

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
- Direktor: Prof. Dr. med. M. Stöckle –

Behandlungsergebnisse von Patienten mit
nicht-seminomatösen Hodentumoren aus dem
Universitätsklinikum des Saarlandes zwischen 1975 und 2005

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2013

Vorgelegt von:

Maximilian Cohausz
geb. am 16.06.1980
in Münster / Westfalen

Inhaltsverzeichnis

1.	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	Einführung	1
1.2	Epidemiologie	1
1.3	Risikofaktoren	1
1.4	Histologie	2
1.5	Diagnostik	4
1.6	Stadieneinteilung / Klassifikation	6
1.7	Therapie	10
1.7.1	Stadium I Nicht-Seminom (pT1-4, N0, M0)	10
1.7.2	Stadium IIA und IIB (pT1-4, N1 und N2, M0)	11
1.7.3	Fortgeschrittene Metastasierung (CS IIC und III)	12
1.7.4	IGCCCG „Good Prognosis“	13
1.7.5	IGCCCG „Intermediate Prognosis“	13
1.7.6	IGCCCG „Poor Prognosis“	13
1.7.7	Residualtumorresektion	14
1.7.8	Salvage-Chemotherapie	14
1.8	Nachsorge	15
1.9	Prognose	17
1.10	Fragestellung	19
2.	<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	20
2.1	Patientenauswahl	20
2.2	Statistische Methodik	22
3.	<u>ERGEBNISSE</u>	23
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	23
3.2	Altersverteilung	23
3.3	Erkrankungen pro Dekade	24
3.4	Seitenverteilung	25
3.5	Histologie	25
3.6	Tumorstadien	27
3.7	Retroperitoneale Lymphadenektomien	29

3.8	Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier	30
3.8.1	Gesamtkollektiv	30
3.8.2	Einfluss des Alters	31
3.8.3	Überlebenskurven pro Dekade	32
3.8.4	Lokalisation	34
3.8.4	Einfluss der Histologie	34
3.8.5	Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Tumorstadium	35
3.8.6	Überlebenswahrscheinlichkeiten IGCCCG-Klassifikation	40
3.8.7	Einfluss der retroperitonealen Lymphadenektomie	42
3.8.8	Ort der Operation	47
3.9	Cox-Regression	48
4.	<u>DISKUSSION</u>	50
4.1	Epidemiologische Daten	50
4.2	Gesamtkollektiv	50
4.3	Unterteilung nach Dekaden	51
4.4	Seitenverteilung	53
4.5	Unterteilung nach Tumorstadium	53
4.6	Histologie	55
4.7	Retroperitoneale Lymphadenektomie	56
4.8	OP-Ort	58
4.9	Analyse der Todesfälle	58
5.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	61
6.	<u>ABKÜRZUNGEN</u>	70
7.	<u>DANKSAGUNG</u>	71
8.	<u>LEBENS LAUF</u>	72

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wurde an einem Kollektiv von 365 Patienten mit operativer Behandlung eines nicht-seminomatösen Hodentumors an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Saarlandes zwischen 1975 und 2005 durchgeführt.

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, den Langzeitverlauf von Patienten mit Nicht-Seminomen im Hinblick auf die beobachteten Überlebensraten zu beschreiben. Hierbei wurde die Zuteilung zu den einzelnen klinischen Tumorstadien ausgewertet, sowie die stadienabhängigen 1-, 5-, 10-, 15-Jahres-Überlebensraten untersucht und Literaturergebnissen gegenübergestellt

Bezüglich der demographischen Daten (Erkrankungsalter, Gesamtanzahl nicht-seminomatöser Keimzelltumoren) und den Verteilungshäufigkeiten der verschiedenen Tumorstadien (Lugano-Klassifikation, IGCCCG-Klassifikation) zeigte unsere Untersuchung gute Übereinstimmungen zu den bisher publizierten Einteilungen.

Die Überlebensraten nach 5 Jahren (unterteilt nach Gesamtkollektiv, Lugano-Klassifikation, IGCCCG-Klassifikation und Erkrankungsdekade) lagen ebenfalls im Bereich der publizierten Daten der großen Prognosemodelle. Nach 10 Jahren sind die Überlebensraten in unserer Analyse besser, als in den großen europäischen Analysen der EUROCORE-Studien [63]. Über Langzeit-Überlebensdaten von 15 Jahren wie in unserer Arbeit vorgestellt, wurde in der bisherigen Literatur kaum berichtet.

In der multivariaten Analyse zeigten die Tumorklassifikation, die Erkrankungsdekade und eine durchgeführte retroperitoneale Lymphadenektomie unabhängige statistische Signifikanz hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens.

Mit diesen Ergebnissen können wir die großen Klassifikationen und Prognosemodelle für nicht-seminomatöse Hodentumoren bestätigen und sehen die vorgenommenen Einteilungen, insbesondere bei den fortgeschrittenen Stadien, als sinnvoll an.

Aufgrund unser Berechnungen kann eine Surveillance im klinischen Stadium I durchaus empfohlen werden, was die aktuelle Diskussion der EAU unterstützt.

Trotz der deutlich steigenden Überlebensraten innerhalb der letzten Jahrzehnte sollten weiterhin prospektive Studien zur kontinuierlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse durchgeführt werden. Fortgeschrittene Stadien und Spätrezidive sollten in einem Zentrum behandelt werden.

Summary

This thesis is based on a study population of 365 patients, who underwent surgery for a non-seminomatous germ cell tumour in the Department of Urology and Pediatric Urology of the University Hospital of the Saarland between 1975 and 2005.

The goal of this retrospective analysis was to determine the long term outcome of patients with a non-seminoma with regard to survival. All individual tumour stages and their survival at 1-, 5-, 10-, and 15 years were analysed. Our results were compared to available data from the recent literature.

The demographic data of this study's patient cohort (age at diagnosis, overall non-seminoma germ cell tumours) as well as the prevalence of the varying tumour stages (Lugano-Classification, IGCCCG-Classification), coincided with previous published studies.

The overall 5-year survival rate (according to the Lugano-Classification and the IGCCCG-Classification) are consistent with previously published studies. However the 10-year survival rate in our cohort seems to be slightly better, than that of the large study population described in the EURO CARE-study [63]. Our data regarding the survival rate at 15 years after surgery for non-seminomatous GCT has rarely been published before.

In our multivariable analysis tumour classification, age at diagnosis and the presence of a retroperitoneal lymphnode dissection were shown to be independent significant variables, with regard to the tumour specific survival.

The results obtained in this study, mirror those of other prognosis models of non-seminomatous germ cell tumours and confirm the importance of the classification system as it is relevant to overall survival.

This study confirms, that surveillance for clinical stage I disease can definitely be recommended. It supports the current discussion of the European association of Urology.

Despite the substantial increase in survival in the last decade, further prospective studies are recommended as these will further improve the treatment of this tumour.

Advanced disease as well as relapse after primary treatment should be referred to a center specialised in the oncological management of testicular tumours.

1. EINLEITUNG

1.1 Einführung

Die Behandlung von gonadalen Keimzelltumoren erfolgt heute nach den Leitlinien wissenschaftlicher Fachgesellschaften. Die Erstellung dieser Leitlinien findet mittlerweile länder- und fächerübergreifend innerhalb internationaler Kooperationen statt. Die aktuellen Leitlinien zum Hodentumor sind wissenschaftlich abgesicherte und qualitativ hochwertige Orientierungshilfen bei der Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Durch die Anwendung von Leitlinien und die damit standardisierte Behandlung der Patienten, wurde in den letzten Jahrzehnten eine kontinuierliche Verbesserung der Behandlungsergebnisse erreicht. [3, 4, 44, 45, 66]

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des Hodentumors hat in den westlichen Industrieländern in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen [61]. Es zeigen sich altersabhängige, sozioökonomische und geographische Unterschiede. Besonders häufig tritt die Erkrankung in Nordamerika, sowie Nord- und Mitteleuropa auf. Die Inzidenz beträgt in Deutschland aktuell 10/100.000 Einwohner. Somit liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei insgesamt ungefähr 4.900 pro Jahr [37]. Deutschland gehört damit zu den Ländern mit den höchsten Neuerkrankungsraten. Dänemark hat mit ungefähr 11 pro 100.000 Einwohner die höchste Inzidenz weltweit [1].

Der Hodentumor ist der häufigste Tumor junger Männer. Es treten 70 % der Erkrankungen zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr auf. Ungefähr 10 % der Patienten sind jünger und 20 % sind älter. Der Altersgipfel bei Seminomen ist zweigipflig bei 38 Jahren und bei 45-50 Jahren. Die Patienten mit Nicht-Seminomen sind im Durchschnitt 28 Jahre alt [37].

1.3 Risikofaktoren

Der hauptsächliche Risikofaktor für die Entstehung eines Hodentumors ist der ipsilaterale Maldescensus testis. So bestand bei ungefähr 15 % der Erkrankten anamnestisch ein Kryptorchismus. Das relative Risiko für die Entwicklung eines Hodentumors liegt bei Patienten mit einem Kryptorchismus in der Vorgeschichte um den Faktor 3,6 höher [39].

Des Weiteren gelten kontralateral aufgetretene Hodentumoren als Risikofaktor. Auch können Hodentumoren familiär gehäuft vorkommen und mit chromosomalen Anomalien vergesellschaftet sein.

1.4. Histologie

Die Einteilung der Hodentumoren erfolgt üblicherweise nach der histopathologischen Klassifikation der WHO von 2004 (s. Tabelle 1) [25]. Eine genaue histologische Differenzierung ist von prognostischer Relevanz und entscheidend für die weitere Therapie. Deshalb muss die pathologische Aufarbeitung standardisiert erfolgen und alle Geschwulstkomponenten beschreiben. Es werden zusätzlich Spezialfärbungen durchgeführt, um die Expression von Tumormarkern zu erfassen. Die histologische Aufarbeitung eines Tumors umfasst des Weiteren die Infiltrationstiefe und eine mögliche Gefäßinvasion, welche in der TNM-Klassifikation der UICC von 2009 erörtert werden (Tabelle 2).

Das Hodengewebe kann Ursprung einer Vielzahl von benignen und malignen Tumoren sein. Am häufigsten gehen die Tumoren vom Keimepithel aus, sogenannte Keimzelltumoren (ca. 90-95 %) [11]. Demgegenüber sind Keimstrang- bzw. Gonaden-Stroma-Tumoren eher selten.

Klinisch-therapeutisch wichtig ist die Unterscheidung und Einteilung der Keimzelltumoren in klassische Seminome, nicht-seminomatöse Keimzelltumoren und Mischtumoren. Die Mischtumoren mit seminomatösen Anteilen zählen zu den Nicht-Seminomen, da diese Komponente prognostisch kritischer und therapeutisch führend ist.

Das klassische Seminom ist die häufigste isoliert vorkommende Tumorart. Histologisch zeigen sich runde oder polygonale Zellen mit glykogen- und lipidhaltigem Zytoplasma, bei runden bis ovalen Zellkernen. Die Tumorzellen sind häufig in Nestern angeordnet [39].

Bei den nicht-seminomatösen Keimzelltumoren zeigen sich in der Gruppe der Teratome Differenzierungen verschiedener Keimblätter. Diese können in verschiedenen Reifegraden vorkommen (reif, unreif, maligne).

Das embryonale Karzinom als weitere Untergruppe der nicht-seminomatösen KZT, besteht aus soliden und teils drüsig-papillären Epithelverbänden, welche von Nekrosen durchsetzt sind. Es kommen zahlreiche Mitosen vor.

Reine Dottersacktumoren kommen fast nur im Kindesalter vor, bei Erwachsenen eher in Kombination mit anderen histologischen Strukturen. Ebenfalls sehr selten sind reine Chorionkarzinome [39].

1. Keimzelltumoren
Intratubuläre Keimzellneoplasie
Seminom
Spermatozytisches Seminom (bei sarkomatösen Komponenten)
Embryonale Karzinome
Dottersacktumoren (retikuläre, intestinale, hepatoide und mesenchymale Differenzierung)
Chorionkarzinom
Teratom (reif, unreif mit malignen Komponenten)
Tumoren mit mehreren histologischen Typen
2. Keimstrang- / Gonaden-Stroma-Tumoren
Leydig-Zell-Tumor
Maligner Leydig-Zell-Tumor
Sertoli-Zell-Tumor (lipidreiche Form, sklerosierende, kalzifizierende große Zellen)
Maligner Sertoli-Zell-Tumor
Granulosazelltumor (adulter Typ, juveniler Typ)
Thekazellentumoren / Fibrome
Tumoren, die Keimzellen und Keimstranganteile enthalten / Gonaden-Stroma-Tumoren
3. Sonstige unspezifische Stromatumoren
Ovarielle epitheliale Tumoren
Tumoren der Sammelrohre und Rete testis
Tumoren (benigne und maligne) des unspezifischen Stromas

Tabelle 1 Histopathologische Hodentumorklassifikation der WHO von 2004 [25]

1.5 Diagnostik

Bei Hodentumoren ist das klassische Hauptsymptom in der Regel die schmerzlose Größenzunahme eines Hodens mit tastbarer Induration der Oberfläche. In ungefähr 30 % zeigt sich auch eine uncharakteristische Schmerzsymptomatik mit „Schweregefühl“ des Hodens oder einem „Ziehen“ in der Leiste [4].

In wenigen Fällen zeigen sich chronische Rückenschmerzen bei retroperitonealen Metastasen oder Dyspnoe und Hämoptoe bei Lungenmetastasen. Bei Nicht-Seminomen tritt in 7 % eine Gynäkomastie auf [4, 39]. Die Diagnosestellung eines Hodentumors erfolgt durch die Kombination von Palpation, Sonographie, Messung von Tumormarkern, Computertomographie und inguinaler Hodenfreilegung.

Mit der Palpation können bis zu 97 % der Primärtumoren getastet werden [39]. Nahezu alle Patienten haben zuvor eine Induration selbst festgestellt. Bei schlanken Patienten können teilweise große retroperitoneale Lymphknotenmetastasen palpiert werden. Auch supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen sind durch die Palpation gut zu detektieren, so dass diese mit untersucht werden sollten.

Zur weiteren Diagnostik gehört die hochauflösende Sonographie (7,5-10 MHz) der Hoden, wobei fast 100 % der Tumoren erkannt werden [23]. So sollte bei jedem jungen Patienten mit einer unklaren retroperitonealen Raumforderung eine Sonographie der Hoden durchgeführt werden. Auch in der Nachsorge ist der Ultraschall des kontralateralen Hodens laut aktuellen EAU-Guidelines empfohlen [5].

Die Tumormarker dienen im Rahmen der Primärdiagnostik zur Stadieneinteilung und als Prognosefaktor. Weiterhin sind die Marker für Therapiemonitoring und Nachsorge bei markerpositiven Tumoren wertvoll. Generell kommen diese Substanzen auch im gesunden Organismus vor. Sie können sich jedoch beim Wachstum, insbesondere maligner Tumoren quantitativ und eventuell auch qualitativ verändern. Somit kann auf das Wachstum eines malignen Tumors geschlossen werden. Tumormarker werden von Tumorzellen sezerniert oder durch Nekrose in die Blutbahn abgegeben.

Alphafetoprotein (AFP) und humanes Choriongonadotropin (β -HCG) sind die wichtigsten Serum-Tumormarker bei nicht-seminomatösen Tumoren. Hierbei sind die initiale Serumkonzentration und der Abfall nach der Behandlung von prognostischer Bedeutung. Die Halbwertszeit beträgt für das AFP ungefähr 6 Tage und für das β -HCG ca. 24-36 Stunden [9]. Es sollten die Tumormarker vor und nach der initialen Ablatio testis, sowie im weiteren Therapieverlauf regelmäßig bestimmt

werden. Ein verzögerter Abfall über die übliche Halbwertszeit hinaus, kann für das Vorliegen von Metastasen sprechen [58]. Ein frühzeitiger Markeranstieg nach Chemotherapie spricht für ein Residuum oder Rezidiv [46].

Bei ca. 35 % der Seminome ist das HCG erhöht. Liegt bei der Diagnose eines Seminoms ein erhöhter AFP-Wert vor, dann befinden sich im Tumorgewebe auch (histologisch möglicherweise bislang nicht entdeckte) nicht-seminomatöse Anteile. Man spricht dann von einem Misch tumor aus Seminom und Nicht-Seminom.

Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein unspezifischer Tumormarker, kann aber bei einem fortgeschrittenen Seminom wichtig für die Verlaufskontrolle sein.

Eine Bestimmung der placentaren alkalischen Phosphatase (PLAP) für das reine Seminom wird in den aktuellen Guidelines der EAU nicht mehr generell empfohlen [5].

Zur Ausbreitungs- und Stagingdiagnostik ist die Durchführung einer Computertomographie des Thorax und des Abdomens obligat. Hiermit werden besonders mediastinale, retrokrurale und retroperitoneale Lymphknoten, sowie Lunge und Leber beurteilt. Die Sensitivität beträgt ca. 70-80 % [4]. Zu beachten sind hierbei aber auch falsch positive Befunde, besonders dann, wenn die Indikation zur primären Chemotherapie gegeben ist. Deshalb ist die Kombination aus Computertomographie, Tumormarkern und Histopathologie entscheidend, um die Sensitivität und Spezifität zu erhöhen. Eine Magnetresonanztomographie zeigt ähnliche Ergebnisse wie die Computertomographie, ist aber aufgrund höherer Kosten in der Diagnostik als fakultativ anzusehen [26]. So kann ein MRT bei zusätzlich benötigten Informationen, z.B. im Rahmen von zweifelhaften CT-Befunden oder bei Kontrastmittelallergien eingesetzt werden [4].

Die FDG-Positronenemissionstomographie sollte in spezifischen Fällen hinzugezogen werden, u. a. bei retroperitonealen Residuen von Seminomen.

Eine Skelettszintigraphie oder eine cranielle Computertomographie können bei entsprechender klinischer Symptomatik oder massiv erhöhten Tumormarkern durchgeführt werden [39].

Die operative Therapie und Diagnostik umfasst die inguinale Ablatio testis des betroffenen Hodens. Hierbei werden die Samenstranggefäße nach Unterbrechung des Blutflusses bis zur peritonealen Umschlagsfalte am inneren Leistenring verfolgt und dort separat vom Ductus deferens ligiert und abgesetzt. Bei unklaren Befunden

sollten zuerst eine Biopsie oder eine Hodenfreilegung mit einer histopathologischen Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden.

Bei Risikopatienten kann auch eine kontralaterale Hodenbiopsie zur Detektion einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) durchgeführt werden. Dies betrifft junge Patienten (unter 40 Jahren) mit sonographisch gesicherten Mikroverkalkungen im Hodenparenchym, sogenanntes Sternenhimmelphänomen und dazu kleinem Hodenvolumen. Auch ein pathologisches Spermogramm oder ein Kryptorchismus in der Vorgeschichte sind als Risikofaktoren für eine TIN zu betrachten.

Die Prävalenz der TIN beträgt im tumortragenden Hoden fast 100 %, bei einer Inzidenz von 5 % für eine kontralaterale TIN [39]. Nur 1-2 % der Fälle sind bilaterale Hodentumoren.

1.6 Stadieneinteilung / Klassifikation

Neben der histopathologischen Einteilung der WHO von 2004 (Tabelle 1) muss eine klinisch-pathologisch orientierte Stadieneinteilung erfolgen. Hiermit soll die makroskopische und mikroskopische Ausdehnung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst werden, besonders im Hinblick auf Primärtumor, Lymphknoten und übrige Organe. Dadurch ist eine stadienadaptierte Therapie und Prognoseeinschätzung möglich.

Die wichtigsten Klassifikationen sind die TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control) in der 7. Auflage von 2009 [73] und die IGCCCG-Klassifikation (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) von 1997 [38].

