

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Michael Stöckle

**Hodentumore im Wandel:
Untersuchungen zum Erscheinungsbild, zur Therapie und zum
Überleben im Zeitraum der Jahre 1975 bis 2017**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023**

Vorgelegt von:
Pia Meyer-Mabileau
geb. am: 08.10.1982 in Trier

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	4
2	Einleitung	6
2.1	Einführung	6
2.2	Epidemiologie	6
2.3	Risikofaktoren	6
2.4	Diagnostik	6
2.5	Lokalisation und Histologie	7
2.6	Stadieneinteilung	7
2.7	Therapie	10
2.7.1	Surveillance	10
2.7.2	Chemotherapie	10
2.7.3	RLA.....	11
2.7.4	Strahlentherapie	11
2.8	Nachsorge	11
2.9	Prognose	11
2.10	Fragestellung	12
3	Material und Methodik	13
3.1	Patientenauswahl	13
3.2	Statistische Methodik	14
4	Ergebnisse	16
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	16
4.2	Periodenvergleich	19
4.2.1	nach Histologie	19
4.2.2	nach Patientenalter	20
4.2.3	nach T-Stadium	22
4.2.4	nach Tumordurchmesser und -volumen	23
4.2.5	nach klinischen Stadien	23
4.2.6	nach Prognosegruppen.....	26
4.2.7	nach adjuvanter Therapieform	29
4.3	Verteilung des Erkrankungsalters	31
4.4	Tumormarker	31
4.5	Überlebenszeitanalysen	32
4.5.1	Darstellung des Gesamtkollektivs.....	32
4.5.2	Unterscheidung des Gesamtüberlebens nach Perioden.....	33
4.5.3	Unterscheidung des Gesamtüberlebens nach Altersgruppen.....	37
4.5.4	Unterscheidung des Gesamtüberlebens nach Tumorart	40
4.5.5	Unterscheidung des Gesamtüberlebens nach klinischen Stadien.....	41

4.5.6 Unterscheidung des Gesamtüberlebens nach Prognosegruppen	44
4.5.7 Darstellung des rezidivfreien Überlebens	48
5 Diskussion	52
5.1 Epidemiologische Daten	52
5.2 Klinisch-pathologische Parameter	54
5.3 Veränderung der adjuvanten Therapiemodalitäten	56
5.4 Überlebenszeitanalysen	57
5.5 Limitationen	60
5.6 Schlussfolgerung	60
6 Literaturverzeichnis	61
7 Abkürzungsverzeichnis	66
8 Tabellenverzeichnis	67
9 Abbildungsverzeichnis	68
10 Danksagung	70
11 Lebenslauf	70

1 Zusammenfassung

Insgesamt handelt es sich beim testikulären Keimzelltumor um eine seltene maligne Erkrankung des Mannes im jungen und mittleren Alter. Histologisch erfolgt eine Einteilung in Seminome und Nicht-Seminome, wobei sich die Nicht-Seminome aus mehreren Entitäten wie Teratomen oder Embryonalzellkarzinomen zusammensetzen können.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Erkrankungsalters, des klinischen Erscheinungsbildes, der angewandten Therapieregime und des veränderten Überlebens von Hodentumorpatienten über einen Zeitraum von mehr als 40 Jahren.

Insgesamt wurden die Daten von 814 Patienten mit einem testikulären Keimzelltumor, die in der Zeit von 1975 bis 2017, in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden, ausgewertet. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 4,48 Jahren (Spannweite 0 – 41,64 Jahre). Zur besseren Übersicht der zeitlichen Veränderung wurde der Untersuchungszeitraum in vier Perioden eingeteilt. Die statistische Auswertung erfolgte SPSS-gestützt, Zur Untersuchung des verändernden Überlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven genutzt. Außerdem wurden die Überlebenszeiten getrennt nach Einflussfaktoren wie zum Beispiel Periode bei Erstdiagnose, Erkrankungsalter und klinischen Stadien untersucht.

Aus den erhobenen Daten geht hervor, dass sich das Erscheinungsbild dieser malignen Tumorerkrankung grundlegend gewandelt hat. Im Gesamtkollektiv ist das Erkrankungsalter bei beiden Tumorarten im Untersuchungszeitraum kontinuierlich angestiegen. Die Diagnose eines testikulären Keimzelltumors wurde im Verlauf zunehmend in früheren Stadien gestellt. Auch die adjuvanten Therapieregime haben bei allen Patienten in den letzten Jahrzehnten einen grundlegenden Wandel erfahren. Während in den 1980er und 1990er Jahren vorwiegend die Strahlentherapie und die Retroperitoneale Lymphadenektomie angewendet wurden, haben die Surveillance bei Patienten in nicht-metastasierten Stadien und die Chemotherapie in metastasierten Stadien stark an Bedeutung gewonnen. In der ersten Periode (1975 - 1987) waren die Überlebenszeiten signifikant geringer als in den darauffolgenden Perioden (1988 - 2017). Dies wurde vor allem durch das schlechtere Überleben der Nicht-Seminom-Patienten in der ersten Periode bedingt. Hier hatten insbesondere die Nicht-Seminom-Patienten in höherem Lebensalter bei Erstdiagnose langfristig ein schlechteres Outcome.

Testicular tumours in transition:

Studies on appearance, therapy and survival in the period from 1975 to 2017

Testicular germ cell tumours are a rare malignant disease in young and middle-aged men. Histologically, they are divided into seminomas and non-seminomas, whereby the non-seminomas can be composed of several entities such as teratomas or embryonal cell carcinomas.

The aim of this study is to investigate the age of onset, the clinical presentation, the treatment regimens used and the changes in survival of testicular tumour patients over a period of more than 40 years. In total, the data of 814 patients with a testicular germ cell tumour who were treated at the Department of Urology and Paediatric Urology at Saarland University Hospital between 1975 and 2017 were analysed. For a better overview of the changes over time, the study was divided into four periods. The statistical analysis was based on SPSS. Kaplan-Meier curves were used to analyse the changes in survival. In addition, the survival times were analysed separately according to influencing factors such as period at initial diagnosis, age of onset and clinical stages.

The median follow-up time is 4.48 years (range 0 - 41.64 years). The age of onset has risen continuously for both tumour types during the evaluated period. The diagnosis of a testicular germ cell tumour was increasingly made at earlier stages. The adjuvant treatment regimes for all patients have also undergone a fundamental change in recent decades. While radiotherapy and retroperitoneal lymphadenectomy were predominantly used in the 1980s and 1990s, surveillance in patients in non-metastatic stages and chemotherapy in metastatic stages have become more and more important. In the first period (1975 - 1987), survival times were significantly lower than in the subsequent periods (1988 - 2017). This was mainly due to the poorer survival of non-seminoma patients in the first period. In particular, non-seminoma patients who were older when they were first diagnosed had a poorer long-term outcome.

The data collected shows that the appearance of this malignant tumour disease has changed fundamentally during time.

2 Einleitung

2.1 Einführung

Der testikuläre Keimzelltumor ist ein seltener Tumor mit der höchsten Inzidenz in der 2. bis 4. Lebensdekade (3, 26). Im Jahr 2016 waren es in Deutschland 4120 Neuerkrankungen in allen Altersgruppen, dies entspricht einer Inzidenz von 10,2 pro 100000 Einwohner (altersstandardisiert nach Europeanormalbevölkerung) (26).

Grundsätzlich kann dabei zwischen Seminomen und Nicht-Seminomen unterschieden werden.

2.2 Epidemiologie

In den zurückliegenden Jahrzehnten zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg in der Inzidenz des gonadalen Keimzelltumors in einzelnen geografischen Regionen (3, 12, 36, 38, 42, 48). Dieser Anstieg betrifft vor allem die skandinavischen Länder (17). In anderen Kontinenten wie Südamerika, Asien und Afrika sind dagegen sinkende Inzidenzen zu verzeichnen (17). Auffällig dabei ist, dass die Inzidenz vor allem in Industrienationen anzusteigen scheint. Als Gründe dafür werden Umweltfaktoren diskutiert (24).

2.3 Risikofaktoren

Die folgenden Risikofaktoren können für die Entwicklung eines testikulären Keimzelltumors identifiziert werden: ein Malescensus testis, ein stattgehabter Hodentumor der Gegenseite, eine bestehende Infertilität und eine familiäre Vorbelastung (5, 30, 36, 37). So verdoppelt das Erkranken des Vaters an einem gonadalen Keimzelltumor das relative Risiko, die Erkrankung des Bruders erhöht es um das 4-fache. Bei Erkrankung eines Zwillingbruders erhöht sich das Risiko um das 20-fache (8). Eine Trisomie 21 wird als genetischer Risikofaktor angenommen (10). Auch berufliche Risikofaktoren wurden in den letzten Jahren diskutiert. So haben zum Beispiel Angehörige technischer Berufe und Männer mit Bürotätigkeit ein erhöhtes Risiko für das Erkranken an einem Hodentumor (56).

2.4 Diagnostik

Meist fällt ein testikulärer Keimzelltumor dem Patienten selbst als schmerzlose, derbe Verhärtung im Skrotalbereich auf. Diesem Verdacht sollte durch eine körperliche Untersuchung beider Hoden, des Abdomens und der Fossae supraclaviculares nachgegangen werden (39). Eine Sonographie beider Hoden sollte auch zum Ausschluss von Differentialdiagnosen wie eine Torsion des Hodens, skrotale Hernie, nicht-entzündliche Flüssigkeitsansammlungen wie Hydrocele, Spermatocele oder Varikozele oder auch entzündliche Prozesse wie eine Epidymiditis oder Orchitis erfolgen (35).

Bei neu diagnostiziertem gonadalen Keimzelltumor wird eine Schnittbildgebung von Thorax und Abdomen durchgeführt. Zusammen mit der Bestimmung der Tumormarker AFP, β -HCG

und LDH wird ein klinisches Stadium festgelegt. Sollte es sich um einen metastasierten Keimzelltumor handeln, erfolgt außerdem eine Einteilung in eine Prognosegruppe (45).

2.5 Lokalisation und Histologie

Keimzelltumore können grundsätzlich gonadal und extragonadal auftreten. Bei beiden Lokalisationen können die Tumore histologisch in Seminome und Nicht-Seminome unterschieden werden. Nicht-Seminome können sich dabei aus verschiedenen Entitäten zusammensetzen. Dazu gehören Dottersacktumore, Chorionkarzinome, Seminome, Embryonalzellkarzinome und Teratome. Extragonadale Keimzelltumore treten am häufigsten retroperitoneal und mediastinal auf (53).

2.6 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt mit Hilfe der TNM-Klassifikation entsprechend der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens und dient zur Festlegung der therapeutischen Optionen (45).

Prinzipiell wird der gonadale Keimzelltumor in drei Stadien unterschieden. Im Stadium 1 handelt es sich, wenn die Erkrankung auf den Hoden begrenzt bleibt, es also noch nicht zu Ausbreitung von Metastasen gekommen ist. Im Stadium 2 hat sich der Keimzelltumor auf die regionären Lymphknoten des Retroperitoneums ausgebreitet, im Stadium 3 sind auch Lunge, nicht regionäre Lymphknoten oder andere Organe betroffen.

Die Stadien 2 und 3 werden anhand der Größe und Anzahl befallener Lymphknoten und Metastasen in die Unterstadien A, B und C eingeteilt.

Metastasierte Keimzelltumoren werden darüber hinaus analog der International Germ Cell Cancer Cooperative Group (IGCCCG) in die prognostischen Gruppen good, intermediate und poor unterteilt. Hierbei muss beachtet werden, dass Seminome nur in die Prognosegruppen good und intermediate eingeteilt werden. Patienten ohne Metastasen in Lymphknoten oder anderen Organen werden keiner Prognosegruppe zugeordnet (45).

TNM: Klinische Klassifikation [Wittekind 2017]

T - Primärtumor

Ausgenommen bei pTis und pT4, bei denen eine radikale Ablatio testis nicht notwendig für die Klassifikation ist, wird die Ausdehnung des Primärtumors nach radikaler Ablatio testis bestimmt (s. pT). Falls keine radikale Ablatio testis vorgenommen wurde, wird TX verschlüsselt.

N - Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats oder in (solitärem oder multiplen) Lymphknoten, jeweils nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
- N2 Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats oder in multiplen Lymphknoten, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- N3 Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

M - Fernmetastasen

- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen
 - M1a Nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastase(n)
 - M1b Andere Fernmetastase(n)

pTNM: Pathologische Klassifikation

pT - Primärtumor

- pTX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT0 Kein Anhalt für Primärtumor (z. B. histologische Narbe im Hodengewebe)
- pTis Keimzelle Neoplasie in situ (GCNIS)
- pT1 Tumor begrenzt auf Hoden (eingeschlossen Invasion des Rete testis), ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion
- pT2 Tumor begrenzt auf Hoden (eingeschlossen Invasion des Rete testis), mit Blut-/Lymphgefäßinvasion oder Tumor mit Invasion des hilären Weichgewebes, des Nebenhodens oder mit Penetration des Mesothels über der äußeren Oberfläche der Tunica albuginea mit Befall der Tunica vaginalis
- pT3 Tumor infiltriert Samenstrang (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)
- pT4 Tumor infiltriert Skrotum (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)

pN - Regionäre Lymphknoten

- pNX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN1 Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, oder fünf oder weniger positive Lymphknoten, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
- pN2 Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder mehr als fünf positive Lymphknoten, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder extranodale Tumorausbreitung
- pN3 Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pM - Fernmetastasen

- pM1 Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt

S - Serumentumormarker

SX	Werte der Serumentumormarker nicht verfügbar oder entsprechende Untersuchungen nicht vorgenommen				
S0	Serumentumormarker innerhalb der normalen Grenzen				
S1-S3	Wenigstens einer der Serumentumormarker erhöht				
	LDH		HCG [mIU/ml]		AFP [ng/ml]
S1	<1,5 N	und	< 5000	und	<1000
S2	1,5-10 N	oder	5000-50.000	oder	1000-10.000
S3	>10 N	oder	>50.000	oder	>10.000

Abbildung 1: TNM-Klassifikation (aus S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens (45))

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

Abbildung 2: Prognostische Gruppeneinteilung (aus S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens (45))

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

Abbildung 3: Prognosegruppen (aus S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens (45))

2.7 Therapie

Die Therapie testikulärer Keimzelltumore erfolgt heute leitliniengestützt entsprechend des eingeteilten Stadiums und der Prognose (29, 45). Durch die standardisierte Anwendung dieser Behandlungsrichtlinien und die Einführung der Platin-basierten Chemotherapie 1977 konnten die Behandlungsergebnisse in den letzten Jahrzehnten stark verbessert werden (7, 27, 32).

Grundlage der Behandlung der allermeisten testikulären Keimzelltumore ist die inguinale Orchiektomie. In Abhängigkeit des klinischen Stadiums und der Prognosegruppe wird bei den metastasierten Tumoren die weitere adjuvante Therapie festgelegt. Die allermeisten Patienten werden im Stadium 1 mit einer Surveillance-Strategie behandelt. Alternativ kann bei Seminomen die Gabe eines Zyklus Carboplatin area under the curve (AUC 7) erfolgen. Patienten mit einem Nicht-Seminom und einem hohen Rezidivrisiko oder einer prognostisch ungünstigen Lymphgefäßinvasion im histologischen Präparat sollten einen Zyklus Chemotherapie nach dem Platin-Etoposid-Bleomycin (PEB) - Schema erhalten (45).

In den metastasierten Stadien hat die Blockchemotherapie mit PEB die größte Bedeutung. In Abhängigkeit der Prognosegruppe werden drei bis vier Zyklen appliziert. Bei Vorhandensein eines Residiums von mehr als 1 cm nach abgeschlossener Chemotherapie schließt sich beim Nicht-Seminom eine Retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) an. Vor allem in den Stadien CS II A und B stellen die Radiatio und die RLA je nach Entität eine Alternative zur Chemotherapie dar.

2.7.1 Surveillance

In den letzten Jahren wurde die Surveillance (=Überwachung) vermehrt als adjuvante Therapieform etabliert. Sowohl für die Keimzellneoplasie in situ (GCNIS) als auch Keimzelltumore im klinischen Stadium 1 ist die Surveillance eine geeignete adjuvante Therapieform. Geeignet für diese Behandlungsform sind vor allem Tumore, die aufgrund ihrer Größe und fehlender Invasion von Lymphgefäßen ein niedriges Risiko für eine Metastasierung besitzen. Dabei wird bei der GCNIS in festgelegten Intervallen eine Sonographie des betroffenen Hodens durchgeführt. Zusätzlich werden meist eine Schnittbildgebung sowie eine Bestimmung der Hodentumormarker vorgenommen.

2.7.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie kann prinzipiell beim gonadalen Keimzelltumor ab einem Stadium 1 sowohl bei Seminomen als auch bei Nicht-Seminomen angewandt werden. Bei beiden Entitäten konzentriert sich dabei diese Therapieform auf bestimmte Situationen, die mit einem erhöhten Risiko für eine Metastasierung einhergehen. Bei Seminomen ist das eine Tumorgöße von über 4 cm. In dieser Situation beschränkt sich die Chemotherapie auf ein oder zwei Zyklen Carboplatin AUC 7 (45). Bei Nicht-Seminomen im Stadium 1 ist bei einer Lymphgefäßinvasion im histologischen Präparat die Gabe eines Zyklus PEB zu erwägen. In

metastasierten Stadien erfolgt in Abhängigkeit der eingeteilten Prognosegruppe die Gabe von drei oder vier Zyklen PEB (45).

2.7.3 RLA

Die operative Ausräumung der retroperitonealen Lymphknoten erfolgt unter Schonung nervaler Strukturen nach einem standardisierten Schema. Sie wird als unilaterales oder bilaterales Template durchgeführt. Sowohl die einseitige wie auch beidseitige Resektion von Lymphknoten kann offen, laparoskopisch oder robotisch assistiert durchgeführt werden (52). Heute wird die RLA in seltenen ausgewählten Fällen im klinischen Stadium 2 primär durchgeführt, zumeist jedoch im Anschluss an eine Chemotherapie bei vorhandenem Residualtumorgewebe sekundär oder post-chemotherapeutisch (45).

2.7.4 Strahlentherapie

Der Einsatz dieser Therapieform erfolgt nur noch selten und konzentriert sich auf die Entität der reinen Seminome, da nur diese im Gegensatz zu den Nicht-Seminomen strahlensensibel sind (1, 44). Ein weiterer Schwerpunkt ist die Therapie der Keimzelle Neoplasie in situ (GCNIS) (11). Insgesamt hat die Strahlentherapie in den letzten Jahren an Bedeutung verloren, da sie zu vermehrten Langzeittoxizitäten wie vor allem zum Auftreten von Zweitmalignomen führt (46). Jedoch kann sie insbesondere im Stadium 2 A und B als therapeutische Alternative zur RLA oder Chemotherapie oder auch in Kombination mit einer Chemotherapie angewandt werden.

2.8 Nachsorge

Neben dem Rezidivausschluss ist die Erfassung und Behandlung therapiebedingter Folgen durch Akut- und Langzeittoxizitäten von zentraler Bedeutung. Hierzu wird eine Anamnese mit klinischer Untersuchung des Patienten durchgeführt. Eine Schnittbilddiagnostik wie CT oder MRT sollte in regelmäßigen Abständen die Nachsorgemaßnahmen ergänzen. Im Rahmen der Nachsorge sollten auch die Tumormarker kontrolliert werden, um mögliche Rezidive oder eine postoperativ vorhandene Tumorlast ohne Korrelat in der Schnittbildgebung frühzeitig zu erkennen.

2.9 Prognose

Unabhängig vom klinischen Stadium und der Einteilung in Seminome und Nicht-Seminome liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit eines gonadalen Keimzelltumors über 90% (3). Des Weiteren bestimmen das klinische Stadium bei Auftreten des Keimzelltumors und seine histologische Zusammensetzung die Prognose des Patienten. Dem gegenüber steht eine in den letzten Jahren stark gesunkene Mortalität aufgrund der Zunahme Platin-basierter Chemotherapien (7, 38). Im Vergleich zu Deutschland ist die Mortalität in Polen, Tschechien

oder Estland immer noch deutlich höher (4, 7). Die stark gesunkene Mortalität in großen Teilen Europas spiegelt sich auch in hohen Heilungsraten von 90% bzw. 94% wider (9).

Limitierend für die Prognose ist auch das Auftreten von Zweitneoplasien und anderer Erkrankungen, welche durch Langzeittoxizitäten von Chemo- und Strahlentherapien bedingt sind. Neben Zweitneoplasien wie z.B. Leukämien oder malignen Tumoren des Gastrointestinaltraktes treten vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen wie der Myokardinfarkt oder pulmonale Erkrankungen wie die Lungenfibrose auf (18).

2.10 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Erkrankungsalters, des klinischen Erscheinungsbildes, der angewandten Therapieregime und des Überlebens von Hodentumorpatienten über einen Zeitraum von 40 Jahren.

3 Material und Methodik

3.1 Patientenauswahl

Die Grundlage dieser klinisch-retrospektiven Arbeit stellt die Hodentumordatenbank der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik des Saarlandes dar, welche die Patienten mit der Diagnose Hodentumor der Jahre 1975 bis 2017 umfasst.

Zunächst erfolgte die Auswertung des Operationsplanes des klinikinternen EDV-Systems SAP für die Jahre 2003 bis 2017 und einer bereits existierenden Datensammlung der Jahre 1975 bis 2002 (6). Dabei wurden auch Patienten mit in die Datenbank aufgenommen, die sich auswärts dem Eingriff der inguinalen Orchiektomie unterzogen haben und deren weitere Behandlung an der hiesigen Klinik für Urologie und Kinderurologie durchgeführt wurde. Patienten mit der Diagnose Hodentumor, die keine operativen Maßnahmen erfahren haben, wurden in dieser Datenbank nicht erfasst. Insgesamt konnten 846 Patienten in die erstellte Datenbank aufgenommen werden.

Nach Identifikation der Patienten wurde Einsicht in die Patienten-Dokumentation genommen, bei Patienten von 2000 bis 2016 in SAP-Dokumentation (SAP R/3 mit IS-H Med), bei Patienten von 1986 bis 1999 in die Patienten-Akte. Die Daten wurden in eine Datenbank (Microsoft EXCEL 2003) eingepflegt. Es erfolgte die Übernahme aller Operationsdaten, Histologie-Daten, radiologischer Staging-Untersuchungen und weiterführende Therapiemodalitäten (z.B. Surveillance oder Chemotherapie). Soweit vorhanden wurden Tumorklassifikationen (Stadieneinteilung nach Lugano), Tumormarker und das Auftreten von Rezidiven miterfasst. Ebenso wurden auch alle Daten zur Nachsorge aufgenommen. Die weitere Auswertung der Daten nach Fertigstellung der Datenbank erfolgte streng pseudonymisiert. Für die Durchführung des hier dargestellten Forschungsvorhabens und der vorliegenden Dissertation liegt ein positives Ethikvotum der Ärztekammer des Saarlandes vor (Nummer der Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes 93/19). Da bei 32 Patienten retrospektiv die Ermittlung des Datums der Orchiektomie nicht möglich war beziehungsweise grundlegende Daten wie das Geburtsdatum fehlten, konnte die Auswertung nur anhand der Daten von 814 Patienten erfolgen. Um weitere Informationen zur Nachsorge, Auftreten von Rezidiven und den patientenbezogenen Überlebenszeiten zu erhalten, wurde im Januar 2018 ein Fragebogen an niedergelassene Urologen und Hausärzte versendet. Auf diese Weise konnten Nachsorgedaten von 86 Patienten erfasst werden. Zusätzlich wurde der letzte dokumentierte Aufenthalt in der Universitätsklinik des Saarlandes über das Dokumentationssystem SAP ermittelt. Zur Erfassung der Nachsorgedaten wurden die ausgewerteten Fragebögen der Dissertation von Karla Kaßmann genutzt (Nummer der Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes 229/17).

3.2 Statistische Methodik

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY: IBM Corp.), Versionen 25 und 29, auf einem mobilen PC, Windows Versionen 7 und 11, durchgeführt. Zuvor wurden hierfür die Exceldaten nach SPSS exportiert. Als Signifikanzniveau wurde durchwegs der Wert 0.05 verwendet.

Von den untersuchten Patienten liegen die Überlebenszeiten nach Orchiektomie in Jahren für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 43 Jahren vor. Daher wird als primäres Auswertungsverfahren die Kaplan-Meyer-Analyse zur Beurteilung der Überlebenswahrscheinlichkeit angewendet. Diese ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, zu einem bestimmten Zeitpunkt ereignisfrei zu sein (Gesamtüberleben).

