

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie

Direktor: Prof. Dr. med. R. Hofmann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen
und Marburg GmbH, Standort Marburg

Fehleranalyse der Diagnostik und Therapie testikulärer Keimzelltumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sandra Rossmann

aus Korbach

Marburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am 21. September 2006.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. A. Heidenreich

Korreferent: Prof. Dr. T. Kälble

2. Korreferent: Prof. Dr. R.-H. Ringert

Meinen Eltern in Liebe gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.2 Pathogenese der testikulären Keimzelltumoren	2
1.3 Pathologie	2
1.4 Diagnostik von Keimzelltumoren	3
1.5 Behandlung des Primärtumors und kontralaterale Hodenbiopsie.....	4
1.6 Radiologisches Staging	4
1.7 Tumormarker	5
1.8 Klinische Stadieneinteilung.....	6
1.8.1 Nichtseminomatöse Keimzelltumoren	8
1.8.2 Seminomatöse Keimzelltumoren	12
1.8.3 Residualtumorresektion	13
1.8.4 Systemische Salvagetherapie	14
2 Zielsetzung und Fragestellung der Studie.....	15
3 Patienten und Methoden	17
4 Ergebnisse.....	19

4.1	Erfassung der Patienten	19
4.2	Erkrankungsalter	19
4.3	Primärlokalisierung	19
4.4	Stadienverteilung.....	20
4.5	Histopathologische Einteilung	21
4.6	Primärtherapie	22
4.6.1	Stadieneinteilung Nichtseminome	22
4.6.2	Primärtherapie Nichtseminome im Stadium I	23
4.6.3	Primärtherapie Nichtseminome im Stadium IIA/B.....	24
4.6.4	Primärtherapie Nichtseminome im Stadium IIC/III	25
4.6.5	Primärtherapie Nichtseminome mit unklarer Einteilung	27
4.6.6	Primärtherapie extragonadaler KZT	27
4.6.7	Stadieneinteilung Seminome	29
4.6.8	Primärtherapie Seminome im Stadium I	29
4.6.9	Primärtherapie Seminome im Stadium IIA/B	30
4.6.10	Primärtherapie Seminome im Stadium IIC/III	31
4.7	Rezidive von KZT	33
4.7.1	Rezidiv und primäres Tumorstadium	34
4.7.2	Rezidivlokalisierung	34
4.7.3	Rezidivtherapie.....	35
4.7.4	Rezidivhistologie.....	38
4.7.5	Metachrone Zweittumoren.....	39
4.7.6	Zweittumor und primäres Tumorstadium	40
4.7.7	Vorbehandlung der metachronen Zweittumoren.....	40
4.7.8	Therapie der metachronen Zweittumoren.....	42
4.7.9	Histopathologie der Zweittumoren	43

4.8	Todesfälle von KZT-Patienten	43
4.9	Diagnostik- und Therapiefehleranalyse	46
4.9.1	Fehleranalyse der Primärdiagnostik	47
4.9.2	Fehleranalyse der Primärtherapie	48
4.9.3	Stadienspezifische Fehler der Primärtherapie	51
4.9.4	Zusammenhang zwischen Therapiefehler und Rezidiv	58
5	Diskussion	60
5.1	Erkrankungsalter und Inzidenz	62
5.2	Primärlokalisation	62
5.3	Stadienverteilung	63
5.4	Histopathologische Einteilung	63
5.5	Therapiefehler und Todesfälle von KZT-Patienten	63
5.6	Fehler der Primärdiagnostik	65
5.7	Fehler der Primärtherapie allgemein	66
5.8	Fehler der Primärtherapie beim Nichtseminom	69
5.8.1	Nichtseminom im klinischen Stadium I	69
5.8.2	Nichtseminom im klinischen Stadium IIA/B	71
5.8.3	Nichtseminom im klinischen Stadium IIC/III	74
5.9	Fehler der Primärtherapie beim Seminom	77
5.9.1	Seminom im klinischen Stadium I	77
5.9.2	Seminom im klinischen Stadium IIA/B	82
5.9.3	Seminom im klinischen Stadium IIC/III	82
5.10	Rezidive von KZT	85
5.10.1	Rezidiv und primäres Tumorstadium	86
5.10.2	Rezidivlokalisation	87
5.10.3	Primäre Histologie der Rezidivpatienten	88

5.10.4 Rezidive und Therapiefehler.....	89
5.11 Metachrone Zweittumoren.....	90
5.11.1 Zweittumor und primäres Tumorstadium.....	91
5.11.2 Vorbehandlung der metachronen Zweittumoren.....	91
5.11.3 Therapie der metachronen Zweittumoren.....	92
5.11.4 Histologie der Zweittumoren.....	94
6 Zusammenfassung	95
7 Anhang.....	97
7.1 Katalog zur Fehleranalyse bei der Keimzelltumorthherapie	97
7.2 Nachsorge-Fragebogen.....	100
8 Literaturverzeichnis	102
Verzeichnis akademischer Lehrer	XII
Danksagung.....	XIII

Die in den Tabellen und Abbildungen wiedergegebenen Summen unterliegen Rundungsdifferenzen.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Histopathologische Verteilung der KZT	21
Abb. 2:	Primärtherapie Nichtseminome im Stadium I	24
Abb. 3:	Primärtherapie Nichtseminome im Stadium IIA/B.....	25
Abb. 4:	Primärtherapie Nichtseminome im Stadium IIC/III	27
Abb. 5:	Primärtherapie extragonadaler Keimzelltumoren	28
Abb. 6:	Primärtherapie Seminome im Stadium I	30
Abb. 7:	Primärtherapie Seminome im Stadium IIA/B	31
Abb. 8:	Primärtherapie Seminome im Stadium IIC/III	32
Abb. 9:	Histopathologische Verteilung der Rezidive	38
Abb. 10:	Therapie der metachronen Zweittumoren.....	42
Abb. 11:	Histopathologische Verteilung der Zweittumoren	43

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	WHO-Klassifikation der Keimzelltumoren.....	3
Tab. 2:	Lugano-Klassifikation der Keimzelltumoren	6
Tab. 3:	IGCCCG-Klassifikation der Keimzelltumoren; Prognose-Definition der International Germ Cell Cancer Collaborative Group	7
Tab. 4:	Klinische Stadienverteilung der KZT.....	20
Tab. 5:	Verteilung der Nichtseminome	22
Tab. 6:	Klinische Stadienverteilung der Nichtseminome.....	23
Tab. 7:	Einteilung der Rezidive.....	33
Tab. 8:	Rezidiv und primäres Tumorstadium	34
Tab. 9:	Topographie der Rezidive	35
Tab. 10:	Verteilung der Nichtseminome unter den Rezidiven.....	38
Tab. 11:	Einteilung der metachronen Zweittumoren	39
Tab. 12:	Zweittumor und primäres Tumorstadium	40
Tab. 13:	Rezidivrate in Bezug auf Therapiefehler.....	59
Tab. 14:	Literaturvergleich Spätrezidivrate	86
Tab. 15:	Literaturvergleich Auftreten von metachronen Zweittumoren	90

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AFP	Alphafetoprotein
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie
β-HCG	Beta-Kette des humanen Choriongonadotropins
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CEC	Hochdosis-Chemotherapie
CT	Computertomographie
DATECA	Danish Testicular Cancer Study Group
d.h.	das heißt
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
etc.	et cetera
ggf.	gegebenfalls
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
KZT	Keimzelltumoren
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
ml	Milliliter
MRC	Medical Research Council
ng	Nanogramm
PE	Probeexzision
OE	Orchiektomie

PEB	Chemotherapieschema: Cisplatin, Etoposid, Bleomycin
PEI	Chemotherapieschema: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
PEI/VIP	Chemotherapieschema: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid / Vinblastin, Ifosfamid, Platinol
PS	Pathologisches Stadium
pT	pathologische bzw. postoperative Stadien von malignen Tumoren
rad	radiation absorbed dose
RPLA	retroperitoneale Lymphadenektomie
RTR	Residualtumorresektion
SWENOTECA	Swedish and Norwegian Testicular Cancer Project
Tab.	Tabelle
TIN	testikuläre intraepitheliale Neoplasie
TIP	Chemotherapieschema: Taxol, Ifosfamid, Cisplatin
TM	Tumormarker
T-PEB	Chemotherapieschema: Taxol + Cisplatin, Etoposid, Bleomycin
VeIP	Chemotherapieschema: Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin
vs.	versus
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Obwohl die Inzidenz von testikulären Keimzelltumoren (KZT) nur bei 1-2% [72, 14, 26, 29] liegt, ist es doch das häufigste Karzinom 20- bis 40-jähriger Patienten [72].

Für Nichtseminome liegt der Altersgipfel bei ca. 26 Jahren, während der für reine Seminome mit 36 Jahren etwas höher anzusiedeln ist [4].

Zur Zeit erkranken jährlich ca. 7 von 100 000 Männern in Deutschland an einem Keimzelltumor [4]. Laut Beobachtungen einiger Autoren nimmt die Inzidenz in den vergangenen Jahren zu, so ist z.B. in Dänemark, dem Land mit der höchsten Rate an testikulären KZT, ein Anstieg um ca. das Dreifache von 2,8/100 000 (1943-1945) auf 8,8/100 000 (1985-1989) [2] zu verzeichnen. Die absolute Neuerkrankungsrate ist in Deutschland nach den USA und Russland weltweit die dritthöchste [5].

Auffälligkeiten sind in der geographischen Verteilung zu finden: Während die Neuerkrankungsrate in Nord- und Mitteleuropa sowie in Nordamerika am höchsten ist, treten KZT in Südamerika, Asien und Afrika kaum auf.

Als Risikofaktoren für die Entstehung von KZT sind Kryptorchismus, Maldescensus testis und eine familiäre Häufung zu nennen. Gemäß einiger Fall-Kontroll-Studien liegt das Risiko für KZT zwischen 2,5 und 8,8 bei Existenz eines Kryptorchismus [72, 126]. Insgesamt ist der Kryptorchismus jedoch nur bei 10% aller KZT nachweisbar.

Für einen Verwandten 1. Grades eines KZT-Patienten ist das Risiko 6 bis 10-fach höher selbst daran zu erkranken [72, 52, 67, 154], außerdem sind Familienmitglieder häufiger vom Kryptorchismus und der Entwicklung eines beidseitigen Keimzelltumors betroffen.

1.2 Pathogenese der testikulären Keimzelltumoren

Testikuläre KZT entstehen nach einer malignen Transformation von primordiales Keimzellen zur testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN), aus der sich die verschiedenen histologischen Subtypen differenzieren.

Laut Untersuchungen von Skakkebaek et al. [145] entsteht bei 70% aller Patienten mit TIN innerhalb von 7 Jahren ein KZT im ipsilateralen Hoden. Bei annähernd 5% der Patienten mit einseitigem KZT findet man TIN im kontralateralen Hoden [72, 44].

Die pathogenetischen Vorgänge der malignen Transformation von atypischen Spermatogonien zu TIN sind bislang nicht genau bekannt.

Als gemeinsamer Ursprung aller Seminome und Nichtseminome ist die TIN-Zelle anzusehen. Man geht davon aus, dass eine Entdifferenzierung vom Seminom zum Nichtseminom unter Verlust genetischen Materials stattfindet, wodurch Kombinationstumoren entstehen. Mischformen aus embryonalen und teratomatösen Anteilen stellen verschiedene Differenzierungsgrade des Tumors dar [4].

1.3 Pathologie

Ungefähr 90% aller Hodentumoren sind bösartige Keimzelltumoren, während sich die restlichen 10% aus Leydig-, Sertolizelltumoren und anderen mesenchymalen Komponenten zusammensetzen [164, 92, 112]. Anhand der WHO-Klassifikation von 1993 (Mostofi und Sesterhenn) wird die histopathologische Einteilung vorgenommen (Tab. 1).

Sowohl für die Therapie als auch für die Prognose ist die korrekte klinische und pathologische Zuordnung von entscheidender Bedeutung [72, 73, 114]. Während die Einteilung der Tumoren mit einheitlichem histologischen Typ eindeutig ist, kann es bei den Mischtumoren zu Kontroversen kommen. Tumoren mit verschiedenen nichtseminomatösen Komponenten werden als gemischte Keimzelltumoren bezeichnet, während kombinierte KZT sowohl seminomatöse als auch nichtseminomatöse Anteile enthalten.

	Relative Häufigkeit	
<i>Tumoren mit einheitlichem histologischen Typ</i>		
	<u>Reiner histol. Typ</u>	<u>> 1 Histologie</u>
1. Klassisches Seminom	43% (35%-51%)	12% (7%-15%)
2. Spermatozytisches Seminom	2% (1%-4%)	0%
3. Embryonales Karzinom	7% (3%-11%)	36% (28%-44%)
4. Dottersacktumor	1% (1%-2%)	25% (10%-39%)
5. Polyembryom	< 1%	0%
6. Chorionkarzinom	< 1%	17% (7%-40%)
7. Teratom		
a) reif	4% (3%-5%)	37% (22%-44%)
b) unreif	0%	0%
c) mit maligner Transformation	0%	0%
<i>Tumoren mit mehr als einem histologischen Typ</i>		
Teratokarzinom	11,5%	--
Mischtumor	--	7%
Kombinierter Keimzelltumor	--	10,6%

Tab. 1: WHO-Klassifikation der Keimzelltumoren
[92, 112, 164]

1.4 Diagnostik von Keimzelltumoren

Bei den meisten Patienten ist das erste Symptom eine schmerzlose Hodenvergrößerung, nur ca. 30% der Patienten leiden an skrotalen Schmerzen [72]. Jeder Hodentumor bei Männern im Alter zwischen 20-40 Jahren sollte bis zum Beweis des Gegenteils als maligne betrachtet und dementsprechend abgeklärt werden.

Die Primärdiagnostik beinhaltet eine exakte Anamnese, die bimanuelle Palpation beider Hoden, die Untersuchung der Lymphknoten sowie eine Sonographie des ipsi- und kontralateralen Hodens.

1.5 Behandlung des Primärtumors und kontralaterale Hodenbiopsie

Jeder KZT wird mittels Semikastratio über einen inguinalen Zugang entfernt. Bei unklarer Dignität sollte intraoperativ eine Schnellschnittdiagnostik durchgeführt werden, um eine sichere Differenzierung zwischen benignen und malignen Prozessen [153] zu erhalten.

Die Möglichkeit eines organerhaltenden Vorgehens sollte bei Solitärhoden, synchronen bilateralen Tumoren oder metachronem kontralateralem Tumor überdacht werden [72, 142, 147, 74].

Eine TIN findet sich bei 5% der KZT-Patienten im kontralateralen Hoden [72], welche durch eine offene Biopsie in 99% der Fälle nachgewiesen werden kann. Aufgrund der relativ niedrigen Frequenz der kontralateralen TIN besteht Uneinigkeit über die Notwendigkeit der kontralateralen Biopsie. Sie sollte jedoch bei Vorliegen von Risikofaktoren wie z.B. Hodenvolumen < 12 ml und Patienten < 34 Jahren durchgeführt werden. Denn laut neueren EBM-basierten Studien ist das Risiko bei solchen Patienten > 34% für eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie [44, 147]. Die kontralaterale Hodenbiopsie sollte im Rahmen der Orchiektomie über einen Skrotalschnitt erfolgen. Die Biopsie muss in Stieve- oder Bouin-Lösung konserviert werden [72].

1.6 Radiologisches Staging

Zum Nachweis bzw. Ausschluss von Lymphknoten- oder viszeralen Metastasen wird als Standard eine Computertomographie des Thorax und Abdomens mit oralem und intravenös zu verabreichendem Röntgenkontrastmittel verwandt [104]. Eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane in zwei Ebenen kann die sensitivere CT-Thoraxuntersuchung nicht ersetzen [172]. Nur bei fortgeschrittenen Erkrankungen wird eine Skelettszintigraphie und ein Schädel-CT erforderlich [72].

Rechtsseitige KZT metastasieren interaortokaval, präkaval und parakaval von den Hilusgefäßen der Nieren bis zur bifurcatio aortae bzw. cavae. Die präaortale Region bis zum Abgang der A. mesenterica inferior sowie das rechte iliakale Feld können auch betroffen sein. Linksseitige KZT metastasieren vorwiegend in die paraaortale und obere präaortale Region [168].

1.7 Tumormarker

Tumormarkerbestimmungen sind sowohl für die Diagnostik, klinische Stadieneinteilung und Vorhersage der Prognose als auch zum Nachweis des Ansprechens auf die Therapie wichtig [114, 13, 91].

Die im klinischen Gebrauch meist eingesetzten Tumormarker sind das Alphafetoprotein (AFP), die β -Kette des humanen Choriongonadotropins (β -HCG) und die Laktatdehydrogenase (LDH).

Bei ca. 40-60% der KZT-Patienten liegen zum Diagnosezeitpunkt erhöhte Tumormarkerwerte im Serum vor. Während bei allen Chorionkarzinomen und bei annähernd 80% der embryonalen Karzinome im Serum β -HCG Erhöhungen zu verzeichnen sind, findet man diese lediglich bei 5-20% der klassischen Seminome [72]. AFP liegt bei Dottersacktumoren und gemischten Keimzelltumoren über dem Normwert, während es bei Seminomen immer unauffällig ist. LDH ist kein spezifischer Tumormarker (TM) für KZT; man kann aber eine positive Korrelation mit den klinischen Tumorstadien feststellen, so liegen LDH-Erhöhungen in 8% aller Stadium I-Patienten, in 32% aller Stadium II-Patienten und in sogar 81% der Stadium III-Patienten vor (Stadieneinteilung siehe unten) [72].

Bei der Beurteilung der TM ist die jeweilige Halbwertszeit zu berücksichtigen, die 24-36 Stunden für β -HCG und 5-7 Tage für AFP beträgt. Lediglich in der IGCCCG-Klassifikation (International Germ Cell Cancer Collaborative Group), die der Einteilung fortgeschrittener Stadien dient, wird den TM als Prognosekriterium Bedeutung beigemessen.

1.8 Klinische Stadieneinteilung

Die KZT werden anhand der Lugano-Klassifikation [28] in klinische Stadien eingeteilt (Tab. 2), in der die Präsenz von Lymphknoten- und viszerale Metastasen einbezogen wird. Die Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III) werden von der Lugano-Klassifikation nur ungenügend erfasst, so dass die IGCCCG ein neues Stagingssystem [91] eingeführt hat (Tab. 3). In diesem Modell bezieht sich die Prognose des Patienten auf folgende Faktoren:

- Charakteristik des Primärtumors
- Ausdehnung der Lymphknoten- und viszerale Metastasen
- Tumormarkerkonzentrationen

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren kann eine spezifische individualisierte Therapie geplant werden. Man unterscheidet zwischen KZT mit guter Prognose (Überlebenswahrscheinlichkeit ca. 90%), intermediärer Prognose (ca. 70%) und mit schlechter Prognose (ca. 50%).

Stadium I	keine Metastasen nachweisbar Tumormarker nach Orchiektomie normal oder im kinetikkongruenten Abfall Röntgen-Thorax, Computertomographie von Thorax und Abdomen und Sonographie ohne Hinweis auf Metastasen Tumor auf den Hoden beschränkt
Stadium II A	Retroperitoneale Metastasen < 2 cm
Stadium II B	Mindestens eine retroperitoneale Metastase 2-5 cm
Stadium II C	Retroperitoneale Metastasen > 5 cm
Stadium III A	Supraklavikuläre oder mediastinale Lymphknotenmetastasen
Stadium III B	Lungenmetastasen minimal: < 5 Metastasen in jeder Lunge < 2 cm advanced: > 5 Metastasen in jeder Lunge oder ein Herd > 2 cm
Stadium III C	Hämatogene Metastasen außerhalb der Lunge

Tab. 2: Lugano-Klassifikation der Keimzelltumoren [28]

	Gute Prognose (Überlebensrate 90%)
Nichtseminom	Testikulärer oder primär retroperitonealer Tumor und niedrige Marker (AFP < 1000 ng/ml, β -HCG < 1000 ng/ml und LDH < 1,5 x Normalwert) und keine nichtpulmonalen viszeralen Metastasen
Seminom	jede Primärlokalisierung und jede Markerhöhe und keine nichtpulmonalen viszeralen Metastasen
	Intermediäre Prognose (Überlebensrate 70%)
Nichtseminom	Testikulärer oder primär retroperitonealer Tumor und intermediäre Marker (AFP 1000-10000 ng/ml oder β -HCG 1000-10000 ng/ml oder LDH 1,5-10 x Normalwert) und keine nichtpulmonalen viszeralen Metastasen
Seminom	jede Primärlokalisierung und jede Markerhöhe und nichtpulmonale viszerale Metastasen (Leber, Skelett, ZNS)
	Schlechte Prognose (Überlebensrate 50%)
Nichtseminom	primär mediastinaler Keimzelltumor oder testikulärer oder primär retroperitonealer Tumor mit nichtpulmonalen viszeralen Metastasen (Leber, Skelett, ZNS, Intestinum) oder hohe Marker (AFP > 10000 ng/ml oder β -HCG > 10000 ng/ml oder LDH > 10 x Normalwert)

Tab. 3: IGCCCG-Klassifikation der Keimzelltumoren; Prognose-Definition der International Germ Cell Cancer Collaborative Group [90]

Therapie der testikulären intraepithelialen Neoplasie

Da die Wahrscheinlichkeit 70% beträgt, dass sich innerhalb von sieben Jahren aus einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) ein KZT entwickelt, ist eine Therapie zu empfehlen [72, 145].

Das Ausmaß der Therapie ist von der individuellen Situation des Patienten abhängig. Eine lokale Strahlentherapie von 18 Gray wird bei TIN im Einzelhoden empfohlen (z.B. kontralaterale TIN bei KZT). Eine Kontrollbiopsie ist danach nicht mehr notwendig [72, 145, 44].

Eine Ablatio testis kann sinnvoll sein, wenn ein gesunder kontralateraler Hoden durch die Radiatio gefährdet werden könnte. Bei Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch ist eine abwartende Strategie gerechtfertigt. Es wird eine Bereitschaft zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen vorausgesetzt.

Falls eine Chemotherapie geplant ist, sollte mit der Radiatio abgewartet werden, um massive Schäden an den Leydig-Zellen zu vermeiden. Im Falle einer Persistenz der TIN sechs Monate nach Chemotherapie sollte zusätzlich sekundär bestrahlt werden [72].

1.8.1 Nichtseminomatöse Keimzelltumoren

Therapie des Nichtseminoms im klinischen Stadium I

Bei den Nichtseminomen im klinischen Stadium I herrscht Uneinigkeit über die Therapiestrategie. Man unterscheidet drei verschiedene Behandlungsmöglichkeiten, welche bei identischer Heilungsrate unterschiedliche Nebenwirkungen mit sich bringen. 17-30% dieser Patienten weisen okkulte retroperitoneale Lymphknotenmetastasen auf [147, 50, 47] und bei ca. 8% der Fälle werden Lungenmetastasen [144] entwickelt. Basierend auf diesen Fakten sind 70% mit einem nichtseminomatösen KZT im klinischen Stadium I durch die Ablatio testis geheilt, während nur 30% eine aktive Behandlung benötigen.

Als Therapiealternativen bieten sich eine nervschonende retroperitoneale Lymphadenektomie (RPLA), eine adjuvante Chemotherapie mit 2 Zyklen PEB oder ein risikoadaptiertes Vorgehen mit Surveillance an [72].

Die jeweiligen Vor- und Nachteile müssen gegeneinander abgewogen werden. Getragen werden die unterschiedlichen Therapiekonzepte von der Idee, die behandlungsspezifische Morbidität bei gleichbleibender therapeutischer Effektivität zu minimieren.

Nervschonende RPLA

Als Vorteil sind sowohl eine Senkung des Risikos für retroperitoneale Metastasen auf 0-2% als auch eine Reduktion der Chemotherapienotwendigkeit (62-75% der Patienten benötigen keine anschließende Chemotherapie) zu nennen [47, 169, 46]. Dieser operative Eingriff bedeutet jedoch für 70-83% der Patienten eine Übertherapie, bei der eine akute operative Morbidität von 9% berücksichtigt werden muss [12]. Außerdem muss als Nachteil die seltene Möglichkeit des Ejakulationsverlustes (1-7%) [47, 46] sowie das Auftreten von Lungenmetastasen bei 8-10% der Patienten innerhalb der ersten beiden Jahre nach Operation erwähnt werden [144].

Risikoadaptiertes Vorgehen mit Surveillance

Diese Therapie ist insofern gerechtfertigt, da etwa 70% der Patienten normalerweise nach der Ablatio testis keine weitere Behandlung über die Nachsorge hinaus benötigen. Jedoch muss in Kauf genommen werden, dass eine aggressive Chemotherapie aus 3-4 Zyklen PEB [147] bei allen Patienten mit Rezidiv notwendig sein wird; ein Drittel dieser Patienten muss sich wegen persistierender Residuallymphome einer sekundären RPLA unterziehen [147].

Adjuvante Chemotherapie mit 2-mal PEB

Mit dieser Strategie kann das Risiko für eine retroperitoneale oder pulmonale Metastasierung auf 3% [129] reduziert werden, außerdem bleibt dem Patienten die Belastung einer weiteren Operation erspart. Bei Anwendung der Chemotherapie muss man den Nachteil der Übertherapie in 70% der Fälle sowie die therapieassoziierten Nebenwirkungen und Langzeitkomplikationen wie vorübergehende Fertilitätsstörungen [147, 125, 66], Induktion von Zweitmalignomen [147, 157, 156, 22], Polyneuropathie etc. berücksichtigen.

Therapie des Nichtseminoms im klinischen Stadium IIA/B

Die Heilungsrate von $\geq 98\%$ beim Nichtseminom im klinischen Stadium IIA/B kann mit drei unterschiedlichen Behandlungsstrategien [147] erreicht werden, welche sich im Ausmaß der Therapie und in den assoziierten Morbiditäten unterscheiden. Als Therapiemöglichkeiten bieten sich zum einen die nervschonende RPLA in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie (2 Zyklen PEB), zum anderen als die klassische Standardtherapie die primäre nervschonende RPLA ohne adjuvante Chemotherapie oder bei minimaler Lymphknotenmetastasierung als dritte Alternative eine primäre Chemotherapie mit oder ohne Residualtumorresektion an.

Primäre nervschonende RPLA und adjuvante Chemotherapie (2x PEB)

Als Vorteile dieser Behandlungsmethode sind die niedrige Rezidivrate von 0-7% und das fast ausschließliche Auftreten der Rezidive außerhalb des Retroperitonealraums anzuführen [173, 170, 48, 101]. Es müssen dadurch weniger CT-Abdomenuntersuchungen im Rahmen der Nachsorge durchgeführt werden. Als Nachteile sind das Risiko der Induktion von Zweitmalignomen durch Zytostatika [147, 157, 156, 22] und eine operative Morbidität von annähernd 10% zu nennen [12, 94]. Die Patienten müssen in 5-15% der Fälle mit einem Ejakulationsverlust nach Operation rechnen [147, 170, 48, 35]. Durch die Kombination von Operation und Chemotherapie erhöhen sich die therapieassoziierten Toxizitäten für alle Patienten.

Primäre nervschonende RPLA ohne adjuvante Chemotherapie

Durch Begrenzung auf nur eine Therapiemaßnahme werden die Nebenwirkungen der Behandlung vermindert. Die Chemotherapie wird nur bei 30% der Patienten im Stadium IIA bzw. 50% im Stadium IIB notwendig [147], es müssen im Unterschied zu den anderen Behandlungsmethoden drei Zyklen durchgeführt werden. Die oben erwähnten Risiken der RPLA wie Morbiditätsrisiko und Ejakulationsverlust sind selbstverständlich auch hier als nachteilig anzuführen. Bei dieser Therapie muss mit einem Rezidivrisiko von 30% im klinischen Stadium IIA und bis zu 50% im klinischen Stadium IIB [173,

48, 101, 123, 171] gerechnet werden. Dieses liegt im Vergleich zu den beiden anderen Behandlungsvarianten höher.

Primäre Chemotherapie +/- Residualtumorresektion (RTR)

Bei der Mehrheit der Patienten entfällt wegen kompletter Remission nach der Chemotherapie die RTR [170, 105, 88, 85]. Sowohl die Rezidivrate von 4-9% [170, 105] als auch ein Ejakulationsverlust bei etwa 13% der Patienten liegen deutlich niedriger als bei den Patienten mit RPLA. Nachteilig ist, dass aufgrund des fehlerhaften bildgebenden Stagings bei annähernd 12 bis 13% die Chemotherapie unnötig ist [170, 88, 85, 107, 122], da ein Stadium PS I vorliegt und sich die operative Morbidität durch Notwendigkeit einer Residualtumorresektion bis auf 39% erhöhen kann [170, 88, 85]. Es sind mehr CT-Abdomenuntersuchungen als bei primärer Operation in der Nachsorge notwendig.

Therapie des Nichtseminoms im klinischen Stadium IIC/III

Die Therapie der Nichtseminome im fortgeschrittenen Stadium richtet sich nach der Prognose in der IGCCCG-Klassifikation [91]. Patienten mit „guter Prognose“, deren Überlebenschance bei > 90% liegt, sollten mit drei Zyklen PEB oder bei Kontraindikation gegen Bleomycin mit vier Zyklen PE behandelt werden [72, 147, 91, 87, 38]. Die Therapie sollte ohne Dosisreduktion in 22-tägigen Intervallen verabreicht werden, eine Verzögerung des Chemotherapiezyklus ist nur bei Fieber mit Granulozytopenie oder Thrombopenie $<100000/\mu\text{l}$ gerechtfertigt.

Patienten mit „intermediärer Prognose“, deren Überlebenschance bei 80% liegt, sollten mit vier Zyklen PEB oder PEI behandelt werden. Für diese Gruppe liegen keine abgeschlossenen prospektiven Studien vor [147, 39].

Die Patienten mit „schlechter Prognose“ haben nur eine Überlebensrate von annähernd 50%. Ihre Behandlung sollte in einer Therapie aus vier Zyklen PEB oder PEI bestehen [147, 113, 111, 106, 19]. Es ist bisher kein Vorteil einer Hochdosis-Chemotherapie nachgewiesen worden.

Generelle Therapiemodifikationen für Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, ausgedehnten Lebermetastasen und ausgedehnten pulmonalen Infiltrationen existieren nicht.

1.8.2 Seminomatöse Keimzelltumoren

Therapie des Seminoms im klinischen Stadium I

Eine Heilungsrate von annähernd 100% kann mit zwei verschiedenen Therapiealternativen erreicht werden: Die adjuvante Strahlentherapie oder die „wait and see“ Strategie, bei der eine Therapie nur bei Rezidivnachweis eingesetzt wird.

Laut einer „Wait and See“-Studie besteht bei Rete testis Infiltration, einer Primärtumorgröße > 4cm oder einem Patientenalter < 34 Jahren ein höheres Risiko für Rezidive [147, 163, 167, 166].

Mit der adjuvanten Radiotherapie kann eine Verminderung des Rezidivrisikos auf 3-4% erzielt werden. Hierbei werden mit einer Gesamtdosis von 26 Gray die infradiaphragmalen paraaortalen/parakavalen Lymphabflussgebiete bestrahlt [147, 55, 8, 95]. Nachteilig ist, dass die Radiatio für 80% der Patienten eine Übertherapie bedeutet und prinzipiell das Risiko zur Induktion von Zweitmalignomen im Strahlenfeld besteht [147, 157, 156, 22].

