblick auf die Tumormarkerwerte vor Ablatio testis. In der heutigen Zeit sollte die Erhebung der Tumormarker zur exakteren Stadienzuordnung und zur Verlaufskontrolle der Therapie standardmässig erhoben werden (31, 56, 57). Im klinischen Alltag des deutschsprachigen Raums ist häufig die Stadieneinteilung nach Lugano üblich und fand auch in diesem Patientenkollektel Anwendung (2, 31). Es sollte erwähnt sein, dass die apparative Diagnostik in Form der Sonographie in Magdeburg seit Mitte der achtziger Jahre und die Computertomographie seit Anfang der achtziger Jahre den Patienten zugute kommen konnte. Nebenwirkungsbelastete Diagnostik in Form des Ausscheidungsurogrammes und der bipedalen Lymphographie unterstützten vor dieser Zeit die Ausbreitungsdiagnostik.

Histologieunabhängig liessen sich nun 45% der Patienten dem Tumorstadium I zuordnen, 13% dem Stadium IIA, 13% dem Stadium IIB, 7 % dem Stadium IIC und 18% dem Stadium III. Demnach hatten bereits 51% Metastasen bei der Erstdiagnose entwickelt, 18% bereits Fernmetastasen. Diese Werte lagen im Bereich der von Weissbach und Hildenbrand 1984 (122) angegebenen Daten, die bei der Erstdiagnose von einer Metastasierung von 51% ausgehen mit einer allerdings etwas geringeren Ausbildung von Fernmetastasen (13%).

Nach der Histologie getrennt betrachtet befanden sich 68% der Seminompatienten, jedoch nur 31% der Nichtseminompatienten im Stadium I. Auch aus anderen Untersuchungen geht hervor, dass sich der Grossteil der Seminompatienten im Stadium I (78%) befindet, der damit jedoch über den bei uns gefundenen Werten liegen. Bei den Nichtseminompatienten wird eine Beteiligung am Stadium I von 56% angegeben (1).

Schultz und Mitarbeiter gaben 1984 eine Metastasierung bei Erstdiagnose von 31% bei den Seminomen und von bereits 74,7% bei den Nichtseminomen an (123). Die frühzeitige vaskuläre Invasion des Tumors ist bei Nichtseminompatienten besonders bei hohem Anteil von embryonalem Karzinom entscheidend für das höhere Stadium bei Diagnosestellung.

Im Stadium III befanden sich 5% unserer Seminompatienten und bereits 27% unserer Nichtseminompatienten, nachvollziehbar mit den Angaben von Schultz und Mitarbeiter 1984,

die 5,6% ihrer Seminompatienten dem Stadium III zuordneten und 28,4% ihrer Nichtseminompatienten.

Therapie in Bezug zum Stadium und zur Histologie

- Therapie im Wandel der Zeit -

Im Stadium I der sehr strahlensensiblen Seminome stellt heute die adjuvante Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 20 Gy eine Therapieoption dar. Die Alternative besteht in der „Surveillance“, wo es nur beim Rezidiv zur weiteren Therapie (Bestrahlung oder Chemotherapie) kommt. Individuell sollte streng abgewogen werden, welche Therapie für den jeweiligen Patienten zu bevorzugen ist. Im Stadium IIA stellt die Radiatio mit einer Gesamtdosis von 30 Gy und im Stadium IIB von 36 Gy die Standardtherapie dar. In den fortgeschrittenen Stadien ist auch bei den Seminompatienten die Chemotherapie der Radiatio überlegen (31, 45). Wegen des insgesamt recht langen Beobachtungszeitraums des Magdeburger Patientenkollektivs, innerhalb dessen die Diagnostik und Therapie durch verschiedene Faktoren beeinflusst wurden, erfolgte in dieser Arbeit die Einteilung in drei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Zeit: (A) Primärtherapie bis zum 31.12.1983; (B) Primärtherapie vom 01.01.1984 - 31.12.1989 und (C) die Primärtherapie ab dem 01.01.1990.

Die Zeitabschnitte wurden so gewählt, weil ab 1984 Cisplatin regelmässig zum Einsatz kam und aufgezeigt werden sollte, welchen Einfluss dies auf die Therapieergebnisse haben könnte. Der dritte Zeitabschnitt steht mit der „Deutschen Einheit“ im Zusammenhang. Auffällig und aus heutiger Sicht unüblich ist bei den insgesamt 86 Seminompatienten, die in dem Behandlungszeitraum bis Ende 1983 primär therapiert wurden sicherlich die häufig angewandte RLA als alleinige Primärtherapie vor allem im Stadium I. Auch die Kombinationstherapien aus RLA und Radiatio bzw. Chemotherapie und RLA sowie ab dem Stadium IIB die Kombination aus Radiatio und Chemotherapie sowie weitere Kombinationsmöglichkeiten aus Radiatio, Chemotherapie und RLA sprechen für eine hohe Variabilität in der Therapieentscheidung. Bis etwa 1984 ging man davon aus, dass für einen Anteil von 20% der Patienten eine alleinige Radiatio nicht zur Heilung führen würde. Des weiteren fehlten in den neuen Bundesländern teilweise die apparativen Möglichkeiten für eine exakte Ausbreitungsdiagnostik. So wurde beispielsweise die Sonographie erst ab 1987 eingeführt, die in den alten Bundesländern schon ab Anfang der achtziger Jahre zum Einsatz kam. Auch die heute gängigen Chemotherapeutika standen nicht immer ausreichend zur Verfügung. Aus dieser Situation heraus erhoffte man sich durch die oben erläuterten Kombinationstherapien eine Optimierung der Heilungschancen vor allem für den Patientenanteil von 20%, von denen man meinte diese mit alleiniger Radiatio nicht in Vollremission überführen zu können. Des weiteren war aufgrund der damals üblichen höheren Dosen im Rahmen der Radiatio diese Behandlung mit stärkeren Nebenwirkungen verbunden als es das heute ist. Aus dem heutigen Kenntnisstand heraus muss man sicher von einer Übertherapie in diesen Zeiträumen sprechen.