Um den Einfluss des Faktors ‚Zeitpunkt der Erstoperation‘ auf die Überlebenszeit zu testen, wurde eine ANOVA (Einfaktorielle Varianzanalyse) mit post-hoc-Tests durchgeführt. Zusätzlich wurde mit Hilfe des Log-Rank-Testes ein möglicher Einfluss des Erkrankungsalters auf die Überlebenszeit überprüft. Die Kreisdiagramme zur Darstellung der Entwicklung der Patientenzahlen, klinischen Stadien, Prognosegruppen und Therapiemodalitäten und Therapiemodalitäten wurden mit Microsoft EXCEL 2016 erstellt.

Für die Tumormarker AFP, β -HCG und LDH wurde jeweils der statistische Mittelwert mit Standard-Fehler prä- und postoperativ bestimmt. In der ursprünglichen Excel-Datenbank wurden viele AFP- oder β -HCG-Werte zum Beispiel mit „ $x < 0,5$ “, „ $x < 7$ “ oder „ $x > 1992$ “ übernommen. Das Programm SPSS konnte jedoch mit diesen Werten keine statistischen Berechnungen durchführen. Daher wurden die Werte ohne diese „<“-Zeichen oder „>“-Zeichen aus der Excel-Datenbank in die SPSS-Datenbank übernommen.

Einige ausgewählte Berechnungen von P-Werten zur Veränderung der Patientenzahlen, T-Stadien und klinischen Stadien, 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensraten mit Konfidenzintervallen in den einzelnen Perioden wurden von Herrn Frederic Klein (Diplom-Statistiker, München) durchgeführt.

Zusätzlich wurde mit Hilfe des Log-Rank-Testes ein möglicher Einfluss des Erkrankungsalters auf die Überlebenszeit überprüft. Der Startpunkt der statistischen Überlebenszeitschätzung ist durch das jeweilige Diagnosedatum (Tag der inguinalen Orchiektomie) definiert. Die Ergebnisse aus den Follow-up-Fragebögen und der EDV-Auswertung wurden als Grundlage für den Auswertungszeitpunkt (Ende der Befragung) im Juli 2018 herangezogen.

Für den Vergleich des Gesamtüberlebens der einzelnen Perioden untereinander und mehrerer anderer Fragestellungen wurde der Log-Rank-Test angewandt. Der Test wurde außerdem für den Vergleich der Prognosegruppen und der klinischen Stadien getrennt nach der Tumorart sowie für den Vergleich des Gesamtüberlebens beider Tumorarten durchgeführt. Der Breslow-

Test diente hier ausschließlich zum Vergleich des Gesamtüberlebens der Patienten der ersten mit den übrigen nachfolgenden Perioden.

Zur Untersuchung, wie sich das Patientenalter auf das Überleben auswirkt, wurden mehrere Testverfahren genutzt. Zum einen die Cox-Regression und zum anderen der Breslow-Test, um das Gesamtüberleben der beiden Altersgruppen zu vergleichen. Zur Untersuchung des Alterseffekts getrennt nach Seminomen und Nicht-Seminomen wurde ebenfalls die Cox-Regression angewandt.

Zur Untersuchung, wie sich der Alterseffekt grundsätzlich auf das Sterberisiko auswirkt, wurde außerdem die Hazard-Ratio angewandt. Ein HR-Wert > 1 sagt aus, dass das Sterberisiko steigt, je älter der Patient ist.

Um den Einfluss des Faktors „Zeitpunkt der Erstoperation“ auf die Überlebenszeit zu testen, wurde eine ANOVA (Einfaktorielle Varianzanalyse) mit post-hoc-Tests durchgeführt.

Bei vorhandener Varianzhomogenität in den verschiedenen Perioden wurde zur Überprüfung signifikanter Altersänderungen eine ANOVA durchgeführt. Die Prüfung auf Varianzhomogenität erfolgte durch den Levene-Test. Bei signifikantem Levene-Test und damit fehlender Varianzhomogenität wurde der Welch-Test angewendet.

Um zu bestimmen, welche Periode sich am stärksten von einer anderen unterscheidet, wurden für beide Tumorarten post-hoc-Tests durchgeführt und jeweils alle Perioden miteinander verglichen. In der grafischen Darstellung wurden nur die jeweiligen signifikanten Ergebnisse berücksichtigt. Bei vorhandener Varianzhomogenität wurde der Bonferroni-Test angewandt, bei fehlender Homogenität der Games-Howell-Test. Um einen Zusammenhang von auftretenden Tumormarkern und Tumorentitäten nachzuweisen, wurde die Spearman-Korrelation angewandt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Das ausgewertete Kollektiv umfasst 814 Patienten. Der Untersuchungszeitraum beginnt im Februar des Jahres 1975 und endet im Dezember des Jahres 2017. Der gesamte Untersuchungszeitraum von 42 Jahren wurde eingeteilt in Perioden von 10 Jahren bzw. 12 Jahren (bei der ersten Periode).

Die Perioden wurden eingeteilt wie folgt:

1 = 1975 – 1987 2 = 1988 – 1997 3 = 1998 – 2007 4 = 2008 – 2017

Bei 15 Patienten (1,8%) lag ein rein extragonadaler Keimzelltumor vor.

Die folgende Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs hinsichtlich klinischer Parameter (Histologie, Größe, Gefäßinvasion), Verteilung auf die verschiedenen Perioden, Stadieneinteilung und Art der adjuvanten Therapieform.

57% der Patienten hatten ein Nicht-Seminom, bei 43% lag ein Seminom vor. In der ersten untersuchten Periode lagen 34% Seminome, in der letzten Periode bereits 60%. Das mittlere Alter der Seminom-Patienten lag bei 38 Jahren, das mittlere Alter der Nicht-Seminom-Patienten bei 30 Jahren. Der überwiegende Anteil aller Patienten, etwa 62%, wurde im CS 1 diagnostiziert. 74% der metastasierten Tumore gehörten zur Gruppe good prognosis.

Tumorart	Seminom	Nicht-Seminom	Gesamt
Gesamtanzahl n (%)	349 (42,8)	465 (57,1)	814 (100)
Anzahl n in der jeweiligen Periode (%)	nz	nz	nz
- 1975-1987	77 (33,9)	150 (66,0)	227 (100)
- 1988-1997	86 (37,6)	143 (62,4)	229 (100)
- 1998-2007	84 (44,4)	105 (55,6)	189 (100)
- 2008-2017	102 (60,4)	67 (39,6)	169 (100)
Mittleres Alter (Stbw.)	38,1 (±9,7)	29,9 (±9,6)	33,4 (±10,5)
Max. Durchmesser in cm (Stbw.)	3,8 (±2,3) n = 280	3,7 (±2,5) n = 308	3,8 (±2,4) n = 588
Anzahl, n im jeweiligen klinischen Stadium (%)	nz	nz	nz
CS 1	282 (80,5)	219 (47,2)	501 (61,5)
CS 2	52 (14,9)	160 (34,4)	212 (26,0)
CS 3	14 (4,0)	79 (17,0)	93 (11,4)
unbekannt	2 (0,6)	6 (1,3)	8 (1,0)

Tumorart	Seminom	Nicht-Seminom	Gesamt	
Prognosegruppen (%) , (n=319)	nz	nz	nz	
good	58 (82,9)	179 (71,6)	237 (74,1)	
intermediate	11 (15,7)	23 (9,2)	34 (10,6)	
poor	0 (0)	36 (14,4)	36 (11,2)	
unbekannt	1 (1,4)	12 (4,8)	13 (4,1)	
präoperative Tumormarker (n) , Statistischer Mittelwert (± Standardabweichung)	nz	nz	LDH (333)	315,8 (± 335,9)
			β-HCG (571)	1088,3 (± 11396,3)
			AFP (588)	749,0 (± 8844,5)
T-Stadium (%) , n=710	nz	nz	nz	
pT0	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,1)	
pT1	205 (58,7)	242 (52,0)	447 (54,9)	
pT2	92 (26,4)	104 (22,4)	196 (24,1)	
pT3	25 (7,2)	38 (8,1)	63 (7,7)	
pT4	0 (0)	3 (0,6)	3 (0,4)	
unbekannt	26 (7,4)	78 (16,8)	104 (12,8)	
Rete testis Infiltration (%) , (n=306)	nz	nz	nz	
ja	99 (61,5)	69 (47,5)	168 (54,9)	
nein	62 (38,5)	76 (52,4)	138 (45,1)	
Angioinvasion % (n=294)	nz	nz	nz	
Ja (L1, V1; L1, V0; L0, V1)	80 (53,6)	105 (72,4)	185 (62,9)	
Nein (L0, V0)	69 (46,3)	40 (27,6)	109 (37,1)	
Lymphgefäßinvasion % , (n=198)	nz	nz	nz	
Ja (L1)	38 (32,5)	39 (48,1)	77 (38,9)	
Nein (L0)	79 (67,5)	42 (51,8)	121 (61,1)	
Blutgefäßinvasion % , (n=274)	nz	nz	nz	
Ja (V1)	61 (43,6)	91 (67,9)	152 (55,5)	
Nein (V0)	79 (56,4)	43 (32,1)	122 (44,5)	

Tumorart	Seminom	Nicht-Seminom	Gesamt
Tumorentitäten beim Nicht-Seminom	nz	nz	nz
Seminom-Anteil (%)	nz	135 (17,3)	nz
Embryonalzellkarzinom-Anteil (%)	nz	243 (31,2)	nz
Teratom-Anteil (%)	nz	254 (32,6)	nz
Dottersack-Anteil (%)	nz	102 (13,1)	nz
Chorionkarzinom-Anteil (%)	nz	46 (5,9)	nz
Adjuvante Therapie (%)	nz	nz	nz
Radiatio	165 (47,3)	4 (0,9)	169 (20,8)
Surveillance	85 (24,4)	46 (9,9)	131 (16,1)
RLA	5 (1,4)	243 (52,3)	248 (30,5)
Chemotherapie	84 (24,1)	158 (34,0)	242 (29,7)
Andere Therapieformen	0 (0)	2 (0,4)	2 (0,3)
Unbekannt	10 (2,9)	12 (2,6)	22 (2,7)

Tabelle 1: Beschreibung des Patientenkollektivs, nz = nicht zutreffend

4.2 Periodenvergleich

4.2.1 nach Histologie

Bezugnehmend auf

Tabelle 1 zur Darstellung des Gesamtkollektivs wurden die Patientenzahlen zu Seminomen und Nicht-Seminomen über alle vier Perioden erhoben wie in Abbildung 4 dargestellt:

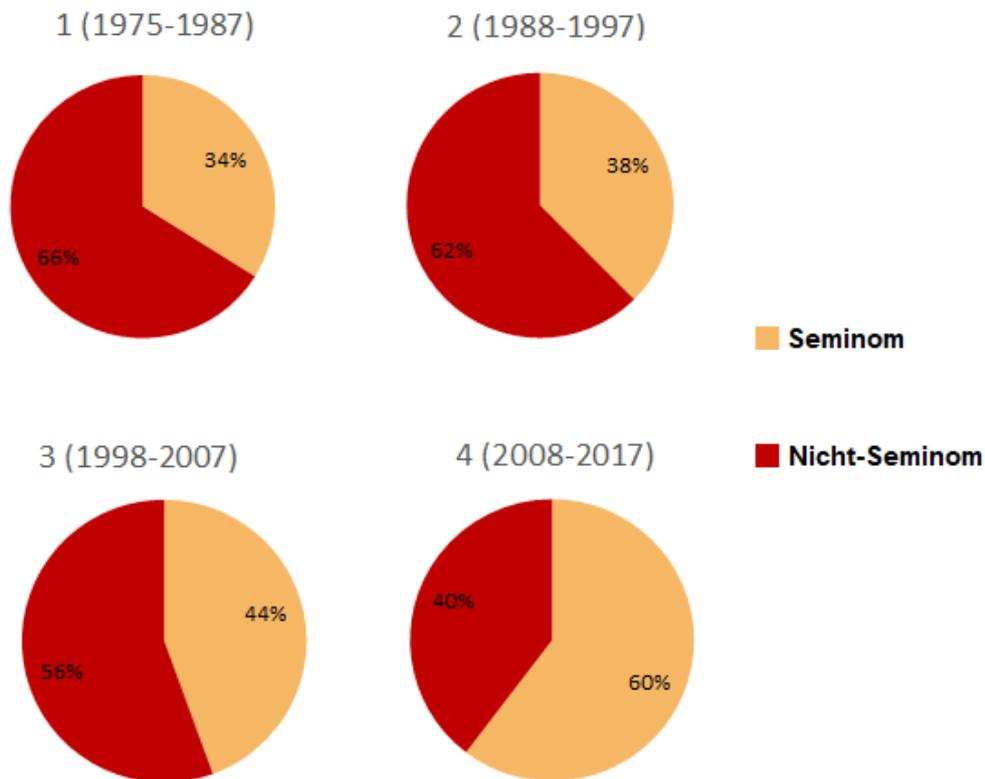


Abbildung 4: Periodenvergleich mittels Kreisdiagramm zur Entwicklung der Patientenzahlen in Abhängigkeit der Tumorphistologie

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Verteilung der Tumorentitäten über alle vier Perioden hinweg ($p < 0,001$). Dieser wurde bedingt durch einen signifikanten Anstieg der Seminome bei Vergleich der 1. mit der 4. Periode ($p < 0,001$). In den übrigen Perioden ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Fallzahlen von Seminomen und Nicht-Seminomen.

Unter den 465 Patienten mit einem Nicht-Seminom waren 235 (50,5%), bei denen histopathologisch kein Misch tumor vorlag, also ein 100%iges Teratom (50,2%), 100%iges Embryonalzellkarzinom (44,3%) oder eine andere 100%ige histologische Form wie das Chorionkarzinom (4,3%) oder der Dottersack tumor (0,9%).

Wird das Vorkommen der reinen Teratome an allen Nicht-Seminomen über den gesamten Untersuchungszeitraum betrachtet, so ergibt sich der in Abbildung 5 dargestellte Periodenvergleich.

100 % Teratome im Periodenvergleich

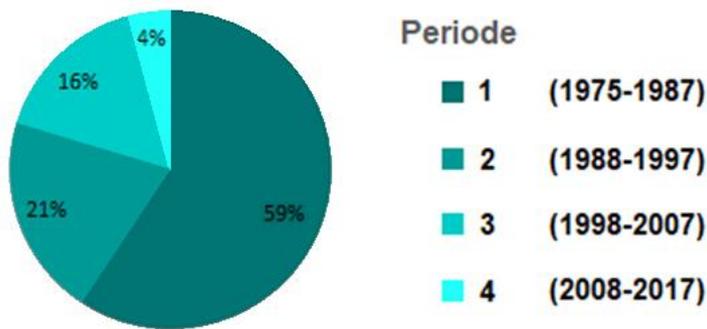


Abbildung 5: Periodenvergleich zur Entwicklung der reinen Teratome

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme der Fallzahlen reiner Teratome über alle Perioden hinweg (Chi-Quadrat 80,712, n=118, p < 0,001).

4.2.2 nach Patientenalter

Über den gesamten Untersuchungszeitraum von 42 Jahren hat sich das durchschnittliche Erkrankungsalter, aufgeteilt in vier Perioden, analog der Darstellung in Tabelle 5 entwickelt:

Periode	Anzahl (n)	Mittelwert in Jahren
1	227	30,1 (±9,4)
2	229	32,7 (±9,5)
3	189	34,2 (±10,3)
4	169	37,9 (±11,5)
Gesamt	814	33,4 (±10,5)

Tabelle 2: Tabellarischer Periodenvergleich des Durchschnittsalters aller Patienten mit einem Keimzelltumor

Wird die Entwicklung des durchschnittlichen Erkrankungsalters getrennt nach Seminomen und Nicht-Seminomen betrachtet, ergibt sich die Darstellung wie in Tabelle 6 aufgeführt.

Periode	Seminom		Nicht-Seminom	
	Anzahl (n)	Mittelwert in Jahren (± Standardabweichung)	Anzahl (n)	Mittelwert in Jahren (± Standardabweichung)
1	77	35,0 (±9,3)	150	27,6 (±8,5)
2	86	37,6 (±9,7)	143	29,8 (±8,1)
3	84	36,6 (±8,7)	105	32,2 (±11,0)
4	102	42,0 (±9,6)	67	31,6 (±11,3)
Gesamt	349	38,1 (±9,7)	365	29,8 (±9,6)

Tabelle 3: Tabellarischer Periodenvergleich des Durchschnittsalters von Seminom- und Nicht-Seminom-Patienten

Daraus ergibt sich die in Abbildung 6 dargestellte Entwicklung des Patientenalters:

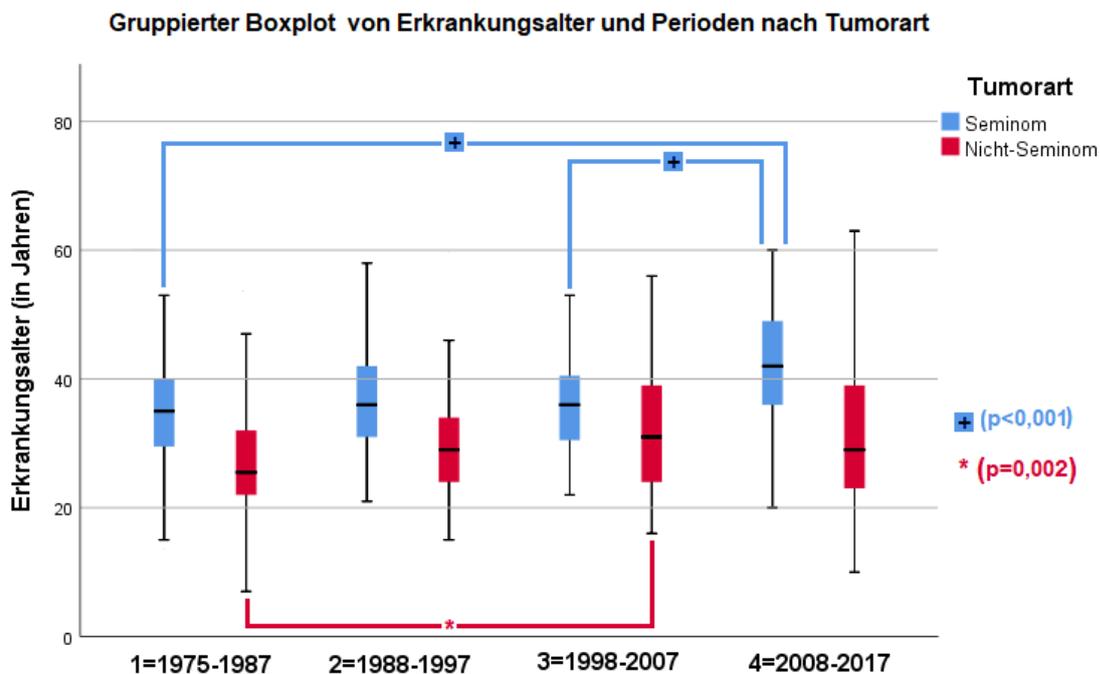


Abbildung 6: Periodenvergleich des Durchschnittsalters für Seminome und Nicht-Seminome mittels Boxplot

Bei der Betrachtung der Nicht-Seminome ist ein kontinuierlicher Anstieg des durchschnittlichen Erkrankungsalters bei dieser Tumorart zu beobachten, in der letzten Periode sinkt bei starkem Rückgang der Patientenzahl das Erkrankungsalter wieder etwas. Werden ausschließlich die Seminome betrachtet, fällt eine Zunahme um 5,4 Jahre von der 3. zur 4. Periode auf. Bei den übrigen Periodenvergleichen lagen die Veränderungen im nicht-signifikanten Bereich. Alle signifikanten Veränderungen bei den Periodenvergleichen sind in der nachstehenden Tabelle 4 aufgelistet.

Seminom			Nicht-Seminom		
Verglichene Perioden	n	p-Wert	Verglichene Perioden	N	p-Wert
1 und 4	179	<0,001	1 und 3	255	0,002
2 und 4	188	0,008	1 und 4	217	0,048
3 und 4	186	<0,001			

Tabelle 4: Ergebnisse der post-hoc-Tests zum Vergleich des Lebensalters in 2 bestimmten Perioden

4.2.3 nach T-Stadium

Von 814 Patienten konnte bei 710 (87,2%) der Tumor einem T-Stadium zugeordnet werden. Die Stadien T0 und T4 kamen im Gesamtkollektiv nur vier Mal vor. Deshalb wurden diese von den weiteren statistischen Berechnungen ausgeschlossen.

Die verbleibenden T-Stadien T1 - T3 haben sich im Untersuchungszeitraum analog Tabelle 5 entwickelt.

Periode	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	Gesamt (%)
1	128 (71,9)	31 (17,4)	19 (10,7)	178 (100)
2	162 (77,9)	33 (15,9)	13 (6,3)	208 (100)
3	84 (51,5)	64 (39,3)	15 (9,2)	163 (100)
4	73 (46,5)	68 (43,3)	16 (10,2)	157 (100)
Gesamt	447 (63,3)	196 (27,8)	63 (8,9)	706 (100)

Tabelle 5: Tabellarischer Periodenvergleich der T-Stadien

Betrachtet man die erhobenen Daten in Form von Kreisdiagrammen, ergibt sich beim Periodenvergleich die in Abbildung 7 dargestellte Veränderung der T-Stadien:

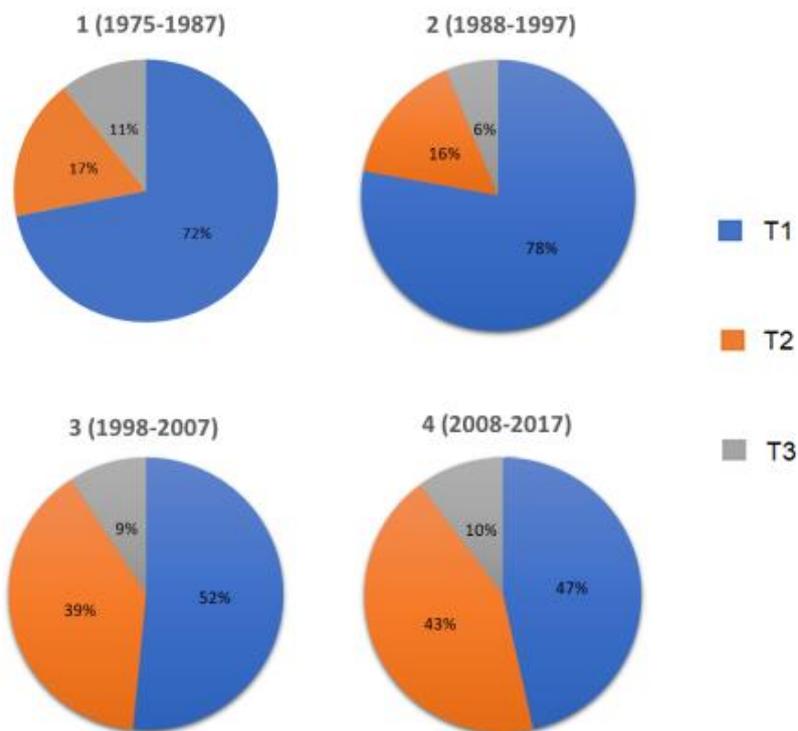


Abbildung 7: Periodenvergleich der T-Stadien mittels Kreisdiagramm aller Keimzelltumore

Bei Betrachtung aller Perioden liegen die Veränderungen der T-Stadien im signifikanten Bereich ($p < 0,001$). Bei isoliertem Vergleich der Perioden 2 und 3 handelt es sich ebenfalls um eine signifikante Veränderung ($p < 0,001$).

4.2.4 nach Tumordurchmesser und -volumen

Die Tumorgöße wurde mit den Größen des maximalen Durchmessers und des Volumens betrachtet. Der maximale Durchmesser wurde bei 588 (72,2%) der 814 Patienten erfasst. Im Gegensatz zum maximalen Durchmesser konnte das Volumen durch die Erfassung der drei Größen Länge, Breite und Tiefe nur bei 274 Patienten (33,7%) errechnet werden.

Die Entwicklung von Tumordurchmesser und -volumen erfolgt analog zur Darstellung in Tabelle 6.