Primärtumor (pT)	
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor (z.B. histologische Narbe im Hoden)
pTis	Intratubuläre Keimzellneoplasie (Carcinoma in situ)
pT1	Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, ohne Blut-/Lymphgefäß-Invasion (der Tumor kann die Tunica albuginea infiltrieren, nicht aber die Tunica vaginalis)
pT2	Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, mit Blut-/Lymphgefäß-Invasion, oder Tumor mit Ausdehnung durch die Tunica albuginea mit Befall der Tunica vaginalis
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang (mit oder ohne Blut-/Lymphgefäß-Invasion)
pT4	Tumor infiltriert Skrotum (mit oder ohne Blut-/Lymphgefäß-Invasion)
Regionale Lymphknoten klinisch (N) und pathologisch (p)	
(p)Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
(p)N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
(p)N1	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, oder 5 oder weniger positive Lymphknoten, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
(p)N2	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder mehr als 5 positive Lymphknoten, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder extranoduläre Tumorausbreitung
(p)N3	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerates mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
Fernmetastasen (M)	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nicht-regionäre(r) Lymphknoten- oder Lungenmetastase(n)
M1b	Andere Fernmetastase(n)
Serumtumormarker	
Sx	Werte der Serumtumormarker nicht verfügbar oder entsprechende Untersuchungen nicht vorgenommen
S0	Serumtumormarker innerhalb der normalen Grenzen
S1	LDH < 1,5 x N <u>und</u> HCG < 5.000 U/L <u>und</u> AFP < 1.000 µg/L
S2	LDH 1,5-10 x N <u>oder</u> HCG 5.000-50.000 U/L <u>oder</u> AFP 1.000-10.000 µg/L
S3	LDH > 10 x N <u>oder</u> HCG > 50.000 U/L <u>oder</u> AFP > 10.000 µg/L

Tabelle 2 TNM-Klassifikation (UICC, 2009, 7. Ausgabe)

Das TNM-System (Tabelle 2) beschreibt den Primärtumor (T), die Lymphknotenmetastasierung (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Dies

geschieht nach histopathologischen und klinischen Kriterien. Des Weiteren werden die Serumentumormarker (S) mit erfasst. Die S-Klassifikation setzt sich aus AFP, HCG und LDH zusammen. Durch die Integration von vaskulärer Invasion und Tumormarkern hat die TNM-Klassifikation an Bedeutung gewonnen.

Die klinische Stadieneinteilung der UICC (Tabelle 4) enthält die wichtigsten Prognosekriterien und sollte im klinischen Alltag verwendet werden. Die klinische Einteilung nach Lugano 1979 (Tabelle 3) wurde damit praktisch ersetzt.

Stadium I	Tumor auf den Hoden begrenzt
Stadium II	Retroperitoneale infradiaphragmale Lymphknotenmetastasen A. < 2 cm B. 2-5 cm C. > 5 cm
Stadium III	Fernmetastasen in Lunge und außerhalb der Lungen oder supradiaphragmale Lymphknotenmetastasen

Tabelle 3 Lugano-Klassifikation von 1979

Stadium IA	pT1	N0	M0	S0
Stadium IB	pT2-4	N0	M0	S0
Stadium IS	Alle pT	N0	M0	S1-3
Stadium IIA	Jedes pT/TX	N1	M0	S0, S1
Stadium IIB	Jedes pT/TX	N2	M0	S0, S1
Stadium IIC	Jedes pT/TX	N3	M0	S0, S1
Stadium IIIA	Jedes pT/TX	Jedes N	M1a	S0, S1
Stadium IIIB	Jedes pT/TX	N1-N3	M0	S2
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1a	S2
Stadium IIIC	Jedes pT/TX	N1-N3	M0	S3
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1a	S3
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1b	Jedes S

Tabelle 4 Klinische Stadieneinteilung UICC (2009)

Bei fortgeschrittenen metastasierten Tumoren sollte auch die IGCCCG-Klassifikation (Tabelle 5a, 5b) angegeben werden. Hier haben die prätherapeutisch bestimmten Tumormarker einen hohen prognostischen Stellenwert. Es erfolgt die Einteilung in „good“ -, „intermediate“ - und „poor-prognosis“ - Gruppen [38].

Risiko	Tumorausdehnung	Serumtumormarker
„good risk“ Gute Prognose (Überlebensraten > 90%)	- testikulärer oder retroperitonealer Primärtumor - keine extrapulmonale viszerale Metastasierung	AFP < 1.000 µg/L HCG < 5.000 U/L (1.000 ng/ml) LDH < 1,5 x Normwert
„intermediate risk“ Mittlere Prognose (Überlebensrate 80%)	- testikulärer oder retroperitonealer Primärtumor - keine extrapulmonale viszerale Metastasierung	AFP 1.000-10.000 µg/L HCG 5.000-50.000 U/L (1.000-10.000 µg/L) LDH 1,5-10 x Normwert
„high risk“ Schlechte Prognose (Überlebensrate 48%)	- mediastinaler Primärtumor - extrapulmonale viszerale Metastasierung	AFP > 10.000 µg/L HCG > 50.000 U/L (> 10.000 µg/L) LDH > 10 x Normwert

Tabelle 5a IGCCCG-Klassifikation 1997 für Nicht-Seminome

Risiko	Tumorausdehnung	Serumtumormarker
„good risk“ Gute Prognose (Überlebensraten 86%)	- jede Primärlokalisierung - keine extrapulmonale viszerale Metastasierung	AFP normal Jedes HCG Jedes LDH
„intermediate risk“ Mittlere Prognose (Überlebensrate 72%)	- jede Primärlokalisierung - extrapulmonale viszerale Metastasierung	AFP normal Jedes HCG Jedes LDH

Tabelle 5b IGCCCG-Klassifikation 1997 für Seminome

1.7 Therapie

Es erfolgt grundsätzlich die inguinale Ablatio testis des betroffenen Hodens. Danach wird dann eine stadienadaptierte Therapie basierend auf histologischem Ergebnis, bildgebender Diagnostik und Markerkonstellation eingeleitet.

Nur in Ausnahmefällen erfolgt eine primäre Chemotherapie. Dies ist der Fall bei weit fortgeschrittenen Stadien, in denen z.B. aufgrund von Dyspnoe bei Lungenmetastasen ein Narkoseeingriff als zu riskant erachtet wird.

1.7.1 Stadium I Nicht-Seminom (pT1-4, N0, M0)

Im klinischen Stadium I besteht das Problem, dass bis zu 30 % der Patienten bei Diagnosestellung bereits okkulte Metastasen haben [67]. Es sollte daher laut aktuellen EAU-Guidelines [5] nach der inguinalen Ablatio testis die Einteilung in eine „low-risk“ - und „high-risk“ - Gruppe erfolgen. Zur individuellen Gruppierung wird die vaskuläre Invasion des Primärtumors in Blut- und/oder Lymphgefäße herangezogen. Somit bezieht sich die „low-risk“ - Gruppe auf das klinische Stadium IA (CS IA) und die „high-risk“ - Gruppe auf CS IB und CS IS (pT2-4).

Prinzipiell stehen nach der Orchiektomie eine Überwachung (Surveillance) oder eine adjuvante Chemotherapie zur Verfügung. Bei risikoadaptierter Anwendung der Therapieoptionen zeigen sich vergleichbare Überlebensraten und Heilungsraten von nahezu 100 % [42].

Die bis vor wenigen Jahren durchgeführte operative Stagingmethode mittels retroperitonealer Lymphadenektomie (RLA) hat keine Vorteile gegenüber der o.g. nichtinvasiven Risikoeinteilung gezeigt [30]. Eine RLA sollte daher nur bei Patienten durchgeführt werden, die Surveillance oder Chemotherapie ablehnen.

Die Surveillance-Strategie kann bei Patienten ohne vaskuläre Invasion angewendet werden. Wichtig für den Therapieerfolg ist hierbei die Compliance des Patienten, mit dem Willen zur regelmäßigen und konsequenten Nachsorge. Der Vorteil dieser Überwachungsmethode liegt darin, dass den Patienten die Komplikationen einer weiterführenden Therapie erspart bleiben. Das Rezidivrisiko beträgt für Patienten im klinischen Stadium IA ca. 12-16 % [2]. Kommt es zu einem Rezidiv sollte eine Chemotherapie nach PEB-Schema (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) durchgeführt werden.

Wird dieses Therapiekonzept aufgrund von mangelnder Compliance in der Nachsorge abgelehnt, sollte eine adjuvante Chemotherapie oder eine nervschonende retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt werden.

Des Weiteren liegen die Nachteile des Surveillance-Prinzips in der psychischen Belastung der Patienten („Warten auf Progress“) und der häufigeren Durchführung von Computertomographien [30].

Die Standardoption bei CS IB ist die adjuvante Chemotherapie mit 2 Zyklen PEB, dadurch sinkt das Rezidivrisiko auf 2-5 % [16]. Aktuell wird diskutiert, ob auch 1 Zyklus PEB ausreichend ist. Erste Studienergebnisse zeigen fast identische Rezidivraten gegenüber 2 Zyklen. Die EAU wird diese Änderung wahrscheinlich in die nächste Ausgabe der Leitlinien übernehmen. Vorteile hierbei wären u.a. die bessere Verträglichkeit und geringere Langzeittoxizitäten [5, 69].

Auch im „high-risk“ - Stadium kann die Surveillance als Therapieoption angeboten werden, jedoch beträgt das Rezidivrisiko dann bis zu 50 % [2]. Daher sollte dies nur bei Ablehnung einer Chemotherapie angeboten und durchgeführt werden.

Vorteile der Chemotherapie sind die größeren Nachsorgeintervalle, Nachteile die Übertherapie von vielen Patienten (bei der „high-risk“ - Gruppe ca. 50 %). Des Weiteren spielt die Langzeittoxizität eine Rolle, wobei es hierzu noch keine klaren Daten gibt.

Kommt es im klinischen Stadium I zu einem Rezidiv, erfolgt die weitere Therapie je nach Einteilung in die IGCCCG-Klassifikation für fortgeschrittene Nicht-Seminome.

Sollte sich nach der o.g. stadienadaptierten Therapie kein Abfallen der Serumentumormarker zeigen, ist von residualen Metastasen auszugehen. Wird in solchen Fällen eine RLA durchgeführt, zeigt sich bei 87 % der Patienten eine retroperitoneale Metastasierung [57].

Die Therapie des klinischen Stadiums CS 1S wird kontrovers diskutiert. Eine Möglichkeit besteht in der adjuvanten Chemotherapie mit 3 Zyklen PEB [17].

1.7.2 Stadium IIA und IIB (pT1-4, N1 und N2, M0)

Die Therapie im klinischen Stadium II ist abhängig vom Status der Serumentumormarker. Nach den aktuellen EAU-Guidelines werden die markerpositiven Patienten im CS IIA und B den metastasierten Tumoren zugeordnet und damit entsprechend der IGCCCG-Klassifikation behandelt. Häufig erfolgt die Einteilung in

die „good-Prognose“ - Gruppe und es wird mit 3 Zyklen PEB begonnen. Zeigt sich nach der initialen Therapie ein Residualtumor, so ist eine Resektion des Residuums indiziert.

In dem generellen Konsensus ist weiterhin festgelegt, dass bei Ablehnung der primären Chemotherapie eine nervschonende RLA erfolgen kann. Zeigen sich hierbei Metastasen, sollten zwei adjuvante Zyklen PEB im Anschluss an die Resektion erfolgen. Bei beiden Therapieverfahren sind die Ergebnisse vergleichbar mit Heilungsraten um 98 % [24, 36, 72].

Eine Ausnahme bilden die markernegativen Nicht-Seminome des CS II. Hier kann eine Surveillance oder eine primäre RLA erfolgen [4]. Bei der Surveillance muss nach 6 Wochen die nächste Kontrolle mittels CT-Abdomen erfolgen. Dadurch sollen z.B. entzündliche oder reaktiv vergrößerte Lymphknoten ausgeschlossen werden. Zeigen sich größenregrediente Lymphknoten, kann eine weitere Surveillance erfolgen. Bei keiner Befundänderung oder größenprogredienten Lymphknoten, sollte dann eine weitere Therapie erfolgen. Im „stable disease“ ist eine RLA zur histologischen Sicherung empfohlen. Bei Zunahme der Lymphknotengröße und Markeranstieg muss eine Chemotherapie mit 3 Zyklen PEB durchgeführt werden.

1.7.3 Fortgeschrittene Metastasierung (CS IIC und III)

Bei fortgeschrittener Metastasierung erfolgt die Einteilung in die 3 Gruppen der IGCCCG mit entsprechender Therapie.

Die Gabe von 3-4 Zyklen PEB ist die Standardtherapie der über das Retroperitoneum hinausgehenden Metastasierung. Prinzipiell kann eine primäre Chemotherapie auch parenchymatöse Organmetastasen in vollständige Remission bringen.

Das PEB-Intervall dauert 21 Tage. Hierbei werden 20mg/m² Cisplatin (Tag 1-5), 100 mg/m² Etoposid (Tag 1-5) und 30 mg Bleomycin (Tag 1,8,15) intravenös appliziert [4].

1.7.4 IGCCCG „good prognosis“

In der Regel sind 3 Zyklen PEB ausreichend. Hiermit wird eine 5-Jahresüberlebensrate von 93 % erreicht [38]. Das weitere Vorgehen wird durch Re-Staging nach dem 2. Zyklus festgelegt. Hierzu muss eine erneute Bildgebung und eine Reevaluation der Tumormarker durchgeführt werden.

Bei radiologischer und biochemischer Vollremission erfolgt die Komplettierung des 3. Zyklus [4, 5].

Eine partielle, markernegative Remission schließt den 3. Zyklus an, gefolgt von Reevaluation und gegebenenfalls danach auch Residualtumorresektion.

Bei Zunahme der Tumormasse trotz Markernormalisierung, ist eine frühzeitige Residualtumorresektion indiziert [6].

Markerpersistenz oder Tumormassenzunahme sollten zu einer Dosisintensivierung oder Regimewechsel führen. Immer ist hierbei Rücksprache mit einem Zentrum zu halten [20, 28].

1.7.5 IGCCCG „intermediate prognosis“

Die 5-Jahresüberlebensrate in dieser Gruppe beträgt bis zu 80 %. Als Standardtherapie gilt auch hier die primäre Chemotherapie mit PEB, allerdings mit 4 Zyklen [19].

Sollte sich im Staging nach Abschluss der Chemotherapie ein Resttumor zeigen, erfolgt die Resektion.

Eine Ergänzung der Therapie um Paclitaxel wird diskutiert [19, 55]. In einer aktuellen Phase-III-Studie (EORTC) zeigte sich hierzu ein signifikanter Vorteil des progressionsfreien Überlebens von 12 % nach 3 Jahren. Die Gesamtüberlebensrate wurde allerdings nicht signifikant verbessert [21].

1.7.6 IGCCCG „poor prognosis“

Auch hier wird die Gabe von 4 Zyklen PEB empfohlen. Studien haben bei Durchführung eines PEI-Schemas (Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid) ähnliche Ergebnisse gezeigt, bei allerdings höherer Toxizität [54].

Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei ca. 50 %. Um diese Rate zu verbessern werden mehrere Alternativen diskutiert. Zum einem die Erhöhung der Einzelsubstanzen im PEB-Schema, die Integration neuer Substanzen, sowie eine dosisintensivierte

Therapie mit Stammzellsupport. Zur Therapie sollten die Patienten zu einem Referenzzentrum überwiesen werden [4].

1.7.7 Residualtumorresektion

Die Residualtumorresektion im Rahmen von Nicht-Seminomen ist bei Lymphknotenresiduen über 1 cm indiziert und sollte ungefähr 4 bis 6 Wochen nach Komplettierung der Chemotherapie erfolgen. Bei Vollremission im Staging ist eine operative Exploration nicht indiziert. Insgesamt zeigt sich bei 42 % der Patienten mit fortgeschrittenem Tumor und Chemotherapie ein Tumorresiduum [39].

In ca. 10 % der Fälle zeigen sich bei der Residualtumorresektion nach PEB-Chemotherapie noch vitale Tumorzellen, 40 % sind nekrotisiertes Tumormaterial und ca. 50 % sind reife Teratomanteile, die sich resistent gegenüber einer chemotherapeutischen Behandlung verhalten [68].

Zeigen sich in den Resektionspräparaten nekrotisiertes Tumormaterial oder ein reifes Teratom (ohne vitale unreife Teratomanteile), so ist keine weitere Therapie erforderlich.

Bei weiterhin vitalen Tumoranteilen kann eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie diskutiert werden [27]. Bei vollständiger Resektion des vitalen Tumors und bei Anteilen unter 10 % kann auf eine konsolidierende adjuvante Chemotherapie verzichtet werden [4].

Sind Retroperitoneum und Lunge bzw. Mediastinum beteiligt, wird zunächst die größere Tumormasse reseziert, welche meistens im Retroperitoneum liegt.

Analysen haben gezeigt, dass die Histologie der retroperitonealen Residualtumorresektion gute Rückschlüsse auf die Histologie der thorakalen Residuen zulässt [10, 68]. Somit bleibt die Entscheidung zur Resektion von pulmonalen Residualtumoren häufig eine individuelle Entscheidung. Bei einer gemeinsamen Resektion von retroperitonealen und pulmonalen Residuen hat sich eine um 35 % erhöhte Komplikationsrate gezeigt.

1.7.8 Salvage-Chemotherapie

Bei Patienten mit Rezidiv nach „Firstline“ Chemotherapie (ca. 10 %), besteht die Standardtherapie für die Salvagebehandlung in der Gabe von vier Zyklen PEI bzw. Velp (Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin) oder TIP (Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin) [4].

Eine konventionell dosierte Salvagetherapie erzielt, je nach Vorliegen von Risikofaktoren, lang anhaltende Remissionen bei 15-40% der Patienten [29, 49].

Nach einer Salvage-Chemotherapie sollten Residuen einer Resektion zugeführt werden.

Patienten mit einem Spätrezidiv (Rezidiv 2 Jahre nach Chemotherapie), sollten mittels Resektion und ggf. auch Salvage-Chemotherapie therapiert werden [48].

1.8 Nachsorge

Aufgrund des in der Regel jungen Alters der Hodentumorpatienten und der Möglichkeit einer kurativen Therapie auch bei Rezidiven, sollte der Nachsorge ein hoher Stellenwert eingeräumt werden.

Die Nachsorgen werden stadienadaptiert durchgeführt und sollten körperliche Untersuchung (inklusive Resthoden), Kontrolle der Hodentumormarker und die Bildgebung mittels Computertomographie und Röntgen enthalten. Laborchemisch sollten auch das Gesamttestosteron und die Gonadotropine LH und FSH regelmäßig bestimmt werden.

Insgesamt ist die Nachsorge von Hodentumoren als sehr heterogen zu betrachten. Im Gegensatz zur Therapie dieser Tumorentität, gibt es für die Nachsorge keinen internationalen Konsensus.

Ein Beispiel für ein Nachsorgeschema sind die interdisziplinären, evidenzbasierten Empfehlungen einer Arbeitsgruppe um Hartmann et al.. Hierbei erfolgt eine stadiengerechte Einteilung in 3 Nachsorgegruppen [34].

In die Gruppe 1 fallen Patienten mit lokaler retroperitonealer Therapie (z.B. RLA) und Chemotherapie. Gruppe 2 setzt sich aus Patienten ohne retroperitoneale Therapie zusammen. Bei nicht-seminomatösen Tumoren sind dies Patienten, die ausschließlich eine Chemotherapie erhalten haben. Patienten unter „active Surveillance“ werden in Gruppe 3 zusammengefasst. Die Tumorstadien „intermediate-prognosis“ und „poor-prognosis“ der IGCCCG-Klassifikation werden in diese Empfehlung von Hartmann nicht eingeschlossen und sollten individuell in großen Hodentumorzentren nachkontrolliert werden.

Die Nachsorgeintervalle sind in den Gruppen 1 und 2 einheitlich, d.h. in den ersten beiden Jahren nach der Diagnosestellung und Primärtherapie werden dreimonatige Kontrollen empfohlen. In den Jahren drei bis fünf werden die Intervalle dann auf

sechs Monate erweitert. Die Gruppe 3 erfordert häufigere Kontrollen. Wie umfassend dabei eine Bildgebung erforderlich ist, bzw. empfohlen wird, richtet sich dann nach den jeweiligen Gruppen (s. Tabelle 6).

Viele ähnliche Nachsorgeschemata werden auch von anderen Fachgesellschaften, wie z.B. der European Association of Urology, publiziert [4, 12, 44, 45].