In dem Zeitraum von 1984-1989 nahm die Radiatio mit 71 Patienten als alleinige Behandlung dann bereits einen weitaus grösseren Stellenwert für die in dieser Zeit therapierten 93 Patienten ein. Nur noch in vereinzelt Fällen kam es zur RLA oder Kombinationstherapien aus Radiatio und RLA, aus Radiatio und Chemotherapie oder aus RLA und Chemotherapie. Ab dem Stadium IIC stand dann die Chemotherapie im Vordergrund. Einfluss auf diesen Wandel in der Therapie hatten sicherlich die Ergebnisse aus internationalen Studien, wie beispielsweise die von Fossa und Mitarbeitern 1987 (124), die beim fortgeschrittenen Seminom eine CR von 91% erzielten, oder die von Thomas und Mitarbeitern 1984, die beim Seminom im Stadium I durch alleinige Bestrahlung ein rezidivfreies Überleben von 99% erreichten (125). Die Behandlung der 45 Seminompatienten im dritten Zeitraum ab 1990 entsprach weitestgehend den heute gültigen Standards. Eine Surveillancestrategie allerdings kam in allen drei Behandlungszeiträumen mit insgesamt 6 Patienten nur selten vor, davon befanden sich 5 Patienten im Stadium I und einer im Stadium II. Heutzutage stellt die Surveillance eine echte Therapieoption im Stadium I dar (31, 45).

Bei der Therapie der Nichtseminome stand über dem gesamten Behandlungszeitraum eine Kombination aus RLA und Chemotherapie oder eine alleinige Chemotherapie, dann vor allem im Stadium III und ab 1984 auch ab dem Stadium IIC, im Vordergrund. Eine alleinige RLA als Therapieoption spielte in allen drei Behandlungszeiträumen nur noch im Stadium I eine Rolle. Am Anfang des Beobachtungszeitraums wurde die RLA radikal mit einem damit verbundenen hohen Morbiditätsrisiko durchgeführt. Durch Reduzierung der Resektionsgrenzen (modifizierte RLA) und die Schonung der Nerven konnte dieses während der letzten 20 Jahre deutlich minimiert werden (2). Möglicherweise kann durch ein laparoskopisches Vorgehen dieses noch weiter gesenkt werden (100). Auch in der Chemotherapie vollzog sich ein deutlicher Wandel. Erst durch den Einsatz von Cisplatin konnte bei fortgeschrittenen Stadien von einer Heilung gesprochen werden. Während vor 1984 im Allgemeinen mit dem CAV-Schema und von 1984-1989 hauptsächlich mit dem VBP-Schema gearbeitet wurde, kam danach das international übliche PEB-Protokoll zum Einsatz. Das traf sowohl für die Seminompatienten, bei denen eine Chemotherapie verabreicht wurde, zu, als auch für die Nichtseminompatienten. Eine Surveillance erhielten im Beobachtungszeitraum nur 4 Patienten, von denen sich 3 im Stadium I und einer im Stadium IIA befand.

Im Stadium I ist die Surveillance heute als Standardtherapie anzusehen und stellt auch im Stadium IIA bei entsprechender Indikation eine Therapieoption dar (87, 92).

Rezidive und Überlebenszeiten in Bezug zum Stadium und zur Histologie

- Rezidive und Überlebenszeiten im Wandel der Zeit -

Die Therapieergebnisse für die Seminompatienten mit einer 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 96%, einer 3-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 91% und einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 90% lagen nur unwesentlich unter den in der Literatur angegebenen Daten, die von Heilungsraten von bis zu 99% ausgehen (31, 45). Stadienabhängig fanden sich rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten im Stadium I nach 5 Jahren von 95%. In der Literatur liegen die angegebenen Werte beim Seminom im Stadium I bei 99% und liegen damit leicht über den erzielten Werten (85). Das Stadium IIA zeigte bei den Seminompatienten des Patientenkollektivs eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 68% und lag damit deutlich unter dem erwarteten Wert von 95% nach 6 Jahren (45). Eine mögliche Erklärung für das enttäuschende Ergebnis könnte die Tatsache sein, dass sich von den 19 Seminompatienten, die dem Stadium IIA zugeordnet werden konnten, 15 in dem Behandlungszeitraum bis 1983 befanden, von denen kein Patient eine Radiatio erhielt, die heute die Therapie der Wahl in diesem Stadium darstellt. Im Stadium IIB standen die ermittelten Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 5 Jahren von 80% leicht unter den heute zu erzielenden Heilungsraten von 89%. Ein Grund mag sein, dass auch diesem Stadium lediglich insgesamt 19 Patienten zugeordnet werden konnten von denen 9 bis zum Jahr 1983 primär therapiert wurden. Von diesen 9 Patienten erhielt nur einer eine Radiatio. In den fortgeschrittenen Stadien lassen sich heute Heilungsraten von 80%-90% erzielen (31), und liegen damit etwas über den hier ermittelten Werten für die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren von 79%. Kritisch zu bewerten ist sicherlich das Ergebnis im Hinblick auf die geringen Fallzahlen gerade in den höheren Stadien. Im Stadium IIC beispielsweise fand sich bei 17 beobachteten Patienten eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 100%, die damit weitaus höher lag als das zu erwartende Ergebnis.