Vergleich des Tumordurchmessers			Vergleich des Tumolvolumens		
Periode	n	Mittelwert in cm (±Standardabweichung)	Periode	n	Mittelwert in cm ³ (±Standardabweichung)
1	117	3,7 (±2,4)	1	14	85,3 (±143,5)
2	167	3,6 (±2,6)	2	43	76,1 (±213,8)
3	146	3,7 (±2,3)	3	71	49,6 (±80,6)
4	158	4,0 (±2,4)	4	146	79,8 (±184,5)
Gesamt	588	3,7 (±2,4)	Gesamt	274	71,7 (±167,1)

n = Anzahl der Fälle mit angegebenem Durchmesser in der Periode

Tabelle 6: Tabellarischer Periodenvergleich des maximalen Durchmessers und Volumens aller Keimzelltumore

Dabei lag der mittlere Tumordurchmesser bei 3,76 cm (±2,4, Spannweite 0,2 - 16 cm).

4.2.5 nach klinischen Stadien

Bei 806 Patienten verteilen sich die erhobenen klinischen Stadien wie in Tabelle 7 abgebildet.

Periode	CS 1 (%)	CS 2 (%)	CS 3 (%)	Gesamt
1	126 (56,0)	76 (33,8)	23 (10,2)	225 (100)
2	135 (59,2)	63 (27,6)	30 (13,2)	228 (100)
3	130 (69,1)	41 (21,8)	17 (9,0)	188 (100)
4	110 (66,7)	32 (19,4)	23 (13,9)	165 (100)
Gesamt	501 (62,2)	212 (26,3)	93 (11,5)	806 (100)

Tabelle 7: Tabellarischer Periodenvergleich der klinischen Stadien aller Keimzelltumore

Betrachtet man die erhobenen Daten in Form von Kreisdiagrammen, so ergibt sich der in Abbildung 8 dargestellte Periodenvergleich.

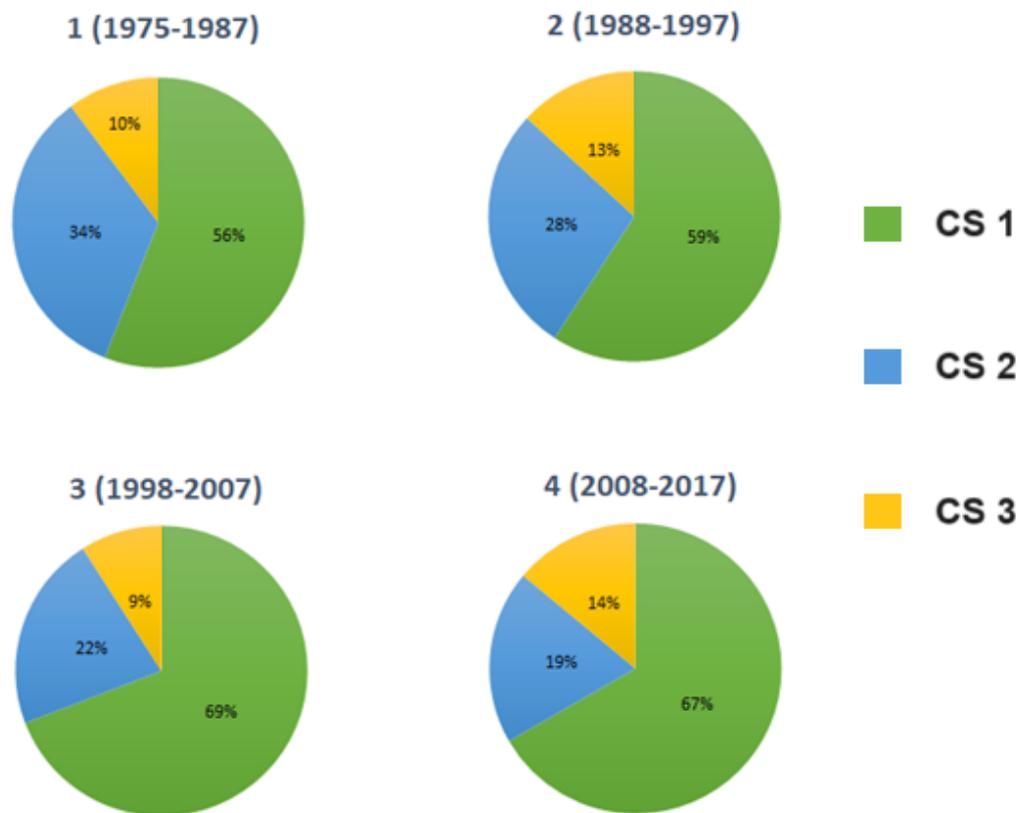


Abbildung 8: Periodenvergleich der klinischen Stadien mittels Kreisdiagramm bei allen Keimzelltumoren

Zur Überprüfung, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den klinischen Stadien der einzelnen Perioden vorliegt, wurde ebenfalls der Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Dabei konnten zwar keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung der klinischen Stadien nachgewiesen werden, es ist jedoch ein Trend erkennbar ($p = 0,053$).

Bei der getrennten Betrachtung von Seminomen und Nicht-Seminomen wurden für die Patienten mit einem Seminom die Stadien analog Tabelle 8 erhoben.

Periode	CS 1 (%)	CS 2 (%)	CS 3 (%)	Gesamt
1	66 (85,7)	9 (11,7)	2 (2,6)	77 (100)
2	70 (81,4)	13 (15,1)	3 (3,5)	86 (100)
3	69 (82,1)	14 (16,7)	1 (1,2)	84 (100)
4	77 (76,2)	16 (15,8)	8 (7,9)	101 (100)
Gesamt	282 (81,0)	52 (14,9)	14 (4,0)	348 (100)

Tabelle 8: Tabellarischer Periodenvergleich der klinischen Stadien aller Seminome

In der grafischen Darstellung der erhobenen Daten ergab sich für die Seminome der Periodenvergleich analog zu Abbildung 9:

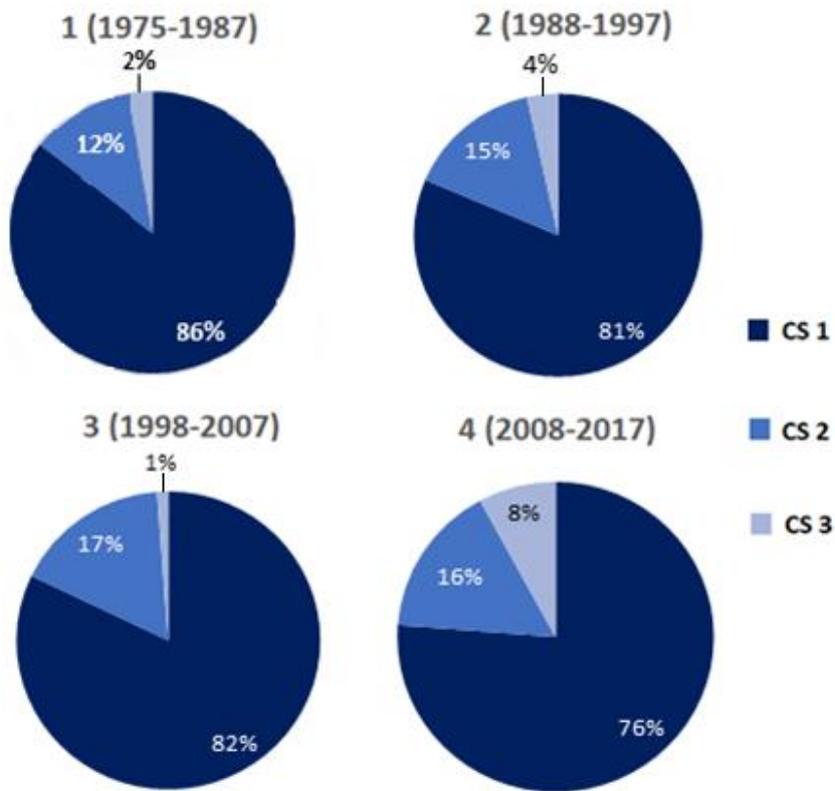


Abbildung 9: Periodenvergleich der klinischen Stadien mittels Kreisdiagramm aller Seminome

Beim statistischen Vergleich aller Perioden ergaben sich bei den Seminomen keine signifikanten Änderungen.

Bei den Nicht-Seminomen wurden die Daten analog Tabelle 9 erhoben:

Periode	CS 1 (%)	CS 2 (%)	CS 3 (%)	Gesamt
1	60 (40,5)	67 (45,3)	21 (14,2)	148 (100)
2	65 (46,8)	50 (35,2)	27 (19,0)	142 (100)
3	61 (58,7)	27 (26,0)	16 (15,4)	104 (100)
4	33 (51,6)	16 (25,0)	15 (23,4)	64 (100)
Gesamt	219 (47,8)	160 (34,9)	79 (17,2)	458 (100)

Tabelle 9: Tabellarischer Periodenvergleich der klinischen Stadien aller Nicht-Seminome

In der grafischen Darstellung der erhobenen Daten ergab sich für die Nicht-Seminome der Periodenvergleich analog zu Abbildung 10:

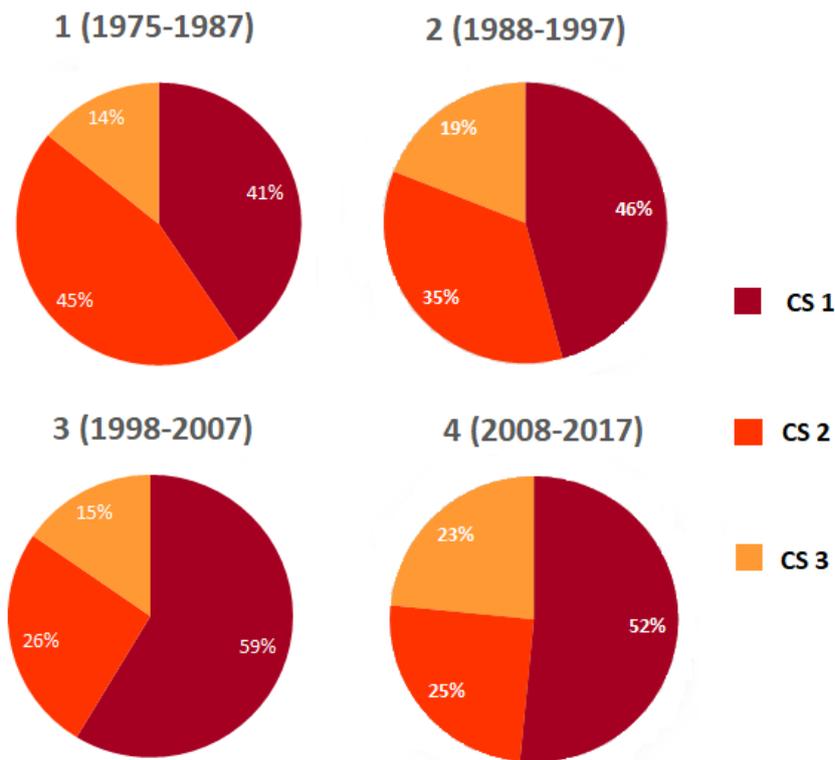


Abbildung 10: Periodenvergleich der klinischen Stadien aller Nicht-Seminome mittels Kreisdiagramm

Nur für den Vergleich der Perioden 1 und 3 ergibt sich eine signifikante Änderung der erhobenen Stadien der Nicht-Seminome ($p = 0,028$). Dies betrifft vorwiegend das Stadium CS 2, welches nur in 26% der Fälle erhoben wurde.

4.2.6 nach Prognosegruppen

Insgesamt befanden sich 495 Patienten in einem metastasierten Stadium ihrer Tumorerkrankung und wurden entsprechend in Prognosegruppen unterteilt.

Zugleich gab es im Beobachtungszeitraum 13 Patienten, die aufgrund unzureichend vorhandener Daten keiner Prognosegruppe zugeordnet werden konnten. Somit verteilen sich auf die vier Perioden die in Tabelle 10 erhobenen Prognosegruppen:

Periode	good (%)	intermediate (%)	poor (%)	Gesamt (%)
1	77 (77,0)	8 (8,0)	15 (15,0)	100 (100,0)
2	74 (83,1)	9 (10,1)	6 (6,7)	89 (100,0)
3	51 (81,0)	7 (11,1)	5 (7,9)	63 (100,0)
4	34 (63,0)	10 (18,5)	10 (18,5)	54 (100,0)
Gesamt	236 (77,1)	34 (11,1)	36 (11,8)	306 (100,0)

Tabelle 10: Tabellarischer Periodenvergleich der Prognosegruppen aller Patienten mit einem metastasierten Keimzelltumor

Analog den erhobenen Daten ergibt sich Abbildung 11 für die Prognosegruppen aller Keimzelltumore:

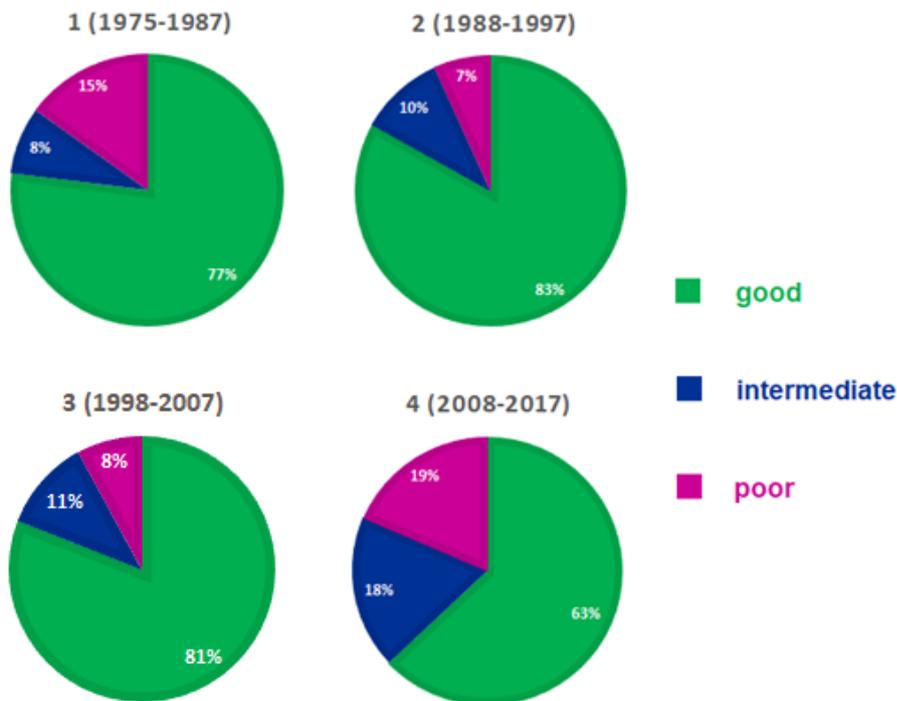


Abbildung 11: Periodenvergleich mittels Kreisdiagramm der Prognosegruppen aller Patienten mit einem Keimzelltumor

Bei Betrachtung aller Perioden konnte eine signifikante Veränderung der erhobenen Prognosegruppen nachgewiesen werden ($p = 0,034$). Im betrachteten Zeitraum war keine der erhobenen Prognosegruppen auf stabilem Niveau. Betrachtet man die Änderung der Prognosegruppen über die Perioden getrennt für Seminome und Nicht-Seminome, ergeben sich der Periodenvergleich analog Tabelle 11. Zu beachten ist, dass bei Seminomen keine „poor“-Prognosegruppe erhoben wird.

Periode	Seminom (%)			Nicht-Seminom (%)			
	good	intermediate	gesamt	good	intermediate	poor	gesamt
1	10 (76,9)	3 (23,1)	13 (100,0)	67 (77,0)	5 (5,7)	15 (17,2)	87 (100,0)
2	14 (87,5)	2 (12,5)	16 (100,0)	60 (82,1)	7 (9,6)	6 (8,2)	73 (100,0)
3	14 (93,3)	1 (6,7)	15 (100,0)	37 (77,1)	6 (12,5)	5 (10,4)	48 (100,0)
4	19 (79,2)	5 (21,1)	24 (100,0)	15 (50,0)	5 (16,7)	10 (33,3)	30 (100,0)
Gesamt	62 (84,9)	11 (15,1)	73 (100,0)	179 (75,2)	23 (9,7)	36 (15,1)	238 (100,0)

Tabelle 11: Tabellarischer Periodenvergleich der Prognosegruppen von metastasierten Seminomen und Nicht-Seminomen.

Analog den erhobenen Daten ergeben sich Abbildung 12 und 13 für die Prognosegruppen der metastasierten Seminome und Nicht-Seminome.

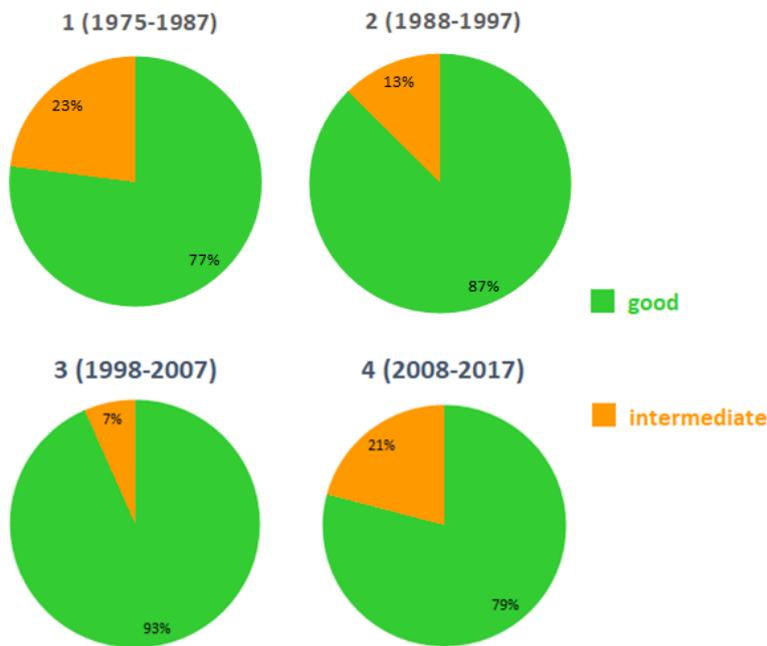


Abbildung 12: Periodenvergleich mittels Kreisdiagramm zur Verteilung der Prognosegruppen bei den Seminomen

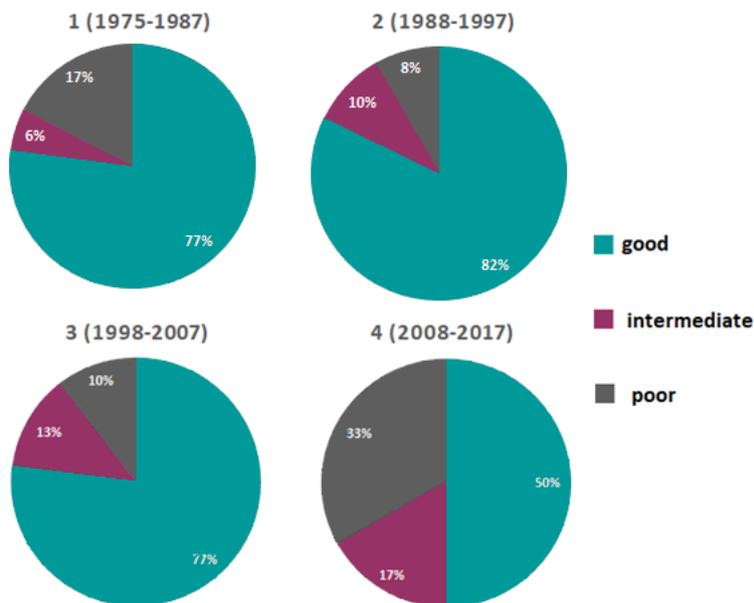


Abbildung 13: Periodenvergleich mittels Kreisdiagramm zur Verteilung der Prognosegruppen bei den Nicht-Seminomen

Bei den Seminomen waren die Veränderungen beider Prognosegruppen über den Untersuchungszeitraum im nicht-signifikanten Bereich. Bei den Nicht-Seminomen kam es zur Veränderung im signifikanten Bereich beim Vergleich der ersten mit der vierten Periode ($p = 0,028$). Hier kam es zur Zunahme der Gruppen ‚intermediate‘ und ‚poor‘, dagegen zur Abnahme der Gruppe ‚good prognosis‘.

4.2.7 nach adjuvanter Therapieform

Bei 22 von insgesamt 814 Patienten war die adjuvante Therapie nicht bekannt. Von den verbleibenden 792 Patienten wurde ein Patient mit einer Radiatio des Schädels und ein Patient mit einer Kombination aus Radiatio und Chemotherapie behandelt. Bei den weiteren statistischen Berechnungen wurden diese zwei Patienten nicht berücksichtigt. Somit beruhen alle weiteren Statistiken auf den Daten von 790 Patienten. Bei der Betrachtung aller Therapieformen ergibt sich der Periodenvergleich für alle Keimzelltumore analog Tabelle 12.

Periode	Surveillance (%)	Chemotherapie (%)	Radiatio (%)	RLA (%)	Gesamt (%)
1	9 (4,2)	31 (14,6)	64 (30,0)	109 (51,2)	213 (100,0)
2	12 (5,3)	42 (18,6)	68 (30,1)	104 (46,0)	226 (100,0)
3	29 (15,5)	91 (48,7)	35 (18,7)	32 (17,1)	187 (100,0)
4	81 (49,4)	78 (47,6)	2 (1,2)	3 (1,8)	164 (100,0)
Gesamt	131 (16,6)	242 (30,6)	169 (21,4)	248 (31,4)	790 (100,0)

Tabelle 12: Tabellarischer Vergleich der Therapiemodalitäten bei allen Patienten mit einem Keimzelltumor

Unterscheidet man die angewandten Therapieformen im zeitlichen Verlauf außerdem getrennt nach Seminomen und Nicht-Seminomen, zeichnet sich im Verlauf der vier Perioden die Entwicklung analog der Abbildungen 14 und 15:

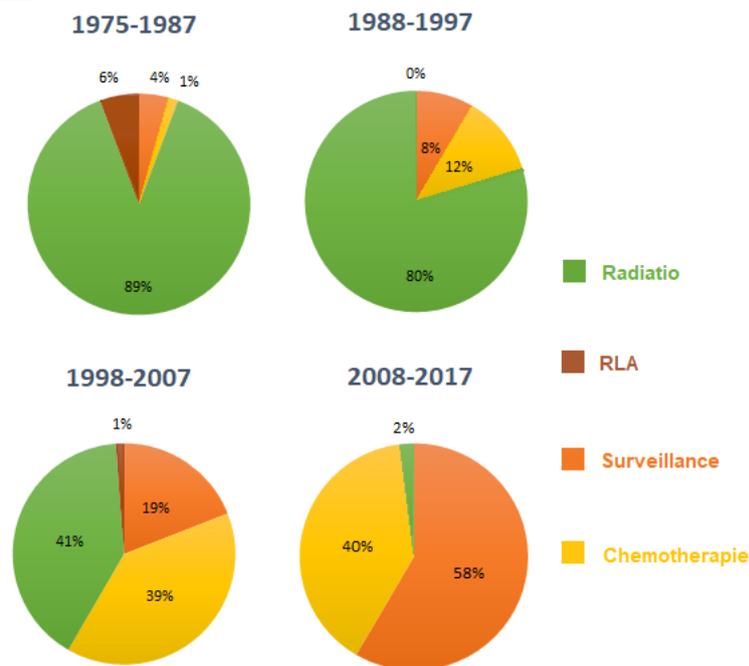


Abbildung 14: Periodenvergleich der Therapiemodalitäten aller Seminome

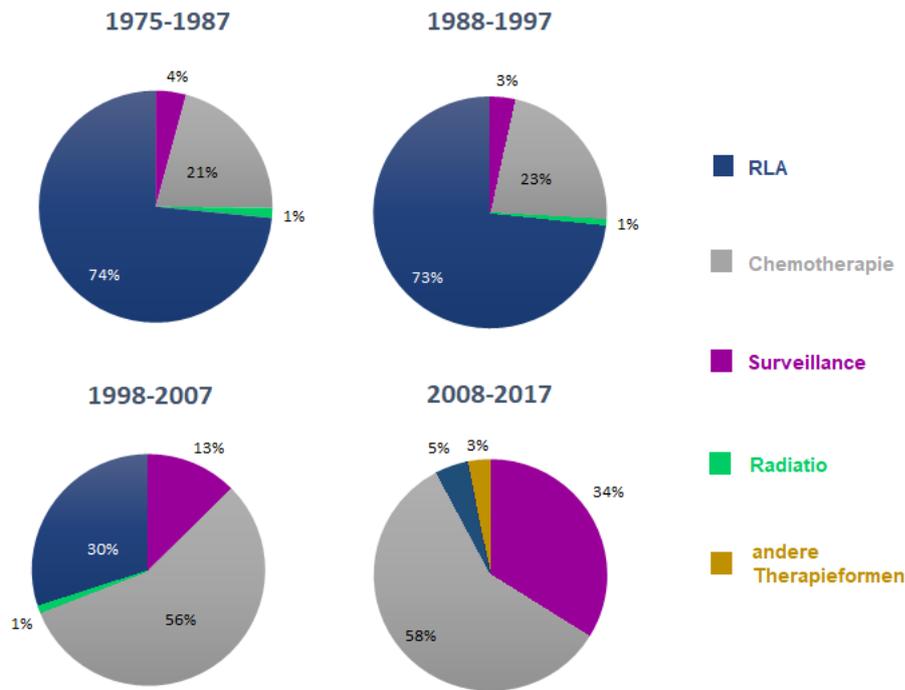


Abbildung 15: Periodenvergleich der Therapiemodalitäten aller Nicht-Seminome

Hierbei zeigt sich, dass die Radiatio bei den Seminomen als adjuvante Therapieform von der Überwachung (= Surveillance) und der Chemotherapie abgelöst wurde. Sowohl die Radiatio als auch die RLA haben dagegen stark an Bedeutung verloren ($p < 0,001$).