Gruppe 1 (Patienten <u>mit</u> lokaler retroperitonealer Therapie + Chemotherapie)					
Stadium IIA / IIB und IIC, III „good prognosis“					
Jahr	1	2	3	4	5
Nachsorgerhythmus	4	4	2	2	2
CT-Abdomen (Monat)	12	24	-	-	-
Ultraschall Abdomen (Monat)	6	18	36	48	60
Röntgen-Thorax (Monat)	6 + 12	18 + 24	36	48	60
Untersuchung, Tumormarker	4	4	2	2	2
Erweitertes Labor (Hormone)	1x	1x	1x	1x	1x
Gruppe 2 (Patienten <u>ohne</u> lokale retroperitoneale Therapie)					
Stadium I „high risk“, und IIA, IIB, IIC, III „good prognosis“					
Jahr	1	2	3	4	5
Nachsorgerhythmus	4	4	2	2	2
CT-Abdomen (Monat)	6 + 12	24	-	-	-
Ultraschall Abdomen (Monat)	6	18	36	48	60
Röntgen-Thorax (Monat)	6 + 12	18 + 24	36	48	60
Untersuchung, Tumormarker	4	4	2	2	2
Erweitertes Labor (Hormone)	1x	1x	1x	1x	1x
Gruppe 3 (Patienten unter „active Surveillance“)					
Stadium I „low risk“					
Jahr	1	2	3	4	5
Nachsorgerhythmus	6	6	4	2	2
CT-Abdomen (Monat)	4 + 12	-	-	-	-
Ultraschall Abdomen (Monat)	-	24	36	48	60
Röntgen-Thorax (Monat)	6x	6x	30 + 36	48	60
Untersuchung, Tumormarker	6	6	4	2	2
Erweitertes Labor (Hormone)	1x	1x	1x	1x	1x

Tabelle 6 Nachsorgeschema für nicht-seminomatöse Hodentumoren der interdisziplinären Arbeitsgruppe Hodentumoren [34]

1.9 Prognose

Die prognostischen Faktoren einer Tumorerkrankung weisen auf den möglichen Verlauf einer Erkrankung hin. Ihre Kenntnis ist erforderlich, um das Ausmaß der Therapie festlegen zu können und um das Rezidivrisiko zu bestimmen. Des Weiteren sind diese Faktoren bestimmend für den Krankheitsverlauf.

Es wird unterschieden zwischen den Prognosefaktoren in frühen und denen in fortgeschrittenen Stadien, hierbei gelten für Seminome und Nicht-Seminome unterschiedliche Kriterien.

Für Seminome sind Risikofaktoren im Verlauf eher unbedeutend, da selbst fortgeschrittene Stadien ein geringes Rezidivrisiko haben. Seminomatöse Frühstadien haben ein geringes Risiko für okkulte Metastasen.

Bei den Nicht-Seminomen im klinischen Stadium I (CS I) gelten eine venöse und/oder lymphatische Infiltration des Primärtumors, sowie die Proliferationsrate als entscheidende Prognosefaktoren für eine okkulte Metastasierung [44, 45]. Zusätzlich wird u. a. durch Moul [53] oder Heidenreich [35] in retrospektiven Studien, sowie bei Albers in einer prospektiven Studie [2], der Nachweis eines Embryonalzellkarzinoms im Primärtumor als negativer Prognosefaktor diskutiert.

Bei metastasierten Tumoren im CS II a/b bestimmt neben der Gefäßinvasion des Primärtumors auch die Ausdehnung der retroperitonealen Metastasen die Prognose für ein Rezidiv [44].

In den fortgeschrittenen Stadien wird, wie schon erwähnt, eine Einteilung nach IGCCCG in drei Prognosestadien vorgenommen (Tabelle 5a und 5b). Dieses Prognosemodell basiert auf einer internationalen Metaanalyse von über 5000 Patienten mit fortgeschrittenen Hodentumoren [38].

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Hodentumoren liegt bei über 95 %, bezogen auf alle histologischen Arten und Stadien. Damit gehört diese Tumorentität zu den prognostisch günstigsten bösartigen Neubildungen.

Anfang der 80er-Jahre betragen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten noch 75 % bei neu aufgetretenem Hodenkrebs. Somit zeigt sich in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Verbesserung der tumorspezifischen Überlebensrate bei allen Hodentumorarten. Die Verbesserungen der Überlebensraten werden insbesondere auf den Einsatz von Cisplatin-basierter Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung zurückgeführt [4, 7, 37]. Diese Therapie erfolgt weitverbreitet seit den 1970er-Jahren.

Ähnliche Daten zeigen sich auch in den europäischen EUROCARE-Daten. Für die „EUROpean CAncer REgistry-based study on survival and CARE of cancer patients“ werten Epidemiologen aus Mailand und Rom seit 1989 die Tumorregister verschiedener europäischer Länder aus. In die jüngste Analyse EUROCARE-4 von 2009 [18, 64] flossen die Daten von 13,5 Millionen Krebspatienten, mit jedweden Tumorentitäten aus 83 Krebsregistern in 23 europäischen Ländern ein.

So zeigte sich europaweit in den Eurocare 3-Daten (1990-94) eine beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate für alle Hodentumorpatienten von knapp 91 % [13, 62].

Von 1995-1999 (Eurocare 4) betrug die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate schon 92,6 % [18, 64].

Betrachtet man nun speziell die 5-Jahres-Überlebensraten für die Nicht-Seminome zeigt sich ein stadienabhängiges Überleben. Im CS I beträgt dies ca. 99 %, im CS II a/b über 95 % [65]. Bei den fortgeschrittenen Stadien wird die Prognose anhand der IGCCCG-Daten ermittelt. So liegt das stadienabhängige Überleben in der „good-prognosis“ - Gruppe bei 92 %, in der „intermediate-prognosis“ - Gruppe bei 80 % und bei der „poor-prognosis“ - Gruppe um 48% [38]. Das 5-Jahres progressionsfreie Überleben beträgt bei GP 89%, bei IP 75 % und bei PP 41 % [38].

Insgesamt gesehen, sind ca. 50-60 % aller Hodentumoren den Nicht-Seminomen zuzuordnen. Dabei werden 55 % im CS I diagnostiziert. Bei den fortgeschrittenen, metastasierten Nicht-Seminomen sind 56 % der „good-prognosis“ - Gruppe, 28 % der „intermediate-prognosis“ - Gruppe und 16 % der „poor-prognosis“ - Gruppe zuzuteilen [4, 5].

1.10 Fragestellung

Das Ziel der folgenden Arbeit war es, anhand eines großen monozentrischen Patientenkollektives den Langzeitverlauf von Patienten mit nicht-seminomatösen Hodentumoren im Hinblick auf die beobachteten Überlebensraten zu beschreiben.

Die retrospektiven Daten von Hodentumorpatienten mit nicht-seminomatösen Keimzelltumoren mit einer Behandlung in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universität des Saarlandes zwischen 1975 und 2005 wurden hierbei mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen verglichen.

Es wurde die Zuteilung zu den einzelnen klinischen Tumorstadien ausgewertet, sowie die stadienabhängigen 1-, 5-, 10-, 15-Jahres-Überlebensraten untersucht und den Literaturergebnissen gegenübergestellt.

Die Aufarbeitung der Daten von Patienten mit seminomatösen Keimzelltumoren blieb dabei einer anderen Doktorarbeit vorbehalten.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Patientenauswahl

Die Grundlage dieser retrospektiven Arbeit stellt eine Hodentumor-Datenbank der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes dar, welche im Rahmen der Datenerhebung zusammen mit einer anderen Doktorandin erstellt wurde.

Hierzu erfolgte zuerst die Auswertung der Operationsdokumentationen der Klinik von 1975 bis 2005, um so alle Hodenfreilegungen und retroperitonealen Lymphadenektomien mit dem Diagnoseschlüssel Hodentumor herauszufiltern. Die klinikinterne Dokumentation wird durch jährliche Operationsbücher und seit Ende der 90er Jahre zusätzlich durch ein EDV-System sichergestellt.

Im Rahmen dieser Analyse konnten insgesamt 625 Patienten mit der Diagnose Hodentumor und einer operativen Behandlung an der Klinik für Urologie und Kinderurologie erfasst werden. Es sind auch Patienten eingeschlossen worden, die eine inguinale Orchiektomie auswärts durchführen ließen und dann zur weiteren Therapie, in diesem Falle die retroperitoneale Lymphadenektomie, in die Uniklinik kamen. Hodentumorpatienten ohne operative Maßnahmen sind in dieser Datenbank nicht berücksichtigt.

Nach Identifizierung der Patienten wurde Einsicht in jede Akte genommen (stationär und ambulant), des Weiteren erfolgte ein Abgleich über das EDV-System (SAP R/3 mit IS-H MED). Die Daten wurden in eine relationale Datenbank (Microsoft-ACCESS 2003) eingepflegt. Es erfolgte die Übernahme aller Initialdiagnosen, Operationsdaten und Histologien. Ebenso wurden, soweit vorhanden, Stagingdaten, Tumorklassifikationen (u.a. TNM, Lugano, IGCCCG), Laborparameter, Tumormarker, Größe, Gewicht, Symptomatik und weiterführende Therapiemodalitäten (z.B. Radiatio oder Chemotherapie) mit erfasst.

Somit enthält die Datenbank die Nachsorgeergebnisse und adjuvanten Therapiedaten, der in der Universitätsklinik Homburg/Saar nach operativer Primärtherapie weiterbehandelten Patienten. Erfolgte die weitere Therapie oder Nachsorge auswärts, dann ist dies in der Datenbank nur dann erhoben, wenn ein spezifischer Fragebogen zum „Follow-Up“ im Rahmen dieser Studie beantwortet wurde (s. unten).

Da bei insgesamt 33 Hodentumorpatienten retrospektiv keine histologische Zuteilung möglich war, wurden schließlich 592 Patienten aus der Datenbank zur Auswertung gebracht.

Um Informationen zu weiteren Behandlungen und die entsprechenden Überlebenszeiten der Patienten zu vervollständigen, wurde im Januar 2006 an alle Patienten ein erkrankungsspezifischer Fragebogen gesendet. Insgesamt antworteten 194 Patienten.

Zusätzlich wurde der letzte dokumentierte Aufenthalt in der Uniklinik des Saarlandes über das EDV-System ermittelt.

Der Startpunkt der statistischen Überlebenszeitschätzung ist durch das jeweilige Diagnosedatum (Tag der inguinalen Orchiektomie) definiert. Die Ergebnisse aus den Fragebögen und den EDV-Auswertungen wurden als Grundlage für den Auswertungszeitpunkt (Endpunkt der Befragung) im März 2006 herangezogen.

Die Auswertung der Daten erfolgte über parameterabhängige Abfragen in der Microsoft Access-Datenbank bzw. durch Exportieren der Daten in EXCEL-Tabellen (Microsoft-Excel, 2003).

2.2 Statistische Methodik

Die statistischen Analysen wurden unter Zugriff auf das Statistik-Programm-System PASW (Predictive Analysis Software, früherer Name SPSS), Version 18, auf einem Arbeitsplatz-PC unter dem Betriebssystem Windows 7 durchgeführt.

Da von den untersuchten Tumorpatienten die Überlebenszeiten nach Orchiektomie für einen sehr langen Beobachtungszeitraum (in Jahren) vorliegen, wurde auf die univariate Kaplan-Meier-Analyse als primäres Auswertungsverfahren rekurriert. Die Kaplan-Meier-Analyse stellt ein Verfahren zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit, d. h. allgemein der Wahrscheinlichkeit ereignisfrei zu sein, als Funktion der Zeit dar (Überlebensfunktion) [40, 74].

Um zu testen, ob sich die Survivalfunktionen verschiedener Subgruppen eines spezifischen Einflussfaktors (z.B. Altersklassen, OP-Jahrzehnte, Lugano-Stadien, Art der RLA etc.) bzw. deren Grundgesamtheiten signifikant unterscheiden, wurde als Standardverfahren der Log-Rank-Test eingesetzt [40, 71, 74].

Im Anschluss an die Serie der Kaplan-Meier-Analysen wurde eine Cox-Regression gerechnet, in der sieben Wirkfaktoren bzw. Prädiktoren des Überlebens (Alter, OP-Ort, OP-Jahrzehnt, betroffene Seite, Histologie, Lugano-Klassifikation und RLA) simultan um den stärksten Einfluss auf das Patientenüberleben konkurrierten. Dieses Verfahren soll als multivariate Regression die (univariaten) Ergebnisse der einzelnen Kaplan-Meier-Analysen sinnvoll ergänzen und abrunden, bzw. signifikant unabhängige Faktoren identifizieren [15, 71].

Als konventionelles Signifikanzniveau wird $\alpha = 0.05$ (5%) (*) eingesetzt, des Weiteren werden auch sehr signifikante ($p \leq 0.01$ bzw. 1%) (**) und hoch signifikante ($p \leq 0.001$ bzw. 1 ‰) (***) Ergebnisse entsprechend kenntlich gemacht [74].

3. ERGEBNISSE

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Gesamtstichprobe der Nicht-Seminome umfasst 373 Patienten, von denen 7 auf Grund eines nicht tumorbedingten Todes von den statistischen Berechnungen ausgeschlossen wurden. Des Weiteren konnte bei einem einzelnen Patienten das Orchiektomiedatum nachträglich nicht mehr eruiert werden, so dass eine Analysestichprobe von 365 Fällen verblieb.

In diesem Patientenkollektiv sind insgesamt 85 Mischtumoren (23 %) mit seminomatöser und nicht-seminomatöser Komponente enthalten. Da der nicht-seminomatöse Anteil die therapeutisch und prognostisch kritischere Komponente ist, werden die Mischtumoren den Nicht-Seminomen zugerechnet und in dieser Arbeit mit ausgewertet.

Die Anzahl der reinen Seminome in der Datenbank betrug 219 von 592 Hodentumorpatienten (37%). Somit betrug der Anteil der Nicht-Seminome (samt Mischtumoren) an der Uniklinik des Saarlandes insgesamt 63 %.

Von den untersuchten inguinalen Orchiektomien wurden 68 % in der Universitätsklinik und 32 % auswärts durchgeführt. Letztere Patienten unterzogen sich dann einer retroperitonealen Lymphadenektomie in die Uniklinik.

3.2 Altersverteilung

Das mediane Alter im Gesamtkollektiv betrug zum Operationszeitpunkt 28 Jahre (QA \pm 11 Jahre), bei einem Minimum von 15 und einem Maximum von 66 Jahren. Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung nach Jahresklassen, wobei die Klassen 21 bis 25 Jahre (26 %), sowie 26 bis 30 Jahre (21 %) die stärksten Besetzungen aufweisen. Insgesamt 40 % aller Patienten befinden sich in der Spanne 15 bis 25 Jahre und über 60 % der Patienten weisen ein Alter zwischen 15 und 30 Jahren auf.

3.3 Erkrankungen pro Dekade

Tabelle 7 schlüsselt die Anzahl der in der Studie erfassten inguinalen Orchiektomien nach Dekaden bzw. Jahrzehnten auf und nennt die zugehörigen Raten der im Beobachtungszeitraum (1975 bis 2006) aufgetretenen Todesfälle.

Während die Häufigkeiten der Operationen, bei leichter Steigerung innerhalb der mittleren Dekade, insgesamt relativ nah beieinander liegen, ist die Anzahl der Todesereignisse zwischen 1975 und 1984 mit ca. 15 %, versus 1 bis 2 % in den übrigen Jahrzehnten, hoch signifikant erhöht (Chi-Quadrat=27,8, Cramer's V=0,28, $p=0.000^{***}$).

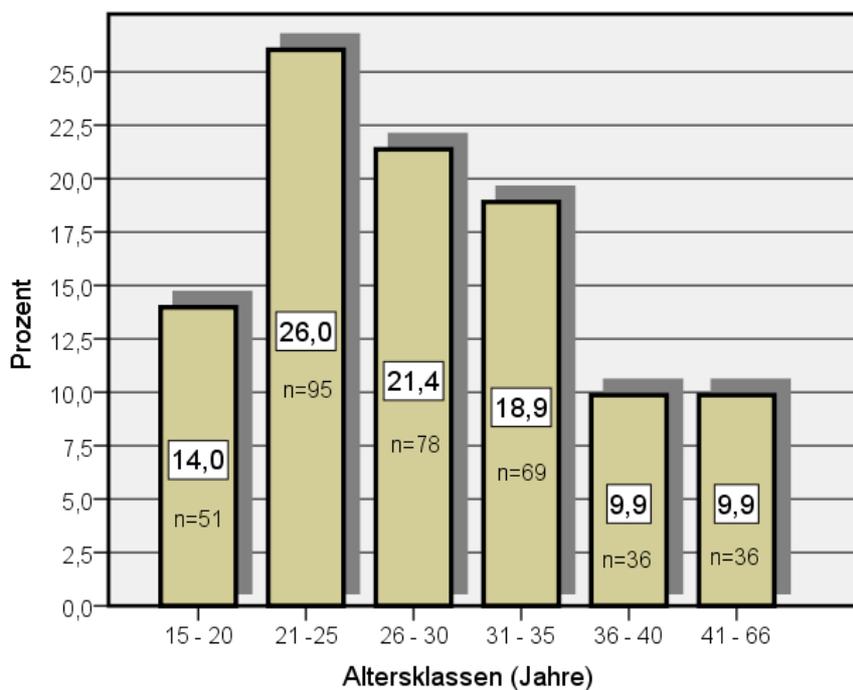


Abbildung 1 Altersverteilung zum OP-Zeitpunkt nach Jahresklassen (N=365 Nicht-Seminome)

Dekade	Anzahl Orchiektomien	%	Kumulierte Prozente	Anzahl Todesfälle
1975 – 1984	116	31,8	31,8	17 (14,7%)
1985 – 1994	137	37,5	69,3	1 (0,7%)
1995 – 2005	112	30,7	100,0	2 (1,8%)
Gesamt	365	100,0		

Tabelle 7 Anzahl der Orchiektomien bei nicht-seminomatösem KZT des Hodens nach Jahrzehnten, mit Häufigkeit der Todesfälle im Beobachtungszeitraum

3.4 Seitenverteilung

Wie Abbildung 2 zeigt, sind die beiden durch den Tumor betroffenen Seiten in der Gesamtstichprobe nahezu gleich verteilt, wobei zusätzlich in 3 Fällen (0,8 %) eine synchron beidseitige und in 3 weiteren Fällen eine primär extragonadale Entstehung gegeben war.

Im Übrigen entwickelten 12 Patienten (3,3 %) metachron einen kontralateralen Tumor.

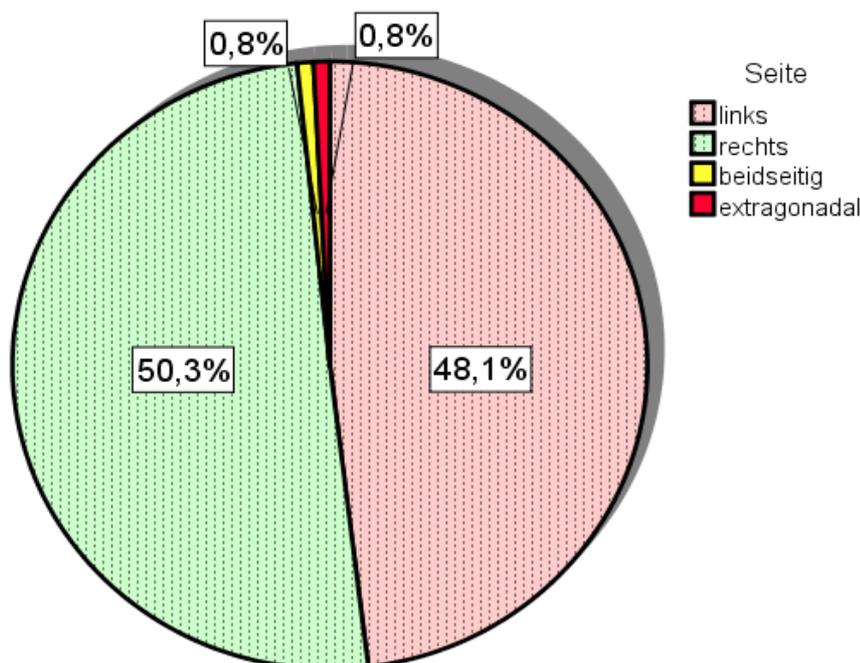


Abbildung 2 Verteilung der betroffenen Seiten

3.5 Histologien

Bei den histologischen Tumorarten (Tabelle 8, Abbildung 3) dominiert das Teratom mit nahezu 50 %, vor den Mischtumoren mit 29 % und den embryonalen Karzinomen mit 14 %. Der geringste Anteil mit ca. 2 % entfällt auf das Chorionkarzinom (bzw. auf die unbekannte Restkategorie).