Die Optimierung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten im Beobachtungszeitraum war im wesentlichen mit zwei Einschnitten verknüpft, zum einen mit der Einführung des Cisplatin in die Tumorbehandlung, das in Magdeburg 1984 das erste Mal zum Einsatz kam, und zum anderen mit der Deutschen Wiedervereinigung 1989. Daher sollten auch die rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten nochmals nach den Behandlungszeiträumen getrennt betrachtet werden. So zeigte sich bei den Seminompatienten ab dem Stadium IIC das unbefriedigendste Behandlungsergebnis in dem Zeitraum bis Ende 1983 mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von nur 75%. Im zweiten Behandlungszeitraum konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren auf 85,7% verbessert werden und ab 1990 betrug sie dann 100%.

Bei den Nichtseminompatienten liessen sich rezidivfreie 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten von 90% ermitteln und lagen im Ergebnis damit etwas unter den heute erreichbaren Überlebenswahrscheinlichkeiten von 99% (31). Im Stadium IIA konnte nach 5 Jahren nur noch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 62% erreicht werden. Für das Stadium IIB lag die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei 79%. Die Ergebnisse lagen damit im Stadium IIA/IIB deutlich unter der heute gültigen Überlebensrate von 98% (31, 45). Im Stadium IIC fand sich im analysierten Patientengut eine vergleichsweise hohe rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 91%. In dem Stadium III, dem 103 Patienten zugeordnet werden konnten, lag sie nach 5 Jahren bei lediglich 21%.

Einschränkend zu den insgesamt eher schlechten Behandlungsergebnissen im Stadium III, muss der lange Behandlungszeitraum erwähnt werden. In der Literatur werden für die höheren Stadien erzielbare rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten von 50%-92% angegeben.

Auch bei den Nichtseminomen wurde daraufhin das Patientengut ab dem Stadium IIC nochmals auf die drei Behandlungsgruppen aufgeteilt. Erwartungsgemäss ergab sich das schlechteste Behandlungsergebnis für den ersten Behandlungszeitraum bis Ende 1983. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren lag bei nur 6,4%. Dieses schlechte Behandlungsergebnis hängt sicher mit dem Mangel an diagnostischen und vor allem therapeutischen Möglichkeiten zusammen. Wirksamere cisplatinhaltige Chemotherapiekombinationen wurden erst ab 1984 verabreicht und das Ergebnis macht nur einmal mehr deutlich wie revolutionär die Platin-Ära die Onkologie beeinflusst hat. Denn gerade in den fortgeschrittenen Stadien der Nichtseminompatienten scheint der Therapieerfolg entscheidend von einer wirksamen Chemotherapie abzuhängen.

Im Zeitraum von 1984-1989 näherten sich die Therapieergebnisse dann den zu erwartenden 5-Jahresüberlebensraten (rezidivfrei) von 52% an. Erstaunlicherweise lagen für den Behandlungszeitraum ab 1990 mit einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 31% schlechtere Behandlungsergebnisse vor als in dem zweiten Behandlungszeitraum von 1984-1989. Ein Grund hierfür konnte nicht eruiert werden. Die Therapien änderten sich nicht grundlegend und Chemotherapeutika standen im vollen Umfang zur Verfügung. Im Hinblick auf die Deutsche Wiedervereinigung konnte bei den Seminompatienten ab 1990 eine deutliche Verbesserung der Therapieergebnisse festgehalten werden, was im Einklang mit den Ergebnissen von Becker und Boyle steht, die von einem deutlichen Rückgang der Mortalität erst ab 1990 ausgehen (1, 10, 13). Auch die Anpassung der Behandlung an die international gültigen Standards seit 1984 spielte für die Verbesserung der Therapieergebnisse bei den Seminompatienten sicherlich eine wesentliche Rolle, wie beispielsweise die Reduktion der Strahlendosis bei angewandter Radiatio.