Insgesamt ist es trotz insgesamt sinkender Fallzahlen an der Universitätsklinik des Saarlandes zu einer starken Zunahme der adjuvanten Therapieformen Surveillance und Chemotherapie bei den Nicht-Seminomen gekommen. Bei der Unterscheidung in Seminome und Nicht-Seminome liegt die Veränderung der adjuvanten Therapiemodalitäten im nicht-signifikanten Bereich.

4.3 Verteilung des Erkrankungsalters

Das mittlere Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der Primär-OP betrug $33,4 \pm 10,4$ (1 bis 77 Jahre). Grafisch zeigt sich die Altersverteilung für beide Tumorarten über den gesamten Untersuchungszeitraum wie in Abbildung 16 dargestellt:

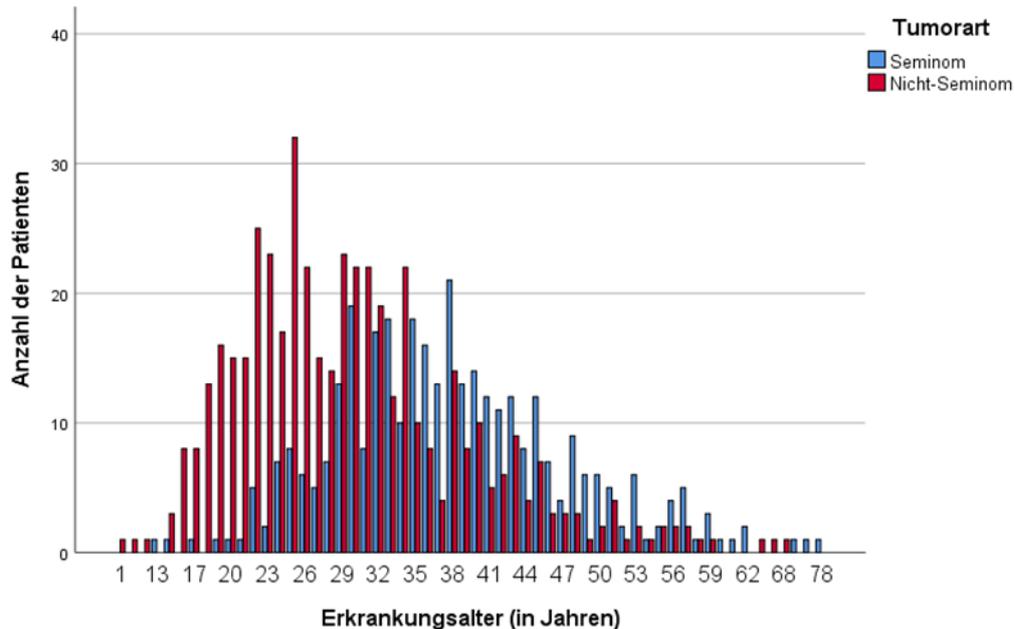


Abbildung 16: Unterschiedliche Verteilung des Erkrankungsalters bei Seminomen und Nicht-Seminomen

Vergleicht man das durchschnittliche Erkrankungsalter beider Tumorarten, so liegt dies bei den Seminomen bei 38,1 Jahren ($\pm 9,7$), bei den Nicht-Seminomen bei 29,9 Jahren ($\pm 9,6$). Dabei handelt es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

4.4 Tumormarker

Im nachfolgenden Abschnitt wird insbesondere die Verteilung der Tumormarker AFP und β -HCG bei den einzelnen Tumorentitäten betrachtet. Ein erhöhtes β -HCG korrelierte stark mit dem Auftreten der Entität Chorionkarzinom (Spearman 0,182, $p < 0,001$). Ein erhöhtes AFP trat hingegen signifikant gehäuft bei der Entität des Dottersacktumors als Teil des Nicht-Seminomes auf (Spearman 0,142, $p < 0,001$). Alle anderen Korrelationen waren im nicht-signifikanten Bereich.

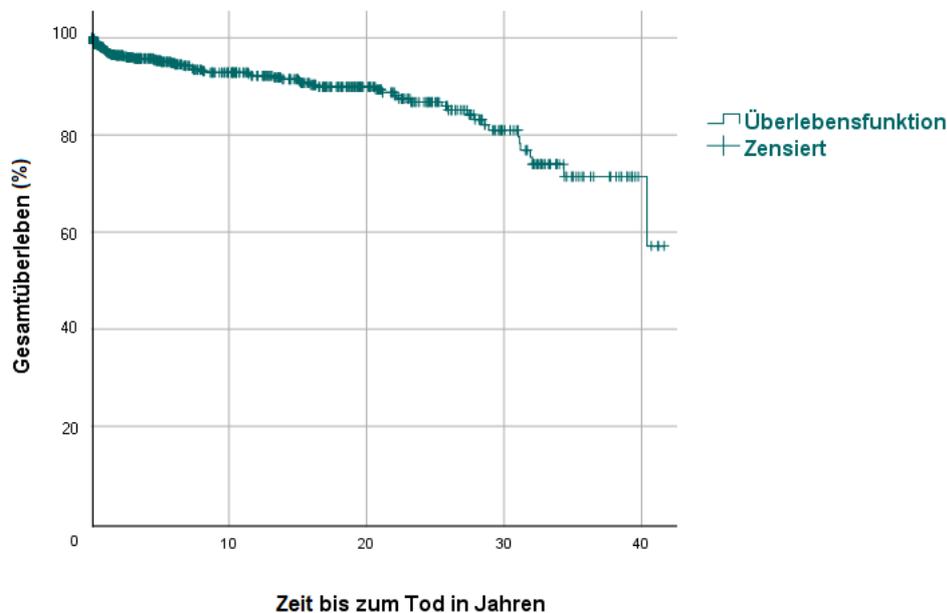
4.5 Überlebenszeitanalysen

4.5.1 Darstellung des Gesamtkollektivs

Insgesamt verstarben 62 der 814 Patienten des Gesamtkollektivs (7,6%). Davon verstarben 24 aufgrund ihres gonadalen Keimzelltumors und 23 aufgrund anderer Erkrankungen. Bei 15 Patienten war die Todesursache retrospektiv nicht zu ermitteln. Bei den folgenden Untersuchungen wurde bei den 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensraten das Konfidenzintervall jeweils bei 95% angesetzt und wird bei den folgenden Ergebnissen nur noch als Konfidenzintervall bezeichnet.

Das 5-Jahres-Überleben betrug im Gesamtkollektiv 95,3% (Konfidenzintervall 93,1-96,8%), das 10-Jahres-Überleben betrug bei 92,8% (Konfidenzintervall 90,1-94,8%).

Die Überlebenskurve der Gesamtstichprobe nach Kaplan-Meier für maximal 41 Jahre sowie die Patients at Risk sind in Abbildung 17 dargestellt.



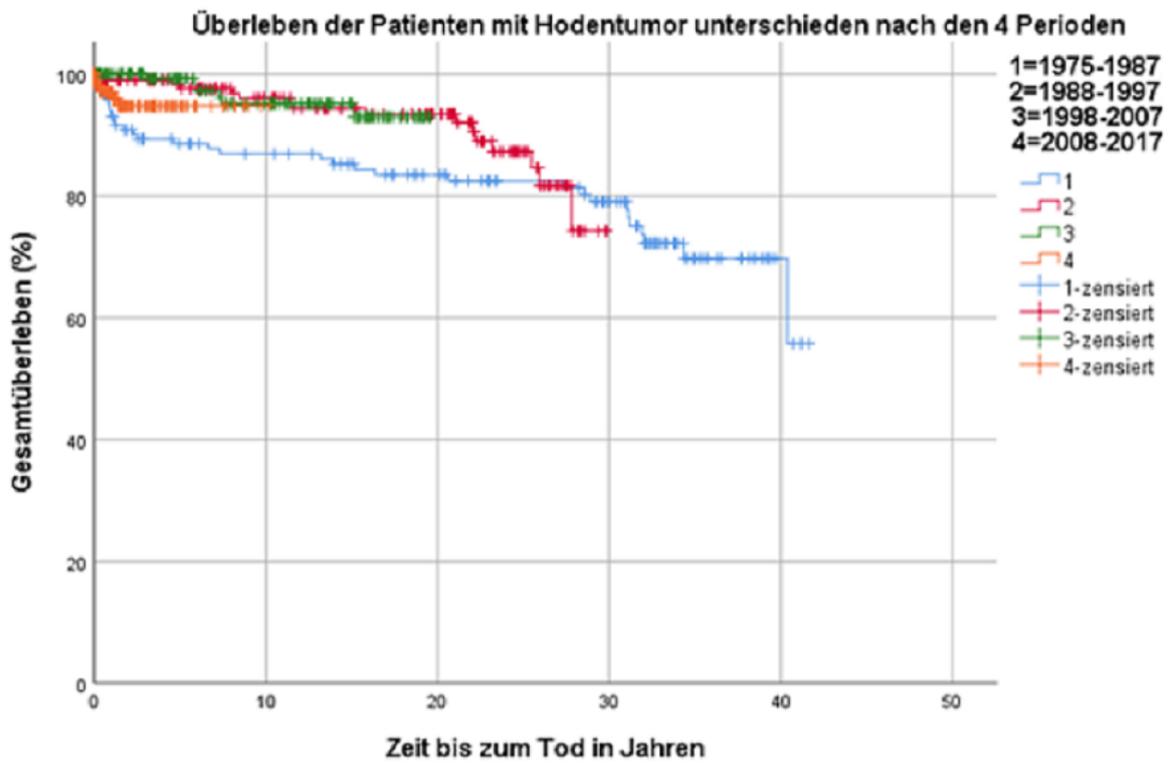
Patients at risk

Zeit in Jahren	10	20	30	40
noch lebende Patienten	778	770	759	752

Abbildung 17: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier und Patients at Risk für das Gesamtkollektiv

4.5.2 Unterscheidung des Gesamtüberlebens nach Perioden

Das Gesamtüberleben unterschieden nach Perioden war ohne signifikante Unterschiede ($p = 0,136$), wie in Abbildung 18 dargestellt.



1

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	226	207	204	200	193

2

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	229	223	220	-	-

3

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	189	184	-	-	-

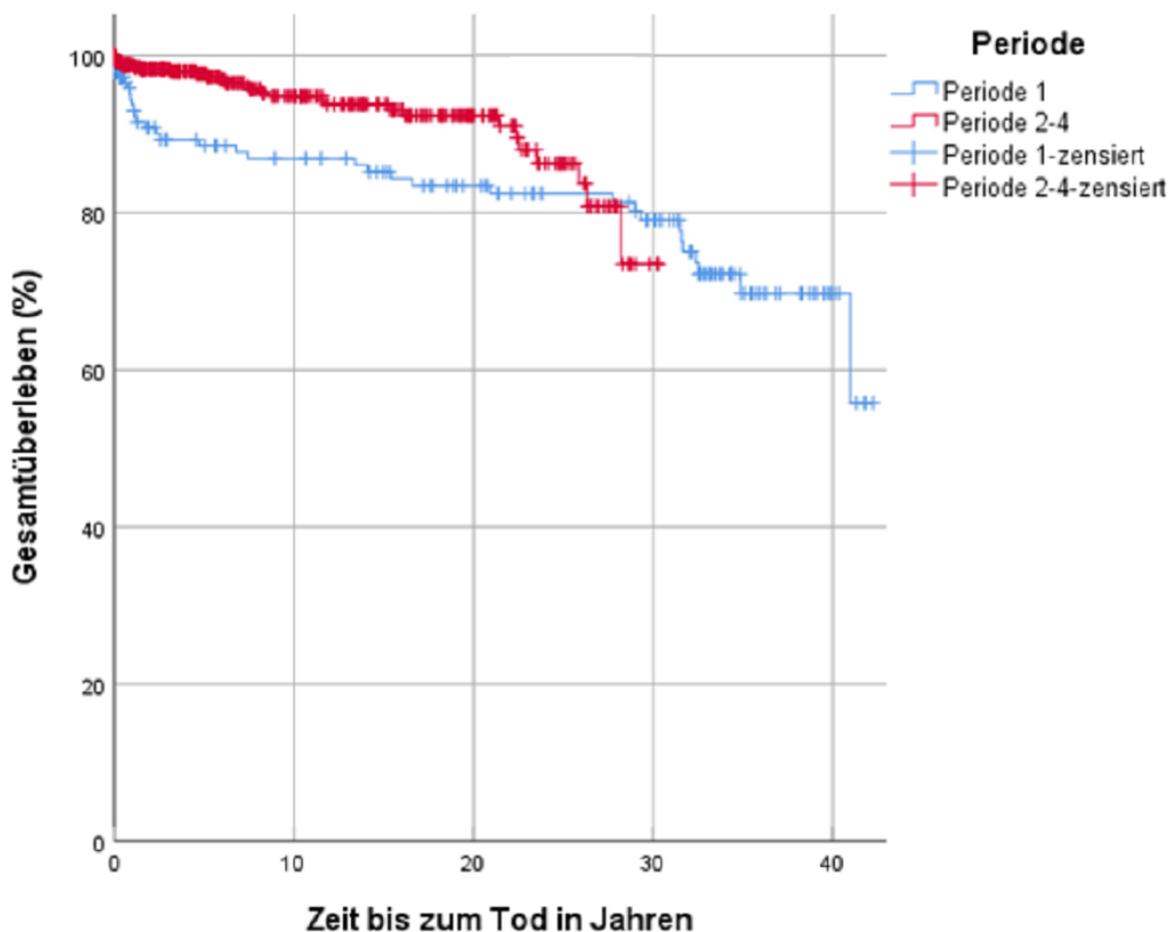
4

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	169	163	-	-	-

Abbildung 18: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach Perioden mit den Patients at Risk

Vergleicht man ausschließlich die erste mit den drei übrigen Perioden analog zu Abbildung 18, ergibt sich ein differenzierteres Bild. Demnach betrug das 5-Jahres- und 10-Jahres-Überleben

in der ersten Periode 84,7% (Konfidenzintervall 70,0-92,6%). In den darauffolgenden Perioden 2, 3 und 4 betrug das 5- Jahres-Überleben 95,1% (Konfidenzintervall 91,2-97,2%), das 10- Jahres-Überleben 92,9% (Konfidenzintervall 88,5-95,7%). Demnach verfügen die Patienten der ersten Periode über ein wesentlich schlechteres Überleben als die Patienten der drei nachfolgenden Perioden ($p < 0,001$). In Abbildung 19 zeigen sich analog dazu die Überlebenskurven grafisch dargestellt.



1

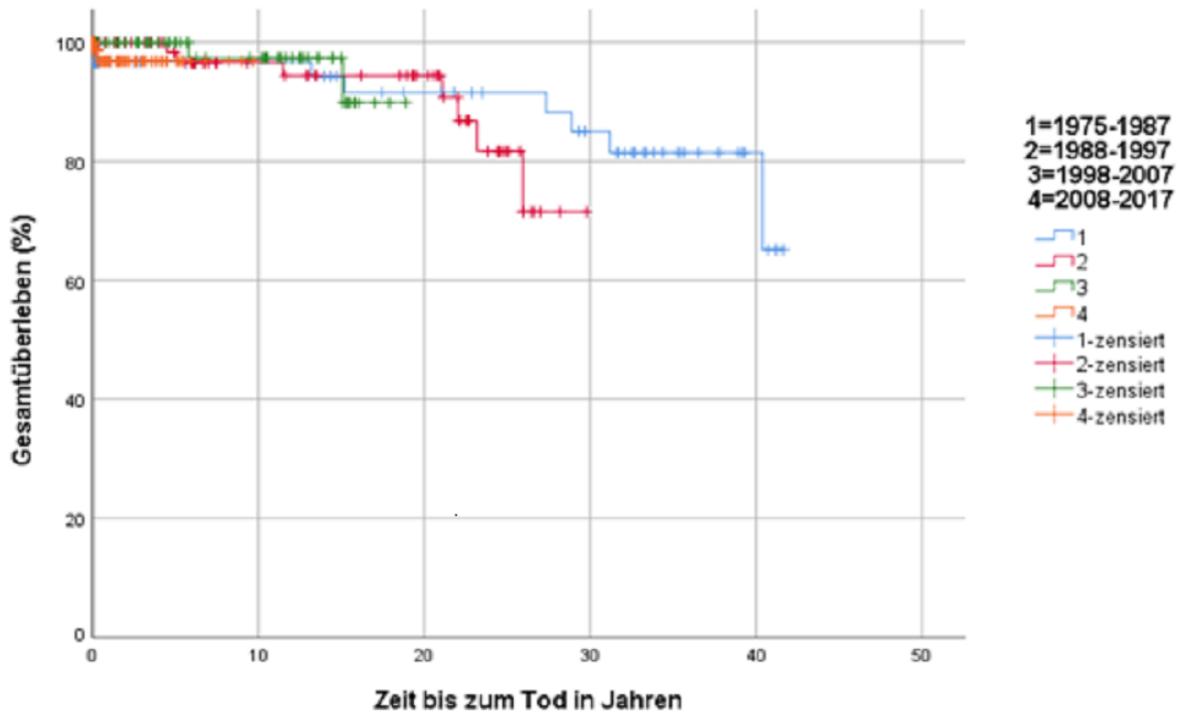
Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	227	208	204	200	194

2 - 4

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	587	570	566	559	-

Abbildung 19: Darstellung der Überlebenszeiten von Patienten der 1. und denen der übrigen 3 Perioden mit den Patients at Risk

Anschließend wurde die Betrachtung der unterschiedlichen Überlebenszeiten anhand der Perioden getrennt für die beiden Tumorarten Seminom und Nicht-Seminom durchgeführt. Dabei erfolgt zunächst die Betrachtung der Überlebenszeit nach Perioden für die Seminome analog zur Abbildung 20.



1

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	77	75	73	71	69

2

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	86	84	83	-	-

3

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	84	83	-	-	-

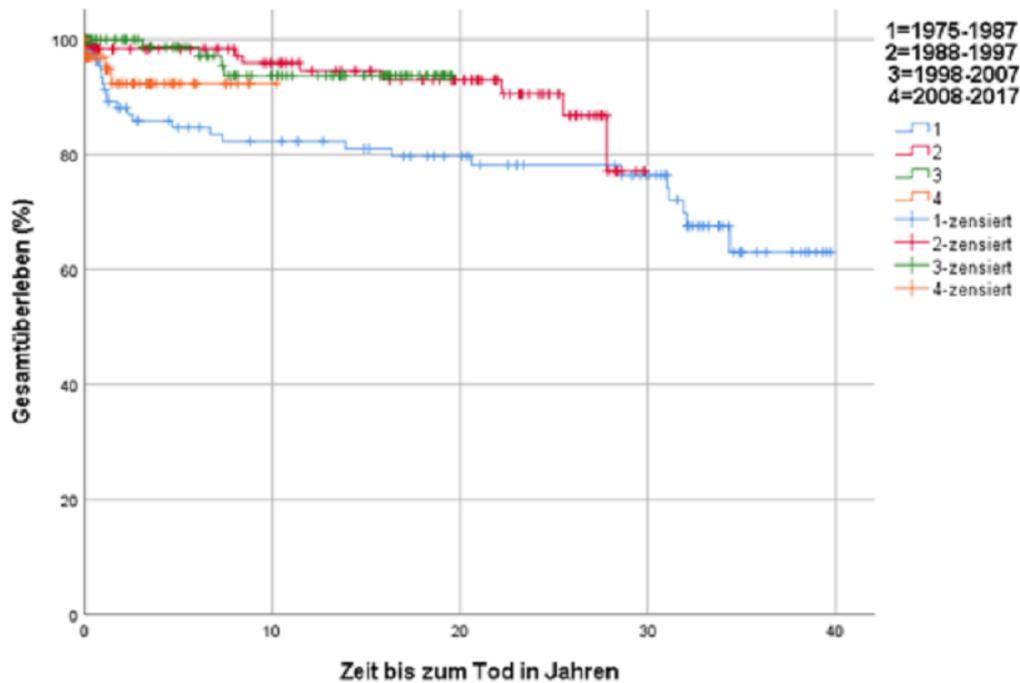
4

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	102	-	-	-	-

Abbildung 20: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Seminom-Patienten unterschieden nach Perioden mit den Patients at Risk

Die Betrachtung der unterschiedlichen Überlebenszeiten nach Perioden aller Seminom-Patienten wie in Abbildung 20 dargestellt ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Gegensatz dazu ergab der Periodenvergleich aller Nicht-Seminom-Patienten wie in Abbildung 21 voneinander abweichende 5- und 10-Jahresüberlebensraten ($p = 0,042$). Demnach betrug das 5-Jahres-Überleben in der ersten Periode 84,7% (Konfidenzintervall 75,8-90,5%), das 10-Jahres-Überleben 82,3% (Konfidenzintervall 72,9-88,7%). In der 2.

Periode lag das 5-Jahres-Überleben bei 98,3% (Konfidenzintervall 93,4-99,6%), das 10-Jahres-Überleben bei 95,9% (Konfidenzintervall 89,3-98,5%). In der 3. Periode lag das 5-Jahres-Überleben bei 98,7% (Konfidenzintervall 90,9-99,8%), das 10-Jahres-Überleben bei 93,7% (Konfidenzintervall 83,9-97,6%). In der 4. Periode lag das 5-Jahres-Überleben bei 92,3% (Konfidenzintervall 80,4-97,1%), das 10-Jahres-Überleben bei 92,3% (Konfidenzintervall 80,4-97,1%). In Abbildung 21 zeigen sich analog dazu die Überlebenskurven grafisch dargestellt.



1

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	149	133	131	129	-

2

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	143	139	137	-	-

3

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	105	101	-	-	-

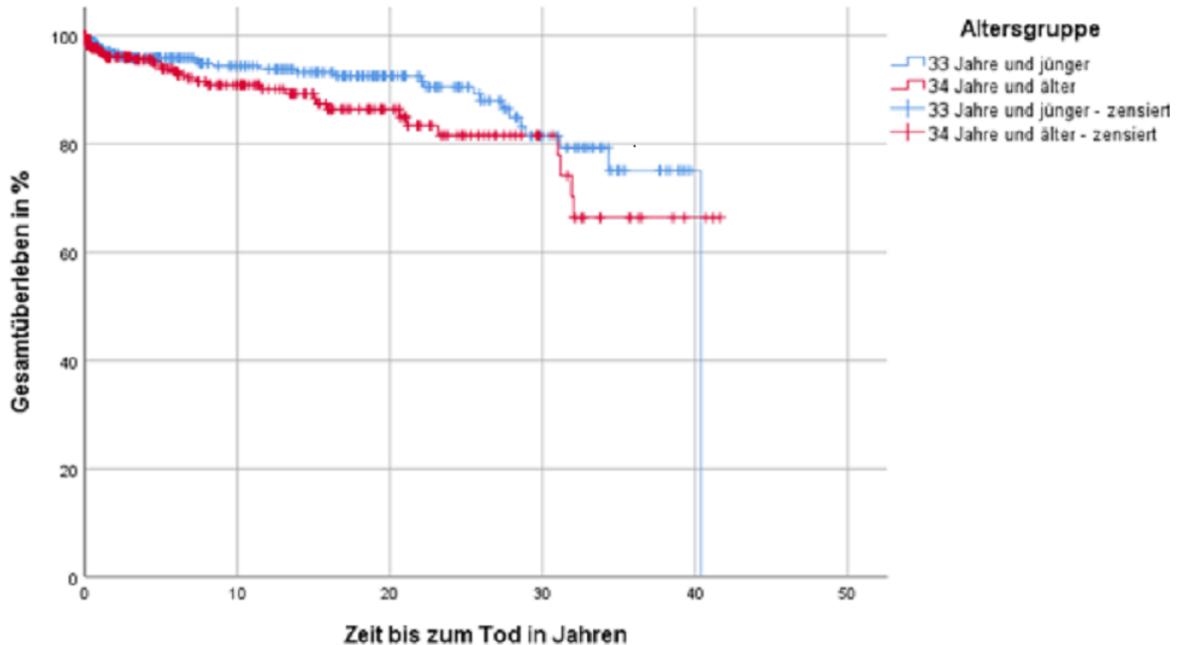
4

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	67	63	-	-	-

Abbildung 21: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Nicht-Seminom-Patienten unterschieden nach Perioden mit den Patients at Risk

4.5.3 Unterscheidung des Gesamtüberlebens nach Altersgruppen

Die Unterscheidung des Gesamtüberlebens nach Altersgruppen erfolgt wie in Abbildung 22 dargestellt. Die Festlegung der beiden Altersgruppen orientiert sich am Durchschnittsalter des gesamten Patientenkollektivs.