Bei der Surveillance Strategie muss man eine höhere Rezidivrate (ca. 20%) mit darauf folgender intensiverer Therapie in Kauf nehmen [163, 165, 82, 150, 162]. Als weitere Behandlungsoption ist die adjuvante Carboplatintherapie in Betracht zu ziehen, es ist noch nicht geklärt, ob hiermit gleiche Ergebnisse wie mit der Radiotherapie erreicht werden können [41, 103].

Therapie des Seminoms im klinischen Stadium IIA/B

Bestrahlung ist die Standardtherapie im klinischen Stadium IIA/B. Man wendet 30 Gray im Stadium IIA und 36 Gray im Stadium IIB an [72, 147, 134]. Das Zielvolumen umfasst die retroperitonealen paraaortalen und ipsilateralen iliakalen Lymphstationen, die mit einem Sicherheitsabstand von 1-1,5 cm erfasst werden.

Das rezidivfreie Überleben liegt bei 92,5% im Stadium IIA/B [8]. Im Stadium IIA sind Rezidivraten von etwa 5% bzw. von 11% im Stadium IIB zu erwarten [147]. Die primäre Applikation von zwei Zyklen PEB Chemotherapie kann eine Alternative zur Bestrahlung im Stadium IIB darstellen.

Inwieweit drei oder vier Zyklen Carboplatin-Monotherapie eine sinnvolle Behandlungsvariante bieten, wird zur Zeit in prospektiven Studien überprüft [72].

Therapie des Seminoms im klinischen Stadium IIC/III

Wie schon bei den fortgeschrittenen Stadien des Nichtseminoms erwähnt wurde, sollte auch beim Seminom die Therapie anhand der IGCCCG-Klassifikation erfolgen [91].

1.8.3 Residualtumorresektion

Residuen werden beim Seminom zunächst nicht reseziert, sondern mit Tumormarkerbestimmung und bildgebenden Verfahren kontrolliert [53, 76, 79]. Eine Salvagechemotherapie ist bei Progression durchzuführen, bei Bedarf wird sowohl eine Resektion als auch eine Radiotherapie eingeschlossen [49, 7, 127]. Einer primären Radiotherapie sollte wegen erhöhter operativer Morbidität eine Chemotherapie folgen [147].

Beim Nichtseminom in kompletter Remission nach Chemotherapie muss keine sekundäre RPLA durchgeführt werden [105, 58, 155], während bei Tumormarkernormalisierung und Residuen der Restbefund reseziert wird [105, 6, 77]. Die histologische Differenzierung des Residualtumors kann nur anhand einer Resektion erfolgen, so dass diese nicht durch bildgebende Verfahren oder sonstige Prognosemodelle ersetzbar ist [147, 58, 155, 149].

1.8.4 Systemische Salvagetherapie

Beim Seminom kann 50% der Patienten mit einer cisplatinhaltigen Salvagetherapie zu einer erneuten langfristigen Remission verholfen werden [147, 111]. Bei der Salvagetherapie kommt PEI/VIP bzw. VeIP zum Einsatz. Derzeit ist nicht abschließend abzuschätzen, ob eine cisplatinhaltige Kombinationstherapie ausreichend ist oder eine frühzeitige Hochdosis-Chemotherapie erfolgen sollte [147, 15], so dass die Behandlung dieser Patienten im Rahmen von Studien sinnvoll und wichtig erscheint.

Beim Nichtseminom werden bei 15-40% der Patienten lang anhaltende Remissionen mit einer Salvagetherapie erreicht [147, 106, 59], bei der als Standard PEI/VIP verabreicht wird. Wenn konventionell dosierte Therapiekombinationen mit mehr als drei Substanzen verwendet werden, können keine besseren Ergebnisse erzielt werden, es kommt jedoch zur Erhöhung der Toxizität [147, 15, 100].

Anhand von Studien wurde bei Progression oder Rezidiv eine Verbesserung der Überlebensrate um 10% durch frühen Einsatz der Salvagebehandlung mit Hochdosis-Chemotherapie erreicht [147, 16].

2 Zielsetzung und Fragestellung der Studie

In dieser Studie wurde die Diagnostik und Therapie aller KZT-Patienten retrospektiv analysiert, die sich in den Jahren von 1989-1999 einer operativen Behandlung an der Urologischen Universitätsklinik Marburg unterzogen haben. Diese Analyse der KZT-Therapie wurde unter Berücksichtigung der EBM-basierten Leitlinien durchgeführt und soll der Urologischen Universitätsklinik Marburg als Qualitätskontrolle dienen. Die Empfehlungen des Interdisziplinären Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT [147] von 2000 bilden die Grundlage dieser retrospektiven Analyse.

Da bei einem Uro-Onkologischen Zentrum von einer optimalen Versorgung der Patienten auszugehen ist, ist es gerade hier wichtig die Therapie nachzuverfolgen und die eigenen Ergebnisse kritisch zu überprüfen, um Fehlerquellen aufzudecken. Das Ziel dieser Studie besteht nicht allein in der Aufdeckung der Therapiefehler, sondern auch in der Beurteilung ihrer Konsequenz für den weiteren Krankheitsverlauf. Es soll die Bedeutung eines standardisierten Schemas in der KZT-Therapie verdeutlicht werden.

Nur durch eine solche Fehleranalyse kann man zu einer weiteren Optimierung der KZT-Therapie gelangen und versuchen sowohl die unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie als auch die Rezidivrate zu verringern.

Insbesondere sollten folgende Fragen bezüglich der Behandlungsfehler beantwortet werden:

1. Welche Fehler wurden in der Keimzelltumorthherapie begangen?

Als Grundlage der Bewertung gilt der Interdisziplinäre Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT aus dem Jahre 2000 [147].

2. In welchem temporären Stadium (Diagnostik oder Primärtherapie) treten die Fehler vorwiegend auf?

- 3. Gibt es Unterschiede in der Fehlerverteilung zwischen seminomatösen und nichtseminomatösen Keimzelltumoren?**
- 4. Wie verhält sich die Fehlerverteilung hinsichtlich der klinischen Stadieneinteilung?**
- 5. Gibt es einen Unterschied in der Rezidivrate zwischen dem Patientengut mit Therapiefehlern und dem ohne Therapiefehlern?**
- 6. Wie ist der Langzeitverlauf der Patienten mit Therapiefehlern im Vergleich zu denen ohne Therapiefehler?**
- 7. Welche Therapiefehler haben Konsequenzen für den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten?**

3 Patienten und Methoden

Die Daten von 234 Keimzelltumorpatienten wurden gesammelt und retrospektiv ausgewertet. Die Patientenidentifikation wurde anhand der Operationsbücher vollzogen, so dass alle Patienten erfasst wurden, die sich zwischen den Jahren 1989 und 1999 einer operativen Behandlung wegen eines malignen Keimzelltumors an der Universitätsklinik Marburg unterzogen haben. Um die angestrebte Fehleranalyse der KZT-Therapie durchführen zu können, wurden die Krankenakten des Patientenkollektivs aus dem Archiv der oben genannten Klinik angefordert.

Die Analyse wurde unter Verwendung eines standardisierten Katalogs durchgeführt (siehe Anhang 7.1). Als Grundlage dieses Katalogs der Fehlerquellen bei Keimzelltumoren galt der Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT der German Testicular Cancer Study Group [147] von 2000. Anhand dieses Katalogs wurde eine Excel-Maske erstellt, in welche die detaillierten Patientendaten eingegeben wurden. In den Analyse katalog ging zunächst eine allgemeine Patientenerfassung ein, die sich auf Kriterien wie Name, Adresse, Geburtsdatum des Patienten und Alter bei Diagnosestellung bezog. Um im Bedarfsfall ausführlichere Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten gewinnen zu können, wurden die Namen und Adressen sowohl des vorbehandelnden als auch des weiterbehandelnden Arztes aufgenommen.

Die Keimzelltumorcharakterisierung wurde unter Berücksichtigung der Histologie, des pT-Stadiums, der Lokalisation, der Tumormarkerwerte, der klinischen Stadieneinteilung nach Lugano (Tab. 2) und gegebenenfalls bei fortgeschrittenem Stadium anhand der IGCCCG-Klassifikation (Tab. 3) vollzogen. Die Therapiefehleranalyse durchzog die Bereiche der Primärdiagnostik, der allgemeinen Primärtherapie und der stadienbezogenen Primärtherapie. Die einzelnen Kriterien der Analyse sollen hier nicht detailliert dargestellt werden, sie können mit Hilfe des sich im Anhang befindlichen Katalogs (siehe 7.1) eingesehen werden.

Nach Beendigung dieser Dateneingabe wurden alle Patienten angeschrieben, von denen keine Informationen über ein mindestens 5-jähriges Follow-up vorlagen. Der ebenfalls im Anhang (siehe 7.2) zu findende Nachsorge-Fragebogen sollte Auskunft über den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten und über ein möglicherweise entstandenes Rezidiv unter Angabe der Lokalisation und weiterer therapeutischer Maßnahmen geben. Da die Nachsorge der KZT-Patienten größtenteils durch niedergelassene Urologen und Onkologen erfolgte, wurde auch um deren Adressenangabe gebeten, um dort gegebenenfalls ausführlichere Informationen über ein Rezidiv erhalten zu können. Diejenigen Patienten, die sich nicht der schriftlichen Beantwortung des Bogens unterzogen haben und deren aktuelle Adresse zu ermitteln war, wurden telefonisch kontaktiert, um die fehlenden Informationen über ein direktes Gespräch eruieren zu können.

Die erhobenen Daten der Fehleranalyse wurden in Microsoft Excel für Windows XP (Microsoft, Seattle, WA) erfaßt und mit diesem Programm ausgewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Erfassung der Patienten

Im Zeitraum von 1989 bis 1999 wurden an der Urologischen Universitätsklinik in Marburg 234 Patienten mit einem Keimzelltumor des Hodens behandelt. Von 181 Patienten (77,4%) lagen aktuelle Nachsorgeuntersuchungen vor, während kein aktuelles Follow-up von 53 Patienten (22,6%) ermittelt werden konnte. Hier konnten weder direkte Kontakte zu den Patienten selbst oder deren Familien noch zu den zuletzt behandelnden Ärzten hergestellt werden.

4.2 Erkrankungsalter

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten lag bei 32,6 Jahren. Für Seminompatienten lag das mittlere Alter mit 36,5 Jahren höher als für Nichtseminompatienten mit 30,2 Jahren. Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 14 Jahre und der älteste 79 Jahre alt.

Mittleres Erkrankungsalter

- Nichtseminompatienten 30,2 Jahre
- Seminompatienten 36,5 Jahre
- Alle Patienten 32,6 Jahre

4.3 Primärlokalisierung

Als Kernpunkt der Primärtherapie wurde bei 127 Patienten eine rechtsseitige Ablatio testis und bei 95 Patienten eine linksseitige Ablatio testis durchgeführt. Drei Patienten waren an einem beidseitigen synchronen Keimzelltumor erkrankt, jedoch nur zwei Patienten erhielten eine beidseitige Orchiektomie, während bei dem dritten Patienten eine Ablatio testis rechts und eine Tumorenukleation des linken Hodens vorgenommen wurde. Acht Patienten zeigten eine extragonadale Lokalisation des Keimzelltumors. Bei einem Patienten konnte die Primärlokalisierung des Tumors nicht ermittelt werden.

Primärlokalisierung der KZT

- Rechtsseitige Primärlokalisierung 127 Fälle
- Linksseitige Primärlokalisierung 95 Fälle
- Beidseitige Primärlokalisierung 3 Fälle
- Extragonadale Primärlokalisierung 8 Fälle
- Unklar 1 Fall

4.4 Stadienverteilung

Die Klassifikation der KZT erfolgte anhand der klinischen Stadieneinteilung nach Lugano (Tab. 2). Das klinische Stadium I lag in 125 (53,4%), das klinische Stadium II in 68 (29,1%) und das Stadium III in 36 Fällen (15,4%) vor. In fünf Fällen (2,1%) blieb das klinische Stadium unklar.

	Anzahl der Patienten	
	absolut	prozentual
Stadium I	125	53,4%
Stadium II	68	29,1%
Stadium III	36	15,4%
Unklar	5	2,1%
Gesamt	234	100,0%

Tab. 4: Klinische Stadienverteilung der KZT

4.5 Histopathologische Einteilung

Ein KZT wird als Nichtseminom bezeichnet, wenn kein reines Seminom vorliegt. Nichtseminome können daher unterschiedliche histologische Anteile enthalten. Finden sich verschiedene nichtseminomatöse Anteile in einem Tumor, wird dieser als gemischter Keimzelltumor bezeichnet (Mischtumor), während eine Mischung aus seminomatösen und nichtseminomatösen Anteilen Kombinationstumor genannt wird. Die histopathologische Auswertung des Patientengutes ergab in 38,5% der Fälle (90 Patienten) ein Seminom und in etwa 60,7% der Fälle (142 Patienten) ein Nichtseminom. In zwei Fällen (0,8%) blieb die genauere Histologie ungeklärt.

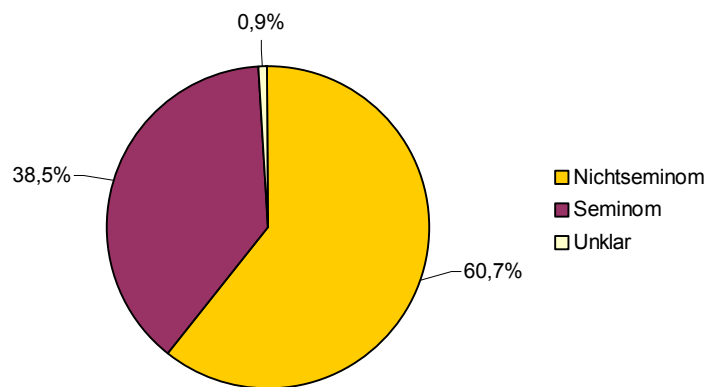


Abb. 1: Histopathologische Verteilung der KZT

Die Nichtseminome können wiederum in Tumoren mit einem einheitlichen histologischen Typ und in Tumoren mit mehr als einer Histologie unterteilt werden. Das embryonale Karzinom trat bei 29 Patienten (12,4%), der Dottersacktumor und das Chorionkarzinom bei jeweils einem Patienten (0,4%) auf. Elf Patienten (4,7%) waren an einem Teratom, 15 Patienten (6,4%) an einem Teratokarzinom erkrankt.

Gemischte Keimzelltumoren waren bei 66 Patienten (28,2%) und kombinierte KZT bei 18 Patienten (7,7%) zu finden. Bei einem Patienten (0,4%) lag ein Burned-out-Tumor vor.

	Anzahl der Patienten	
	absolut	prozentual
Embryonales Karzinom	29	12,4%
Dottersacktumor	1	0,4%
Chorionkarzinom	1	0,4%
Teratom	11	4,7%
Teratokarzinom	15	6,4%
Gemischte Keimzelltumoren	66	28,2%
Kombinierte KZT	18	7,7%
Burned-out-Tumor	1	0,4%
Gesamt	142	100,0%

Tab. 5: Verteilung der Nichtseminome

4.6 Primärtherapie

Die Art der Primärtherapie der 234 Keimzelltumorpatienten richtete sich zunächst nach der histopathologischen Differenzierung des Tumors in Nichtseminom und Seminom und der qualitativen Einteilung des Krankheitszustandes anhand der Lugano-Klassifikation (Tab. 2). Bei fortgeschrittenem Krankheitszustand verwendete man zusätzlich die IGCCCG-Klassifikation (Tab. 3).

4.6.1 Stadieneinteilung Nichtseminome

Die klinische Stadieneinteilung der 142 Nichtseminome ergab im Stadium I 63 Patienten, im Stadium IIA/B 39 Patienten und im Stadium IIC/III 31 Patienten. In acht Fällen der Nichtseminome lag eine extragonadale Primärlokalisierung vor und bei einem Patienten blieb die klinische Stadieneinteilung unklar. Bei zwei weiteren Patienten war die genaue Einteilung aufgrund fehlender Informationen über die Histopathologie und die Primärlokalisierung des Tumors nicht möglich.

Stadieneinteilung der Nichtseminome

	absolut	prozentual
Stadium I	63	44,4%
Stadium IIA/B	39	27,5%
Stadium IIC/III	31	21,8%
Stadium unklar	1	0,7%
Extragonadal	8	5,6%
Gesamt	142	100,0%

Tab. 6: Klinische Stadienverteilung der Nichtseminome

4.6.2 Primärtherapie Nichtseminome im Stadium I

63 der 142 Nichtseminome (44,4%) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem klinischen Stadium I.

Die Primärtherapie der Nichtseminome im klinischen Stadium I bestand bei 50 Patienten (79,4%) aus einer inguinalen Orchiektomie und anschließender primärer retroperitonealer Lymphadenektomie (RPLA). Ein Patient aus dieser Gruppe wurde bei initialer Diagnose eines klassischen Seminoms zunächst mit einer Radiatio von 7,5 Gray therapiert, die dann aufgrund der in der Nachbefundung am Großflächenschnitt gestellten Diagnose eines nichtseminomatösen KZT abgebrochen wurde. Der daraufhin diagnostizierte Kombinationstumor wurde mittels RPLA behandelt.

Bei neun Patienten (14,3%) wurden nach der initialen Ablatio testis keine weiteren Primärtherapiemaßnahmen vorgenommen, sondern nach der „wait and see“ Strategie verfahren. Drei Patienten (4,8%) wurden orchiektomiert und anschließend mit einer Chemotherapie behandelt. Die Chemotherapie bestand bei den drei Patienten aus einer primären PEB Applikation. Bei zwei Patienten wurden zwei Zyklen und bei einem Patienten ein Zyklus Chemotherapie verabreicht. Bei einem Patienten (1,6%) mit Kombinationstumor setzte sich die Primärtherapie aus der Orchiektomie und einer Radiatio mit 35 Gray zusammen.

Eine kontralaterale Hodenbiopsie wurde bei 35 (55,6%) der Nichtseminompatienten im klinischen Stadium I durchgeführt.

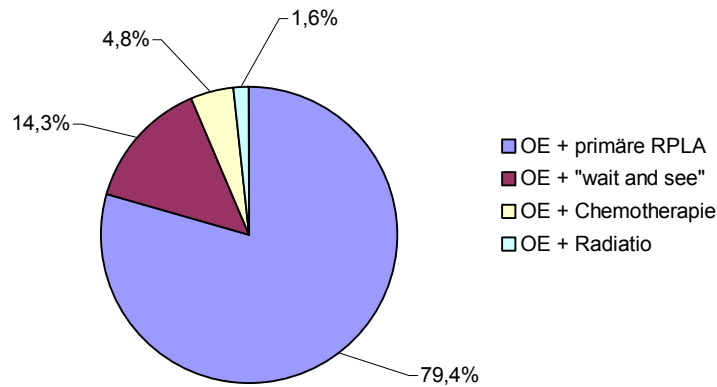


Abb. 2: Primärtherapie Nichtseminome im Stadium I

4.6.3 Primärtherapie Nichtseminome im Stadium IIA/B

39 der 142 Nichtseminome (27,5%) wurden bei Diagnosestellung im klinischen Stadium IIA/B diagnostiziert. Als Primärtherapie wurde bei 21 Patienten (53,8%) mit einem Nichtseminom im klinischen Stadium IIA/B die Ablatio testis, die primäre RPLA und eine Chemotherapie durchgeführt.

Bei der RPLA kann man zwischen einer modifizierten und einer radikalen unterscheiden. Zwölf der 21 Patienten erhielten eine modifizierte und neun Patienten eine radikale RPLA. Während 18 dieser 21 Nichtseminome retroperitoneal metastasiert waren, konnten bei drei keine Metastasen bei der histopathologischen Untersuchung der retroperitonealen Lymphknoten nachgewiesen werden.

Bei der Chemotherapie kann man zwischen der Applikation von PEI und PEB unterscheiden, auch die Anzahl der Zyklen differierte zwischen einem und drei. Zwölf Patienten erhielten zwei Zyklen PEB, fünf Patienten drei und ein Patient lediglich einen Zyklus PEB. Drei Zyklen PEI wurden drei Patienten appliziert. Bei sieben Patienten (18%) bestand die Primärtherapie aus der Orchiektomie und anschließender primärer RPLA. Vier Patienten wurde zusätzlich zu einer Chemotherapie geraten, sie ließen sie jedoch nicht an der Marburger Uniklinik durchführen. Es liegen auch keine aktuellen Informationen vor, ob die Behandlung an einer anderen Klinik durchgeführt wurde. Fünf Patienten (12,8%) wurden orchiectomiert und dann mit einer primären Chemotherapie behandelt, wovon vier Patienten drei Zyklen PEB bekamen. Bei dem fünften Patienten wurde nach dem ersten Zyklus PEB aufgrund einer abnehmenden

Diffusionskapazität der Lunge mit zwei Zyklen PE weitertherapiert. Die Primärtherapie setzte sich bei vier Patienten (10,3%) aus der initialen Ablatio testis, einer primären Chemotherapie (3 Zyklen PEB oder 3 Zyklen PEI) und einer anschließenden sekundären RPLA zusammen.

Zwei Nichtseminompatienten im Stadium IIA/B (5,1%) wurden lediglich orchiektomiert, ohne eine weiterführende Primärtherapie einzuleiten.

Eine kontralaterale Hoden-PE wurde routinemäßig bei 16 Patienten (41%) entnommen. Während bei einem Patienten keine Informationen diesbezüglich vorliegen, erhielten 22 (56,4%) keine kontralaterale PE.

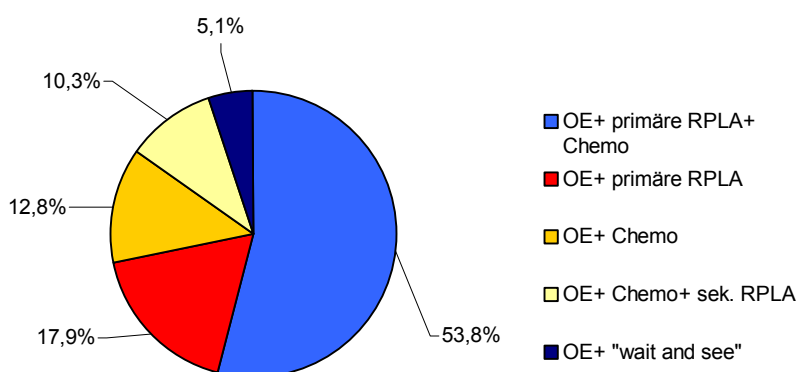


Abb. 3: Primärtherapie Nichtseminome im Stadium IIA/B

4.6.4 Primärtherapie Nichtseminome im Stadium IIC/III

31 Patienten befanden sich bei Diagnosestellung im klinischen Stadium IIC/III.

16 der 31 Patienten (51,6%) mit einem Nichtseminom im klinischen Stadium IIC/III wurden nach der Ablatio testis primär mit einer Chemotherapie und einer sekundären RPLA behandelt. Die Zusammensetzung und Häufigkeit der Chemotherapiezyklen unterschied sich bei den 16 Patienten. Es wurde sowohl mit PEB als auch mit PEI therapiert, die Anzahl der Zyklen differierte zwischen zwei und vier, so dass einem Patienten zwei Zyklen PEI, sechs Patienten drei Zyklen und zwei Patienten vier Zyklen PEI verabreicht wurden. Bei der PEB Applikation erhielt ein Patient drei Zyklen und sechs Patienten vier Zyklen PEB.

Eine Orchiektomie in Kombination mit primärer Chemotherapie wurde bei zehn Patienten (32,3%) durchgeführt. Die Chemotherapie wurde nach denselben Schemata wie bei den oben genannten Patienten vollzogen, die Quantität der Zyklen differierte allerdings zwischen drei und vier.

Zwei Patienten (6,5%) wurde zunächst eine Chemotherapie appliziert, im Anschluss daran wurde die Ablatio testis durchgeführt. Bei beiden lag eine ausgedehnte Metastasierung des Primärtumors vor, die zur starken Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes der Patienten führte. Nach Entnahme einer Probeexzision betroffener Lymphknoten wurde zunächst das Ansprechen der Metastasen auf die Chemotherapie überprüft, bevor es zur Durchführung der Orchiektomie kam. Einer der beiden Patienten wurde primär mit zwei Zyklen Platinex, VP16, Holoxan und einem Zyklus PEB therapiert. Der andere Patient erhielt zwei Zyklen PEI vor Durchführung der OE, im Anschluss wurde er mit einer Radiatio des Auges und Hirns in Höhe von 20 bzw. 40 Gray therapiert.

Bei zwei Patienten (6,5%) bestand die Primärtherapie lediglich aus einer Orchiektomie. Einer lehnte die vorgeschlagene Chemotherapie ab und entschied sich gegen jede weitere Therapieform, während bei dem anderen Patienten eine „wait and see“ Strategie von Seiten der Klinik vorgeschlagen wurde.

Eine initiale Radiatio mit anschließender OE und Chemotherapie wurde bei einem Patienten (3,2%) als das geeignete Konzept angesehen.

Die kontralaterale Hoden-PE wurde bei elf Patienten (35,5%) im klinischen Stadium IIC/III durchgeführt.

Die Einteilung der Nichtseminome im fortgeschrittenen Stadium nach der IGCCCG-Klassifikation (Tab. 3) ergab acht Nichtseminome (25,8%) mit guter, zehn (32,3%) mit intermediärer und zwölf (38,7%) mit schlechter Prognose. Bei einem Patienten (3,2%) konnte anhand der vorliegenden Informationen keine Einteilung vorgenommen werden.

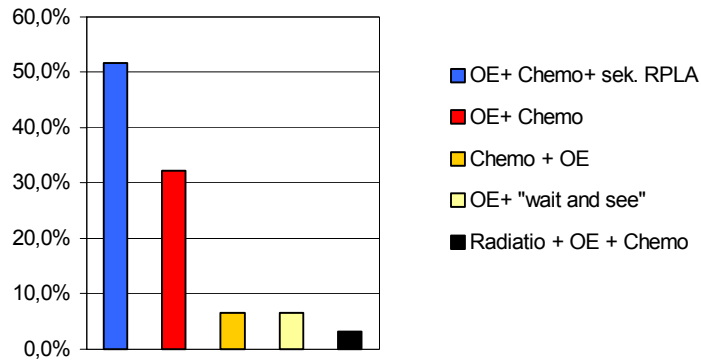


Abb. 4: Primärtherapie Nichtseminome im Stadium IIC/III

4.6.5 Primärtherapie Nichtseminome mit unklarer Einteilung

Bei drei Nichtseminomen konnte keine exakte Einteilung aus dem vorliegenden Datenmaterial vorgenommen werden, so dass in diesen Fällen keine Informationen über die Stadieneinteilung, die Primärlokalisierung oder die Primärhistologie vorliegen.

In einem Fall setzte sich die Primärtherapie aus einer Orchiektomie mit kontralateraler Hoden-PE, einer primären Chemotherapie (1 Zyklus PEB) und einer anschließenden Resektion pulmonaler Filiae zusammen. Beim zweiten Patienten lag ein gemischter Keimzelltumor vor, der mit einer initialen OE, primären Polychemotherapie und anschließenden Radiatio therapiert wurde. Im dritten Fall, bei dem Unklarheit über die Primärlokalisierung bestand, wurde mit einer initialen Chemotherapie bestehend aus zwei Zyklen PEI und einer folgenden OE mit kontralateraler Hoden-PE behandelt. Nach der OE wurde die Polychemotherapie mit vier Zyklen PEI fortgeführt. Im Gegensatz zu den ersten beiden Zyklen wurde nun Cisplatin gegen Carboplatin ausgetauscht, da sich unter Cisplatin bei dem Patienten eine Niereninsuffizienz ausgebildet hatte.

4.6.6 Primärtherapie extragonadaler KZT

Bei den 234 KZT-Patienten lag in acht Fällen (3,4%) ein extragonadaler Befall vor. Die Histopathologie aller acht extragonadaler KZT ergab einen nichtseminomatösen Hodentumor. Zur klinischen Stadieneinteilung der Nichtseminome nach Lugano (Tab. 2) ist zu erwähnen, dass sie aus den

vorhandenen Daten bei drei Tumoren (37,5%) nicht genau vollzogen werden konnte. Die anderen fünf extragonadalen KZT (62,5%) ergaben alle ein Nichtseminom im klinischen Stadium IIC/III. Eine Einteilung dieser KZT nach der IGCCCG-Klassifikation (Tab. 3) konnte in einem Fall nicht eindeutig vorgenommen werden. Von den anderen vier KZT entsprach einer (1 von 8) einem Nichtseminom mit guter, einer (1 von 8) einem Nichtseminom mit intermediärer und zwei (2 von 8) einem Nichtseminom mit schlechter Prognose. Die Primärtherapie gestaltete sich bei fünf Patienten (62,5%) aus der Kombination einer initialen Chemotherapie in Verbindung mit einer anschließenden RPLA. Die Art der Chemotherapie variierte zwischen PEI und PEB, von welchen jeweils drei bis vier Zyklen appliziert wurden.

Bei einem der fünf Patienten wurde vor Beginn der Chemotherapie eine Tumorextirpation im Retroperitonealraum zur Diagnosesicherung vorgenommen. Bei einem Patienten (12,5%) bestand die Primärtherapie lediglich aus der Kombination einer primären Tumorextirpation mit anschließender Applikation von drei Zyklen CE (Cisplatin + Etoposid). Eine OE in Kombination mit primärer Chemotherapie und sekundärer RPLA wurde bei einem extragonadalen KZT (12,5%) Ziel des primären Behandlungskonzeptes. In diesem Fall wurden vier Zyklen PEI als primäre Chemotherapie appliziert. Bei einem anderen Patienten (12,5%) mit extragonadalem Befall setzte sich die Primärtherapie aus einer OE in Kombination mit primärer RPLA und sekundärer Chemotherapie (drei Zyklen PEI) zusammen.

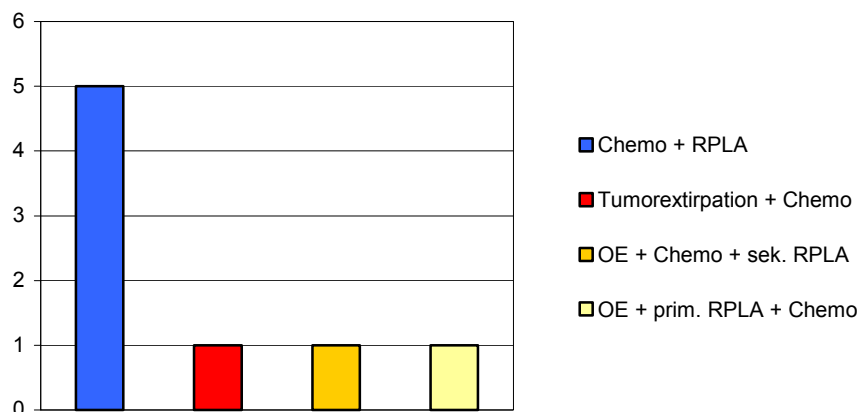


Abb. 5: Primärtherapie extragonadaler Keimzelltumoren

4.6.7 Stadieneinteilung Seminome

Die Stadieneinteilung der 90 Seminome ergab im klinischen Stadium I 62 Patienten, im klinischen Stadium IIA/B 15 und im klinischen Stadium IIC/III 13 Patienten. Nach der IGCCCG-Klassifikation (Tab. 3) lag bei allen 13 Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf ein Seminom mit guter Prognose vor.