Die Mischtumoren (N=106) setzen sich bei 85 Patienten aus den Tumoren mit seminomatöser und nicht-seminomatöser Komponente zusammen, sowie weiteren 21 Patienten mit histopathologischer Mischkomponente ohne seminomatösen Anteil.

Bei den Teratomen wurden alle Unterarten der verschiedenen histologischen Klassifikationen zusammengefasst (u. a. Dixon / Moore, Pugh und WHO) [22, 59].

Histologie	Häufigkeit	%
Mischtumor	106	29,0
Embryonalzellkarzinom	51	14,0
Chorionkarzinom	8	2,2
Dottersacktumor	15	4,1
Teratom	181	49,6
Unbekannt	4	1,1
Gesamt	365	100,0

Tabelle 8 Verteilung der histologischen Tumorarten

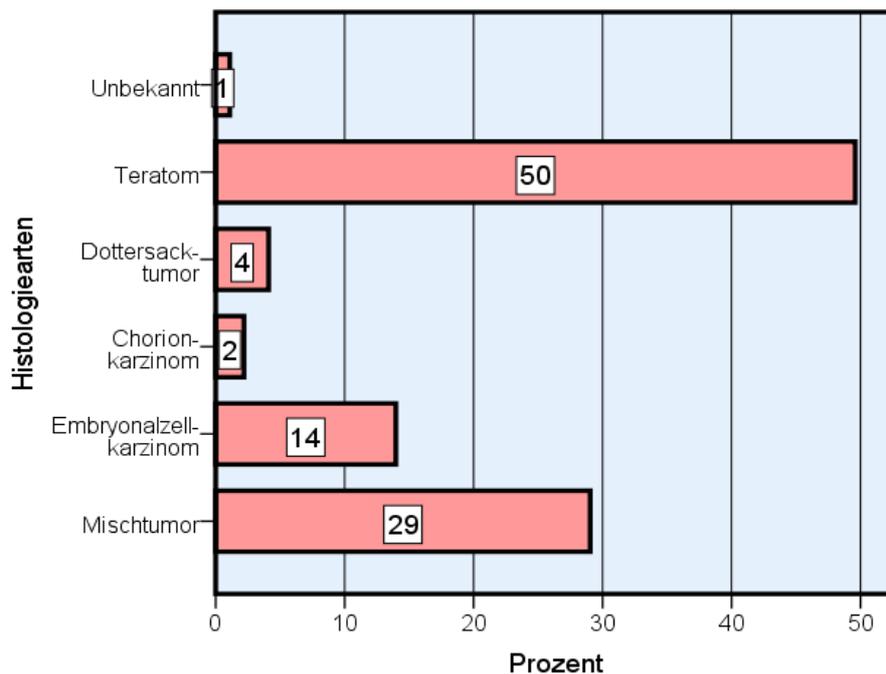


Abbildung 3 Verteilung der Histologie bei n=365 Patienten mit nicht-seminomatösem Hodentumor bzw. KZT

3.6 Tumorstadien

Tabelle 9 und Abbildung 4 zeigen die Verteilung der Stadien und Substadien der Lugano-Klassifikation in der Gesamtstichprobe. Das Stadium I ist mit 47 % vertreten, die Tumoren der Stadien II und III folgen mit 39 % und 13 %.

Klasse	Anzahl	%	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
I	171	46,8	47,2	47,2
II *	32	8,8	8,8	56,1
II A	36	9,9	9,9	66,0
II B	46	12,6	12,7	78,7
II C	29	7,9	8,0	86,7
III A	6	1,6	1,7	88,4
III B	29	7,9	8,0	96,4
III C	13	3,6	3,6	100,0
Gesamt	362	99,2	100,0	
Fehlend	3	0,8		
Gesamt	365	100,0		

* Bei diesen Fällen konnte die spez. Subklasse nachträglich nicht eruiert werden.

Tabelle 9 Verteilung der Lugano-Stadien

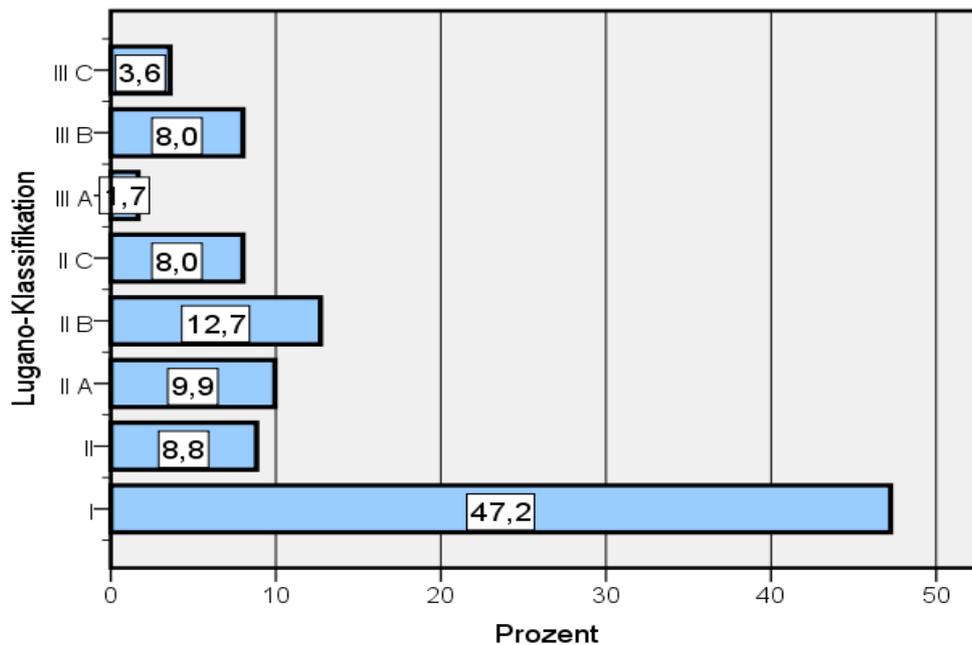


Abbildung 4 Lugano-Stadien in der Gesamtstichprobe

Angaben zur IGCCCG-Klassifikation liegen von 51 Patienten vor. Hiernach kann bei etwa 53 % von einer guten, bei 31 % von einer intermediären und bei 16 % von einer schlechten Prognose ausgegangen werden (Tabelle 10).

Klasse	Anzahl	%	Gültige Prozenze	Kumulierte Prozenze
good	27	35,0	52,9	52,9
intermediate	16	20,8	31,4	84,3
poor	8	10,4	15,7	100,0
Gesamt	51	66,2	100,0	
Fehlend	26	33,8		
Gesamt	77	100,0		

Tabelle 10 Verteilung der IGCCCG-Klassen

Die Tabellen 11 und 12 sollen nochmal einen genauen Überblick über die Verteilung der einzelnen Todesfälle in den verschiedenen Klassifikationen geben.

Betrachtet man die Todesfälle innerhalb der Lugano-Klassifikation, zeigt sich wie erwartet eine Häufung der Ereignisse in den fortgeschrittenen Stadien. Ab Stadium II C sind insgesamt 15 der 20 Sterbefälle zu verzeichnen.

Bei Auswertung der IGCCCG-Klassifikation ist eine ähnliche Verteilung zu beobachten, mit einem Maximum der Sterbefälle im Kollektiv mit schlechter Prognose (N=4).

Lugano-Stadium	Todesfälle
I	1
II*	3
II A	1
II B	0
II C	4
III A	0
III B	5
III C	6

* Bei diesen Fällen konnte die spez. Subklasse nachträglich nicht eruiert werden.

Tabelle 11 Todesfälle nicht-seminomatöser KZT nach Lugano-Stadium

Klasse	Todesfälle
Good	2
Intermediate	2
Poor	4
Keine Angaben*	7

* Bei diesen Fällen konnte die spez. Subklasse nachträglich nicht eruiert werden.

Tabelle 12 Todesfälle nicht-seminomatöser KZT nach IGCCCG-Klassifikation

3.7 Retroperitoneale Lymphadenektomien

Bei 80 % aller Patienten wurde eine retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) durchgeführt, bei ca. 58 % der Fälle als radikale und bei 20 % als modifizierte RLA (Tabelle 13).

RLA	Anzahl	%	Gültige Prozente
radikale retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA)	212	58,1	72,9
modifizierte RLA	74	20,3	25,4
RLA bei Lymphknotenrezidiv	2	0,5	0,7
RLA bei Resttumor	2	0,5	0,7
Salvage RLA	1	0,3	0,3
Gesamt	291	79,7	100,0
Fehlend	74	20,3	
Gesamt	365	100,0	

Tabelle 13 Verteilung der Arten der RLA

3.8 Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier

3.8.1 Gesamtkollektiv

Das kritische Ereignis „Tod“ trat bei 20 (5,5 %) der 365 Patienten des untersuchten Gesamtkollektivs ein, so dass insgesamt 345 (94,5 %) zensierte Fälle existieren. Abbildung 5 zeigt die Überlebensfunktion der Gesamtstichprobe mit den nach Kaplan-Meier geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten (p_S) im Zeitverlauf der insgesamt 362 Monate.

Nach 14 Monaten waren bereits 14 (70 %) Todesfälle ab dem Zeitpunkt der Orchiektomie zu verzeichnen ($p_S=0.946$), nach 20 Monaten waren es 16 (80 %) ($p_S=0.937$). Ab diesem Zeitpunkt verläuft die Kurve relativ flach, der letzte Todesfall trat im 166. Monat, bzw. nach 13,8 Jahren ein, woraufhin das Niveau der Funktion auf einen Wert von $p_S=0.908$ absinkt und dort stagniert.

Die Überlebensraten aller Patienten für 1, 5, 10 und 15 Jahre betragen also 95,4 %, 93,2 %, 91,8 % und 90,8 %.

Die mittlere Überlebenszeit für die Gesamtpopulation wird auf 332,4 Monate (Confidence Limit=319,8 - 345,0) geschätzt.

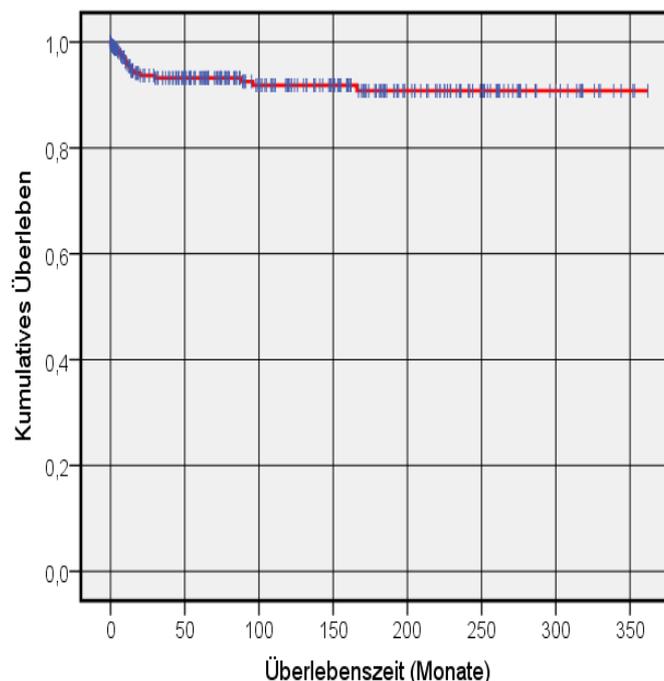


Abbildung 5 Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs

3.8.2 Einfluss des Alters

Im Folgenden wird untersucht, inwieweit der Überlebensverlauf signifikant durch demographische oder klinische Faktoren beeinflusst wird.

Dabei wird zunächst der Einfluss des Patientenalters geprüft, indem die Gesamtstichprobe der Patienten anhand dieser Variable unterteilt wird (Abbildung 6 und 7). Die Einteilung erfolgt, (a) in 2 etwa gleich große Gruppen (Median-Split: Median=28 Jahre) und (b) in 3 etwa gleich große Gruppen (Split an den Perzentilwerten 33,3 und 66,7: Perzentile 33,3=25 Jahre, Perzentile 66,7=32 Jahre).

Im Log-Rank-Test weisen der Zwei-Gruppen- und der Drei-Gruppen-Faktor jedoch keine Signifikanz auf (a: Chi-Quadrat $X^2=3.089$, $df=1$, $p=0.079$; b: Chi-Quadrat $X^2=3.317$, $df=2$, $p=0.190$), so dass davon auszugehen ist, dass sich die Überlebensraten verschiedener Altersklassen nicht substantiell unterscheiden.

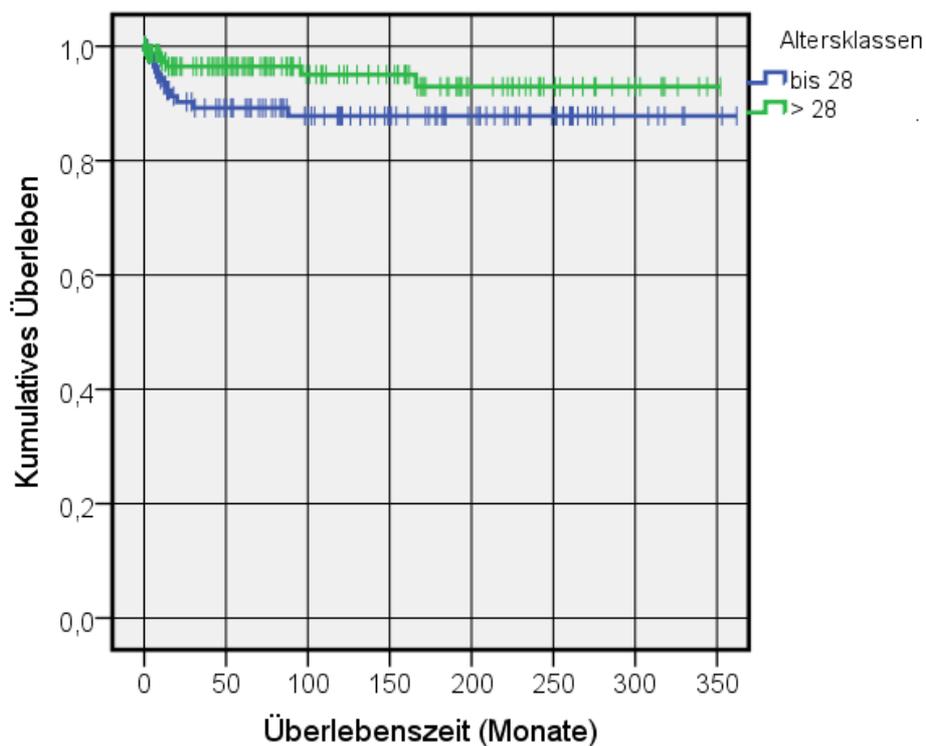


Abbildung 6 Überlebensfunktion der Altersklassen (a)

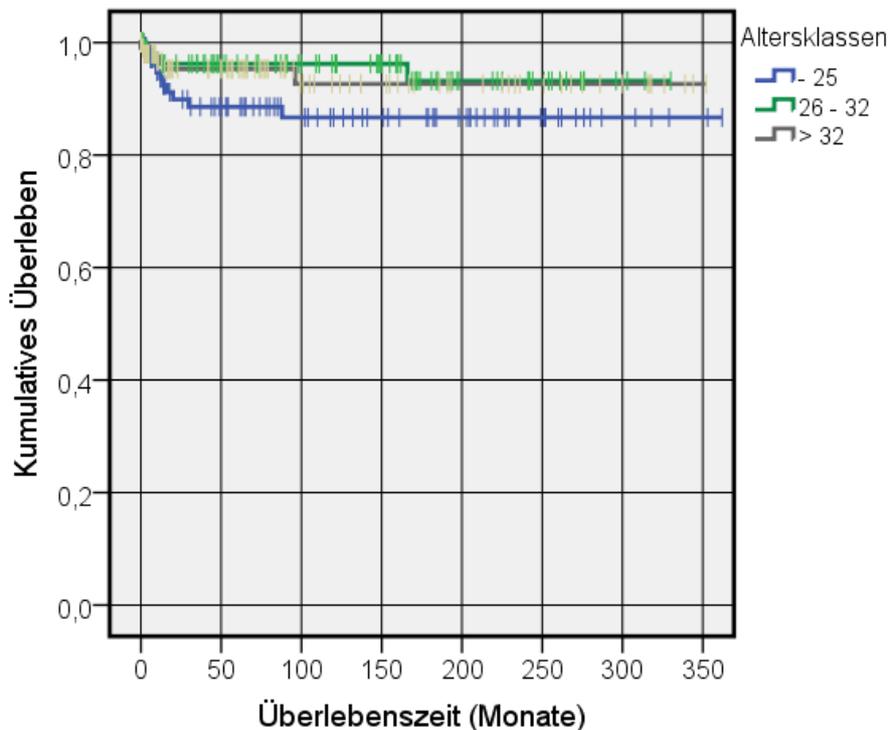


Abbildung 7 Überlebensfunktion der Altersklassen (b)

3.8.3 Überlebenskurven pro Dekade

Es existiert ein hoch signifikanter Einfluss der Orchiektomie-Jahrzehnte auf den Verlauf der Überlebenskurven (Log-Rank-Test: $X^2=31.460$, $df=2$, $p=0.000^{***}$). Abbildung 8 veranschaulicht, dass diese Signifikanz in dem Abstand der Überlebenswahrscheinlichkeiten der ersten Dekade (1975 - 1984) zu denen der beiden anderen Jahrzehnte begründet ist.

Die Kurve der ersten Dekade kann insoweit als schlechteste bezeichnet werden, da hier innerhalb der ersten 12 Monate bereits 11 Todesfälle ($p_S=0.853$) zu verzeichnen sind. Bis zum 16. Monat treten noch 3 weitere Sterbefälle auf ($p_S=0.807$). Danach kommen im 30., 88. und 166. Monat jeweils noch 1 Ereignis hinzu (finale $p_S=0.756$). Die Überlebensraten für 1, 5, 10 und 15 Jahre betragen 85,3 %, 79,1 %, 77,4 % und 75,6 %. Somit haben die Patienten, die innerhalb der ersten Dekade an einem nicht-seminomatösem Hodentumor erkrankten, deutlich schlechtere Überlebensraten. In der Patientenstichprobe des OP-Zeitraums 1985 - 1994 verstarb ein einziger Patient im 20. Monat ($p_S=0.988$). Die beiden Todesfälle der Überlebenskurve der dritten Dekade ereigneten sich im 2. und 96. Monat ($p_S=0.990$ und 0.919).

Die Überlebensraten für 1, 5 und 10 Jahre für das zweite Jahrzehnt betragen somit 100 %, 98,8 % und 98,8 %.

In der dritten Dekade liegen die Überlebensraten bei 99 % (1 Jahr und 5 Jahre), sowie 91,9 % nach 10 Jahren.

Die mittleren Überlebenszeiten für die Patientenpopulationen der drei Dekaden werden auf 281 Monate (23,4 Jahre), 248 Monate (20,7 Jahre) und 128 Monate (10,7 Jahre) geschätzt, wobei die unterschiedlichen Zensierungen der Beobachtungszeiträume zu berücksichtigen sind (Tabelle 14).