33 Jahre und jünger

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	447	432	429	421	419

34 Jahre und älter

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	366	346	341	338	334

Abbildung 22: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach Altersgruppen mit den Patients at Risk

In Gruppe 1 lag das 5-Jahres-Überleben bei 96,3% (Konfidenzintervall 93,5-97,9%), das 10-Jahres-Überleben bei 94,4% (Konfidenzintervall 90,9-96,6%). In Gruppe 2 lag das 5-Jahres-Überleben bei 94,5% (Konfidenzintervall 90,8-96,7%), das 10-Jahres-Überleben bei 90,9% (Konfidenzintervall 84,9-93,6%). Der Vergleich der beiden Altersgruppen ergab einen gering statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebenszeit ($p = 0,049$).

Zwischen dem Erkrankungsalter und dem Gesamtüberleben ergab sich ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang. Es ergibt sich eine Hazard-Ratio (HR) von 1,034 ($p = 0,005$). Somit erhöht sich mit einem steigenden Lebensalter das Sterberisiko.

Die Analysen zur Überlebenszeit wurden noch einmal nach Seminomen und Nicht-Seminomen unterschieden.

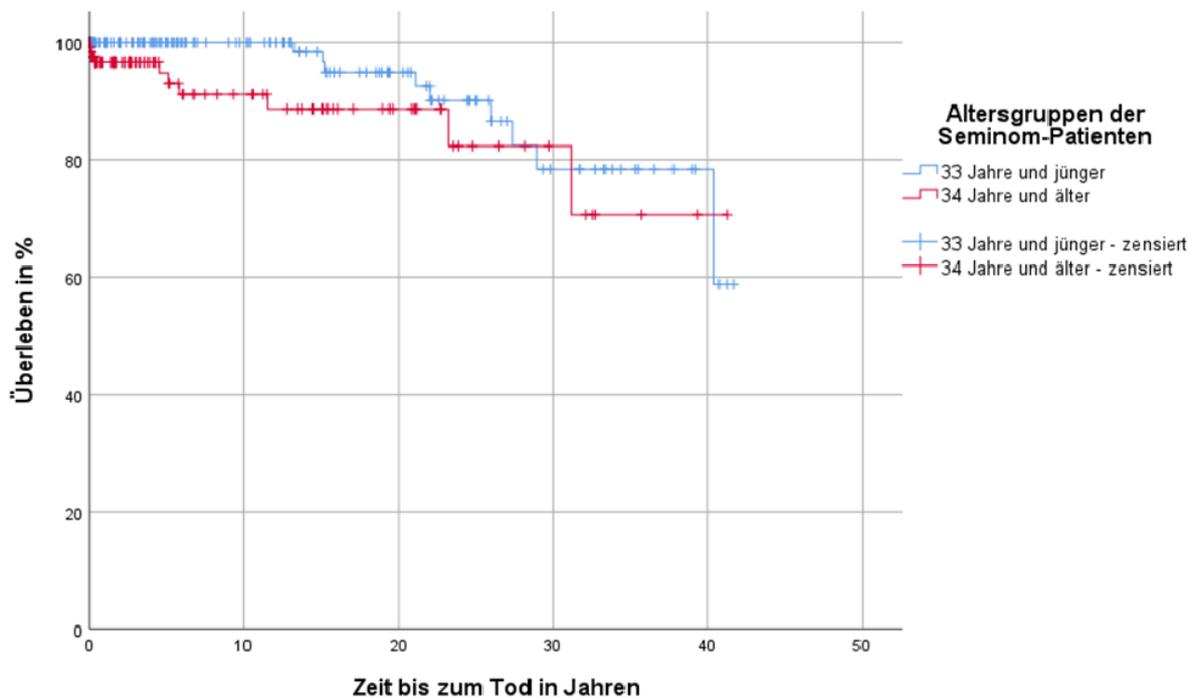
Um alle Patienten in der Gruppe der Seminome oder Nicht-Seminome einer Altersgruppe zuzuordnen, wurde bei den Seminomen eine Grenze von 38 Jahren und bei den Nicht-Seminomen von 30 Jahren festgelegt. Diese Einteilung orientiert sich ebenfalls am berechneten Durchschnittsalter der Patienten mit dem jeweiligen Tumor.

Auf Grundlage dieser Grenzen ergaben sich für den statistischen Vergleich folgende Gruppenzuordnungen:

Tumorart	Gruppe 1	Gruppe 2
Seminom	38 Jahre und jünger	39 Jahre und älter
Nicht-Seminome	29 Jahre und jünger	30 Jahre und älter

Tabelle 13: Einteilung der Patienten beider Tumorarten in Altersgruppen

Zunächst wird das Überleben der Patienten mit einem Seminom nach den Altersgruppen unterschieden wie in Abbildung 23 dargestellt.



33 Jahre und jünger

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	198	198	195	190	190

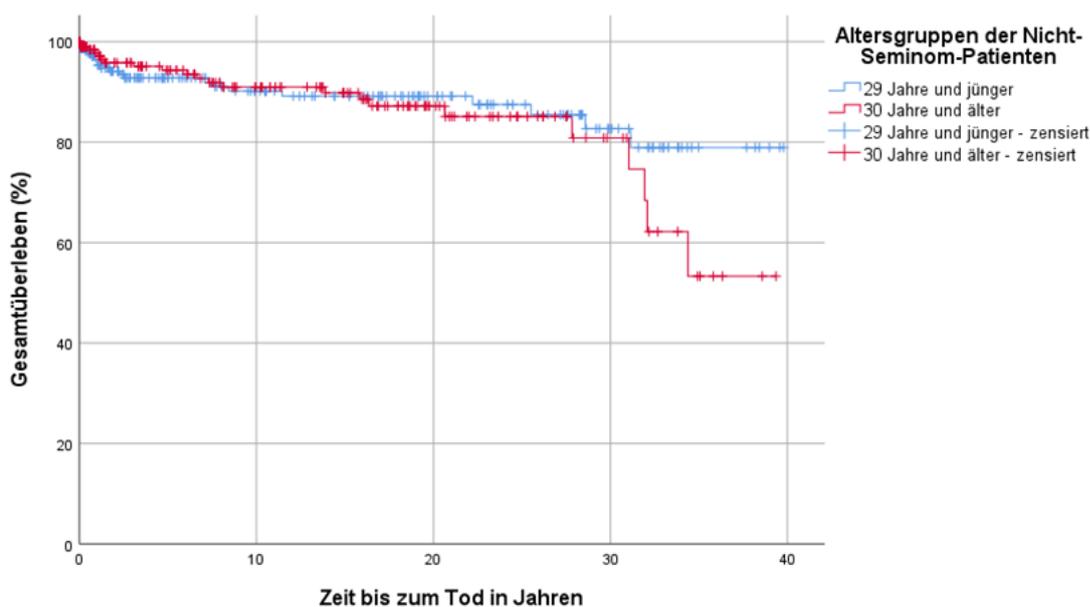
34 Jahre und älter

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	150	147	142	141	140

Abbildung 23: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach Altersgruppen für die Tumorart Seminom mit den Patients at Risk

Bei den Seminom-Patienten ergab sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter und der Überlebenszeit ($p = 0,001$). In Gruppe 1 lag das 5-Jahres-Überleben bei und das 10-Jahres-Überleben bei 100%. Somit konnte bei beiden Überlebensraten kein Konfidenzintervall berechnet werden. In Gruppe 2 lag das 5-Jahres-Überleben bei 96,7% (Konfidenzintervall 92,1-98,7%), das 10-Jahres-Überleben bei 94,6% (Konfidenzintervall 88,6-97,5%). Auch in dieser Patientengruppe steigt damit mit dem Alter das Risiko für ein Versterben ($HR = 1,086$).

Analog erfolgt die Unterscheidung des Gesamtüberlebens für die Patientengruppe mit einem Nicht-Seminom wie in Abbildung 24 dargestellt.



29 Jahre und jünger

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	256	240	239	236	-

30 Jahre und älter

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	209	196	193	191	-

Abbildung 24: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach Altersgruppen für die Tumorart Nicht-Seminom mit den Patients at Risk

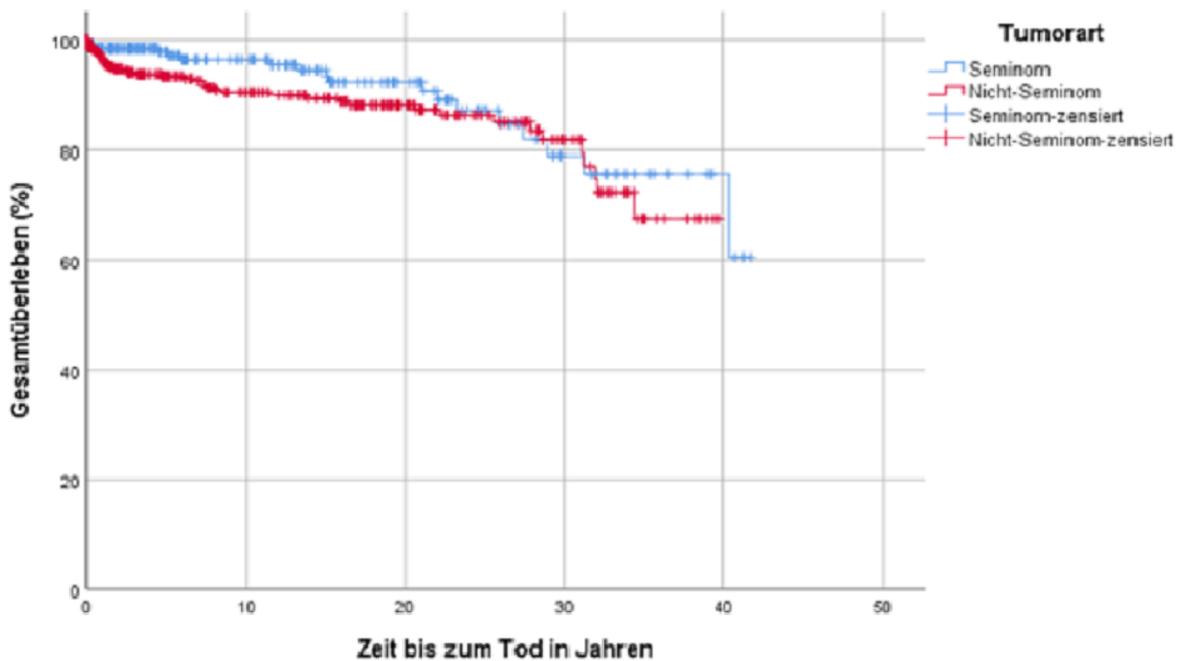
Auch in diesem Teil des Patientenkollektivs war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter und dem Gesamtüberleben nachweisbar ($p = 0,041$). In Gruppe 1 lag das 5-Jahres-Überleben bei 94,5% (Konfidenzintervall 90,6-96,8%), das 10-Jahres-Überleben bei 92,5% (Konfidenzintervall 87,9-95,4%). In Gruppe 2 lag das 5-Jahres-

Überleben bei 91,5% (Konfidenzintervall 84,2-95,5%), das 10-Jahres-Überleben bei 86,4% (Konfidenzintervall 77,4-91,9%).

Die HR lag in dieser Patientengruppe bei 1,030. Danach haben auch Nicht-Seminom-Patienten mit steigendem Erkrankungsalter ein höheres Risiko zu versterben.

4.5.4 Unterscheidung des Gesamtüberlebens nach Tumorart

Weiterhin wurde das Gesamtüberleben nach den beiden vorkommenden Tumorarten Seminom und Nicht-Seminom unterschieden. Dabei ergaben sich die in Abbildung 25 dargestellten unterschiedlichen Überlebenszeiten.



Seminom

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	349	342	338	332	331

Nicht-Seminom

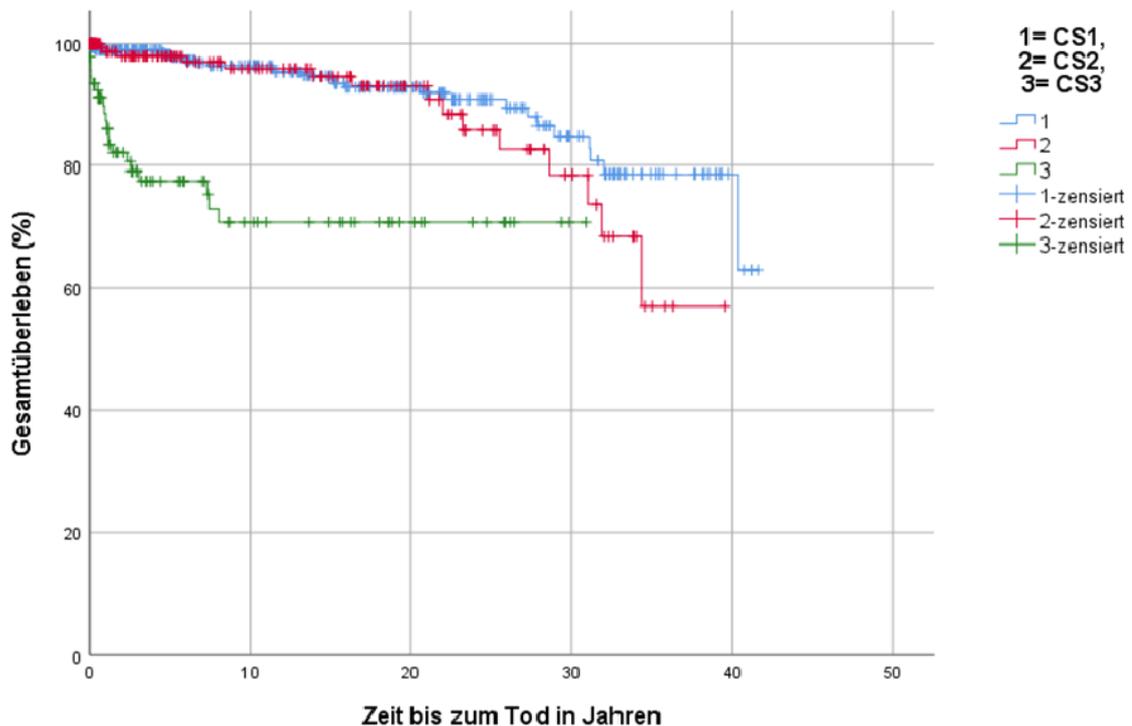
Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	464	436	432	427	-

Abbildung 25: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach Seminom und Nicht-Seminom mit den Patients at Risk

Hierbei ergab sich ein gering statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen der Tumorart und dem Gesamtüberleben ($p = 0,049$). In der Gruppe der Seminom-Patienten lag das 5-Jahres-Überleben bei 97,9% (Konfidenzintervall 94,8-99,1%), das 10-Jahres-Überleben bei 96,5% (Konfidenzintervall 90,9-96,6%). In der Gruppe der Nicht-Seminom-Patienten lag das 5-Jahres-Überleben bei 93,5% (Konfidenzintervall 90,3-95,7%), das 10-Jahres-Überleben bei 90,5% (Konfidenzintervall 86,5-93,4%).

4.5.5 Unterscheidung des Gesamtüberlebens nach klinischen Stadien

Anschließend wurde die Überlebenszeit in Jahren nach den erhobenen klinischen Stadien unterschieden. Dabei ergab sich der in Abbildung 26 dargestellte Vergleich.



CS1

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	501	491	485	479	476

CS2

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	212	207	205	200	-

CS3

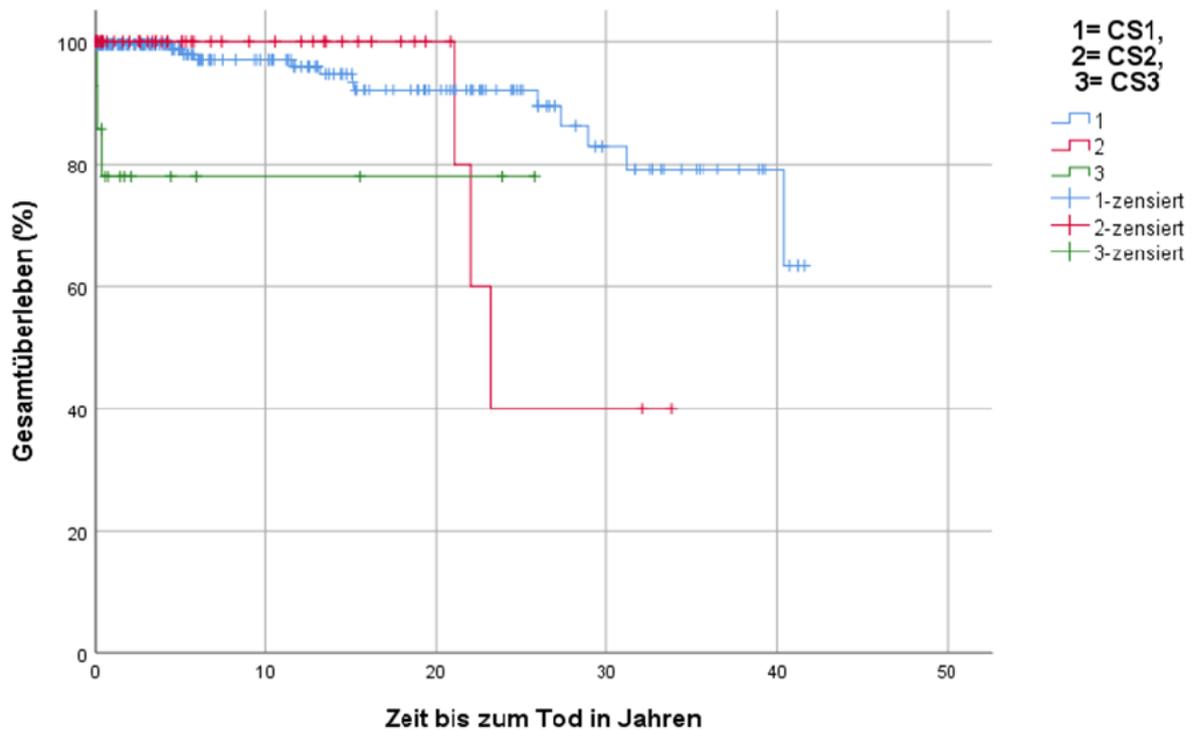
Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	92	72	72	72	-

Abbildung 26: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach den klinischen Stadien CS1 bis CS3 mit den Patients at Risk

Dabei war ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten der verschiedenen klinischen Stadien nachweisbar ($p < 0,001$). In der Gruppe der Patienten im klinischen Stadium 1 der Erkrankung lag das 5-Jahres-Überleben bei 98,1% (Konfidenzintervall 95,8-99,2%), das 10-Jahres-Überleben bei 96,4% (Konfidenzintervall 93,2-98,1%). In der Patientengruppe des klinischen Stadiums II lag das 5-Jahres-Überleben bei

97,9% (Konfidenzintervall 93,7-99,3%), das 10-Jahres-Überleben 95,9% (Konfidenzintervall 90,2-98,3). In der Patientengruppe des klinischen Stadiums III lag das 5-Jahres-Überleben bei 77,5% (Konfidenzintervall 66,5-85,3%), das 10-Jahres-Überleben bei 70,7% (Konfidenzintervall 57,8-80,3%).

Im nächsten Schritt wurde das Gesamtüberleben der einzelnen Stadien getrennt nach Seminom- und Nicht-Seminom-Patienten untersucht. Dabei erfolgt zunächst die Darstellung des Gesamtüberlebens der Seminome in Abbildung 27.



CS1

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	282	278	274	271	270

CS2

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	52	52	52	49	-

CS3

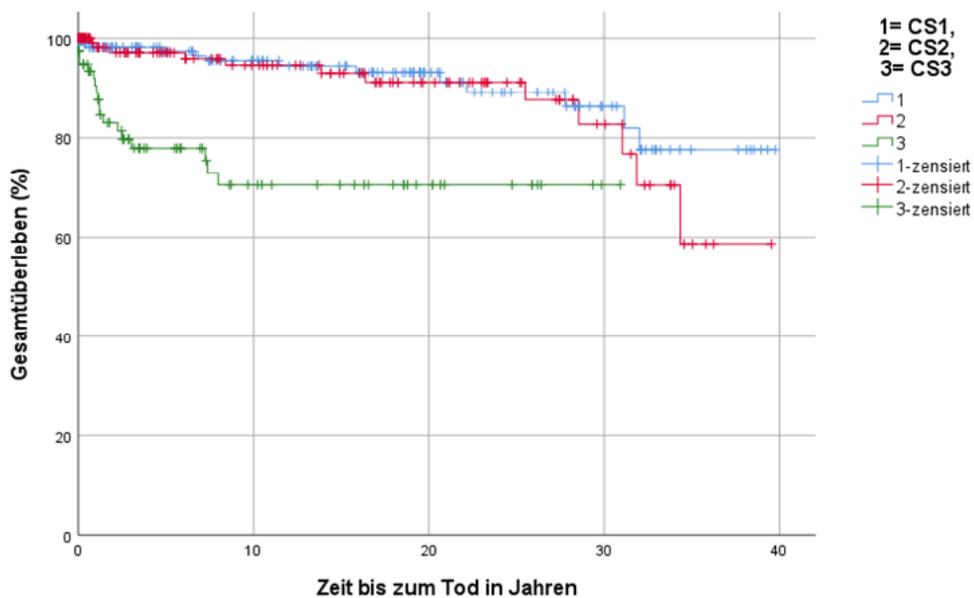
Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	13	11	11	-	-

Abbildung 27: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach den klinischen Stadien CS1 bis CS3 für die Tumorart Seminom mit den Patients at Risk

Die Unterschiede der Überlebenszeiten von Seminom-Patienten verschiedener klinischer Stadien waren im statistisch signifikanten Bereich ($p = 0,001$). In der Gruppe der Patienten im

klinischen Stadium 1 der Erkrankung lag das 5-Jahres-Überleben bei 98,8% (Konfidenzintervall 94,9-99,7%), das 10-Jahres-Überleben bei 97,1% (Konfidenzintervall 92,2-98,9%). In der Patientengruppe des klinischen Stadiums II lagen das 5-Jahres- sowie das 10-Jahres-Überleben bei 100% (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls). In der Patientengruppe des klinischen Stadiums III lag das 5-Jahres- sowie das 10-Jahres-Überleben bei 77,9% (Konfidenzintervall 45,9-92,3%).

Analog zum Vergleich des Gesamtüberlebens der Seminom-Patienten erfolgt auch dieser für die Tumorart Nicht-Seminom. Die Darstellung dieses Vergleichs erfolgt in Abbildung 28.