Geht man nun aber davon aus, dass die volle Bandbreite der Chemotherapeutika im „Mangelstaat“ der ehemaligen DDR erst ab 1990 zur Verfügung gestanden haben soll, so ist das Behandlungsergebnis bei den Nichtseminompatienten in den fortgeschrittenen Stadien damit nicht vereinbar, denn speziell für diese Tumorentität spielt insbesondere in den

höheren Stadien die Chemotherapie eine entscheidende Rolle für die Therapieerfolge. Obwohl aus einigen Krankenakten als Vermerk deutlich hervorging, dass eine Chemotherapie wegen fehlenden Cisplatins nicht weiter durchgeführt, oder erst gar nicht begonnen werden konnte, beziehungsweise auf weniger wirksame Alternativen zurückgegriffen werden musste, scheint es sich dabei in Magdeburg nur um Einzelfälle gehandelt zu haben, die das Gesamtergebnis nicht wesentlich beeinflusst haben, so dramatisch das auch für den einzelnen Betroffenen sein musste, dessen individuelle Überlebenschancen sich dadurch natürlich verschlechterte.

Einen für die Verbesserung der Therapieerfolge im Beobachtungszeitraum bedeutsameren Einfluss als die „Deutsche Einheit“ schien in Magdeburg die Einführung des Cisplatins zu haben. Das ab 1984 standardmäßig zur Verfügung stehende Chemotherapeutikum verbesserte die Behandlungsergebnisse deutlich, gerade bei den Nichtseminompatienten, allerdings mit der oben erwähnten Einschränkung für den Behandlungszeitraum ab 1990. Für die Seminompatienten steht in den Stadien I/IIA/IIB die Radiotherapie im Vordergrund und die Überlebenschancen sind damit vom Vorhandensein des Cisplatins unabhängiger (31, 45).

5. Zusammenfassung

Im Zeitalter immer höher werdender Lebenserwartungen kommt dem, wenngleich recht selten vorkommenden, germinalen Hodentumor doch eine grosse Bedeutung beim jungen Mann im spezifischen Alter zwischen 20 und 35 Jahren zu.

Anhand der Literaturrecherche sollten in dieser Arbeit eingangs die heute gültigen Standards in Diagnostik und Therapie aufgezeigt werden.

Die Daten von 633 Hodentumorpatienten aus dem Behandlungszeitraum von Dezember 1961 bis November 1997 wurden retrospektiv, deskriptiv analysiert und mit aktuellen Daten aus der Literatur verglichen.

So stand das Patientenaufkommen in der Urologischen Klinik der allgemein steigenden Inzidenzrate entgegen, was zeitlich mit der Deutschen Wiedervereinigung und damit einer dezentralisierten Behandlung auch ausserhalb von Zentren in Zusammenhang gebracht wurde.

Übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur fand sich im analysierten Patientengut eine typische Altersverteilung und Histologie sowie Seitenlokalisation des Tumors, ebenso wie eine tumortypische lokale und metastatische Symptomatik. Der lange Behandlungszeitraum von 36 Jahren ist sicherlich eine Besonderheit dieser Arbeit. Innerhalb dieses Zeitraums veränderten und verbesserten sich die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in der Klinik entscheidend, was in der Konsequenz zu besseren Therapieerfolgen im Laufe der Zeit führte. Bei der Therapie der Seminompatien hatte man beispielsweise seit 1984 Abstand von der RLA im Stadium I genommen und die Gesamtdosen für die Radiatio reduzierten sich im Laufe der Zeit wesentlich, was zur Verminderung von therapieassoziierten Nebenwirkungen führte, nicht nur der akuten, sondern vor allem der Spät komplikationen wie etwa der Ausbildung von Zweitmalignomen. Die RLA, die am Anfang des Beobachtungszeitraums noch radikal durchgeführt wurde, kann heute modifiziert unter Schonung der Nerven und Verminderung des Morbiditätsrisikos durchgeführt werden. Eine bei entsprechender Indikation durchgeführte laparoskopische RLA hinterlässt zudem nur geringe Narben.

Insgesamt zeigten die Nichtseminompatien im Vergleich zu den Seminompatien eine schlechtere Prognose, wie dies auch in anderen Studien beschrieben wurde. Doch gerade bei dieser Tumorentität erwies sich die Einführung des Cisplatin, das 1984 erstmals in Magdeburg eingesetzt wurde, als bahnbrechender Erfolg insbesondere in den höheren Stadien. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren im Zeitraum bis 1983 konnte so von 6,4% auf 52% im Behandlungszeitraum zwischen 1984-1989 durch Optimierung der Chemotherapie verbessert werden. Reduktion der Akut- und Langzeittoxizitäten sind die positive Folge für die Patienten. Vor 1983 kamen weniger wirksame und weniger gut verträgliche Chemotherapeutika zum Einsatz. Eine Ursache für das schlechte Behandlungsergebnis der Nichtseminompatien ab dem Stadium IIC mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von lediglich 31% konnte nicht evaluiert

werden. Die Deutsche Wiedervereinigung hatte somit bei den Nichtseminompatienten in diesem Patientenkollektiv nicht zu einer Ergebnisverbesserung geführt.

Aufgrund der Möglichkeit einer Rezidivbildung auch noch nach 15 Jahren sollte die Nachsorge über das 5. Jahr hinaus möglich sein. Ebenso wegen der Möglichkeit zur Ausbildung von Zweitmalignomen. Bei den Hodentumorpatienten handelt es sich bekanntermassen in aller Regel um recht junge Männer, die aufgrund der allgemein hohen Lebenserwartung Spättoxizitäten auch noch erleben könnten.

Die Ziele der Zukunft liegen in der Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Minimierung der therapeutischen Belastung und der Nebenwirkungen etwa durch den Einsatz nebenwirkungsarmer antineoplastischer Substanzen wie beispielsweise Carboplatin oder durch den Ausbau des Einsatzes nebenwirkungsarmer Apparate für die Frühdiagnostik und Verlaufskontrolle, so dass ein progressiver Krankheitsverlauf schnell erkannt und entsprechende Therapiemaßnahmen eingeleitet werden können. Diese zunehmende Sicherheit in der Diagnostik rechtfertigt auch den an Bedeutung gewinnenden Einsatz der Surveillance in der weiterführenden Therapie, der sicher mit den geringsten Nebenwirkungen assoziiert ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Fischer CG, Waechter W, Kraus S, Fuentecilla Perez E, Weidner W, Dudeck J. Urologic tumors in the Federal Republic of Germany: data on 56,013 cases from hospital cancer registries. *Cancer* 1998;82(4):775-83.
2. Schmol HJ. Maligne Keimzelltumoren des Mannes. In: Schmol HJ, Höffken K, editors. *Kompendium der internistischen Onkologie*. Heidelberg: Springer Verlag; 2002. p. 1225-1279.
3. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer* 2005;116(3):331-9.
4. Seeber S, Schlegel G, Lüthgens M. *Therapie der malignen Hodentumoren*. Leonberg: Tumor Diagnostik Verlag; 1991.
5. Kuczyk MA, Bokemeyer C. Therapeutische Ansätze zur Behandlung metastasierter Leydigzelltumoren. *Urologe B* 1994;34:340-341.
6. Seeber S, Schütte J. *Therapiekonzepte Onkologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 2003.
7. Johnson DE. Keimzelltumoren des Hodens. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's Urology*. 12th ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 1988. p. 470-483.
8. Adami HO, Bergstrom R, Mohner M, Zatonski W, Storm H, Ekblom A, et al. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer* 1994;59(1):33-8.
9. Schottenfeld D, Fraumeni J. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996.
10. Becker N, Wahrendorf J. *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990*. Heidelberg: Springer Verlag.
11. Ross RK, McCurtis JW, Henderson BE, Menck HR, Mack TM, Martin SP. Descriptive epidemiology of testicular and prostatic cancer in Los Angeles. *Br J Cancer* 1979;39(3):284-92.
12. Zheng T, Holford TR, Ma Z, Ward BA, Flannery J, Boyle P. Continuing increase in incidence of germ-cell testis cancer in young adults: experience from Connecticut, USA, 1935-1992. *Int J Cancer* 1996;65(6):723-9.
13. Becker N, Boyle P. Decline in mortality from testicular cancer in West Germany after reunification. *Lancet* 1997;350(9079):744.
14. Presti JC, Herr HW. Genital tumors. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's General Urology*. Norwalk: Appelton&Lange; 1995. p. 434-447.
15. Giwercman A, von der Maase H, Skakkebaek NE. Epidemiological and clinical aspects of carcinoma in situ of the testis. *Eur Urol* 1993;23(1):104-10; discussion 111-4.
16. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, Borner M, Thoni H, Studer UE. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002;13(1):121-4.
17. Murty VV, Chaganti RS. A genetic perspective of male germ cell tumors. *Semin Oncol* 1998;25(2):133-44.
18. Dixon F, Moore R. *Tumors of the Male Sex Organs*. In: *Atlas of Tumor Pathology: Armed Forces Institute of Pathology*; 1952.

19. Moller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996;7(2):264-74.
20. Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, Adami HO, Persson I. Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol* 1991;146(5):1291-4.
21. Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. *Epidemiology* 1996;7(1):14-9.
22. Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *Bmj* 1997;314(7093):1507-11.
23. Husmann DA. Cryptorchidism and its relationship to testicular neoplasia and microlithiasis. *Urology* 2005;66(2):424-6.
24. Ruebben U. *Uroonkologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1997.
25. Westergaard T, Andersen PK, Pedersen JB, Frisch M, Olsen JH, Melbye M. Testicular cancer risk and maternal parity: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 1998;77(7):1180-5.
26. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int J Cancer* 1996;66(5):627-31.
27. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Maconochie NE. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet* 1997;350(9093):1723-8.
28. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer* 1997;80(10):1954-60.
29. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl* 2006;29(1):205-10.
30. Hentrich M, Weber N, Bergsdorf T, Liedl B, Hartenstein R, Gerl A. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: Twenty-five year experience in Munich. *Acta Oncol* 2005;44(6):529-36.
31. Souchon R, Schmoll HJ, Krege S. *Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren auf der Grundlage evidenzbasierter Medizin (EBM)*. München Berlin Wien New York: Zuckerschwerdt Verlag; 2002.
32. Akre O, Ekblom A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Adami HO. Testicular nonseminoma and seminoma in relation to perinatal characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(13):883-9.
33. Kroman N, Frisch M, Olsen JH, Westergaard T, Melbye M. Oestrogen-related cancer risk in mothers of testicular-cancer patients. *Int J Cancer* 1996;66(4):438-40.
34. Moller H, Skakkebaek NE. Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1997;8(6):904-12.
35. McLachlan JA, Newbold RR, Li S, Negishi M. Are estrogens carcinogenic during development of the testes? *Apmis* 1998;106(1):240-2; discussion 243-4.

36. Krege S, Boergermann C, Baschek R, Hinke A, Potttek T, Kliesch S, et al. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol* 2006;17(2):276-80.
37. Davies TW, Palmer CR, Ruja E, Lipscombe JM. Adolescent milk, dairy product and fruit consumption and testicular cancer. *Br J Cancer* 1996;74(4):657-60.
38. Weir HK, Kreiger N, Marrett LD. Age at puberty and risk of testicular germ cell cancer (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control* 1998;9(3):253-8.
39. Gallagher RP, Huchcroft S, Phillips N, Hill GB, Coldman AJ, Coppin C, et al. Physical activity, medical history, and risk of testicular cancer (Alberta and British Columbia, Canada). *Cancer Causes Control* 1995;6(5):398-406.
40. Group UUKTCS. Social, Behavioural and Medical Factors in the Aetiology of Testicular Cancer. Results of the United Kingdom Study. *Br J Cancer* 1994;70:513-520.
41. Swerdlow AJ, Douglas AJ, Huttly SR, Smith PG. Cancer of the testis, socioeconomic status, and occupation. *Br J Ind Med* 1991;48(10):670-4.
42. Rhomberg W, Schmoll HJ, Schneider B. High frequency of metalworkers among patients with seminomatous tumors of the testis: a case-control study. *Am J Ind Med* 1995;28(1):79-87.
43. Hardell L, Ohlson CG, Fredrikson M. Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. *Int J Cancer* 1997;73(6):828-30.
44. Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, et al. Extragonadal seminoma: an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. *Cancer* 2001;91(7):1394-401.
45. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15(9):1377-99.
46. Weissbach L, Bussar-Maatz R. [Pathogenesis, diagnosis and therapy of testicular tumors]. *Urologe A* 1992;31(4):W25-33.
47. Junnila J, Lassen P. Testicular masses. *Am Fam Physician* 1998;57(4):685-92.
48. Comiter CV, Renshaw AA, Benson CB, Loughlin KR. Burned-out primary testicular cancer: sonographic and pathological characteristics. *J Urol* 1996;156(1):85-8.
49. Van de Gaer P, Verstraete H, De Wever I, Oyen R. [Primary retroperitoneal extragonadal germ cell tumor]. *J Belge Radiol* 1998;81(5):221-2.
50. Meyer-Schwickerath M. Stellenwert der skrotalen Sonographie bei Hodentumoren. *Beitr. Onkol. Basel* 1990;40:32-44.
51. Eftekhari F, Smith JK. Sonography of the scrotum after orchiectomy: normal and abnormal findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160(3):543-7.
52. Heynemann H, Richter KP, Holzhausen HJ, Haerting J, Langkopf B, Millner R. [Sonographic evaluation of changes in testicular tissue by ultrasound spectroscopy]. *Ultraschall Med* 1992;13(3):119-26.
53. Hegenbarth R, Birkenfeld P. [Ultrasonic diagnosis of so-called "occult" testicular tumor]. *Ultraschall Med* 1992;13(6):296-8.

54. Hobarth K, Szabo N, Klingler HC, Kratzik C. Sonographic appearance of testicular microlithiasis. *Eur Urol* 1993;24(2):251-5.
55. Ikinger U, Wurster K, Terwey B, Mohring K. Microcalcifications in testicular malignancy: diagnostic tool in occult tumor? *Urology* 1982;19(5):525-8.
56. Mann K. [Tumor markers in testicular cancer]. *Urologe A* 1990;29(2):77-86.
57. Dahlmann N. Der Stellenwert der Tumormarker beim Hodentumor und der Einfluss von Immunstimulation auf das Messergebnis. *Beitr. Onkol. Basel* 1990;40:27-31.
58. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Lohrs U, Schubert GE, Mann K, Hartmann M, et al. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study. Seminoma Study Group. *Eur Urol* 1999;36(6):601-8.
59. Hughes O, Bishop M. Lactate dehydrogenase should be used as marker in testicular tumours. *Bmj* 1996;313(7057):625.
60. Krug B, Heidenreich A, Dietlein M, Lackner K. [The lymph node staging of malignant testicular germ-cell tumors]. *Rofo* 1999;171(2):87-94.
61. Meyer CA, Conces DJ. Imaging of intrathoracic metastases of nonseminomatous germ cell tumors. *Chest Surg Clin N Am* 2002;12(4):717-38.
62. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. *J Urol* 1993;150(3):874-8.
63. Lassen U, Daugaard G, Eigved A, Hojgaard L, Damgaard K, Rorth M. Whole-body FDG-PET in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(3):396-402.
64. Tsatalpas P, Beuthien-Baumann B, Kropp J, Manseck A, Tiepolt C, Hakenberg OW, et al. Diagnostic value of 18F-FDG positron emission tomography for detection and treatment control of malignant germ cell tumors. *Urol Int* 2002;68(3):157-63.
65. Becherer A, De Santis M, Karanikas G, Szabo M, Bokemeyer C, Dohmen BM, et al. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol* 2005;54(2):284-8.
66. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, Stoiber F, Oechsle K, Kletter K, et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 2001;19(17):3740-3744.
67. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology* 1999;53(4):808-11.
68. Pugh RCB. *Pathology of the testis*. Oxford: Blackwell; 1976.
69. Mostofi FK, Sesterhenn IA. *Histological Typing of testis tumors*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 1998.
70. Mostofi FK. *Histological Typing of testis tumors*. WHO International Classification of Tumors. Fasc. 16 Genf 1977.
71. Laguna MP, Pizzocaro G, Klepp O, Algaba F, Kisbenedek L, Leiva O. EAU guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2001;40(2):102-10.

72. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 1999;83(6):815-22.
73. Loy V. Pathologie der Testikulären Intraepithelialen Neoplasie (TIN). In: Schnorr D, Loening S, Weissbach S, editors. *Testis Cancer*. Berlin: Blackwell-Wissenschaftsverlag; 1995.
74. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC, et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol* 1998;160(4):1353-7.
75. Kliesch S, Thomaidis T, Schutte B, Puhse G, Kater B, Roth S, et al. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *Apmis* 2003;111(1):70-4; discussion 75.
76. Dieckmann KP, Souchon R, Hahn E, Loy V. False-negative biopsies for testicular intraepithelial neoplasia. *J Urol* 1999;162(2):364-8.
77. Hartmann M, Pottke T, Bussar-Maatz R, Weissbach L. Elevated human chorionic gonadotropin concentrations in the testicular vein and in peripheral venous blood in seminoma patients. An analysis of various parameters. *Eur Urol* 1997;31(4):408-13.
78. Weissbach L, Boedefeld E, Seeber S. Hodentumoren: Frühzeitige Diagnose und stadiengerechte Therapie sichern den Erfolg. *Dt. Ärzteblatt* 1985;18:253-258.
79. Städler F. Hoden. In: Remmle W, editor. *Pathologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1997. p. 32-52.
80. Illiger HJ. Therapie von Hodentumoren. Welche Stadieneinteilung soll benutzt werden? In: Schmoll HJ, Weissbach L, editors. *Diagnostik und Therapie von Hodentumoren*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 1988. p. 3-7.
81. Sobin LH, Wittekind C. *UICC: TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. New York: Wiley Liss; 2002.
82. Heidenreich A, Weissbach L, Holtl W, Albers P, Kliesch S, Kohrmann KU, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 2001;166(6):2161-5.
83. Jacobsen KD, Fossa SD, Bjoro TP, Aass N, Heilo A, Stenwig AE. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. *Eur Urol* 2002;42(3):229-38; discussion 237-8.
84. Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, Souchon R, Kliesch S, Kuehn M, et al. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2003;88(6):828-31.
85. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2005;48(6):885-94.
86. Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, Classen J, Souchon R, Weinknecht S, et al. Radiotherapy for stages I and IIA/B testicular seminoma. *Int J Cancer* 1999;83(6):823-7.
87. Allhoff EP, Liedke S, de Riese W, Stief C, Schneider B. Stage I seminoma of the testis. Adjuvant radiotherapy or surveillance? *Br J Urol* 1991;68(2):190-4.
88. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000;37(5):582-94.

89. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Saenz A, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8717-23.
90. Christoph F, Weikert S, Miller K, Schrader M. New guidelines for clinical stage I testicular seminoma? *Oncology* 2005;69(6):455-62.
91. Dieckmann KP, Bruggeboes B, Pichlmeier U, Kuster J, Mullerleile U, Bartels H. Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: is a single course of carboplatin sufficient? *Urology* 2000;55(1):102-6.
92. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4448-52.
93. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1101-6.
94. Patterson H, Norman AR, Mitra SS, Nicholls J, Fisher C, Dearnaley DP, et al. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. *Radiother Oncol* 2001;59(1):5-11.
95. McCaffrey JA, Bajorin DF. Therapy for good risk germ cell tumors. *Semin Oncol* 1998;25(2):186-93.
96. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B, et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3450-6.
97. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, Culine S, Jones WG, Mead GM, et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer* 1999;85(4):988-97.
98. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, et al. 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* 2003;21(8):1505-12.
99. Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kollmannsberger C, Bokemeyer C. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer* 1999;80(5-6):801-7.
100. Carver BS, Sheinfeld J. The current status of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for non-seminomatous germ-cell tumors. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(7):330-5.
101. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999;80(9):1392-9.
102. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, Aass N, Waehre H, Fossa SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3310-7.
103. Steiner H, Peschel R, Hoeltl L. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection is feasible after chemotherapy for retroperitoneal stage II nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 2002;167(Suppl):170.

104. Vergouwe Y, Steyerberg EW, de Wit R, Roberts JT, Keizer HJ, Collette L, et al. External validity of a prediction rule for residual mass histology in testicular cancer: an evaluation for good prognosis patients. *Br J Cancer* 2003;88(6):843-7.
105. Rabbani F, Goldenberg SL, Gleave ME, Paterson RF, Murray N, Sullivan LD. Retroperitoneal lymphadenectomy for post-chemotherapy residual masses: is a modified dissection and resection of residual masses sufficient? *Br J Urol* 1998;81(2):295-300.
106. Kuczyk M, Machtens S, Stief C, Jonas U. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *Int J Cancer* 1999;83(6):852-5.
107. Hartmann JT, Bamberg M, Albers P. Multidisciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous system metastases (CNS) from germ cell tumor (GCT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22 (Supl):400.
108. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, Rorth M, Petersen JH, Skakkeak NE, et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1537-43.
109. Christensen TB, Daugaard G, Geertsen PF, von der Maase H. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol* 1998;9(6):657-60.
110. Petersen PM, Skakkebaek NE, Giwercman A. Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects. *Apmis* 1998;106(1):24-34; discussion 34-6.
111. Kliesch S, Behre HM, Jurgens H, Nieschlag E. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996;26(1):20-7.
112. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1287-93.
113. Uzel I, Ozguroglu M, Uzel B, Kaynak K, Demirhan O, Akman C, et al. Delayed onset bleomycin-induced pneumonitis. *Urology* 2005;66(1):195.
114. Albers P, Dommer K, Muller SC. [Testicular tumors. Mortality and recurrence after inadequate therapy]. *Urologe A* 1998;37(6):625-8.
115. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A(13-14):2229-38.
116. Dahl AA, Mykletun A, Fossa SD. Quality of life in survivors of testicular cancer. *Urol Oncol* 2005;23(3):193-200.
117. Bokemeyer C, Schmoll HJ. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993;11(9):1703-9.
118. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(14):1165-71.
119. Pottek TS, Dieckmann KP. [Aftercare in testicular cancer is worthwhile. Recurrences are curable]. *Urologe A* 2005;44(9):1024-30.

120. Reis M, Knipper A, Erpenbach M. Psychische und soziale Probleme von Hodentumorpatienten. In: Schmoll HJ, Weissbach L, editors. Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Heidelberg: Springer Verlag; 1988. p. 530-533.
121. Parker L. Causes of testicular cancer. *Lancet* 1997;350(9081):827-8.
122. Weissbach L, Hildenbrand G. [Registry and combined study of testicular tumors. Results of a 7-year study]. *ZFA (Stuttgart)* 1984;60(4):156-63.
123. Schultz HP, Arends J, Barlebo H, Brincker H, Stroyer-Christoffersen I, Engelholm SA, et al. Testicular carcinoma in Denmark 1976-1980. Stage and selected clinical parameters at presentation. *Acta Radiol Oncol* 1984;23(4):249-53.
124. Fossa SD, Borge L, Aass N, Johannessen NB, Stenwig AE, Kaalhus O. The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. *J Clin Oncol* 1987;5(7):1071-7.
125. Thomas GM, Herman JG. The role of radiation in the management of seminoma. *Prog Clin Biol Res* 1984;153:91-102.

Thesen

1. Hodentumore sind die häufigste Krebserkrankung bei Männern im Alter zwischen 20 und 35 Jahren, das unterstreicht die hohe sozioökonomische Bedeutung dieser seltenen Tumorentität.
2. In der Klinik und Poliklinik für Urologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg wurden über einen Zeitraum von 36 Jahren 633 Hodentumorpatienten behandelt.
3. Der Malescensus/Kryptorchismus stellt den einzigen gesicherten Risikofaktor dar.
4. Das führende Symptom beim Hodentumor ist die lokale schmerzlose Schwellung.
5. Der Altersgipfel der Seminompatienten mit 30-35 Jahren liegt 5 Jahre nach dem der nicht Seminompatienten mit 25 – 30 Jahren.
6. Ca. 1/3 der nicht Seminompatienten und 2/3 der Seminompatienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium I.
7. Die Seminompatienten zeigten insgesamt eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den Nichtseminompatienten.
8. Die Überlebenswahrscheinlichkeit konnte im gesamten Behandlungszeitraum wesentlich verbessert werden.
9. Der Einsatz von Cisplatin verbesserte entscheidend die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Nichtseminom.
10. Im Behandlungszeitraum zeigte sich bei Minimierung der therapiebedingten Nebenwirkung eine Verbesserung der Effizienz der Behandlungsmöglichkeiten.
11. Die Behandlung des Hodentumors ist eine der großen Erfolgsgeschichten der urologischen Onkologie

Danksagung

Herrn Univ. Prof. Dr. med. habil. P. Fornara danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas.

Meinem Ehemann, Dr. Torsten Haffner, danke ich für die Motivation und entgegengebrachte Geduld.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Diagnostik und Therapie beim testikulären Keimzelltumor:

Eine retrospektive Studie an 633 Hodentumorpatienten

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Lippstadt, den

Unterschrift

Darstellung des Bildungsweges

Name: Haffner (geb. Sandmann)

Vorname: Claudia

Geburtsdatum: 22.08.1970

Geburtsort: Lohne (Oldenburg)

Anschrift: Esbecker Strasse 3

59557 Lippstadt

☎ 02941/657738

Familienstand: verwitwet

1 Sohn Tristan

Bildungsweg:

1977-1981: Grundschule Kroge

1981-1983: Orientierungsstufe Lohne

1983-1990: Gymnasium Lohne (Abschluss Abitur)

1990-1991: Studium der Biologie an der Westfälischen-Wilhelms-Universität
Münster

1991-1997: Studium der Zahnmedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen
Approbation: 20.12.1996

1997-1999: Assistenzzeit in der Zahnarztpraxis Kai-Uwe Schulze in Rheda-
Wiedenbrück

1999: Assistenzzeit in der Zahnarztpraxis Dr. Torsten Haffner

seit 06/99 Niederlassung in eigener Praxis