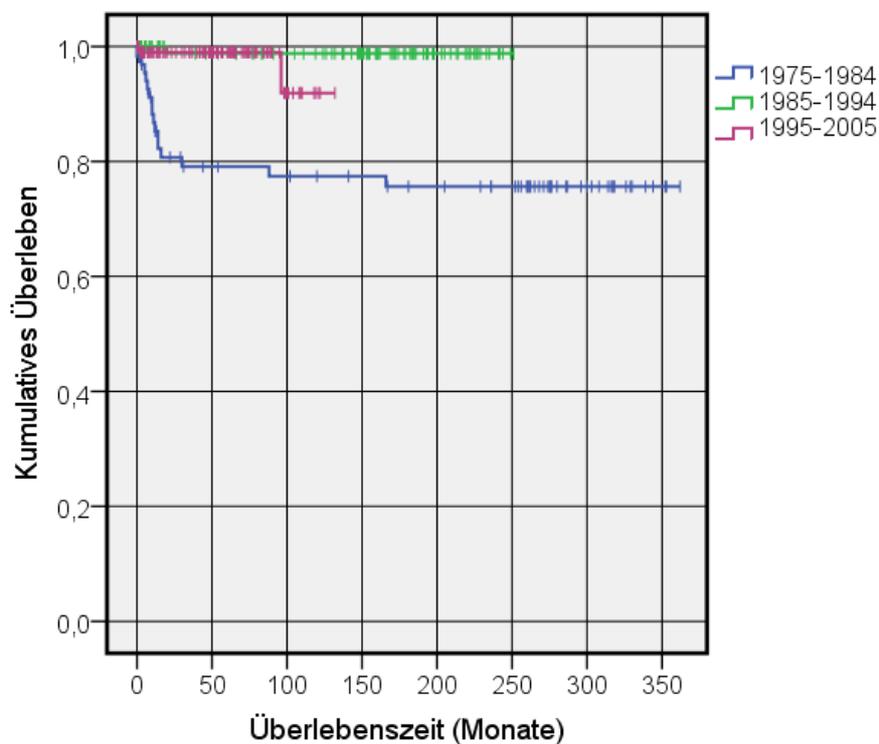


Abbildung 8 Überlebensfunktionen der behandelten Patienten mit nicht-seminomatösen KZT stratifiziert nach Dekaden

Dekade	Mittelwert ^a			
	Schätzer (Monate)	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
1975 – 1984	280,5	17,6	246,0	314,9
1985 – 1994	248,2	2,8	242,7	253,7
1995 – 2005	128,1	2,8	122,7	133,6
Gesamt	332,4	6,4	319,8	345,0

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 14 Überlebenszeitschätzer für die Jahrzehnte der Orchiectomien

3.8.4 Lokalisation

Die Überlebensraten wurden nicht durch die betroffene Seite (linker vs. rechter Hodentumor) beeinflusst ($\log\text{-rank } X^2=0.015, df=1, p=0.902$).

Die Überlebensraten der beiden Patientengruppen können somit als gleich angenommen werden.

3.8.4 Einfluss der Histologie

Vor der Testung des Einflusses der histologischen Tumorentität, mussten die relativ schwach besetzten Arten (Chorionkarzinom, Dottersacktumor, Unbekannt) zu einem Kollektiv zusammengefasst werden (Tabelle 8). Im Log-Rank-Test zeigte die Histologie sodann keinen signifikanten Effekt auf die Überlebenszeit nach Orchiectomie ($X^2=7.107, df=3, p=0.069$)

Wird die gemischte Restkategorie aus der Analyse eliminiert, so zeigt sich im Log-Rank-Test jedoch eine klare Signifikanz ($X^2=7.021, df=2, p=0.030^*$). Diese wird gemäß Abbildung 9 durch die deutlich schlechtere Überlebensrate von Patienten mit Teratom, zu denen der mit Embryonalzellkarzinom oder Mischtumoren verursacht. Ein separater Test des Unterschiedes zwischen den beiden letztgenannten Kollektiven erbringt kein signifikantes Resultat ($X^2=1.552, df=1, p=0.213$).

Während die Überlebenskurve des Embryonalzellkarzinoms keinen einzigen Todesfall beinhaltet und bei den Mischtumoren 3 Sterbefälle innerhalb der ersten 7 Monate auftreten ($p_S=0.963$), wird die Überlebensrate des Teratoms durch eine relativ dichte

Folge von bereits 8 Ereignissen bis zum 12. Monat ($p_S=0.934$) bzw. 11 Ereignissen bis zum 16. Monat ($p_S=0.908$) geprägt. Vier weitere Todesfälle im späteren Verlauf lassen die Überlebenswahrscheinlichkeit schließlich im 166. Monat (bzw. nach 13,8 Jahren) auf $p_S=0.856$ sinken.

Das kumulative Überleben für 1, 5, 10 und 15 Jahre für Patienten mit Teratom beträgt 93,4 %, 89,8 %, 87,3 % und 85,6 %.

Die mittleren Überlebenszeiten für die Patientenpopulationen mit Mischtumoren und Teratomen werden auf 314 Monate (CL= 301,0 - 327,5) bzw. 26,2 Jahre und 316 Monate (CL= 294,6 - 337,9) bzw. 26,4 Jahre geschätzt.

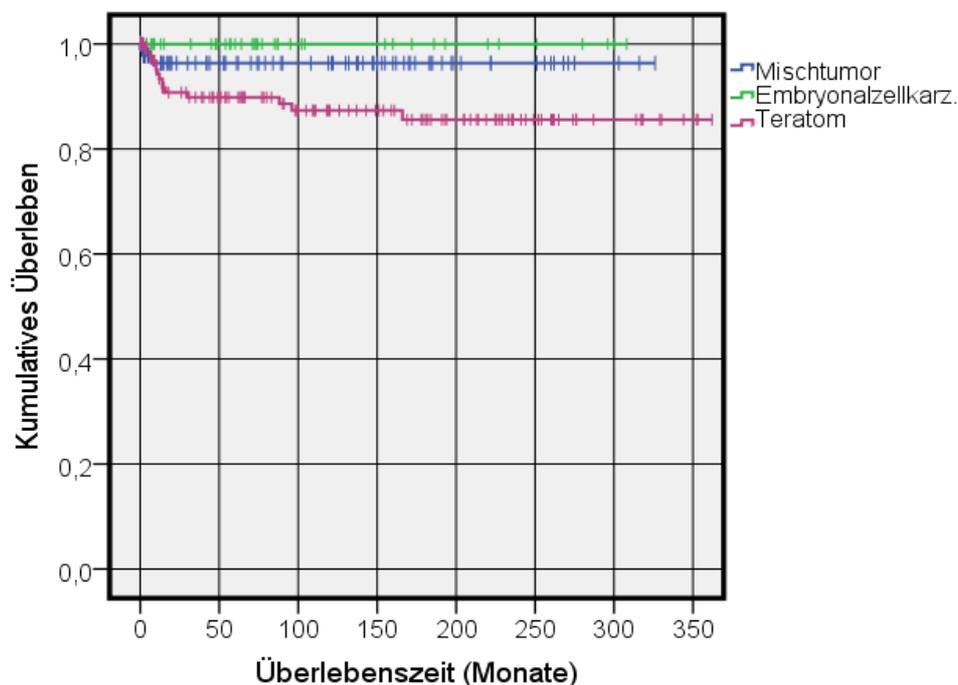


Abbildung 9 Überlebensfunktionen der Histologie

3.8.5 Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Tumorstadium

Der Einfluss der Tumorstadien nach der Lugano-Klassifikation auf das Überleben wurde anhand zweier unterschiedlicher Stadien- bzw. Stufeneinteilungen getestet (I / II / III und I / II A+B / II C + III). Tabelle 15 enthält zur besseren Übersicht eine Verteilung der Lugano-Klassifikation mit zusammengefassten Stadien.

Lugano-Stadien	Häufigkeit	%	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
I	171	46,8	47,2	47,2
II A+B	114	31,2	31,5	78,7
II C	29	7,9	8,0	86,7
III	48	13,2	13,3	100,0
Gesamt	362	99,2	100,0	
Fehlend	3	0,8		
Gesamt	365	100,0		

Tabelle 15 Verteilung der Lugano-Stadien mit zusammengefassten Kategorien

Auf die klassische Stadieneinteilung I / II / III entfallen jeweils 47 %, 39 % und 13 % der Fälle. Wird eine Aufgliederung in Tumoren der sog. frühen (I bis II B) versus der fortgeschrittenen Stadien (II C + III) vorgenommen, so ergibt sich eine Proportion von 79 % zu 21 %.

Bei der Testung des Lugano-Faktors mit den drei Basis-Stadien (I / II / III) resultiert ein hoch signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ($X^2=32.332$, $df=2$, $p=0.000^{***}$). Wie Abbildung 10 darstellt, ist dieser gravierende Wirkeffekt hauptsächlich in der negativen Distanz der Überlebensrate des Stadiums III gegenüber den Überlebenszeiten von Patienten mit Stadium I und II begründet. Das Likelihood-Niveau ist bei der Lugano-Klasse III erheblich niedriger lokalisiert, es sinkt bereits ab dem 14. Monat unter die 0.80-Marke.

Allerdings ergibt sich auch für die separate Testung der Differenz zwischen Stadium I und Stadium II ein sehr signifikantes Resultat ($X^2=6,704$, $df=1$, $p=0.010^{**}$).

Während die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten des Stadiums I nach dem einzigen hier zu registrierenden Todesfall im 88. Monat (bzw. nach 7,3 Jahren) dauerhaft auf $p_S=0.984$ sinkt, wird beim Stadium II nach 5 Todesfällen bis zum 14. Monat ($p_S=0.950$) und drei weiteren Sterbefällen bis zum 166. Monat (bzw. bis 13,8 Jahren) eine endgültige Wahrscheinlichkeit von $p_S=0.896$ erreicht.

In dem relativ kleinen Patientenkollektiv des Stadiums III ereignete sich bis zum 16. Monat eine relativ dichte Folge von 10 Todesfällen, die sich in einer verbleibenden Überlebensrate von $p_S=0.754$ niederschlägt. Durch ein weiteres Todesereignis im 30. Monat zeigt sich ein finales kumulatives Überleben von $p_S=0.725$.

Die Überlebensraten im Lugano-Stadium I liegen bei 100 % (1 und 5 Jahre), sowie 98,4 % (10 und 15 Jahre).

Das kumulative Überleben für 1, 5, 10 und 15 Jahre beträgt 96,1 %, 93,8 %, 92,0 %, und 89,6 % (Stadium II) bzw. 80,9 % (1 Jahr) und 72,5 % (5, 10, 15 Jahre) im Stadium III.

Die mittleren Überlebenszeiten für die Patientenpopulationen der drei Lugano-Klassen werden auf 357, 302 und 201 Monate bzw. auf 29,8, 25,2 und 16,8 Jahre geschätzt (Tabelle 16).

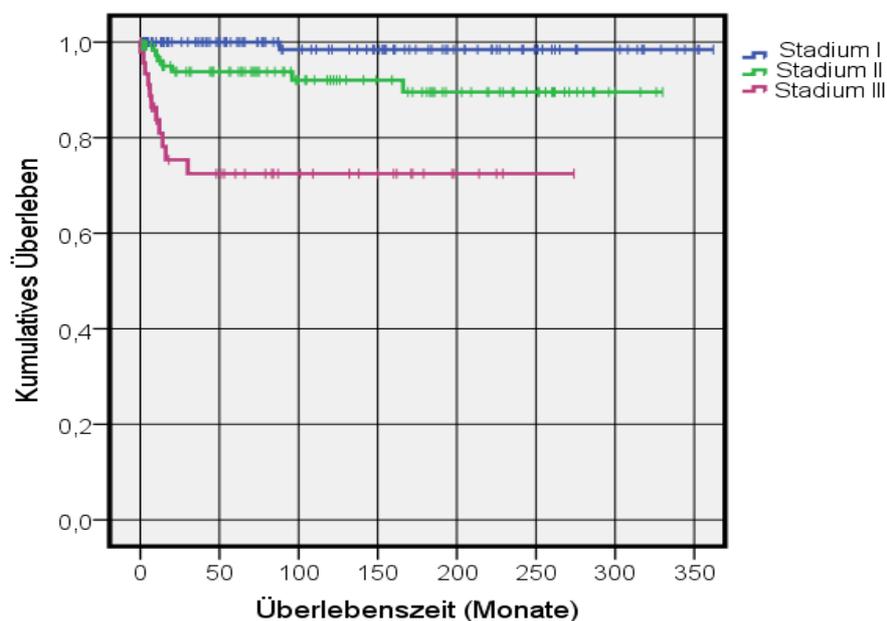


Abbildung 10 Überlebensfunktionen der Lugano-Stadien

Stadium	Mittelwert ^a			
	Schätzer (Monate)	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
I	357,1	4,2	349,4	366,0
II	302,0	9,6	283,3	320,8
III	201,4	18,9	164,4	238,4
Gesamt	332,2	6,5	319,6	344,9

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 16 Überlebenszeitschätzer für die Lugano-Klassifikation

Wird eine Zusammenfassung von Patienten im Rahmen der Lugano-Klassifikation realisiert, bei der die Klassen II C und III zur Klasse der „fortgeschrittenen Stadien“ zusammengefasst und gegen die Klassen I und II A+B getestet werden, so weist der Log-Rank-Test wiederum ein hoch signifikantes Ergebnis aus ($X^2=34.087$, $df=2$, $p=0.000^{***}$). Die separate Testung der Differenz zwischen Stadium I und Stadium II A+B erbringt keine Signifikanz ($X^2=3.202$, $df=1$, $p=0.074$).

Im Übrigen tritt bei dieser Analyse der Unterschied im Überleben zwischen den (zusammengefassten) fortgeschrittenen Stadien einerseits und den frühen Stadien andererseits markant hervor: Die Survival-Funktion für Patienten der Lugano-Klasse II C + III ist substantiell schlechter ausgeprägt. Bereits im 20. Monat des Beobachtungszeitraums unterschreitet das Likelihood-Niveau die 0.80-Marke (Abbildung 11).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit des Stadiums I sinkt nach einem einzelnen Todesfall im 88. Monat dauerhaft auf $p_S=0.984$. Im Stadium II A + B resultiert aus einzelnen Sterbefällen im 8., 11., 14. und 166. Monat eine finale Wahrscheinlichkeit von $p_S=0.927$.

Demgegenüber ereigneten sich im Patientenkollektiv des Stadiums IIC + III bereits innerhalb der ersten 12 Monate 10 Todesfälle, die die Überlebensrate sogleich auf $p_S=0.847$ sinken lassen. Zusätzliche 3 Ereignisse im 2. Jahr reduzieren das kumulative Überleben auf $p_S=0.791$. Des Weiteren trat im 30. und 96. Monat jeweils ein Todesfall auf. Die endgültige Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei $p_S=0.741$.

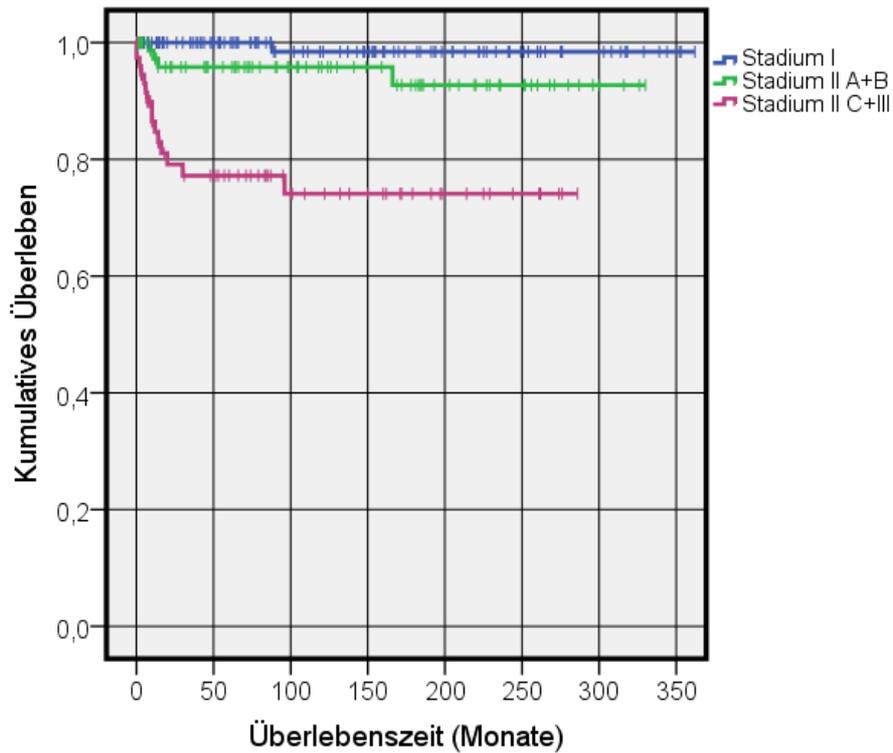


Abbildung 11 Überlebensfunktionen der Lugano-Stadien (I / II A+B / II C+III)

Die Überlebensrate nach 1, 5, 10 und 15 Jahren beträgt 97,2 %, 95,8 %, 95,8 % und 92,7 % (Stadium II A + B), bzw. 84,7 %, 77,2 %, 74,1 % und 74,1 % im Stadium II C + III.

Die mittleren Überlebenszeiten für die Patientenpopulationen der drei Lugano-Klassen werden auf 358 Monate (29,8 Jahre), 312 Monate (25,9 Jahre) und 217 Monate (18,1 Jahre) geschätzt (Tabelle 17).

Stadium	Mittelwert ^a			
	Schätzer (Monate)	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
I	357,7	4,2	349,4	366,0
II A+B	311,6	8,9	294,0	329,1
II C+III	217,3	15,6	186,7	248,0
Gesamt	332,2	6,5	319,6	345,0

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 17 Überlebenszeitschätzer für die Lugano-Klassifikation (I / II A+B / II C+III)

Das Ergebnis der zuletzt dargestellten Kaplan-Meier-Analyse des Effektes der Lugano-Klassifikation auf das Überleben bleibt in vollem Umfange erhalten bzw. wird noch verstärkt, wenn die differenziertere Stadien-Aufteilung I / II A+B / II C / III analysiert wird ($X^2=36,585$, $df=3$, $p=0.000^{***}$). Hier tritt bei separater Testung keine signifikante Differenz zwischen den Stadien II C und III auf ($X^2=0.686$, $df=1$, $p=0.408$), weshalb eine Zusammenfassung dieser beiden fortgeschrittenen Klassen empirisch gerechtfertigt erscheint. Allerdings sollte diese Analyse auf Grund des relativ kleinen Lugano-Klasse II C - Kollektivs bzw. der stark unterschiedlichen Stichprobengrößen mit Einschränkungen gewertet werden.

Resümierend weisen die Kaplan-Meier-Analysen der Wirkungen der Lugano-Klassifikation untereinander eine hohe Übereinstimmung auf. Bei der Analyse mit der Zusammenfassung der fortgeschrittenen Stadien (zweite Analyse) tritt allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden frühen Stadien I versus II A + B auf, was indirekt noch einmal die Spezifität und Substanz der relativen Schwäche der Überlebensfunktion der höheren Stadien II C + III unterstreicht. Bei der ersten Analyse mit den Basis-Klassen I, II und III hatte der Log-Rank-Test einen signifikanten Abstand zwischen den Stadien I und II aufgewiesen (s.o.).

3.8.6 Überlebenswahrscheinlichkeiten der IGCCCG-Klassifikation

Die Testung der IGCCCG-Klassifikation erbrachte ein signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ($X^2=8.552$, $df=1$, $p=0.014^*$). Diese Signifikanz beruht auf der stark ausgeprägten Schwäche der Überlebensrate des Kollektivs mit schlechter Prognose gegenüber den deutlich besseren Prognosen der Kollektive mit guter und intermediärer Prognose (Abbildung 12). Bei einer separaten Testung der Differenz der Verlaufskurven des guten und intermediären Kollektivs resultierte erwartungsgemäß ein insignifikantes Resultat ($X^2=0.086$, $df=1$, $p=0.769$). Während der zeitliche Verlauf innerhalb der Patientengruppe mit guter Prognose ($n=27$) durch zwei Todesfälle innerhalb der ersten 12 Monate gekennzeichnet ist ($p_S=0.906$), sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe mit intermediärer Prognose ($n=16$) nach 2 Sterbefällen im 14. und 30. Monat auf einen finalen Wert von $p_S=0.839$. Nachdem innerhalb des prognostisch schlechten Kollektivs ($n=8$) bis zum 5. Monat bereits 2 Todesfälle vorlagen ($p_S=0.750$), trat im 20. und im 96. Monat jeweils noch 1

Sterbeereignis hinzu, woraufhin die Überlebenswahrscheinlichkeit den Wert von $p=0.000$ annimmt.

Die Überlebensraten in der „good prognosis“ - Gruppe betragen für 1 bis 15 Jahre 90,6 %. Das kumulative Überleben in der Patientengruppe mit intermediärer Prognose beträgt 100 % (1 Jahr) und 83,9 % (5 – 15 Jahre).