CS1

t_j	0	10	20	30	40
P_{leb}	219	215	211	208	-

CS2

t_j	0	10	20	30	40
P_{leb}	160	155	153	151	-

CS3

t_j	0	10	20	30	40
P_{leb}	79	61	61	61	-

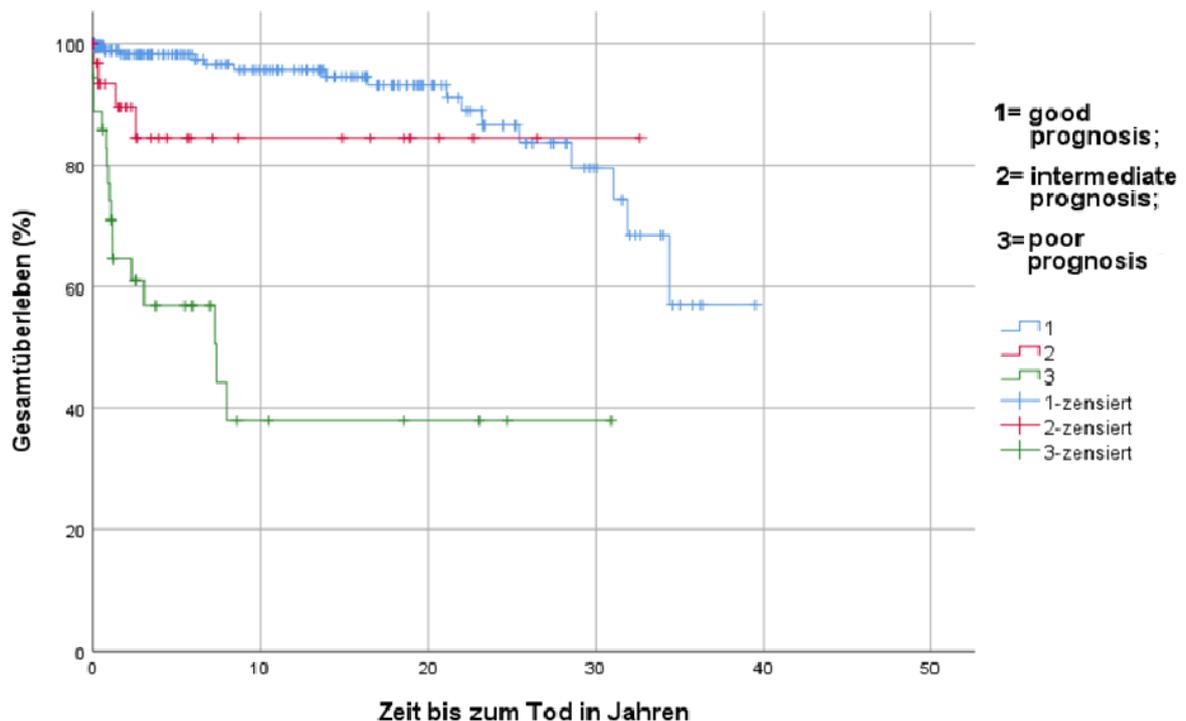
Abbildung 28: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach den klinischen Stadien CS1 bis CS3 für die Tumorart Nicht-Seminom mit den Patients at Risk

Der Unterschied der Überlebenszeiten bei den Nicht-Seminomen lag im statistisch signifikanten Bereich ($p < 0,001$). In der Gruppe der Patienten im klinischen Stadium 1 der Erkrankung lag das 5-Jahres-Überleben bei 97,4% (Konfidenzintervall 93,1-99,0%), das 10-Jahres-Überleben bei 95,6% (Konfidenzintervall 90,2-98,0%). In der Patientengruppe des

klinischen Stadiums II lag das 5-Jahres-Überleben bei 97,2% (Konfidenzintervall 91,5-99,1%), das 10-Jahres-Überleben 94,6% (Konfidenzintervall 87,4-97,8). In der Patientengruppe des klinischen Stadiums III lag das 5-Jahres-Überleben bei 77,9% (Konfidenzintervall 65,9-86,1%), das 10-Jahres-Überleben bei 70,5% (Konfidenzintervall 56,6-80,7%).

4.5.6 Unterscheidung des Gesamtüberlebens nach Prognosegruppen

Das Überleben des Gesamtkollektivs wurde außerdem nach Prognosegruppen unterschieden. Hierbei wurden Patienten ohne Prognosegruppe nicht berücksichtigt. Dabei stellen sich die Ergebnisse wie folgt in Abbildung 29 dar.



good prognosis

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	236	230	228	223	-

intermediate prognosis

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	34	30	30	30	-

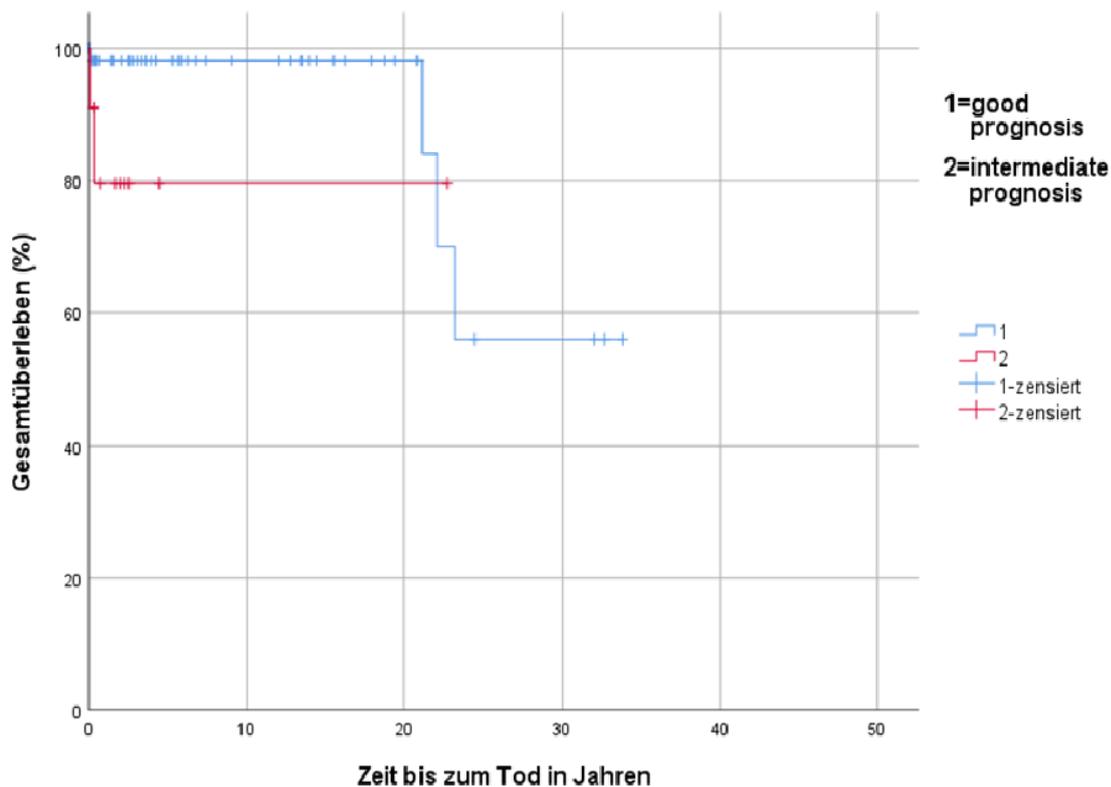
poor prognosis

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	36	19	19	19	-

Abbildung 29: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach den Prognosegruppen mit den Patients at Risk

Die Überlebenszeiten metastasierter Hodentumorpatienten waren statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten in der Prognosegruppe ‚good‘ lag bei 98,7% (Konfidenzintervall 94,9-99,5%), die 10-Jahres-Überlebensrate lag bei 95,7% (Konfidenzintervall 90,6-98,1%). In der Patientengruppe der Prognose ‚intermediate‘ lagen das 5-Jahres- und das 10-Jahres-Überleben bei 84,5% (Konfidenzintervall 63,2-94,0%). In der Gruppe der Patienten mit der Prognose ‚poor‘ lag das 5-Jahres-Überleben bei 56,9% (Konfidenzintervall 37,9-72,1%), das 10-Jahres-Überleben bei 38,0% (Konfidenzintervall 18,0-57,9%).

Auch hier erfolgt in einem zweiten Schritt die differenzierte Betrachtung nach den beiden Tumorarten. Dabei erfolgt zunächst die Darstellung des Gesamtüberlebens der metastasierten Seminome in Abbildung 30.



good prognosis

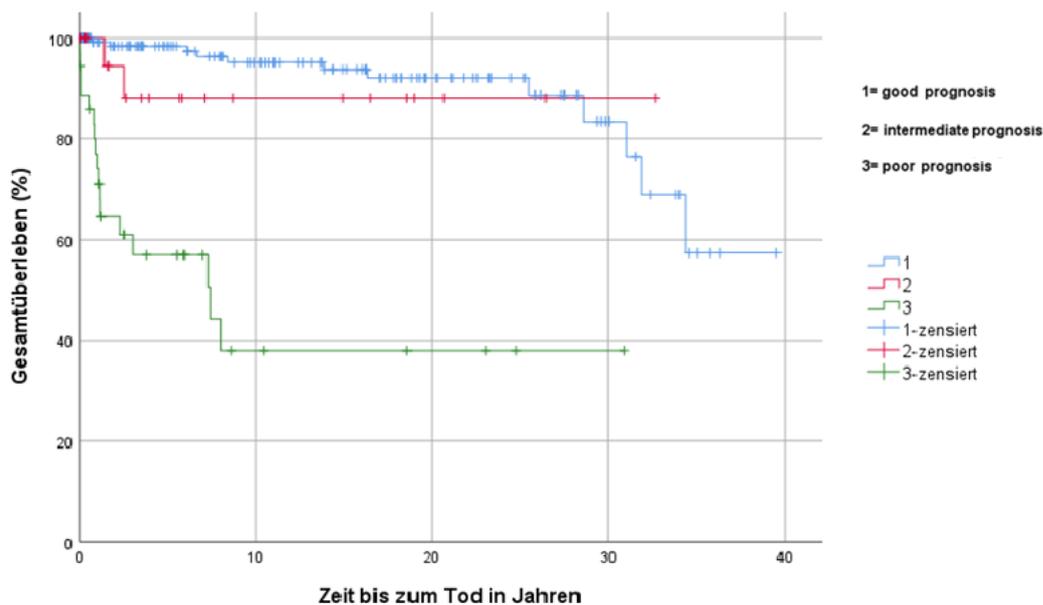
Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	57	56	56	53	-

intermediate prognosis

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	11	9	9	-	-

Abbildung 30: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Tumorart Seminom unterschieden nach den Prognosegruppen mit den Patients at Risk

Auch bei alleiniger Betrachtung des Überlebens der metastasierter Seminompatienten ergab sich ein signifikanter Unterschied bei den erhobenen Prognosen ($p = 0,019$). Die 5-Jahres- sowie die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten in der Prognosegruppe ‚good‘ lagen bei 98,1% (Konfidenzintervall 87,4-99,7%). In der Patientengruppe der Prognose ‚intermediate‘ lagen das 5-Jahres- und das 10-Jahres-Überleben bei 79,5% (Konfidenzintervall 39,3-94,5%). Wird der gesamte Follow-up-Zeitraum betrachtet, so haben die Patienten der Prognosegruppe ‚intermediate‘ ein besseres Gesamtüberleben als die Patienten der Gruppe ‚good‘. Auch das Überleben des Gesamtkollektivs wird für die Tumorart Nicht-Seminom wird noch einmal nach den Prognosegruppen unterschieden und in Abbildung 31 dargestellt.



good prognosis

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	179	174	172	170	-

intermediate prognosis

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	23	21	21	21	-

poor prognosis

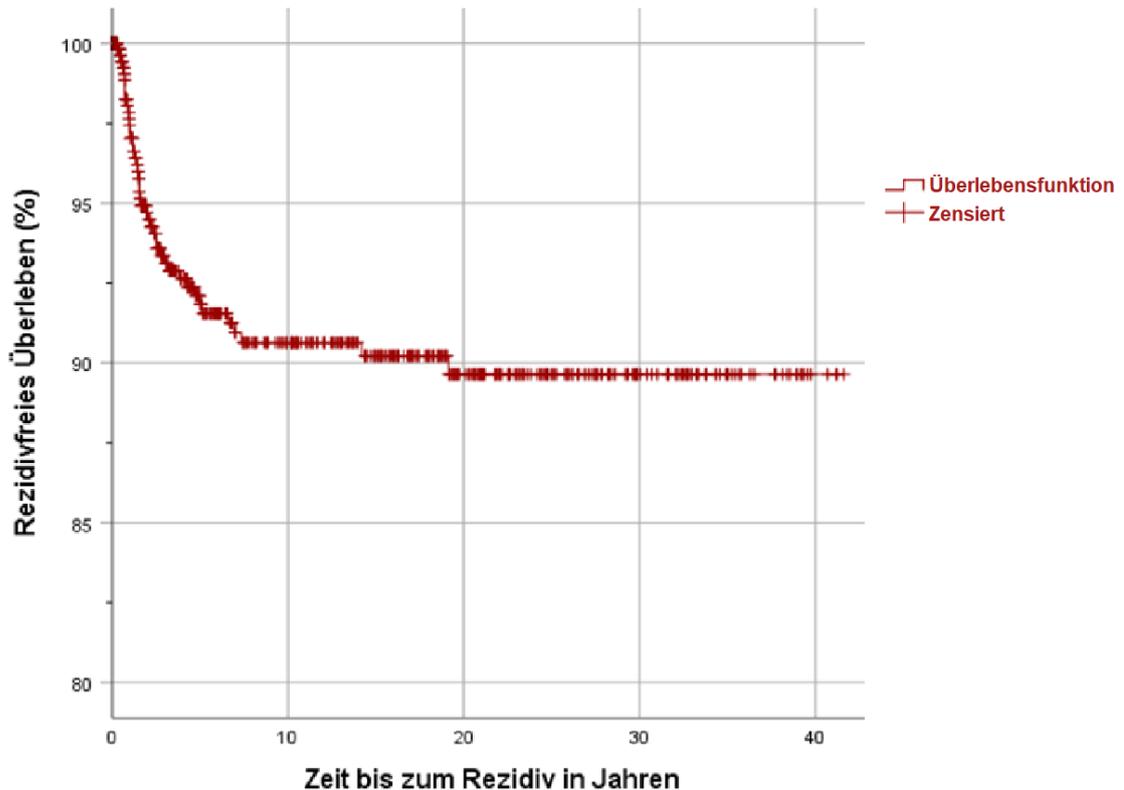
Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	36	19	19	19	-

Abbildung 31: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Tumorart Nicht-Seminom unterschieden nach den Prognosegruppen mit den Patients at Risk

Auch bei den Patienten mit einem Nicht-Seminom unterschied sich das Gesamtüberleben je nach erhobener Prognosegruppe ($p < 0,001$). Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten in der Prognosegruppe ‚good‘ lag bei 98,4% (Konfidenzintervall 93,8-99,6%), die 10-Jahres-Überlebensrate lag bei 95,2% (Konfidenzintervall 88,7-98,0%). In der Gruppe der Patienten mit der Prognose ‚intermediate‘ lagen das 5-Jahres- und 10-Jahres-Überleben bei 88,1% (Konfidenzintervall 60,2-96,9%). In der Gruppe der Patienten mit der Prognose ‚poor‘ lag das 5-Jahres-Überleben bei 56,9% (Konfidenzintervall 37,1-72,1%), das 10-Jahres-Überleben bei 38,0% (Konfidenzintervall 18-57,9%).

4.5.7 Darstellung des rezidivfreien Überlebens

44 der 764 noch lebenden Patienten des Gesamtkollektivs erkrankten an einem Rezidiv ihres Keimzelltumors (5,8%). Somit gibt es 720 zensierte Fälle (94,2%). In Abbildung 32 ist die rezidivfreie Überlebenskurve der Gesamtstichprobe nach Kaplan-Meier für 41 Jahre dargestellt.

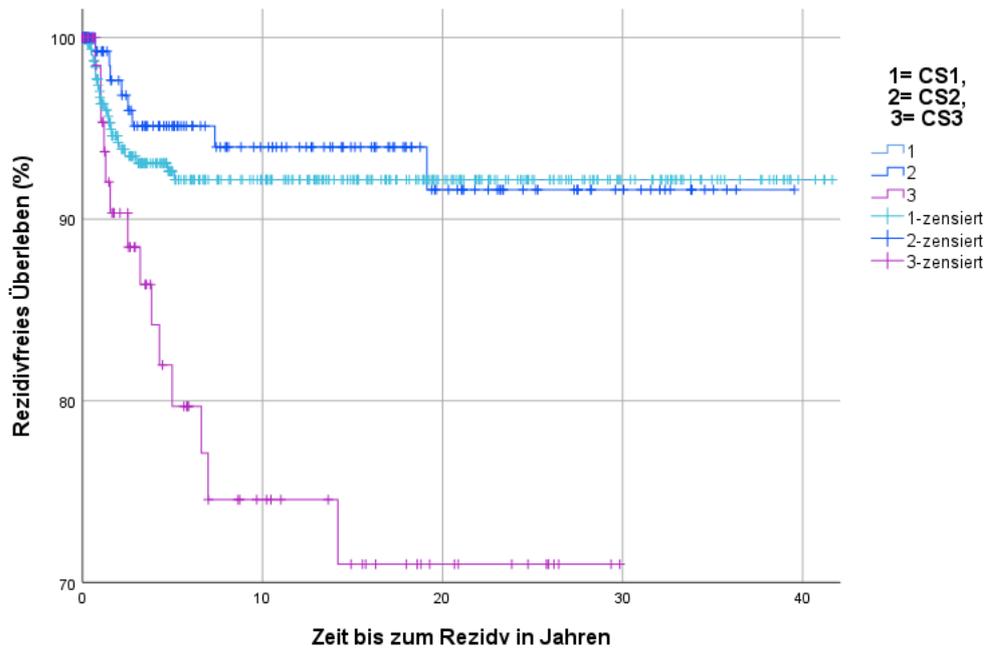


Patients at risk

Zeit in Jahren	10	20	30	40
noch lebende Patienten	778	770	759	752

Abbildung 32: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das rezidivfreie Überleben aller Patienten mit einem Hodentumor mit den Patients at Risk

Das rezidivfreie Überleben wird außerdem noch nach den klinischen Stadien CS1 bis CS3, den Tumorarten Seminom und Nicht-Seminom sowie den Prognosegruppen unterschieden. Die Darstellung erfolgt nachfolgend in den Abbildungen 33 bis 35.



CS 1

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	477	455	455	455	455

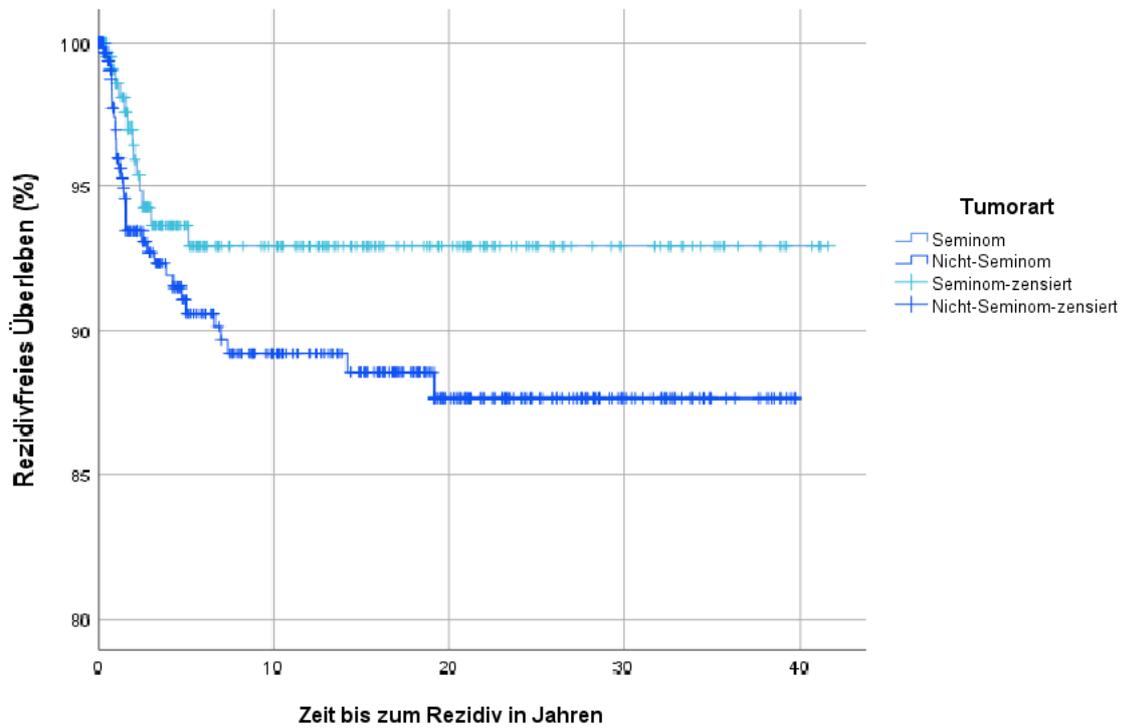
CS 2

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	197	190	189	189	-

CS 3

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	82	69	68	-	-

Abbildung 33: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das rezidivfreie Überleben aller Patienten mit einem Hodentumor unterschieden nach den klinischen Stadien CS1 bis CS3 mit den Patients at Risk



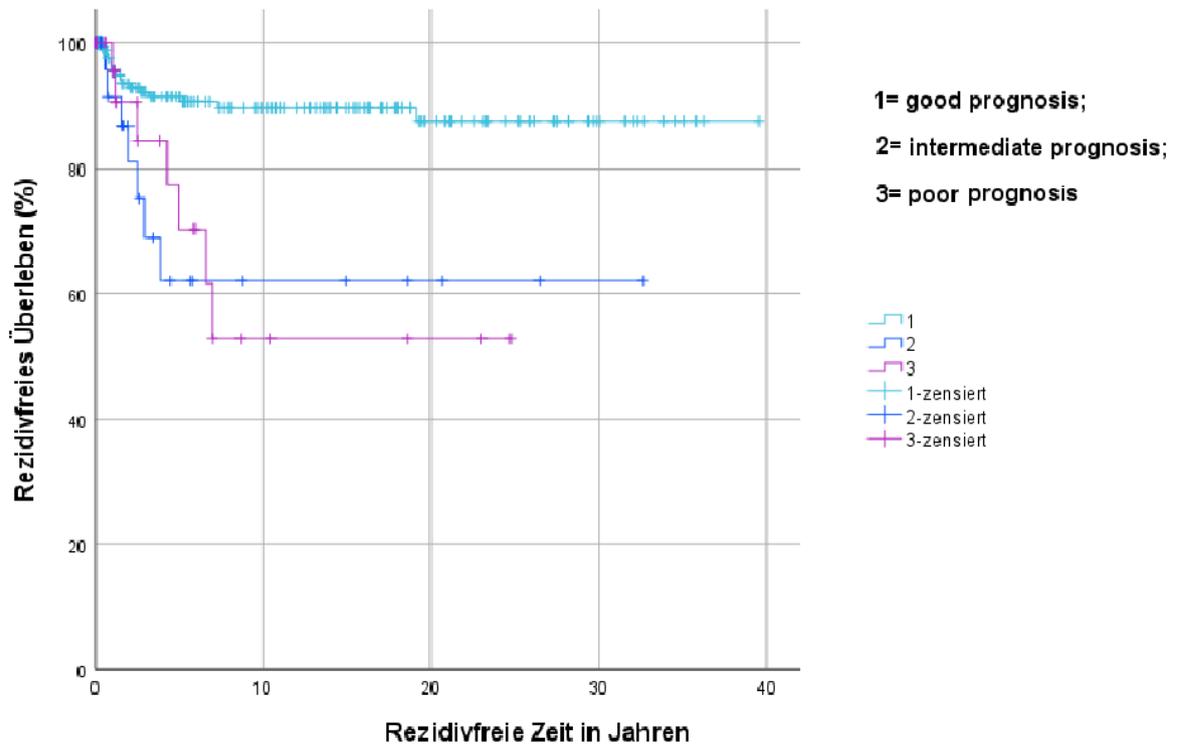
Seminom

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	334	321	321	321	321

Nicht-Seminom

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	430	401	399	399	-

Abbildung 34: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das rezidivfreie Überleben aller Patienten mit einem Hodentumor unterschieden nach den Tumorarten Seminom und Nicht-Seminom mit den Patients at Risk



good prognosis

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	221	206	205	205	-

intermediate prognosis

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	32	25	25	25	-

poor prognosis

Zeit in Jahren	0	10	20	30	40
noch lebende Patienten	26	21	21	-	-

Abbildung 35: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das rezidivfreie Überleben aller Patienten mit einem Hodentumor unterschieden nach den Prognosegruppen mit den Patients at Risk

5 Diskussion

5.1 Epidemiologische Daten

Die Daten der hier vorgestellten Arbeit belegen, dass die Zahl der Hodentumore über den Untersuchungszeitraum von 43 Jahren leicht gesunken ist. Dies widerspricht sowohl der gestiegenen Inzidenz im gesamtdeutschen Raum als auch im Saarland (3, 17). Laut Brandt et al. blieb die Inzidenz in Deutschland auf einem stabilen Niveau, jedoch mit deutlichen regionalen Unterschieden bezüglich der Inzidenzrate (IRR) (4). Nach einer Untersuchung von Znaor et al. waren 2010 21% aller Patienten mit testikulären Keimzelltumoren deutscher Herkunft (58). Die am Universitätsklinikum des Saarlandes gesunkene Fallzahl entgegen der weltweit steigenden Inzidenz an Hodentumoren ist bedingt durch die sich wandelnde Versorgungsstruktur im Umland und betrifft vor allem Patienten im metastasierten Stadium ihrer Erkrankung.