4.6.8 Primärtherapie Seminome im Stadium I

51 der 62 Patienten (82,3%) mit einem Seminom im klinischen Stadium I wurden primär mit der Kombination einer Orchiektomie und anschließender Radiatio der Paraaortalregion therapiert.

Die Intensität der Bestrahlung variierte zwischen 26 und 39 Gray, wobei ein deutlicher Gipfel bei 30 (19,6%) und 35 Gray (47,1%) festzustellen war. Bei zwei Patienten fand keine ausschließliche Bestrahlung der Paraaortalregion statt, es wurde zusätzlich die Inguinal- und Iliakalregion ins Strahlenfeld miteinbezogen. Eine beidseitige OE wurde bei zwei Patienten (3,2%) aufgrund eines synchronen beidseitigen KZT vorgenommen.

Das Konzept der Primärtherapie bestand bei sieben Patienten (11,3%) aus einer initialen Ablatio testis mit anschließender Beobachtung nach der "wait and see" Strategie, bei welcher der Patient anfänglich in 3-monatigen, dann in 6-monatigen und später in jährlichen Zeitabständen einen urologischen Facharzt zur Nachuntersuchung konsultiert. Sechs dieser Patienten wurde die primäre Durchführung einer Radiatio oder Chemotherapie empfohlen, die sie jedoch ablehnten.

Zwei Patienten (3,2%) mit Seminom im klinischen Stadium I wurden mit einer initialen OE und primären RPLA behandelt. Einem Patienten (1,6%) mit einem β -HCG negativen Seminom wurde nach der Ablatio testis aufgrund des bestehenden Verdachtes auf pulmonale Filiae eine Chemotherapie (2 Zyklen PEB) appliziert. Die Primärtherapie eines weiteren Patienten (1,6%) mit β -HCG positiven Seminom bestand aus einer Kombination aus OE, primärer RPLA und Chemotherapie (3 Zyklen PEB).

Von allen Seminomen im klinischen Stadium I wurde bei 43 Patienten (69,4%) eine kontralaterale Hoden-PE entnommen. Bei elf Patienten (17,7%) lag ein β -HCG positives Seminom vor. Die Immunhistochemie der anderen 51 Patienten (82,3%) ergab ein β -HCG negatives Seminom.

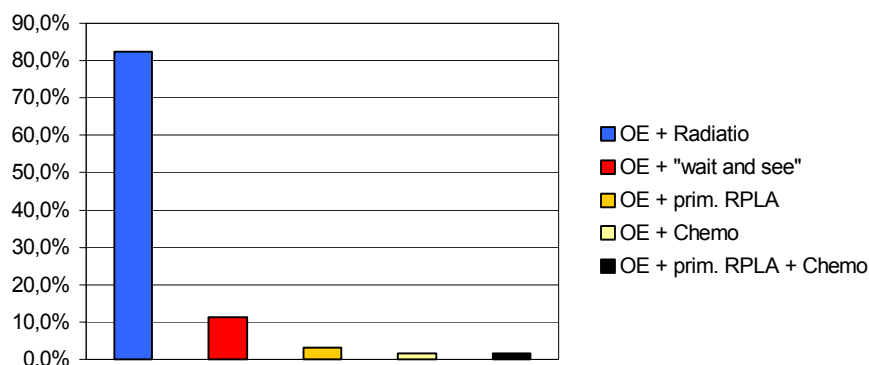


Abb. 6: Primärtherapie Seminome im Stadium I

4.6.9 Primärtherapie Seminome im Stadium IIA/B

15 Patienten waren an einem Seminom im klinischen Stadium IIA/B erkrankt, von denen sich acht (53,3%) einer Primärtherapie aus OE und Radiatio der Paraaortalregion unterzogen. Die Intensität der Bestrahlung variierte zwischen 30 und 36 Gray. Ein Patient wurde mit 30 Gray, drei mit 35 und drei mit 36 Gray therapiert, während bei einem keine genauen Informationen über die Intensität der Radiatio vorlagen. Drei Patienten (20%) wurden mit einer Ablatio testis und primärer Chemotherapie behandelt. Die Chemotherapie bestand in zwei Fällen aus einer 4-zykligen Carboplatin-Monotherapie, welche im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie durchgeführt wurde. Dem dritten Patienten applizierte man drei Zyklen PEB. Bei weiteren drei Patienten (20%) wurde nach der OE und primären Chemotherapie (3 Zyklen PEB oder PEI) noch eine sekundäre RPLA durchgeführt. Lediglich bei einem Patienten (6,7%) in diesem Stadium war die Kombination aus Ablatio testis und primärer RPLA anzutreffen, bei diesem Patienten bildete sich trotz der unüblichen RPLA keine Konsequenz hinsichtlich einer retrograden Ejakulation aus.

Eine kontralaterale Hoden-PE entnahm man elf Seminompatienten (73,3%) im klinischen Stadium IIA/B. Die immunhistochemische Untersuchung brachte bei vier Patienten (26,7%) das Resultat eines β -HCG positiven Seminoms, während die anderen elf Seminome (73,3%) β -HCG negativ waren.

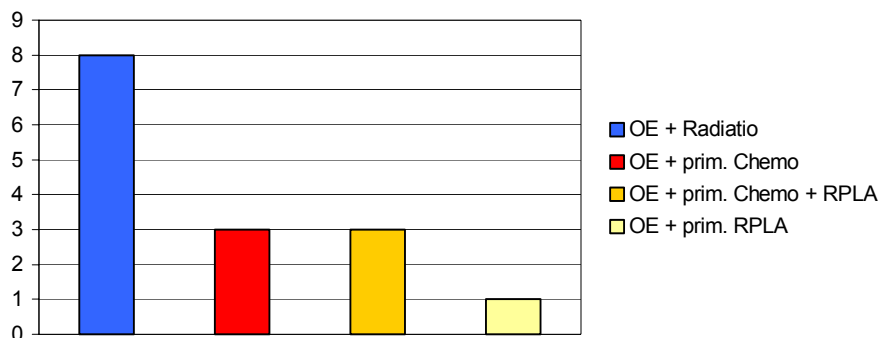


Abb. 7: Primärtherapie Seminome im Stadium IIA/B

4.6.10 Primärtherapie Seminome im Stadium IIC/III

13 Patienten präsentierten sich mit einem Seminom im klinischen Stadium IIC/III. Neun von den 13 Patienten (69,2%) erhielten als Primärtherapie eine Kombination aus OE, Chemotherapie und sekundärer RPLA. Die Quantität der Chemotherapie schwankte zwischen der Applikation von drei oder vier Zyklen, die Zusammensetzung erfolgte entweder nach dem PEB oder PEI Schema.

Bei zwei Patienten (15,4%) führte man lediglich die Kombination aus Ablatio testis und primärer Chemotherapie durch. Bei einem dieser beiden Patienten konnten nach Abschluss der Chemotherapie keine retroperitonealen Lymphome mehr nachgewiesen werden, während bei dem anderen Patienten ein intraaortocavaler Lymphknoten (< 2cm) bestehen blieb. Dieser Patient entwickelte zehn Monate später ein retrocavales Rezidiv. In beiden Fällen wurde eine 6-zyklige Carboplatin-Monotherapie verabreicht.

Ein Patient (7,7%) wurde primär mit einer OE, Radiatio und einer sekundären RPLA therapiert. Die Bestrahlung erfolgte mit einer Intensität von 36 Gray retroperitoneal und mit 32 Gray mediastinal. Das histologische Ergebnis der sekundären RPLA ergab Teratokarzinom-Metastasen, die nicht vollständig entfernt werden konnten. Nach Applikation von drei Zyklen PEB blieb ein Restlymphom links iliacal bestehen.

Bei einem anderen Patienten (7,7%) setzte sich das Schema der Primärtherapie aus einer OE mit inguinaler Lymphknotenextirpation und einer Chemotherapie (3 Zyklen PEB) zusammen. Anschließend wurde er aufgrund eines Restlymphoms paraaortal mit 36 Gray bestrahlt. Bei diesem Patienten entwickelte sich im späteren Krankheitsverlauf sowohl eine Niereninsuffizienz nach Cisplatin-Therapie als auch eine durch Bleomycin induzierte restriktive Lungenfunktionsstörung.

Bei allen 13 Patienten im klinischen Stadium IIC/III lag nach Einteilung der IGCCCG-Klassifikation (Tab. 3) ein Seminom mit guter Prognose vor. Sechs Patienten (46,2%) wurde eine kontralaterale Hodenbiopsie entnommen. Das Ergebnis der immunhistochemischen Färbung ergab in 6 Fällen (46,2%) ein β -HCG positives und in 7 Fällen (53,8%) ein β -HCG negatives Seminom.

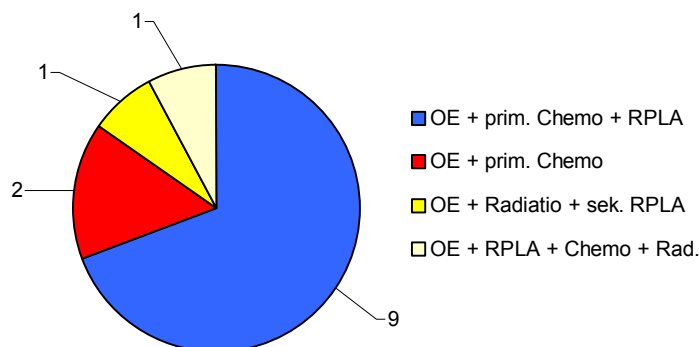


Abb. 8: Primärtherapie Seminome im Stadium IIC/III

4.7 Rezidive von KZT

Bezogen auf die 234 erfassten Patienten ereigneten sich 17 Rezidive (7,3%). Insgesamt kann man feststellen, dass die Nichtseminome (12 von 142) häufiger zu Rezidiven neigen als die Seminome (5 von 90). Bezogen auf die Gesamtzahl an Nichtseminomen und Seminomen entspricht dies einer Rezidivrate von 8,5% für Nichtseminome und von 5,6% für Seminome.

Grundsätzlich lassen sich die Rezidive in zwei Kategorien einteilen. Man unterscheidet zwischen Früh- und Spätrezidiven. Frührezidive ereignen sich in den ersten zwei Jahren nach kompletter Remission.

88,2% der Rezidive waren Frührezidive (15/17), die im Durchschnitt 12,5 Monate nach Remission auftraten. Die Spätrezidive machten 11,8% aller Rezidive aus (2/17) und traten durchschnittlich nach 4,3 Jahren auf.

Rezidivrate

- 17 Rezidive von 234 Patienten (7,3%)
- Unter den Seminomen waren 5 Rezidive
- Die Rezidivrate der Seminome betrug 5,6%
- Unter den Nichtseminomen waren 12 Rezidive
- Die Rezidivrate der Nichtseminome betrug 8,5%

	Frührezidive	Spätrezidive
Anzahl	15	2
In Prozent	88,2%	11,8%
Mittleres Erkrankungsalter in Jahren	35,1	34,5
Mittlere Dauer bis zur Entwicklung eines Rezidives	12,5 Monate	4,3 Jahre

Tab. 7: Einteilung der Rezidive

4.7.1 Rezidiv und primäres Tumorstadium

Im klinischen Stadium I nach Lugano (Tab. 2) traten sieben Rezidive (7 von 17) auf, das entspricht 41,2% aller Rezidive. Zwei Rezidive waren bei Patienten des Stadiums II zu eruieren, was einem Anteil von 11,8% entspricht. Aus dem Patientenkollektiv des klinischen Stadiums III entwickelten sich sechs Rezidive (35,3%). Bei zwei Rezidiven (11,8%) konnte keine Stadienzuordnung vorgenommen werden.

	Anzahl der Rezidive			
	absolut	Seminom prozentual	Nichtseminom prozentual	Gesamt prozentual
Stadium I	7	17,6%	23,5%	41,2%
Stadium II	2	5,9%	5,9%	11,8%
Stadium III	6	5,9%	29,4%	35,3%
Unklar	2	0%	11,8%	11,8%
Gesamt	17	29,4%	70,6%	100,0%

Tab. 8: Rezidiv und primäres Tumorstadium

4.7.2 Rezidivlokalisierung

Die Auswertung der Rezidivlokalisierung ergab in acht Fällen (47,1%) eine Manifestation im Retroperitoneum (retroperitoneale Lymphknoten), in zwei Fällen (11,8%) in der Lunge und in einem Fall (5,9%) im Sternum.

Lediglich bei einem der acht Patienten, die ein Rezidiv im Retroperitoneum entwickelten, war die RPLA Bestandteil des Primärtherapiekonzeptes.

Bei einem Patienten (5,9%) bildete sich ein inguinales Lokalrezidiv aus, hier wurden außer der inguinalen Orchiektomie keine skrotalen, inguinalen Voroperationen durchgeführt.

Bei drei Patienten (17,6%) blieb das Rezidiv nicht auf eine Lokalisation beschränkt, so dass in einem Fall (5,9%) sowohl Leber, Milz als auch retroperitoneale LK befallen wurden, im zweiten Fall Lunge und retroperitoneale LK und im dritten Fall traten sowohl Lungenmetastasen als auch pleurale Raumforderungen auf.

Bei zwei Rezidiven (11,8%) konnte die Lokalisation nicht nachgewiesen werden, die erneute Tumormanifestation äußerte sich vielmehr in einem signifikanten Anstieg der Tumormarker.

	Anzahl der Patienten	
	absolut	prozentual
Retroperitoneale Lymphknoten	8	47,1%
Lunge	2	11,8%
Brustbein	1	5,9%
Leiste	1	5,9%
Mehrere Lokalisationen	3	17,6%
Unklar	2	11,8%
Gesamt	17	100,0%

Tab. 9: Topographie der Rezidive

4.7.3 Rezidivtherapie

Die Art der Rezidivtherapie ist sowohl von der Lokalisation des Rezidives als auch von der Histopathologie und klinischen Stadieneinteilung des Primärtumors abhängig.

Lokalisation: Retroperitoneale Lymphknoten

Drei Patienten (3 von 8) mit einer Manifestation im hinteren Bauchraum wurden mit einer RPLA und anschließenden Chemotherapie (3 Zyklen PEI) behandelt. Bei zwei Patienten ergab das Ergebnis der Histologie ein Seminom, im dritten Fall lag ein Nichtseminom vor. Initiale Chemotherapie (3 Zyklen PEI, 4 Zyklen PEB) und anschließende sekundäre RPLA bildeten das Therapiekonzept zweier Rezidive (2 von 8) im hinteren Bauchraum. Weitere zwei Patienten (2 von 8) wurden ausschließlich mit einer Chemotherapie behandelt. In einem Fall applizierte man drei Zyklen PEB und im anderen Fall zwei Zyklen PEI/CE. Eine RPLA mit nachfolgender Radiatio des kleinen Beckens in Höhe von 35 Gray wurde bei einem seminomatösen Rezidiv (1 von 8) durchgeführt.

Lokalisation: Lunge

Eine alleinige Chemotherapie (3 Zyklen) wurden bei einem Patienten (1 von 2) mit Lungenfiliae angewandt. Bei dem anderen Patienten reichte die Applikation der 3-zykligen Chemotherapie (Carboplatin, Vp16, Vincristin) nicht aus, so dass sich drei Monate später das zweite pulmonale Rezidiv ausbildete, welches mittels Chemotherapie (2 Zyklen Platin, Vp16) und Radiatio des oberen Lungenflügels in Höhe von 35 Gray behandelt wurde. Es stellte sich keine komplette Remission ein, denn nach kurzer Zeit kam es zur Ausbildung des dritten pulmonalen Rezidives. Das Behandlungskonzept bestand aus einer Knochenmarkstransplantation in Kombination mit ultrahochdosierter Chemotherapie. Aufgrund unwesentlicher Verbesserung des Krankheitszustandes wurde eine palliative Chemotherapie mit Edelfosin und Vp16 eingeleitet. Auf Wunsch des Patienten wurde die Behandlung mit dem Medikament Edelfosin (ET 180 CH 3) im Rahmen einer Phase-II-Studie begonnen. Aufgrund der vorliegenden Literatur war von einer antitumoralen Wirksamkeit auszugehen. Wegen extremer Übelkeit und Erbrechen musste diese Behandlung abgebrochen werden und wurde durch eine Vp16 Monotherapie ersetzt. Es konnten keine Informationen über das aktuelle Follow-up dieses Patienten ermittelt werden.

Lokalisation: Brustbein

Bei einem Patienten war das Brustbein von einem erneuten Befall des KZT betroffen. Hier behandelte man mit einer Kombination aus Chemotherapie und Radiatio des Brustbeins in Höhe von 50 Gray. Die Chemotherapie setzte sich aus zwei Zyklen PEI und zwei Zyklen einer Hochdosis-Chemotherapie (CEC) zusammen. Das bis dato bestehende 3-jährige Follow-up ergab eine komplette Remission des Krankheitsverlaufes.

Lokalisation: Leiste

Ein Patient mit einem seminomatösen Primärtumor entwickelte ein Rezidiv in der rechten Leiste. Es wurde eine inguinale Lymphadenektomie durchgeführt gefolgt von vier adjuvanten Zyklen PEB.

Mehrere Lokalisationen

Bei drei Patienten hatten sich Rezidive zeitgleich an mehreren Lokalisationen ausgebildet. Zwei Patienten applizierte man zwei Zyklen Chemotherapie, die bei einem aus zwei Zyklen PEB und bei dem anderen Patienten aus zwei Zyklen PEI bestand. Während es beim ersten Patienten zu einer kompletten Remission kam, verstarb der zweite Patient nach der Chemotherapie. Hier lag initial ein extragonadaler KZT im klinischen Stadium IIIC vor, der nach kurzer Zeit ebenso in Milz, Leber und den Retroperitonealraum metastasierte. Der dritte Patient wurde mittels Chemotherapie (3 Zyklen PEI) und sekundärer RPLA therapiert. Bei ihm lagen sowohl Lungenfiliae als auch Metastasen im Retroperitoneum vor.

Lokalisation unklar

Bei zwei Patienten konnte die genaue Lokalisation nicht eruiert werden. Hier machte sich die Ausbildung eines Rezidives vielmehr durch den enormen Anstieg der Tumormarker bei den Kontrolluntersuchungen bemerkbar. In beiden Fällen therapierte man mit einer Chemotherapie, die bei einem Patienten aus drei Zyklen PEB und bei dem anderen aus drei Zyklen CE (Cisplatin+Etoposid) bestand.

Follow-up der Rezidive

Bei 15 Rezidivpatienten (15 von 17) liegen die aktuellen Daten der Nachsorgeuntersuchungen vor. Von zwei Patienten konnten keine Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf nach Abschluss der Rezidivtherapie gewonnen werden. Während es bei 14 Patienten zur Ausbildung einer dauerhaften kompletten Remission kam, verstarb ein Patient noch während der Durchführung der Rezidivtherapie. Der mittlere Beobachtungszeitraum nach Abschluss der Rezidivtherapie betrug bei den 14 Patienten 4,4 Jahre.

4.7.4 Rezidivhistologie

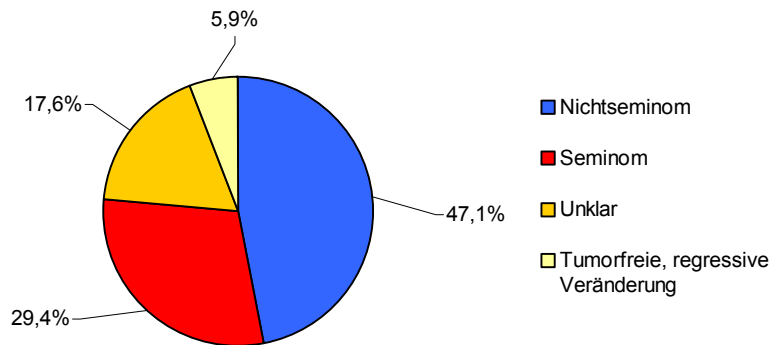


Abb. 9: Histopathologische Verteilung der Rezidive

Die histopathologische Auswertung der Rezidive ergab in 29,4% der Fälle ein Seminom, in 47,1% ein Nichtseminom, in 5,9% eine tumorfreie, regressive, nekrotische Veränderung. In 17,6% blieb die genaue Histologie ungeklärt. Die aufgetretenen acht Nichtseminome setzten sich aus drei Teratomen (17,6%), drei Teratokarzinomen (17,6%), jeweils einem embryonalen Karzinom (5,9%) und einem Kombinationstumor zusammen (5,9%).

	Anzahl der Patienten	
	absolut	Prozentualer Anteil an den Rezidiven
Teratom	3	17,6%
Teratokarzinom	3	17,6%
Embryonales Karzinom	1	5,9%
Kombinierte KZT	1	5,9%
Gesamt Nichtseminome	8	47,1%

Tab. 10: Verteilung der Nichtseminome unter den Rezidiven

4.7.5 Metachrone Zweittumoren

Es entwickelten sich insgesamt 13 metachrone Zweittumoren, was bezogen auf die 234 erfassten Patienten einer Rezidivrate von 5,6% entspricht. Bei den Nichtseminomen kam es wesentlich häufiger zur Entwicklung eines KZT im kontralateralen Hoden als bei den Seminomen, denn bei ihnen trat in zehn Fällen ein Zweittumor auf, während die Seminome nur in drei Fällen hiervon betroffen waren. Bezogen auf die Gesamtzahl an Nichtseminomen und Seminomen entspricht dies einer Zweittumorrates von 7% bzw. von 3,3%. Die mittlere Dauer bis zur Entwicklung eines metachronen Zweittumors betrug 8,5 Jahre mit einem Intervall von 5 – 228 Monaten.

Zweittumorrates

- 13 metachrone Zweittumoren von 234 Patienten (5,6%)
- Unter den Seminomen waren 3 Zweittumoren
- Die Zweittumorrates der Seminome betrug 3,3%
- Unter den Nichtseminomen waren 10 Zweittumoren
- Die Zweittumorrates der Nichtseminome betrug 7%

	Metachroner Zweittumor
Anzahl	13* (5,6%)
Mittleres Erkrankungsalter in Jahren	32,7
Mittlere Dauer bis zur Entwicklung eines Rezidives	8,5 Jahre

Tab. 11: Einteilung der metachronen Zweittumoren
* Bei einem Zweittumor blieb Einteilung unklar

4.7.6 Zweittumor und primäres Tumorstadium

Im Stadium I nach Lugano (Tab. 2) traten sechs Zweittumoren auf, das entspricht 46,2% aller Zweittumoren. Lediglich ein metachroner Zweittumor (7,7%) entwickelte sich bei den KZT im primären Tumorstadium II. Aus dem Patientengut des Stadiums III entstanden vier Zweittumoren (30,8%). Bei zwei Zweittumoren (15,4%) konnte die exakte primäre Stadieneinteilung nicht eruiert werden.

	Anzahl der Zweittumoren		Gesamtheit im jeweiligen Stadium	prozentual (Gesamtheit)
	absolut	prozentual		
Stadium I	6 / 13	46,2%	125	4,8%
Stadium II	1 / 13	7,7%	68	1,5%
Stadium III	4 / 13	30,8%	36	11,1%
Unklar	2 / 13	15,4%		
Gesamt	13	100,0%		

Tab. 12: Zweittumor und primäres Tumorstadium

4.7.7 Vorbehandlung der metachronen Zweittumoren

Therapie Primärtumor im klinischen Stadium I

Im klinischen Stadium I nach Lugano (Tab. 2) befand sich unter den Primärtumoren lediglich ein Seminom (1 von 6), welches mittels Orchiektomie und anschließender Radiatio (35 Gray) der Paraaortalregion behandelt wurde. Eine kontralaterale PE wurde nicht entnommen.

Von den fünf primären Nichtseminomen wurden drei orchiektomiert und mit einer primären RPLA therapiert. Bei einem dieser Patienten im klinischen Stadium I wurde eine kontralaterale Hodenbiopsie durchgeführt. Eine OE in Kombination mit einer Tumorenukleation des kontralateralen Hodens wurde bei einem zweiten Patienten dieser drei Nichtseminome vorgenommen. Bei dem dritten Patienten wurde die kontralaterale PE nicht durchgeführt.

Die Primärtherapie eines Nichtseminoms bestand aus einer Ablatio testis mit anschließender Chemotherapie (2 Zyklen Platin, Vp16 und Bleomycin). Bei diesem Patienten wurde keine Entnahme der kontralateralen Hoden-PE durchgeführt.

Ein anderes primäres Nichtseminom wurde mit einer Kombination aus OE, RPLA und sekundärer Chemotherapie behandelt. Genauere Angaben über das Schema der Chemotherapie und die Entnahme einer PE lagen in diesem Fall nicht vor.

Therapie Primärtumor im klinischen Stadium II

Unter den Primärtumoren war lediglich ein Nichtseminom in das klinische Stadium II nach Lugano (Tab. 2) einzuordnen. Die Therapie setzte sich aus einer OE und einer primären Chemotherapie zusammen. Es wurde ein Zyklus PEB appliziert und wegen der sich entwickelnden Lungendiffusionsstörung mit zwei Zyklen PE weiterbehandelt. Es wurde von einer kontralateralen Hodenbiopsie abgesehen.

Therapie Primärtumor im klinischen Stadium III

Unter den Primärtumoren im klinischen Stadium III befand sich ein Seminom (1 von 4), welches mittels einer Kombination aus OE, primärer Chemotherapie (3 Zyklen PEI) und sekundärer RPLA therapiert wurde. Eine kontralaterale PE wurde nicht entnommen. Zwei Nichtseminome wurden mit derselben Therapiekombination behandelt, lediglich das Schema der Chemotherapie (3 oder 4 Zyklen PEB) variierte. Eine Hoden-PE wurde bei diesen beiden Nichtseminomen nicht entnommen. Bei dem dritten Nichtseminom in diesem Stadium setzte sich die Behandlung aus einer Ablatio testis und primären Chemotherapie (4 Zyklen PEB) zusammen. Auch in diesem Fall wurde von der kontralateralen PE abgesehen.

Therapie Primärtumor mit unklarer Stadieneinteilung

Bei zwei Primärtumoren blieb die genaue Stadieneinteilung nach Lugano (Tab. 2) ungeklärt. Ein nichtseminomatöser Primärtumor wurde mit initialer Chemotherapie (4 Zyklen PEB) und anschließender RPLA behandelt. Dieses Nichtseminom zeigte einen extragonadalen Befall. Das andere Nichtseminom

wurde mit einer Kombination aus OE, primärer Chemotherapie und Radiatio therapiert. Sowohl Informationen über die Intensität der Chemotherapie und Radiatio als auch über die Entnahme einer kontralateralen Hodenbiopsie gingen aus den vorhandenen Unterlagen nicht hervor.

4.7.8 Therapie der metachronen Zweittumoren

Die Therapie der 13 entstandenen metachronen Zweittumoren bestand bei zwölf Patienten aus einer Orchiektomie des kontralateralen Hodens. Lediglich in einem Fall wurde eine Tumorenukleation mit anschließender Radiatio des Resthodens in Höhe von 18 Gray vorgenommen. Während bei sechs Patienten im Anschluss an die Ablatio testis lediglich regelmäßig nach der „wait and see“ Strategie kontrolliert wurde, verabreichte man den anderen sechs Patienten eine Radiatio der Paraaortalregion. Die Intensität der Radiatio lag in fünf Fällen bei 36 Gray und in einem Fall bei 30 Gray.

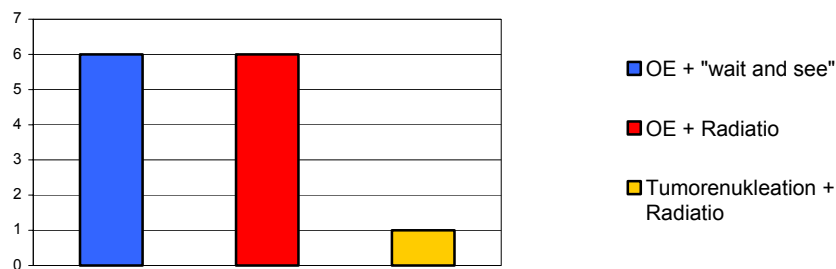


Abb. 10: Therapie der metachronen Zweittumoren

4.7.9 Histopathologie der Zweittumoren

Die histopathologische Auswertung der Zweittumoren ergab in 76,9% (10 von 13) der Fälle ein Seminom, in 15,4% (2 von 13) ein Nichtseminom und in 7,7% (1 von 13) blieb die genaue Histologie ungeklärt. Die zwei aufgetretenen Nichtseminome setzten sich aus einem gemischten KZT und einem Kombinationstumor zusammen.

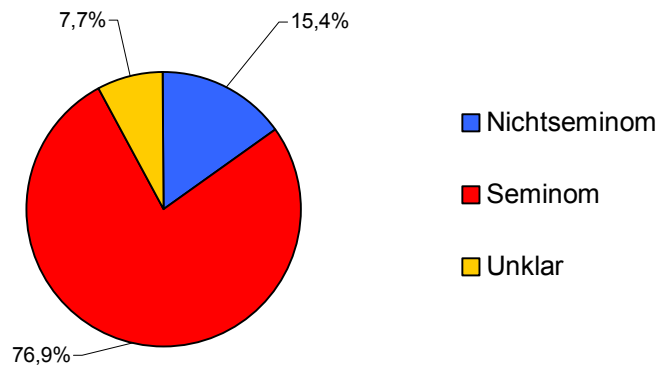


Abb. 11: Histopathologische Verteilung der Zweittumoren

4.8 Todesfälle von KZT-Patienten

Erfreulicherweise ist festzustellen, dass nur eine sehr geringe Anzahl der KZT-Patienten an ihrer Erkrankung verstarben. Bezogen auf alle Patienten ereigneten sich während des Beobachtungszeitraums der retrospektiven Erhebung lediglich drei Todesfälle, was einer Mortalitätsrate von 1,7% (3/181) entspricht. Hierbei wurden nur die Patienten berücksichtigt, deren aktuelles Follow-up vorlag. Alle drei verstorbenen Patienten waren an einem Nichtseminom erkrankt und befanden sich zu Erkrankungsbeginn im Stadium IIIC nach Lugano (Tab. 2). Zwei Patienten verstarben direkt am Tumorgeschehen, ohne eine temporäre Remission erlebt zu haben, während ein Patient nach zwei Monaten ein Rezidiv entwickelte und an dessen Folgen verstarb.

Bei dem ersten Patienten ist kein Therapiefehler nachzuweisen. Der Patient suchte erst einen urologischen Facharzt auf, nachdem er eine Hodenschwellung über 1,5 Jahre bemerkt hatte. Er wurde wegen einer intestinalen Blutung, welche spontan sistierte, in die Chirurgische Uniklinik eingewiesen. Im Rahmen

der durchgeführten Untersuchungen wurde der Verdacht auf einen rechtsseitigen KZT geäußert. Nach Verlegung in die Urologische Klinik bestätigte sich der Verdacht. Es wurde umgehend eine rechtsseitige Orchiektomie durchgeführt. Nach histopathologischer Untersuchung wurde die Diagnose eines Chorionkarzinoms mit Anteilen eines reifen Teratoms gestellt. Das klinische Staging ergab einen nichtseminomatösen KZT im klinischen Stadium IIIC mit ausgedehnten Hirn-, Lungen-, Jejunummetastasen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen. Die Einteilung nach der IGCCCG-Klassifikation (Tab. 3) ergab einen KZT mit schlechter Prognose. Vier Tage nach der Ablatio testis kam es zu einer massiven intestinalen Blutung, die eine Notfall-Laparotomie notwendig machte. Hierbei konnten als Blutungsquelle mehrere Jejunummetastasen lokalisiert werden. Nach Resektion von 5 cm Jejunum und unkompliziertem postoperativem Verlauf wurde der Patient zur Applikation einer Chemotherapie in die Urologische Klinik zurückverlegt. Es wurde eine Chemotherapie nach dem modifizierten Einhorn-Schema (Platinex, Vp16, Holoxan) eingeleitet, jedoch am 4. Behandlungstag kam es erneut zu einer massiven intestinalen Blutung, die konservativ nicht beherrschbar war. Trotz massiver Substitution von Erythrozytenkonzentraten und Gerinnungsfaktoren wurde der Patient zunehmend anämisch und entwickelte einen hämorrhagischen Schock. Eine erneute operative Intervention erschien aufgrund vorliegender Befunde von chirurgischer bzw. urologischer Seite nicht mehr möglich, so dass der Patient trotz aller therapeutischen Bemühungen zwei Wochen nach der Orchiektomie im hämorrhagischen Schock verstarb. Die Obduktion ergab neben den bekannten Metastasen in Hirn, Lunge, Jejunum und paraaortal multiple kleinere Filiae in Leber, Nieren, Milz und Colon descendens.

Bei dem zweiten Patienten lag ein erheblich verlängerter Zeitraum zwischen dem Hausarztbesuch und dem ersten Kontakt mit einem urologischen Facharzt vor, denn der Patient suchte schon circa ein Jahr zuvor seinen Hausarzt wegen einer bestehenden Hodenschwellung auf. Dieser Patient wurde aufgrund progredienter Dyspnoe und Gewichtsverlust vorstellig. Nach eingehender klinischer und radiologischer Untersuchungen wurde die Diagnose eines KZT mit multiplen Lungenfiliae und solitärer Hirnfilia gestellt. Auf dem Transport in die Urologische Klinik kam es zwischenzeitlich zu einer plötzlichen rechtsseitigen Halbseitensymptomatik. In dem durchgeführten CCT fand sich als Ursache eine

solitäre Hirnfilia mit intracerebraler Einblutung. Nach Stabilisierung des Patienten wurde die Orchiektomie links durchgeführt. Histologisch ergab sich das Bild eines Teratokarzinoms. Das Tumorstaging erbrachte die Diagnose eines nichtseminomatösen KZT im klinischen Stadium IIIC nach Lugano (Tab. 2). Die Einteilung anhand der IGCCCG-Klassifikation (Tab. 3) ergab einen KZT mit schlechter Prognose. Die weiteren Therapiemaßnahmen setzten sich aus einer Radiatio des Gehirns und einer Psychochemotherapie zusammen. Zunächst verabreichte man Steroide zur Hirnödemprophylaxe, bevor die Radiatio des Gehirns mit 31 Gray durchgeführt wurde. Gleichzeitig begann man mit der Durchführung der Chemotherapie nach dem PEI-Schema (5 Zyklen). Die simultane Behandlung wurde von dem Patienten bis auf die chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gut toleriert, so dass er nach Abschluss des 5. Zyklus Chemotherapie wieder in die hausärztliche Betreuung entlassen wurde. Es kam zu einem Tumormarkerabfall und Rückgang der pulmonalen Filiae unter der Therapie, die rechtsseitige Hemiparese bildete sich jedoch nicht zurück. Trotz weiterer engmaschiger urologischer Kontrolluntersuchungen konnte keine Remission des Krankheitsverlaufes erzielt werden, so dass der Patient elf Monate nach Abschluss der Chemotherapie an einer durch die Hirnfilia verursachten intracerebralen Blutung verstarb.

Bei dem dritten Patienten waren mehrere Therapieabweichungen nachzuweisen. Auch bei diesem Patienten war der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Facharztkontakt verlängert, außerdem wurde kein CT-Thorax angefertigt und eine unzureichende Chemotherapie (3 Zyklen PEI) appliziert. Bei diesem Patienten wurde ein ausgedehnter extragonadaler, retroperitonealer KZT im Stadium IIIC nach Lugano (Tab. 2) mit Cavathrombose und oppositioneller Thrombose bis in beide Venae poplitea diagnostiziert. Die IGCCCG-Klassifikation (Tab. 3) ergab ebenfalls einen KZT mit schlechter Prognose. Nach der Punktion des Tumors ergab die histologische Untersuchung einen Dottersacktumor. Zunächst wurden drei Zyklen Chemotherapie nach dem PEI-Schema verabreicht, im Anschluss daran führte man eine RPLA mit Cavateilresektion, Intraperitonealisierung des Harnleiters und Omentum wrapping durch. Die histopathologische Untersuchung der retroperitonealen Lymphknoten ergab tumorfreies Lymphknotengewebe. Zwei Monate später musste der Patient wegen eines Rezidives erneut stationär aufgenommen

werden. Es hatte sich sowohl eine multiple Leber- und Milzfiliarisierung als auch ein retroperitoneales Rezidiv ausgebildet. Der Patient litt sowohl unter unklaren Temperaturen als auch unter Hämatemesis, da sich ein Abszess im Bereich des rechten Oberbauches und eine Fistel im Bereich des Pars descendens duodeni gebildet hatten. Nach Abszesspunktion und Drainage-Einlage kam es zur Verbesserung des Allgemeinzustandes, er wurde jedoch aufgrund der Progredienz des Tumorleidens zur Chemotherapie in die Onkologische Abteilung verlegt. Trotz intensiver Therapiebemühungen verstarb der Patient zwei Monate nach Ausbildung des Rezidives an dessen Folgen.

Weiterhin ist anzumerken, dass bei zwei Patienten, die sich in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium befanden, keine weiteren Informationen über das Follow-up vorliegen. Ein älterer Patient (79 Jahre) mit einem gemischten KZT im Stadium IIIA nach Lugano (Tab. 2) lehnte nach der initialen OE die vorgeschlagene Chemotherapieempfehlung ab. Aufgrund der fehlenden Daten über die Nachsorgeuntersuchungen ist über eine mögliche Todesfolge nichts zu sagen.

Bei dem zweiten Patienten ist ebenfalls der Ausgang seiner Erkrankung nicht bekannt. Dieser litt unter einem Teratokarzinom im Stadium IIIB nach Lugano (Tab. 2). Nach Ausbildung dreier pulmonaler Rezidive applizierte man eine palliative Chemotherapie.

4.9 Diagnostik- und Therapiefehleranalyse

Die Fehler, die in der Behandlung der Keimzelltumorpatienten begangen wurden, lassen sich allgemein in verschiedene Stadien der Therapie einteilen. So kann man zunächst einmal zwischen den einzelnen Zeitpunkten unterscheiden: Diagnostik und Primärtherapie. Innerhalb dieser Stadien kann noch eine qualitative Zusammenfassung der einzelnen Fehler stattfinden.

4.9.1 Fehleranalyse der Primärdiagnostik

In der Primärdiagnostik entstanden insgesamt 44 Fehler (44 von 218). Die Fehleranalyse der Primärdiagnostik setzt sich aus dem Zeitraum zwischen der Diagnosestellung durch den Hausarzt und den ersten fachurologischen Kontakt, verschiedenen bildgebenden Verfahren und der Austitrierung von TM zusammen.

Wenn der Zeitraum mehr als vier Wochen zwischen Arztkontakt und Diagnose beträgt, wird er als Fehler gewertet. Bei 15 Patienten wurde solch ein Fehler mit unterschiedlicher Konsequenz nachgewiesen, das entspricht 6,4% aller Patienten. Erwähnenswert ist, dass nicht vom gesamten Patientengut Informationen über diesen Diagnosezeitraum vorlagen, so dass möglicherweise noch einige Fehler unerkannt blieben.

Bei sechs der 15 Patienten blieb dieser Fehler ohne Konsequenz, während sich bei neun Patienten eine Konsequenz unterschiedlichen Ausmaßes ergab, die teilweise mit einer erheblichen Verschlechterung des Krankheitsverlaufes einherging.

Von diesen neun Patienten lag bei acht Patienten beim ersten fachurologischen Kontakt schon ein KZT im klinischen Stadium III vor, so dass die Patienten eine intensivierete Primärtherapie auf sich nehmen mußten. Zwei Patienten litten später unter der Ausbildung eines Rezidives, und bei einem Patienten entwickelte sich ein metachroner Zweittumor.

In ebenfalls zwei Fällen konnte trotz optimaler Therapiemaßnahmen keine Remission erreicht werden, so dass die Patienten an den Folgeerscheinungen des KZT verstarben.

Bei einem anderen Patienten lag aufgrund der ausgedehnten retroperitonealen Metastasierung ein inoperabler Situs vor, so dass der KZT nur mittels einer hochdosierten Chemotherapie behandelt werden konnte.

In einem weiteren Fall leidet der Patient heute noch unter den Folgeschäden der Chemotherapie wie Hörschwäche und Reflexstörungen. Bei ihm wurde eine 4-zyklige PEI Chemotherapie appliziert.

Die Verzögerung bis zur Therapieeinleitung durch den urologischen Facharzt erweiterte die Primärtherapie eines Patienten um die Durchführung einer RPLA aufgrund entstandener retroperitonealer Metastasen.

In der bildgebenden Diagnostik wurde bei 28 Patienten keine initiale CT-Thoraxaufnahme durchgeführt, das entspricht etwa 12% (28 von 234) aller Patienten. Dieser Fehler hatte jedoch nur für einen Patienten eine dahin weitergehende Konsequenz, dass bei ihm eine pulmonale Metastasierung vorlag und somit eine ungenügende Primärtherapie durchgeführt wurde.

Die initiale CT-Abdomenaufnahme wurde nur in einem Fall unterlassen (0,4%) und trug keine Benachteiligung für den Patienten mit sich. Die Austitrierung der TM scheint in der Routinediagnostik der KZT etabliert zu sein, denn sie wurde bei dem gesamten Patientengut durchgeführt.

4.9.2 Fehleranalyse der Primärtherapie

Die Analyse der stadienunspezifischen Primärtherapie ergab 136 Fehler (136 von 218). Hier ist beim initialen Management festzustellen, dass bei 101 Patienten, also bei 43% (101 von 234) aller Patienten, keine kontralaterale Hoden-Probeexzision (PE) durchgeführt wurde.

Daraus ergab sich bei neun Patienten (9 von 101) eine Konsequenz. Es entwickelte sich nach einem durchschnittlichen Zeitintervall von etwa 8 Jahren (2,3 – 12 Jahre) ein metachroner Zweittumor des kontralateralen Hodens. Vier dieser Patienten wurden dann mittels Orchiektomie und anschließender Radiatio der Paraaortalregion therapiert. Bei vier weiteren Patienten wurden nach der Ablatio testis keine weiteren Therapiemaßnahmen ergriffen, sondern nach der „wait and see“ Strategie regelmäßig kontrolliert.

In einem Fall bestand die Therapie aus einer Tumorenukleation mit anschließender Radiatio des Resthodens in Höhe von 18 Gray.

Bei allen neun Patienten wurden nach Beendigung der Therapie weiterhin regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt, so dass es erfreulicherweise nach einem durchschnittlichen Follow-up von 3,7 Jahren (1 – 12 Jahre) zu keiner erneuten Ausbildung von Rezidiven gekommen ist.

Bei zwei metachronen Zweittumoren war leider keine Angabe über die initiale Entnahme einer kontralateralen Hoden-PE zu eruieren, da die Primärtumoren schon 1978 aufgetreten waren und die Behandlung an anderen urologischen Zentren vorgenommen wurde. Die kontralaterale Hodenbiopsie wurde bei zwei der 13 Patienten entnommen, die später einen metachronen Zweitumor entwickelten. Hier lag in einem Fall keine initiale pathologische Veränderung des Hodengewebes vor, während im zweiten Fall schon anfänglich seminomatöse Veränderungen nachzuweisen waren, so dass eine Tumorenukleation vorgenommen werden musste. Sieben Monate später bildete sich ein Lokalrezidiv aus, welches mittels Ablatio testis behandelt wurde.

Bei den anderen 92 der 101 Patienten mit unterlassener kontralateraler PE vollzog sich bis dato keine Konsequenz daraus, d.h. es lag entweder im kontralateralen Hoden keine bösartige Veränderung vor oder es ist noch zu einem späteren Zeitpunkt mit einer Ausbildung eines kontralateralen KZT zu rechnen.

Zudem lag bei 83 der 101 Patienten (82%) mindestens ein Risikofaktor für eine TIN vor. Um das Risiko der Entwicklung eines kontralateralen KZT zu vermindern, wäre bei diesen Patienten eine PE empfehlenswert gewesen.

Zu den Risikofaktoren für eine TIN zählen:

- Alter des Patienten < 34 Jahre
- Hodenvolumen < 12 ml
- Rete testis Infiltration
- Tumorgöße > 4 cm.

Bei 13 Patienten (13%) war kein Risikofaktor vorhanden, und bei fünf Patienten (5%) konnten diese aus den vorliegenden Daten nicht ermittelt werden.

In 21 Fällen (9%) wurde eine transskrotale Biopsie oder eine transskrotale Operation vorgenommen. Hier war es interessant, den weiteren Verlauf zu verfolgen, um festzustellen, ob sich Lokalrezidive entwickelten.

In zwei Fällen (9,5%) entstanden Rezidive, die jedoch wahrscheinlich nicht primär durch die transskrotale OE verursacht wurden.

Bei einem Patienten wurde wegen eines β -HCG positiven Seminoms im Stadium I nach Lugano (Tab. 2) primär eine OE links mit anschließender

Radiatio der Paraaortalregion in Höhe von 30 Gray durchgeführt. Innerhalb der folgenden zwei Jahre entwickelte sich eine 8 cm große paraaortale LK-Metastase ventral des linken Musculus psoas, die zur Obstruktion des linken Ureters führte. Die Therapie bestand aus drei Zyklen PEI und einer nachfolgenden sekundären RPLA. Anschließend konnte eine bis dato bestehende Remission erzielt werden. Der andere Patient wurde initial mit einer Ablatio testis rechts und vier Zyklen PEB wegen eines Mischtumors im Stadium IIIB nach Lugano (Tab. 2) behandelt. Wegen der verbliebenen Lymphome wurde eine anschließende RPLA durchgeführt. Nach einer 5-jährigen Remissionsphase entwickelte sich ein metachroner Zweittumor im kontralateralen Hoden, welcher mit einer OE links und Radiatio der Paraaortalregion in Höhe von 36 Gray therapiert wurde. Die Histologie des Rezidives entsprach jedoch nicht der des Primärtumors, sondern der eines Seminoms. Nach Abschluss dieser Behandlung trat kein weiteres Rezidiv auf. Er befindet sich in einer bis dato anhaltenden kompletten Remission nach einem Follow-up von vier Jahren.

Alle 21 Patienten mit transskrotaler OE oder transskrotaler PE erhielten als Primärtherapie eine Ablatio testis. Bei fünf Patienten (24%) wurde zusätzlich eine Hemiskrotektomie und bei acht Patienten (38%) eine primäre RPLA durchgeführt. Das aktuelle Follow-up von fünf dieser 21 Patienten (24%) konnte nicht ermittelt werden, so dass die spätere Entstehung eines Rezidives/Lokalrezidives nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei 14 Patienten (6%) wurde nach der initialen Ablatio testis die Therapie nicht direkt fortgesetzt, so dass das empfohlene Intervall von vier Wochen überschritten wurde. In sechs Fällen (2,6%) entwickelte sich eine Konsequenz für den Patienten und zog eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufs mit sich. Beim ersten Patienten lag kein Therapiefehler vor, welcher der Klinik anzulasten wäre, da der Patient die Chemotherapie ablehnte, so dass das empfohlene Intervall von vier Wochen nicht eingehalten wurde.

Im zweiten Fall wurde zum einen die Chemotherapie erst drei Monate nach Initialtherapie eingeleitet und zum anderen in einer ungenügenden Dosierung durchgeführt, was zu einer negativen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs führte, so dass eine Resektion pulmonaler Metastasen notwendig wurde.

Beim dritten Patienten wurde trotz vergrößerter retroperitonealer LK und ansteigender TM die „wait and see“ Strategie beibehalten und erst nach drei Monaten mit einer Chemotherapie begonnen.

Im vierten Fall entstand durch Therapieverzögerung eine Progression des KZT, da sich retroperitoneale und pulmonale Filiae entwickelten. Bei einem Patienten wurde trotz ansteigender TM keine weitere Therapie eingeleitet, erst zwei Monate nach OE wurde mit dieser bei Diagnostizierung pulmonaler Metastasen begonnen. Beim sechsten Patienten wurde eine „wait and see“ Strategie angewandt, obwohl die TM anstiegen. Hier entwickelten sich innerhalb von drei Monaten sowohl retroperitoneale als auch pulmonale Metastasen.

Für die restlichen acht Patienten entstanden durch die Therapieverzögerung keine weiteren Konsequenzen.

4.9.3 Stadienspezifische Fehler der Primärtherapie

Es entstanden insgesamt 38 Fehler (38 von 218) in der stadienspezifischen Primärtherapie, zwei traten bei der Behandlung extragonadaler KZT auf.

Stadium I nach Lugano (n=125 Patienten)

Von allen Patienten mit einem KZT im Stadium I nach Lugano (Tab. 2) wurde in vier Fällen trotz ansteigender TM die „wait and see“ Strategie beibehalten, das entspricht 3,2% (4 von 125 Patienten).

In allen vier Fällen hatte dieser Fehler Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten. Da der Krankheitsverlauf dieser vier Patienten schon bereits unter dem Aspekt „Verzögerung der Primärtherapie“ erwähnt wurde, wird hier von einer näheren Erläuterung abgesehen.

Bei einem Patienten (0,8%) wurde initial eine falsche histopathologische Befundung erhoben. Aufgrund der initialen Diagnose eines klassischen Seminoms wurde als Primärtherapie nach der Ablatio testis mit der Durchführung einer Radiatio begonnen. Die Nachbefundung am Großflächenschnitt ergab jedoch die Diagnose eines nichtseminomatösen KZT, so dass die bis dahin erfolgte Radiatio in Höhe von 7,5 Gray abgebrochen und eine modifizierte RPLA durchgeführt wurde. Die Informationen über das

vorliegende 15-monatige Follow-up des Patienten ergeben eine komplette Remission des Krankheitsverlaufes. Da keine Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf zu eruieren waren, kann keine Aussage über die spätere Konsequenz dieses Therapiefehlers gemacht werden.

Eine Abweichung von den Therapieempfehlungen trat bei einem Patienten (0,8%) mit einem nichtseminomatösen KZT im klinischen Stadium I auf. Bei diesem Patienten bestand die Primärtherapie aus der Orchiektomie und einer Radiatio mit 35 Gray, was den Therapiemaßnahmen für seminomatöse KZT entspricht. Der Patient trug aber keine Konsequenzen aus dieser inadäquaten Behandlung, denn er befindet sich nach einem 60-monatigen Follow-up in einer kompletten Remission.

Bei sechs von 51 Seminopatien (11,8%) im klinischen Stadium I nach Lugano (Tab. 2), die mit Ablatio testis und Radiatio der Paraaortalregion therapiert wurden, wurde die empfohlene Bestrahlungsdosis überschritten. Fünf der sechs Patienten befinden sich nach einem mittleren Follow-up von 55 Monaten (38 – 75 Monate) in einer kompletten Remission. Es sind keine Spätfolgen seitens der Therapie aufgetreten. Bei einem der sechs Patienten liegen keine Daten über das weitere Follow-up vor, so dass hier keine Aussage über die Konsequenz des Therapiefehlers gemacht werden kann.

Drei Seminopatien im klinischen Stadium I (4,8%) wurden entgegen der Therapieempfehlungen mit einer primären RPLA behandelt.

Einen Patienten therapierte man mit der Kombination aus Orchiektomie, primärer RPLA und Chemotherapie. Aufgrund eines β -HCG positiven Seminoms entschied man sich für die Durchführung der primären RPLA. Diese zog keine nachteilige Beeinflussung der Lebensqualität mit sich, da sich keine retrograde Ejakulation ausbildete. Der Patient befindet sich nach einem 67-monatigen Follow-up in einer kompletten Remission. Die anderen beiden Seminopatien wurden mittels Orchiektomie und primärer RPLA therapiert. In einem Fall entschied man sich ebenfalls aufgrund eines β -HCG positiven Seminoms für die primäre RPLA. Aufgrund fehlender Informationen über das weitere Follow-up des Patienten kann keine Aussagen über die Konsequenz dieses Fehlers gemacht werden. Der dritte Patient erhielt trotz eines β -HCG negativen Seminoms die primäre RPLA. Nach einem Follow-up von 57 Monaten

befindet er sich in einer kompletten Remission. Dieser Fehler wirkte sich negativ auf die Lebensqualität des Patienten aus, da sich eine retrograde Ejakulation ausbildete.

Klassisches Seminom im Stadium IIA/B (n=15 Patienten)

In diesem Stadium wurde in einem Fall (6,7%) die empfohlene Bestrahlung oder Chemotherapie nicht durchgeführt, was jedoch den Krankheitsverlauf des Patienten nicht negativ beeinflusste. Anstatt der empfohlenen Standardtherapie wurde er mit Durchführung einer primären RPLA übertherapiert. Der Patient trug keine Konsequenz aus diesem Therapiefehler, denn es bildete sich keine retrograde Ejakulation aus. Nach einem Follow-up von 104 Monaten befindet er sich in einer bis dato bestehenden kompletten Remission.

Bei einem anderen Patienten (6,7%) wurde die für die Radiatio empfohlene Intensität von 35-36 Gray unterschritten. Die Bestrahlung der Paraaortalregion wurde lediglich mit 30 Gray durchgeführt. Es liegen keine Informationen über das weitere Follow-up dieses Patienten vor, so dass keine Aussage über die Konsequenz der Bestrahlungsunterdosierung gemacht werden kann.

Nichtseminom im Stadium IIA/B (n=39 Patienten)

In zwei Fällen wurde keine RPLA oder Chemotherapie, welche aus mindestens drei cisplatinhaltigen Zyklen besteht, durchgeführt. Während dieser Fehler in einem Fall keine Konsequenzen mit sich zog, nahm er im anderen Fall negativen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten.

Bei dem Patienten wurde nach initialer OE links wegen eines Hodenmischtumors im Stadium IIB nach Lugano (Tab. 2) trotz 3 cm großer retroperitonealer LK keine weitere Therapie eingeleitet. Es kam zur Krankheitsprogression, so dass sich innerhalb eines Jahres sowohl retroperitoneale als auch pulmonale Metastasen entwickelten. Diese wurden mit vier Zyklen PEB und einer anschließenden RPLA therapiert, deren Histologie aus Anteilen eines reifen Teratoms bestand. Aus dem weiteren Follow-up konnte eine bis dato bestehende Remission diagnostiziert werden.

Im zweiten Fall wurde dem Patienten eine RPLA empfohlen, die er jedoch nicht durchführen ließ, somit ist dieser Therapiefehler nicht der Klinik anzulasten. Die Analyse der aktuellen Nachsorgedaten ergab eine Remission der Erkrankung.

Bei einem anderen Patienten wurde nach primärer RPLA trotz ansteigender TM keine weiteren Therapiemaßnahmen vollzogen, sondern nach der „wait and see“ Strategie verfahren. Dem Patienten wurde eine Chemotherapie empfohlen, da die Histologie der retroperitonealen LK dem initial diagnostizierten Hodenmisch tumor entsprach. Die Chemotherapie ließ der Patient nicht an der Marburger Universitätsklinik durchführen, somit liegen hier leider keine aktuellen Nachsorgedaten vor. Da die aktuelle Adresse des Patienten nicht zu ermitteln war, kann keine Auskunft über die Konsequenz des Fehlers gegeben werden.

Bezüglich der Chemotherapie wurden fünf der 39 Patienten (12,8%) mit einem Nichtseminom im klinischen Stadium IIA/B übertherapiert. Bei diesen Patienten wurden im Anschluss an die RPLA drei Zyklen PEB appliziert. Alle fünf Patienten befinden sich nach einem mittleren Follow-up von 53 Monaten (36 – 60 Monate) in einer kompletten Remission. Es traten keine Spätfolgen der Therapie auf.

Bei zwei Patienten (5,1%) waren die Chemotherapiemaßnahmen unzureichend. Der erste Patient erhielt lediglich einen Zyklus PEB im Rahmen der sekundären Chemotherapie. Dieser Therapiefehler nahm keinen negativen Einfluss auf seinen Krankheitsverlauf, denn er befindet sich nach einem 93-monatigen Follow-up in einer kompletten Remission. Bei dem zweiten Patienten musste die primäre Chemotherapie nach einem Zyklus PEB aufgrund der abnehmenden Diffusionskapazität der Lunge abgebrochen werden. Es wurde lediglich mit zwei Zyklen PE weitertherapiert, obwohl vier Zyklen äquivalent gewesen wären. Dieser Patient befand sich in den darauf folgenden acht Jahren in einer kompletten Remission und entwickelte dann einen nichtseminomatösen metachronen Zweittumor, welcher mittels Ablatio testis therapiert wurde. Weitere Therapiemaßnahmen wie RPLA oder Chemotherapie lehnte der Patient ab. Nach einem Beobachtungsintervall von weiteren 40 Monaten befindet er sich in einer bis dato bestehenden kompletten Remission.

Seminom im Stadium IIC-III ("minimal/moderate disease")

In einem Fall wurde trotz eines β -HCG positiven Seminoms im Stadium IIIA als Primärtherapie lediglich eine Ablatio testis mit anschließender Radiatio der retroperitonealen, mediastinalen und supraklavikulären Region durchgeführt. Diese insuffiziente Behandlung hatte zur Folge, dass sich innerhalb eines Jahres ein Rezidiv mit retroperitonealen Lymphomen ausbildete. Die durchgeführte RPLA ergab Teratokarzinom-Metastasen, die nicht vollständig entfernt werden konnten. Anschließend wurde der Patient mit drei Zyklen Chemotherapie nach dem PEB-Schema behandelt. Es blieb links iliaca ein Restlymphom bestehen. Über die weitere Therapie des Restlymphoms liegen keine Informationen vor, da der Patient das Follow-up an einem anderen Zentrum durchführen ließ. Aufgrund des histologischen Rezidivergebnisses bleibt jetzt die Frage offen, ob initial die Histologie ein falsches Resultat erbrachte und somit die initial durchgeführte Bestrahlung nicht angemessen für den KZT war oder sich ein unabhängiges Teratokarzinom entwickelte.

Zwei Patienten wurden mit der Kombination aus OE und einer 6-zykligen Carboplatin-Monotherapie behandelt. Bei einem dieser beiden Patienten konnten nach Abschluss der Chemotherapie keine retroperitonealen Lymphome mehr nachgewiesen werden. Es liegen nur Informationen über ein 14-monatiges Follow-up vor, so dass nur eine bedingte Aussage über die Konsequenz dieses Therapiefehlers gemacht werden kann.

Bei dem anderen Patienten blieb nach Abschluss der Carboplatin-Monotherapie ein intraaortocavaler Lymphknoten (< 2cm) bestehen. Der Therapiefehler blieb in diesem Fall nicht folgenlos, da der Patient zehn Monate später ein retrocavales Rezidiv entwickelte. Die Rezidivbehandlung bestand aus einer sekundären RPLA und der Applikation von drei Zyklen PEI. Nach einem Follow-up von 120 Monaten befindet er sich in einer kompletten Remission.

Nichtseminom im Stadium IIC-III („minimal/moderate disease“)

In diesem Stadium wurden insgesamt zweimal die vorherrschenden Therapie-richtlinien nicht eingehalten.

Bei einem Patienten wurde eine primäre RPLA mit darauf folgender 3-zykliger Chemotherapie (PEI) durchgeführt. Dieser Fehler hatte keine weiterreichenden Konsequenzen für den Patienten, denn bei ihm hat sich trotz der primären RPLA keine retrograde Ejakulation ausgebildet. Er befindet sich nach einem Follow-up von zwei Jahren in einer bis heute bestehenden Remission.

Im zweiten Fall wurde bei einem initial bestehenden Nichtseminom im Stadium IIIA keine adäquate Chemotherapie durchgeführt, die mindestens aus drei cisplatinhaltigen Zyklen bestehen sollte. Dieser Patient wurde primär mit zwei Zyklen Platinex, VP16, Holoxan und einem Zyklus PEB behandelt. Darauf folgend wurde die OE vorgenommen unter Anschluss eines PEB Chemotherapiezyklus. Auch diese Abweichung des Therapieschemas blieb für den Patienten erfreulicherweise bedeutungslos, denn in den darauf folgenden Nachsorgeuntersuchungen konnte eine Remission festgestellt werden.

Stadium IIC-III advanced disease (allgemein)

In diesem fortgeschrittenen Stadium wurden in zwei Fällen Fehler begangen, welche den allgemeinen stadiumbezogenen Therapieempfehlungen widersprachen.

In einem Fall wurde anstelle der empfohlenen cisplatinhaltigen Chemotherapie eine 4-zyklige carboplatinhaltige Chemotherapie durchgeführt. Diese Abweichung ist durch die Ausbildung einer Niereninsuffizienz unter dem üblichen cisplatinhaltigen Schema zu erklären und damit nicht als Fehler seitens der Klinik zu werten.

Im anderen Fall wurde eine unzureichende Radiatio der bestehenden Skelettmetastasen (< 30 Gray) vorgenommen. Beide Patienten befinden sich trotz Therapieabweichung nach einem Follow-up von 4,5 Jahren im ersten Fall, von 5 Jahren im zweiten Fall in einer kompletten Remission, so dass diese Fehler ohne Konsequenzen für die Patienten blieben.

Stadium IIC-III advanced disease (Nichtseminom)

Bei fünf Patienten wurde eine unzureichende Chemotherapie durchgeführt. Laut der Therapieempfehlungen sollte die Chemotherapie für dieses Stadium aus mindestens vier Zyklen bestehen.

Zwei Patienten wurden mit drei Zyklen PEI therapiert, welche auch ausreichend waren, um die Patienten in eine anhaltende Remissionsphase zu versetzen, so dass die ungenügende Chemotherapie keine Konsequenzen nach sich zog.

Bei den anderen drei Patienten entwickelten sich Rezidive, die bei einem Patienten sogar zum Tode führten.

Man kann nicht nur die unzureichende Chemotherapie für diese Verläufe verantwortlich machen, da zum einen der Krankheitsverlauf der einzelnen Patienten unterschiedlich sein kann und zum anderen bei diesen drei Patienten auch schon initial ein weit fortgeschrittener Tumor vorlag. Zwei Patienten befanden sich im klinischen Stadium IIIC nach Lugano (Tab. 2) mit schlechter Prognose laut der IGCCCG-Klassifikation (Tab. 3) und der andere Patient im klinischen Stadium IIIB nach Lugano mit intermediärer Prognose laut der IGCCCG-Klassifikation.

Außer diesen wurden noch andere Fehler begangen. Bei zwei Patienten war der Zeitraum zwischen dem ersten Arztkontakt bis zur Diagnosestellung erheblich verlängert. Bei einem weiteren Patienten war zusätzlich der empfohlene Zeitraum zwischen Primärpunktion und Einleitung der Therapie überschritten. Zwei von den drei Patienten kamen trotz des zunächst entstandenen Rezidives in eine anschließende Remissionsphase, während der dritte Patient an den Folgen der Erkrankung verstarb.

4.9.4 Zusammenhang zwischen Therapiefehler und Rezidiv

Bei der Behandlung unserer Hodentumorpatienten traten insgesamt 218 Diagnostik- und Therapiefehler auf. Während bei 91 Patienten eine regelrechte Diagnostik und Behandlung im Sinne des Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT der German Testicular Cancer Study Group [147] von 2000 durchgeführt wurde, konnten bei 143 Patienten Therapiefehler nachgewiesen werden.

Wenn man die Rezidivrate der Patienten mit Therapiefehlern mit denen ohne Fehler vergleicht, ist ein deutlicher Unterschied festzustellen. Von den 17 Rezidiven traten 15 Rezidive (88,2%) bei Patienten mit Therapiefehlern auf, während nur in zwei Fällen (11,8%) eine erneute Tumormanifestation bei Patienten mit fehlerfreier Diagnostik und Behandlung stattfand.

Auch bei den Patienten mit Entwicklung eines metachronen Zweittumors ist eine deutliche Differenz zwischen dem Patientenkollektiv mit Therapiefehlern und denen ohne festzustellen. Von den 13 metachronen Zweittumoren entwickelten sich zehn (76,9%) bei Patienten mit Fehlern, während nur drei (23,1%) bei Patienten mit fehlerfreier Diagnostik und Behandlung entstanden.

Zu diesen drei Patienten ist zu sagen, dass in zwei Fällen keine Informationen über die Entnahme einer kontralateralen Hodenbiopsie vorlagen, so dass dort möglicherweise noch Fehler in der Primärtherapie zu finden sein könnten. Bei den metachronen Zweittumoren war bei neun von 13 Patienten eine kontralaterale Hoden-PE versäumt worden.

Im Zusammenhang mit den Patientenkollektiven ist zu erwähnen, dass die Anzahl der Patienten ohne Behandlungsfehler geringer ist und der Schweregrad der einzelnen Fehler sehr unterschiedlich sein kann.

Für die Patienten mit Therapiefehlern ergibt sich eine Rezidivrate von 10,5% (15 von 143) und für die behandlungsfehlerfreie Gruppe eine Rate von 2,2% (2 von 91), welche also ungefähr einem Fünftel entspricht.

Bei den metachronen Zweittumoren verhält sich die Rezidivrate von 7% (10 von 143) für das fehlerbehaftete Kollektiv zu 3,3% (3 von 91) für die fehlerfreie Behandlungsgruppe.

Abschließend kann man feststellen, dass sowohl bei den metachronen Zweittumoren als auch bei den Rezidiven die Patienten mit Abweichungen von den Diagnostik- und Therapieempfehlung einem deutlich höheren Risiko für die Entwicklung eines Rezidives ausgesetzt waren.

	Rezidive	Metachrone Zweittumoren
Patienten mit Therapiefehlern (n=143)	15 (10,5%)	10 (7,0%)
Patienten ohne Therapiefehler (n=91)	2 (2,2%)	3 (3,3%)

Tab. 13: Rezidivrate in Bezug auf Therapiefehler

5 Diskussion

Trotz der geringen Inzidenz testikulärer Keimzelltumoren (KZT) von 1-2% [72, 14, 26, 29] stellen sie doch das häufigste Karzinom 20- bis 40-jähriger Männer dar [72]. Damit kommt ihnen eine größere Bedeutung zu, als der reine prozentuale Wert vermuten lässt.

Aufgrund der guten Heilungsrate der KZT sind standardisierte Diagnostik- und Therapiemaßnahmen von äußerster Wichtigkeit. Durch die suffiziente Primärtherapie besteht die Gefahr, dass die Standardtherapie des Hodentumors nicht konsequent durchgeführt wird.

Im Rahmen dieser Fehleranalyse sollen nicht nur Abweichungen von den Empfehlungen des Interdisziplinären Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT [147] von 2000 festgestellt werden, sondern auch ihre Konsequenz in Bezug auf den weiteren Krankheitsverlauf analysiert werden. Dieses Qualitätsmanagement dient der Urologischen Universitätsklinik Marburg als eigene Kontrolle und zur Aufdeckung von Fehlerquellen, um die Therapie kritisch zu überprüfen.

An einem Uro-Onkologischen Zentrum wie der Marburger Universitätsklinik geht man von einer optimalen Versorgung der Patienten aus, dennoch ist es gerade auch hier wichtig, nach Therapiefehlerquellen zu suchen. Es ist anzunehmen, dass es in peripheren Kliniken noch zu größeren Abweichungen von den standardisierten Diagnostik- und Therapiemaßnahmen kommt.

In der Literatur wird der Einfluss der behandelnden Klinik auf das Outcome der KZT-Patienten unterschiedlich diskutiert. Howard et al. [90] konnten in einer schottischen Studie zeigen, dass die Heilungsrate der Hodentumorpatienten von der Anzahl der pro Jahr behandelten Patienten abhängig ist. Harding et al. [64] und Aass et al. [1] beschreiben ebenfalls einen Überlebensvorteil für Nichtseminompatienten, die an einem spezialisierten Zentrum behandelt werden.

In einer internationalen Studie, die 380 Nichtseminompatienten mit schlechter Prognose aus 49 verschiedenen europäischen Kliniken (Teilnahme in der EORTC und dem MRC) rekrutierte, zeigten Collette et al. [34], dass das therapeutische Ergebnis der Patienten in erheblichem Maß von der Erfahrung

der behandelnden Institution abhing. Die 2-Jahres-Überlebensrate der Patienten, die in einer Institution therapiert wurden, welche weniger als fünf Patienten in die klinische Studie einbrachte, war um 15% niedriger (77% versus 62%) als diejenige der Institutionen, die eine größere Anzahl an Patienten rekrutierte. Die Autoren schlussfolgern, dass der Erfahrungsgrad der behandelnden Klinik unter anderem einen Prognosefaktor für den Krankheitsverlauf der Nichtseminompatienten darstellt.

Feuer et al. [51] können dieser Folgerung nicht im vollen Ausmaße beipflichten, da sie berechtigten Zweifel anmelden, ob das Kriterium „Erfahrung einer Institution“ anhand von fünf therapierten Nichtseminompatienten mit schlechter Prognose definiert werden kann. Sie stimmen zu, dass KZT-Patienten von Experten behandelt werden sollten, um eine optimale Heilungsrate für die meist sehr jungen Patienten zu erzielen.

Anderer Meinung sind Norum et al. [117], da sie in ihrem Zentrum in Tromsø, Norwegen, mit jährlich 13 behandelten Patienten die gleichen, guten Therapieergebnisse erzielten wie das onkologische Zentrum in Oslo. Sie führen diese günstigen Heilungsraten auf die Teilnahme an einem nach GCP-Richtlinien durchgeführten Studienprotokoll (SWENOTECA) zurück, welches in allen norwegischen Kliniken als Grundlage für die Therapie der KZT-Patienten dient.

Die Ergebnisse anderer Länder können aufgrund der recht unterschiedlichen Gesundheitssysteme nicht ohne Bedenken auf Deutschland übertragen werden. Ergebnisse deutscher Untersuchungen zu dieser Fragestellung liegen zurzeit leider noch nicht vor.

5.1 Erkrankungsalter und Inzidenz

In unserer Studie wurde ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 32,6 Jahren ermittelt, was mit den in der Literatur beschriebenen Werten [72, 2] übereinstimmt. Eine Studie aus dem Jahre 1994, in der 34309 Patienten mit einem KZT in neun nordeuropäischen Ländern ausgewertet wurden, ermittelte das Haupterkrankungsalter zwischen dem 25. und 34. Lebensjahr [2]. Die Altersspanne der Marburger KZT-Patienten (14 - 79 Jahre) unterstreicht die Tatsache, dass Hodentumoren in jedem Alter auftreten können, jedoch vor dem 20. Lebensjahr und in höherem Alter eine Rarität darstellen [4].

5.2 Primärlokalisation

Die rechtsseitige Ablatio testis wurde bei 127 Patienten, die linksseitige bei 95 Patienten durchgeführt. Diese Primärlokalisation zeigt eine Verteilung zugunsten der rechten Seite, welche mit den Ergebnissen von Stone übereinstimmt [151]. Der typischerweise spätere und unvollständige Descensus testis des rechten Hodens wird als Erklärungsversuch für dieses Ergebnis herangezogen [26, 151].

Bei 1,3% (3 von 234) der Patienten wurde ein synchroner bilateraler Hodentumor diagnostiziert, was mit der Literatur übereinstimmt, welche den bilateralen Hodentumoren einen Anteil von 1-6% aller KZT einräumt [26, 102, 21, 120]. Laut Buetow sind weniger als 1% aller KZT bilaterale synchrone Hodentumoren [26], wobei über die zeitliche Abgrenzung der synchronen bilateralen Hodentumoren in der Literatur Uneinigkeit herrscht. Ein Zeitintervall von vier Monaten zwischen der Diagnose des ersten und zweiten Hodentumors wird von Bokemeyer et al. [21] als bilateraler synchroner und von Sokal et al. [146] als bilateraler metachroner Hodentumor bezeichnet.

3,4% der Patienten zeigten eine extragonadale Primärlokalisation des KZT. Dieser Anteil stimmt mit der von Bokemeyer et al. [18] beschriebenen Häufigkeit extragonadaler Keimzelltumoren überein.

5.3 Stadienverteilung

53,4% der KZT-Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im klinischen Stadium I nach Lugano (Tab. 2), 29,1% im klinischen Stadium II und 15,4% im klinischen Stadium III. Bei 2,1% der Patienten blieb die initiale Stadieneinteilung unklar.

Im Vergleich mit der Stadienverteilung einer Studie aus dem Jahre 1984 [141] zeigt die Zusammensetzung der Marburger Hodentumorpatienten eine Verschiebung zugunsten der fortgeschritteneren Stadien. In dieser Studie wurden 1058 Hodentumorpatienten untersucht, von denen sich 60% im klinischen Stadium I, 23% im klinischen Stadium II und 10% im Stadium III befanden. Bei diesem Vergleich müssen die unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Stagingmethoden berücksichtigt werden. Die heutzutage in der klinischen Routine eingesetzten CT's der 3./4. Generation haben eine höhere Sensitivität bezüglich der Diagnose kleiner retroperitonealer oder pulmonaler Raumforderungen.

5.4 Histopathologische Einteilung

Laut Literaturangaben sind 35 bis 51% der Hodentumoren Seminome [72, 164, 92, 112], somit liegt der in Marburg ermittelte Seminomanteil von 38,5% im Bereich der Literaturwerte. Ebenfalls übereinstimmend mit der Literatur [63] treten unter den Nichtseminomen Tumoren mit Anteilen des embryonalen Karzinoms am häufigsten auf (siehe Tab. 5).

5.5 Therapiefehler und Todesfälle von KZT-Patienten

Die Fehleranalyse der Hodentumortherapie ergab, dass bei den 234 Patienten insgesamt 218 Therapiefehler begangen wurden. Diese 218 Therapiefehler verteilen sich auf 143 Patienten, so dass im Durchschnitt 1,5 Fehler pro Patient auftraten. Bei den übrigen 91 Patienten fand eine regelrechte Diagnostik und Behandlung im Sinne des Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT der German Testicular Cancer Study Group [147] von 2000 statt.

Trotz dieser auf den ersten Blick hohen Frequenz an Diagnostik- und Therapiefehlern verstarben nur drei Hodentumorpatienten an ihrer Erkrankung. Die Mortalitätsrate liegt damit bei 1,7% (3 von 181), wobei nur die Patienten berücksichtigt wurden, deren aktuelles Follow-up vorlag.

Während einer dieser drei Patienten entsprechend der Richtlinien diagnostiziert und therapiert wurde, wurden bei zwei Patienten Therapiefehler begangen. Die Mortalität der Marburger KZT-Patienten liegt unter der bundesweit ermittelten Mortalität [14, 3] von ungefähr 6%. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die begangenen Fehler entweder von geringer klinischer Relevanz waren oder dass sie auf eine Übertherapie zurückzuführen sind. Auch wenn die Fehler keine negativen Konsequenzen hinsichtlich der Mortalität nach sich zogen, muss die Frage gestellt werden, inwieweit die in einigen Bereichen durchgeführte Übertherapie durch die assoziierte Toxizität negative Auswirkungen auf die langfristige Lebensqualität der meist jungen Männer hat.

Bezüglich der Mortalität bestehen in Deutschland alarmierende regionale Unterschiede, wie Unger et al. [158] in einer epidemiologischen Studie aus Niedersachsen zeigen konnten. Sie deckten regionale Abweichungen der Mortalitätsrate von bis zu 72% auf. Auch im Jahre 2000 bestanden noch gravierende innerdeutsche Unterschiede, so betrug die Mortalitätsrate in Westdeutschland 0,33 und in Ostdeutschland 0,51 [140].

Nach Schrader et al. [140] zeigt der internationale Vergleich, dass in einigen Ländern wie in Norwegen (0,23) und in den USA (0,21 bis 0,24) die Mortalitätsrate schneller gesunken ist als in Deutschland (0,36). So weicht die Idealmortalität, d.h. die erwartete Mortalität, noch immer von der registrierten ab.

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts beträgt die gegenwärtige Exzessmortalität, das heißt die Differenz zwischen der aufgetretenen Mortalität und der bei adäquater Umsetzung des Therapiestandards zu erwartenden Mortalität, etwa 20 bis 25 Prozent [14].

Der inadäquate Rückgang der Mortalität ist laut Schrader et al. [140] zum Teil durch mangelnde Umsetzung zwischenzeitlicher Neuerungen des Therapiestandards erklärbar.

Auch Hölzel et al. [81] proklamieren, dass der Rückgang der Mortalitätsrate in Deutschland zu langsam erfolge. Eine Verbesserung könne u.a. durch die Nutzung der modernen Informationstechnologie und die Etablierung multimodaler Therapiekonzepte in interdisziplinären Arbeitskreisen erreicht werden [81].

Die Mortalität der Marburger KZT-Patienten von 1,7% ist im Vergleich mit anderen Kliniken ein recht gutes Ergebnis. Laut einer Studie von Albers et al. lag die Mortalitätsrate der Bonner KZT-Patienten bei 6,8% [3], was der bundesweit ermittelten Mortalität entspricht [14]. In dieser Studie wurde der Krankheitsverlauf von 252 KZT-Patienten analysiert, die in den Jahren 1983 bis 1994 an der Bonner Universitätsklinik operiert wurden.

5.6 Fehler der Primärdiagnostik

In der Primärdiagnostik fanden insgesamt 44 Abweichungen von den standardisierten Diagnostikrichtlinien statt. Auf alle 218 Therapiefehler bezogen entspricht dies einem Anteil von 20,2%.

Mit 28 Fehlern bestimmte die nicht durchgeführte initiale CT-Thoraxaufnahme den größten Anteil dieser Rubrik. Bezogen auf alle 234 KZT-Patienten entspricht dies einer Abweichung von etwa 12%. Diese insuffiziente Primärdiagnostik hatte nur in einem Fall unmittelbare negative therapeutische Konsequenzen, indem eine dem Tumorstadium inadäquate Behandlung erfolgte.

Laut Souchon et al. [148] sind die zeitgleich kombinierte Durchführung von bildgebenden und laborchemischen Untersuchungen für die klinische Stadieneinteilung der KZT erforderlich. CT- bzw. MRT-Thorax und Abdomen sind obligate Verfahren, die nicht durch alleinige Sonographie und Röntgen-Thoraxaufnahmen ersetzt werden können. Die größte Genauigkeit im Thoraxbereich wird durch die Durchführung eines Spiral-CT's erreicht [9].

Den zweitgrößten Fehleranteil in der Kategorie der Diagnostik bildete der mehr als vier Wochen betragende Zeitraum zwischen der ersten Arztkonsultation und dem ersten fachurologischen Kontakt. In 15 Fällen fanden hier Abweichungen statt, was einem Anteil von 6,9% (15 von 218) aller Fehler entspricht. Für 60% dieser 15 Hodentumorpatienten hatte der verlängerte Diagnosezeitraum

Konsequenzen, die sich u.a. in einer intensivierten Primärtherapie, Ausbildung von Rezidiven oder einem tödlichen Krankheitsausgang manifestierten.

In Übereinstimmung mit der Literatur nehmen Therapieverzögerungen einen erheblichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Mortalitätsrate. In einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1991 gaben Jaeger und Vahlensieck [93] Therapieverzögerung bzw. Verzicht auf Therapie in 35% als Todesursache der verstorbenen KZT-Patienten an. Auch Moul [115] stimmt überein, dass die Therapieverzögerung einen sehr gefährlichen Therapiefehler darstellt.

5.7 Fehler der Primärtherapie allgemein

Die Fehleranalyse der Primärtherapie im Sinne des Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT der German Testicular Cancer Study Group [147] von 2000 ergab 136 Abweichungen. Damit sind 62,4% (136 von 218) aller Therapiefehler in der Primärtherapie zu finden.

Der größte Anteil dieser Fehlerquelle entstand durch die nicht durchgeführte kontralaterale Hoden-Probeexzision. Bei 101 (43%) aller Hodentumorpatienten wurde auf deren Durchführung verzichtet. 46,3% (101 von 218) aller Therapiefehler kommen durch die unterlassene kontralaterale Hodenbiopsie zustande. Bei etwa 9% (9 von 101) dieser Patienten entwickelte sich nach einem durchschnittlichen Zeitintervall von 8 Jahren (2,3 – 12 Jahre) ein metachroner Zweittumor.

Über die Notwendigkeit der kontralateralen Hoden-PE herrscht geteilte Meinung in der Literatur, so dass man ihre Unterlassung nicht als eindeutigen Fehler deklarieren kann.

Laut einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2002 von Heidenreich und Moul [71] ist die kontralaterale PE nicht bei jedem KZT-Patienten indiziert, sondern nur bei denjenigen mit Risikofaktoren für eine TIN. Bei 5% der Hodentumorpatienten liegt im kontralateralen Hoden eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie vor [43, 69, 65], welche sich unbehandelt bei 70% der Patienten innerhalb von sieben Jahren in einen testikulären Keimzelltumor umwandelt [161].

Zwei große Studien [161, 43] ermittelten als Risikofaktoren für eine TIN:

- Hodenvolumen < 12 ml,
- Alter des Patienten < 30 Jahre
- Kryptorchismus in der Anamnese

Bei 82% der 101 Patienten lag mindestens ein Risikofaktor für eine TIN vor, so dass die Durchführung der Hoden-PE durchaus berechtigt gewesen wäre. Heidenreich und Moul [71] kritisieren das Entstehen unnötiger operativer Komplikationen und Kosten durch die Hoden-PE. Da ungefähr 0,5% [45] der kontralateralen Biopsien ein falsch negatives Ergebnis liefern, müssen sich die Hodentumorpatienten mit durchgeführter PE den gleichen regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen unterziehen wie die Patienten ohne PE, um die Ausbildung eines metachronen Zweittumors frühzeitig entdecken zu können. Heidenreich und Moul [71] erwähnen noch die nicht unerheblichen Nebenwirkungen der Biopsie. Ungefähr 15 bis 20% der Patienten leiden einige Tage bis zu einigen Wochen unter Schmerzen, und bei 2 bis 3% der Hodentumorpatienten bilden sich Hämatome oder Infektionen aus [25, 68]. Ein nicht unerheblicher Nachteil entsteht für den Patienten mit atrophischen Hoden durch den nach PE absinkenden Testosteronspiegel [108].

Auch die German Testicular Cancer Study Group [147] änderte ihre Richtlinien hinsichtlich der kontralateralen PE und hält jetzt deren Durchführung nur bei Risikogruppen für notwendig.

Abschließend kann man festhalten, dass die Durchführung der kontralateralen Hodenbiopsie kritisch überdacht und den Patienten mit Risikofaktoren vorbehalten bleiben sollte. Sie führt laut Heidenreich und Moul [71] weder zu einer Verbesserung der Überlebensraten noch zu einer Verminderung der therapiebedingten Toxizität bei testikulären Zweittumoren. Die Zukunft lässt auf die Etablierung nebenwirkungsärmerer und weniger invasiver Verfahren zur Diagnosesicherung einer TIN hoffen, wie zum Beispiel der Feinnadelpunktion mit anschließender DNA Durchflusszytometrieuntersuchung oder „Flourescenz in situ Hybridisierung“ [75, 110].

Bei keinem der neun Marburger Patienten, die nach Versäumnis der initialen Hoden-PE einen metachronen Zweittumor entwickelten, bildete sich nach Abschluss der Primärtherapie ein erneutes Rezidiv aus, so dass sie sich nach einem mittleren Follow-up von 3,7 Jahren (1 – 7 Jahre) in einer kompletten Remission befinden.

Der zweitgrößte Anteil (15,4%) der 136 Abweichungen von der empfohlenen Primärtherapie entstand durch die Durchführung einer transskrotalen Biopsie oder einer transskrotalen Operation. Bei 9% (21 von 234) aller Patienten wurde solch ein Eingriff vorgenommen. Bezieht man diese Abweichung auf alle 218 Therapiefehler, nimmt sie einen Anteil von 9,6% ein.

In der Literatur wird der Einfluss der transskrotalen Biopsie/Orchiektomie unterschiedlich bewertet. In einer Studie von Pizzocaro et al. [124] aus dem Jahre 1986 wurden 59 Patienten mit einem Nichtseminom im klinischen Stadium I mittels Orchiektomie und anschließender „wait and see“ Strategie primärtherapiert. Die Analyse des weiteren Krankheitsverlaufes ergab, dass die Rezidivrate der Patienten mit embryonalem Karzinom, infiltrierendem Tumor (pT > 1) oder durchgeführter transskrotaler Biopsie signifikant höher war als bei dem restlichen Patientenkollektiv.

Boileau und Steers [17] können sich dem Ergebnis von Pizzocaro et al. nicht anschließen. Sie evaluierten 224 Patienten mit einem testikulären KZT, von denen 32 Patienten inadäquat therapiert wurden. Die Therapieabweichung bestand in einer transskrotalen Orchiektomie, transskrotalen Freilegung, Biopsie oder Aspiration. Der Krankheitsverlauf dieser 32 Patienten wurde mit einer Kohorte verglichen, bei welcher eine radikale, inguinale Ablatio testis durchgeführt wurde. Boileau und Steers [17] konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rezidivrate oder Überlebenschance der beiden Patientengruppen feststellen. Es war auch nicht zur Ausbildung von Lokalrezidiven bei den Patienten mit inadäquater Therapie gekommen. Boileau und Steers [17] folgerten aus dieser Studie, dass eine transskrotale Kontamination nicht die Prognose des Patienten verschlechtert, wenn die nachfolgende Therapie adäquat und ohne zeitliche Verzögerung durchgeführt wird.

Denic [40] kommt in seiner Untersuchung ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die transskrotale Biopsie oder Orchiektomie das Outcome der Hodentumorpatienten nicht negativ beeinflusst. Seine Studie untersucht die Therapie und den Krankheitsverlauf von 29 KZT-Patienten im Irak. Die Inzidenz der testikulären KZT ist recht gering im Irak, so dass die aktuellen Empfehlungen und Therapierichtlinien für Hodentumoren noch nicht in der klinischen Praxis etabliert sind. Laut Denic [40] wird das Outcome der irakischen Hodentumorpatienten nicht durch transskrotale Biopsien oder Orchiectomien verschlechtert, sondern vielmehr durch ein unregelmäßiges Follow-up, durch unterdosierte Chemotherapien und inadäquate Zeitabstände zwischen den einzelnen Therapiemaßnahmen.

In Übereinstimmung mit Boileau und Steers [17] und Denic [40] war auch bei den Marburger Patienten mit transskrotaler Biopsie oder OE keine negative Beeinflussung der Rezidivrate und Überlebenswahrscheinlichkeit festzustellen. Es kam nicht zur Entwicklung von Lokalrezidiven. Bei einem der 21 Patienten (4,8%) bildete sich ein Rezidiv im Retroperitonealraum aus, bei einem anderen (4,8%) entstand nach einer 5-jährigen Remissionsphase ein metachroner Zweittumor. Beide Ereignisse sind nicht zwangsläufig primär auf die transskrotale Biopsie/OE zurückzuführen.

5.8 Fehler der Primärtherapie beim Nichtseminom

5.8.1 Nichtseminom im klinischen Stadium I

Laut des Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT der German Testicular Cancer Study Group [147] von 2000 werden drei Alternativen für die Primärtherapie des Nichtseminoms im klinischen Stadium I vorgeschlagen. Bei allen drei Therapiestrategien wird initial die Ablatio testis durchgeführt. Die folgende Therapie besteht entweder in einer nervschonenden retroperitonealen Lymphadenektomie, einer adjuvanten Chemotherapie mit zwei Zyklen PEB oder einem risikoadaptierten Vorgehen mit Surveillance.

Bei der Primärtherapie der 63 Nichtseminompatienten im klinischen Stadium I traten nur fünf Abweichungen (7,9%) von den empfohlenen Maßnahmen auf, was bezogen auf alle 218 Therapiefehler einem Anteil von 2,3% entspricht. Zwei Fehler bestanden in einer Fortsetzung der „wait and see“ Strategie trotz ansteigender TM. Dieser Fehler der Therapieverzögerung wurde schon im Kapitel der Primärdiagnostik diskutiert und zog auch in diesen beiden Fällen in Übereinstimmung mit Jaeger/Vahlensieck [93] und Moul [115] Konsequenzen für die Patienten mit sich. So entstand bei beiden KZT-Patienten ein Rezidiv, auf welches erst nach 3-monatiger Latenz mit Durchführung einer 3-zykligen Chemotherapie reagiert wurde.

Ein anderer Therapiefehler bei einem Patienten mit Kombinationstumor lag in der Durchführung einer Radiatio mit 35 Gray. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Therapieempfehlungen für Nichtseminome, sondern eher denen für Seminome. Nichtseminome sind weniger strahlensensibel, so dass eine höhere Dosis verwendet werden muss. Im klinischen Stadium I muss eine Dosis in Höhe von 4000 rad über einen Zeitraum von vier bis fünf Wochen appliziert werden, um den Tumor in den meisten Fällen eradizieren zu können [150].

In einer Studie der Danish Testicular Cancer Study Group (DATECA) [132] wurde die Rezidivrate von Nichtseminompatienten im Stadium I, die mit einer Kombination aus OE und Bestrahlung oder OE und „wait and see“ Strategie primärtherapiert wurden, verglichen. Im ersten Jahr nach der Orchiektomie konnte kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate (14% und 23%) der beiden Patientengruppen festgestellt werden [150]. Aufgrund dieses Ergebnisses beschloss die DATECA, dass die Radiatio bei den Nichtseminompatienten durch die Surveillance Strategie ersetzt werden sollte.

Laut Rørth et al. [131, 132] entwickeln die meisten Patienten nach Radiatio pulmonale Rezidive oder reagieren mit einem Anstieg der TM. Der Vorteil dieser Art von Rezidiven könne in der einfacheren Diagnostik und Behandlung liegen.

Aufgrund der sofortigen und späteren Therapienebenwirkungen ist die Durchführung einer Radiatio im Vergleich zur Surveillance Strategie nicht gerechtfertigt. Als sofortige Begleiterscheinungen der Bestrahlung treten bei 5% der Patienten Dyspepsie, bei 20% Übelkeit und Erbrechen und in 10% eine Suppression der myeloischen Zellreihen auf [150]. Außerdem führt die Radiatio

zu einer 3-fachen Erhöhung der Inzidenz für maligne Zweittumoren nach 10 bis 20 Jahren [97]. Zur Eradikation von kleineren retroperitonealen Metastasen kann die Bestrahlung von Nutzen sein, sie nimmt jedoch keinen Einfluss auf Tumormassen außerhalb des Retroperitonealraums [150].

Aufgrund des Missverhältnisses zwischen dem Nutzen und den Nebenwirkungen der Bestrahlung der Nichtseminome wird sie sowohl in europäischen Kliniken als auch in den USA nur äußerst selten durchgeführt [150].

In unserem Fall trug der Patient keine Konsequenz aus dem Therapiefehler, so dass er sich ohne Eintreten größerer Nebenwirkungen nach einem 60-monatigen Follow-up in einer kompletten Remission befindet.

5.8.2 Nichtseminom im klinischen Stadium IIA/B

Als Primärtherapie des Nichtseminoms im klinischen Stadium IIA/B stehen drei unterschiedliche Behandlungsstrategien zur Verfügung [147]. Als Therapiemöglichkeiten bieten sich zum einen die nervschonende RPLA in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie (2 Zyklen PEB), als die klassische Standardtherapie die primäre nervschonende RPLA ohne adjuvante Chemotherapie oder bei minimaler Lymphknotenmetastasierung als dritte Alternative eine primäre Chemotherapie (3 Zyklen PEB) mit oder ohne Residualtumorresektion an.

Bei den 39 Nichtseminompatienten im klinischen Stadium IIA/B traten insgesamt neun Abweichungen (23,1%) von den empfohlenen Therapiemaßnahmen auf, was auf alle 218 Therapiefehler bezogen einem Anteil von 4,1% entspricht.

Der größte Anteil dieser Fehlerquelle mit 77,8% entstand durch Abweichungen im Chemotherapieschema. Während fünf Patienten im Rahmen der sekundären Chemotherapie mit drei Zyklen PEB übertherapiert wurden, erhielten zwei Patienten unzureichende Chemotherapiemaßnahmen (1 Zyklus PEB und 1 Zyklus PEB + 2 Zyklen PE).

Sowohl die Übertherapie als auch unzureichende Chemotherapiemaßnahmen können einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf des Patienten ausüben. Bei der Wahl der Therapiemaßnahmen sind nicht nur die Rezidiv- und

Mortalitätsrate zu berücksichtigen, sondern auch die therapieassoziierte Toxizität.

In einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2003 von Hinton et al. [78] wird die Effektivität einer 4-zykligen PEB Chemotherapie versus einer 4-zykligen PEI Chemotherapie bei KZT-Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium verglichen. Nach einem mittleren Follow-up von 7,3 Jahren konnten keine signifikanten Unterschiede in der Rezidiv- und Mortalitätsrate festgestellt werden. Die therapieassoziierte Toxizität, vor allem im hämatologischen Bereich, war bei den Patienten mit vier Zyklen PEI signifikant höher. Hinton et al. [78] schließen daraus, dass vier Zyklen PEB bei den meisten Hodentumorpatienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium als Standardtherapie verwandt werden sollten. Bei Patienten mit Lungenfunktionsstörungen sollte aufgrund der pulmonalen Toxizität des Bleomycins ein Chemotherapieregime mit PEI in Erwägung gezogen werden.

De Wit et al. [39] stimmen in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahre 1998 mit den Ergebnissen von Hinton et al. [78] überein. Sie konnten auch im Vergleich der verschiedenen Chemotherapien (4 Zyklen PEI oder 4 Zyklen PEB) bei Nichtseminompatienten mit intermediärer Prognose nach einem mittleren Follow-up von 7,7 Jahren keine größere Effektivität der PEI Chemotherapie feststellen. Bezüglich der Therapietoxizität war der Einfluss auf das hämatologische Systems bei dem PEI Regime signifikant höher (89% versus 37%). Es traten sowohl mehr Leukozytopenien als auch Thrombozytopenien unter der PEI Therapie auf [39]. Eine Verschlechterung der Lungenfunktion war bei den mit PEB therapierten KZT-Patienten festzustellen, denn vier von 38 Patienten entwickelten Lungenfunktionsstörungen unter der Therapie. Außer in der hämatologischen Toxizität traten keine weiteren Unterschiede in den Therapienebenwirkungen auf. Sowohl die akute Toxizität als auch die Spätfolgen waren in beiden Therapiekonzepten annähernd gleich. De Wit et al. [39] folgern aus den Ergebnissen dieser Studie, dass der Einsatz der PEI Chemotherapie aufgrund der höheren Toxizität bei gleicher Effektivität bei diesem Patientengut nicht gerechtfertigt sei.

In einer Veröffentlichung von Fosså et al. [54] aus dem Jahre 2003 wird die Beeinflussung der Lebensqualität durch unterschiedliche PEB

Applikationsschemata (4 Zyklen versus 3 Zyklen über 5 oder 3 Tage verabreicht) analysiert. Sie stellten fest, dass bei einem dreitägigen Verabreichungszyklus die gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen erheblich höher als bei dem fünftägigen waren. Auch das Risiko für die Entwicklung eines Tinnitus lag nach einem Zeitraum von zwei Jahren bei den Patienten mit dreitägigen Behandlungsmuster und 4 Zyklen PEB erheblich höher. Das Eintreten von Spätfolgen wie Neuropathie und Raynaud ähnlichen Symptomen war unabhängig von der Anzahl der Zyklen und dem verabreichten Zeitraum. Nach zwei Jahren traten bei 21 bis 26% der Patienten ein Tinnitus, vermindertes Hörvermögen oder Raynaud ähnliche Phänomene auf. Fosså et al. [54] empfehlen aufgrund der höheren akuten gastrointestinalen Toxizität und des größeren Tinnitusrisikos ein Applikationsschema über fünf Tage, falls vier Zyklen PEB verabreicht werden sollen.

Bei den fünf übertherapierten Patienten traten keine Spätfolgen der Therapie ein, sie befinden sich nach einem mittleren Follow-up von 53 Monaten in einer kompletten Remission. Auch die beiden Patienten mit der unterdosierten Chemotherapie zogen keine Konsequenzen aus der inadäquaten Therapie, sie befinden sich in einer kompletten Remission.

Laut einer Studie von de Wit et al. [38], in welcher die Effektivität von PE und PEB verglichen wird, konnte ein signifikanter Unterschied in der Remissionsrate ermittelt werden. Während es bei den mit PE behandelten Patienten in 87% zu einer kompletten Remission kam, konnte eine solche von 95% der mit dem PEB Schema therapierten Patienten erreicht werden. Laut de Wit et al. [38] müssen die Patienten für diesen Prognosevorteil auch größere Therapienebenwirkungen in Kauf nehmen, so sind sowohl das Auftreten einer akuten und einer späteren Lungenfunktionsstörung als auch Neuropathien bei den mit PEB therapierten Patienten erheblich häufiger. Raynaud ähnliche Symptome traten ausschließlich bei den Patienten mit einer PEB Chemotherapie auf. De Wit et al. [38] folgern aus der Studie, dass aufgrund der höheren Effektivität die PEB Therapie nicht einfach ersetzt werden könne, dieser Vorteil jedoch gegenüber dem Nachteil der größeren Toxizität abgewogen werden müsse.

Wie auch bei unserem Patienten bietet das PE Schema für pulmonal vorbelastete Patienten oder diejenigen, die unter der PEB Therapie eine

Lungenfunktionsstörung entwickeln, eine gute Therapiealternative. Unabhängig vom Chemotherapiekonzept muss auch das Risiko der Induktion von Zweitmalignomen durch Zytostatika [157, 156, 22] bei der Therapieplanung bedacht werden. Es liegen zurzeit keine Daten über die Risikohöhe bei Applikation von zwei Zyklen PEB vor.

5.8.3 Nichtseminom im klinischen Stadium IIC/III

Laut des Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT der German Testicular Cancer Study Group [147] von 2000 richtet sich die Therapie der Nichtseminome im fortgeschrittenen Stadium nach der Prognose in der IGCCCG-Klassifikation [91]. Die Standardtherapie besteht je nach Prognose aus drei Zyklen PEB, bei Kontraindikation gegen Bleomycin aus vier Zyklen PE oder aus vier Zyklen PEB oder PEI. Generelle Therapiemodifikationen für Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, ausgedehnten Lebermetastasen und ausgedehnter pulmonaler Metastasierung bestehen nicht.

Bei 6 der 31 Nichtseminompatienten im klinischen Stadium IIC/III (19,4%) kam es zu Abweichungen vom empfohlenen Primärtherapiestandard. Bezogen auf alle 218 Therapiefehler entspricht dies einem Anteil von 2,8%.

Der größte Teil dieser Fehler (83,3%) entstand durch eine unterdosierte Chemotherapie (< 4 Zyklen PEB oder PEI). Drei Patienten erhielten lediglich drei Zyklen PEI, einer zwei Zyklen und ein weiterer Patient wurde primär mit zwei Zyklen Platinex, VP 16, Holoxan und einem Zyklus PEB behandelt. Während zwei Patienten trotz der unzureichenden Chemotherapie rezidivfrei blieben, kam es bei zwei Patienten im weiteren Verlauf zur Ausbildung eines Rezidives. Das aktuelle Follow-up des fünften Patienten konnte nicht eruiert werden, so dass keine Aussagen über mögliche negative Konsequenzen der unterdosierten Chemotherapie gemacht werden können.

Die German Testicular Cancer Study Group [147] empfiehlt, dass die Therapie der Nichtseminompatienten mit intermediärer und schlechter Prognose aufgrund des ungünstigeren Verlaufs prinzipiell in prospektiven Studien erfolgen sollte. Für diese Patientengruppe gibt es keine Studien, in denen das Outcome der

Patienten nach Therapie mit einem drei- oder vierzykligen Chemotherapieschema verglichen wird.

Laut einer Studie von de Wit et al. [37], in der die Effektivität von drei und vier Zyklen PEB in einem drei- oder fünftägigen Verabreichungsintervall verglichen wurde, ist die Therapie mit drei Zyklen PEB bei KZT-Patienten mit guter Prognose völlig ausreichend. 812 Hodentumorpatienten mit guter Prognose wurden in dieser Studie einer drei- oder vierzykligen PEB Therapie unterzogen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate der beiden Patientengruppen, denn die 2-Jahres-Überlebensrate der Patienten, denen drei Zyklen PEB verabreicht wurde, lag bei 90,4% im Vergleich zu 89,4% für die Patienten, die vier Zyklen erhielten. Aufgrund dieser Ergebnisse folgern de Wit et al. [37], dass für KZT-Patienten mit guter Prognose eine Chemotherapie mit drei Zyklen PEB zu empfehlen sei. Zusätzlich minimiere man das Risiko der therapieassoziierten Toxizität im Vergleich zum vierzykligen Behandlungsschema.

Dieser Empfehlung schließen sich Saxman et al. [133] an. Sie zeigen in ihrer Studie, dass es auch im Langzeitverlauf (mittleres Follow-up von 10,1 Jahren) der Hodentumorpatienten mit guter Prognose keinen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate der Patienten mit einer drei- oder vierzykligen PEB Therapie gibt.

Über den Nutzen einer Hochdosis-Chemotherapie für KZT-Patienten im fortgeschrittenen Stadium herrschen in der Literatur verschiedene Meinungen. Eine Matched-Pair-Analyse von Bokemeyer et al. [19] ergab bessere Überlebensraten für die Patienten, die mit einer Hochdosis-Chemotherapie (HD-PEI) behandelt wurden, gegenüber denen, die sich der konventionellen PEB oder PEI Therapie unterzogen. Sowohl die allgemeine 2-Jahres-Überlebensrate (82% vs. 71%) als auch die progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate (75% vs. 59%) zeigten einen günstigeren Krankheitsverlauf der Patienten, welche die Hochdosis-Chemotherapie erhielten.

Schmoll et al. [136] schließen sich der Meinung an, dass die Überlebensrate der KZT-Patienten im fortgeschrittenen Stadium oder mit schlechter Prognose durch eine Hochdosis-Chemotherapie verbessert werden könne. In ihrer Studie wurden 221 Patienten jeweils initial mit einem Zyklus PEI und folgend mit drei

bis vier Zyklen einer Hochdosis-Chemotherapie (HD-PEI) plus Stammzelltransplantation behandelt. Nach einem mittleren Follow-up von vier Jahren wurde die allgemeine und progressionsfreie Überlebensrate des Patientenguts ermittelt. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 79% bzw. 69% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 73% bzw. 68%.

Im Vergleich dazu beträgt die progressionsfreie Überlebensrate nach fünf Jahren für diese Patientengruppe mit Standardtherapie etwa 45 bis 50% [147]. Aufgrund dieser beiden Studien kann ein Vorteil der Hochdosis-Chemotherapie gegenüber der Standardtherapie festgestellt werden.

Margolin [109] steht dem Einsatz der Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation kritischer gegenüber. Laut seiner Veröffentlichung aus dem Jahre 2003 ist der Nutzen der Hochdosis-Chemotherapie bislang nicht ausreichend nachgewiesen. Margolin plädiert dafür, dass dieses Therapieverfahren nur für ausgewählte Patientengruppen, die trotz der Standardchemotherapie eine hohe Rezidivneigung aufweisen, vorbehalten sein sollte.

Inwieweit es zu Veränderungen in der Chemotherapie der Hodentumorpatienten im fortgeschrittenen Stadium kommen wird und welche Rolle der Wirkstoff Taxol hierbei einnehmen wird, ist noch nicht hinreichend geklärt. Laut einer Veröffentlichung von de Wit et al. [36] könnte die Zugabe von Taxol zu der Standard PEB Therapie eine bedeutende Rolle in der Hodentumortherapie spielen. In ihrer Studie wurde 14 KZT-Patienten mit intermediärer oder schlechter Prognose zusätzlich zum PEB Chemotherapieschema Taxol (T-PEB) infundiert. 13 der 14 Patienten sprachen gut auf die Therapie an und blieben nach einem mittleren Follow-up von 18 Monaten rezidivfrei. Ein Patient erhielt nach einem Zyklus T-PEB aufgrund von Skelettmetastasen eine Hochdosis-Chemotherapie. De Wit et al. [36] plädieren für die Abklärung der Bedeutung von Taxol in der KZT-Therapie durch weitere randomisierte Phase II/III Studien.

Einer Studie aus Japan [99] zufolge konnten gute Ergebnisse in der KZT-Therapie durch den Einsatz von Taxol erzielt werden. Kawai et al. [99] verabreichten acht KZT-Patienten im fortgeschrittenem Stadium eine Chemotherapie, bestehend aus Taxol, Ifosfamid und Cisplatin (TIP). Fünf Patienten (62%) erlangten nach Chemotherapie und operativer Tumorextirpation

eine Remission. Drei der fünf Patienten unterlagen nach einem mittleren Follow-up von 24 Monaten keiner Progression und ein Patient erlangte eine komplette Remission.

Die zukünftige Rolle des Taxols in der Chemotherapie der fortgeschrittenen KZT-Patienten bleibt durch größer angelegten Multicenterstudien und längere Beobachtungszeiträume zu klären.

5.9 Fehler der Primärtherapie beim Seminom

5.9.1 Seminom im klinischen Stadium I

Die Primärtherapie beim Seminom im klinischen Stadium I bietet zwei unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten. Entweder wendet man die „wait and see“ Strategie an, bei der eine Therapie nur bei Rezidivnachweis eingesetzt wird oder eine adjuvante Strahlentherapie, bei welcher die infradiaphragmalen paraaortalen/parakavalen Lymphabflussgebiete mit einer Gesamtdosis von 26 Gray bestrahlt werden [147, 55, 8, 95]. Ob die adjuvante Carboplatintherapie ebenso gute Ergebnisse wie die Radiotherapie liefert, ist noch nicht hinreichend geklärt [41, 103].

Bei den 62 Seminompatienten im klinischen Stadium I traten insgesamt elf Abweichungen (17,7%) von der empfohlenen Standardtherapie auf, was bezogen auf alle 218 Therapiefehler einem Anteil von 5% entspricht. Zwei Fehler (18,2%) entstanden durch eine Therapieverzögerung, so dass trotz ansteigender Tumormarker die „wait and see“ Strategie beibehalten wurde. Beide Patienten trugen Konsequenzen aus dieser Abweichung, da sich bei beiden ein Frührezidiv ausbildete. In einem Fall entstand nach 12 Monaten ein Rezidiv in der Leiste, und im anderen Fall bildete sich nach 20 Monaten ein Rezidiv im Retroperitonealraum aus.

Da der Aspekt der Therapieverzögerung bereits im Kapitel der Primärdiagnostik erwähnt wurde, soll er nicht näher erläutert werden.

Drei Patienten (27,3%) wurden entgegen der Therapieempfehlungen mit einer primären RPLA behandelt. Ein Patient wurde mit der Kombination aus Orchiektomie, primärer RPLA und Chemotherapie behandelt. Aufgrund eines

β -HCG positiven Seminoms entschied man sich für die Durchführung einer primären RPLA. Dieser Therapiefehler zog keine nachteilige Beeinflussung der Lebensqualität mit sich, da sich keine retrograde Ejakulation ausbildete.

Die anderen beiden Patienten wurden mit Orchiektomie und primärer RPLA therapiert. In einem Fall entschied man sich ebenfalls aufgrund eines β -HCG positiven Seminoms für die primäre RPLA. Aufgrund fehlender Informationen über das weitere Follow-up des Patienten, kann keine Aussage über die Konsequenz dieses Fehlers gemacht werden. Der dritte Patient erhielt trotz eines β -HCG negativen Seminoms die primäre RPLA. Nach einem Follow-up von 57 Monaten befindet er sich in einer kompletten Remission. Dieser Fehler wirkte sich negativ auf die Lebensqualität des Patienten aus, da sich eine retrograde Ejakulation ausbildete.

Mit dieser Übertherapie mussten die drei Patienten verschiedene Risiken der therapieassoziierten Nebenwirkungen eingehen.

In der Veröffentlichung von Baniel et al. [12] wurden die Komplikationen der primären RPLA bei 478 Patienten untersucht. Insgesamt traten 54 Komplikationen auf. Der Hauptteil (45%) entstand durch Wundinfektionen. Es war ein deutlicher Unterschied in der Komplikationsrate der verschiedenen Operationstechniken zu sehen. Die Komplikationsrate der Patienten mit modifizierter unilateraler RPLA betrug 9,4%, im Gegensatz zu 19,3% der Patienten, die eine bilaterale RPLA erhielten. Bei 98% der Patienten, die sich einer nervschonenden RPLA unterzogen, war keine Beeinflussung der Ejakulation aufgetreten. Die Autoren vertreten die Meinung, dass durch die Fortschritte der Operationstechniken die Komplikationsrate der primären RPLA erheblich reduziert worden sei und sie somit eine Operation mit minimaler Morbidität und keinen Langzeiteffekten darstelle.

Hartmann et al. [66] können dieser Meinung nicht komplett zustimmen, denn in ihrer retrospektiven Studie waren einige therapieassoziierte Nebenwirkungen mit der RPLA in Zusammenhang zu bringen, wie z.B. die Reduktion der Samenflüssigkeitsmenge (31%). Auch Ejakulationsprobleme traten am häufigsten bei Patienten nach einer RPLA (45%) oder nach Chemotherapie und anschließender sekundärer RPLA (55%) auf, im Vergleich dazu bei 11% der Patienten, die ausschließlich mittels Chemotherapie behandelt wurden. Am

seltensten traten sexuelle Dysfunktionsstörungen bei Seminompatieneten mit durchgeführter Strahlentherapie auf, am häufigsten bei Patienten mit Chemotherapie und RPLA [139, 98].

Laut Hartmann et al. [66] steigt das Infertilitätsrisiko mit der Therapiekombination von Chemotherapie und sekundärer RPLA, denn bei diesem Patientengut trat ein unerfüllter Kinderwunsch in 31% auf, im Vergleich dazu in 13% bei Patienten mit Chemotherapie allein und in 7% bei Patienten, die mit einer RPLA behandelt wurden.

In der Studie von Donohue et al. [46] wurden 75 KZT-Patienten, von denen sich 73 im klinischen Stadium I befanden, mit einer nervschonenden primären RPLA behandelt. Nach einem Follow-up von mehr als zwei Jahren befanden sich alle Patienten in einer kompletten Remission und hatten eine antegrade Ejakulation. Donohue et al. schlussfolgern daraus, dass bei korrekter Durchführung der nervschonenden RPLA die Ejakulation erhalten bleiben könne.

Castelli et al. [27] pflichten dieser Aussage bei. Zwischen 1983 und 1998 therapierte man in ihrer Studie 41 Patienten mit einer RPLA, davon wurden 14 mit einer bilateralen, 13 mit einer unilateralen und 14 mit einer nervschonenden Technik operiert. Nach einem mittleren Follow-up von 64 Monaten hat sich sowohl die Spermienmobilität als auch die Spermienanzahl nicht signifikant verändert. Hinsichtlich der Ejakulation konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Operationstechniken festgestellt werden, denn während die bilaterale RPLA einen Ejakulationsverlust in 67% der Fälle verursachte, blieb bei 100% der Patienten, die eine nervschonende RPLA erhielten, die Ejakulation erhalten. Die unilaterale rechte RPLA führte ebenfalls bei allen Patienten zu einer unversehrten Ejakulation, während nur bei 57% der Patienten mit einer unilateralen linken RPLA die antegrade Ejakulation erhalten blieb. Bei keinem Patienten, der mit einer unilateraler RPLA behandelt wurde, bildete sich ein Rezidiv aus.

Castelli et al. [27] schließen daraus, dass aufgrund der Fortschritte der chirurgischen Technik die andrologischen Komplikationen reduziert werden können, ohne Einbussen seitens des onkologischen Verlaufs erleiden zu müssen.

Bei unseren drei Patienten, die mit einer RPLA übertherapiert wurden, führte man keine nervschonende RPLA durch, so dass mindestens ein Patient (bei einem war kein Follow-up eruierbar) die Konsequenzen aus der unsachgemäßen Therapie tragen musste, da sich bei ihm eine retrograde Ejakulation einstellte.

Der Hauptteil dieser Fehlerquelle mit 54,5% entstand durch eine überdosierte Strahlentherapie. Anstatt der empfohlenen Bestrahlungsdosis von 26 Gray [147] wurden sechs Patienten mit 36-39 Gray bestrahlt.

Die Strahlentherapie der Seminompatienten im klinischen Stadium I hat sich in den letzten Jahrzehnten stark gewandelt. Während aus prophylaktischen Gründen die meisten Patienten, die vor 1971 behandelt wurden, ebenfalls mediastinal bestrahlt wurden [89] und somit einen erheblichen Risikofaktor für therapieassoziierte Spätschäden trugen, gehen die heutigen Trends in der Radiatio der Hodentumorpatienten zur Minimierung der Intensität und des Strahlenfeldes.

Durch die Minimierung der Strahlentherapie soll die Inzidenz radiogener nicht-testikulärer Zweitneoplasien reduziert und die Streustrahlung so gering wie möglich gehalten werden, um das Auftreten posttherapeutischer Fertilitätsstörungen zu verringern [32].

Sowohl Fosså et al. [55, 56] als auch Jones et al. [96] befürworten in ihren Veröffentlichungen, eine auf die Paraaortalregion beschränkte Bestrahlung in Höhe von 20 Gray für die Therapie der Seminompatienten im klinischen Stadium I. Dadurch soll das Langzeitrisiko für therapieassoziierte Nebenwirkungen relativ gering sein.

In einer großen Studie aus den Niederlanden wurden 1909 Patienten analysiert, die zwischen 1971 und 1985 an einem Hodentumor behandelt wurden [160]. Von diesen Patienten entwickelten 78 einen Sekundärtumor. Es bestand ein erhöhtes Risiko für Magenkarzinome, Leukämie und kontralaterale Hodentumoren.

Fosså et al. [57] kommen in ihrer Veröffentlichung ebenfalls zu dem Ergebnis, dass für Hodentumorpatienten ein signifikant erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einer Zweitneoplasie bestehe. Sie analysierten 876 Patienten, die zwischen

1956 und 1977 an einem testikulären KZT behandelt wurden. Seminompatienten erhielten eine Strahlendosis von 36-40 Gray und Nichtseminompatienten von 50 Gray. Patienten mit Metastasen wurden zusätzlich noch mediastinal bestrahlt. Die gesamte Kohorte hatte ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Sekundärtumors, während die Patienten, welche nur eine infradiaphragmale Bestrahlung erhielten, keine statistisch signifikante Risikoerhöhung aufwiesen.

Fünf der sechs Seminompatienten aus unserer Analyse, bei denen die empfohlene Bestrahlungsdosis überschritten wurde, trugen keine negative Konsequenz aus der Übertherapie. Sie befinden sich nach einem mittleren Follow-up von 55 Monaten (38 Monate bis 75 Monate) in einer kompletten Remission. Bei dem sechsten Patienten waren keine Daten über das aktuelle Follow-up ermittelbar, so dass hier keine Aussage bezüglich der Konsequenz der Übertherapie gemacht werden kann.

Über die Langzeitnebenwirkungen dieser Therapiefehler, wie der Induktion von nicht-testikulären Zweitneoplasien kann bis dato keine abschließende Aussage getroffen werden, da der Beobachtungszeitraum zu kurz ist.

In einer Studie von Classen et al. [31] wurden 675 Seminompatienten im klinischen Stadium I mit einer Strahlentherapie der Paraaortalregion in Höhe von 26 Gray behandelt. Nach fünf Jahren betrug die allgemeine Überlebensrate 99,6% und die progressionsfreie Überlebensrate 95,8%, nach einem Zeitraum von acht Jahren 99,6% und 94,9%. Bei 26 Patienten bildete sich ein Rezidiv aus. Keines der Rezidive war in der bestrahlten Region lokalisiert.

Inwieweit eine adjuvante Carboplatin Chemotherapie äquivalente Ergebnisse wie die Strahlentherapie liefert, ist noch nicht hinreichend geklärt. Zurzeit läuft eine Studie der MRC/EORTC Gruppe, die mehr als 1300 Patienten rekrutierte, um die Effektivität der adjuvanten Strahlentherapie mit einem Zyklus einer adjuvanten Carboplatin Chemotherapie zu vergleichen. Hierzu sind in naher Zukunft Ergebnisse zu erwarten [89].

5.9.2 Seminom im klinischen Stadium IIA/B

Bestrahlung ist die Standardtherapie im klinischen Stadium IIA/B. Man wendet 30 Gray im Stadium IIA und 36 Gray im Stadium IIB an [72, 147, 134]. Die primäre Applikation von zwei Zyklen PEB Chemotherapie kann eine Alternative zur Bestrahlung im Stadium IIB darstellen.

Inwieweit drei oder vier Zyklen Carboplatin-Monotherapie eine sinnvolle Behandlungsvariante bieten, wird zurzeit in prospektiven Studien überprüft [72].

Bei den 15 Patienten im klinischen Stadium IIA/B traten zwei Abweichungen (13,3%) von der empfohlenen Standardtherapie auf. Bezogen auf alle 218 Therapiefehler entspricht dies einem Anteil von ungefähr 0,9%.

Ein Patient erhielt anstatt der empfohlenen Bestrahlung oder Chemotherapie eine primäre RPLA. Dieser Fehler beeinflusste die Lebensqualität des Patienten nicht nachteilig, denn er befindet sich bei erhaltener antegrader Ejakulation in einer kompletten Remission nach einem 104-monatigen Follow-up. Auf diese Übertherapie soll hier nicht näher eingegangen werden, da die primäre RPLA schon im vorangehenden Kapitel diskutiert wurde.

Die zweite Abweichung entstand durch die Unterdosierung der empfohlenen Radiatio, da die Paraaortalregion nur mit einer Dosis von 30 Gray bestrahlt wurde. Das aktuelle Follow-up des Patienten war nicht eruierbar, so dass keine Aussage über die Konsequenz des Fehlers gemacht werden kann.

5.9.3 Seminom im klinischen Stadium IIC/III

Wie beim fortgeschrittenen Stadium des Nichtseminoms richtet sich die Therapie nach der IGCCCG-Klassifikation [91]. Die Standardtherapie besteht je nach Prognose aus drei Zyklen PEB, bei Kontraindikation gegen Bleomycin aus vier Zyklen PE oder aus vier Zyklen PEB oder PEI.

Bei den 13 Patienten im klinischen Stadium IIC/III wurden in drei Fällen (23,1%) die vorgeschriebenen Therapierichtlinien nicht eingehalten, was auf alle Therapiefehler bezogen einem Anteil von 1,4% (3 von 218) entspricht.

Alle drei Therapiefehler entstanden durch Abweichungen des Chemotherapieschemas. Ein Patient wurde anstatt mit der empfohlenen

Chemotherapie lediglich mit einer retroperitonealen und mediastinalen Bestrahlung in Höhe von 36 bzw. 32 Gray primärtherapiert. Diese unzureichende Behandlung hatte zur Folge, dass sich innerhalb eines Jahres ein Rezidiv mit retroperitonealen Lymphomen ausbildete. Die durchgeführte RPLA ergab Teratokarzinom-Metastasen, die jedoch nicht vollständig entfernt werden konnten. Anschließend wurde der Patient mit drei Zyklen PEB behandelt. Es blieb links iliacal ein Restlymphom bestehen. Über die weitere Therapie des Restlymphoms liegen keine Informationen vor, da der Patient das Follow-up an einem anderen Zentrum durchführen ließ.

Aufgrund des histologischen Rezidivergebnisses bleibt die Frage offen, ob initial die Histologie ein falsches Resultat erbrachte und somit die durchgeführte Bestrahlung nicht angemessen für den KZT war oder sich ein unabhängiges Teratokarzinom entwickelte.

Bei zwei Patienten bestand die Primärtherapie aus einer 6-zykligen Carboplatin-Monotherapie. Nach einem Follow-up von 14 Monaten befand sich ein Patient in einer kompletten Remission. Die aktuellen Nachsorgedaten dieses Patienten waren nicht eruierbar, so dass keine Aussage über die Konsequenz des Therapiefehlers für den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten gemacht werden kann. Bei dem anderen Patienten blieb nach Abschluss der Chemotherapie ein intraaortocavaler Lymphknoten (< 2cm) bestehen. Die unzulängliche Chemotherapie führte zehn Monate später zur Entwicklung eines retrocavalen Rezidives, dieses wurde mit einer RPLA und anschließender Applikation von drei Zyklen PEI therapiert. Nach einem 10-jährigen Follow-up befindet sich der Patient in einer kompletten Remission.

Laut der Veröffentlichung von Bokemeyer et al. [20] aus dem Jahre 2004 kann die Carboplatin-Monotherapie nicht als Standardtherapie für metastasierende Seminome empfohlen werden.

In ihrer Studie wurden 361 Seminompatienten im fortgeschrittenen Stadium mit einer Chemotherapie behandelt. 184 Patienten erhielten eine cisplatinbasierte Kombinationstherapie, den anderen 177 Patienten applizierte man eine Carboplatin-Monotherapie. Die Patienten, die mit Carboplatin therapiert wurden, hatten eine niedrigere 5-Jahres Überlebensrate als die Patienten mit der cisplatinbasierten Kombinationstherapie (89% vs. 94%). Auch die

progressionsfreie Überlebensrate fiel für dieses Patientenkollektiv schlechter aus (72% vs. 92%).

Aufgrund des schlechteren Outcomes für die mit carboplatinbehandelten Seminompatienten soll laut Bokemeyer et al. die Standardchemotherapie weiterhin aus einer cisplatinbasierten Kombinationstherapie bestehen.

Auch in anderen kleineren Studien beeinflusste die Carboplatin-Monotherapie den Krankheitsverlauf der Patienten negativ. Horwich et al. [83] publizierten 1992 ihre Ergebnisse mit 70 Patienten, Schmoll et al. [135, 33] 1993 mit 42 Patienten.

Es zeigte sich in beiden Studien, dass die Rezidivrate der carboplatinbehandelten Patienten höher war, als nach cisplatinhaltigen Kombinationen zu erwarten gewesen wäre [135, 84]. Nach einem mittleren Follow-up von > 2 Jahren war die progressionsfreie Überlebensrate 77% [83] bzw. 71% [135] in den beiden Studien. Der Einsatz einer Salvagetherapie ermöglichte eine langfristige Überlebensrate von > 90% [33]. Aus diesen Ergebnissen schlussfolgern die Autoren, dass die ultimative Kurabilität mit einer Carboplatin-Monotherapie allein nicht erreicht werden könne.

Laut der Veröffentlichung von Horwich et al. [86] aus dem Jahre 2000 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebensrate der carboplatin- oder cisplatinbehandelten Patienten festgestellt werden. In ihrer Studie wurden 130 Seminompatienten im fortgeschrittenen Stadium entweder mit einer Carboplatin-Monotherapie oder einer Kombinationstherapie aus Etoposid und Cisplatin behandelt. Die 3-Jahres Überlebensrate fiel geringfügig niedriger für das Carboplatin Kollektiv aus (84% vs. 89%).

Horwich et al. [86] schließen daraus, dass aufgrund der zu geringen Studiengröße diese nicht als Äquivalenzstudie gesehen werden könne und daher die cisplatinbasierte Chemotherapie weiterhin als Goldstandard gelte.

Im Gegensatz zu der Kombinationstherapie zeigt die Carboplatintherapie eine geringe Myelotoxizität. In der Carboplatin-Monotherapie trat eine Toxizität WHO Grad III bei Leukozyten in 18%, bei Thrombozyten in 5% auf. Eine Toxizität WHO Grad IV trat nie auf [135]. Bei den mit bleomycinhaltigen Kombinationstherapien behandelten Patienten kamen sowohl nephrologische

als auch pulmonale Komplikationen vor. Eine Hämatotoxizität Grad III und IV bildete sich bei über 50% der Patienten aus [33].

Wie auch der Krankheitsverlauf unserer Patienten zeigt, ist die Carboplatin-Monotherapie trotz der günstigeren Toxizität wegen der unsicheren Langzeitergebnisse nicht als Standardtherapie zu empfehlen.

5.10 Rezidive von KZT

Rezidive einer Tumorerkrankung sind Ausdruck eines tumorbiologischen Verhaltens, das vom Regelfall abweicht, oder Folge einer ungenügenden Primärtherapie.

Insgesamt sind Hodentumorrezidive selten und 80% sind durch multimodale Therapie (Chirurgie und Chemotherapie) heilbar [62].

In unserer Studie ereigneten sich 17 Rezidive (7,3%), die sich aus 15 Frührezidiven und 2 Spätrezidiven zusammensetzen. Diese Rezidivrate von 7,3% (17 von 234) stimmt mit der von Schölermann et al. [138] im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg ermittelten Rate von 7% überein. In der retrospektiven Studie von Schölermann et al. wurden die Daten von 503 KZT-Patienten erhoben, die zwischen 1982 und 1992 im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg behandelt wurden.

In Übereinstimmung mit der Literatur [138, 152, 128, 159, 24] entwickelten sich auch bei den Marburger Hodentumorpatienten die meisten Rezidive (88,2%) in den ersten zwei Jahren nach kompletter Remission.

In der Studie von Schölermann et al. [138] bildeten sich 82% der Rezidive während des ersten Jahres nach Therapieabschluss aus. Dieser Zeitraum stimmt in etwa mit unseren Ergebnissen überein, denn nach einer mittleren Dauer von 12,5 Monaten hatten sich 88,2% der Rezidive entwickelt. Dieser Wert liegt über den Ergebnissen der Studie von Boyer et al. [24] aus dem Jahre 1997, die eine mittlere Dauer von 5 Monaten dokumentierte.

Das mittlere Erkrankungsalter der Marburger Frührezidive lag bei 35,1 Jahren.

Die Spätrezidive machten 11,8% (2 von 17) aller Rezidive aus; bezogen auf alle KZT-Patienten entspricht dies einer Rate von 0,9% (2 von 234). Diese Rate ist niedriger als die Ergebnisse der Literatur (siehe Tab. 14) [143, 23, 62, 128, 10].

Literatur	[143]	[23]	[62]	[128]	[10]
Spätrezidive	4,2%	1,5%	4,3%	2,3%	2-3%

Tab. 14: Literaturvergleich Spätrezidivrate

Die im Literaturvergleich geringere Spätrezidivrate der Marburger KZT-Patienten ist möglicherweise durch einen zu kurzen Nachbeobachtungszeitraum zu erklären.

Die Spätrezidive entwickelten sich in unserer Patientengruppe im Mittel nach 4,3 Jahren, etwas früher als die Werte in der Literatur.

Der von Baniel et al. [11] ermittelte mediane Zeitraum bis zum Auftreten eines Spätrezidives liegt bei 4,8 Jahren bezogen auf alle Stadien bzw. bei 7,3 Jahren für Hodentumorpatienten im Stadium I [10]. Laut einer Studie aus dem Jahre 1994 [61] vergingen durchschnittlich 6,7 Jahre bis zum Auftreten eines Spätrezidives.

Das mittlere Erkrankungsalter unserer Patienten mit Spätrezidiv lag bei 34,5 Jahren.

5.10.1 Rezidiv und primäres Tumorstadium

Im klinischen Stadium I ereigneten sich sieben Rezidive (7 von 17), das entspricht einem Anteil von 41,2% aller Rezidive. Das relative Risiko aller Hodentumorpatienten, im klinischen Stadium I ein Rezidiv zu entwickeln, lag bei 5,6% (7 von 125).

Laut Literaturangaben ist die Rezidivrate der Patienten im klinischen Stadium I in erheblichem Maße von der Primärtherapie abhängig, so schwangt sie z.B. für die mit Radiotherapie oder Surveillance behandelten Seminompatien zwischen 3 - 4% oder ca. 20% [156, 157, 55, 8].

Zwei Rezidive (11,8%) waren bei den Patienten im klinischen Stadium II zu eruieren, was einem relativen Risiko von 2,9% (2 von 68) entspricht. Je nach Primärtherapie sind hier recht unterschiedliche Werte in der Literatur zu finden.

Laut des Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT der German Testicular Cancer Study Group [147] von 2000 differiert die Rezidivrate für Nichtseminome im Stadium II zwischen 0 - 7% (prim. RLA + 2-mal PEB), 4 - 15% (prim. Chemotherapie +/- Residualtumorresektion) und 30 - 50% (prim. RLA ohne Chemotherapie).

Das relative Risiko (2,9%) unserer Patienten in diesem Stadium liegt noch unter dem von Schölermann et al. [138] ermittelten Wert von 4%.

Bei den KZT-Patienten im klinischen Stadium III entstanden sechs Rezidive (35,3%). Für diese Patientenklientel lag das relative Risiko bei 16,7% (6 von 36). Bei zwei Rezidiven blieb das primäre Tumorstadium ungeklärt.

In Übereinstimmung mit der Literatur ist das relative Rezidivrisiko für Patienten im klinischen Stadium III recht hoch [152]. Auch Baniel et al. [11] erfassten einen überproportional hohen Anteil an Rezidiven (Spätrezidiven) im klinischen Stadium III. Laut der Studie von Nichols et al. [116] ist bei den KZT-Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit einer Rezidivrate von mindestens 10% zu rechnen.

5.10.2 Rezidivlokalisierung

In unserer Studie entwickelten sich acht (47,1%) Rezidive im Retroperitoneum (retroperitoneale Lymphknoten), zwei (11,8%) in der Lunge, jeweils eins (5,9%) im Brustbein und der Leiste. Drei (17,6%) Rezidive zeigten mehrere Lokalisationen gleichzeitig, und bei zwei (11,8%) äußerten sich die Rezidive nur in einem signifikanten Tumormarkeranstieg ohne nachweisbare Lokalisation.

In Übereinstimmung mit der Literatur [150, 138, 24, 130] manifestierten sich die meisten Rezidive im Retroperitonealraum. Unsere Rezidivlokalisierungen zeigen eine ähnliche Verteilung wie die in der Studie von Schölermann et al. [138] - Retroperitoneum 38%, Lunge 35%, multiple Metastasierung 12%, unbekanntes Lokalisation 12% und supraklavikulär 3%.

Fünf der 17 Rezidive in unserer Studie hatten ein Seminom als Primärtumor. Vier davon bildeten ein Rezidiv im Retroperitonealraum aus. Drei dieser Semine wurden mit der Kombination aus Orchiektomie und Radiatio primärtherapiert, von denen einer das Rezidiv in der bestrahlten Region entwickelte, ein so genanntes „in field“ Rezidiv. Dieser Patient erhielt keine fehlerfreie Primärtherapie. Trotz eines fortgeschrittenen initialen Tumorstadiums (IIIA) wurde er anstatt mit der empfohlenen Chemotherapie lediglich mit einer retroperitonealen und mediastinalen Bestrahlung in Höhe von 36 bzw. 32 Gray primärtherapiert. Innerhalb von 12 Monaten bildeten sich retroperitoneale Lymphome im vorbestrahlten Areal aus. Die durchgeführte RPLA ergab Teratokarzinom-Metastasen, so dass aufgrund des histologischen Rezidivergebnisses die Frage offen bleibt, ob initial die Histologie ein falsches Resultat erbrachte und somit die durchgeführte Therapie nicht angemessen für den KZT war oder sich ein unabhängiges Teratokarzinom entwickelte.

Von 51 primär strahlentherapierten Seminopatien im klinischen Stadium I entwickelten zwei (3,9%) ein Rezidiv. Beide Rezidive traten außerhalb des Bestrahlungsvolumens auf. Diese Ergebnisse stimmen mit den Werten der Literatur überein, denn dort ermittelte man Rezidivraten zwischen 3% und 4% [8, 55]. Es waren keine „in field“ Rezidive entstanden. In unserem Fall ist von keinem klassischen „in field“ Rezidiv auszugehen, sondern aufgrund der Rezidivhistologie eher von inkorrekten und unzulänglichen Primärtherapiemaßnahmen, die nicht folgenlos für den Patienten blieben.

5.10.3 Primäre Histologie der Rezidivpatienten

Primär klassische Semine rezidierten in geringerem Ausmaß als primär nichtseminomatöse Hodentumoren.

5 (5 von 17) Rezidive entwickelten sich nach Seminomen, 12 hingegen nach Nichtseminomen. Bezogen auf alle Semine entspricht dies einer Rezidivrate von 5,6%, im Vergleich zu 8,5% für die Nichtsemine.

Diese Ergebnisse entsprechen auch der Studie von Schölermann et al. [138], in welcher Seminopatien mit 3% im Vergleich zu 9% der Nichtseminopatien ein wesentlich geringeres Rezidivrisiko trugen. In der Indiana-Studie von Baniel et al. [11] entstanden nur 2 von 81 Rezidiven nach

Seminomen, es rezidierten hauptsächlich Primärtumoren mit einem hohen Anteil des embryonalen Karzinoms.

5.10.4 Rezidive und Therapiefehler

In unserer Studie ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen inadäquaten Diagnostik- oder Therapiemaßnahmen und der Entwicklung von Rezidiven zu verzeichnen.

88,2% (15 von 17) der Rezidive traten bei Patienten mit Therapiefehlern auf, während nur bei zwei Patienten (11,8%) mit fehlerfreier Diagnostik und Behandlung eine erneute Tumormanifestation zu verzeichnen war.

Während bei 91 Patienten unseres Kollektivs eine regelrechte Diagnostik und Behandlung im Sinne des Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT der German Testicular Cancer Study Group [147] von 2000 durchgeführt wurde, konnten bei 143 Patienten Abweichungen nachgewiesen werden. Somit ergab sich für die Patienten mit Therapiefehlern eine Rezidivrate von 10,5% (15 von 143) und für die behandlungsfehlerfreie Gruppe eine Rate von 2,2% (2 von 91), was ungefähr einem Fünftel entspricht.

Im Vergleich zu den Ergebnissen von Albers et al. [3] sind in unserer Studie zahlreichere Abweichungen vom standardisierten Therapieschema aufgetreten.

In der Bonner Studie wurden bei 49% (20 von 41) der Rezidivpatienten inadäquate Therapiemaßnahmen durchgeführt. Die Therapieabweichungen bestanden in operativen Fehlern bei der Ablatio testis, der inkompletten Residualtumorresektion, der Therapieverzögerung durch Ärzte und Patienten und Abweichungen von den Chemotherapiestandards [3]. Beim Vergleich dieser beiden Ergebnisse (88,2% vs. 49%) muss berücksichtigt werden, dass in der Studie von Albers et al. die Abweichungen in den Diagnostikmaßnahmen unbeachtet blieben.

Die Rezidivrate der Marburger KZT-Patienten war trotz der scheinbar höheren Therapiefehlerrate wesentlich geringer als die Bonner Rezidivrate (7,3% vs. 16%). Dies kann man zum einen auf eine unterschiedlichen Wertigkeit der Fehler und zum anderen auf Abweichungen im Sinne einer Übertherapie zurückführen.

5.11 Metachrone Zweittumoren

Patienten mit einem unilateralen KZT des Hodens haben ein 25- bis 50-fach erhöhtes Risiko, einen metachronen kontralateralen Zweittumor zu entwickeln [71, 43, 44].

In unserer Studie entstanden insgesamt 13 metachrone kontralaterale Zweittumoren, was bezogen auf alle 234 Hodentumorpatienten einer Zweittumorrage von 5,6% entspricht. Diese Rate liegt über den in der Literatur berichteten Werten (siehe Tab. 15) [159, 121, 60, 80, 118].

Literatur	[159]	[121]	[60]	[80]	[118]
Metachrone Zweittumoren	2,5%	3,3%	2,2%	1,2%	2,2%

Tab. 15: Literaturvergleich Auftreten von metachronen Zweittumoren

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen lag das kumulative Risiko, einen kontralateralen Hodentumor innerhalb von 25 Jahren nach Erstdiagnose zu entwickeln, in einer dänischen Studie [119] bei 5,2%.

Während sich unter den Nichtseminomen zehn metachrone Zweittumoren entwickelten, waren nur drei Seminompatienten hiervon betroffen, dies entspricht einer Rate von 7% bzw. 3,3%.

In der Literatur herrscht geteilte Meinung über den Einfluss des histologischen Typs des Ersttumors auf das Risiko, einen kontralateralen Hodentumor zu entwickeln. Van der Poel et al. [159] folgern aus ihrer Studie, dass kontralaterale Hodentumoren häufiger bei Seminompatienten entstehen. Andere Autoren vertreten im Gegensatz hierzu die Meinung, dass die Histologie des Ersttumors keinen Risikofaktor für die Ausbildung eines kontralateralen KZT darstellt [26, 102, 42].

In unserer Studie betrug die mittlere Dauer bis zur Entwicklung eines metachronen Zweittumors 8,5 Jahre (5 – 228 Monate). Dieser Zeitraum stimmt mit den Ergebnissen der Literatur überein.

Es wird beschrieben, dass sich annähernd 50% der kontralateralen KZT innerhalb der ersten fünf Jahre und 80% innerhalb von zehn Jahren entwickeln

[26, 119]. Auch nach einem Zeitintervall von mehr als 20 Jahren ist die Ausbildung eines metachronen Zweittumors noch möglich [42].

Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnose des kontralateralen Tumors betrug 32,7 Jahren, dies liegt etwas unter den Werten aus aktuellen Veröffentlichungen [121, 60].

5.11.1 Zweittumor und primäres Tumorstadium

Im klinischen Stadium I entwickelten sich sechs Zweittumoren, bezogen auf alle Patienten dieses Stadiums entspricht dies einer Rate von 4,8% (6 von 125). Lediglich ein metachroner Zweittumor entstand im primären Tumorstadium II, was 1,6% (1 von 68) aller Patienten dieses Stadiums entspricht. Mit 11,1% lag die stadienspezifische Rate im klinischen Stadium III am höchsten, hier ereigneten sich vier Zweittumoren (4 von 36). Bei zwei metachronen Zweittumoren konnte die exakte primäre Stadieneinteilung nicht eruiert werden. Im Vergleich zu anderen Studien entwickelten sich bei uns mehr Zweittumoren nach Primärtumoren im klinischen Stadium III [21, 60].

5.11.2 Vorbehandlung der metachronen Zweittumoren

Die Behandlung der Primärtumoren richtete sich nach der initialen Histologie und Stadieneinteilung und wurde im Sinne der Empfehlungen des Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT der German Testicular Cancer Study Group [147] von 2000 durchgeführt.

Insgesamt wurden 17 Therapiefehler begangen. Der größte Teil der Abweichungen (9 von 17) entstand durch die fehlende Durchführung der kontralateralen Hoden-PE.

Wie schon im Kapitel der allgemeinen Primärtherapie diskutiert, herrscht über die Notwendigkeit der kontralateralen Hoden-PE geteilte Meinung in der Literatur, so dass man ihre Unterlassung nicht als eindeutigen Fehler deklarieren kann.

Laut der Veröffentlichung aus dem Jahre 2002 von Heidenreich und Moul [71] ist die kontralaterale PE nicht bei jedem KZT-Patienten indiziert, sondern nur bei denjenigen mit Risikofaktoren für eine TIN. Auch die German Testicular Cancer

Study Group [147] änderte ihre Richtlinien hinsichtlich der kontralateralen PE und hält jetzt dessen Durchführung nur bei Risikogruppen für notwendig.

Bei allen unserer neun KZT-Patienten lag ein Risikofaktor für eine TIN vor, so dass eine kontralaterale Hoden-PE sinnvoll gewesen wäre. Während bei zwei weiteren Patienten (2 von 13) mit metachronem KZT keine Information über die Durchführung zu eruieren war, wurde sie lediglich bei zwei Patienten regelrecht vorgenommen. Dieser Therapiefehler blieb nicht folgenlos für den Krankheitsverlauf der Patienten und spiegelt sich in der Rate an metachronen Zweittumoren wider.

Von den 13 metachronen Zweittumoren entwickelten sich zehn (76,9%) bei Patienten mit Therapiefehlern, während nur drei (23,1%) bei Patienten mit fehlerfreier Diagnostik und Therapie entstanden. Somit beträgt die Rezidivrate für das fehlerbehaftete Kollektiv 7% (10 von 143) im Vergleich zu 3,3% (3 von 91) für die fehlerfreie Behandlungsgruppe.

Das Patientenkollektiv mit Abweichungen von den Diagnostik- und Therapieempfehlungen war dementsprechend einem doppelt so hohen Risiko für die Entwicklung eines metachronen Zweittumors ausgesetzt.

5.11.3 Therapie der metachronen Zweittumoren

Die Therapie des Zweittumors ist grundsätzlich unabhängig von der Vorgehensweise beim Ersttumor. In den meisten Fällen wird der Zweittumor in einem frühen Krankheitsstadium diagnostiziert.

Im Falle eines Seminoms besteht die Therapie aus Orchiektomie und adjuvanter Bestrahlung oder ggf. der Überwachung [5]. Beim Nichtseminom empfiehlt sich die RPLA im Anschluss an die OE, falls nicht der Primärtumor bereits durch eine radikale RPLA behandelt wurde. In diesem Fall wäre die adjuvante Chemotherapie oder die Überwachung zu diskutieren. In sorgfältig ausgewählten Fällen kann die Enukleationsresektion des Zweittumors besprochen werden [5].

Die Therapie der metachronen Zweittumoren bestand bei 92,3% (12 von 13) unserer Patienten aus einer Orchiektomie des kontralateralen Hodens. Während sechs dieser Patienten im Anschluss an die Ablatio testis nach der „wait and see“ Strategie regelmäßig kontrolliert wurden, erhielten die anderen sechs

Patienten eine Radiatio der Paraaortalregion. Ein Patient wurde mit einer Tumorenukleation und anschließender Radiatio des Resthodens in Höhe von 18 Gray behandelt.

Die Therapie der Zweitumoren wurde regelrecht nach den Empfehlungen des Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT der German Testicular Cancer Study Group [147] von 2000 durchgeführt. Es traten keine Abweichungen auf.

In Übereinstimmung mit der Literatur [5] befanden sich alle unsere Patienten bei Diagnose des metachronen Zweitumors in einem frühen Krankheitsstadium (12 Patienten im Stadium I, 1 Patient im Stadium IIA), was ein Zeichen für eine gute Tumornachsorge ist.

Bei unseren Patienten wurde nur in einem Fall die organerhaltende operative Therapie gewählt. Mit dieser neueren Therapieform wurden in der Studie von Heidenreich et al. [74, 70] äußerst gute Ergebnisse erzielt. Sie führten die Tumorenukleation in ihrer Studie an 73 Patienten mit bilateralen Hodentumoren oder mit einem betroffenen Solitärhoden durch [74]. 57,5% der Tumoren waren Seminome. Der mittlere Tumordurchmesser betrug 15 mm (3 – 50). Bei 82% der Patienten wurde eine TIN diagnostiziert, sie erhielten eine lokale Strahlentherapie in Höhe von 18 Gray.

Laut der Studie von Classen et al. [30] sollte die lokale Strahlentherapie mindestens eine Intensität von 18 Gray haben, um die TIN bei Patienten mit einem bilateralen Hodentumor oder mit einem Solitärhoden zu eradizieren. Eine Dosis in Höhe von 16 Gray wurde als unsicher betrachtet, da sich hiernach Rezidive entwickelten.

In der Studie von Heidenreich et al. [74] befanden sich 98,6% (72 von 73) der Patienten nach einem mittleren Follow-up von 91 Monaten (3 – 191 Monate) in einer kompletten Remission. Ein Patient verstarb an den Folgen des weitfortgeschrittenen Hodentumors. Während bei den bestrahlten TIN Patienten keine Lokalrezidive entstanden, entwickelten vier Patienten (5,4%) ein solches und wurden mittels radikaler Orchiektomie und folgender Androgensubstitution therapiert. 84,9% der Patienten erreichten postoperativ normale Testosteronspiegel, bei 9,6% der Patienten bildete sich ein Hypogonadismus aus und bei 5,5% der Patienten blieben die Testosteronspiegel niedrig. Der

Kinderwunsch erfüllte sich bei 5 von 10 Patienten postoperativ, welche eine lokale Radiotherapie aus diesem Grund zunächst aufgeschoben hatten.

Diese operative Methode mit sehr gutem Outcome stellt eine Alternative zur herkömmlichen Orchiektomie dar [74]. Sie bietet sowohl psychologische als auch endokrine Vorteile. Um die Tumorenukleation als Standardtherapie zu etablieren, müssen jedoch einige Voraussetzungen gewährleistet sein wie z.B. eine Tumorgröße < 20 mm, multiple Biopsien vom Tumorbett, eine adjuvante lokale Bestrahlung postoperativ, eine engmaschige Nachsorge und eine gute Compliance des Patienten [74].

Aus diesen Kriterien ist zu schlussfolgern, dass die operative Methode nicht für jeden Patienten das geeignete Verfahren darstellt, sondern die Vor- und Nachteile mit dem Patienten intensiv besprochen werden müssen. Der Konsensus zur Diagnostik und Therapie von KZT der German Testicular Cancer Study Group [137] von 2004 empfiehlt nicht nur die intensive Diskussion mit dem Patienten, sondern auch die Durchführung der organerhaltenden Operationstechnik an einem erfahrenen Zentrum.

Das Outcome unserer 13 Patienten mit metachronem Zweittumor war recht positiv. Nach einem mittleren Follow-up von 45 Monaten (16 – 84) befinden sich elf Patienten (11 von 13) in einer kompletten Remission. Es hatten sich keine weiteren Rezidive ausgebildet. Bei zwei Patienten konnten die aktuellen Nachsorgedaten nicht eruiert werden.

Über die psychologischen Probleme unserer Patienten wie z.B. ein unerfüllter Kinderwunsch liegen allerdings keine Informationen vor.

5.11.4 Histologie der Zweittumoren

Die histopathologische Auswertung der Zweittumoren ergab in 76,9% (10 von 13) der Fälle ein Seminom, in 15,4% (2 von 13) ein Nichtseminom und in 7,7% (1 von 13) blieb die genaue Histologie ungeklärt.

Unsere Auswertung stimmt mit den Ergebnissen der Literatur überein [26, 80, 5], in welcher das histologische Bild der Zweittumoren häufiger von Seminomen als von Nichtseminomen dominiert wird.

6 Zusammenfassung

Im Jahr 2000 wurden in Deutschland erstmals interdisziplinäre, konsensfähige, EBM-basierte Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des testikulären Keimzelltumors erarbeitet und publiziert. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, den möglichen Benefit einer leitlinienkonformen Diagnostik und Therapie auf die Rezidiv- und Heilungsraten von Patienten mit testikulären Keimzelltumoren herauszuarbeiten.

Von 1989 bis 1999 wurden 234 Patienten mit einem Keimzelltumor des Hodens an der Urologischen Universitätsklinik Marburg behandelt. 181 (77%) der Patienten standen für ein aktuelles Follow-up zur Verfügung.

Insgesamt wurden 218 Diagnostik- und Therapiefehler identifiziert. Bei 61% der Patienten wurden inadäquate Diagnostik- und Therapiemaßnahmen durchgeführt. 20% der Fehler entstanden in der Primärdiagnostik; der größte Teil fiel hier auf das Fehlen einer Computertomographie des Thorax vor Behandlungsbeginn.

In der unspezifischen Primärtherapie entstanden 62% der Fehler – größtenteils verursacht durch indizierte, jedoch nicht durchgeführte kontralaterale Hoden-Probexzisionen.

In der stadienspezifischen Therapie wurden 17% der Fehler begangen, hauptsächlich verursacht durch Abweichungen vom Chemotherapiestandard, durch Therapieverzögerungen, durch eine inadäquate Strahlentherapie oder durch ein unangemessenes Operationsverfahren.

Die Seminome und Nichtseminome unterschieden sich bezüglich der stadienspezifischen Fehlerquote nur geringfügig. Die niedrigste Fehlerrate zeigte sich in der Therapie der frühen Stadien der Keimzelltumoren.

Rezidive bildeten sich bei 7% der Patienten. 88% der Rezidive entstanden bei Patienten mit Therapiefehlern. Die Rezidive waren hauptsächlich in den retroperitonealen Lymphknoten lokalisiert.

Metachrone bilaterale Keimzelltumoren entstanden bei 6% der Patienten, wobei 77% der Tumoren bei Patienten mit inadäquater Diagnostik und Therapie auftraten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit machen deutlich, dass eine Vielzahl verschiedener Diagnostik- und Therapiefehler auftraten, sowohl in Form einer Untertherapie als auch in Form einer Übertherapie. Die Patienten mit inadäquaten Diagnostik- oder Therapiemaßnahmen waren in Hinblick auf die Rezidiventwicklung einem etwa fünffach erhöhten Risiko, hinsichtlich der Ausbildung von metachronen Zweittumoren einem circa zweifach erhöhten Risiko ausgesetzt.

Die therapieassoziierten Nebenwirkungen der Übertherapie sind noch nicht abschließend zu beurteilen, da sich unter Umständen Zweitmalignome noch nach Jahrzehnten entwickeln können.

Trotz der geringen Mortalitätsrate (gesichert 2% der Patienten) liegt der Anteil an Diagnostik- und Therapiefehlern mit 61% sehr hoch.

Gerade für die testikuläre Keimzelltumorthherapie ist eine leitliniengetreue Behandlung von besonderer Bedeutung, da sich der Hodentumor zum einen durch gute Heilungschancen, zum anderen durch das junge Alter der Patienten von anderen malignen Erkrankungen unterscheidet.

Die vorliegenden Ergebnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass sich sowohl die Rezidiv-, Zweittumor- und Mortalitätsrate als auch die therapieassoziierten Nebenwirkungen durch die konsequente Einhaltung der interdisziplinären, EBM-basierten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des testikulären Keimzelltumors verringern lassen.

7 Anhang

7.1 Katalog zur Fehleranalyse bei der Keimzelltumorthherapie

• Patienteninitialen: Name, Adresse und Telefonnummer			
• Hausarzt: Name und Adresse			
• Urologe: Name und Adresse			
• Geburtsdatum			
• Alter bei Diagnosestellung			
• OP-Datum			
• Lokalisation Primärtumor: Hoden re / li / extragonadal			
• bilateraler Primärtumor: metachron / synchron			
• Intervall zwischen 1. und 2. Tumor			
• Histologie: Seminom β -HCG pos / neg, Nichtseminom			
• Stadium gemäß Lugano-Klassifikation			
• Stadium gemäß IGCCCG-Klassifikation			
• pT-Stadium			
• Primärtherapie			
• Sekundärtherapie			
Fehleranalyse	*1	*2	*3
1. Diagnostik und Staging			
a. Intervall > 4 Wochen zwischen erstem Arztkontakt und Diagnosestellung	1	2	3
b. Kein initiales CT-Abdomen mit oraler u. i.v. Kontrastierung	1	2	3
c. Kein initiales CT-Thorax	1	2	3
d. Keine oder keine austitrierten Tumormarker (AFP, β -HCG, LDH)	1	2	3
2. Initiales Management			
a. Primäre OE bei vital bedrohtem Zustand des Patienten (z.B. Dyspnoe, Hämoptoe, neurol. Symptomatik durch Metastasen)	1	2	3
b. Keine transskrotale Hoden-PE	1	2	3
c. Transskrotale Biopsie oder transskrotale Operation	1	2	3
d. Intervall OE und Radiatio, RPLA oder Chemotherapie > 4 Wochen	1	2	3

3. Management klinisches Stadium I (allgemein)			
a. Watch and wait trotz erhöhter / ansteigender Tumormarker nach OE	1	2	3
4. Management klinisches Stadium IIA/B			
4.1 Seminom			
a. Keine Radiatio oder Chemotherapie	1	2	3
4.2 Nichtseminom			
a. Keine RPLA oder Chemotherapie (mind. 3x Cisplatinhaltig)	1	2	3
b. Watch and wait nach primärer RPLA trotz postoperativ erhöhter / ansteigender Marker	1	2	3
5. Management klinisches Stadium IIC-III, "minimal/moderate disease"			
5.1 Seminom			
a. Alleinige Radiatio	1	2	3
5.2 Nichtseminom			
a. Primäre RPLA	1	2	3
b. Carboplatinhaltige bzw. Nicht-Cisplatinhaltige Chemotherapie	1	2	3
c. < 3 Zyklen Chemotherapie (cisplatinhaltig)	1	2	3
6. Management klinisches Stadium IIC-III, "advanced disease"			
6.1 allgemein			
a. Carboplatinhaltige Chemotherapie	1	2	3
b. Radiatio < 30 Gray von ZNS Metastasen (wenn Radiatio indiziert)	1	2	3
c. Radiatio < 30 Gray von Skelettmastasen (wenn Radiatio indiziert)	1	2	3
6.2 Seminom			
a. Alleinige Radiatio	1	2	3
b. < 4 Zyklen PE x 3 Wochen oder 3 Zyklen PEI/PEB x 3 Wochen	1	2	3
6.3 Nichtseminom			
a. Zweierkombination als Chemotherapie	1	2	3
b. < 4 Zyklen Chemotherapie	1	2	3

7. Management Residualtumore nach primärer Chemotherapie			
7.1 allgemein			
a. Keine adjuvante Chemotherapie nach Resektion von vitalem undifferenzierten Tumor	1	2	3
b. Adjuvante Chemotherapie oder Radiatio nach Resektion von Nekrosen +/- reifem Teratom	1	2	3
7.2 Seminom			
a. Keine Resektion von Residuen > 2-3 cm	1	2	3
7.3 Nichtseminom			
a. Keine Resektion von Residuen > 1-2 cm beim NSGCT	1	2	3
b. Radiatio nach Resektion von vitalem undifferenzierten Tumor	1	2	3
c. Radiatio nach Resektion von Nekrose +/- reifem Teratom	1	2	3
8. Chemotherapie allgemein			
a. Keine Markerbestimmung vor Chemotherapiebeginn	1	2	3
b. Unterdosierung von Cisplatin/Etoposid um 20%	1	2	3
c. Zyklusdauer >4 Wochen	1	2	3
d. Keine Tumorverlaufsbeurteilung unter Therapie (z.B. nach 2 Zyklen Chemotherapie)	1	2	3
e. Therapie mit > 6 Zyklen primärer Chemotherapie oder des gleichen Schemas	1	2	3
f. Fortführen der ungeänderten Chemotherapie trotz Progress	1	2	3
g. Primäre Chemotherapie mit carboplatinhaltiger Kombination beim NSGCT	1	2	3
h. Carboplatinhaltige (nicht-cisplatinhaltige) Chemotherapie beim NSGCT	1	2	3
i. Bleomycin > 400 mg	1	2	3
j. Kein Restaging 4 Wochen nach Chemotherapieabschluss, OP oder Radiatio	1	2	3
* 1=Fehler, 2=Fehler mit Konsequenz, 3=Fehler ohne Konsequenz			

7.2 Nachsorge-Fragebogen

Erfassungsbogen Nachsorge nach bösartigem Hodentumor

Name:

Geburtsdatum:

Nachsorge:

Meine letzte Nachsorgeuntersuchung erfolgte am __.__.____ bei

Dr. med. _____ in _____ .

Nach Abschluss der Therapie in der Universitätsklinik Marburg hat sich bei mir ein Rezidiv, d.h. ein erneuter Ableger des Hodentumors ausgebildet:

Ja

Nein

Wenn ja, wo war das Rezidiv lokalisiert?

Am anderen Hoden

Im hinteren Bauchraum

In der Lunge

Im Brustraum

An anderer Stelle Wo? _____

Wie wurde das Rezidiv behandelt?

Operative Entfernung der Lymphknoten

Im hinteren Bauchraum (RPLA)

Bestrahlung

Chemotherapie

Operative Entfernung von Lungenrundherden

Andere Behandlung _____

Welcher Arzt kann uns Informationen über das Rezidiv und die weitere Behandlung geben?

Dr. med. _____ in _____ .

Nach der Lymphknotenoperation hat sich bei mir eine retrograde Ejakulation, dass heißt ein Samenerguss in die Blase oder ein trockener Samenerguss ausgebildet

Ja

Nein

Herzlichen Dank für Ihre Mithilfe! Sehr gerne teilen wir Ihnen bei Interesse die Ergebnisse unserer Untersuchungen mit!

Ich bin an den Ergebnissen interessiert

Ja

Nein

8 Literaturverzeichnis

- 1 **Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl E, et al.**
Prognostic factors in unselected patients with nonseminomatous metastatic testicular cancer: a multicenter experience.
J Clin Oncol 1991; 9: 818-826
- 2 **Adami HO, Bergström R, Möhner M, Zatonski W, et al.**
Testicular cancer in nine northern European countries.
Int J Cancer 1994; 59: 33-38
- 3 **Albers P, Dommer K, Müller SC.**
Hodentumoren: Todesfälle und Rezidive nach inadäquater Therapie.
Urologe A 1998; 37: 625-628
- 4 **Albers P, Weißbach L.**
Maligne Hodentumoren.
In: Zeller WJ, Hausen H zur, Hrsg. Onkologie: Grundlagen - Diagnostik - Therapie - Entwicklungen. Landsberg/ Lech: ecomed - Losebl.-Ausgab., 1997: 1-13
- 5 **Albers P.**
Diagnostik und Therapie von Hodentumoren.
Urologe [A] 2002; 41: 374-387
- 6 **Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, et al.**
Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors.
Cancer 1994; 74: 1329-1334. EBM IIA
- 7 **Bamberg M, Claßen J.**
Stellenwert der Strahlentherapie von Residualtumoren nach Chemotherapie metastasierter Seminome.
Strahlenther Onkol 1998; 174: 442-443. EBM IV

- 8 Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, et al.**
Radiotherapy for stage I, IIA/B testicular seminoma.
Int J Cancer 1999; 83: 823-827. EBM IIA
- 9 Bamberg M, Schmoll HJ, Weißbach L, et al.**
Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz zur "Diagnostik und Therapie von Hodentumoren".
Strahlenther Onkol 1997; 173: 397-406
- 10 Baniel J, Foster RS, Einhorn LH, et al.**
Late relapse of clinical stage I testicular cancer.
J Urol 1995; 154: 1370-1372
- 11 Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al.**
Late relapse of testicular cancer.
J Clin Oncol 1995; 13: 1170-1176
- 12 Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al.**
Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection.
J Urol 1994; 152: 424-427. EBM III
- 13 Bartlett NL, Freiha NS, Torti FM.**
Serum markers in germ cell neoplasms.
Hematol Oncol Clin North Am 1991; 5: 1245-1261
- 14 Becker N, Wahrendorf J.**
Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland/Atlas of cancer mortality in Germany, 3. Ausgabe
Berlin - Heidelberg - New York: Springer, 1998
- 15 Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ, et al.**
Salvagetherapie rezidivierender und refraktärer Hodentumoren.
Onkologe 1998; 4: 541-546. EBM IIB
- 16 Beyer J, Stenning S, Gerl A, et al.**
High-dose versus conventional-dose first-salvage treatment in nonseminoma: a matched-pair analysis.
Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 19: 326a.abstract 1255. EBM III

- 17 Boileau MA, Steers WD.**
Testis tumors: the clinical significance of the tumor-contaminated scrotum.
J Urol 1984; 132: 51-54
- 18 Bokemeyer C, Gerl A, Harstrick A, Schmoll HJ.**
Therapie des fortgeschrittenen nichtseminomatösen Keimzelltumors.
Onkologie 1998; 4: 532-540
- 19 Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, et al.**
First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis.
J Clin Oncol 1999; 17: 3450-3456
- 20 Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S.**
Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials.
Br J Cancer 2004; 91: 683-687
- 21 Bokemeyer C, Schmoll HJ, Schöffski P, et al.**
Bilateral testicular tumours: prevalence and clinical implications.
Eur J Cancer 1993; 29A: 874-876
- 22 Bokemeyer C, Schmoll HJ.**
Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors.
J Clin Oncol 1993; 11: 1703-1709. EBM III
- 23 Borge N, Fosså SD, Ous S, et al.**
Late recurrence of testicular cancer.
J Clin Oncol 1988; 6: 1248-1253
- 24 Boyer MJ, Cox K, Tattersall MH, et al.**
Active surveillance after orchiectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors: late relapse may occur.
Urology 1997; 50: 588-592

- 25 Bruun E, Fromholdt-Mollr C, Giwercman A, et al.**
Testicular biopsy as an outpatient procedure in screening for testicular carcinoma in situ: Complications and the patient's acceptance.
Int J Androl 1987; 10: 199-202
- 26 Buetow SA.**
Epidemiology of Testicular Cancer.
Epidemiol Rev 1995; 17: 433-449
- 27 Castelli E, Terrone C, de Luca S, et al.**
Retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer and genito-sexual conditions: retrospective study.
Prog Urol 2000; 10: 578-582
- 28 Cavalli F, Manfredini S, Pizzocaro G.**
Report on the international workshop on staging and treatment of testicular cancer.
Eur J Cancer 1980; 16: 1367-1372
- 29 Clarke BG.**
The relative frequency and age incidence of principal urologic diseases.
J Urol 1967; 98: 701-705
- 30 Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, et al.**
Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of German Testicular Cancer Study Group.
Br J Cancer 2003; 88: 828-831
- 31 Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al.**
Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG).
Br J Cancer 2004; 90: 2305-2311
- 32 Classen J, Souchon R, Bamberg M.**
Therapie der frühen Stadien des Seminoms.
Onkologe 1998; 4: 501-510

- 33 Clemm C, Bokemeyer C.**
Therapie des fortgeschrittenen Seminoms.
Onkologe 1998; 4: 524-531
- 34 Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al.**
Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma.
J Natl Cancer Inst 1999; 91: 839-846
- 35 De Bruin MJ, Oosterhof GO, Debruyne FM.**
Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy for low stage testicular cancer.
Br J Urol 1993; 71: 336-339. EBM III
- 36 De Wit R, Louwerens M, de Mulder PH, et al.**
Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP.
Int J Cancer 1999; 83: 831-834
- 37 De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al.**
Equivalence of three or four cycles bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council.
J Clin Oncol 2001; 19: 1629-1640.
- 38 De Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, et al.**
Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group.
J Clin Oncol 1997; 15: 1837-1843

- 39 De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al.**
Four cycles of BEP versus four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular nonseminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer 1998; 78: 828-832
- 40 Denic S.**
Frequency and management of germ-cell tumors in a third-world country. Oncol Rep 1998; 5: 1241-1244
- 41 Dieckmann KP, Brüggeboes B, Pichlmeier U, et al.**
Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: Is one single course of carboplatin sufficient? Urology 2000; 55: 102-106. EBM IIB
- 42 Dieckmann KP, Loy V, Buttner P.**
Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. Br J Urol 1993; 71: 340-345
- 43 Dieckmann KP, Loy V.**
Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. J Clin Oncol 1996; 14: 3126-3132
- 44 Dieckmann KP, Skakkebaek NE.**
Carcinoma in situ of the testis: a review of biological and clinical features. Int J Cancer 1999; 83: 815-822
- 45 Dieckmann KP, Souchon R, Hahn E, et al.**
False-negative biopsies for testicular intraepithelial neoplasia. J Urol 1999; 162: 364-368
- 46 Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al.**
Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. J Urol 1990; 144: 287-292. EBM III

- 47 Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al.**
Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965-1989): modifications of technique and impact on ejaculation.
J Urol 1993; 149: 237-243. EBM III
- 48 Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al.**
The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: The Indiana University experience (1965 to 1989).
J Urol 1995; 153: 85-89. EBM III
- 49 Duchesne GM, Stenning SP, Aass N, et al.**
Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma - a diminishing role.
Eur J Cancer 1997; 33: 829-835. EBM III
- 50 Fernandez EB, Moul JW, Foley JP, et al.**
Retroperitoneal imaging with third and fourth generation computed axial tomography in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors.
Urology 1994; 44: 548-552. EBM III + IIA
- 51 Feuer EJ, Sheinfeld J, Bosl GJ.**
Does size matter? Association between number of patients treated and patient outcome in metastatic testicular cancer.
J Natl Cancer Inst 1999; 91: 816-818
- 52 Forman D, Oliver RTD, Brett AR, et al.**
Familial testicular cancer: a report of the UK family register; estimation of risk and HLA-class I sib-pair-analysis.
Br J Cancer 1992; 65: 255-262
- 53 Fosså SD, Borge L, Aass N, et al.**
Treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases.
J Clin Oncol 1987; 5: 1071-1077. EBM III

- 54 Fosså SD, de Wit R, Roberts JT, et al.**
Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20).
J Clin Oncol 2003; 21: 1107-1118
- 55 Fosså SD, Horwich A, Russel JM, et al.**
Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial.
J Clin Oncol 1999; 17: 1146-1154. EBM IB
- 56 Fosså SD, Jones WG, Stenning SP, et al.**
Quality of life (QL) after radiotherapy (RT) for stage I seminoma: results from a randomised trial of two RT schedules (MRC TE18).
Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 188a
- 57 Fosså SD, Langmark F, Aass N, et al.**
Second non-germ cell malignancies after radiotherapy of testicular cancer with or without chemotherapy.
Br J Cancer 1990; 61: 639-643
- 58 Fosså SD, Ous S, Lien HH, et al.**
Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer.
J Urol 1989; 141: 557-559. EBM IIB
- 59 Fosså SD, Stenning SP, Gerl A, et al.**
Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant nonseminomatous germ cell tumours.
Br J Cancer 1999; 80: 1392-1399. EBM IIB
- 60 Geczi L, Gomez F, Bak M, et al.**
The incidence, prognosis, clinical and histological characteristics, treatment, and outcome of patients with bilateral germ cell testicular cancer in Hungary.
J Cancer Res Clin Oncol 2003; 129: 309-315. Epub 2003

- 61 Gerl A, Clemm C, Hartenstein R.**
Late relapse of nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT) after cisplatin-based chemotherapy.
Clin Oncol 1994; 13: 229
- 62 Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al.**
Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy.
Ann Oncol 1997; 8: 41-47
- 63 Gilliland FD, Key ChR.**
Male Genital Cancers.
Cancer Suppl 1995; 75: 295-315
- 64 Harding MJ, Paul J, Gillis CR, et al.**
Management of malignant teratoma: does referral to a specialist unit matter?
Lancet 1993; 341: 999-1002
- 65 Harland SJ, Cook PA, Fosså SD, et al.**
Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: Defining a high-risk group.
J Urol 1998; 160: 1353-1357
- 66 Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, et al.**
Long term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer.
Br J Cancer 1999; 80: 801-807. EBM IIB
- 67 Heidenreich A for German Testicular Cancer Intergroup.**
Biological and clinical characteristics of familial, bilateral and sporadic germ cell tumors.
J Urol 2000; 163 (Suppl I): 145
- 68 Heidenreich A, Altmann P, Neubauer S.**
Microsurgical vaso-vasostomy versus MESA/TESE combined with ICSI- a cost benefit analysis.
Eur Urol 2000; 37: 609-614

- 69 Heidenreich A, Beckert R, von Vietsch H, et al.**
Screening, diagnosis and therapy of testicular intraepithelial neoplasia.
Akt Urol 1995; 26: 175-181
- 70 Heidenreich A, Bonfig R, Derschum W, et al.**
A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumors.
J Urol 1995; 153: 10-13
- 71 Heidenreich A, Moul JW.**
Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated?
Semin Urol Oncol 2002; 20 (4): 234-238
- 72 Heidenreich A, Olbert P.**
Testicular Cancer.
In: Textbook of Men`s Health, edited by Bruno Lunenfeld and Louis Gooren, The Parthenon Publishing Group, London, UK, 2002, pp 121-139
- 73 Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Moul JW.**
Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis.
Cancer 1998; 83: 1002-1011
- 74 Heidenreich A, Weißbach L, Hörtl W, et al.**
Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis.
J Urol 2001; 166: 2161-2165
- 75 Heidenreich A, Zumberg J, Engelmann UH.**
Diagnosis and follow-up of testicular carcinoma in situ by DNA image cytometry.
Eur Urol 1995; 28: 13-18
- 76 Herr HW, Bosl G.**
Residual mass after chemotherapy for seminoma: changing concepts of management.
J Urol 1987; 137: 1234-1235. EBM III

- 77 Herr HW.**
Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer?
Br J Urol 1997; 80: 653-657. EBM IIA
- 78 Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al.**
Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors.
Cancer 2003; 97: 1869-1875
- 79 Hofmockel G, Gruss A, Theiss M.**
Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection.
Urol Int 1996; 57: 38-42. EBM III
- 80 Holzbeierlein JM, Sogani PC, Sheinfeld J.**
Histology and clinical outcomes in patients with bilateral testicular germ cell tumors: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience 1950-2001.
J Urol 2003; 169: 2122-2125
- 81 Hölzel D, Altwein JE.**
Hodentumoren. Ist der Rückgang der Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland zu langsam erfolgt?
Dt Ärztebl 1991; 88: 2282-2288
- 82 Horwich A, Alsanjari N, A`Hearn R, et al.**
Surveillance following orchiectomy for stage I testicular seminoma.
Br J Cancer 1992; 65: 775-778. EBM III
- 83 Horwich A, Dearnaley DP, A`Hern R, et al.**
The activity of single-agent carboplatin in advanced seminoma.
Eur J Cancer 1992; 28: 1307-1310
- 84 Horwich A, Dearnaley DP.**
Treatment of seminoma.
Semin Oncol 1992; 19: 171-180

- 85 Horwich A, Huddart R, Dearnaley D.**
Markers and management of germ-cell tumours of the testis.
Lancet 1998; 352: 1535-1538. EBM III
- 86 Horwich A, Oliver RT, Wilkinson PM, et al.**
A medical research council randomized trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. MRC Testicular Tumour Working Party.
Br J Cancer 2000; 83: 1623-1629
- 87 Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al.**
Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multiinstitutional Medical Research Council/EORTC trial.
J Clin Oncol 1997; 15: 1844-1852
- 88 Horwich A, Stenning S.**
Initial chemotherapy for stage II testicular non-seminoma.
World J Urol 1994; 12: 148-150. EBM III
- 89 Horwich A.**
Radiotherapy in stage I seminoma of the testis.
J Clin Oncol 2004; 22: 640-647
- 90 Howard GCW, Clarke K, Elia MH, et al.**
A Scottish national mortality study assessing cause of death, quality of and variation in management of patients with testicular non-seminomatous germ cell tumours.
Br J Cancer 1995; 72: 1307-1311
- 91 International Germ Cell Consensus Classification Group.**
A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers.
J Clin Oncol 1997; 15: 594-603

- 92 Jacobsen GK, Henriksen OB, von der Maase H.**
Carcinoma in situ of testicular tissue adjacent to malignant germ cell tumors: a study of 105 cases.
Cancer 1981; 47: 2660-2662
- 93 Jaeger N, Vahlensieck W.**
Todesursachen beim malignen Keimzelltumor.
Urologe A 1991; 30: A 39
- 94 Jewett MAS, Sturgeon JFG, Gospodarowicz MK, et al.**
Comparison of the natural history of stage I nonseminoma and seminoma testis using the results of expectant management.
J Urol 1993; 149: 308A. EBM IIB
- 95 Jones CU, Rosenthal SA, Chang GC, et al.**
Is pelvic RT necessary in the treatment of stage I testicular seminoma?
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: Suppl 1:2117. EBM IIA
- 96 Jones W, Fosså SD, Meas G, et al.**
A randomised trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant of stage I seminoma (MRC TE18): preliminary report.
Germ Cell Tumours V. Springer, London, UK, 2002, pp 235-236
- 97 Jones WG.**
The role of radiotherapy in the management of nonseminomatous germ cell tumours.
In: New Trends in Diagnosis and Treatment of Testicular Tumours. Third International Symposium on Advances in Urologic Oncology. March 7-9, 1991, San Remo
- 98 Jonker-Pool G, von Basten JP, Hoekstra HJ, et al.**
Sexual functioning after treatment for testicular cancer: comparison of treatment modalities.
Cancer 1997; 80: 454-464

- 99 Kawai K, Miyazaki J, Tsukamoto S, et al.**
Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin regimen is feasible for Japanese patients with advanced germ cell cancer.
Jpn J Clin Oncol 2003; 33: 127-131
- 100 Kaye SB, Mead GM, Fosså S, et al.**
Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor prognosis metastatic germ cell tumor: a randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study.
J Clin Oncol 1998; 16: 692-701. EBM IIB
- 101 Kennedy BJ, Torkelson JL, Fraley EE.**
Adjuvant chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell cancer of the testis.
Cancer 1994; 73: 1485-1489. EBM III
- 102 Kratzik C, Aiginger P, Kuber W, et al.**
Risk factors for bilateral testicular germ cell tumors: does heredity play a role?
Cancer 1991; 68: 916-921
- 103 Krege S, Kalund G, Otto T, et al.**
Phase II study: adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma.
Eur Urol 1997; 31: 405-407. EBM IIB
- 104 Krug B, Heidenreich A, Dietlein M, Lackner K.**
Lymph node staging in malignant testicular germ cell tumors.
Fortschr Röntgenstr 1999; 171: 87-94
- 105 Kuczyk M, Machtens S, Stief C, et al.**
Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (GCT).
Int J Cancer 1999; 83: 852-855. EBM IIB+III

- 106 Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, et al.**
Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor.
J Clin Oncol 1998; 16: 2500-2504
- 107 Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, et al.**
Primary chemotherapy followed by a selective retroperitoneal lymphadenectomy in the management of clinical stage II testicular carcinoma: a preliminary report.
J Urol 1985; 134: 1127-1130. EBM III
- 108 Manning M, Junemann KP, Alken P.**
Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men.
Lancet 1998; 352: 37
- 109 Margolin K.**
High dose chemotherapy and stem cell support in the treatment of germ cell cancer.
J Urol 2003; 169: 1229-1233
- 110 Meng FJ, Zhou Y, Giwercman A, et al.**
Flourescence in situ hybridization analysis of chromosome 12 anomalies in semem cells from patients with carcinoma in situ of the testis.
J Pathol 1998; 186: 235-239
- 111 Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, et al.**
Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma.
J Clin Oncol 1997; 15: 1427-1431
- 112 Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ.**
Immunopathology of germ cell tumours of the testis.
Semin Diagn Pathol 1987; 4: 320-341

- 113 Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al.**
High-dose carboplatin, etoposide and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors.
J Clin Oncol 1997;15: 2546-2552
- 114 Moul JW, Heidenreich A.**
Prognostic risk factors in low stage nonseminomatous testicular cancer.
Oncology 1996; 10: 1359-1368
- 115 Moul JW.**
Pitfalls in the management of testis cancer and complications of therapy.
In: Rous SN, Hrsg. Urology annual. New York: Norton, 1992: 161-197
- 116 Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al.**
Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a southeastern cancer study group and southwest oncology group protocol.
J Clin Oncol 1991; 9: 1163-1172
- 117 Norum J, Nordøy T, Wist E.**
Testicular cancer treated in a minor general oncology department.
Eur J Cancer 1995; 31A: 293-295
- 118 Ohyama C, Kyan A, Satoh M, et al.**
Bilateral testicular tumors: a report of nine cases with long-term follow-up.
Int J Urol 2002; 9: 173-177
- 119 Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, et al.**
Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984.
J Natl Cancer Inst 1991; 83: 1391-1395
- 120 Osterlind A, Rørth M, Prener A.**
Second cancer following cancer of the male genital system in Denmark, 1943-80.
Natl Cancer Inst Monogr 1985; 68: 341-347

- 121 Pamenter B, de Bono JS, Brown IL, et al.**
Bilateral testicular cancer: a preventable problem? Experience from a large cancer centre.
BJU Int 2003; 92: 43-46
- 122 Peckham MJ, Hendry WF.**
Clinical stage II non-seminomatous germ cell testicular tumors. Results of management by primary chemotherapy.
Br J Urol 1985; 57: 763-768. EBM III
- 123 Pizzocaro G, Monfardini S.**
No adjuvant chemotherapy in selected patients with pathological stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis.
J Urol 1984; 131: 677-680. EBM IIA
- 124 Pizzocaro G, Zanoni F, Milani A, et al.**
Orchiectomy alone in clinical stage I nonseminomatous testis cancer: a critical appraisal.
J Clin Oncol 1986; 4: 35-40
- 125 Pont J, Albrecht W, Postner G, et al.**
Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial.
J Clin Oncol 1996; 14: 441-448. EBM IIA
- 126 Pottern LM, Brown LM, Hoover RN, et al.**
Testicular cancer risk among young men: the role of cryptorchidism and inguinal hernia.
J Natl Cancer Inst 1985; 74: 377-381
- 127 Puc H, Heelan R, Mazumdar M, et al.**
Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.
J Clin Oncol 1996; 14: 454-460. EBM IV

- 128 Ravi R, Oliver RT, Ong J, et al.**
A single-centre observational study of surgery and late malignant events after chemotherapy for germ cell cancer.
Br J Urol 1997; 80: 647-652
- 129 Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al.**
Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party.
J Clin Oncol 1992; 10: 1762-1768. EBM IIB
- 130 Roeleveld TA, Horenblas S, Meinhardt W, et al.**
Surveillance can be the standard of care for stage I nonseminomatous testicular tumors and even high risk patients.
J Urol 2001; 166: 2166-2170
- 131 Rørth M, Jacobsen GK, von der Maase H, et al.**
Surveillance alone versus radiotherapy after orchiectomy for clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. Danish Testicular Cancer Study Group.
J Clin Oncol 1991; 9: 1543
- 132 Rørth M, von der Maase H, Nielsen ES, et al.**
Orchidectomy alone versus orchidectomy plus radiotherapy in stage I nonseminomatous testicular cancer: A randomized study by the Danish Testicular Cancer Study Group.
Int J Androl 1987; 10: 255
- 133 Saxman SB, Finch D, Gonin R, et al.**
Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience.
J Clin Oncol 1998; 16: 702-706
- 134 Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, et al.**
Radiotherapy for stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study.
Int J Radiol Oncol Biol Phys 1997; 39: 321-326

- 135 Schmoll HJ, Harstrick A, Bokemeyer C, et al.**
Single-agent carboplatinum for advanced seminoma. A phase II study.
Cancer 1993; 72: 237-243
- 136 Schmoll HJ, Kollmannsberger C, Metzner B, et al.**
Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group.
J Clin Oncol 2003; 21: 4083-4091
- 137 Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al.**
European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG).
Ann Oncol 2004; 15: 1377-1399
- 138 Schölermann KH, Dettmann R, Hartmann M.**
Die risikogesteuerte Hodentumornachsorge.
Urologe [A] 1996; 35: 326-330
- 139 Schover LR, von Eschenbach AC.**
Sexual and marital relationships after treatment for non-seminomatous testicular cancer.
Urology 1985; 25: 251-255
- 140 Schrader M, Weißbach L, Miller K.**
Therapie von Hodentumoren: Illusion oder Realität - ändern Leitlinien die Versorgungsergebnisse?
Dt Arztebl 2004; 101: A 2612-2618 [Heft 39]
- 141 Schultz HP, Arends J, Barlebo H, et al.**
Testicular carcinoma in Denmark 1976-1980. Stage and selected clinical parameters at presentation.
Acta Radiol Oncol 1984; 23: 249-253
- 142 Schyff van der S, Heidenreich A, Weißbach I, Hörtl L for the German Testicular Cancer Intergroup.**
Organ preserving surgery in testicular cancer: longterm results.
J Urol 1990; 163 (Suppl 1): 145

- 143 Shahidi M, Norman AR, Dearnaley DP, et al.**
Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and implications for management.
Cancer 2002; 95: 520-530
- 144 Sharir S, Foster RS, Jewett MAS, et al.**
Optimizing follow up for early stage nonseminomatous testicular cancer.
J Urol 1996; 155:Suppl: 327a. Abstract 67. EBM III
- 145 Skakkebaek NE, Bertlesen JG, Giwercman A, et al.**
Carcinoma in situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytic seminoma.
Int J Androl 1987; 10: 19-28
- 146 Sokal M, Peckham MJ, Hendry WF.**
Bilateral germ cell tumours of the testis.
Br J Urol 1980; 52: 158-162
- 147 Souchon R, Krege S, Schmoll HJ, et al.**
Interdisciplinary consensus on diagnosis and therapy of testicular germ cell tumors: results of an update conference based on evidence-based medicine.
Strahlenther Onkol 2000; 176: 388-405
- 148 Souchon R, Schmidberger H.**
Hodentumoren: Diagnostische Maßnahmen zur Definition des klinischen Stadiums.
Onkologe 1998; 4: 494-500
- 149 Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, et al.**
Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party.
Cancer 1998; 83: 1409-1419. EBM III
- 150 Sternberg CN.**
The management of stage I testis cancer.
Urol Clin North Am 1998; 25: 435-449. EBM IIB

- 151 Stone JM, Cruickshank DG, Sandeman TF.**
Laterality, maldescent, trauma and other clinical factors in the epidemiology of testis cancer in Victoria, Australia.
Br J Cancer 1991; 64: 132-138
- 152 Terebelo HR, Taylor HG, Brown A, et al.**
Late relapse of testicular cancer.
J Clin Oncol 1983; 1: 566-571
- 153 Tokuc R, Sakr W, Pontes JE, Haas GP.**
Accuracy of frozen section examination of testicular tumors.
Urology 1992; 40: 512-516
- 154 Tollerud DJ, Blattner WA, Fraser MC, et al.**
Familial testicular cancer and urogenital developmental abnormalities.
Cancer 1985; 55: 1849-1854
- 155 Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al.**
Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection.
J Clin Oncol 1990; 8: 1683-1694. EBM IIB
- 156 Travis L, Andersson M, Holowarty E, et al.**
Risk of leukemia following radiotherapy and chemotherapy for testicular cancer.
Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 308a. Abstract 1185. EBM III
- 157 Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al.**
Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer.
J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1429-1439. EBM III
- 158 Unger G, Wegener G, Günther B.**
Epidemiologie von Hodentumoren in Niedersachsen und Bremen.
TZH-Schriftenreihe 1996.
- 159 Van der Poel HG, Sedelaar JP, Debruyne FM, et al.**
Recurrence of germ cell tumor after orchiectomy.
Urology 2000; 56: 467-473

- 160 Van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, et al.**
Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1909 patients.
J Clin Oncol 1993; 11: 415-424
- 161 Von der Maase H, Rohrt M, Waldbom-Jorgensen S, et al.**
Carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: Study of 27 cases in 500 patients.
Br Med J 1986; 293: 1398-1407
- 162 Von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al.**
Surveillance following orchiectomy for stage I seminoma of the testis.
Eur J Cancer 1993; 29A: 1931-1934. EBM IIB
- 163 Von der Maase H.**
Prognostic factors for stage I seminoma.
UICC-Symposium on Testicular Cancer, Tübingen, Abstractband 1999: 21-2. EBM III
- 164 Von Hochstetter AR, Hedinger CE.**
The differential diagnosis of testicular germ cell tumors in theory and practice. A critical analysis of two major systems of classifications and review of 389 cases.
Virchow`s Arch Pathol Anat 1982; 396: 247-277
- 165 Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, et al.**
Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance.
J Urol 1997; 157: 1705-1710. EBM IIA
- 166 Warde P, Jewett MAS.**
Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option?
Urol Clin North Am 1998; 25: 425-433. EBM III
- 167 Warde P, von der Maase H, Horwich A, et al.**
Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance.
Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 309a. Abstract 1188. EBM III

- 168 Weißbach L, Boedefeld EA for the Testicular Tumor Study Group.**
 Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I.
 J Urol 1987; 138: 77-82
- 169 Weißbach L, Boedefeld EA, Horstmann-Dubral B for Testicular Tumor Study Group Bonn.**
 Surgical treatment of stage-I non-seminomatous germ cell testis tumor.
 Eur Urol 1990; 17: 97-106. EBM IIA
- 170 Weißbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, et al.**
 RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment.
 Eur Urol 2000; 37: 582-594. EBM IIA
- 171 Weißbach L, Hartlapp JH.**
 Adjuvant chemotherapy of metastatic stage II non-seminomatous testis tumor.
 J Urol 1991; 146: 1285-1298. EBM III
- 172 White PM, Howard GC, Best JJ, et al.**
 Imaging of the thorax in the management of germ cell testicular tumors.
 Clin Radiol 1999; 54: 207-211
- 173 Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al.**
 Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer.
 N Engl J Med 1987; 317: 1433-1438. EBM IB

Wesentliche Teile dieser Arbeit wurden oder werden publiziert:

1. Originalpublikation

Schrader AJ, Ohlmann CH, Rossmannith S, Hofmann R, Heidenreich A.

Impact of evidence-based interdisciplinary guidelines on testis cancer management.

Cancer 2006; 106(2): 313-319

Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Prof. Dr. R. Arnold, Prof. Dr. G. Aumüller, Prof. Dr. P. J. Barth, Prof. Dr. Dr. H.-D. Basler, Prof. Dr. E. Baum, Prof. Dr. F. Czubayko, Prof. Dr. M. O. Doss, Prof. Dr. A. Geus, Prof. Dr. L. Gotzen, Prof. Dr. P. Griss, Prof. Dr. H.-J. Gröne, Prof. Dr. A. Habermehl, Prof. Dr. R. Happle, Prof. Dr. R. Hofmann, Prof. Dr. H. F. Kern, Prof. Dr. H.-D. Klenk, Prof. Dr. J. Koolman, Prof. Dr. J.-C. Krieg, Prof. Dr. P. Kroll, Prof. Dr. R. E. Lang, Prof. Dr. H. Lennartz, Prof. Dr. W. H. Oertel, Prof. Dr. C. Reichardt, Prof. Dr. Dr. H. Renschmidt, Prof. Dr. M. Rothmund, Prof. Dr. D.-O. Schachtschabel, Prof. Dr. H. Schäfer, Prof. Dr. K.-D. Schulz, Prof. Dr. H. Seybarth, Prof. Dr. K. Voigt, Prof. Dr. E. Weihe, Prof. Dr. A.-J. Werner, Prof. Dr. H. Wulf an der Philipps-Universität Marburg,

die Herren Prof. Dr. K. Ehrenberger, Dr. Feldmann, Prof. Dr. F. Gschnait, Prof. Dr. Husslein, Prof. Dr. H. Katschnig, Prof. Dr. H. Ludwig, Prof. Dr. M. Marberger, Prof. Dr. F. Mühlbacher, Prof. Dr. R. Urbaner, Dr. M. Willheim, Prof. Dr. K. Wolff an der Universität Wien/ Österreich,

die Herren Prof. Dr. R. Sinclair, PD Dr. J. P. Bengtsson und Dr. J. Bengtsson in Göteborg/ Schweden,

und

der Herr Prof. Dr. A. E. Young in London/ Großbritannien.

Danksagung

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten der Urologischen Klinik der Philipps-Universität Marburg verwendet. Stellvertretend für alle Mitarbeiter sei Herrn Prof. Dr. med. R. Hofmann, Frau V. Brandl und Frau B. Seifert-Kruse aus der Anmeldung der Urologischen Poliklinik und den Sekretärinnen des Urologischen Sekretariats gedankt.

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. A. Heidenreich, für die Überlassung des Themas und die ausdauernde persönliche und hilfreiche Betreuung im gesamten Verlauf der Promotion. Ebenso möchte ich Dr. med. A. Schrader und Dr. med. A. Elert herzlich für ihre Hilfestellungen und angenehme Kooperation danken.

Ein ganz besonderer Dank gebührt Frau W. Röders und Herrn A. Hügelow. Sie standen mir durch ihren vielseitigen Rat in allen technischen Fragestellungen und nicht zuletzt durch ihre Geduld und Motivation tatkräftig zur Seite.

Von Herzen danke ich meinen Eltern. Sie haben durch ihre moralische und finanzielle Unterstützung wesentlich dazu beigetragen, dass ich mir meinen Berufswunsch erfüllen konnte.