Bei schlechter Prognose liegt die beobachtete Überlebensrate für 1, 5 und 10 Jahre bei 75,0 %, 56,3 % und 0 %.

Die Schätzungen der mittleren Überlebenszeiten für die Populationen der drei IGCCCG-Prognose-Klassen belaufen sich auf 251 Monate (20,9 Jahre), 244 Monate (20,3 Jahre) und 59 Monate (4,9 Jahre) (Tabelle 18).

Prognose	Mittelwert ^a			
	Schätzer (Monate)	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Good	250,7	17,4	216,6	284,8
intermediate	243,6	27,5	189,7	297,5
Poor	58,6	19,3	20,8	96,4
Gesamt	229,3	18,1	193,8	264,8

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 18 Überlebenszeitschätzer für die IGCCCG-Klassifikation

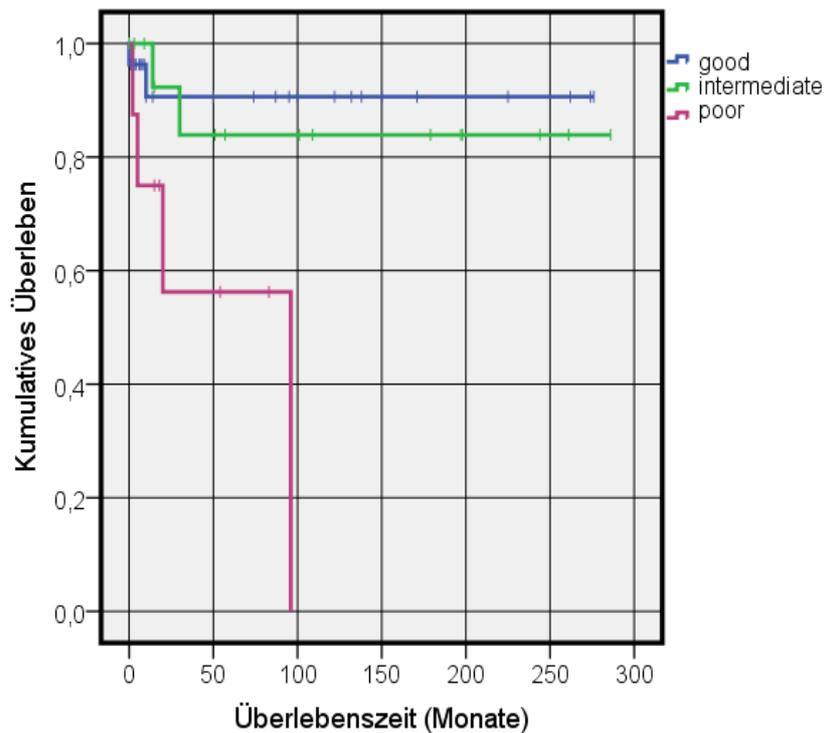


Abbildung 12 Überlebensfunktionen der IGCCCG-Klassen

3.8.7 Einfluss der retroperitonealen Lymphadenektomie

Die Patientenkollektive mit und ohne retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) weisen beim Log-Rank-Test sehr signifikant unterschiedliche Überlebensfunktionen auf ($X^2=6.906$, $df=1$, $p=0.009^{**}$). Dabei ist die Zugehörigkeit zur Stichprobe ohne RLA mit einer schlechteren Überlebensprognose gekoppelt (Abbildung 13).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb des deutlich kleineren Kollektivs ohne RLA erreicht nach 7 Todesfällen innerhalb der ersten 12 Monate bzw. nach insgesamt 8 Todesfällen bis zum 14. Monat Werte von $p_S=0.876$ bzw. $p_S=0.854$ (final).

Nach Erhaltener RLA verstarben 8 Patienten im Zeitraum von 24 Monaten nach Orchiektomie ($p_S=0.958$), 4 weitere Todesfälle bis zum 166. Monat resultieren in einer finalen Likelihood von $p_S=0.925$.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für 1, 5, 10 und 15 Jahre betragen somit 87,6 % und 85,4 % (5 - 15 Jahre) ohne RLA, bzw. 97,5 %, 95,3 %, 93,7 % und 92,5 % mit

RLA. Die mittleren Überlebenszeiten für die beiden Patientenpopulationen werden auf 260 Monate (CL=231,5 - 287,9) (ohne RLA) und 338 Monate (CL=326,1 - 351,6) (mit RLA) geschätzt.

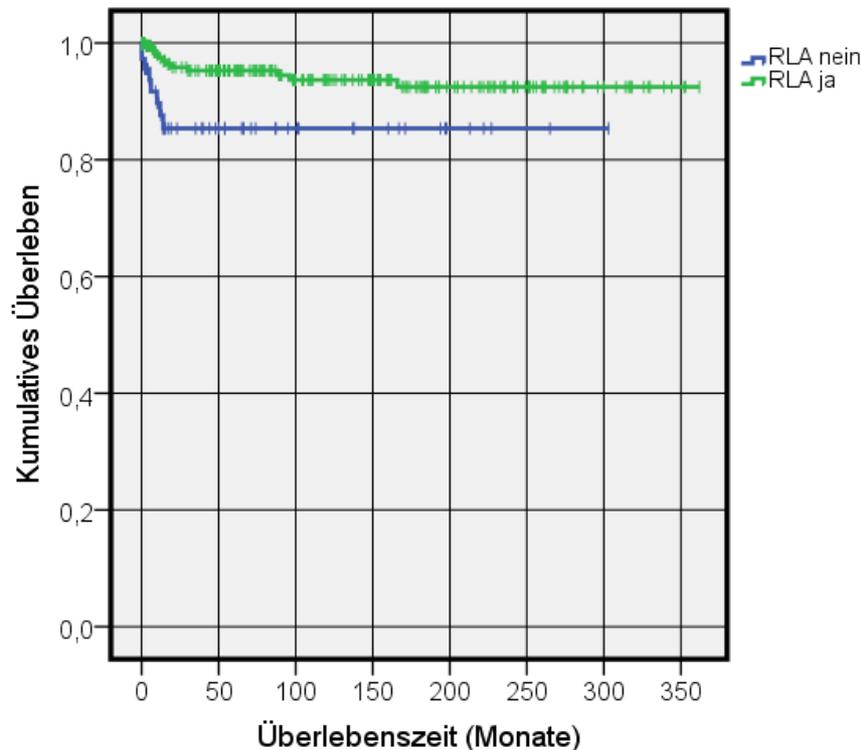


Abbildung 13 Überlebensfunktionen der RLA (ja/nein)

Im Rahmen einer erweiterten Kaplan-Meier-Berechnung wurden die Patientenkollektive der Stadien I, II und III der Lugano-Klassifikation nach Durchführung / Nicht-Durchführung einer retroperitonealen Lymphadenektomie (RLA) stratifiziert, so dass die Überlebensdaten der resultierenden 6 Patientenkollektive untereinander verglichen werden konnten.

Im Log-Rank-Test weisen die Survival-Funktionen eine hoch signifikante Differenz auf ($X=45.509$, $df=5$, $p=0.000^{***}$).

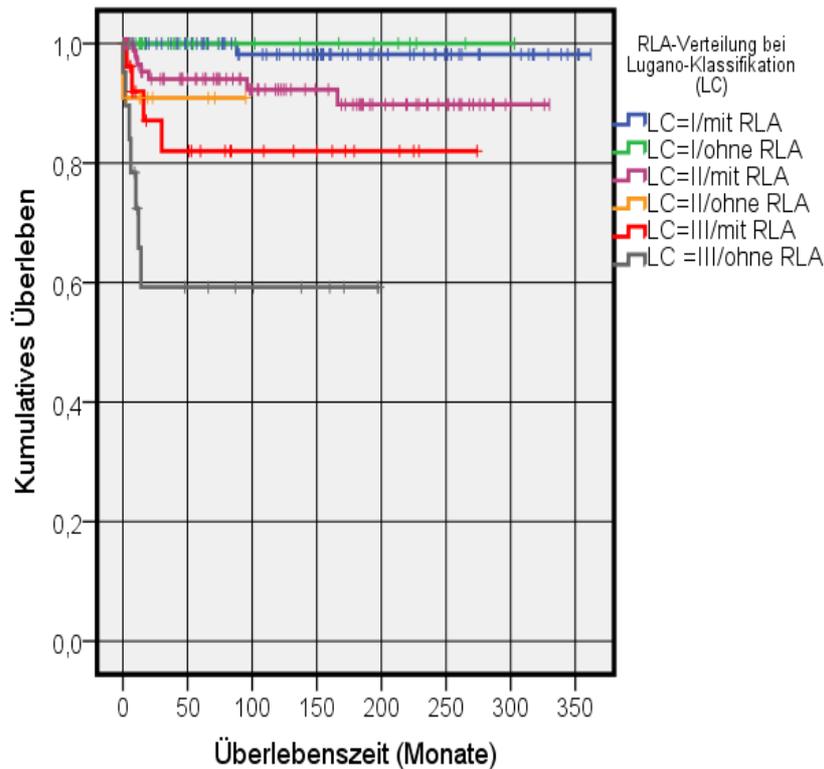


Abbildung 14 Überlebensfunktionen der RLA (durchgeführt vs. nicht-durchgeführt) in Abhängigkeit vom Lugano-Stadium

Gemäß Abbildung 14 wird diese Signifikanz insbesondere dadurch begründet, dass sich die Überlebenslinie der Patientenkombination LC = III / ohne RLA (n=21) – also diejenige mit dem ungünstigsten Verlauf – von allen übrigen sehr deutlich, d. h. mit großem Abstand unterscheidet. Die „Ausreißer“ - Position dieser Kurve stellt ein Produkt der statistischen Interaktion zwischen den Einflussfaktoren Lugano-Klassifikation und RLA-Eingriff dar. Durch 7 letale Ereignisse innerhalb von 14 Monaten fällt die Überlebenswahrscheinlichkeit relativ rasch unter die 0.60-Marke auf einen Score von $p_S=0.592$ und stagniert des Weiteren auf diesem Niveau.

Mit 4 Ereignissen innerhalb 30 Monaten und einer sich daraus ergebenden finalen Wahrscheinlichkeit von $p_S=0.820$ repräsentiert das Kollektiv LC = III / mit RLA (n=27) die zweitschlechteste Survival-Funktion.

Zwischen den Patientengruppen mit LC = I und LC = II (jeweils mit und ohne RLA) sind ebenfalls erkennbare, mehr oder weniger markante Unterschiede im Überleben (zugunsten der LC = I - Kollektive) zu sehen. Dieser Sachverhalt (in Gesamtsicht mit den schlechteren Überlebensraten der LC = III - Kollektive) steht in guter

Übereinstimmung mit den bereits bei den separaten Einzelanalysen des Lugano- und des RLA-Faktors erzielten Ergebnissen (s. o.)

Die finalen Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden LC = II - Patientenkollektive sind sehr nah beieinander lokalisiert. Während jedoch die Likelihood der Kombination LC = II / ohne RLA (n=11 !) nach nur einem einzigen Todesfall im ersten Monat bereits dauerhaft auf das Niveau von $p_S=0.909$ sinkt, ist die Überlebensrate der Kombination LC = II / mit RLA (n=132) durch 5 Todesfälle zwischen dem 8. und 20. Monat ($p_S=0.941$) und durch je 1 Ereignis im 96. und 166. Monat ($p_S=0.898$) charakterisiert.

Demgegenüber weisen die LC - I - Kurven (mit und ohne RLA) durchschnittlich höhere Überlebensraten auf. Die Kombination LC = I / ohne RLA (n=40) zeigt keinen einzigen Todesfall und die Kombination LC = I / mit RLA (n=131) ist lediglich durch 1 Todesfall im 88. Monat ($p_S=0.982$) gekennzeichnet.

Abschließend sind in Tabelle 19 und 20 das 1-, 5-, 10- und 15-Jahre-Überleben, sowie die mittleren Überlebenszeitschätzer für die 6 Kollektive zusammengestellt.

Kombination	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre
LC=I/mit RLA	100	100	98,2	98,2
LC=I/ohne RLA	100	100	100	100
LC=II/mit RLA	96,5	94,1	92,3	89,8
LC=II/ohne RLA	90,9	90,9	90,9	90,9
LC=III/mit RLA	92,0	82,0	82,0	82,0
LC=III/ohne RLA	65,8	59,2	59,2	59,2

Tabelle 19 Überlebenswahrscheinlichkeiten zum Zeitpunkt 1, 5, 10 und 15 Jahre für die Lugano-Klassifizierungen in Abhängigkeit von einer RLA (in Prozent)

Kombination	Mittelwert ^a			
	Schätzer (Monate)	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
LC=I/mit RLA	357,0	4,9	347,3	366,7
LC=II/mit RLA	302,9	9,8	283,8	322,1
LC=II/ohne RLA	86,4	8,2	70,2	102,5
LC=III/mit RLA	227,4	21,3	185,7	269,1
LC=III/ohne RLA	120,3	23,0	75,3	165,3
Gesamt	329,1	7,1	315,2	343,0

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 20 Überlebenszeitschätzer für die Lugano-Klassifizierungen in Abhängigkeit von einer RLA.

Gruppen-Kontrast	Gruppen- Umfänge	Chi- Quadrat	p
LC=I/mit RLA vs. LC=I/ohne RLA	131 / 40	0.164	0.686 ns
LC=I/mit RLA vs. LC=II/mit RLA	131 / 132	4.445	0.035 *
LC=I/mit RLA vs. LC=II/ohne RLA	131 / 11	9.196	0.002 **
LC=I/mit RLA vs. LC=III/mit RLA	131 / 27	11.998	0.001 ***
LC=I/mit RLA vs. LC=III/ohne RLA	131 / 21	38.427	0.000 ***
LC=I/ohne RLA vs. LC=II/mit RLA	40 / 132	1.796	0.180 ns
LC=I/ohne RLA vs. LC=II/ohne RLA	40 / 11	3.636	0.057 ns
LC=I/ohne RLA vs. LC=III/mit RLA	40 / 27	4.453	0.035 *
LC=I/ohne RLA vs. LC=III/ohne RLA	40 / 21	13.642	0.000 ***
LC=II/mit RLA vs. LC=II/ohne RLA	132 / 11	0.841	0.359 ns
LC=II/mit RLA vs. LC=III/mit RLA	132 / 27	2.284	0.131 ns
LC=II/mit RLA vs. LC=III/ohne RLA	132 / 21	18.357	0.000 ***
LC=II/ohne RLA vs. LC=III/mit RLA	11 / 27	0.016	0.900 ns
LC=II/ohne RLA vs. LC=III/ohne RLA	11 / 21	1.706	0.191 ns
LC=III/mit RLA vs. LC=III/ohne RLA	27 / 21	3.180	0.075 ns

ns = nicht signifikant

* signifikant ($p \leq 0.05$)

** sehr signifikant ($p \leq 0.01$)

*** hoch signifikant ($p \leq 0.001$)

Tabelle 21 Vergleich der RLA (durchgeführt vs. nicht-durchgeführt) in Abhängigkeit vom Lugano-Stadium im Log-Rank-Test

3.8.8 Ort der Operation

Der Faktor OP-Ort (Orchiektomie in der Urologie der Uniklinik vs. auswärtigen Orchiektomien) verfehlt eine Signifikanz ($X^2=3,586$, $df=1$, $p=0.058$). Dies wird in Abbildung 15 visualisiert.

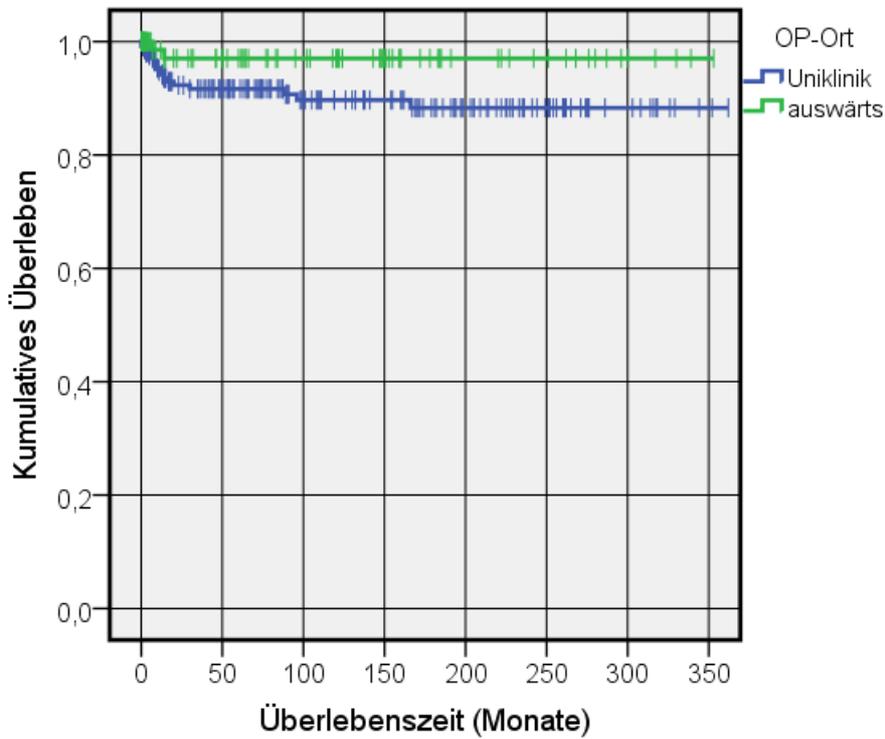


Abbildung 15 Überlebensfunktionen abhängig von der Einrichtung, in welcher die Orchiektomie durchgeführt wurde (Uniklinik Homburg/Saar vs andere)

3.9 Cox-Regression

Abschließend wurde eine Cox-Regression gerechnet, um festzustellen, welche der – bisher nur einzeln (univariat) ausgewerteten – Prädiktoren des kumulativen Überlebens sich innerhalb der Gruppe aller Prädiktoren als die wirkungsstärksten (unabhängig signifikanten Faktoren) erweisen werden. Innerhalb des Modells der Cox-Regression konkurrieren sämtliche Prädiktoren simultan um den stärksten Effekt auf die Wahrscheinlichkeiten der Hazard- bzw. Überlebensfunktion.

In das Regressionsmodell wurden folgende Einflussfaktoren aufgenommen: Alter, OP-Jahrzehnt, OP-Ort, betroffene Seite, Histologie, Lugano-Klassifikation und RLA. Tabelle 22 zeigt das Ergebnis.

Prädiktor	Regressions-Koeffizient	Standard - Fehler	Wald Statistik	p-Wert	Hazard Rate	95,0% KI für Hazard Rate	
						Untere	Obere
Alter	,019	,038	,267	,605	1,020	,947	1,097
OP-Jahrzehnt	-1,652	,488	11,478	,001***	,192	,074	,498
OP-Ort	1,267	1,067	1,409	,235	3,550	,438	28,746
Seite	-,190	,508	,140	,709	,827	,306	2,239
Histologie :			4,375	,224			
Teratom	-2,176	1,073	4,110	,043*	,114	,014	,930
Embryonalzell-Ca.	-12,810	98,398	,034	,853	,000	,000	.
Mischtumor	-,831	,892	,867	,352	,436	,076	2,504
RLA	1,332	,585	5,193	,023*	3,790	1,205	11,919
Lugano-Stadium	1,306	,380	11,778	,001***	3,691	1,751	7,779

* signifikant ($p \leq 0.05$)

*** hoch signifikant ($p \leq 0.001$)

Tabelle 22 Multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Überlebenszeiten mit den diversen Prädiktoren der Studie

Der Omnibus-Test (Chi-Quadrat-Test) des Gesamtmodells resultiert in einer hohen Signifikanz ($X^2=60,352$, $df=10$, $p=0.000$ ***).

Gemessen an der Ausprägung der Wald-Statistik erweisen sich im Set der Prädiktorvariablen (1) die Lugano-Klassifikation ($\beta=1.306$, $Wald=11.778$, $p=0.001$ ***), (2) das OP-Jahrzehnt ($\beta=-1.652$, $Wald=11.478$, $p=0.001$ ***), (3) die RLA ($\beta=1.332$, $Wald=5.193$, $p=0.023$ *) und (4) das Teratom ($\beta=-2.176$, $Wald=4.110$, $p=0.043$ *) in

dieser Reihenfolge als die relativ Stärksten und unabhängigen Vorhersagegrößen. Alle weiteren Prädiktoren verfehlen eine Signifikanz.

Diese Resultate der multivariaten Cox-Regression bilden insgesamt eine stimmige Ergänzung zu den Ergebnissen, die sich aus den Kaplan-Meier-Analysen ergeben haben.

4. DISKUSSION

Im folgenden Abschnitt werden die in unserer Arbeit gezeigten Analysen diskutiert und mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen verglichen.

4.1 Epidemiologische Daten

In unserer Studie waren 63 % aller Keimzelltumoren Nicht-Seminome. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in mehreren Arbeiten (u. a. Mostofi et al.; Schmelz et al.). Geringere Anteile an Nicht-Seminomen sind eher selten beschrieben. So zeigten sich in der Studie von Sant et al. 47 % nicht-seminomatöse Keimzelltumoren [51, 52, 63, 65].

Das mediane Erkrankungsalter von 28 Jahren steht in Übereinstimmung mit den Literaturangaben [1, 37, 44]. Bei Sant et al. waren 54 % des Kollektivs unter 29 Jahren, was sich mit unseren Berechnungen deckt [63].

In einigen Studien wird das Erkrankungsalter als prognostisch ungünstiger Faktor für das Überleben angegeben. Hierbei sinkt die Überlebensrate mit steigendem Patientenalter signifikant [13, 18, 38, 62, 63, 64]. In unserer Studie hingegen, zeigte das Alter keine Signifikanz hinsichtlich der tumorspezifischen Überlebensrate. Patienten mit einem höheren Erkrankungsalter hatten sogar bessere Überlebensraten (s. Kapitel 3.8.2).

4.2 Gesamtkollektiv

Tabelle 23 zeigt einen Vergleich der beobachteten Überlebensraten unseres Gesamtkollektivs mit publizierten Daten von Sant et al. aus den EUROCORE-Studien [63, 64]. Bei diesen retrospektiven Arbeiten wurden keine Unterteilungen in die verschiedenen Tumorstadien durchgeführt.

Die EUROCORE-4-Studie enthält Daten von über 20.000 Patienten, die im Zeitraum von 1995-1999 an einem Hodentumor erkrankten. Hierbei wurde keine Unterteilung in Seminome und Nicht-Seminome durchgeführt. Unsere Studie zeigt ähnliche Überlebensraten nach 1 und 5 Jahren [64].

In der weiteren Arbeit von Sant et al. [63] wurde die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate von Patienten untersucht, die in der Zeit von 1987 bis 1993 an einem Nicht-Seminom erkrankten. Das beobachtete Gesamtüberleben lag dort bei 85 %.

Unsere Studie zeigte mit ungefähr 92 %, ein besseres tumorspezifisches Überleben. Die 15-Jahres-Überlebensrate beträgt bei unserem Kollektiv ca. 91 %. Dazu gibt es bisher keine publizierten Daten zum Vergleich.

	Uniklinikum Homburg/Saar (N=365)	EUROCARE-4- Studie [64] (N=20.283)	EUROCARE- Studie „ten-year- survival“ [63] (N=629)
1 Jahr	95,4 %	96,8 %	k. A.
5 Jahre	93,2 %	92,6 %	k. A.
10 Jahre	91,8 %	k. A.	85 %
15 Jahre	90,8 %	k. A.	k. A.

Tabelle 23 Tumorspezifisches Überleben des Gesamtkollektivs im Literaturvergleich

4.3. Unterteilung nach Dekaden

Verschiedene Publikationen beschreiben eine Verbesserung der Überlebensraten bei Keimzelltumoren innerhalb der letzten 35 Jahre. Lag die 5-Jahres-Überlebensrate in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts noch bei ca. 75 %, steigerte sich diese auf 80 % Anfang der 1980er Jahre, bis hin zu 95 % Anfang des neuen Jahrtausends [4, 37, 39, 62].

Krege et al. und Albers et al. führen diese Verbesserung insbesondere auf die Einführung der Cisplatin-basierten Chemotherapie Ende der 1970er Jahre zurück. Damals wurde zuerst das sogenannte PVB-Schema (Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin) nach Einhorn angewandt [4, 43]. Gegen Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde das PEB-Schema eingeführt (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin), welches bis heute die Standardtherapie bei nicht-seminomatösen Keimzelltumoren darstellt [4, 43].

Unsere Analyse bestätigt die publizierten Daten. So lag die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten, die im Zeitraum von 1975 bis 1984 an einem Nicht-Seminom erkrankten, bei ca. 80 % (Abbildung 8).

In den beiden nächsten Dekaden zeigten sich jeweils sehr gute 5-Jahres-Überlebensraten von 99 %, bezogen auf alle Tumorstadien.

Es ist somit ein hoch signifikanter Anstieg des Überlebens nach der 1. Dekade des Untersuchungszeitraums zu verzeichnen. Diese Tatsache ist ebenfalls in der o. g. Verwendung von Cisplatin zur Chemotherapie begründet. Zuvor erhielten die Patienten unserer Analyse u. a. eine kombinierte Radio-Chemotherapie ohne diesen Wirkstoff.

Nach 1985 kam es in unserem Kollektiv nur noch zu 3 tumorbedingten Todesfällen (von insgesamt 20 Todesfällen). Der Erkrankungszeitraum ist in unserer Studie somit ein prognostisch hochsignifikanter Faktor im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben, was sich in der multivariaten Analyse ebenfalls bestätigt.

Husmann et al. beschreiben einen Anstieg der Hodentumorinzidenz bei Abnahme der tumorbedingten Mortalität [37]. Ein Inzidenzanstieg lässt sich in unserer Studie allerdings nicht nachweisen.

Interessant ist ein gesonderter Vergleich der Überlebensraten nach Dekaden unserer Studie mit den beiden EUROCARE-Studien. In der 2009 publizierte Studie von Sant et al. (EUROCARE-4) wird von 1995 bis 1999 eine beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate von 92,6 % angegeben [64]. In unseren Berechnungen zeigt sich im selben Zeitraum ein Überleben von 99 % nach 5 Jahren, gegenüber 93,2 % in unserem Gesamtkollektiv nicht-seminomatöser Keimzelltumore (1975 bis 2005). Hierbei bleibt allerdings die deutlich geringere Besetzung unseres Kollektivs zu berücksichtigen. Wiederum sind in der EUROCARE-4-Studie auch Seminome mit eingeschlossen, bei denen grundsätzlich eine bessere Prognose beschrieben ist [44, 45].

Der Vergleich der 2. Dekade (1985-1994) unserer Auswertung mit der EUROCARE „ten-year“-Studie (1987-1993) [63] zeigt ein deutlicheres Ergebnis als im Bezug zu unserer Gesamtgruppe (1975 bis 2005). Liegt bei uns die 10-Jahres-Überlebensrate in Dekade 2 bei 98,8 %, zeigt sich bei Sant et al. ein tumorspezifisches Überleben nach 10 Jahren von 85 %. Die deutlich ungünstigeren Daten der EUROCARE-Studien lassen sich u. a. durch die signifikant niedrigeren Überlebensraten bei Keimzelltumoren in osteuropäischen Ländern (Estland, Polen) erklären. Hier war erst

Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts die Chemotherapie mit PEB verfügbar [62, 63, 64].

4.4 Seitenverteilung

In unserer Studie zeigte sich in ca. 1 % der Fälle ein synchron beidseitiger Keimzelltumor. Dies deckt sich mit den Angaben u. a. von Albers et al. [4].

Einen metachron kontralateralen Tumor entwickelten 3,3 % der Patienten, bei Osterlind et. al und Wanders et. al werden um 5 % beschrieben [56, 70].

Hartmann et al. beschreiben [33], dass 5 bis 7 % aller Keimzelltumoren extragonadalen Ursprungs sind, was sich in unserer Arbeit mit 0,8 % nicht bestätigen lässt.

4.5 Unterteilung nach Tumorstadium

Betrachtet man zuerst die Verteilungshäufigkeiten der verschiedenen Lugano-Stadien, zeigen unsere Ergebnisse eine gute Übereinstimmung zu bisher publizierten Daten. In mehreren Publikationen wird eine Häufigkeit des Lugano-Stadiums I von 50 bis 55 % beschrieben [4, 41], in unserer Arbeit sind es 47 %.

Albers et al. und Schmelz et al. beschreiben, dass ca. 90 % der KZT in den frühen Stadien diagnostiziert werden (LC I bis II B) [4, 65]. In unserer Studie liegt der Anteil mit 79 % deutlich niedriger. Dies führen wir darauf zurück, dass in unserer Analyse auch Patienten mit eingeschlossen sind, die zur weiteren Therapie (RLA) an die Uniklinik Homburg/Saar kamen. Diese Patienten gehörten häufig einem schlechteren Tumorstadium an.

Die in unserer Arbeit errechneten Häufigkeitsverteilungen innerhalb der IGCCCG-Klassifikation (s. Tabelle 10) entsprechen denen in der Originalarbeit [38].

Wie erwartet ist das Tumorstadium nach Lugano (I, II, III) ein hochsignifikanter Parameter im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben. Zwischen den einzelnen Stadien zeigen sich in einer separaten Testung sehr signifikante Ergebnisse.

In unseren Berechnungen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I bei 100 %, was auch Rübben et al. Beschreiben [61]. Die schlechteren Zahlen in höheren Tumorstadien (LC II und III) decken sich mit den Literaturangaben [61].

Im Lugano-Stadium I liegt die 15-Jahres-Überlebensrate bei fast 99 %, vergleichbare Daten lassen sich in der Literatur nicht finden.

In der multivariaten Cox-Regression stellte sich das Lugano-Stadium als wirkungsstärkster Prognoseparameter auf das Überleben heraus.

Bei der Einteilung der nicht-seminomatösen Hodentumoren wird in der Literatur (u. a. EAU-Guidelines [5]) häufig zwischen den sogenannten frühen (LC I, II A und II B) und späten Stadien (II C, III) unterschieden, wonach sich die Therapie richtet (s. o.).

Wir führten daher noch eine gesonderte Kaplan-Meier-Analyse mit dieser Unterteilung durch. Hierbei zeigt sich dann zwischen Lugano-Stadium I und II A + II B keine Signifikanz mehr, ebenso zwischen Stadium II C und Stadium III. Insgesamt ist bei der Testung der frühen gegenüber den fortgeschrittenen Stadien, ein hochsignifikantes Ergebnis bzgl. des tumorspezifischen Überlebens zu verzeichnen. Es zeigen sich geringere Überlebensraten in den höheren Tumorstadien.

Auch wenn die Wertigkeit dieser Berechnung aufgrund des relativ kleinen Kollektivs des Lugano-Stadiums II C möglicherweise eingeschränkt ist, stützen unsere Daten diese Art der Einteilung in den bisher publizierten Arbeiten und Leitlinien.

Bezüglich der Überlebensraten zeigt sich im Vergleich der beiden getrennten Berechnungen das sogenannte Will-Rogers-Phänomen der Statistik.

Die IGCCCG-Klassifikation stellte sich als signifikanter Parameter auf das tumorspezifische Überleben heraus. Insbesondere die schlechte 5-Jahres-Überlebensrate von 56 % und die 10-Jahres-Überlebensrate von 0 % in der „poor prognosis“ - Gruppe fallen in dieser Berechnung auf. Jedoch ist auch dieses Ergebnis aufgrund der schwachen Gruppenstärke mit Einschränkungen zu werten (N=8). Ein weiteres Problem bei der Analyse war, dass sich 26 Patienten keiner Gruppe zuordnen ließen. Mitte der 1970er Jahre wurden selten die Tumormarker AFP und HCG bestimmt, weshalb eine nachträgliche Gruppierung nicht möglich war. Die in der Originalarbeit der IGCCCG 1997 veröffentlichten Daten zeigen aber eine gute Übereinstimmung zu unseren Berechnungen (Tabelle 24).

Die Metaanalyse der internationalen Arbeitsgruppe ist heute das überwiegend verwendete Stagingssystem der metastasierten Keimzelltumoren des Hodens [4, 5, 38, 39, 61]. Da sich die IGCCCG-Klassifikation aus einem historischen Erkrankungszeitraum von 1975 bis 1990 berechnet, ist zu überlegen ob eine

aktualisierte Metaanalyse, nicht zuletzt wegen der deutlich gestiegenen Überlebensraten seit 1990, sich als hilfreich erweisen könnte.

	Uniklinikum Homburg/Saar (N=51)	International Germ Cell Cancer Collaborative Group [38] (N=5.202)
good - prognosis	90,6 %	92 %
intermediate - prognosis	83,9 %	80 %
poor - prognosis	56,3 %	48 %
Gesamtkollektiv	77 %	80 %

Tabelle 24 Tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensraten nach IGCCCG

4.6. Histologie

In unserer Analyse trat das Teratom (mit knapp 50 % aller Fälle) am häufigsten auf, gefolgt von Mischtumoren mit 29 % und dem Embryonalzellkarzinom mit 14 % (Tabelle 8, Abbildung 3). In der WHO-Klassifikation nach Eble et al. sind 3 % Teratome, 11 % EZK und 44 % Mischtumoren beschrieben [25]. Wiederum anders sieht es in der IGCCCG-Klassifikation aus. Hier wird nur eine Unterscheidung in Teratome (80 %) und Mischtumoren (20 %) gemacht [38].

Bei dem Vergleich dieser Zahlen wird ein Problem von retrospektiven Arbeiten deutlich, der sogenannte „recall bias“. Bezogen auf die Histologien bedeutet dies, dass retrospektiv teilweise keine eindeutige Zuteilung zu den einzelnen Unterarten möglich war. Des Weiteren kam es im Laufe der Jahre zu mehreren Änderungen und Weiterentwicklungen der histopathologischen Einteilungen. Teilweise existierten mehrere Klassifikationen gleichzeitig, so dass verschiedene Pathologen unterschiedliche Einteilungen vornahmen. Die bekanntesten Modelle sind durch Dixon und Moore (1952) und Mostofi et al. (u. a. 1973, 1977, 1993) beschrieben [22, 51, 52]. Diese Arbeiten waren die Grundlage für die WHO-Klassifikation, welche 2004 durch Eble et al. die letzte Modifizierung erfuhr [25]. Parallel dazu wurde häufig die Einteilung nach Pugh (1976) verwendet [59]. Hierdurch sind insbesondere die teratoiden Geschwülste betroffen, welche mit häufigen Veränderungen der

Nomenklatur versehen wurden. Daher ist ein direkter Vergleich mit anderen Arbeiten nur bedingt möglich.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Teratomarten (reif, unreif, maligne, Teratokarzinom, MTD, MTI, MTU, MTT) zusammengefasst. Eine solche Zusammenfassung erscheint also zulässig, da dies auch in größeren Studien erfolgte (s. IGCCCG-Klassifikation).

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse zeigt das Teratom die schlechteste 5-Jahres-Überlebensrate mit ca. 80 %. Im Kollektiv des Embryonalzellkarzinoms kam es zu keinem einzigen Todesfall. In der Literatur zeigt sich ein konträres Bild, mit einem signifikant geringeren Überleben bei embryonalen Karzinomen [2, 35, 53]. Dieser Unterschied ist auch der statistischen Erinnerungsverzerrung zuzuschreiben.

Da zur Zeit nur die Einteilungen in seminomatöse und nicht-seminomatöse Keimzelltumoren einen Unterschied in der therapeutischen Entscheidung ausmachen, wären weitere prospektive Studien zu den Auswirkungen der Unterarten bei Nicht-Seminomen wünschenswert. Letztlich hat sich bzgl. der histologischen Subklassifizierungen auch in unserer Analyse eine signifikante prognostische Bedeutung im Rahmen der Cox-Regression ergeben. So könnte zukünftig möglicherweise eine genauere Risiko-adaptierte Behandlung für die Patienten erfolgen und der Benefit für die Patienten weiter steigen.

4.7 Retroperitoneale Lymphadenektomie

Insgesamt 80 % der Patienten unseres Kollektivs erhielten eine retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA). Davon 58 % eine radikale RLA (beidseitige) und 20 % eine modifizierte RLA (einseitige) (Tabelle 13).

Diese sehr hohe Anzahl an retroperitonealen Lymphadenektomien ist dadurch zu erklären, dass bis Mitte der 90er-Jahre des letzten Jahrhunderts fast alle Patienten aus diagnostischen Gründen eine Staging-Operation erhielten. Bis vor wenigen Jahren war die diagnostische RLA im CS I laut Leitlinien zumindest noch eine Option. Aufgrund der inzwischen besseren Sensitivität der Computertomographien und den Surveillance-Strategien ist dies nun nicht mehr der Fall [4, 5, 43].

Ein weiterer Grund ist darin zu suchen, dass einige Patienten unseres Kollektivs nach auswärtiger Orchiektomie speziell zur RLA (u.a. Staging-OP oder Residualtumor-RLA) an die Uniklinik Homburg/Saar kamen (s.o.).

Entsprechend gestützt wird unsere Hypothese dadurch, dass im Kollektiv von Sant et al. [63] im Zeitraum von 1987 bis 1993 lediglich 20 % eine RLA erhielten (multizentrisches Kollektiv mit 1350 Patienten). Zu dieser Zeit wurde die diagnostische RLA schon weitaus seltener durchgeführt. Des Weiteren ist die Analyse, im Gegensatz zu unseren Daten, nicht nur zentrumsbezogen [63].

In einer ersten Berechnung wurden in unserer Arbeit die Überlebensraten für das Gesamtkollektiv mit RLA und ohne RLA berechnet. Es zeigt sich im Log-Rank-Test ein sehr signifikant günstigeres Überleben bei Patienten mit RLA.

So betrug die 10-Jahres-Überlebensrate in unserer Untersuchung ohne RLA 85 % und mit RLA 94 %. In der EUROCORE „ten-year“-Studie waren die Überlebenswahrscheinlichkeiten ohne RLA mit ebenfalls 85 % identisch. Bei dem Kollektiv mit RLA waren die Überlebensraten mit 88 % deutlich geringer. Allerdings ist das Ergebnis auch in der Eurocare-Studie signifikant günstiger zugunsten des RLA-Kollektivs [63].

Insgesamt lassen sich aus den Ergebnissen unserer Arbeit und auch aus der Eurocare-Studie keine relevanten Rückschlüsse auf eine grundsätzliche Empfehlung zur RLA ziehen, da hier ein sehr heterogenes Patientenkollektiv verglichen wurde (u.a. Patienten aus Stadium I ohne RLA mit Patienten aus dem Stadium III mit RLA).

Daher wurden anschließend Berechnungen für die einzelnen Lugano-Stadien, jeweils mit und ohne RLA durchgeführt. Wie zu erwarten war, zeigt sich, egal ob RLA durchgeführt oder nicht-durchgeführt, ein schlechteres Überleben bei höherem Lugano-Stadium (Tabelle 19, Abbildung 14).

Im Kollektiv LC = I / ohne RLA beträgt die 10 Jahres-Überlebensrate 100 %, bei LC = I / mit RLA liegt diese bei 98,2 %. Vergleichend hierzu gibt es eine prospektive Arbeit von Spermon et al. mit einem Kollektiv von 191 Patienten im Stadium I. Auch hier lässt sich in der Surveillance-Gruppe (N=90) ein leicht besseres beobachtetes Überleben nach 7,7 Jahren nachweisen (99 %). In der Gruppe mit RLA (N=101) beträgt das tumorfreie Überleben 98 % [67]. Zu beachten ist bei Spermon et al. die Rezidivrate von 23 % in der Surveillance-Gruppe und das Vorhandensein von Metastasen in 30 % bei der RLA-Gruppe. Diese Rückschlüsse können aus unserem Datensatz, aufgrund von teilweise unvollständigen „follow-up“-Daten, nicht erhoben werden.

Insgesamt zeigt sich im Vergleich mit den Analysen von Spermon et al. eine gute Übereinstimmung der Überlebensraten. Wir ziehen daher den Rückschluss, dass die Surveillance-Strategie im Stadium I des Nicht-Seminoms, unabhängig von einer vaskulären Invasion, eine adäquate Therapieoption darstellen kann.

Ein Vergleich der Berechnungen für die Stadien II und III ist schwer möglich. Hier sind die Daten ebenfalls mit einem „recall bias“ behaftet. Aufgrund des langen Zeitraums sind die Daten, insbesondere zur etwaigen adjuvanten oder induktiven Chemotherapie, deutlich lückenhaft. Auch ist die Gruppenstärke im LC III relativ schwach besetzt. Auffallend ist allerdings, dass sich in den klinischen (Lugano) – Stadien II und III bessere Langzeit-Überlebenswahrscheinlichkeiten bei den Kollektiven mit operativer Therapie des Retroperitoneums zeigen.

Wir ziehen daraus den Rückschluss, dass die RLA, insbesondere im Rahmen einer Residualtumorreduktion nach Chemotherapie, weiterhin einen festen Stellenwert hat.

4.8 OP-Ort

Bei der Untersuchung OP-Ort (Ablatio testis in der Uniklinik oder auswärts) wurde eine Signifikanz verfehlt. Allerdings zeigt sich ein deutlicher Trend zur besseren Überlebenswahrscheinlichkeit bei auswärtiger Ablatio testis.

In der EUROCARE „ten-year“-Studie bestätigt sich der Trend. Patienten, die initial nicht an einem Zentrum behandelt wurden, haben auch bei Sant et al. das bessere „outcome“ [63].

4.9 Analyse der Todesfälle

In unserem Gesamtkollektiv (N=365) kam es zu 20 tumorbedingten Todesfällen bei nicht-seminomatösen Keimzelltumoren. Somit sind 5,5 % der Patienten während der Beobachtungszeit durch Nicht-Seminome verstorben. In der EUROCARE „ten-year“-Studie waren es 13,3 % des Gesamtkollektivs [63].

Das mediane Erkrankungsalter dieser Patienten betrug 27,2 Jahre, bei einem Minimum von 16 und einem Maximum von 46 Jahren. Damit ist das Erkrankungsalter ähnlich dem des Gesamtkollektivs (28 Jahre) und stimmt mit den bisher in der Literatur beschriebenen Daten für das Nicht-Seminom überein [37, 39, 65].

Das mediane Todesalter lag bei 29,3 Jahren (Minimum 16 Jahre, Maximum 54 Jahre).

Des Weiteren wurden die Todesfälle unserer Analyse noch einzeln im Hinblick auf die durchgeführten Behandlungen untersucht. Betrachtet man die Patientengruppe (N=5) der frühen Stadien (Lugano I bis II B), dann fällt auf, dass 2 Patienten durch Spätrezidive verstarben. Hierbei handelt es sich um ein Wiederauftreten der Erkrankung nach über 2 Jahren. Eine genaue zeitliche Definition der Spätrezidive ist allerdings nicht festgelegt. Mehrere Autoren beschreiben das Spätrezidiv als Rezidiv, welches später als 2 Jahre nach kompletter Remission auftritt [8, 32, 47, 60]. Auch der Zeitraum 2 Jahre nach Initialtherapie wird genannt [31]. Nicht-seminomöse Spätrezidive haben eine schlechte Prognose. Aufgrund der Vortherapie gelten bis zu 80 % als chemorefraktär. Bis zu 70 % der Patienten mit einem Spätrezidiv sterben tumorbedingt [32, 50]. Aufgrund der Seltenheit gibt es bei einem Spätrezidiv keine standardisierte Therapie. Behandlungen sollten daher auf jeden Fall in einem Zentrum erfolgen. Die beiden Patienten (Stadium I und II) aus unserer Analyse erhielten jeweils eine den damaligen Behandlungsmodalitäten entsprechende Initialtherapie. Die Therapie bei Auftreten der Spätrezidive konnte nicht genau eruiert werden.

Ein Patient im Lugano-Stadium II A lehnte eine geplante Chemotherapie nach retroperitonealer Lymphadenektomie ab und verstarb 8,5 Monate später tumorbedingt.

Die beiden weiteren Patienten der frühen Stadien (beide Stadium II) verstarben trotz Therapie durch progrediente Metastasierung innerhalb von maximal 14 Monaten.

In der Gruppe der fortgeschrittenen Stadien (II C + III) verstarb ein Patient im Stadium II C tumorbedingt an einem Spätrezidiv.

Bei einem weiteren Patienten wurde bei pulmonalen Raumforderungen und positivem Tuberkulintest auf Tuberkulose behandelt. Später stellte sich jedoch heraus, dass es sich bei den Raumforderungen um Lungenmetastasen eines Nicht-Seminoms handelte (Lugano-Stadium III B). Dieser Patient verstarb letztlich tumorbedingt an einem Behandlungsfehler.

Die restlichen 13 Patienten in diesem Kollektiv verstarben alle aufgrund der bereits bei Diagnosestellung weit fortgeschrittenen Stadien. Interessant ist hierbei, dass der

Erkrankungszeitraum bei 11 am Tumor verstorbenen Patienten - entsprechend 55% der tumorbedingten Todesfälle - innerhalb der 1. Dekade der Analyse lag (1975 bis 1984).

Zusammenfassend ist somit der Rückschluss möglich, dass die heutigen Therapieoptionen bei Nicht-Seminomen der in den 70er Jahren durchgeführten kombinierten Radio-Chemotherapie deutlich überlegen sind. Die meisten Patienten unseres Kollektivs verstarben aufgrund der fortgeschrittenen Stadien, welche heute suffizienter therapiert werden können.

Eine weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse ist aber auch durch Steigerung der Compliance / Adherence bei Therapie und Nachsorge zu erreichen. Besonders wichtig ist dieser Ansatz bei der Option der „active surveillance“.

Ebenso gilt es Behandlungsfehler zu vermeiden, um die Patientenversorgung und die Überlebensraten bei Hodentumorpatienten stetig zu verbessern. Weitere Studien zur Therapie der Spätrezidive sind anzustreben.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Albers P (2002) Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Urologe A 2002, Volume 41, Number 4, 374-387
2. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M; German Testicular Cancer Study Group (2003) Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumours: Results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol 2003 Apr;21(8):1505-12
3. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, Klepp O, Laguna MP, Pizzocaro G (2005) Guidelines on testicular cancer. Eur Urol 2005 Dec;48(6):885-94
4. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. (2010) Guidelines on testicular cancer 2010: European Association of Urology, Website, Updated 2010
5. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP (2011) European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. Eur Urol. 2011 Aug;60(2):304-19
6. André F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhommé C, Terrier-Lacombe M, Théodore C (2000) The growing teratoma syndrome: Results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. Eur J Cancer 2000 Jul;36(11):1389-94
7. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Herausgeber) (2004) 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken 2004
8. Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messermer JE, Donohue JP, Einhorn LH (1995) Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol 1995;13:1170-1176
9. Basetto MA, Franceschi T, et al. (1994) AFP and HCG in germ cell tumors. Int J Biol Markers 1994;9:29-32

10. Besse B, Grunenwald D, Fléchon A, Caty A, Chevreau C, Culine S, Théodore C, Fizazi K (2009) Nonseminomatous germ cell tumors: Assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Feb;137(2):448-52
11. Bosl GJ, Motzer RJ (1997) Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997 Nov; 337(4):242-53
12. Cathomas R, Helbling D, Stenner F et al. (2010) Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular cancer patients: a joint effort. *Swiss Medical Weekly* 2010;140(25–26):356–369
13. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, Allemani C, Ciccolallo L, Santaquilani M, Berrino F; EUROCARE Working Group (2003) EUROCARE-3 summary: Cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5:v128-49
14. Coughlin SS (1990) Recall bias in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(1):87-91
15. Cox DR (1972) Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc Ser B* 1972;34:187-220
16. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, Harland SJ, Williams MV, Jakes R (1996) Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996 Apr;14(4):1106-13
17. Davis BE, Herr HW, Fair WR, Bosl GJ (1994) The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchidectomy. *J Urol* 1994 Jul;152(1):111-3
18. De Angelis R, Francisci S, Baili P, Marchesi F, Roazzi P, Belot A, Crocetti E, Pury P, Knijn A, Coleman M, Capocaccia R; EUROCARE Working Group (2009) The EUROCARE-4 database on cancer survival in Europe: Data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer.* 2009 Apr;45(6):909-30

19. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L, Collette L, Sylvester R (1998) Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: A randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer 1998 Sep;78(6):828-32
20. De Wit R, Collette L, Sylvester R, de Mulder PH, Sleijfer DT, ten Bokkel Huinink WW, Kaye SB, van Oosterom AT, Boven E, Stoter G (1998) Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. Br J Cancer 1998 Nov;78(10):1350-5
21. De Wit R, Skoneczna I, Daugaard G, De Santis M, Garin A, Aass N, Witjes A, Albers P, White J, Germa-Lluch J, Marreaud S, Collette L (2012) Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel-Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (BEP) to Standard BEP in Intermediate-Prognosis Germ-Cell Cancer: Intergroup Study EORTC 30983. J Clin Oncol. 2012 Mar 10;30(8):792-9
22. Dixon FJ, Moore RA (1952) Tumors of the Male Sex Organs. Atlas of Tumor Pathology, Sect. VIII, Fasc. 31b, 32. Washington, D.C. Armed Forces Institute of Pathology
23. Doherty FJ (1991) Ultrasound of the nonacute skrotum. In Raymond HW et al. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. WB Saunders 1991, New York, pp. 131-156
24. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihle R, Rowland RG, Einhorn LH (1995) The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: The Indiana University Experience (1965 to 1989). J Urol 1995 Jan;153(1):85-9
25. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I (2004) WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France, IARC Press 2004

26. Ellis JH, Blies JR, Kopecky KK, Klatte EC, Rowland RG, Donohue JP (1984) Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1984 Aug;8(4):709-9
27. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, Bokemeyer C, Gerl A, Fléchon A, de Bono JS, Stenning S, Horwich A, Pont J, Albers P, De Giorgi U, Bower M, Bulanov A, Pizzocaro G, Aparicio J, Nichols CR, Théodore C, Hartmann JT, Schmoll HJ, Kaye SB, Culine S, Droz JP, Mahé C (2001) Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: Prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy-results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001 May;19(10):2647-57
28. Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I, Droz JP, Logothetis CJ (2004) Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004 Oct;22(19):3868-76
29. Fosså SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM, Jones WG, Williams MV, Oliver RT, Newlands ES, Mead GM, Cullen MH, Kaye SB, Rustin GJ, Cook PA (1999) Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999 Jul;80(9):1392-9
30. Foster RS, Roth BJ (1998) Clinical stage I nonseminoma: Surgery versus surveillance. *Semin Oncol* 1998 Apr;25(2):145-53
31. George DW, Foster RS, Hromas RA, et al. (2003) Update on late relapse of germ cell tumor: A clinical and Molecular Analysis. *J Clin Oncol* 2003;21:113-122
32. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hentrich M, Lamerz R, Wilmanns W (1997) Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8:41-47

33. Hartmann JT, Fossa SD, Nichols CR, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Beyer J, Pont J, Fizazi K, Hecker H, Kanz L, Einhorn L, Bokemeyer C (2001) Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Nov 21;93(22):1733-8
34. Hartmann M, Krege S, Souchon R, Santis M, Gillessen S, Cathomas R (2011) Nachsorge von Hodentumorpatienten, Interdisziplinäre evidenzbasierte Empfehlungen. *Der Urologe* 2011/7; Springer-Verlag 2011
35. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. (1998) Prognostic factors that identify patient with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. *Cancer* 1998; 83:1002-1011
36. Horwich A, Norman A, Fisher C, Hendry WF, Nicholls J, Dearnaley DP (1994) Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1994 Jan;151(1):72-7
37. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland JG, Kraywinkel K, Wolf U (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends, Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 7. Ausgabe. Berlin 2010
38. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (1997) International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997 Feb; 15(2):594-603
39. Jocham D, Miller K et al. (2007) Praxis der Urologie Band II. 3. Auflage. Thieme 2007, Stuttgart New York
40. Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA* 1958;53:457–81
41. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, Fosså SD, Paus E (1990) Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol.* 1990 Jul;1(4):281-8

42. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, Stierner U, Olsson AM, Oldbring J, Nilsson S, Daehlin L, Tørnblom M, Småland R, Starkhammar H, Abramsson L, Wist E, Raabe N, Edekling T, Cavallin-Ståhl E (1997) Risk-adapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997 Jun;33(7):1038-44
43. Krege S, Wittekind C, Souchon R, Honecker F, Bokemeyer C, Albers P, Gschwend J, Rubben H (2006) Der Hodentumor: Gestern - Heute - Morgen. *Urologe* 2006;45suppl4:169-175
44. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, et al. (2008) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part I. *Eur Uro.* 2008 Mar; 53(3):478-96
45. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, et al. (2008) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part II. *Eur Urol* 2008 Mar;53(3):497-513
46. Krege S, Albers P, Heidenreich A (2011) Markersysteme beim Hodentumor. The role of tumour markers in diagnosis and management of testicular germ cell tumours. *Der Urologe A* 2011 Mar;50(3):313-21
47. Levi JA, Thomson D, Sandeman T, Tattersall M, Raghavan D, Byrne M, Gill G, Harvey V, Burns I, Snyder R (1988) A prospective study of cisplatin-based combination chemotherapy in advanced germ cell malignancy: role of maintenance and longterm follow-up. *J Clin Oncol* 1988;6:1154-1160
48. Lipphardt ME, Albers P (2004) Late relapse of testicular cancer. *World J Urol* 2004 Apr;22(1):47-54
49. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH (1998) Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage-therapy in recurrent germ cell tumour. *J Clin Oncol* 1998 Jul;16(7):2500-4
50. Melchior D, Bokemeyer C, Schüller H, Bock C, Müller SC, Albers P (2002) Late Relapse in Testis Cancer. *Aktuell Urol* 2002;33:455-462

51. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr (1987) Immunopathology of germ cell tumors of the testis. *Semin Diagn Pathol* 1987;4:320-341
52. Mostofi FK, Sesterhenn IA (1998) *Histological Typing of Testis Tumors*. 2nd ed. World Health Organization. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg
53. Moul JW, McCarthy WF, Fernandez EB, Sesterhenn IA (1994) Percentage of embryonal carcinoma and vascular invasion predicts pathologic stage in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Cancer Res* 1994; 54:1-3
54. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ (1998) Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998 Apr;16(4):1287-93
55. Nichols CR, Roth B, Kollmannsberger C (2012) Classical clinical trial design in testicular cancer: time to move on. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):769-71
56. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, Hansen SO, Hjalgrim H, Johansen B, et al. (1991) Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960–1984. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1391–5
57. Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R (1996) Marker positive clinical stage I non seminomatous germ cell tumours (NSGCT) of the testis: Which primary therapy? *J Urol* 1996;155(Suppl):328A
58. Pottek T (1995) Die Kinetik von AFP und HCG bei Hodentumoren. Berechnung und Bewertung individueller Halbwertszeiten (HWZ). *Urologe A* 1995, Suppl 1/95: 114
59. Pugh RCB (1976) *Pathology of the testis*, Blackwell, Oxford 1976
60. Ravi R, Oliver RT, Ong J, Badenoch DF, Fowler CG, Paris AM, Hendry WF (1997) A single-centre observational study of surgery and late malignant events after chemotherapy for germ cell cancer. *B J Urol* 1997;80:647-652
61. Rübben H, Altwein JE et al. (2001) *Uroonkologie*. Springer 2001, Berlin Heidelberg New York

62. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, Grosclaude P, Hédèlin G, Matsuda T, Møller H, Möller T, Verdecchia A, Capocaccia R, Gatta G, Micheli A, Santaquilani M, Roazzi P, Lisi D; EUROCARE Working Group (2003) EUROCARE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5:v61-118
63. Sant M, Aareleid T, Artioli ME, Berrino F, Coebergh JW, Colonna M, Forman D, Hedèlin G, Rachtan J, Lutz JM, Otter R, Raverdy N, Plesko I I, Primic MZ, Tagliabue G (2007) Ten-year survival and risk of relapse for testicular cancer: a EUROCARE high resolution study. *Eur J Cancer.* 2007 Feb;43(3):585-92
64. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EUROCARE Working Group (2009) EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009 Apr;45(6):931-91
65. Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W (2010) *Facharztwissen Urologie - Differenzierte Diagnostik und Therapie.* 2. Auflage. Springer 2010, Berlin
66. Souchon R, Schmoll HJ, Krege S, for the German Testicular Cancer Study Group (eds) (2002) *Deutsche Krebsgesellschaft: Qualitätssicherung in der Onkologie. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren auf Grundlage evidenzbasierter Medizin (EBM).* 1st ed. Zuckschwerdt 2002, München Bern Wien New York
67. Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG, Hulsbergen-van de Kaa CA, Ten Bokkel Huinink WW, van de Vijver M, Witjes JA, Horenblas S (2002) Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 2002 Jun; 59(6):923-9
68. Steyerberg EW, Kaiser HJ, Habbema JD (1999) Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHiT Study Group. *Int J Cancer* 1999 Dec;83(6):856-9
69. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, et al. (2009) Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol* 2009 May 1;27(13):2122-8

70. Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S (1997) Risk of a second germ cell cancer after treatment of a primary germ cell cancer in 2201 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* 1997;33:244–52
71. Weiß C (2010) *Basiswissen Medizinische Statistik*. 5th revised edition. Springer Medizin Verlag 2010, Heidelberg
72. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Fletchner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L (2000) RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors. Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000 May;37(5):582-94
73. Wittekind, Ch. und H.-J. Meyer (Hrsg.) (2010) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage. Wiley-VCH 2010, Weinheim
74. Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011) Survival analysis, part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(10):163–9

6. ABKÜRZUNGEN

AFP	Alphafetoprotein
CS	Klinisches Stadium
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EZK	Embryonalzellkarzinom
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GP	Good prognosis - Gruppe der IGCCCG-Klassifikation
HCG	Humanes Choriongonadotropin
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborativ Group
IP	Intermediate prognosis - Gruppe der IGCCCG-Klassifikation
KZT	Keimzelltumoren
LC	Lugano-Klassifikation / Stadium
LDH	Laktatdehydrogenase
LH	Luteinisierendes Hormon
MTD	Malignes Teratom, differenziert
MTI	Malignes Teratom, intermediärer Typ
MTT	Malignes Teratom, trophoblastisch
MTU	Malignes Teratom, undifferenziert
PEB	Cisplatin, Etoposid, Bleomycin
PEI	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
PLAP	Plazentare alkalische Phosphatase
PP	Poor prognosis - Gruppe der IGCCCG-Klassifikation
RLA	Retroperitoneale Lymphadenektomie
TIN	Testikuläre intraepitheliale Neoplasie
TIP	Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin
UICC	Union for International Cancer Control
VeIP	Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin
WHO	World Health Organisation

7. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. M. Stöckle und insbesondere Herrn PD Dr. med. J. Lehmann für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit danken.

Die überaus geduldige Betreuung und zügige Bearbeitung von auftretenden Problemen durch Herrn PD Dr. Lehmann war einzigartig.

Gewidmet ist die Arbeit meinen lieben Eltern Johanna und Gebhard Cohausz, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg stets toll unterstützt haben.

Außerdem möchte ich meiner lieben Freundin Kerstin Terfloth für jegliche Unterstützung und Motivation im Rahmen dieser Doktorarbeit danken.

8. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Maximilian Cohausz
Geburtsdatum: 16. Juni 1980
Geburtsort: Münster
Familienstand: ledig
Konfession: römisch katholisch
Eltern: Dr. med. Johanna Cohausz, geb. Samson
Dr. med. Gebhard Cohausz

Schul Ausbildung

1986 - 1990 Kardinal von Galen Grundschule, Münster
1990 - 1999 Bischöfliches Gymnasium St. Mauritz, Münster

Wehrdienst

09/1999 - 06/2000 Grundwehrdienst beim Heer der Bundeswehr

Studium

11/2000 - 07/2001 Vorsemester Medizin I + II
Institut für Biologie/Medizin, Rheinisches Bildungszentrum Köln
10/2001 - 06/2008 Studium der Humanmedizin
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
04/2004 Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung
06/2008 Bestehen der Ärztlichen Prüfung
07/2008 Approbation als Arzt

Berufstätigkeit

08/2008 – 04/2011 Assistenzarzt in Weiterbildung für Urologie
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Seit 06/2011 Assistenzarzt in Weiterbildung für Urologie
Abteilung für Urologie, Raphaelsklinik Münster GmbH