Weltweit stieg die Inzidenz der testikulären Keimzelltumore in 22 von 41 untersuchten Ländern (17). Prognostisch wird sie auch bis zum Jahr 2035 ansteigen. So sagen Znaor et al. 2019 einen Anstieg diagnostizierter Hodentumore in 20 von 28 untersuchten Ländern voraus (58). Auch einer japanischen Studie zufolge stiegen die reinen Fallzahlen in einem Zeitraum von 1980 bis 2019 kontinuierlich an (55). Weltweit kam es zu einem Anstieg der diagnostizierten Fälle von etwas mehr als 51.000 im Jahr 2005 auf mehr als 72.000 im Jahr 2015. Dies entspricht einer reinen Zunahme der Fallzahl von 40%, die jedoch nicht den enormen Bevölkerungsanstieg weltweit berücksichtigt. Wird das weltweite Bevölkerungswachstum miteinbezogen, so entspricht dies einer Steigerung der Inzidenz von 24,4% (14).

In der Gesamtpopulation überwogen die Nicht-Seminome mit 57,1%, was auch durch die Länge des Untersuchungszeitraumes bedingt ist. In einer Untersuchung von Rothermund et al. wurden in der Schweiz, Deutschland und Österreich in 3 Jahren (2014 bis 2017) 299 Patienten untersucht. Dabei überwogen die Seminome mit 64,2% (43). Dies deckt sich insofern mit der Untersuchung des Homburger Patientenkollektivs, als dass in Periode 4 der Anteil der Seminome ähnlich hoch war.

An der Universitätsklinik des Saarlandes kam es zu einem leichten Anstieg der Seminome. Die Zahl der erhobenen Nicht-Seminome sank sowohl prozentual im Verhältnis zu allen Hodentumoren als auch in der reinen Anzahl.

Der Anstieg der Seminome entspricht teilweise den internationalen Ergebnissen von einer steigenden Inzidenz dieser Tumorart (17, 42, 44). Vergleicht man isoliert die Verteilung in der letzten Untersuchungsperiode mit der Verteilung in Deutschland (Krebsregisterdaten 2015 bis 2016 (26)), so fällt auf, dass der Anteil der reinen Seminome ähnlich ist (62% bei den Krebsregisterdaten vs. 60% im Patientenkollektiv 2008 bis 2017).

Ruf et al. beschreiben dies als eine Verschiebung der Nicht-Seminome hin zu den Seminomen („histological subtype shift“) (44). Dies kann mit dem zunehmenden Einfluss von Toxinen wie z.B. polychlorierten Biphenylen oder auch Ernährungsfaktoren zusammenhängen. Dieser Zusammenhang ist jedoch noch nicht bewiesen und Gegenstand aktueller Forschungen. Auch Zarka et al. sehen in ihrer Untersuchung der Herault Tumor Register (RTH) - Daten in Frankreich einen steigenden Anteil der Seminome (57). Heinzlbecker et al. führten die steigende Zahl an Seminomen auf verbesserte Untersuchungsmethoden und eine zunehmende Rolle genetischer Faktoren zurück (15).

Nach der Untersuchung von Znaor et al. ist eine Stabilisierung der Fallzahlen in Europa mit der zunehmenden Immigration aus Ländern mit niedrigen Inzidenzen zu erklären (58). Laut Brandt et al. stabilisierten sich die Inzidenzen von Seminomen und Nicht-Seminomen im Zeitraum 2003 bis 2014, was der Beginn einer Plateauphase für testikuläre Keimzelltumore darstellen könnte (4).

Wird das durchschnittliche Erkrankungsalter aller Patienten über vier Perioden miteinander verglichen, fällt ein kontinuierlicher Anstieg des Mittelwertes von 30,1 Jahren in der ersten Periode auf 37,9 Jahre in der vierten Periode auf. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Ruf et al. 2014. Hier wurde ein kontinuierlicher Anstieg des durchschnittlichen Erkrankungsalters bei allen Hodentumoren über mehr als zwei Jahrzehnte nachgewiesen (44). Laut Yamashita et al. stieg der Anteil der über 40-Jährigen bei Erstdiagnose signifikant an. Auch in dieser Studie stieg das durchschnittliche Erkrankungsalter im Gesamtkollektiv an (55).

Die erhobenen Daten zeigen einen deutlichen Unterschied in der Altersverteilung bei Seminomen und Nicht-Seminomen bei den 814 Patienten des Gesamtkollektivs. Dies deckt sich mit der Erhebung des Erkrankungsalters des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts von Bertz et al. (3). Diese unterschiedliche Altersverteilung ist seit langem bekannt und hinreichend belegt.

Das durchschnittliche Alter lag bei den Seminomen bei 38,1 Jahren, bei den Nicht-Seminomen bei 29,1 Jahren. Auch dies stimmt nahezu mit den Ergebnissen des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts, nach denen ein Seminom durchschnittlich 10 Jahre später als das Nicht-Seminom auftritt (3). Kier et al. kommt 2017 zu ähnlichen Ergebnissen in Dänemark. Hier lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei den Seminom-Patienten bei 40,5 Jahren, das Alter der Patienten mit einem Nicht-Seminom bei 29,7 Jahren (25). Drevinskaite et al. kommen in ihrer Untersuchung über den Zeitraum 1998 bis 2013 zu einer Darstellung mit einer ähnlichen Verteilung des Erkrankungsalters bei beiden Tumorarten (12).

Wird die Entwicklung des Diagnosealters im gesamten Untersuchungszeitraum nochmal getrennt nach Seminomen und Nicht-Seminomen beurteilt, fällt eine insgesamt steigende Tendenz bei beiden Tumorarten auf. In der Untersuchung von Ruf et al. zeigte sich, dass das

mediane Erkrankungsalter im Zeitraum von 1976 bis 2010 von 28 auf 36 Jahre stieg (44). In einer Untersuchung von Kudjawu et al. zeigte sich im Untersuchungszeitraum 2000 bis 2014 ein Anstieg des durchschnittlichen Erkrankungsalters aller Patienten (28). Bei Yamashita et al. fällt der Anstieg des durchschnittlichen Diagnosealters bei beiden Tumorentitäten auf (55).

5.2 Klinisch-pathologische Parameter

Bei der Betrachtung der einzelnen histologischen Teilentitäten der Nicht-Seminome fiel ein großer Anteil an reinen Teratomen auf. Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass sich das Vorkommen der reinen Teratome auf die erste Periode konzentrierte. Im Laufe dieser ersten Periode wurde auch die histologische Klassifikation der Nicht-Seminome angepasst.

In der auch in Deutschland angewendeten britischen Klassifikation der Nicht-Seminome von 1976 von Pugh werden Teratome zunächst in eine differenzierte, eine intermediäre, eine undifferenzierte (embryonale) und eine trophoblastische Form unterschieden (40, 41). In der anschließend angewandten histologischen WHO-Klassifikation von 1977, die in leicht veränderter Form auch noch heute verwendet wird, werden Teratome, Embryonal-, Polyembryonal-, Chorionkarzinome und Dottersacktumore unterschieden (41). Die Klassifikation von Pugh aus dem Jahre 1976 wurde noch bis ungefähr Mitte der 1980er Jahre an der Universitätsklinik des Saarlandes angewandt. Aus diesem Grund ist der Anteil reiner Teratome in der ersten Periode mit 59% relativ hoch.

Zunächst wurden das Vorkommen der T-Stadien T1, T2 und T3 bei den bereits angewandten 4 Perioden von 1975 bis 2017 verglichen. Dabei konnte bei der Betrachtung der Perioden 2 (1988 bis 1997) und 3 (1998 bis 2007) ein statistisch hochsignifikanter Anstieg des Stadium T2 festgestellt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus den Untersuchungen von Heinzelbecker et al., nach denen seminomatöse Keimzelltumore im Stadium T2 zugunsten derer im Stadium T1 stark zugenommen haben (20). Einer weiteren Untersuchung von Heinzelbecker et al. zufolge kam es bei einer Kohorte von Patienten mit einem Nicht-Seminom ebenfalls zur Zunahme des T2-Stadiums im Zeitraum 1987 bis 2007, die Stadien T1 und T3 wurden dagegen seltener diagnostiziert (14).

Diese Verschiebung hin zum pathologischen Stadium T2 hängt höchstwahrscheinlich mit der Veränderung der histologischen Klassifikation von 1997 zusammen. Danach wurde der Tumor bei Nachweis einer Gefäßinvasion in das Stadium T2 eingeteilt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Heinzelbecker et al. (20).

Der Parameter ‚mittlerer Tumordurchmesser‘ betrug für das Gesamtkollektiv 3,76 cm. Rothermund et al. kamen mit einem Median von 3,5 cm bei ihren Untersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen (43).

Um die Entwicklung der Tumorgöße im zeitlichen Verlauf zu untersuchen, wurden die Parameter ‚größter Durchmesser‘ und ‚Volumen‘ in den verschiedenen Perioden miteinander

verglichen. Dabei konnte im Periodenvergleich weder für den Tumordurchmesser noch für das Volumen eine Veränderung im signifikanten Bereich nachgewiesen werden.

Dies widerspricht den Daten von Heinzlbecker et al., nach denen der durchschnittliche Durchmesser bei der Tumorart Seminom im Verlauf von 15 Jahren (Zeitraum 1987 bis 2001) kontinuierlich gefallen ist (20). Auch bei den Nicht-Seminomen war es bei einer Untersuchung aus dem Jahre 2013 von Heinzlbecker et al. zu einem leichten Rückgang des Tumordurchmessers im Vergleich der ersten (1987 bis 1991) zur letzten Periode (2002 bis 2007) gekommen (19). Bei der Untersuchung einer europäischen Population von Znaor et al. aus dem Jahr 2019 wurde die Entwicklung des Tumordurchmessers über verschiedene Perioden betrachtet. Hier kam es ebenfalls zu einem Rückgang in der Entwicklung des Durchmessers (58).

Neben den Tumorstadien T1 bis T3 wurde auch die Entwicklung der klinischen Stadien CS1 bis CS3 im zeitlichen Verlauf untersucht. Dabei wurde sowohl eine Untersuchung aller Tumore als auch eine getrennte Betrachtung für Seminome und Nicht-Seminome vorgenommen. Dies beinhaltet jeweils einen Vergleich über alle Perioden als auch zwischen zwei bestimmten einzelnen Perioden.

Daraus kann ausschließlich beim Vergleich der Perioden 1 (1975 bis 1987) und 3 (1998 bis 2007) bei der Tumorart Nicht-Seminom eine statistisch nachweisbare Zunahme des klinischen Stadiums CS1 abgeleitet werden. Auch bei den Untersuchungen von Heinzlbecker et al. 2011 zu den Seminomen (20) und 2013 zu den Nicht-Seminomen (19) kam es im zeitlichen Verlauf zu einer Zunahme des klinischen Stadiums I (CS1).

In einer US-amerikanischen Studie mit einer Gesamtpopulation von über 48.000 Probanden konnte belegt werden, dass ein niedriger sozioökonomischer Status, bedingt z.B. durch fehlenden Schulabschluss oder eine nicht vorhandene Krankenversicherung, ein Prädiktor für eine Diagnose im Spätstadium sind (31).

Ebenfalls wurde die Entwicklung der Prognosegruppen good, intermediate und poor im Untersuchungszeitraum betrachtet. Dabei konnte bei den Seminomen weder eine Veränderung der Prognosegruppen beim Vergleich aller Perioden noch beim Vergleich zwei bestimmter Perioden festgestellt werden.

Dagegen ergaben sich bei den Nicht-Seminomen statistisch-nachweisbare Veränderungen. So ergab die Betrachtung aller vier Perioden und der Vergleich der Perioden 3 und 4 eine Veränderung der Prognosegruppen im statistisch nachweisbaren Bereich. Während in zunächst in den ersten drei Perioden die Prognosegruppe ‚good‘ zunehmend an Bedeutung gewann, wurden in der letzten Periode bei den Nicht-Seminomen 17% der Gruppe ‚intermediate‘ und 33% der Gruppe ‚poor‘ zugeordnet. In den Untersuchungen von Heinzlbecker et al. konnten Veränderungen im signifikanten Bereich ebenfalls nur bei der Entität der Nicht-Seminome festgestellt werden. In einer vergleichenden Untersuchung von

Yamashita et al. konnte bei Seminomen und Nicht-Seminomen eine kontinuierliche Zunahme der Prognosegruppe ‚good‘ über den gesamten Untersuchungszeitraum nachgewiesen werden.

Eine Korrelation von Tumormarkern und Tumorentität wurde bereits von Smith et al. 2018 nachgewiesen. Auch in dieser Untersuchung war beim histopathologischen Nachweis eines Chorionkarzinomes präoperativ ein erhöhtes β -HCG im Blut nachweisbar. Ein weniger starker Zusammenhang bestand zwischen einem präoperativ erhöhten AFP und dem pathologischen Befund eines Dottersacktumors als Teil eines Nicht-Seminoms (50).

5.3 Veränderung der adjuvanten Therapiemodalitäten

Zuletzt wurden die adjuvant angewandten Therapieregime über die vier Perioden miteinander verglichen. Dabei wurde bei der Behandlung der Seminome die Strahlentherapie in den Perioden 3 und 4 von der Surveillance und der Chemotherapie abgelöst. Besonders die Ablösung der Strahlentherapie durch die Surveillance spiegelt sich in den Untersuchungen von Leveridge et al. wider, die in den Jahren 2000 bis 2010 in der kanadischen Provinz Ontario durchgeführt wurde (32).

Bei den Nicht-Seminomen waren die Zunahme der Chemotherapie sowie der Surveillance als adjuvante Therapieformen und eine Abnahme der angewandten Strahlentherapien und Retroperitonealen Lymphadenektomien (RLA) ähnlich der von Heinzelbecker et al. in den Jahren 1987 bis 2007 durchgeführten Studie. Die Autoren führten die Zunahme der Therapieform Surveillance in ihrem Patientenkollektiv auf eine Zunahme des klinischen Stadiums CS 1 zurück (15).

Dieser Wandel der angewandten Therapieregime ist zum einen die Folge des Rückgangs fortgeschrittener Stadien, aber auch der Erkennung therapieassoziiierter Folgeerkrankungen. Bei einer Untersuchung von Azizi et al., welche den Zeitraum 2004 bis 2014 untersuchten, wurde in den USA die Strahlentherapie deshalb weitgehend von der Surveillance und der Chemotherapie abgelöst (2). Zunehmend setzte sich in den letzten Jahren die Erkenntnis durch, dass die adjuvante Therapieform noch stärker mit den Risiken für therapieassoziierten Folgeerkrankungen abgewogen werden muss (29, 45).

Beispielsweise sind beim klinischen Stadium 2 des Seminoms die Heilungsraten zwar optimal, die Nebenwirkungen der bislang empfohlenen Therapie durch Zweitmalignome und kardiovaskuläre Erkrankungen aber unverhältnismäßig hoch (27).

Laut Smith et al. sind die kardiovaskulären Erkrankungen dabei zum einen durch ein vermehrtes Auftreten des metabolischen Syndroms bedingt, aber auch durch eine erhöhte Labilität der Blutgefäße. Der gleichen Studie zufolge haben Patienten, welche eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten haben, ein 60-100% höheres Risiko für das Erkranken an einem Sekundärmalignom, verglichen mit alleiniger Radio- oder Chemotherapie. Nach Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung ist das Risiko für ein Zweitmalignom nach kombinierter

Radiochemotherapie um 200% erhöht (50). Laut Groot et al. haben Patienten mit einem gonadalen Keimzelltumor ein 1,8-faches Risiko für ein Sekundärmalignom, sofern sie eine Strahlen- oder Chemotherapie erhalten haben (16).

Laut Nappi et al. wurde die Surveillance zunehmend anderen Therapieformen wie der Chemo- oder Radiotherapie vorgezogen (34). Dies betraf zunehmend Patienten mit niedrigem Risiko für eine Metastasierung. Laut den Autoren konnte so eine Übertherapie, welche das Auftreten von Erkrankungen als von Folge von Langzeittoxizitäten begünstigen, bei 85% statt 50% der Patienten vermieden werden. Dies betrifft vor allem Patienten ohne Rezidivrisiko, welche von einer adjuvanten Radio- oder Chemotherapie keinen nachweislichen Überlebensvorteil gehabt hätten. In der Konsequenz senkt die Durchführung einer Surveillance das Risiko auftretender Sekundärmalignome und Erkrankungen als Folge von angewendeten Chemotherapien. Die Anwendung einer Platin-basierten Chemotherapie kann auf Patienten mit einem Rezidiv ihres Keimzelltumors reduziert werden. Vor allem bei Seminomen und Nicht-Seminomen im CS 1 mit niedrigem Risiko für eine Metastasierung ist die Surveillance die bevorzugte Therapieform. Bei Hochrisiko-Patienten mit einem Nicht-Seminom im CS 1 wird die Anwendung von Surveillance und Chemotherapie noch immer kontrovers diskutiert (34).

Um die Heilungsraten zu maximieren und die Langzeitkomplikationen zu minimieren, zählt auch die frühzeitige und angemessene Therapie als wichtigste Maßnahme (49).

5.4 Überlebenszeitanalysen

Von den 814 Patienten, die im Untersuchungszeitraum in die klinische Datenbank aufgenommen wurden, lebten 5 Jahre nach dem Ende der Behandlung noch 787 Patienten. Dies entspricht einer relativen Überlebensrate von 96,7%. Nach 10 Jahren betrug diese Überlebensrate 95,6% bei noch 778 lebenden Patienten. Dies entspricht den Überlebensraten aktueller Studien zu testikulären Keimzelltumoren. So kommen Bertz et al. 2017 zu Überlebensraten von 96% bzw. 95% nach 5 bzw. 10 Jahren (3). Leveridge et al. beschrieben 2018 mit 97% bzw. 96% als 5- und 10-Jahresüberlebensrate in der Gesamtpopulation etwas bessere Raten für das Gesamtüberleben (32). Coleman et al. beschrieben in der EURO CARE-3 Studie von 2003 eine Überlebensrate von über 90% am Ende des 20. Jahrhunderts im gesamten europäischen Raum. In Estland lag die Überlebensrate allerdings nur bei 65%. Diese unterschiedlichen Überlebensraten basieren auf den national unterschiedlichen Verfügbarkeiten Platin-basierter Chemotherapien (7).

In einer Studie von Hemminki et al. konnte belegt werden, dass durch Optimierung der diagnostischen Methoden Tumore vieler Entitäten in früheren Stadien entdeckt werden (21). Durch die optimierte Diagnostik konnten die Überlebensraten dieser Tumorentitäten stetig verbessert werden. Im Vergleich sind die Überlebensraten in westlichen, wohlhabenderen Ländern deutlich höher als in Afrika, Asien, Süd- und Mittelamerika. Belegt werden konnte dies in einer Studie von Park et al. Laut den Autoren lagen die Überlebensraten in wohlhabenderen

Ländern bei 95%, in den zweitgenannten Kontinenten bei lediglich 80% (38). Diese unterschiedliche Mortalität ist bedingt durch die verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, welche in den jeweiligen Regionen verfügbar sind.

In einem weiteren Schritt wurde das Gesamtüberleben auf verschiedene Einflussfaktoren untersucht. Dazu gehörten das Lebensalter, die Tumorart, die verschiedenen klinischen Stadien, die Prognosegruppen, Perioden, in denen die Primär-Operation stattgefunden hat und die adjuvante Therapieform.

Bezüglich des unterschiedlichen Überlebens der Patienten verschiedener Perioden muss jedoch beachtet werden, dass sich die Nachbeobachtungszeit der Perioden 1 und 2 um 10 Jahre unterscheidet. Die erhobenen unterschiedlichen Überlebenszeiten sind vor allem auf das bedeutend schlechtere Überleben der Nicht-Seminom-Patienten in der ersten Periode zurückzuführen.

Beim Vergleich des Gesamtüberlebens nach 4 Perioden haben Patienten der ersten Periode ein signifikant schlechteres Überleben als solche der drei darauffolgenden. Dies deckt sich mit der Untersuchung von Yamashita et al., in der ebenfalls die Patienten der ersten Periode von 1980 bis 1989 die schlechteren Überlebensraten aufwiesen (55).

Teilt man die Gruppen der Seminom- und Nicht-Seminom-Patienten bezüglich ihres Erkrankungsalters in jeweils zwei Gruppen auf, so zeigt sich, dass Patienten in der jeweils älteren Gruppe über schlechtere Überlebensraten verfügen als Patienten jüngeren Alters. Dieses Ergebnis deckt sich teilweise mit der Literatur. Terbuch et al. sieht weder ein erhöhtes Risiko für eine Progression bei älteren Patienten noch ein schlechteres Outcome bei älteren Patienten mit Metastasen (51). Dagegen kommt Miller et al. in seiner Studie zum Schluss, dass Patienten über 40 Jahre ein höheres Rezidivrisiko haben und über eine höhere tumorassoziierte Mortalität verfügen (33).

Dal Maso et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die Überlebensraten sinken, je älter die untersuchte Gruppe des Gesamtkollektivs ist (9). Auch Rolevich et al. sieht bei Patienten ab einem Alter von 55 Jahren eine kürzere Überlebenszeit als bei jüngeren Patienten (42), auch wenn hier nur 1-Jahres- und 5-Jahreszeiträume nachbetrachtet wurden. Fosså et al. sehen ebenfalls eine erhöhte Mortalität in der Gruppe der über 40-Jährigen (13). Coleman et al. zeigten in der Studie EURO CARE-3, dass die Überlebensraten von 95% in der Gruppe der 55-64-Jährigen stark abfallen auf bis zu 40% in der Gruppe der 65-74-Jährigen (7). Wu et al. kamen in einer Untersuchung an einer US-amerikanischen Kohorte zu dem Schluss, dass Patienten über 39 Jahre die geringsten Überlebensraten hatten. Dies galt sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch nach Differenzierung in Seminom- und Nicht-Seminom-Patienten (54). Terbuch et al. führt das schlechtere Outcome der Patienten über 40 Jahre auf eine schlechtere Verträglichkeit adjuvanter Therapieformen, vermehrt vorhandene Komorbiditäten und eine generell schlechtere Leistungsfähigkeit zurück (51). In einer Untersuchung von

Yamashita et al. waren dagegen die Überlebensraten der Patienten über 40 und der 15- bis 39-Jährigen vergleichbar (55).

Bei der Untersuchung des Einflussfaktors ‚Tumorart‘ haben Patienten mit einem Nicht-Seminom in der Nachbeobachtungszeit eine kürzere Überlebenszeit als Seminom-Patienten. Auch dies deckt sich mit der aktuellen Literatur. Rolevich et al. sieht über alle 3 untersuchten Perioden eine verkürzte Überlebenszeit bei Nicht-Seminom-Patienten (42). Auch Scheiden et al. sieht bei einem Gesamtkollektiv von 397 Patienten in Luxemburg eine bessere Überlebenszeit bei Patienten mit einem reinen Seminom als bei solchen mit nicht-seminomatösem Mischtumoren oder reinen Teratomen und Dottersacktumoren (47). Auch Wu et al. kommen bei ihrer Untersuchung eines US-amerikanischen Kollektivs zu dem Schluss, dass Patienten mit einem Nicht-Seminom über ein schlechteres Outcome verfügen (54).

Unterscheidet man die Überlebenszeit nach den erhobenen klinischen Stadien, so haben die Patienten mit einem Hodentumor im Stadium CS3 in den ersten 30 Jahren die geringste Überlebensrate, während die Patienten in den Stadien CS1 und CS2 im gleichen Zeitraum nahezu gleiche Überlebensraten haben. Betrachtet man diese Überlebenszeitanalysen außerdem getrennt nach den Tumorarten Seminom und Nicht-Seminom, zeigen sich für Seminom-Patienten nach 20 Jahren schlechtere Überlebensraten für das Stadium CS2 als für CS3. Bei den Patienten mit einem Nicht-Seminom verlaufen die Überlebenskurven der Stadien CS1 und CS2 in den ersten 30 Jahren der Nachbeobachtung nahezu parallel. Danach kommt es zu einem stärkeren Abbrechen der Kurven für das Stadium CS2. Dabei kommen sowohl bei Patienten mit Seminom als auch Nicht-Seminom die verbesserten Akuttherapien, aber auch die Auswirkungen der Langzeittoxizitäten von Chemo- oder Strahlentherapie in fortgeschrittenen Stadien zum Tragen (23). Zu diesen Auswirkungen gehören das Erkranken an Zweitmalignomen genauso wie eine eingeschränkte Nieren- und Lungenfunktion (18, 23). Werden die Überlebenszeiten nach Prognosegruppen unterschieden, so fällt bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs auf, dass die Patienten mit good-prognosis in der Langzeitbetrachtung ein schlechteres Outcome haben, als solche mit intermediate-prognosis. In einer Analyse von Hentrich et al. aus dem Jahr 2021 wurde ein Patientenkollektiv mit ausschließlich metastasierten Keimzelltumoren untersucht. In einem Follow-up-Zeitraum von maximal 12 Jahren verliefen die Überlebenskurven der Patienten aus den Prognosegruppen ‚good‘ und ‚intermediate‘ nahezu parallel (22). In einer Untersuchung von Yamashita et al. verfügten die Patienten der Prognosegruppe ‚poor‘ über die schlechtesten Überlebensraten. Beachtet werden muss dabei, dass der Follow-up-Zeitraum auf 120 Monate begrenzt war (55). Ebenfalls wurde die Art der adjuvanten Therapie als Einflussfaktor auf die Überlebenszeit untersucht. Hierbei ergaben sich weder bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs noch bei getrennter Betrachtung von Seminomen und Nicht-Seminomen statistisch signifikante Unterschiede.

Eine kürzere Überlebenszeit ist dagegen bei den Nicht-Seminomen in der Literatur hinreichend belegt (46, 47). In anderen Studien lag das Überleben von Patienten, welche in spezialisierten Zentren behandelt wurden, bei bis zu 98% unabhängig von der adjuvanten Therapieform (15). Laut Krege et al. sind die zunehmend besseren Überlebensraten auch auf die multimodalen Therapieansätze in interdisziplinär durchgeführten Studien zurückzuführen (27).

Die im Vergleich mit anderen Tumorentitäten längere Lebensdauer nach abgeschlossener Therapie und die höhere Überlebensrate bedingen ein größeres Risiko, im Verlauf eine therapie-assoziierte Folgeerkrankung zu erleiden. Daher muss die adjuvante Therapieform sorgfältig mit den resultierenden Risiken durch Langzeittoxizitäten abgewogen werden.

Zusammenfassend haben testikuläre Keimzelltumore seit der Entwicklung Platin-basierter Chemotherapien in den 1970er Jahren Überlebensraten von über 90%.

5.5 Limitationen

Die retrospektive Datenerhebung stellt die Hauptlimitation dieser Arbeit dar. Die bereits bestehende Datenbank mit Hodentumorpatienten wurde um einige Variablen und Dekaden erweitert. Es handelt sich um eine unizentrische Studie, bei der keine referenzpathologischen Befunde erhoben werden konnten. Während des Untersuchungszeitraumes wurden die histopathologischen Befunde von unterschiedlichen Pathologen erhoben, die TNM-Klassifikation und die pathologische Klassifikation der Nicht-Seminome haben sich teilweise mehrfach geändert. Die Follow-up-Zeiträume sind nicht einheitlich, auch die Nachsorge fand an unterschiedlichen Institutionen statt.

5.6 Schlussfolgerung

Auf Grundlage der hier vorgestellten Daten, nimmt die Gesamtzahl der Hodentumorpatienten ab und immer mehr Patienten werden in frühen, nicht-metastasierten Stadien diagnostiziert. Diese Beobachtungen gepaart mit den in den vergangenen Jahren publizierten Daten zu mortalitätsassoziierten Langzeittoxizitäten der Therapie, haben vor dem Hintergrund der Therapielastreduktion, zur Stärkung der Surveillance als primäre Behandlungsoption geführt. In Anbetracht der Beobachtung, dass die Hodentumorpatienten heute bei Erstdiagnose älter sind als noch in den vergangenen Jahrzehnten, gewinnt die Therapielastreduktion besonders in diesem Patientenkollektiv an zusätzlicher Bedeutung. Denn gerade bei älteren Patienten ist die Therapie mit einem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen assoziiert. Die hier vorgestellten Daten zeigen darüber hinaus, dass auch in metastasierten Stadien die Erkrankung heute besser heilbar ist als noch vor einigen Jahrzehnten.

6 Literaturverzeichnis

1. Ahmed KA, Wilder RB (2015) Stage IIA and IIB testicular seminoma treated postorchiectomy with radiation therapy versus other approaches: a population-based analysis of 241 patients. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol* 41(1): 78–85
2. Azizi M, Peyton CC, Boulware DC, Gilbert SM, Sexton WJ (2020) Primary tumor size thresholds in stage IA testicular seminoma: Implications for adjuvant therapy after orchiectomy and survival. *Urol Oncol* 38(1): 7.e9-7.e18
3. Bertz J, Buttmann-Schweiger N, Kraywinkel K (2017) Epidemiologie bösartiger Hodentumoren in Deutschland. *Onkol* 23(2): 90–96
4. Brandt MP, Gust KM, Bon D, Tsauro I, Thomas C, Neisius A, Haferkamp A, Herrmann E, Bartsch G (2019) Trend analysis and regional tumor incidence in Germany for testicular cancer between 2003 and 2014. *Andrology* 7(4): 408–414
5. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, Looijenga LHJ (2018) Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primer* 4(1): 29
6. Cohausz M (2013) Behandlungsergebnisse von Patienten mit nicht-seminomatösen Hodentumoren aus dem Universitätsklinikum des Saarlandes zwischen 1975 und 2005. Dissertation (Universität des Saarlandes, Homburg). Available at: <http://d-nb.info/gnd/1147209227> [Zugegriffen August 12, 2016]
7. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, Allemani C, Ciccolallo L, Santaquilani M, Berrino F, et al. (2003) EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 14 Suppl 5: v128-149
8. Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA (2010) A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the son. *Int J Epidemiol* 39(6): 1605–1618
9. Dal Maso L, Panato C, Guzzinati S, Serraino D, Francisci S, Botta L, Capocaccia R, Tavilla A, Gigli A, Crocetti E, et al. (2019) Prognosis and cure of long-term cancer survivors: A population-based estimation. *Cancer Med* doi:10.1002/cam4.2276
10. Dalgaard MD, Weinhold N, Edsgård D, Silver JD, Pers TH, Nielsen JE, Jørgensen N, Juul A, Gerds TA, Giwercman A, et al. (2012) A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation. *J Med Genet* 49(1): 58–65
11. Dieckmann K-P, Wilken S, Loy V, Matthies C, Kleinschmidt K, Bedke J, Martinschek A, Souchon R, Pichlmeier U, Kliesch S (2013) Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: a survey of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 24(5): 1332–1337

12. Drevinskaite M, Patasius A, Kincius M, Jievaltas M, Smailyte G (2019) A Population-Based Analysis of Incidence, Mortality, and Survival in Testicular Cancer Patients in Lithuania. *Med Kaunas Lith* 55(9) doi:10.3390/medicina55090552
13. Fosså SD, Cvancarova M, Chen L, Allan AL, Oldenburg J, Peterson DR, Travis LB (2011) Adverse prognostic factors for testicular cancer-specific survival: a population-based study of 27,948 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 29(8): 963–970
14. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, Dicker DJ, Chimed-Orchir O, Dandona R, et al. (2017) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 3(4): 524–548
15. Gnjiđić M, Vojnović Ž, Čonkaš M, Čabo FG, Belev B, Budisavljević A, Gilja I, Plavetić ND, Šeparović R, Vrbanec D (2016) [CANCER PATIENTS FOLLOW-UP – CROATIAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL GUIDELINES Part II: renal cell cancer, urinary bladder cancer, prostate cancer, testicular cancer]. *Lijec Vjesn* 138(7–8): 167–172
16. Groot HJ, Lubberts S, de Wit R, Witjes JA, Kerst JM, de Jong IJ, Groenewegen G, van den Eertwegh AJM, Poortmans PM, Klümpen H-J, et al. (2018) Risk of Solid Cancer After Treatment of Testicular Germ Cell Cancer in the Platinum Era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*: JCO2017774174
17. Gurney JK, Florio AA, Znaor A, Ferlay J, Laversanne M, Sarfati D, Bray F, McGlynn KA (2019) International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol* doi:10.1016/j.eururo.2019.07.002
18. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, Brydøy M, Oldenburg J, Dahl AA, Bremnes RM, Fosså SD (2012) Long-Term and Late Effects of Germ Cell Testicular Cancer Treatment and Implications for Follow-Up. *J Clin Oncol* 30(30): 3752–3763
19. Heinzlbecker J, Katzmarzik M, Weiss C, Trojan L, Michel MS, Haecker A (2011) Changes of Stage, Predictive Factors and Adjuvant Treatment Modalities in Seminomatous Testicular Cancer from 1987 to 2007 and Their Impact on the Status of Metastasis, Recurrence-Free and Overall Survival: A Single-Center Analysis. *Urol Int* 87(3): 282–287
20. Heinzlbecker J, Katzmarzik M, Weiss C, Trojan L, Haecker A (2013) During twenty years of Cisplatin-based therapy the face of nonseminomatous testicular germ cell tumors is still changing: an evaluation of presentation, management, predictive factors and survival. *Int Braz J Urol* 39(1): 10–21
21. Hemminki K, Försti A, Liska V, Kanerva A, Hemminki O, Hemminki A (2023) Long-term survival trends in solid cancers in the Nordic countries marking timing of improvements. *Int J Cancer* 152(9): 1837–1846

22. Hentrich M, Debole J, Jurinovic V, Gerl A (2021) Improved outcomes in metastatic germ cell cancer: results from a large cohort study. *J Cancer Res Clin Oncol* 147(2): 533–538
23. Hjelle LV, Gundersen POM, Hellesnes R, Sprauten M, Brydøy M, Tandstad T, Wilsgaard T, Fosså SD, Oldenburg J, Bremnes RM, et al. (2018) Long-term serum platinum changes and their association with cisplatin-related late effects in testicular cancer survivors. *Acta Oncol Stockh Swed*: 1–9
24. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P (2003) Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 170(1): 5–11
25. Kier MG, Lauritsen J, Mortensen MS, Bandak M, Andersen KK, Hansen MK, Agerbaek M, Holm NV, Dalton SO, Johansen C, et al. (2017) Prognostic Factors and Treatment Results After Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin in Germ Cell Cancer: A Population-based Study. *Eur Urol* 71(2): 290–298
26. Koch-Institut R Krebs in Deutschland | 2015/2016. 160
27. Krege S, Protzel C (2021) [Testicular and penile cancer-survival and quality of life : New guideline and network for second opinions]. *Urol Ausg A* 60(7): 847–853
28. Kudjawu YC, de Maria F, Beltzer N (2018) Trends in rates of inpatients treated for testicular cancer in France, 2000-2014. *Andrology* doi:10.1111/andr.12515
29. Laguna MP, Albers P, Algaba F, Tandstad T (2022) EAU Guidelines on Testicular Cancer Available at: <https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer/panel> [Zugegriffen Juli 30, 2022]
30. Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, Holmboe SA, Brinth L, Pors K, Skouby SO, Jørgensen N, Lindahl-Jacobsen R (2017) Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up. *Am J Epidemiol* 186(8): 910–917
31. Lerro CC, Robbins AS, Fedewa SA, Ward EM (2014) Disparities in stage at diagnosis among adults with testicular germ cell tumors in the National Cancer Data Base. *Urol Oncol* 32(1): 23.e15–21
32. Leveridge MJ, Siemens DR, Brennan K, Iazard JP, Karim S, An H, Mackillop WJ, Booth CM (2018) Temporal trends in management and outcomes of testicular cancer: A population-based study. *Cancer* 124(13): 2724–2732
33. Miller RE, Markt SC, O'Donnell E, Bernard B, Albiges LK, Beard C, Sweeney CJ (2017) Age ≥40 Years Is Associated with Adverse Outcome in Metastatic Germ Cell Cancer Despite Appropriate Intended Chemotherapy. *Eur Urol Focus* 3(6): 621–628
34. Nappi L, Nichols CR, Kollmannsberger CK (2017) New treatments for stage I testicular cancer. *Clin Adv Hematol Oncol HO* 15(8): 626–631

35. Nauman M, Leslie SW (2021) Nonseminomatous Testicular Tumors. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568754/> [Zugegriffen Mai 13, 2021]
36. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggener S (2015) Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol* 33(5): 623–631
37. Olesen IA, Andersson A-M, Aksglaede L, Skakkebaek NE, Rajpert-de Meyts E, Joergensen N, Juul A (2017) Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril* 107(1): 74-82.e7
38. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS (2018) Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)* 97(37): e12390
39. Patrikidou A, Cazzaniga W, Berney D, Boormans J, De Angst I, Di Nardo D, Fankhauser C, Fischer S, Gravina C, Gremmels H, et al. (2023) European Association of Urology Guidelines on Testicular Cancer: 2023 Update. *Eur Urol* 84(3): 289–301
40. Peckham M (1988) Testicular Cancer. *Acta Oncol* 27(4): 439–453
41. Pugh RCB, Parkinson C (1981) The origin and classification of testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 4 Suppl s4: 15–24
42. Rolevich A, Yaumenenka A, Borodin D, Semenov S, Artsiushkevich L, Polyakov S, Konoplia N, Krasny S (2019) Trends in incidence, mortality and survival of testicular cancer patients in Belarus. *Cent Eur J Urol* 72(4): 357–368
43. Rothermundt C, Thurneysen C, Cathomas R, Müller B, Mingrone W, Hirschi-Blickenstorfer A, Wehrhahn T, Ruf C, Rothschild S, Seifert B, et al. (2018) Baseline characteristics and patterns of care in testicular cancer patients: first data from the Swiss Austrian German Testicular Cancer Cohort Study (SAG TCCS). *Swiss Med Wkly* 148: w14640
44. Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann K-P (2014) Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* 32(1): 33.e1–6
45. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens. (2020) Available at: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren/> [Zugegriffen Juli 30, 2022]
46. Schaffar R, Pant S, Bouchardy C, Schubert H, Rapiti E (2019) Testicular cancer in Geneva, Switzerland, 1970-2012: incidence trends, survival and risk of second cancer. *BMC Urol* 19(1): 64
47. Scheiden R, Hein T, Wagener C, Kieffer N, Lamy S, Capesius C (2008) Testicular cancer in Luxembourg: incidence and outcome in relation to the different histo-pathological types (1980-2004). *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb* (4): 521–539

48. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijck M (2013) Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol* 5: 417–427
49. Shrem NS, Wood L, Hamilton RJ, Kuhathaas K, Czaykowski P, Roberts M, Matthew A, Izard JP, Chung P, Nappi L, et al. (2022) Testicular cancer survivorship: Long-term toxicity and management. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can* 16(8): 257–272
50. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE (2018) Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am* 102(2): 251–264
51. Terbuch A, Posch F, Bauernhofer T, Pichler M, Peinsith H, Szkandera J, Riedl J, Hutterer GC, Pummer K, Partl R, et al. (2019) Age as a Predictor of Treatment Outcome in Metastatic Testicular Germ Cell Tumors. *Anticancer Res* 39(10): 5589–5596
52. Vaz RM, Bordenali G, Bibancos M (2019) Testicular Cancer-Surgical Treatment. *Front Endocrinol* 10: 308
53. Winter C, Zengerling F, Busch J, Heinzlbecker J, Pfister D, Ruf C, Lackner J, Albers P, Kliesch S, Schmidt S, et al. (2022) How to classify, diagnose, treat and follow-up extragonadal germ cell tumors? A systematic review of available evidence. *World J Urol* doi:10.1007/s00345-022-04009-z
54. Wu J, Ji YB, Tang BW, Brown M, Wang BH, Du CL, Du JS, Wang XM, Cai LJ, Wu GY, et al. (2021) Assessment of Prognostic Factors of Racial Disparities in Testicular Germ Cell Tumor Survival in the United States (1992-2015). *Biomed Environ Sci BES* 34(2): 152–162
55. Yamashita S, Koyama J, Goto T, Fujii S, Yamada S, Kawasaki Y, Kawamorita N, Mitsuzuka K, Arai Y, Ito A (2020) Trends in Age and Histology of Testicular Cancer from 1980-2019: A Single-Center Study. *Tohoku J Exp Med* 252(3): 219–224
56. Yousif L, Hammer GP, Emrich K, Blettner M, Zeeb H (2013) Occupational risk factors for testicular cancer: a registry-based case-control study in Rhineland Palatinate-Germany. *Ger Med Sci GMS E-J* 11: Doc16
57. Zarka M, Tretarre B, Rebillard X, Murez T, Daures JP, Azria D, Serre I, Brel D, Ramay AS, Reis Borges R, et al. (2021) [Cancers of the external genital organs of male in Hérault: Results from the Hérault tumor register (RTH) over a period of 30 years (1987-2016)]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 31(5): 282–292
58. Znaor A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Laversanne M, Kuliš T, Gurney J, Sarfati D, McGlynn KA, Bray F (2019) Testicular cancer incidence predictions in Europe 2010-2035: a rising burden despite population ageing. *Int J Cancer* doi:10.1002/ijc.32810

7 Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
AUC	area under the curve
β -HCG	Humanes Choriongonadotropin, beta-Untereinheit
CS	clinical stadium (klinisches Stadium)
CT	Computertomographie
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Cooperative Group
L0	keine Lymphgefäßinvasion vorhanden
L1	Lymphgefäßinvasion vorhanden
LDH	Lactatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
nz	nicht zutreffend
P _{leb}	noch lebende Patienten
P _{ver}	bereits verstorbene Patienten
RLA	Retroperitoneale Lymphadenektomie
V0	keine Blutgefäßinvasion vorhanden
V1	Blutgefäßinvasion vorhanden
t _J	Zeit in Jahren
t _M	Zeit in Monaten

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschreibung des Patientenkollektivs	18
Tabelle 2: Tabellarischer Periodenvergleich des Durchschnittsalters aller Patienten mit einem Keimzelltumor.....	20
Tabelle 3: Tabellarischer Periodenvergleich des Durchschnittsalters von Seminom- und Nicht-Seminom-Patienten.....	20
Tabelle 4: Ergebnisse der post-hoc-Tests zum Vergleich des Lebensalters in 2 bestimmten Perioden	21
Tabelle 5: Tabellarischer Periodenvergleich der T-Stadien	22
Tabelle 6: Tabellarischer Periodenvergleich des maximalen Durchmessers und Volumens aller Keimzelltumore.....	23
Tabelle 7: Tabellarischer Periodenvergleich der klinischen Stadien aller Keimzelltumore	23
Tabelle 8: Tabellarischer Periodenvergleich der klinischen Stadien aller Seminome	24
Tabelle 9: Tabellarischer Periodenvergleich der klinischen Stadien aller Nicht-Seminome ..	25
Tabelle 10: Tabellarischer Periodenvergleich der Prognosegruppen aller Patienten mit einem metastasierten Keimzelltumor.....	26
Tabelle 11: Tabellarischer Periodenvergleich der Prognosegruppen von metastasierten Seminomen und Nicht-Seminomen.....	27
Tabelle 12: Tabellarischer Vergleich der Therapiemodalitäten bei allen Patienten mit einem Keimzelltumor.....	29
Tabelle 13: Einteilung der Patienten beider Tumorarten in Altersgruppen.....	38

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TNM-Klassifikation (aus S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens (47))	8
Abbildung 2: Prognostische Gruppeneinteilung (aus S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens (47))	9
Abbildung 3: Prognosegruppen (aus S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens (47))	9
Abbildung 4: Periodenvergleich mittels Kreisdiagramm zur Entwicklung der Patientenzahlen in Abhängigkeit der Tumorhistologie	19
Abbildung 5: Periodenvergleich zur Entwicklung der reinen Teratome	20
Abbildung 6: Periodenvergleich des Durchschnittsalters für Seminome und Nicht-Seminome mittels Boxplot	21
Abbildung 7: Periodenvergleich der T-Stadien mittels Kreisdiagramm aller Keimzelltumore	22
Abbildung 8: Periodenvergleich der klinischen Stadien mittels Kreisdiagramm bei allen Keimzelltumoren.....	24
Abbildung 9: Periodenvergleich der klinischen Stadien mittels Kreisdiagramm aller Seminome	25
Abbildung 10: Periodenvergleich der klinischen Stadien aller Nicht-Seminome mittels Kreisdiagramm	26
Abbildung 11: Periodenvergleich mittels Kreisdiagramm der Prognosegruppen aller Patienten mit einem Keimzelltumor.....	27
Abbildung 12: Periodenvergleich mittels Kreisdiagramm zur Verteilung der Prognosegruppen bei den Seminomen	28
Abbildung 13: Periodenvergleich mittels Kreisdiagramm zur Verteilung der Prognosegruppen bei den Nicht-Seminomen.....	28
Abbildung 14: Periodenvergleich der Therapiemodalitäten aller Seminome	29
Abbildung 15: Periodenvergleich der Therapiemodalitäten aller Nicht-Seminome	30
Abbildung 16: Unterschiedliche Verteilung des Erkrankungsalters bei Seminomen und Nicht-Seminomen	31
Abbildung 17: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier und Patients at risk für das Gesamtkollektiv	32
Abbildung 18: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach Perioden mit den Patients at Risk.....	33
Abbildung 19: Darstellung der Überlebenszeiten von Patienten der 1. und denen der übrigen 3 Perioden mit den Patients at Risk.....	34
Abbildung 20: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Seminom-Patienten unterschieden nach Perioden mit den Patients at Risk.....	35

Abbildung 21: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Nicht-Seminom-Patienten unterschieden nach Perioden mit den Patients at Risk	36
Abbildung 22: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach Altersgruppen mit den Patients at Risk.....	37
Abbildung 23: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach Altersgruppen für die Tumorart Seminom mit den Patients at Risk.....	38
Abbildung 24: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach Altersgruppen für die Tumorart Nicht-Seminom mit den Patients at Risk	39
Abbildung 25: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach Seminom und Nicht-Seminom mit den Patients at Risk.....	40
Abbildung 26: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach den klinischen Stadien CS1 bis CS3 mit den Patients at Risk.....	41
Abbildung 27: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach den klinischen Stadien CS1 bis CS3 für die Tumorart Seminom mit den Patients at Risk	42
Abbildung 28: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach den klinischen Stadien CS1 bis CS3 für die Tumorart Nicht-Seminom mit den Patients at Risk	43
Abbildung 29: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv unterschieden nach den Prognosegruppen mit den Patients at Risk	44
Abbildung 30: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Tumorart Seminom unterschieden nach den Prognosegruppen mit den Patients at Risk.....	45
Abbildung 31: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Tumorart Nicht-Seminom unterschieden nach den Prognosegruppen mit den Patients at Risk.....	46
Abbildung 32: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das rezidivfreie Überleben aller Patienten mit einem Hodentumor mit den Patients at Risk.....	48
Abbildung 33: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das rezidivfreie Überleben aller Patienten mit einem Hodentumor unterschieden nach den klinischen Stadien CS1 bis CS3 mit den Patients at Risk	49
Abbildung 34: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das rezidivfreie Überleben aller Patienten mit einem Hodentumor unterschieden nach den Tumorarten Seminom und Nicht-Seminom mit den Patients at Risk.....	50
Abbildung 35: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das rezidivfreie Überleben aller Patienten mit einem Hodentumor unterschieden nach den Prognosegruppen mit den Patients at Risk	51

10 Danksagung

Ich danke meinem Mann Jean-Claude, meiner Mutter Brigitte und meinen Töchtern Laura-Sophie und Ann-Celine, die mich in jeglicher Form bei dieser Arbeit unterstützt haben. Außerdem gilt mein Dank den Statistikern Dr. Gudrun Wagenpfeil und Frederic Klein, die mir die Welt der Statistik nähergebracht haben sowie Annegret Vogel für das Verleihen des orthographischen Feinschliffes dieser Arbeit. Nicht zuletzt gilt mein Dank Prof. Dr. Julia Heinzlbecker und Prof. Dr. Michael Stöckle für das Überlassen dieses Dissertationsthemas und die Betreuung dieser Arbeit.

11 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 18.04.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Stöckle

Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil