

Aus der Klinik für Urologie  
Klinikum Am Urban, Berlin

DISSERTATION

Zur Problematik der Spätrezidive von Hodentumoren

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-  
Universitätsmedizin Berlin

von

Roya Nabavi

aus Teheran (Iran)

**Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul**

Gutachter: 1. Professor Dr. med. L. Weißbach

2. Privat-Dozent Dr. med. O. Rick

3. Professor Dr. med. K.-P. Dieckmann

Datum der Promotion: 12.10.2005

*Meinem Mann*

## **Inhaltsverzeichnis**

### **1. Stand der aktuellen Forschung beim germinalen Hodentumor**

- 1.1. Einleitung
- 1.2. Epidemiologie und Histologie
- 1.3. Therapie und Prognose
- 1.4. Prognosefaktoren
- 1.5. Charakterisierung der Spätrezidive

### **2. Patienten und Methoden**

- 2.1. Auswahl der Patienten
- 2.2. Entwicklung einer Datenbank auf der Basis der Accessdatenbank
  - 2.2.1. Methode zur Datenbearbeitung
  - 2.2.2. Struktur der Datenbank
- 2.3. Datenaufarbeitung
- 2.4. Statistische Auswertung der gewonnenen Daten
- 2.5. Definitionen

### **3. Ergebnisse**

- 3.1. Allgemeine Daten
  - 3.1.1. Bestandsaufnahme
  - 3.1.2. Altersverteilung
- 3.2. Initiale Daten aller Patienten
  - 3.2.1. Histologie
  - 3.2.2. Tumormarker
  - 3.2.3. Prognose-Gruppe
  - 3.2.4. Klinisches Stadium

### 3.3. Rezidive

3.3.1. Rezidivhäufigkeit

3.3.2. Rezidivmarker

3.3.3. Charakteristika von Patienten mit dem ersten Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr nach der Initialdiagnose

### 3.4. Spätrezidive

3.4.1. Initiale Charakteristika der Spätrezidive

3.4.2. Lokalisation und Zahl der Metastasen bei Spätrezidiven

3.4.3. Tumormarker und Histologie der Spätrezidive

3.4.4. Durchführung der Therapie und Ergebnisse bei den Spätrezidiven

3.4.5. Spätrezidive und deren Verlauf bei Primärtumoren mit reinem Embryonalzellkarzinom bzw. reinem reifen Teratom

3.4.6. Spätrezidive bei initialen Bulkytumoren im klinischen Stadium II und III

3.4.7. Initiale Daten und Verlauf von Patienten mit spätrezidivierendem Seminom in der Primärhistologie

3.4.8. Verlauf der mittleren Rezidive und der Spätrezidive

### 3.5. Darstellung der statistischen Auswertungen

## **4. Diskussion**

## **5. Zusammenfassung**

## **6. Tabellen und Graphiken**

## **7. Abkürzungsverzeichnis**

## **8. Literaturverzeichnis**

# 1. Stand der aktuellen Forschung beim germinalen Hodentumor

## 1.1. Einleitung

Gonadale Keimzelltumore werden heute standardisiert nach den Leitlinien wissenschaftlicher Fachgesellschaften behandelt (1, 2, 3). Die Leitlinie dient einer wissenschaftlich abgesicherten, qualitativ hochwertigen und international einheitlichen Versorgung der Patienten mit Hodentumoren. In ihrer aktuellen Fassung (4) ist sie eine Orientierungshilfe bei der Bewertung der Therapie und ihrer Ergebnisse. Die Therapie der Hodentumore richtet sich nach den klinischen Stadien, der Metastasenlokalisation, den Prognosefaktoren und der Histologie. Die multimodalen Therapieverfahren haben die Heilungsrate enorm verbessert; sie beträgt in den niedrigen Stadien nahezu 100%. Eine Ausnahme stellen die Spätrezidive dar.

## 1.2. Epidemiologie und Histologie

Die Inzidenz von Hodentumoren zeigt altersabhängige, sozioökonomische, geographische und ethnische Unterschiede. Die Erkrankung ist in Europa und Nordamerika häufiger als in Asien, Afrika und Südamerika. Die Inzidenz ist in den USA unter den Schwarzamerikanern sowie asiatischen Einwanderern höher als unter den anderen Bevölkerungsgruppen und in Europa zunehmend. Dänemark liegt mit 8,6 pro 100 000 Erkrankungen ganz vorne. Die Häufigkeit in Deutschland lässt sich wegen der fehlenden Meldepflicht der Krebserkrankungen nicht ermitteln. Am häufigsten betroffen sind Männer zwischen 20 und 40 Jahren. Der Altersgipfel liegt für Nichtseminome bei 28 und für Seminome bei 38 Jahren. Sie treten familiär gehäuft auf und können häufig mit anderen chromosomalen Anomalien vergesellschaftet sein. Maldescensus testis ist ein weiterer Risikofaktor.

Maßgeblich für die Therapie und Prognose eines Hodentumors ist die Dignität und die Tumorzusammensetzung. Die histologische Klassifikation des Tumors basiert auf morphologischen und histogenetischen Kriterien sowie auf der Zusammensetzung der verschiedenen Gewebearten. Es werden zusätzliche Spezialfärbungen durchgeführt, um die Bildung von Tumormarkern zu erfassen. Die verschiedenen histologischen

Bilder haben zu unterschiedlichen Klassifikationen geführt. Die WHO-Klassifikation von Mostofi und Sobin berücksichtigt alle Differenzierungen. Die histologische Aufarbeitung eines Tumors bestimmt auch die Infiltrationstiefe und die Gefäßinvasion, die nach der TNM-Klassifikation der UICC wiedergegeben wird.

Das klassische Seminom ist der häufigste isoliert vorkommende Tumortyp und ist charakterisiert durch runde bis polygonale Zellen mit glykogen- und lipidhaltigem Zytoplasma und runden bis ovalen Zellkernen. Das embryonale Karzinom besteht aus teils soliden, teils drüsig-papillären Epithelverbänden, die von Nekrosen durchsetzt sind. Dottersacktumore kommen in reiner Form selten und fast ausschließlich im Kindesalter vor. Dabei handelt es sich um miteinander verbundene, durch Epithel ausgekleidete sinus- und drüsenartige Hohl- und Spalträume, die in sehr unreifes embryonales Stroma eingebettet sind. Das reine Chorionkarzinom ist selten und gekennzeichnet durch eine innige Lagebeziehung von Zyto- und Synzytiotrophoblast. Differenzierungen verschiedener Keimblätter werden als Teratome klassifiziert, die in unterschiedlichen Reifegraden vorkommen können.

### 1.3. Therapie und Prognose

Obwohl die Hodentumore die häufigste maligne Erkrankung des jungen Mannes zwischen 20 und 35 Jahren sind, gehören sie mit 1% zu den seltenen malignen Erkrankungen. 90-95% der Hodentumore sind Keimzelltumore (5). Aus therapeutischen und prognostischen Gründen werden sie in Seminome und Nichtseminome eingeteilt, etwa die Hälfte sind Seminome (6). Die Therapieoptionen bestehen nach durchgeführter Ablatio testis, aus „wait and see“ (bei nicht metastasierten Hodentumoren), Strahlentherapie; Chemotherapie und Metastasen Chirurgie, die unterschiedlich eingesetzt werden. Die gewählte Strategie richtet sich nach der Histologie, dem Krankheitsstadium, der Metastasenlokalisation und den Prognosefaktoren. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation der UICC (7) oder in Abhängigkeit von der Metastasenausdehnung nach der Lugano-Klassifikation (8). Dabei wird zwischen den klinischen Stadien I bis III unterschieden (Tabelle 1).

Die optimalen multimodalen Therapieverfahren und die cisplatinbasierte Chemotherapie haben die Heilungsrate der Erkrankung enorm verbessert (9,10). Die Hodentumore gehören heute nicht nur in den frühen Stadien, sondern auch in den fortgeschrittenen,

zu den kurablen malignen Erkrankungen. Die hohe Heilungsrate wird durch die adjuvante oder kurative Radiatio bei Seminomen bzw. adjuvante oder kurative Chemotherapie und ggf. Metastasenresektion bei Nichtseminomen erreicht.

Die Heilungsrate beträgt bei den Patienten im CSI (klinisches Stadium I) unabhängig von der Therapiemodalität nahezu 100% für Seminome und 99% für Nichtseminome, obwohl unter der Surveillance-Strategie bei 20% der Seminome und bei 48% der Patienten in der high-risk Gruppe für Nichtseminome ein Metastasierungsrisiko angegeben wird (11,12,13,14).

Die Standardtherapie für Seminome im CSI besteht aus der „wait and see-Strategie“ oder einer adjuvanten Strahlentherapie oder aus einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin. Im Falle der Surveillance-Strategie und eines Rezidivs erfolgt eine definitive Behandlung mittels Radiatio oder einer konventionellen Chemotherapie. Die Nichtseminome im CSI werden risikoadaptiert behandelt: bei niedrigem Risiko Surveillance-Strategie und im Falle eines Rezidivs, 3 Zyklen einer konventionellen Chemotherapie und bei hohem Risiko 2 adjuvante Zyklen einer konventionellen Chemotherapie (4). Daneben gibt es noch die in den USA favorisierte modifizierte ejakulationsprotektive Lymphadenektomie.

Im CSII besteht die Standardtherapie für Seminome in einer Radiatio. Besteht eine Kontraindikation für die Standardtherapie, wird die Möglichkeit einer konventionellen Zytostase genutzt. Die Heilungsrate wird in der Literatur mit 92.5% angegeben (15). Bei Nichtseminomen im CSII kommen mehrere Therapieoptionen mit primärer oder adjuvanter Chemotherapie, mit oder ohne Lymphadenektomie bzw. Residualtumorresektion zum Einsatz (16). Die Heilungsrate beträgt hier etwa 98%.

In fortgeschrittenen Stadien besteht die Behandlung hauptsächlich aus einer konventionellen oder hochdosierten Chemotherapie mit ggf. Residualtumorresektion. Auch hier werden Heilungsraten bis 90% bei good-prognosis und 80% bei poor-prognosis (Tabelle 2) angegeben (17).

Eine Ausnahme stellen die wenigen Patienten mit Langzeitverläufen bzw. Spätrezidiven dar.

Obwohl die Heilungsrate enorm verbessert wurde, erkrankten 19% aller Patienten an einem Tumorrezidiv (24). Daher hat die Nachsorge wegen der immer noch bestehenden Kurabilität einen immensen Stellenwert. Die Rezidiverkrankungen haben ihren Häufigkeitsgipfel innerhalb der ersten zwei Jahre nach Behandlung. Die später auftretenden Rezidive sind seltener und werden von vielen Autoren als Spätrezidiv



bezeichnet (25,26). Rezidive nach 5 Jahren sind rar und lediglich in Einzelfällen beschrieben (27,36). Das späteste in der Literatur beschriebene Rezidiv trat nach 32 Jahren auf (48). Bei der Surveillance-Strategie im CSI beträgt die Rezidivrate bei Seminomen 20%. Da die Metastasen außerhalb der gesetzmäßig zugeordneten Absiedlungsfelder auftreten können (pelvin, inguinal, mediastinal, pulmonal) (28,29), braucht etwa ein Viertel der Patienten eine Chemotherapie und die übrigen eine von der first-line Radiotherapie abweichende Bestrahlung (28,29).

Nach der Surveillance-Strategie bei einem high-risk Nichtseminom im CSI wird eine Rezidivrate bis zu 48% (14) und bei einem low-risk eine von 14% bis 22% (30) angegeben. Nach adjuvanter Chemotherapie ist die Rezidivrate deutlich geringer und beträgt in der high-risk Gruppe nur noch 3% (14). Die Metastasen sind in 61% retroperitoneal und in 25% der Fälle pulmonal lokalisiert (14). Die Therapie eines Nichtseminom-Rezidivs im CSI besteht in der Regel, entsprechend der Neuuzuordnung des Stadiums nach IGCCCG, aus 3-4 Zyklen einer konventionellen Chemotherapie mit oder ohne anschließende Residualtumorresektion.

Bei Seminomen ist die Rezidivrate im CSIIA mit etwa 5% seltener als im CSIIB mit 11% (15). Die Seminomrezidive dieses Stadiums werden bei Chemo-naivität mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt. Bei nicht chemo-naiven Patienten und Versagen einer konventionellen second-line Zytostase erfolgt die hochdosierte Chemotherapie. Eine Residualtumorresektion ist selten indiziert.

Bei Nichtseminomen im CSII gibt es drei Behandlungsoptionen mit unterschiedlichen Rezidivrisiken. Bei der ersten Therapieoption mit primärer Lymphadenektomie und adjuvanter Chemotherapie ist das Rezidivrisiko am geringsten und wird in der Literatur zwischen 0% und 7% angegeben (3). Diese Metastasen sind meistens pulmonal lokalisiert (16,32). Im CSIIA wird nach Lymphadenektomie die Rezidivrate durch zwei Zyklen cisplatinhaltiger Chemotherapie deutlich reduziert (0% mit Chemotherapie und 27% ohne Chemotherapie). Im CSIIB gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen 2 oder 4 Zyklen Chemotherapie (47). Bei der zweiten Therapieoption mit alleiniger Lymphadenektomie ist die Rezidivrate am höchsten und wird mit 30-50% angegeben (32,33). Bei der dritten Therapieoption mit primärer Chemotherapie (mit oder ohne Residualtumorresektion) liegt das Rezidivrisiko zwischen 4-15% (16,34). Bei Nichtseminom-Rezidiven höherer Stadien gibt es keine Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt, ähnlich den Empfehlungen, wie bei Advanced disease der IGCCCG. Die zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen (Strahlentherapie,

konventionelle und hochdosierte Chemotherapie sowie Residualtumorresektion) werden in Anbetracht der bis dahin erfolgten Maßnahmen, des Verhaltens der Tumormarker, des Sitzes und der Größe der Metastasen und der Komorbidität eingesetzt.

Die Rezidiven beeinflussen entscheidend die Prognose eines malignen Tumors. Sie erfordern in der Regel eine aggressivere Therapie als der Primärtumor. Durch die schlechteren Remissionsraten, Neigung zu weiteren Rezidiven und die Spätfolgen der Therapie ist die Lebensqualität der Patienten oft eingeschränkt. Um das Rezidivrisiko möglichst gering zu halten, muss die Primärtherapie das Krankheitsstadium und die Prognosekriterien berücksichtigen.

#### 1.4. Prognosefaktoren

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

Es wird unterschieden zwischen Prognosefaktoren in frühen und fortgeschrittenen Stadien, wobei unterschiedliche Kriterien für Seminome und Nichtseminome gelten. Für Seminome im CSI sind die Prognosefaktoren definiert als die Infiltration des Rete testis und die Tumorgöße  $\geq 4$  cm (20). Darüber hinaus wird der vaskulären Invasion und dem Alter von  $< 34$  Jahren eine fragliche prognostische Bedeutung zugeschrieben (11,19). Für Nichtseminome in CSI gelten vaskuläre bzw. lymphogene Invasion des Primärtumors als Prognosefaktoren (10,30,71). Zusätzlich wird der Nachweis eines Embryonalzellkarzinoms im Primärtumor als Prognosefaktor diskutiert (14,21). Bei metastasierten Patienten in CSII bestimmt neben der Gefäßinvasion des Primärtumors die Ausdehnung der retroperitonealen Metastasen ( $>2$  cm) die Prognose für das Auftreten eines Rezidivs, wenn keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wird (80). In fortgeschrittenen Stadien werden die Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren nach IGCCCG, abhängig von den spezifischen und unspezifischen Tumormarkern und der Metastasenlokalisierung in verschiedene Prognosegruppen eingeteilt (22). Es wird unterschieden zwischen good-, intermediate- und poor-prognosis (Tabelle 2). Die 5-Jahres-Überlebensrate wird in der good-prognosis Gruppe mit 90%, in der intermediate-

prognosis Gruppe mit 80% und in der poor-prognosis Gruppe mit 50% angegeben (17,18).

Es werden einzelne Patienten beobachtet, die trotz einer günstigen Prognose, an Spätrezidiven mit ungünstigen Verläufen erkranken. Die oben erwähnten Prognosekriterien scheinen bei den Spätrezidiven ihre Relevanz zu verlieren.

### 1.5. Charakterisierung der Spätrezidive

Spätrezidive treten nach den ersten zwei Jahren nach der Diagnosestellung auf. Eine einheitliche zeitliche Definition existiert nicht. Baniel (36), Gerl (38), Ravi (45) und Levi (46) bezeichneten Spätrezidive als Rezidive, die später als zwei Jahre nach kompletter Rückbildung der Krankheit auftreten. George (39) und Delo (44) haben den Zeitpunkt mit 2 Jahren nach dem Beginn der Initialtherapie benannt, Borge (37) hat dagegen den Zeitraum mit drei Jahren nach dem Beginn der Initialtherapie festgelegt. Shahidi (40) hat ihn mit zwei Jahren nach Initialdiagnose definiert und die Rezidive, die später als 5 Jahre nach der Initialdiagnose auftreten als „very late recurrence“ bezeichnet. Die Inzidenz der Spätrezidive liegt zwischen 2–6% (81) und steigt mit zunehmendem Nachsorgezeitraum (38). 40% werden innerhalb der ersten 5 Jahre nach erfolgter Primärbehandlung und völligem Rückgang der Krankheit und 60% später als 5 Jahre diagnostiziert. Nach den Angaben der verschiedenen Autoren (Albers 3,6%, Baniel 2,9%, Borge 1,5%, Gerl 4,3%) ist bei etwa 3% aller Hodentumoren mit einem Spätrezidiv zu rechnen (35, 36, 37,38).

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung ist ein AFP-Anstieg häufig der Vorbote bzw. der erste diagnostische Hinweis auf ein Spätrezidiv (39). Eine AFP-Erhöhung kann im Durchschnitt 27 Monate vor der radiologischen Entdeckung des Spätrezidivs auftreten (38). Die Metastasen können ubiquitär verteilt sein und sind am häufigsten retroperitoneal (44%-53%) lokalisiert, gefolgt von mediastinal (12%-32%) und pulmonal (8%-23%) (38). Ein Teil der Spätrezidive fällt hauptsächlich durch klinische Symptomatik wie tastbare Lymphknoten, Rückenschmerzen, Dyspnoe oder persistierenden Reizhusten, Schluckbeschwerden oder Gynäkomastie auf (37). Diese symptomatischen Spätrezidive haben eine wesentlich schlechtere Prognose. Die nichtseminomatösen Spätrezidive gelten in 50-80% der Fälle auf Grund der vorangegangenen Chemotherapie als chemorefraktär. Trotz der multimodalen und modernen

Behandlungsmaßnahmen erleiden 60-70% dieser Patienten einen tumorabhängigen Tod (23,38,39). Auch bei den Patienten mit seminomatösen Keimzelltumoren werden Spätrezidive beobachtet. Sie treten meist außerhalb des Bestrahlungsfeldes in atypischen Lokalisationen auf. Ein Markeranstieg ist für seminomatöse Spätrezidive nicht charakteristisch. Sie werden als chemosensibel angesehen. Als Grund wird die meist fehlende initiale Chemotherapie diskutiert (23,45).

Die wenigen, an einem Spätrezidiv erkrankten Patienten werden in unterschiedlichen Zentren unterschiedlich behandelt und nicht kollektiv erfasst. In der Literatur finden sich mehrere Veröffentlichungen mit Fallbeispielen, aber nur wenige Autoren haben über größere Zahlen berichten können.

Borge hat 1988 über 50 Spätrezidive berichtet, die sich mindestens 3 Jahre nach der Primärbehandlung ereigneten. Er stellte einen Zusammenhang zwischen dem initialen Tumortyp und dem klinischen Stadium fest. In seiner Erhebung bei insgesamt 1008 Patienten fand er einen höheren Anteil von Nichtseminomen im klinischen Stadium größer IIC (37).

1995 berichtete Baniel über 81 Patienten mit Spätrezidiven mindestens 2 Jahre nach der Primärbehandlung. 47 dieser Patienten waren erst nach 5 Jahren rezidiert. Er fand, dass die Spätrezidive jederzeit jenseits des zweiten Jahres nach komplettem Rückgang der Krankheit auftreten können und vor allem retroperitoneal lokalisiert sind. Obwohl nicht alle Spätrezidive mit einem Markeranstieg einher gingen, hatte AFP einen diagnostischen Stellenwert. Mit der Chemotherapie allein, konnten nur wenige Patienten geheilt werden, deshalb favorisierte er die primäre Metastasen Chirurgie (36).

Den Beobachtungen von Gerl bei 25 Patienten ist zu entnehmen, dass die Inzidenz der Spätrezidive (nach 2 Jahren) noch höher ist, als bis dahin angenommen wurde und das kumulative Risiko mit zunehmendem Nachsorgezeitraum steigt. Die Chemotherapie hatte bei den kurativen Behandlungsmaßnahmen lediglich eine marginale Bedeutung und anlehnend an die Arbeit von Baniel favorisierte er ebenfalls die Metastasen Chirurgie (38).

Shahidi wertete in seiner Arbeit 53 Patienten mit einem Spätrezidiv (15 Seminome und 38 Nichtseminome) aus. Er fand bei der Suche nach Risikofaktoren für die Entstehung eines Spätrezidivs in der univariaten Analyse eine statistische Signifikanz der fortgeschrittenen Stadien und der initial positiven Marker. Bei der multivariaten Analyse war der Nachweis reifer Teratomanteile im Residualtumorresektat der einzige relevante Risikofaktor. Die meisten Spätrezidive wurden im Rahmen der

Nachsorgeuntersuchungen entdeckt. 14 Patienten entwickelten ein Spätrezidiv erst 5 Jahre nach der Primärbehandlung. In dieser Gruppe war nur ein Patient mit CSI und ein Patient mit einem seminomatösen Keimzelltumor vertreten. Daher favorisierte er eine Nachsorge über 5 Jahre hinaus nur bei Patienten mit metastasierten nichtseminomatösen Keimzelltumoren (40).

George hatte die Daten von 83 Patienten mit einem Spätrezidiv ausgewertet. Ihm gelang es zwar nicht, einen molekulargenetischen Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Spätrezidiven und dem Chromosom 12 herzustellen, aber er konnte nachweisen, dass die Chemotherapie im Vergleich zur Metastasen Chirurgie bei den Spätrezidiven eine schlechtere Heilungsrate hat. Er führte diese Tatsache auf die primär nicht gut ansprechbaren und ausgedehnteren Metastasen zurück. Wie Gerl, fand er eine bessere Prognose bei noch nicht symptomatischen Spätrezidiven und verlangt eine lebenslange Nachsorge (39).

Bei der Durchsicht der Literatur werden die initiale Tumorlast, fehlende Residualtumorresektion bei Nichtseminomen sowie ein initialer Therapiefehler als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Spätrezidivs angesehen (35,36,38,39). Ferner wird initial erhöhte Marker und dem Nachweis von reifem Teratom in der Histologie der Residualtumorresektion ein großes Risiko für die Entwicklung eines Spätrezidivs zugeschrieben (40). Somit tragen 30-40% aller Patienten mit Residualtumorresektion ein Spätrezidiv-Risiko unbekannter Größenordnung. Einen Zusammenhang zwischen der Primärhistologie, dem initialen Tumorstadium oder der Art der Markererhöhung und der Entwicklung eines Spätrezidivs konnte bislang nicht nachgewiesen werden (36). Darüber hinaus sollen Patienten nach primärer retroperitonealer Lymphadenektomie ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines Spätrezidivs tragen (41,42). Bisher konnten nur wenige der oben genannten Faktoren identifiziert werden, die für die Entstehung eines Spätrezidivs prädisponieren. Hypothesen, wie maligne Entartung eines reifen Teratoms, unzureichende Chemotherapie auf Grund einer Blut-Hoden-Schranke, sekundäre Hodentumore oder das Weiterbestehen von hochmalignen Resttumoren nach abgeschlossener Therapie, konnten bisher nicht ausreichend bestätigt werden (43). Zur Entwicklung von Spätrezidiven bei Seminomen wurden ebenfalls einige Hypothesen erstellt: insuffiziente Bestrahlungsfelder, unzureichende Primärtherapie oder spätere Aktivierung von nicht erkannten aggressiven Metastasen (44). Bis auf die unzulängliche Primärtherapie ließen sich diese Hypothesen ebenso wenig bestätigen. Auf Grund der fehlenden Erkenntnisse über die Pathogenese der Spätrezidive, ist zum

jetzigen Zeitpunkt keine Aussage über die zeitlichen Abläufe und prädisponierenden Faktoren für deren Entwicklung möglich.

Es wurden bislang weder ein histologisches Muster noch ein Risikoprofil gefunden, die ein Spätrezidiv signalisieren. Darüber hinaus fehlen noch die genauen Erkenntnisse über das klinische Erscheinungsbild, das Verhalten von Tumormarkern, die adäquaten Therapieoptionen und Therapieergebnisse. Es bleiben viele Fragen weiterhin unbeantwortet. Welche angemessene Behandlung vermeidet ein Spätrezidiv? Welche charakteristischen Merkmale hat ein Spätrezidiv? Wann erleiden die Patienten das Spätrezidiv? Wie lange sind die Nachsorgeuntersuchungen durchzuführen? Gibt es Faktoren, die bereits bei der Diagnosestellung eines Keimzelltumors ein Spätrezidiv erwarten lassen? Muss die Nachsorge solcher Patienten auf einen längeren Zeitraum als üblich ausgedehnt werden?

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Auswahl der Patienten

Seit 1984 wurden in der Urologischen Klinik des „Klinikum Am Urban“ in Berlin über 1300 Patienten mit einem Hodentumor behandelt. Durch die Spezialisierung der Klinik erklärt sich die Vielzahl von Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien, die ihre primäre Behandlung in anderen Krankenhäusern erfahren hatten und wegen des Schweregrades der Erkrankung zur weiteren Diagnostik und Therapie zugewiesen wurden.

Seit Januar 1995 werden diese Patienten bei den Operationen, ambulanten Vorstellungen und Entlassungen mit einem Diagnose- bzw. Therapieschlüssel versehen und per EDV erfasst. Insgesamt wurden 759 Patienten mit der Diagnose Hodentumor auf diese Weise erfasst. Diese Zahl ergibt sich aus 740 Patienten, die in der Zeit zwischen Januar 1995 und Juni 2001 mindestens einmal in der Urologischen Klinik des Klinikum Am Urban behandelt worden sind. Hinzu kommen vor oder nach dem genannten Zeitraum 19 weitere Patienten: 16 mit einem Spätrezidiv nach 4 Jahren und 3 mit einem Rezidiv mindestens 2 Jahre nach der Initialdiagnose. Diese Patienten wurden aus der Gesamtstatistik nicht ausgeschlossen, da kein signifikanter Einfluss bei den allgemeinen statistischen Auswertungen der Daten zu verzeichnen war. Eine Inzidenzberechnung konnte bei dem selektierten Patientengut nicht durchgeführt werden.

Von den insgesamt 759 erfassten Patienten hatten 92 ein Rezidiv mehr als 2 Jahre nach der Initialdiagnose und davon 73 Patienten ein Spätrezidiv mehr als 4 Jahre nach der Initialdiagnose. Patienten mit einem Zweittumor wurden nur dann berücksichtigt, wenn ein Spätrezidiv 4 Jahre nach der Zweittumorerkrankung diagnostiziert worden war oder sich ein Spätrezidiv vor der Zweittumorerkrankung ereignet hatte.

### 2.2. Entwicklung einer Datenbank auf der Basis der Accessdatenbank

Um die Daten schnell zu erfassen und flexibel auszuwerten, wählten wir bei dem begrenzten Umfang der Daten (weniger als 1000 Patienten) eine relationale Datenbank auf der Basis der Desktop-Datenbank Microsoft-ACCESS.

### 2.2.1. Methode der Datenbearbeitung

1985 wurden von E. F. Codd zwölf Regeln beschrieben, die eine relationale Datenbank definieren. Die wichtigsten Kriterien, die eine relationale Datenbank voraussetzen, sind folgende:

1. Alle Informationen müssen in Tabellen dargestellt werden. Nur so kann die gewünschte Flexibilität erreicht werden (31,79).
2. Die Daten müssen mit den folgenden Operationen bearbeitet werden können:
  - Selektion  
Alle Zeilen der Ausgangstabelle, die eine bestimmte Bedingung erfüllen, werden in eine Ergebnistabelle kopiert.
  - Verbund von Tabellen (Join)  
Zwei Tabellen mit mindestens einem gemeinsamen Attribut werden verbunden.
  - Projektion  
Die Ergebnistabelle enthält alle Spalten der Ausgangstabelle, die eine bestimmte Bedingung erfüllen.
3. Im Gegensatz zu den hierarchischen Datenbanken müssen alle Beziehungen zwischen den Daten explizit in den Daten selbst und nicht über die Zeigerstrukturen beschrieben werden.

### 2.2.2. Struktur der Datenbank

Die gesamte Datenbank besteht aus 42 verschiedenen Tabellen. Neun dieser Tabellen sind „Haupttabellen“ und gestalten die Hauptstruktur der Datenbank. Die zentrale Haupttabelle „stamm“ ist mit den acht anderen Haupttabellen verknüpft. Die restlichen Tabellen sind Referenzen, die der Dekodierung von Informationen in den Haupttabellen dienen und somit keine eigenständigen Informationen enthalten (Abb. 4).



### 2.3. Datenaufarbeitung

Zur Identifizierung der Patienten diente eine per EDV erstellte Liste von Namen, die bei der Aufnahme, Operation und Entlassung mit dem entsprechenden Diagnoseschlüssel für „Hodentumor“ kodiert waren. In jede einzelne stationäre und ambulante Akte der erfassten Patienten wurde Einsicht genommen. Die Daten wurden aus den vorhandenen klinikeigenen und klinikfremden Entlassungsberichten, Anamnesebögen, Untersuchungsberichten und Originalhistologien erfasst und in der Datenbank dokumentiert.

Bei einem Teil der Patienten, die zur Behandlung nach Berlin angereist waren und deren Nachsorge heimatnah erfolgte, blieb der Verlauf unbekannt. Eine Ausnahme stellten die insgesamt 92 Patienten mit einem Rezidiv mindestens 2 Jahre nach der Primärdiagnose dar. Bei 5 Patienten aus dieser Gruppe war die gesamte Behandlung im Klinikum Am Urban durchgeführt worden und der Verlauf entsprechend vollständig dokumentiert. Weitere 3 Patienten waren an Hand der angegebenen Daten nicht auffindbar und deren Datenerfassung beschränkte sich auf die vorliegenden Informationen aus den Patientenakten. Bei den restlichen 84 Patienten wurden diese selbst oder die weiterbehandelnden Urologen bzw. Hausärzte telefonisch befragt und der Krankheitsverlauf möglichst lückenlos vervollständigt und dokumentiert.

Für Patienten, die die initiale Behandlung und die Nachsorgeuntersuchungen im Klinikum Am Urban erfahren hatten, standen die ambulanten Akten aus der Nachsorgeambulanz zur Verfügung.

Zur Erfassung und Dokumentation der aktuellen Nachsorgedaten wurde bei den restlichen Patienten, bei denen die Nachsorgeuntersuchungen nicht im Klinikum Am Urban erfolgten, ebenfalls eine telefonische Befragung mit den nachsorgenden Ärzten durchgeführt.

Nach der Sammlung der Angaben zu Initialdiagnose, Staging, Klassifikation nach der IGCCCG (International Germ Cell Consensus Classification) (22), TNM-Klassifikation (7), Markerstatus, Zahl und Sitz der Metastasen, Initial- und Sekundärhistologien, Rezidiven und Rezidivbehandlungen sowie präoperativen, operativen und postoperativen Daten zur Therapie und ihren Ergebnissen, wurde die statistische Auswertung und Analyse durchgeführt.

## 2.4. Statistische Auswertung der gewonnenen Daten

Die statistischen Auswertungen erfolgten in Abhängigkeit von bestimmten Parametern, in erster Linie durch die Erstellung von Formularen und Abfragen in der Access-Datenbank. Die Ergebnisse wurden durch Excel- und Sigmaplot-Programme ausgewertet und teilweise zur besseren Übersicht in Diagrammen dargestellt. Um die Signifikanz der verschiedenen Parameter der Primärerkrankung und deren Assoziation bei der Entstehung des Spätrezidivs festzustellen, wurde bei den 759 Patienten zusätzlich ein lineares Regressionsmodell  $Y = f(X_1, X_2, \dots, X_n)$  mit OSL (Ordinary Least Squares) Verfahren uni- und multivariat getestet. Darüber hinaus wurde bei den 73 Patienten mit einem Spätrezidiv die Assoziation zwischen den Behandlungsmaßnahmen zum Zeitpunkt des Spätrezidivs und dem DOD (dead of disease) geprüft.

Zur Auswertung der statistischen Gleichungen sind folgende Aussagen zu beachten:

1. Y ist die zu prüfende Variable.
2. Bei den Wörtern in Klammern ( ) handelt es sich um die unabhängigen Variablen, die die zu prüfende Variable (Y) beeinflussen könnten.
3. Die Gleichungen beginnen mit einer Konstante, welche vom Schätzungsverfahren abhängig ist.
4. Bei den Zahlen in Klammern ( ) handelt es sich um t-Statistik. Wenn „t-Statistik“ zwischen 1,5 und 2,2 liegt, hat der errechnete Koeffizient ein Signifikanz-Niveau von 5% und einer „t-Statistik“ größer als 2,3 ein Signifikanz-Niveau von 1%.
5.  $\epsilon$  steht für stochastischer Fehler (Schätzfehler).

Bei der ersten Schätzung war die zu prüfende Variable (Y) das Spätrezidiv (LR). Die berücksichtigten unabhängigen Variablen „X1...Xn“ waren Tumormarker, Primär- und Sekundärhistologie, TNM-Klassifikation (ohne Berücksichtigung der T-Klassifikation), IGCCCG und Erstrezidive innerhalb der ersten 4 Jahre (Frührezidive bzw. mittlere Rezidive). Jede einzelne Variable wurde in der eigenen Kategorie uni- und multivariat getestet und anschließend erfolgte eine multivariate Prüfung der daraus hervorgegangenen statistisch signifikanten Eigenschaften.

## 2.5. Definitionen

Um eine möglichst plausible Datenerfassung zu gewährleisten, wurden folgende Definitionen benutzt.

- Als Datum der Initialdiagnose ist das Datum des ersten operativen Eingriffes mit dem histologischen Nachweis eines Keimzelltumors und bei neoadjuvanter Chemotherapie ohne Histologiegewinnung der Beginn der Chemotherapie definiert.
- Das Rezidiv wurde als solches registriert, wenn dieses radiologisch nachgewiesen oder durch Biopsie und histologische Sicherung oder durch einen Markeranstieg diagnostiziert wurde.
- Frührezidive sind Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Initialdiagnose.
- Mittlere Rezidive sind Rezidive, die zwischen dem 2. und 4. Jahr nach der Initialdiagnose auftreten.
- Als Spätrezidiv wurde ein Rezidiv mindestens 4 Jahre nach der Initialdiagnose bezeichnet.
- Zweitumore wurden nicht als Rezidive verstanden.
- Der postoperative Progress bezeichnet jeden Progress nach der Metastasen Chirurgie ohne eine Zeitlimitierung.
- Die Ergebnisse der Behandlungen beziehen sich auf die ersten 3 Monate nach Therapieende.
- Fehlen nach der Rezidivbehandlung Zeichen einer fortbestehenden Tumorerkrankung, wurde dieser Zustand mit NED (no evidence of disease) bezeichnet.
- Das Ergebnis nach der Chemotherapie bei den Patienten mit normalen Tumormarkern und einem durch Bildgebung noch nachweisbaren Residualtumor wurde mit pRm- (partielle markernegative Remission) und bei nicht normalisierten Tumormarkern als pRm+ (partielle markerpositive Remission) bezeichnet.

- Die Zunahme der bestehenden Läsionen um mehr als 25% oder das Erscheinen neuer Tumormanifestationen wurde als PD (progressive disease) bezeichnet (Kompendium Internistische Onkologie; Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K.).
- Mit CR (complete remission) ist das Verschwinden aller nachweisbaren Tumorparameter, dokumentiert durch 2 Kontrolluntersuchungen, die mindestens 4 Wochen auseinander liegen, gemeint (Kompendium Internistische Onkologie; Schmoll H.J., Höffken K., Possinger K.).
- Die Tumorfreiheit nach Behandlung des Spätrezidivs wurde als continuously-NED und nach erfolgreicher Behandlung der weiteren Rezidive nach dem ersten Spätrezidiv als currently-NED bezeichnet.
- Bei den Patienten die nach Behandlung des Spätrezidives keine Remission erfuhren, wurde für die Zeit des Überlebens die Bezeichnung AWD (alive with disease) und beim tumorabhängigem Tod die Bezeichnung DOD (dead of disease) gewählt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Allgemeine Daten**

Von 759 Hodentumor-Patienten des Klinikum Am Urban wurde der Krankheitsverlauf vom Januar 1995 bis Juni 2002 erfasst und ausgewertet. Bei der Auswertung hatten die Rezidiverkrankungen einen besonderen Stellenwert. Insbesondere wurde auf die Spätrezidive wert gelegt. Von 759 Patienten hatten 92 ein mittleres Rezidiv (mindestens 2 Jahre nach der Initialdiagnose) und 73 Patienten ein Spätrezidiv (mindestens 4 Jahre nach der Initialdiagnose). Darüber hinaus sind uns Daten von 165 Patienten mit einem Frührezidiv (bis 2 Jahre nach der Initialdiagnose) bekannt.

##### **3.1.1. Bestandsaufnahme**

Initial waren 370 Patienten im Klinikum Am Urban und 346 Patienten in anderen Kliniken behandelt worden. In 44 Fällen konnte der Ort der Erstbehandlung nicht ermittelt werden. Bei den 759 Patienten wurden insgesamt 1479 Operationen, 2805 Chemotherapiezyklen und 176 Strahlentherapien dokumentiert (Tabelle 5 ).

##### **3.1.2. Altersverteilung**

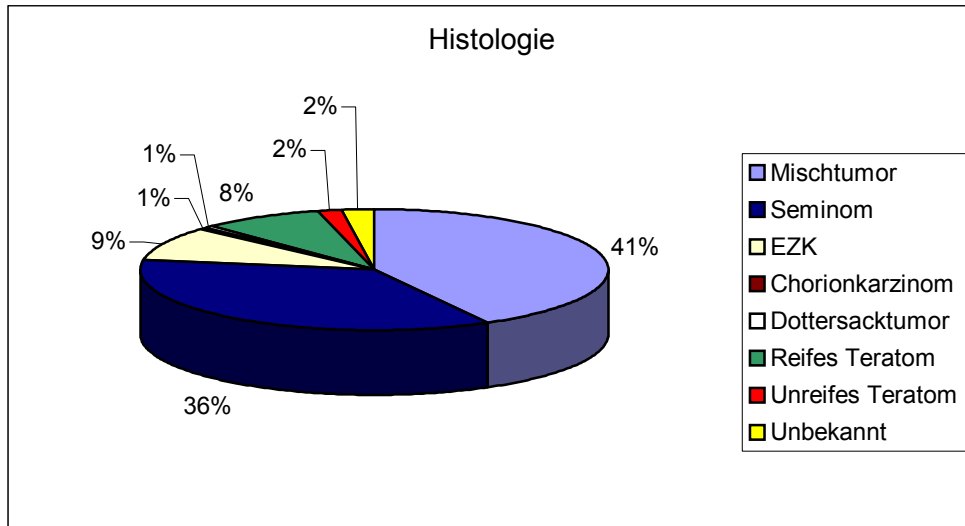
Das mittlere Erkrankungsalter der 759 Patienten lag bei 33 Jahren, wobei die untere Altersgrenze 12 Jahre und die obere 69 Jahre betrug. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei den 92 Patienten mit einem mittleren Rezidiv bei 28,0 Jahren und bei den Spätrezidiverkrankungen nach mehr als 4 Jahren bei 27,7 Jahren.

#### **3.2. Initiale Daten aller Patienten**

##### **3.2.1. Histologie**

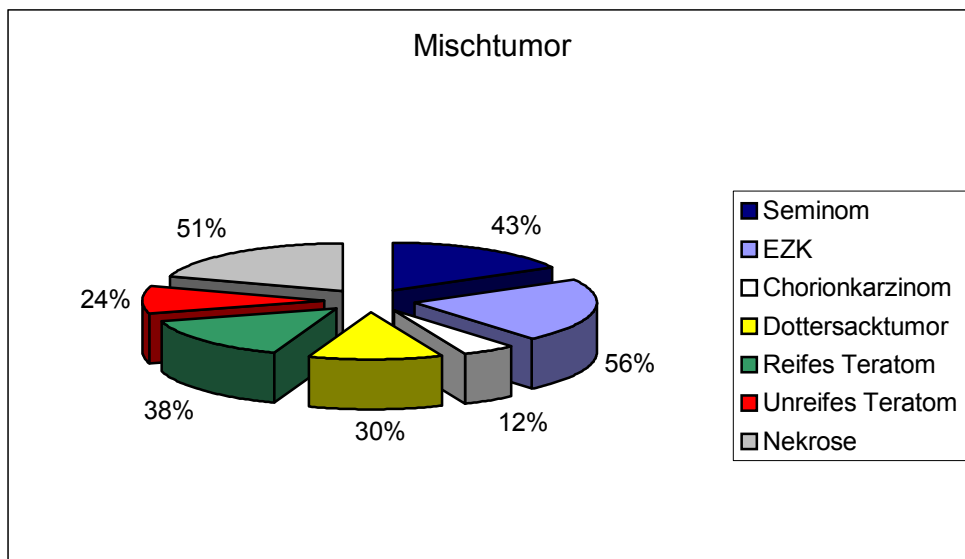
Die initiale Histologie war bei 16 Patienten unbekannt. 27 Patienten hatten einen extragonadalen Tumor. Von den restlichen 716 Patienten hatten 41% ein Misch tumor.

Bei den reinen Tumoren handelte es sich bei 36% um ein Seminom, bei 9% um ein Embryonalzellkarzinom, bei 8% um ein reifes Teratom und bei 2% um ein unreifes Teratom. Die anderen Tumoren waren jeweils unter 1% zu finden (Abb. 1).



**Abb. 1: Initiale Histologie der 759 erfassten Patienten**

Bei den Mischtumoren waren die einzelnen Komponenten mit folgenden Häufigkeiten vertreten: 56% Embryonalzellkarzinom, 43% Seminom, 38% reifes Teratom, 30% Dottersack tumor, 24% unreifes Teratom und 12% Chorionkarzinom. (Tabelle 6, Abb. 2)



**Abb. 2: Zusammensetzung der Mischtumore entsprechend der Histologie des Primärtumors (n=300)**

### 3.2.2. Tumormarker

Die initialen Tumormarker waren bei 106 Patienten unbekannt und bei 16 Patienten unvollständig dokumentiert. Die Ergebnisse bei den Markern reichen bis 1964 zurück. Die hierbei fehlenden Daten sind teilweise auf die damals nicht üblichen Bestimmungen zurückzuführen bzw. die damals erhobenen Daten waren nach so vielen Jahren nicht mehr eruierbar. Entsprechend wurden die Prozentzahlen berechnet.

Die Einzelauswertung der Tumormarker zeigt, dass AFP mit 44 % bzw.  $\beta$ -HCG mit 52% initial etwa gleich häufig erhöht sind. Mit zunehmenden Rezidivjahren ist der Anteil der Patienten mit initial erhöhtem AFP größer (85% gegenüber 70%).

Bei der Diagnosestellung wiesen 33% der Patienten eine gleichzeitige Erhöhung von AFP und  $\beta$ -HCG auf. Lediglich 28% hatten einen isolierten AFP bzw.  $\beta$ -HCG-Anstieg und 39% der Patienten waren initial markernegativ (Tabelle 6).

Während bei der Diagnosestellung 33% der Patienten eine gleichzeitige AFP- und  $\beta$ -HCG-Erhöhung hatten, war dieser Anteil bei den Rezidiven und mit zunehmenden Rezidivjahren ansteigend. Von den insgesamt 234 Rezidivpatienten hatten initial 48% und von den 165 Frührezidiven 47% positive AFP- und  $\beta$ -HCG-Werte. Bei den 92 Patienten mit Rezidiven nach 2 Jahren war der Anteil mit 62% höher und bei den 73 Spätrezidiven nach 4 Jahren mit 66% am höchsten (Tabelle 7).

### 3.2.3. Prognose-Gruppe

In 31 Fällen konnte das initiale Stadium nicht zugeordnet werden. 314 Patienten hatten ein CSI. 414 Patienten hatten Metastasen (70 Seminome und 344 Nichtseminome). Von den 344 Nichtseminomen waren die initialen Daten in 20 Fällen für die Zuordnung einer Prognosegruppe unzureichend, weil auch hier die Auswertung bis 1965 zurück reicht und die Dokumentationen teilweise unvollständig waren.

324 Patienten wurden einer der drei Prognose-Gruppen nach IGCCCG zugeordnet: 132 (41%) waren good-prognosis, 76 (23%) intermediate-prognosis und 114 (35%) poor-prognosis. Eine große Anzahl der Patienten mit poor-prognosis konnten wir nach der Verlegung in anderen Kliniken zur Hochdosis-Chemotherapie nicht mehr verfolgen. Wer von ihnen ein Spätrezidiv entwickelte bzw. eine komplette Remission erreicht hatte, erfuhren wir nicht (Tabelle 6).

### 3.2.4. Klinisches Stadium

Von den 759 Patienten konnten 31 (4%) wegen fehlender Daten nicht einem klinischen Tumorstadium zugeordnet werden. Von den verbliebenen 728 Patienten hatten 314 ein CSI (43%), 175 ein CSII (24%) und 239 ein CSIII (33%).

Von den 314 Patienten in CSI hatten 32 (10%) ein Frührezidiv, 17 (5%) ein mittleres Rezidiv mindestens 2 Jahre nach der Initialdiagnose und 10 (3%) ein Spätrezidiv nach 4 Jahren. Von den 175 Patienten im CSII hatten 32 (18%) ein Frührezidiv, 20 (11%) ein mittleres und 14 (8%) ein Spätrezidiv. Von den 239 Patienten in CSIII hatten 87 (36%) ein Frührezidiv, 41 (17%) ein mittleres und 36 (15%) ein Spätrezidiv.

Sowohl bei den Frührezidiven, als auch bei den mittleren und Spätrezidiven nimmt die Anzahl der Rezidive mit ansteigendem klinischen Stadium zu. Nahezu die Hälfte aller Patienten mit unbekanntem klinischen Stadium (n=31) entwickelte ein Spätrezidiv (42%) und hatte häufiger ein Früh- bzw. mittleres Rezidiv als Patienten im CSIII (39% und 42% gegenüber 36% bzw. 17%) (Tabelle 8).

## 3.3. Rezidive

### 3.3.1. Rezidivhäufigkeit

In Abbildung 3 sind sämtliche Rezidive mit dem Zeitpunkt ihres Auftretens und mit ihrem weiteren Verlauf berücksichtigt.

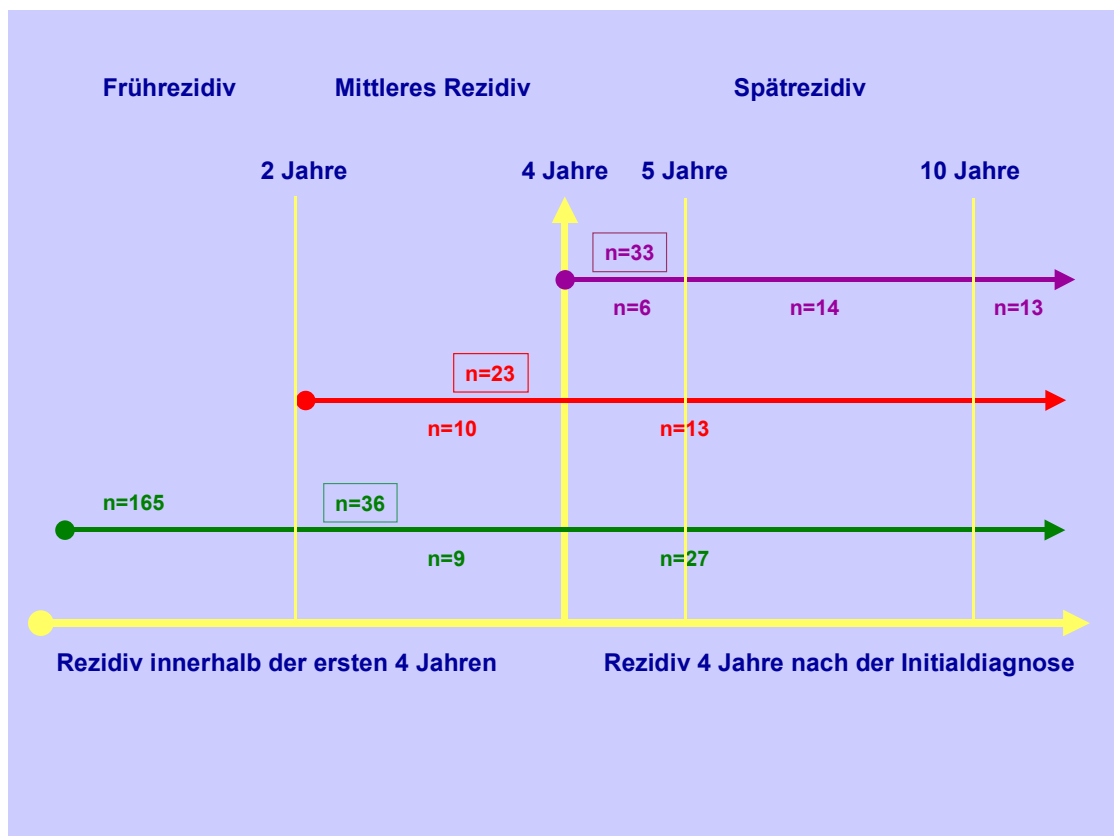
Von den 759 Patienten wurden insgesamt 460 Rezidive bei 234 (31%) Patienten dokumentiert. 165 (22%) Patienten hatten ein Frührezidiv (< 2 Jahre), 92 (12%) ein Rezidiv nach mehr als 2 Jahren mit einer Rezidivanzahl von 271 und 73 (10%) ein Spätrezidiv mit einer Rezidivanzahl von 231 (Abb. 3, Tabelle 9).

36 der 165 Frührezidive (< 2 Jahren) entwickelten auch ein mittleres Rezidiv (zwischen dem 2. und 4. Jahr) und 27 von ihnen erkrankten im weiteren Verlauf an einem Spätrezidiv (4 Jahre nach der Initial-Diagnose). Weitere 23 Patienten hatten ihr erstes Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr. 13 (56%) von ihnen entwickelten ein Spätrezidiv.

33 der 73 Spätrezidive (45%) traten erstmalig nach dem 4. Jahr auf: 7 zwischen dem 4. und 5. Jahr, 14 zwischen dem 5. und 10 Jahr und 13 nach 10 Jahren. 37% hatten ein Frührezidiv und 18% ein mittleres Rezidiv. 38 von den 73 Spätrezidiven (52%)



entwickelten weitere Spätrezidive. Von den 92 Patienten mit einem Rezidiv mindestens 2 Jahre nach der Initial-Diagnose hatten 59 (64%) ein mittleres Rezidiv. 19 erreichten nicht die 4 Jahres-Grenze: 8 verstarben, 7 konnten in eine komplette Remission gebracht werden und 4 Patienten waren nicht verfolgbar. 40 (43%) entwickelten ein Spätrezidiv nach mindestens 4 Jahren.



**Abb. 3: Graphische Darstellung über Zeitpunkt und Verlauf der Rezidive**  
 92 Patienten hatten ein Rezidiv nach mindestens 2 Jahren ( $n=36 + n=23 + n=33$ )

### 3.3.2. Rezidivmarker

Die Tumormarker sind mit der initialen Konstellation, bei allen Rezidiven und bei den unterschiedlichen Rezidivdefinitionen mit ihrer Frequenz in Tabelle 7 dargestellt. Die Summe der unter „Unvollständig“, „AFP+β-HCG“, „Nur AFP oder β-HCG“, „Unbekannt“ und „Negativ“ erfassten Patienten ergibt die Gesamtzahl der Untersuchten. Zusätzlich wurden die absolute Zahlen bei „AFP“, „β-HCG“ bzw. „AFP oder β-HCG“ berücksichtigt und in den ersten drei Zeilen wiedergegeben.

Unter Berücksichtigung der Patienten mit unbekanntem bzw. unvollständigen initialen Markern ergeben sich die errechneten Prozentanteile. Die Rezidiv-Tumormarker wurden in verschiedenen Gruppen (alle Rezidive bzw. mittlere- und Spätrezidive) miteinander verglichen. Betrachtet man die absoluten Zahlen, stellt man fest, dass erhöhtes AFP mit zunehmenden Rezidivjahren immer häufiger ist und  $\beta$ -HCG seltener. Während bei allen Rezidiven AFP mit 58% und  $\beta$ -HCG mit 40% positiv sind, sind es bei den Patienten mit einem Spätrezidiv nach 4 Jahren 71% und 27%. (Tabelle 9)

Vergleicht man die Rezidiv-Marker beim ersten Rezidiv und Spätrezidiv, wird deutlich, dass trotz des nicht signifikant unterschiedlichen Anteils der Patienten mit negativem Tumormarker zum Zeitpunkt des Rezidivs (34% und 37%) ein signifikanter Unterschied zwischen dem AFP und dem  $\beta$ -HCG besteht. Während beim ersten Rezidiv AFP bzw.  $\beta$ -HCG in etwa gleichem Anteil (24% und 20%) erhöht sind, ist AFP bei den Spätrezidiven mit 51% gegenüber 6% führend (Tabelle 10).

### 3.3.3. Charakteristika von Patienten mit dem ersten Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr nach Initialdiagnose

Von allen 759 Patienten hatten 23 ihr erstes Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr nach der Primärdiagnose; 13 (56%) von ihnen entwickelten im Gegensatz zu den restlichen 10 (44%) Patienten im weiteren Verlauf ein Spätrezidiv nach 4 Jahren (Abb. 3).

Diese 13 Patienten werden gesondert betrachtet, weil deren Spätrezidivrisiko hoch ist. Vergleicht man die 13 spätrezidivierenden Patienten mit den 10 ohne Spätrezidiv, unterscheiden sich die initialen Charakteristika grundlegend.

In der Spätrezidiv-Gruppe (n=13) war der Anteil der Patienten mit initial positiven Markern (AFP +  $\beta$ -HCG) 80%, ein CSIII fanden wir bei 92% und 70% gehörten der poor-prognosis Gruppe an bzw. hatten Viszeralmetastasen. Die Metastasenlokalisation war vorrangig retroperitoneal 92% und 54% hatten pulmonale Metastasen.

Die restlichen 10 der 23 Patienten, die keine Spätrezidive entwickelten, hatten keine pulmonalen Metastasen. Der Anteil mit initial positiven Markern (AFP +  $\beta$ -HCG) war 20%. Ein CSIII wurde lediglich bei 20% und eine poor-prognosis bei 11% gefunden.

Von den 13 Patienten der Spätrezidiv-Gruppe hatten 6 (46%) Folgerezidive und 6 (46%) erlitten einen tumorabhängigen Tod. Von den 10 Patienten ohne Spätrezidive waren 2 nicht auffindbar, 3 (37%) vor der von uns gesetzten Vier-Jahresgrenze

verstorben und 5 blieben nach der entsprechenden Therapie in Vollremission (Tabelle 11). Die Sterblichkeitsrate war mit 50% in der Spätrezidiv-Gruppe gegenüber 37% in der anderen Gruppe deutlich höher.

### 3.4. Spätrezidive

#### 3.4.1. Initiale Charakteristika der Spätrezidive

Bei den 73 Spätrezidiven war das AFP mit 85% am häufigsten initial erhöht. Die gleichzeitige AFP- und  $\beta$ -HCG-Erhöhung war bei 66% der Patienten zu finden (Tabelle 12). Die Primär-Histologie war bei 5 Patienten unbekannt (3 Patienten mit einem extragonadalen Tumor); 7 hatten Seminome, 12 Embryonalzellkarzinome, 7 reife Teratome, 3 unreife Teratome, 38 Mischtumore und ein Patient hatte ein Chorionkarzinom. 13 Patienten konnten wegen fehlender Daten einem klinischen Stadium nicht zugeordnet werden. 9 hatten ein CSI, 13 ein CSII und 38 (63%) ein CSIII. Von den 41 Patienten mit einer bekannten Prognosegruppe hatten 13 eine good-prognosis, 7 eine intermediate-prognosis und 21 eine poor-prognosis (Tabelle 12).

#### 3.4.2. Lokalisation und Anzahl der Metastasen bei Spätrezidiven

Wie aus der Tabelle 13 zu entnehmen ist, hatten 4 (6%) von den 69 Patienten mit vollständigem Staging lediglich einen Markeranstieg ohne radiologisch erfassbare Metastasen. 50 (72%) hatten eine retroperitoneale Beteiligung und 15 (22%) Metastasen außerhalb des Retroperitoneums. Von den 50 Patienten mit retroperitonealer Beteiligung fanden wir bei 26 (52%) zusätzlich mediastinale, 15 (30%) pulmonale und 13 (26%) zervikale Metastasen. 11 Patienten (22%) hatten neben Lymphknotenmetastasen auch viszerale extrapulmonale Metastasen, die mit je 8% in der Leber oder Knochen lokalisiert waren. Solitäre Metastasen hatten 35 Patienten; 27 (77%) retroperitoneal, 4 mediastinal (11%) und 3 zervikal (8%). Die Metastasen ohne retroperitoneale Beteiligung waren bei 15 Patienten am häufigsten mediastinal (67%), zervikal (40%) oder pulmonal (33%) lokalisiert (Tabelle 13).

### 3.4.3. Tumormarker und Histologie der Spätrezidive

Die Tumormarker und die Histologie der Spätrezidive sind in der Tabelle 14 dargestellt. Der Markerstatus war zum Zeitpunkt der Spätrezidive bei 51 von 73 Patienten bekannt. 19 Patienten (37%) waren markernegativ und 32 (63%) markerpositiv. Bei den markerpositiven Patienten war das AFP mit 57% am häufigsten erhöht (26x AFP, 3x AFP+ $\beta$ -HCG, 3x  $\beta$ -HCG).

In der Histologie aller operierten Spätrezidive, wurde ein reifes Teratom (42%) und unreife Anteile (44%) etwa gleich häufig nachgewiesen. Dieses Verhältnis ist unterschiedlich, abhängig von den Therapiemodalitäten. Während bei zusätzlich chemotherapierten Patienten der Anteil an unreifen Anteilen überwiegt (61%), dominiert das reife Teratom mit 67% bei lediglich Operierten (Tabelle 14).

5 mit lediglich Metastasenchirurgie behandelte Patienten hatten eine AFP-Erhöhung. Nur einer dieser Patienten erlitt zwei Jahre später einen tumorabhängigen Tod.

### 3.4.4. Durchführung der Therapie und Ergebnisse bei den Spätrezidiven

Unter den Spätrezidiven war bei 10 Patienten, wegen des primär unvollständigen Staging, das klinische Stadium nicht zuzuordnen. Daher ist anzunehmen, dass die angeschlossene Primärtherapie nicht bzw. nur zufällig adäquat erfolgte. (Tabelle 15).

Im CSI fanden wir einen Patienten mit initialem Therapiefehler. Er wurde mit 3 Zyklen Chemotherapie nach RLA übertherapiert. Im CSII hatten 5 Patient mit einem nichtseminomatösen Keimzelltumor neben primär retroperitonealer Lymphadenektomie mehr als 2 Zyklen Chemotherapie und 3 von ihnen zusätzlich eine Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten erhalten. Im CSIII hatten 6 Patienten primär eine RLA, obwohl eine initiale Chemotherapie die Therapie der Wahl gewesen wäre. 4 weitere Patienten hatten zwar eine Residualtumorresektion, sind aber mit zwischen 5 und 12 Chemotherapiezyklen übertherapiert worden. Ein Pat. war mit 8 Zyklen einer ausgedehnten und nach der heutigen Leitlinie atypischen Chemotherapie behandelt worden ohne eine Residualtumorresektion. Ein Patient hatte lediglich einen Zyklus PEB erhalten. Bei weiteren 3 Patienten war histologisch die Diagnose eines Seminoms gestellt worden, obwohl initial in 2 Fällen eine AFP-Erhöhung vorlag und in weiteren 2 Fälle im Residualtumor ein Teratom nachgewiesen worden war. Alle hatten ein CSIII,

bei einem dieser Patienten war wegen der Primärhistologie trotz der AFP-Erhöhung auf eine Residualtumorresektion verzichtet worden (Tabelle 16). Insgesamt lag bei 29 Patienten (40%) ein initialer Therapiefehler bzw. eine von der heutigen Leitlinie abweichende Therapie vor. 16 (55%) dieser Patienten sind verstorben (DOD).

Unter den Patienten mit Spätrezidiven waren 43 mit Chemotherapie und 52 operativ behandelt worden. Bei den 43 chemotherapierten Patienten war uns der komplette Verlauf von 40 bekannt. In dieser Gruppe erlitten 20 (50%) einen tumorabhängigen Tod. Von den 52 Patienten, die operiert wurden, war der Verbleib bei 50 Patienten bekannt und hiervon sind 16 Patienten (32%) verstorben (Tabelle 18). Betrachtet man die 52 operierten Patienten differenziert, ergeben sich zwei weitere Gruppen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Spätrezidivs lediglich eine Metastasen Chirurgie erhalten hatten und diejenigen, die präoperativ zusätzlich einer Chemotherapie unterzogen worden waren. 28 Patienten erhielten nach der Chemotherapie eine Residualtumorresektion. 2 konnten wir nicht verfolgen, von den restlichen 26 Patienten sind 10 (38 %) verstorben. Der Verlauf bei allen 24 nur Operierten war uns bekannt. Hier verstarben nur 6 Patienten (25%).

Die zusätzlich operierten Patienten verstarben signifikant seltener als diejenigen mit zusätzlicher Chemotherapie (Tabelle 4). Die Kombination von Chemotherapie und Metastasen Chirurgie zeigte eine bessere Überlebensrate als die Chemotherapie alleine (Tabelle 4 und Tabelle 17).

#### 3.4.5. Spätrezidive und deren Verlauf bei Primärtumoren mit reinem Embryonalzellkarzinom bzw. reinem reifen Teratom

Die Mischtumore sind am häufigsten vergesellschaftet mit Embryonalzellkarzinom (56%). Von den 759 Patienten hatten primär 67 ein reines reifes Teratom und 69 ein reines Embryonalzellkarzinom. 47% der Patienten mit primär einem reifen Teratom hatten ein CSIII, 48% eine N3-Klassifikation, 33% eine poor-prognosis. 31% der Patienten entwickelten ein Frührezidiv und lediglich 10% ein Spätrezidiv.

Dies verhielt sich bei den Patienten mit reinem Embryonalzellkarzinom anders. Ein CSIII war bei 39%, N3-Klassifikation bei 35%, poor-prognosis bei 16% der Patienten zu finden. 17% entwickelten ein Frührezidiv und weitere 17% erkrankten an einem Spätrezidiv (Tabelle 19). Das Follow-up der 34 von 67 Patienten mit einem primär reifen

Teratom und 37 von 71 Patienten mit einem Embryonalzellkarzinom war uns bekannt. In der Gruppe mit reifem Teratom waren 6 Patienten (17%) und in der Gruppe mit Embryonalzellkarzinom 10 Patienten (26%) verstorben.

Die statistische Signifikanz des primär gonadalen reinen Embryonalzellkarzinoms in bezug auf die Entstehung der Spätrezidive wurde in der multivariaten Analyse bestätigt (Tabelle 3a). Von den insgesamt 73 Patienten mit einem Spätrezidiv hatten 12 (18%) in der Primärhistologie ein reines Embryonalzellkarzinom (mittlere Beobachtungszeit: 137,9 Monate; Range: 53-248) und 7 (10%) ein reines reifes Teratom (mittlere Beobachtungszeit 155,4 Monate; Range: 50-199). Von 12 Spätrezidiven mit primär reinem Embryonalzellkarzinom waren 7 verstorben (64%), 4 konnten in Remission gebracht werden (2x con-NED, 2x cur-NED) und 1 Verlauf war unbekannt. Von 7 Spätrezidiven mit primär reinem Teratom war 1 Patient verstorben (14%), einer hatte einen Progress und 5 konnten in Remission gebracht werden (1x con-NED, 4x cur-NED).

#### 3.4.6. Spätrezidive bei initialen Bulkytumoren im klinischen Stadium II und III

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der Lugano-Klassifikation (Tabelle 1). 13 Spätrezidive hatten initial ein CSII (klinisches Stadium II) und 38 ein CSIII (Tabelle 20). Bei den 13 Patienten in CSII waren die Metastasen (per definitionem) alle unterhalb des Zwerchfells und ausschließlich retroperitoneal. Eine N3-Kategorie (Bulkytumor) war nur bei 5 Patienten (38%) zu finden. Unter den 38 Spätrezidiven im CSIII hatten 3 Patienten keine retroperitoneale Beteiligung (ein Patient mit Markerpersistenz ohne sichtbare Metastasen und zwei Patienten mit mediastinalen bzw. zervikalen Lymphknoten-Metastasen). Von den übrigen 35 Patienten mit retroperitonealer Beteiligung waren bei 13 (34%) die Metastasen ausschließlich retroperitoneal, 23 hatten zusätzlich mediastinale (60%) und 10 zervikale Lymphknoten-Metastasen (26%). Die viszerale Metastasen traten nie ohne Lymphknotenbefall auf und waren vorwiegend pulmonal lokalisiert (91%). 9 Patienten hatten Organ-Metastasen außerhalb der Lunge (8x Leber, 1x ZNS, 1x Knochen). Eine viszerale Metastasierung ohne pulmonale Beteiligung (1x hepatisch und 1x ossär) war nur bei zwei Patienten zu verzeichnen. Unter den 38 Patienten im CSIII hatten 32 eine N3-Kategorie (84%).

Bei den 51 metastasierten Patienten konnte in 10 Fällen die Zuordnung nach IGCCCG nicht vorgenommen werden. 13 hatten eine good-prognosis (32%), 7 eine intermediate- (17%) und 21 eine poor-prognosis (51%). Die Sterblichkeitsrate war bei den Patienten im CSIII mit 45% (17 Patienten) höher als im CSII mit 23% (3 Patienten) Die Ergebnisse sind in der Tabelle 20 zusammengestellt.

Bulkytumore sind definiert als Lymphknoten-Metastasen mit einem Durchmesser > 5 cm. Wir fanden unter den 60 Spätrezidiven mit initial bekanntem klinischen Stadium insgesamt 37 Patienten (85%) mit einer N3-Kategorie (5 im CSII und 32 im CSIII) entsprechend einem Bulkytumor. Alle hatten eine retroperitoneale Beteiligung. Bei 22 Patienten fanden sich zusätzlich mediastinale (59%) und bei 9 (24%) zervikale Metastasen. Die Ergebnisse bei den Bulkytumoren unterscheiden sich nicht wesentlich von den Spätrezidiven im CSIII, da die meisten aus dieser Gruppe stammen. Die detaillierten Zahlen sind in der Tabelle 21 zusammengestellt.

#### 3.4.7. Initiale Daten und Verlauf von Patienten mit spätrezidivierendem Seminom in der Primärhistologie

Von den 73 Patienten mit einem Spätrezidiv waren 7 primär als Seminom klassifiziert worden (Tabelle 16). 2 (Patient 5 und 6) mussten wegen des initial erhöhten AFP und 1 weiterer (Patient 7) wegen des Teratomnachweises in der Histologie des Residualtumors nachträglich als Nichtseminome klassifiziert werden. Alle 3 hatten Bulkytumore, aber keine viszerale Metastasen und befanden sich initial wegen mediastinaler bzw. zervikaler LK-Metastasen im CSIII. In 2 Fällen (Patienten 6 und 7) war nach der Chemotherapie die Residualtumorresektion vorgenommen worden. Bei Patient 5 hatte man sie unterlassen (was nicht der Leitlinienempfehlung für Nichtseminome entspricht).

Die 3 vermeintlichen Seminome hatten folgende gemeinsame Merkmale: Eine Rezidivkrankung innerhalb der ersten 4 Jahre, Sekundärhistologie mit Teratomnachweis, eine nichtseminomadaptierte Primärtherapie. Sie wurden nicht wie bei Seminomen üblich bestrahlt, sondern chemotherapiert und zum Teil auch operiert. Das Metastasenmuster unterscheidet sich nicht von den Seminomen, allerdings war in einem Fall die Lunge betroffen. Nur bei Patient 5 konnte eine NED erreicht werden. Patient 6 hatte nach dem Spätrezidiv weitere 4 Rezidive und steht noch immer unter

Behandlung. Patient 7 ist wegen des Compliancemangels während der Therapie des Spätrezidivs verstorben.

Die 4 Seminome bildeten keine Früh bzw. mittlere Rezidive. Auffällig war die lange Rezidivzeit von 215,5 Monaten (Range: 55 bis 373) im Gegensatz zu den Nichtseminomen mit 108 Monaten (Range: 78 bis 152). Die Metastasen waren im Retroperitoneum und Mediastinum lokalisiert. Die 4 Seminom-Patienten hatten wegen des Spätrezidivs eine Chemotherapie erhalten und 2 waren zusätzlich operiert worden. Bei einem Patienten handelte es sich um eine Histologiegewinnung vor der endgültigen Behandlung und ein Patient erhielt eine Residualtumorresektion. 3 erreichten eine Heilung (con-NED). Von ihnen erkrankten zwei an Zweittumoren, die 34 und 16 Jahre später auftraten. Patient 2 erkrankte an einem Prostatakarzinom; ihm waren 43 Monate vor der Zweittumorerkrankung 3 Zyklen einer Polychemotherapie mit PEB verabreicht worden. Patient 4 erkrankte an einem Urothelkarzinom der Harnblase, er hatte 136 Monate zuvor 4 Zyklen einer Monochemotherapie mit Carboplatin erhalten. Beide Patienten hatten initial eine paraaortale Radiatio und beim Spätrezidiv eine Chemotherapie erhalten. Letztlich befanden sich unter den 73 Patienten mit einem Spätrezidiv, 4 (5,5%) die tatsächlich ein Seminom hatten (Tabelle 16).

#### 3.4.8. Verlauf der mittleren Rezidive und der Spätrezidive

Von den 73 Spätrezidiven konnten 70 hinsichtlich des weiteren Verlaufs ausgewertet werden. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 143,3 Monate.

30 (43%) Patienten erlitten einen tumorabhängigen Tod (DOD). 19 von ihnen hatten bis zum Zeitpunkt des Todes weitere Rezidive.

21 (30%) Patienten konnten nach der Behandlung des Spätrezidivs in eine kontinuierliche Remission (con-NED) gebracht werden.

Bei 19 Patienten (27%) kam es zu einem (n=11) bzw. bis zu 5 (n=1) weiteren Rezidiven. 12 (17%) konnten geheilt werden (cur-NED), 4 leben mit der Erkrankung (AWD) und 3 sind progredient (Tabelle 17). In der linken Spalte der Tabelle 17 ist der Verlauf der Rezidive dokumentiert, die mehr als 2 Jahre nach der Initialdiagnose aufgetreten waren.



### 3.5. Darstellung der statistischen Auswertungen

#### 1. Initial erhöhter Tumormarker (AFP, $\beta$ -HCG, AFP oder $\beta$ -HCG, AFP + $\beta$ -HCG).

Univariat	Multivariat
LR = 0,089 + 0,016 ( $\beta$ -HCG) + $\epsilon$ (6,321) (0,754)	LR = 0,081 – 0,015 (AFP oder $\beta$ -HCG) (5,326) (0,585) + 0,066 (AFP + $\beta$ -HCG) (2,627)
LR = 0,068 + 0,075 (AFP) + $\epsilon$ (5,135) (3,410)	
LR = 0,105 – 0,039 (AFP oder $\beta$ -HCG) (8,616) (1,587)	
LR = 0,076 + 0,071 (AFP + $\beta$ -HCG) + $\epsilon$ (6,102) (3,017)	

Bei den univariaten Gleichungen wurden die Tumormarker „AFP“ sowie „ $\beta$ -HCG“ als absolute Werte berücksichtigt. Hierbei sind auch Patienten mit unvollständigen Tumormarkern oder mit nur einem erhöhten Tumormarker enthalten. Wegen der Korrelation der Werte können die Absolutwerte des „AFP“ sowie „ $\beta$ -HCG“ nicht in der multivariaten Analyse berücksichtigt werden. Die Ergebnisse sind interessant und zeigen, dass initial erhöhtem  $\beta$ -HCG bei der Entstehung eines Spätrezidivs im Gegensatz zum AFP keine Bedeutung zugeschrieben werden kann. Ebenso wenig spielen initial erhöhtes AFP oder erhöhtes  $\beta$ -HCG eine Rolle, wohl aber die initial gleichzeitig erhöhten Marker „AFP +  $\beta$ -HCG“.

#### 2. Primärhistologie (reifes Teratom, unreifes Teratom und Embryonalzellkarzinom als Bestandteil des Mischtumors).

Univariat	Multivariat
LR = 0,072 + 0,097 (reifes Teratom) + $\epsilon$ (5,982) (3,925)	LR = 0,041+ 0.0849 (reifes Teratom) (2,918) (3,452) + 0,125 (unreifes Teratom) (4,125) + 0,049 (EZK) (2,198)
LR = 0,075 + 0,146 (unreifes Teratom) + $\epsilon$ (6,605) (4,865)	
LR = 0,073 + 3,033 (EZK) + $\epsilon$ (5,610) (3,033)	

Bei der univariaten Analyse hatte der initiale Nachweis von „reifem Teratom“; „unreifem Teratom“ bzw. „Embryonalzellkarzinom“ als Bestandteil des Mischtumors eine statistische Signifikanz im bezug auf die Entwicklung eines Spätrezidivs. Bei der multivariaten Analyse und dem Vergleich der t-Statistik ist die Signifikanz des Nachweises von unreifem Teratom am relevantesten.

### 3. (T)NM-Klassifikation ( N0, N1, N2, N3 und M0, M1, M2, M3).

Univariat	Multivariat
LR = 0,141 – 0,102 (N0) + ε (10,007) (4,808)	LR = 0,040 + 0,044 (N1) (2,574) (1,122)
LR = 0,097 – 0,016 (N1) + ε (8,725) (0,432)	+ 0,131 (N2) (3,930)
LR = 0,087 + 0,066 (N2) + ε (7,566) (2,150)	+ 0,144 (N3) (5,189)
LR = 0,066 + 0,090 (N3) + ε (5,148) (4,012)	– 0,059 (M1) (1,955)
LR = 0,130 – 0,047 (M0) + ε (6,485) (2,003)	– 0,024 (M2) (0,480)
LR = 0,094 + 0,010 (M1) + ε (7,916) (0,391)	– 0,058 (M3) (0,555)
LR = 0,093 + 0,056 (M2) + ε (8,471) (1,185)	
LR = 0,095 + 0,029 (M3) + ε (8,899) (0,277)	

Während die Präsenz von Lymphknotenmetastasen bzw. einem Bulkytumor eine statistische Signifikanz bei der Entstehung von Spätrezidiven zeigt, geben die uni- und multivariaten Analysen keinen Hinweis auf die Bedeutsamkeit der primär vorhandenen Fernmetastasen.

### 4. IGCCCG

Univariat	Multivariat
LR = 0,102 – 0,025 (good-prognosis) + ε (8,270) (1,032)	LR = 0,086 – 0,009 (good-prognosis) (5,574) (0,343)
LR = 0,095 + 0,009 (intermediate-prognosis) + ε (8,498) (0,240)	+ 0,017 (intermediate-prognosis) (0,442)
LR = 0,085 + 0,059 (poor-prognosis) + ε (1,216) (2,151)	+ 0,058 (poor-prognosis) (1,987)

Die Variable "poor-prognosis", als Ausdruck der Schwere der Erkrankung, besitzt bei der Entstehung von Spätrezidiven im Vergleich zur good- und intermediate-prognosis statistische Signifikanz.

5. Rezidive (erstes Rezidiv bis zum 2. Jahr bzw. zwischen dem 2. und 4. Jahr nach der Primärdiagnose).

Univariat	Multivariat
LR = 0,076 + 0,095 (1. Rez. bis zum 2. Jahr) + ε (6,405) (3,643)	LR = 0,057 + 0,114 (1. Rez. bis zum 2. Jahr) (4,889) (4,522)
LR = 0,081 + 0,418 (1.Rez. zwischen 2.u.4. J.) + ε (7,769) (7,345)	+ 0,442 (1. Rez. zwischen 2. u. 4. J.) (7,840)

Die von uns aufgestellte Hypothese, dass Patienten, die innerhalb der Beobachtungszeit (bis zum 4. Jahr nach der Initialdiagnose) ein Rezidiv erleiden, ein größeres Risiko besitzen, an einem Spätrezidiv zu erkranken, ließ sich statistisch untermauern. Vor allem die Patienten, die ihr erstes Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr erleiden, zeigen eine statistisch hohe Signifikanz für die Entwicklung eines Spätrezidivs.

6. Sekundärhistologie (mindestens einmal nachgewiesenes reifes Teratom im Verlauf der Rezidiverkrankungen - unabhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs-).

Univariat
LR = 0,032 + 0,289 (Sekundäres Teratom) + ε (2,898) (12,271)

Diese Gleichung hat für die Bewertung der möglichen Ursachen der Entwicklung eines Spätrezidivs keinen statistischen Aussagewert, da die Sekundärhistologien unabhängig vom Zeitpunkt der Rezidive erfasst wurden. Berücksichtigt sind alle Patienten, bei denen im Verlauf Ihrer Rezidiverkrankungen mindestens einmal ein reifes Teratom nachgewiesen wurde. Die Gleichung verdeutlicht, dass bei einem nicht unbeträchtlichen Anteil der Patienten mit einem Spätrezidiv, ein reifes Teratom im Verlauf der Erkrankung nachgewiesen wird.

Die multivariate Analyse der ermittelten Eigenschaften mit einer statistischen Signifikanz in bezug auf die Entstehung von Spätrezidiven ist folgend dargestellt. („ $\beta$ -HCG + AFP“, „reifes Teratom“, „unreifes Teratom“, „Embryonalzellkarzinom“ als Komponenten des Mischtumors, „N2-Klassifikation“, „N3-Klassifikation“, „poor-prognosis“, „Erstes Rezidiv bis zum 2. Jahr nach der Initialdiagnose“, „Erstes Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr“) waren die zu prüfende Variablen.

#### Multivariat

LR = - 0,010 - 0,002 ( $\beta$ -HCG+AFP)  
 (0,653) (0,110)  
 + 0,057 (reifes Teratom)  
 (2,325)  
 + 0,109 (unreifes Teratom)  
 (3,711)  
 + 0,044 (EZK)  
 (1,992)  
 + 0,090 (N2-Klassifikation)  
 (2,920)  
 + 0,077 (N3-Klassifikation)  
 (2,960)  
 - 0,015 (poor-prognosis)  
 (0,520)  
 + 0,067 (Erstes Rezidiv bis zum 2. Jahr nach der Initialdiagnose)  
 (2,567)  
 + (0,419) (Erstes Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr)  
 (7,571)

**In der Tabelle 3 sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse der begünstigenden Faktoren bei der Entstehung von Spätrezidiven wiedergegeben (siehe Anhang).**

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zeigen, dass sich die zuvor berechnete Signifikanz der Variablen „AFP +  $\beta$ -HCG“ und „poor-prognosis“ bei der Entstehung des Spätrezidivs nicht bestätigen lässt. Die initiale Histologie mit dem Nachweis von Teratomanteilen und Embryonalzellkarzinom, Bulkytumor und Rezidive innerhalb der ersten 4 Jahre sind jedoch Faktoren, die die Entstehung der Spätrezidive begünstigen. Aus dem Vergleich von den Koeffizienten ist zu entnehmen, dass die restlichen Eigenschaften insbesondere das „unreife Teratom“ bei den Mischtumoren, das „Erste

Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr“ und die „N-Klassifikation“ wichtige Faktoren sind, da bei denen ein Signifikanzniveau von nahezu 1% erreicht wird.

Nachdem die Initialhistologie, bestehend aus Teratom- bzw. Embryonalzellkarzinomkomponenten in den Mischtumoren eine statistische Signifikanz zeigten, wiederholten wir die uni- und multivariaten Analysen unter Berücksichtigung des gonadalen reinen reifen Teratoms bzw. reinen Embryonalzellkarzinoms.

#### Univariat

$$\text{LR} = 0,0874 + 0,0084 \text{ (reines reifes Teratom)} + \varepsilon$$

(8,0646) (0,2409)

$$\text{LR} = 0,0830 + 0,8129 \text{ (reines EZK)} + \varepsilon$$

(7,5866) (2,3019)

Diese Gleichung zeigt die Signifikanz des gonadal reinen reifen Teratoms bzw. reinen Embryonalzellkarzinoms.

#### Multivariat

$$\begin{aligned} \text{LR} = & - 0,012 - 0,024 \text{ (reines reifes Teratom)} \\ & (0,844) (0,664) \\ & + 0,621 \text{ (reines EZK)} \\ & (1,7495) \\ & + 0,038 \text{ (\beta-HCG+AFP)} \\ & (1,627) \\ & + 0,097 \text{ (N2-Klassifikation)} \\ & (3,030) \\ & + 0,080 \text{ (N3-Klassifikation)} \\ & (3,030) \\ & - 0,017 \text{ (poor-prognosis)} \\ & (0,583) \\ & + 0,090 \text{ (Erstes Rezidiv bis zum 2. Jahr nach der Initialdiagnose)} \\ & (3,441) \\ & + (0,419) \text{ (Erstes Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr)} \\ & (7,464) \end{aligned}$$

**In der Tabelle 3a sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse der begünstigenden Faktoren bei der Entstehung von Spätrezidiven, unter Berücksichtigung des primär reinen reifen Teratoms bzw. Embryonalzellkarzinom wiedergegeben (siehe Anhang).**

Die erste multivariate Analyse zeigte bei den Mischtumoren die Signifikanz von Teratom- und Embryonalzellkarzinomanteilen in bezug auf die Entstehung der Spätrezidive. Die Wiederholung der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung der reinen Tumore (primär reines reifes Teratom bzw. reines Embryonalzellkarzinom) zeigte lediglich die statistische Signifikanz des reinen Embryonalzellkarzinoms.

### **Zweite Schätzung:**

Die zweite Schätzung erfolgte bei den 73 Patienten mit mindestens einem Spätrezidiv. Die zu prüfende Variable (Y) war der tumorabhängige Tod (DOD) und die unabhängigen Variablen bestanden aus den Behandlungsmaßnahmen zum Zeitpunkt der Spätrezidive (Chemotherapie, Metastasenchirurgie und die Kombination von Metastasenchirurgie und Chemotherapie). Zusätzlich prüften wir in diesem Zusammenhang die initiale Tumorlast bzw. Metastasenlokalisation im CSIII:

#### 1. Metastasenchirurgie

Univariat

$$\text{DOD} = 0,489 - 0,239 \text{ (Metastasenchirurgie)} + \varepsilon$$

(7,059) (1,981)

Die Metastasenchirurgie zeigt einen negativen Einfluss auf den tumorabhängigen Tod. Dies bedeutet, dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Spätrezidivs lediglich operiert werden, statistisch signifikant seltener einen tumorabhängigen Tod erleiden.

#### 2. Chemotherapie

Univariat

$$\text{DOD} = 0,350 + 0,274 \text{ (Chemotherapie)} + \varepsilon$$

(5,456) (1,995)

Die Chemotherapie als isolierte Behandlung der Spätrezidive zeigt im Gegensatz zur Metastasenchirurgie einen positiven Einfluss auf den tumorabhängigen Tod. Dies bedeutet, dass die Patienten, die zum Zeitpunkt des Spätrezidivs mit Chemotherapie behandelt werden, statistisch signifikant häufiger sterben.

### 3. Chemotherapie und Metastasenchirurgie

Univariat

$$\text{DOD} = 0,425 - 0,040 \text{ (Chemotherapie und Metastasenchirurgie)} + \varepsilon$$
$$(5,852) \quad (0,335)$$

Die kombinierte Chemotherapie und Metastasenchirurgie zum Zeitpunkt des Spätrezidivs zeigen in bezug auf den tumorabhängigen Tod (DOD) keine Signifikanz.

### 4. Alle Behandlungen mit Chemotherapie

Univariat

$$\text{DOD} = 0,322 + 0,153 \text{ (Chemotherapie)} + \varepsilon$$
$$(3,643) \quad (1,316)$$

Bei dieser Gleichung sind alle Therapiemaßnahmen zum Zeitpunkt des Spätrezidivs berücksichtigt, die mit einer Chemotherapie kombiniert waren. Hier fanden wir ebenfalls keine statistische Signifikanz für einen tumorabhängigen Tod.

### 5. Alle Behandlungen mit Metastasenchirurgie

Univariat

$$\text{DOD} = 0,608 - 0,288 \text{ (Metastasenchirurgie)} + \varepsilon$$
$$(6,081) \quad (2,387)$$

Es handelt sich um alle Therapiemaßnahmen zum Zeitpunkt des Spätrezidivs, die eine Metastasenchirurgie einschließen. Hier stellen wir eine negative Beeinflussung des tumorabhängigen Todes fest, was nichts anderes bedeutet, als dass Patienten, die beim Spätrezidiv auch operiert werden, statistisch signifikant seltener sterben.

### 6. Klinisches Stadium III (CSIII)

Univariat

$$\text{DOD} = 0,351 + 0,120 \text{ (Klinisches Stadium III)} + \varepsilon$$
$$(4,316) \quad (1,042)$$

Um festzustellen, ob die Tumorlast bzw. Metastasenlokalisierung im CSIII, ein höheres Risiko für den tumorabhängigen Tod darstellt, führten wir unter den 73 Patienten eine

univariate Analyse durch. Das Ergebnis zeigt keine statistische Signifikanz für einen tumorabhängigen Tod.

Zur Verifizierung der gewonnenen Ergebnisse der unterschiedlichen Therapiemaßnahmen zum Zeitpunkt des Spätrezidivs wurde eine multivariate Analyse durchgeführt.

#### Multivariat

DOD = 0,571 + 0,053 (Alleinige Chemotherapie)

(3,128) (0,244)

– 0,321 (Alleinige Metastasenchirurgie)

(1,548)

– 0,186 (Chemotherapie und Metastasenchirurgie)

(0,907)

**In der Tabelle 4 sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse der unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen bei den Spätrezidiven in bezug auf den tumorabhängigen Tod aufgeführt (siehe Anhang).**

Mit der univariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit der Metastasenchirurgie signifikant weniger, die mit der Chemotherapie signifikant häufiger an ihrer Erkrankung sterben. Darüber hinaus konnte, zwar nicht mit einer statistischen Signifikanz, aber Relevanz gezeigt werden, dass eine Kombination mit Chemotherapie als Bestandteil häufiger und eine Kombination mit Metastasenchirurgie als Bestandteil seltener einen tumorabhängigen Tod zur Folge hat.

Die multivariate Analyse der drei Therapiemöglichkeiten verdeutlicht, dass die Metastasenchirurgie als isolierte Therapie der Spätrezidive signifikant weniger zum tumorabhängigen Tod (DOD) führt, als die beiden anderen Therapieverfahren. Der Vergleich zwischen der Chemotherapie allein und der Chemotherapie in Kombination mit der Metastasenchirurgie zeigt keine signifikante, aber richtungsweisende Vorteile der Chirurgie beim Überleben gegenüber den konservativen Behandlungsverfahren.



## 4. Diskussion

Die Gründe für die Entstehung der Spätrezidive von Keimzelltumoren sind noch nicht ausreichend bekannt. In der Literatur befassen sich mit dieser Thematik Autoren, die über 15 (37), 25 (38), 53 (40), 81 (36) und 83 (39) Fallbeobachtungen verfügen. Diese Zahlen ermöglichen nicht immer Aussagen, die sich statistisch absichern lassen.

Rezidive treten in etwa 15-20 % und hauptsächlich innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Primärdiagnose auf. Sie werden in der Literatur einheitlich als Frührezidive bezeichnet. Bei Gerl sind es 5,7% (38), bei Albers 13% (35) und bei George 10% (39). Spätrezidive sind selten und werden von verschiedenen Autoren bezüglich des zeitlichen Intervalls zur Primärdiagnose unterschiedlich definiert. Während einige Autoren von einem Tumor, der 2 Jahre nach kompletter Remission bzw. nach Initialdiagnose auftritt, von einem Spätrezidiv sprechen (36,38,39,43,45,46) deklarieren andere dieses erst nach 3 Jahren (37,67) und Shahidi spricht bei den Rezidiven nach dem 5. Jahr von „very late recurrence“ (40). In seiner Serie hatten 14 von 53 Spätrezidive, ihr Rezidiv mehr als 5 Jahren nach der Initialdiagnose.

Die Rezidive, die mindestens vier Jahre nach der Initialdiagnose entstanden sind, wurden in der vorliegenden Arbeit als Spätrezidive bezeichnet. Den Zeitraum nach 4 Jahren haben wir gewählt, um mögliche biologische Besonderheiten dieser Tumoren besser erfassen und charakterisieren zu können. Frühere Rezidive werden zu häufig beobachtet, so dass eventuell die Abgrenzungsmerkmale nicht deutlich genug hervortreten. Die Differenz zu den Zahlen nach 5 Jahren ist wiederum gering (73 gegenüber 64), so dass wir diese Abgrenzung vorgenommen haben.

Das Klinikum Am Urban in Berlin hatte als Hodentumorzentrum die Besonderheit, neben den Patienten in Frühstadien auch eine Vielzahl von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen oder Spätrezidiven zu behandeln, die primär in anderen Krankenhäusern therapiert worden waren. Die hohe Rezidivrate dieses Zentrums erklärt sich durch die Patientenselektion; die Berechnung des kumulativen Risikos ist demnach nicht möglich. Von Gerl wird das kumulative Risiko für ein Spätrezidiv nach 5 Jahren mit 1,1% und nach 10 Jahren mit 4% angegeben (38).

759 Hodentumorpatienten des Klinikum Am Urban wurden retrospektiv ausgewertet. 165 Patienten hatten Frührezidive, 92 Patienten ein mittleres Rezidiv nach mehr als 2 Jahren und 73 ein Spätrezidiv mindestens 4 Jahre nach der Initialdiagnose.

Ziel dieser Arbeit ist, mögliche Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Primärcharakteristika und dem zeitlichen Auftreten von Spätrezidiven zu finden. Da über die Ursachen von Spätrezidiven zunächst nur spekuliert werden kann und ihre Pathogenese unbekannt ist, haben wir Hypothesen formuliert. Diese wurden an Hand der Literatur geprüft und sollen diskutiert werden.

### **Seminome neigen seltener und verzögerter zum Spätrezidiv und werden durch Chemotherapie geheilt.**

In der Literatur finden sich folgende Aussagen: Rezidive des Seminoms entstehen meistens außerhalb des Bestrahlungsfeldes, insbesondere mediastinal, aber auch an außergewöhnlichen Lokalisationen, gehen nicht mit einer Markererhöhung einher, werden mit Chemotherapie oder Strahlentherapie oft geheilt und haben eine gute Prognose (65). Bei den Seminomen, die später als 5 Jahre nach der Primärbehandlung rezidivieren, wird als Ursache ein primär extragonadaler mediastinal lokalisierter Tumor eher diskutiert als ein Rezidiv (23, 35, 37, 40, 44, 49, 50, 51, 52). Gholam hat 145 Patienten mit fortgeschrittenen Seminomen ausgewertet und fand eine Überlebensrate von 81% und eine Rezidivrate von 21% (62). Der Unterschied zu den Seminomen im CSI mit einer Überlebensrate von 99,4% und einer Rezidivrate von 4-6% (63, 64) war deutlich. Er ist nicht auf die Spätrezidive eingegangen, aber einen Zusammenhang zwischen der extragonadalen oder mediastinalen Lokalisation und Rezidivbereitschaft konnte er nicht feststellen. Die Prognosefaktoren waren entweder primäre oder beim Rezidiv nach first-line- und Salvage-Therapie diagnostizierte ZNS- bzw. Leber-Metastasen. In seiner Serie mit 16 Patienten, die solche Metastasen hatten, waren 13 einem tumorabhängigen Tod erlegen (62).

Die oben getroffenen Aussagen können in dieser Arbeit auf Grund der minimalen Anzahl der Seminom-Spätrezidive nur bedingt bestätigt werden. Wir fanden unter den 73 Spätrezidiven 7 mit einem reinen Seminom in der Primärhistologie. 3 dieser Patienten befanden sich im CSIII. 2 von ihnen hatten Teratomanteile in der Sekundärhistologie und in 2 Fällen war AFP initial erhöht, so dass sie nicht als

klassische Seminome betrachtet werden können. Einer dieser Patienten hatte als Primärtherapie lediglich eine Chemotherapie erhalten; auf die Residualtumorresektion war, trotz des initial erhöhten AFP-Wertes, wegen der Primärhistologie verzichtet worden (abweichend von der heutigen Leitlinie). Gemeinsam sind diesen Patienten folgende Merkmale: Rezidivkrankung innerhalb der ersten 4 Jahre nach der Primärdiagnose, Sekundärhistologie mit Teratomnachweis und eine nichtseminomadaptierte Primärtherapie. Sie sind nicht wie bei Seminomen üblich bestrahlt, sondern chemotherapiert und zum Teil auch operiert worden. 1 Patient befindet sich nach der Behandlung des Spätrezidivs noch in kompletter Remission. Bei einem anderen Patienten bestand ein Compliancemangel; er ist während der Behandlung des Spätrezidivs verstorben. Ein weiterer Patient hatte nach dem Spätrezidiv noch weitere 4 Rezidive und lebt mit der Erkrankung (AWD).

Die restlichen vier Seminom-Patienten hatten ihre Spätrezidive erst nach 55, 212, 222 und 373 Monaten (Mittel: 215.5 Monaten) und keiner von ihnen hatte ein Frührezidiv. Bei 2 Patienten war initial kein Staging durchgeführt worden und 2 hatten ein CSI. Alle hatten primär eine Radiatio erhalten. Zum Zeitpunkt des Spätrezidivs hatten 2 Patienten Metastasen im Retroperitoneum und 2 im Mediastinum. Alle 4 wurden wegen des Spätrezidivs chemotherapiert. In einem Fall war vor der Metastasenentfernung die Histologie gesichert worden und 1 Patient hatte nach RTR Nekrosen in der Sekundärhistologie. Keiner der Patienten hatte ZNS- oder Lebermetastasen. Ein Patient hatte zwar die Therapie gut überstanden, leider ist der weitere Verlauf unbekannt. 1 Patient ist wegen der Komplikationen der Chemotherapie 2 Jahre nach dem Spätrezidivereignis verstorben. Die 2 weiteren Patienten befinden sich in Vollremission, erlitten aber andere Tumorerkrankungen (1x Prostatakarzinom und 1x Urothelkarzinom der Harnblase).

In unserer Auswertung waren 5,5% aller Spätrezidive Seminome. Sie bildeten im Gegensatz zu den Nichtseminomen kein Frührezidiv bzw. kein Rezidiv innerhalb der ersten 4 Jahre nach der Initialtherapie. Sie entstanden verzögert und hatten durch die Chemotherapie eine gute Prognose. Die Rezidive waren auch retroperitoneal lokalisiert und somit nicht nur in unvorbehandelten Arealen zu finden. Ein Zusammenhang zwischen den extragonadalen KZT oder fortgeschrittenen Stadien und der Entstehung von Spätrezidiven haben wir nicht beobachtet.

## **Initial erhöhte Tumormarker spielen bei etwa der Hälfte aller Spätrezidive eine bedeutende Rolle.**

In einigen Publikationen wird die AFP-Erhöhung als der Vorbote und erster diagnostischer Hinweis auf ein Spätrezidiv beschrieben (38, 23).  $\beta$ -HCG-Erhöhung ist bei den Spätrezidiven eine Ausnahme, obwohl dieser Marker initial etwa gleich häufig wie AFP erhöht ist. Als Grund für die seltene  $\beta$ -HCG-Erhöhung wird angenommen, dass die HCG-produzierenden Zellen schneller proliferieren und daher chemosensibler sind. Ob initial erhöhte Marker auf ein Spätrezidiv hinweisen können, bleibt bisher unbewiesen (23, 38, 40, 53). Rabbani hat keine Verbindung zwischen den initial erhöhten Tumormarkern und der Entstehung von Spätrezidiven gesucht. Er schreibt den Patienten mit erhöhten Tumormarkern ohne primäre Chemotherapie eine höhere Rezidivbereitschaft zu (66). Shahidi hat auf Grund einer univariaten Analyse die initiale Markererhöhung als Risikofaktor für das Spätrezidiv angesehen. Seiner Arbeit ist zu entnehmen, dass 9 von 14 Patienten (64%), die ein Spätrezidiv nach 5 Jahren entwickelten, initial ein erhöhte AFP bzw.  $\beta$ -HCG gehabt hatten (40). Bei Gerl hatten 16 von 25 Patienten (64%) mit Spätrezidiv eine gleichzeitiger AFP- und  $\beta$ -HCG-Erhöhung (38).

Wir konnten einen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Spätrezidiven bei initial markerpositiven Patienten lediglich durch eine univariate Analyse belegen. Unter den 759 Patienten hatten 33% initial erhöhtes AFP und  $\beta$ -HCG. Bei der Gesamtzahl der Patienten (n=234) mit Rezidiven war dieser Anteil 48% und bei den 165 Frührezidiven 47%. Von den 92 Patienten mit mittleren Rezidiven war der Anteil mit 62% höher und bei den 73 Spätrezidiven mit 66% am höchsten. Der von uns errechnete Anteil der mit AFP- und  $\beta$ -HCG-positiven spätrezidivierten Patienten stimmt mit den von Shahidi (40) und Gerl (38) dokumentierten Zahlen überein.

10 von den 23 Patienten, die ihr erstes Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr nach der Initialdiagnose entwickelten, hatten erhöhtes AFP und  $\beta$ -HCG. 13 aus dieser Gruppe erkrankten im weiteren Verlauf an einem Spätrezidiv und 8 von ihnen waren mit beiden Markern initial positiv. Die Relevanz der primär erhöhten Tumormarker (AFP +  $\beta$ -HCG) im Zusammenhang mit der Entwicklung der Spätrezidive wird auch hier deutlich.

Gleichzeitige Erhöhung von initialen AFP und  $\beta$ -HCG kann auf die Gefahr eines Spätrezidivs hinweisen. Diese Aussage kann jedoch statistisch mit einer multivariaten

Analyse nicht bewiesen werden. Der fehlende statistische Beweis ließe sich mit den lückenhaften Dokumentationen erklären.

**Der Nachweis von reinem Embryonalzellkarzinom in der Primärhistologie hat eine schlechte Prognose und begünstigt die Entstehung der Spätrezidive.**

Nichtseminome rezidivieren häufiger als Seminome (35). Insbesondere haben Patienten mit einem primären Embryonalzellkarzinom ein höheres Rezidiv-Risiko (26). Sonneveld berichtete über 113 Patienten mit RTR nach cisplatinhaltiger Chemotherapie. Bei 3 Patienten wurde intraoperativ kein Tumor gefunden. 10 Patienten hatten im Resektat unreife Anteile, 49 Fibrose oder Nekrose und 51 reifes Teratom. 9 von den 51 Patienten mit dem Teratomnachweis erlitten nach der RTR ein Rezidiv; alle hatten initial Embryonalzellkarzinomanteile (7 davon zusätzlich Teratomanteile) (54). Pohar berichtete über die Ergebnisse der primären retroperitonealen Lymphadenektomie bei den Patienten mit einem gonadal reinem Embryonalzellkarzinom. 26 der 45 von ihm operierten Patienten hatten präoperativ ein CSI und er fand bei 19 dieser Patienten (73%) intraoperativ widererwartend eine retroperitoneale Metastasierung. Nicht nur der hohe Anteil von Metastasen im CSI ist erstaunlich, sondern auch die Häufigkeit von Metastasen bei fehlender Lymphgefäßbeteiligung im Primärtumor (75%) (70). Er zeigte, dass die Patienten mit gonadalem reinem Embryonalzellkarzinom in niedrigeren Stadien ein großes Risiko für eine okkulte retroperitoneale Metastasierung tragen. Wogegen dieses Risiko in höheren Stadien sich von den übrigen nichtseminomatösen Keimzelltumoren nicht unterscheidet.

Das reine reife Teratom ist ebenso ein seltener gonadaler Tumor und wird mit einer Prävalenz von 2-6% angegeben (71,72). Das biologische Verhalten dieses Tumors reicht von der benignen Form vor der Pubertät (73) bis zur malignen Form bei Adulten (74, 75). Heidenreich fand zum Zeitpunkt der Primärdiagnose in Einklang mit der Literatur bei 44% postpuberaler Patienten mit einem reinen reifen Teratom Metastasen (75). Rabhani berichtet ebenfalls über das maligne Potential des initialen reinen Teratoms und fand bei 45% der Patienten in niedrigen Stadien bereits eine retroperitoneale Metastasierung und fordert die großzügige Indikation zur primären RLA (76). 54% seiner Patienten im CSII bzw. CSIII ohne Teratomanteile im Primärtumor hatten eine komplette Remission nach Chemotherapie, während dies lediglich bei 23%

der Patienten mit teratomhaltigen Anteilen der Fall war (77). Dieses Ergebnis verdeutlicht das schlechte Ansprechen des initial reifen Teratoms auf die Chemotherapie. Der initiale Nachweis der Embryonalzellkarzinomanteile sowie auch der Teratomanteile wurde bereits als ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung der Spätrezidive diskutiert (37).

Bei unserer Auswertung hatten von den 759 Patienten primär 67 ein reines reifes Teratom und 69 ein reines Embryonalzellkarzinom. Diese 2 Gruppen wurden miteinander verglichen. Obwohl die N3-Klassifikation in beiden Gruppen ähnlich vertreten war, hatten die Patienten in der EZK-Gruppe seltener ein CSIII bzw. poor-prognosis und erkrankten weniger an einem Frührezidiv. Aber sie hatten trotz der kleineren Tumorlast häufiger ein Spätrezidiv und erlitten häufiger einen tumorabhängigen Tod (26% gegenüber 17%).

Innerhalb der 73 Spätrezidive hatten 12 Patienten (18%) primär ein reines Embryonalzellkarzinom und 7 (10%) ein reines reifes Teratom. Die mittlere Beobachtungszeit dieser Patienten betrug 155,4 Monate (Range: 50-199) bzw. 137,9 Monate (Range: 53-248). Von den 11 verfolgbaren Spätrezidiven mit primär reinem Embryonalzellkarzinom waren 7 verstorben (64%). Von den 7 Spätrezidiven mit primär reinem Teratom war ein Patient verstorben (14%). Die Sterblichkeitsrate war unter den Spätrezidiven in der EZK-Gruppe höher als in der Teratom-Gruppe.

Bei der uni- und multivariaten Analyse, der in dieser Arbeit erhobenen Daten konnte eine Korrelation zwischen den Spätrezidiven und der Histologie des Primärtumors nachgewiesen werden. Der initiale Nachweis von reinem Embryonalzellkarzinom war in bezug auf die Spätrezidive statistisch signifikant. Die oben erwähnten Zahlen zeigen, dass Patienten mit initial reinem reifen Teratom seltener als Patienten mit reinem Embryonalzellkarzinom an einem Spätrezidiv erkranken und nach der Behandlung des Spätrezidives auch seltener tumorabhängig sterben. Obwohl sie zu Beginn der Erkrankung eine größere Tumorlast besitzen und häufiger früh rezidivieren. Demnach wird die Entstehung von Spätrezidiven durch Nachweis des reinen Embryonalzellkarzinoms in der Primärhistologie begünstigt und die Prognose negativ beeinflusst.

## **Patienten mit einem Bulkytumor erleiden häufiger Spätrezidive.**

Das Risiko für die Entwicklung eines Spätrezidivs korreliert mit der Tumormasse zu Beginn der Initialtherapie (38), deshalb haben Patienten im CSIII ein höheres Rezidivrisiko (35). Die fehlende adjuvante Tumorresektion nach Chemotherapie bei einer hohen initialen Tumormasse scheint das Risiko für ein Spätrezidiv zu erhöhen (23). Ein Zusammenhang zwischen den Rezidiven und dem Bulkytumor wurde auch von Weißbach berichtet. Er fand bei den Patienten mit einem nichtseminomatösen Keimzelltumor im CSII nach Lymphadenektomie und adjuvanter Chemotherapie eine insgesamt niedrige Rezidivrate, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen 2 und 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie festgestellt werden konnte. In seiner Arbeit hatten nur 7 von 225 Patienten (4%) ein Rezidiv und 4 dieser Patienten (57%) initial einen Bulkytumor (47).

In unserer Arbeit befanden sich von 60 spätrezidierten Patienten mit einem bekannten klinischen Stadium initial 9 im CSI, 13 im CSII und 38 im CSIII. 37 (85%) von den 51 Patienten im CSII und CSIII (5 im CSII und 32 im CSIII) hatten einen Bulkytumor. Bei 21 Patienten fanden sich zusätzlich mediastinale (57%) und bei 9 (24%) zervikale Metastasen. Viszerale Metastasen ohne Lymphknotenbefall gab es nicht. Sie waren vorwiegend pulmonal (91%) und bei 23 (62%) Patienten mit Bulkytumoren zu finden. Die Signifikanz des Bulkytumors in Bezug auf die Entstehung eines Spätrezidivs konnte statistisch durch eine multivariate Analyse nachgewiesen werden. Patienten mit einem Bulkytumor erkrankten proportional zur retroperitonealen Tumormasse häufiger und sind damit prädestiniert für Spätrezidive.

## **Eine schlechte Prognose (poor-prognosis nach IGCCCG) muss nicht Ursache für die Entwicklung der Spätrezidive sein.**

Unter den Spätrezidiven war der Anteil unserer Patienten mit initialer poor-prognosis nach IGCCCG mit 21 häufiger als bei George mit 15 (28% gegenüber 18%; bezogen auf die Gesamtzahl der Spätrezidive) (39). George hatte keine Aussage über einen Zusammenhang zwischen der initialen Prognose Gruppe und dem Rezidivrisiko gemacht, aber wir fanden keine statistische Signifikanz. Es stellt sich die Frage, ob dieses Phänomen mit der hohen Sterblichkeitsrate dieser Patientengruppe

zusammenhängt? Die prognostischen Faktoren einer Tumorerkrankung sind für den Verlauf von entscheidender Bedeutung. Sie bestimmen das Ausmaß der Therapie. In der Literatur sind verschiedene Klassifikationssysteme beschrieben. Die am häufigsten benutzten Systeme sind Indiana- (78) MRC- (68) und IGCCCG-Klassifikationen (22). Das komplizierteste System ist die Indiana-Klassifikation, das 1986 an Hand von 180 Patienten erstellt worden ist. Dieses System erlaubt durch 9 Faktoren die Einteilung in 3 Gruppen (minimal-, moderate- und advanced-disease). In Abhängigkeit von der Tumormarker-Höhe wird advanced-disease in 3 Gruppen unterteilt. Das MRC-System ist 1992 durch Auswertung der Daten von 795 Patienten entwickelt worden und unterscheidet auf Grund von 4 Faktoren [1. Präsenz von Leber, Knochen oder Hirnmetastasen; 2. AFP > 1,000 kU/L oder  $\beta$ -HCG > 10,000 IU/L; 3. Mediastinale Metastasen > 5 cm; 4. Lungenmetastasen  $\geq$  als 20 Herde] zwischen 2 Prognosegruppen (good- und poor-prognosis). Das aktuellste System ist 1997 von der IGCCCG an Hand der Daten von 5202 Patienten erstellt worden und findet zur Zeit am häufigsten Verwendung. Dieses System teilt ähnlich wie die Indiana-Klassifikation unter Berücksichtigung von 3 Faktoren [1. Leber, Knochen oder Hirnmetastasen; 2. Primär mediastinaler Keimzelltumor; 3. AFP > 1000 ng/ml oder  $\beta$ -HCG > 50.000 IU/L oder LDH > 10-fache der Norm] die Prognose in 3 Gruppen ein (good-, intermediate- und poor-prognosis). Nur bei der IGCCCG wird zwischen seminomatösen und nichtseminomatösen Keimzelltumoren unterschieden.

Die advanced-disease bzw. poor-prognosis haben gemeinsam: eine schlechte Überlebensrate von zwischen 48-68 Monaten nach 3 bzw. 5 Jahren, die Präsenz von extrapulmonalen viszeralen bzw. mediastinalen Metastasen und erhöhten Tumormarkern. Bei den mediastinalen Herden wird unterschieden zwischen den primären (extragonadalen) Keimzelltumoren oder der Präsenz als Metastasen. Bei den Tumormarkern wird getrennt, zwischen der Art der Tumormarker und deren Höhe. Der Unterschied in den schlechten Prognosegruppen besteht in die Präsenz der pulmonalen Metastasen. Während diese bei der Indiana- und MRC-Klassifikation als ein Indiz für die schlechte Prognose gelten, sind sie in der poor-prognosis der IGCCCG-Klassifikation nicht berücksichtigt.

In der Literatur finden sich nur wenige Aussagen über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Spätrezidiv-Risiko. Dass poor-prognosis-Patienten ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Spätrezidivs tragen, hat Gerl in seiner Arbeit verdeutlicht (38). Allerdings sind die von ihm benutzten



Kriterien für poor-prognosis nach Medical Research Council (68) nicht identisch mit den Kriterien für poor-prognosis nach IGCCCG-Klassifikation (22).

Bei der Auswertung der eigenen Daten fanden wir 344 metastasierte Nichtseminome; 114 hatten eine poor-prognosis. Unter den 73 Spätrezidiven hatten 9 primär ein CSI. Von den restlichen 64 Patienten war die Prognosegruppe bei 23 unbekannt, 21 hatten poor-prognosis, 7 intermediate-prognosis und 13 good-prognosis.

Wir hatten 67 Patienten mit einem reinen reifen Teratom in der Primärhistologie. 33% von ihnen hatten eine poor-prognosis. Davon erkrankten 10% an einem Spätrezidiv. Von 69 Patienten mit primär reinem Embryonalzellkarzinom war eine poor-prognosis bei 16% zu finden und 17% entwickelten ein Spätrezidiv. Obwohl die Patienten mit einem initial reifen Teratom primär eine größere Tumorlast und häufiger eine poor-prognosis hatten, erkrankten sie seltener an einem Spätrezidiv. Dem seltenen Spätrezidiv lag nicht eine vorzeitige Sterblichkeit zugrunde.

Wir beobachteten poor-prognosis Patienten, die sich seit der Primärbehandlung in Vollremission befinden. Aber auch solche, die vor der Vier-Jahresgrenze verstorben waren und natürlich auch solche, die an Spätrezidiven erkrankt waren und leben. Die Frage nach hoher Sterblichkeitsrate und daher fehlender Präsenz bei den Spätrezidiven lässt sich an Hand der vorliegenden Daten nicht genau beantworten. Bei fehlender statistischer Signifikanz ist ein Zusammenhang zwischen poor-prognosis und der Entstehung von Spätrezidiven nicht bewiesen. Der statistisch nicht signifikante aber hohe Anteil der poor-prognosis-Patienten bei den Spätrezidiven beruht wahrscheinlich auf die Rezidivfreudigkeit der primär fortgeschrittenen Tumorerkrankungen.

### **Wer ein Frührezidiv hat, läuft Gefahr, auch ein Spätrezidiv zu bekommen.**

10-30% der Patienten entwickeln ein Rezidiv nach initial erfolgreicher Behandlung (40). 78% der Rezidive treten innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Primärdiagnose auf (35). Laut der Literaturangaben ereignen sich 40% der Spätrezidive (Rezidive nach mindestens 2 Jahren) zwischen dem 2. und 5. Jahr und nach 5 Jahren ist der Anteil 60% (36, 38). Dass die Patienten mit einem Frührezidiv ein größeres Risiko haben, an einem Spätrezidiv zu erkranken, hatte Gerl bereits beobachtet (38).

In unserer Auswertung stellten wir bei 234 Patienten insgesamt 460 Rezidive fest. 73 Patienten hatten Spätrezidive (mindestens 4 Jahre nach der Initial-Diagnose). Deren

Rezidivanzahl wurde mit insgesamt 231 dokumentiert. Dieses machte nahezu die Hälfte alle Rezidive aus (Tabelle 9).

Wir fanden 59 Patienten mit einem mittleren Rezidiv (bis zum 4. Jahr nach der Initialdiagnose). 40 (68%) von ihnen entwickelten ein Spätrezidiv. 27 von den 40 Spätrezidiven (67%) hatten bereits ein Frührezidiv. Dabei handelte es sich vornehmlich um Patienten im CSIII mit Bulkytumoren. Von den 59 Patienten mit einem mittleren Rezidiv hatten 23 ihr erstes Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr nach der Initialdiagnose und 13 von Ihnen (56%) erkrankten an einem Spätrezidiv. 3 dieser Patienten entwickelten weitere Rezidive, bei weiteren 3 konnte ein con-NED erzielt werden und 6 (46%) erlitten einen tumorabhängigen Tod. Der weitere Verlauf von einem Patienten ist unbekannt (Abb. 3, Tabelle 11). Dieses verdeutlicht die Rezidivbereitschaft der Spätrezidiv-Kandidaten und weist zusätzlich auf den Stellenwert der Bulkytumore hin (Abb. 3)

Nicht nur diese Beobachtung, sondern auch die statistisch signifikanten Ergebnisse der multivariaten Analyse (Tabelle 3 und 3a) bestätigen, dass die Patienten, die ein Frührezidiv oder ein mittleres Rezidiv entwickeln, ein höheres Risiko tragen, um auch an einem Spätrezidiv zu erkranken. Das gilt insbesondere dann, wenn sich das erste Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahre nach der Primärdiagnose ereignet hat.

### **Eine von der Leitlinie abweichende Primärtherapie kann Ursache für ein Spätrezidiv sein.**

Die Spätrezidive werden oft in Zentren mit hoher medizinischer Expertise und apparativer Ausstattung behandelt, die für die Diagnostik und Therapie einer so seltenen Erkrankung notwendig sind. Diese Bedingungen bestehen leider nicht für die Primärerkrankungen. Patienten, die sich wegen einer Spätrezidiverkrankung in Tumorzentren in Behandlung begeben, wurden häufig primär in anderen Krankenhäusern behandelt. Vor der Etablierung der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren haben die Patienten häufig das adäquate Staging nicht erhalten bzw. sind über die Nachsorge nicht ausreichend aufgeklärt worden. In der Literatur wird die falsche Primärbehandlung oder die späte Rezidivdiagnostik als eine der möglichen Risiken für die Entwicklung eines Spätrezidivs angesehen (23,35,36). Schrader hat feststellen können, dass eine von der Leitlinie abweichende

Primärbehandlung im Sinne einer Übertherapie neben der Einschränkung der Lebensqualität auch eine höhere therapieassoziierte Morbidität bewirkt (56). In der Arbeit von Shahidi wird die Diskrepanz der Überlebensraten bei den Spätrezidiven - Baniel (25,9%), Gerl (36%) und Shahidi (69%) - auf die uneinheitliche Primärbehandlung in unterschiedlichen Zentren zurückgeführt (36, 38, 40). Denn im Gegensatz zu seiner Serie, hatten bei Baniel 20 von 81 Patienten und bei Gerl 7 von 25 Patienten die Primärbehandlung nicht in selben Zentrum erhalten. Gerl hatte zusätzlich bei 6 von den 7 Patienten eine falsche Primärbehandlung dokumentiert (38). Collette hat in seiner Arbeit verdeutlicht, dass die Überlebensrate der Patienten mit poor-prognosis in Krankenhäusern, die mehr Hodentumorpatienten behandeln, besser ist als in weniger frequentierten Krankenhäusern. Als Grund dafür hat er die größere Erfahrung bei den chirurgischen und chemotherapeutischen Maßnahmen angenommen (69). Albers entdeckte bei 49% der Früh-Rezidiverkrankungen einen initialen Therapiefehler (35). Wenn innerhalb der ersten vier Jahre auftretende Rezidiverkrankungen als Risikofaktor für die Entstehung der Spätrezidive angesehen werden, sind die Auswirkungen einer falschen Primärbehandlung nicht zu verharmlosen.

Unsere Daten ließen die Zuordnung des klinischen Stadiums bei 31 von 759 Patienten nicht zu. Nahezu die Hälfte (42%) dieser Patienten entwickelte ein Spätrezidiv und hatte häufiger ein Früh- bzw. Spätrezidiv als Patienten mit primär großer Tumorlast (z.B. CSIII). Die Frage stellt sich, ob bei diesen Patienten die Primärtherapie wegen des unvollständigen Staging und der falschen Stadienzuordnung abweichend von der heutigen Leitlinie erfolgt war? Diese Annahme ist naheliegend und würde die Rezidivhäufigkeit dieser Gruppe erklären.

Wir fanden unter den Spätrezidiven 10 Patienten (14%), bei denen das klinische Stadium wegen des unvollständigen Staging nicht zuzuordnen war. Bei diesen Patienten ist anzunehmen, dass die Primärtherapie nicht bzw. nur zufällig adäquat erfolgte. Unter den Spätrezidiven im CSI (pN0) fanden wir einen Patienten mit initialem Therapiefehler. Er wurde mit 3 Zyklen Chemotherapie nach RLA übertherapiert. 5 Patienten mit nichtseminomatösem Tumor im CSII (n=2 pN1, n=2 pN2, n=1 pN3) hatten nach der primären Lymphadenektomie mehr als 2 Zyklen Chemotherapie und 3 von ihnen zusätzlich eine paraaortale Radiatio erhalten. 6 Patienten im CSIII wurden primär einer RLA unterzogen, obwohl eine initiale Chemotherapie die Therapie der Wahl gewesen wäre. 4 weitere Patienten hatten zwar eine Residualtumorresektion, sind aber

mit zwischen 5 und 12 Chemotherapiezyklen übertherapiert worden. Ein Patient war mit 8 Zyklen einer ausgedehnten und nach der heutigen Leitlinie atypischen Chemotherapie behandelt worden (Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin, Adriamycin und Ifosfamid) ohne eine Residualtumorresektion. Ein Patient hatte lediglich einen Zyklus PEB erhalten. Bei weiteren 3 Patienten wurde histologisch die Diagnose eines Seminoms gestellt, obwohl initial in 2 Fällen AFP erhöht und in weiteren 2 Fällen in der Histologie der Residualtumorresektion ein Teratom nachgewiesen worden war. Bei einem dieser 3 Patienten war nach der Chemotherapie, trotz des initial erhöhten AFP-Wertes, unter der Annahme eines Seminoms auf eine Residualtumorresektion verzichtet worden.

Wir fanden retrospektiv bei insgesamt 29 Patienten (40%) mit einem Spätrezidiv einen initialen Therapiefehler. 16 (55%) dieser Patienten sind einem tumorabhängigen Tod erliegen. Die Entscheidungen über die Therapiemaßnahmen waren individuell getroffen worden. Damit wird deutlich, wie wichtig eine leitliniengestützte und nach EBM ausgerichtete Therapie bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist. Die Spätrezidive treten unabhängig vom initialen Tumorstadium auf. Die Primärbehandlung eines Hodentumors sollte unter Berücksichtigung der bislang gewonnenen Erkenntnisse über die Risikofaktoren erfolgen, um Spätrezidive zu vermeiden. Dem korrekten Staging und einer adäquaten stadiengerechten Primärtherapie muss eine große Gewichtung beigemessen werden. Daher sollte die Primärtherapie des Hodentumors in ebenfalls apparativ und fachlich gut ausgestatteten Krankenhäusern stattfinden.

**Chirurgie ist bei der Behandlung des Spätrezidivs eines nichtseminomatösen Keimzelltumors die Therapie der Wahl. Demgegenüber versterben Patienten häufiger unter einer Chemotherapie tumorabhängig.**

Aufgrund der unbekanntenen Pathogenese der Spätrezidive gibt es kein einheitliches Therapieregime. Die Prognose ist insgesamt schlecht, da die Chemo- und Radiotherapie bei den Spätrezidiven im Gegensatz zu den Primärerkrankungen wenig erfolgversprechend sind. Bei multilokulärer und außergewöhnlicher Ausdehnung der Metastasen sind die Therapiekonzepte nicht einheitlich. Erschwerend kommt hinzu, dass 50-80% der nichtseminomatösen Rezidivtumoren chemorefraktär sind (23). Die Chemotherapie hat lediglich eine marginale Bedeutung bei der Heilung der Spätrezidive, wogegen lokalisierte und resektable Metastasen chirurgisch saniert

werden können (38). Dieses gilt insbesondere für Patienten mit reifen Teratomanteilen (57, 58). Baniel zeigte, dass kein Patient durch alleinige Chemotherapie geheilt werden konnte. Von 81 Patienten mit Spätrezidiven erreichten 21 Patienten eine con-NED; 19 von ihnen hatten eine Operation als Bestandteil der Therapie. Von 65 chemotherapierten Patienten, hatten 17 eine Remission, allerdings konnte nur bei 2 eine con-NED erreicht werden und diese hatten primär keine Chemotherapie gehabt (55). Shahidi hat bei Nicht-Seminomen eine ähnliche Beobachtung gemacht. Er hat zusätzlich darauf hingewiesen, dass die Radikalität der Residualtumorsektion ein Spätrezidiv seltener entstehen lässt (40). George postuliert die bessere Überlebensrate durch die Operation. In seiner Serie mit 83 Patienten sind 80 operiert worden. 43 von den 49 lediglich Operierten hatten ein NED bzw. 20 eine con-NED erreicht. Dem gegenüber konnte bei 32 wegen des Rezidivs chemotherapierten Patienten nur in 5 Fällen eine con-NED erreicht werden; und 4 von ihnen hatten zuvor keine Chemotherapie erhalten. Er hält eine alleinige Chemotherapie nur bei Nicht-Teratomen, unresektablen Tumoren bzw. drohender Morbidität bei der chirurgischen Behandlung und bei Patienten, die bis dahin keine Chemotherapie erhalten haben für gerechtfertigt (39). Er bezog diese Tatsache auf die fehlende Chemosensibilität der Spätrezidive und nicht auf die Ausdehnung der Metastasen, da in seiner Serie auch die Patienten mit alleinigem Markeranstieg und ohne radiologischen Metastasennachweis ebenso wenig auf die Chemotherapie ansprachen.

Die Prognose wird mit zunehmender Anzahl der Rezidive schlechter. Ursachen sind wahrscheinlich die ungünstigen Metastasenlokalisationen und die fehlende Chemosensibilität (38). Die bessere Prognose der Patienten mit poor-prognosis im Vergleich zu den Spätrezidiven ist dem besseren Ansprechen auf die Chemotherapie zu zuschreiben.

Unsere Beobachtungen waren den bislang veröffentlichten Daten ähnlich (36, 38, 39, 40). In unserer Serie hatten 24 Patienten bei ihrem Spätrezidiv eine Metastasenchirurgie erhalten. Bei 17 (70%) konnte eine NED erreicht werden (8 con-NED), tumorabhängig sind nur 6 (25%) verstorben. Von den 24 Patienten waren 5 AFP-positiv; 4 dieser Patienten leben (1x con-NED und 3x cur-NED).

28 von 52 operierten Patienten hatten eine Kombination von Chemotherapie und Metastasenchirurgie erhalten. Die fehlende Response nach der Chemotherapie machte eine Operation notwendig und bekräftigt den chemorefraktären Charakter der rezidierten Tumore. Bei 12 Patienten (46%) konnte eine NED erreicht werden (9 con-

NED) und 10 (35%) sind verstorben. 5 mit Metastasen Chirurgie behandelte Patienten hatten eine AFP-Erhöhung. Nur einer dieser Patienten erlitt zwei Jahre später einen tumorabhängigen Tod. Bei einem konnte ein con-NED erreicht werden. 3 Patienten hatten weitere Rezidive. Bei allen konnte nach weiteren Operationen eine cur-NED erzielt werden.

Weitere 12 Patienten sind lediglich chemotherapiert worden. Bei 3 (30%) Patienten wurde eine NED erreicht (2 con-NED) und 7 (70%) sind tumorabhängig verstorben.

Die multivariate Analyse von verschiedenen Therapieformen in bezug auf den tumorabhängigen Tod ergab, dass die Metastasen Chirurgie als isolierte Therapie signifikant weniger häufig zum tumorabhängigen Tod führt, als die Chemotherapie allein oder in Kombination mit Metastasen Chirurgie (Tabelle 4). Univariate und multivariate Analysen zeigen eine statistisch nicht zu sichernde Überlegenheit der Chirurgie allein oder in Kombination mit der Chemotherapie (Tabelle 4). Die fehlende statistische Signifikanz ist auf die geringe Fallzahl zurückzuführen.

Betrachten wir die Gesamtbewertung der Behandlungsergebnisse, dann fällt die Bilanz traurig aus: Trotz intensiver Behandlungsmaßnahmen erleiden 60-70% der Spätrezidive einen tumorabhängigen Tod (36). Nach unseren Erhebungen starben 43% der Spätrezidive bzw. 45% der mittleren Rezidive tumorabhängig.

### **Der Teratomnachweis in der Sekundär-Histologie ist ein Indikator für die vorangegangene Chemotherapie.**

In der Histologie des nichtseminomatösen Residual-Tumors nach der Chemotherapie wird bei 40-50% Nekrose oder Fibrose, bei 30-40% der Patienten reifes Teratom und bei 10-20% vitaler Tumor nachgewiesen (59, 60). Der Nachweis von Nekrosen bzw. Fibrosen ist einer Heilung gleichzusetzen. Dem Nachweis von reifem Teratom in der Histologie des residuellen Resektats wird ein größeres Risiko für die Entwicklung eines Spätrezidivs zugeschrieben, als dem Nachweis von Nekrosen und Fibrosen (40). Die fehlende Residualtumorresektion bei den Patienten mit metastasierten nichtseminomatösen Keimzelltumoren stellt ein weiteres Risiko für die Entwicklung von Spätrezidiven dar (41, 42). Daher wird postuliert, dass die Indikation zur Residualtumorresektion großzügig gestellt werden sollte, um das Risiko eines Spätrezidivs möglichst zu minimieren (23, 60, 61). Der Entstehungsmechanismus des

reifen Teratoms ist umstritten. Es wird angenommen, dass sich unreife Tumoranteile unter der Chemotherapie zu reifen Teratomen differenzieren, oder dass es sich um eine Selektion einer chemoresistenter Zelllinie handelt. Die Spätrezidive unterscheiden sich aufgrund des langsamen Wachstums und der Chemoresistenz von den primären Hodentumoren und den Frührezidiven. Baniel hat in einer multivariaten Analyse vorbehaltlich der limitierten Anzahl der untersuchten spätrezidivierten Patienten nachgewiesen, dass die Histologie des Residuums der einzige prognosebeeinflussende Faktor ist. Er berichtete, dass Patienten mit dem Nachweis von Karzinomanteilen in der Histologie ein 12-fach höheres Risiko besitzen, tumorabhängig zu sterben. Nachfolgend wird der Frage nachgegangen, ob ein Zusammenhang zwischen Teratomnachweis in den Metastasen (nach RTR) und Spätrezidiven besteht. Hierzu haben wir alle Patienten ausgewertet, die ein Spätrezidiv entwickelten (n=73, Vergleich Abb. 3) Von den 73 Patienten hatten 33 ihr erstes Rezidiv nach dem 4. Jahr. Von den restlichen 40 Patienten sind 36 im Verlauf ihrer Erkrankungen bis zum 4. Jahr mindestens einmal wegen eines Rezidivs operiert worden. Bei 24 (60%) von ihnen wurde tatsächlich ein reifes Teratom in den Metastasen nachgewiesen (6 hatten eine unbekannte Histologie, 3 nur unreife Anteile und 3 Nekrosen).

Zum Zeitpunkt des Spätrezidivs waren insgesamt 52 Patienten operiert worden (28 nach erfolgter Chemotherapie): 36 mal (69%) wurde ein reifes Teratom und 14 mal (27%) wurden zusätzlich undifferenzierte Anteile diagnostiziert.

Beim Nachweis von reifem Teratom im Residuum sieht Shahidi einen Risikofaktor für die Entwicklung von Spätrezidiven. Dieses hat er in einer multivariaten Analyse nachgewiesen und verlangt bei den metastasierten Patienten mit nichtseminomatösen Keimzelltumoren nach lebenslanger Nachsorge (40). Demnach wären, anlehnend an die in der Literatur angegebenen Zahlen (40%-50% Nachweis eines reifen Teratoms im Residualtumor), etwa die Hälfte aller metastasierten Nichtseminom-Patienten potentielle Kandidaten für eine Spätrezidiverkrankung. Wir konnten nur in einer univariaten Analyse den Nachweis von reifem Teratom im Verlauf der ersten 4 Jahre der Erkrankung eine signifikante Bedeutung für die Entstehung der Spätrezidive zuschreiben. Den Nachweis des ohnehin chemoresistenten differenzierten Teratoms in den Metastasen während der ersten 4 Jahre der Erkrankung halten wir als einzigen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung der Spätrezidive und als Voraussetzung für eine lebenslange Nachsorge für nicht gerechtfertigt. Als Gründe für diese Tatsache können die fehlende komplette Resektion oder inoperable Tumoren nicht

ausgeschlossen werden. Unabhängig von der psychischen Belastung der betroffenen Patienten bei einer lebenslangen Nachsorge, würde das Kosten- und Nutzenrisiko in keiner ökonomischen Relation stehen. Wir halten den Nachweis von reifem Teratom in der Sekundärhistologie lediglich als einen Indikator für die vorangegangene Chemotherapie.

### **Spätrezidive legen Inhalte der Nachsorge fest (Intensität, Dauer und Testumfang).**

Folgende Fragen werden immer wieder zur Diskussion gestellt: Wie häufig sind die Rezidive? Wann und wo treten sie am häufigsten auf? Wie und wie lange soll die Nachsorge durchgeführt werden? Besteht eine Relation zwischen Kosten und Nutzen? Haben die meist jungen Patienten trotz der diagnostischen Strahlenbelastung auch Vorteile? Gibt es Kriterien, die bestimmte Patienten für eine lebenslange Nachsorge qualifizieren?

In der Literatur wird die Dauer der Nachsorge kontrovers diskutiert. Während einige Autoren eine individualisierte lebenslange Nachsorge für alle Patienten fordern (23, 36, 43, 50), verlangen andere eine lebenslange Nachsorge nur bei den Patienten mit metastasierten nichtseminomatösen Keimzelltumoren (39, 40). Dagegen findet Borge die Aufklärung der Patienten und die Beachtung der klinischen Symptome als Hinweis auf Rezidive wichtiger als eine lebenslange Nachsorge (37). Sonneveld limitiert die Nachsorge auf 10 Jahre und zwar nur bei den Patienten, die eine Residualtumorsektion erhalten hatten (54). In der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren wird eine lebenslange Nachsorge bei Patienten im fortgeschrittenen Stadien mit poor-prognosis Kriterien (nach IGCCCG) empfohlen. Favorisiert wird allerdings bei der Nachsorge ab dem 5. Jahr eine individuelle Diagnostik möglichst ohne radiologische Bildgebung (4).

Fest steht, dass die Patienten mit symptomatischen Spätrezidiven und viszeraler Beteiligung eine wesentlich schlechtere Prognose haben (38). Fest steht auch, dass das kumulative Risiko mit zunehmendem Nachsorgezeitraum ansteigt (1,1% nach 5 Jahren und 4% nach 10 Jahren) (38). Die Rezidive treten am häufigsten innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Diagnosestellung auf und sind vorwiegend pulmonal lokalisiert (35). Diese werden in der Regel im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen, in Anlehnung an die Leitlinie, erfasst. Argumente gegen eine lebenslange individuelle



Nachsorgeuntersuchung sind die psychische Belastung und der finanzielle Aufwand. Die Herausforderung wird darin liegen, bei einer so gut heilbaren Erkrankung und der niedrigen Inzidenz der Spätrezidive, die Patienten zu identifizieren, die von einer lebenslangen Nachsorge profitieren. Die Charakteristika der Spätrezidive sollten die Intensität, Dauer und den Testumfang der Nachsorgeuntersuchungen über 5 Jahre hinaus, festlegen.

40 (68%) von 59 Patienten mit einem mittleren Rezidiv entwickelten ein Spätrezidiv. 23 der 59 mittleren Rezidive hatten ihr erstes Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr nach der Initialdiagnose. 13 von ihnen (56%) erkrankten an einem Spätrezidiv. Bestimmte Charakteristika dominierten in dieser Subgruppe mit Spätrezidiven (Tabelle 11). Hierzu gehörten die primäre Tumormarker-Konstellation (AFP +  $\beta$ -HCG), fortgeschrittenes klinisches Stadium, Bulkytumor in Kombination mit viszeralen, insbesondere pulmonalen Metastasen. Es wurde deutlich, dass die primär erhöhten Marker (AFP +  $\beta$ -HCG) und die Bulkytumore ein Risiko für die Entwicklung der Spätrezidive darstellen. Gleichzeitig signalisierte die Präsenz von pulmonalen Metastasen ein weiteres Risiko. Nachdem sich die oben genannten Eigenschaften als begünstigende Faktoren für die Entwicklung der Spätrezidive herauskristallisiert hatten, suchten wir in der Datenbank nach Patienten, die die o.g. Kriterien erfüllten. Wir fanden insgesamt 33 Patienten. 15 von ihnen waren uns bekannt (11 mit Spätrezidiven und 4 mit mittleren Rezidiven). Der aktuelle Versuch die restlichen 18 Verläufe zu verfolgen, ist nur bei 8 Patienten gelungen und 10 blieben unbekannt. Von den 33 Patienten hatten 13 bereits ein Spätrezidiv und 5 ein mittleres Rezidiv, weitere 5 sind nach der Rezidivbehandlung und einer mittleren Beobachtungszeit von 73,4 Monaten (Range: 60-104) gesund geblieben. Die 18 Patienten (78%) mit mittleren bzw. Spätrezidiven sind solche, die auf jeden Fall als Spätrezidiv-Risikogruppe eine lebenslange Nachsorge bedürften.

Demnach gehören alle Patienten mit einem metastasierten nichtseminomatösen Keimzelltumor (Bulkytumor in Kombination mit pulmonalen Metastasen), initial erhöhten Markern (AFP +  $\beta$ -HCG), einem Rezidiv innerhalb den ersten 4 Jahre nach der Diagnosestellung und dem Nachweis von reifem Teratom in der Sekundärhistologie in eine lebenslange Nachsorge.

Ähnlich wie bei Gerl (38), waren die Spätrezidive in unserem Kollektiv am häufigsten retroperitoneal lokalisiert, gefolgt von mediastinal und pulmonal. Da die mediastinalen Metastasen sonographisch nicht erfasst werden können, sollte die Nachsorge bei diesen Patienten neben der klinischen Untersuchung und der Tumormarkerbestimmung

auch einen CT-Thorax beinhalten. Bei fehlender Bedeutung der  $\beta$ -HCG als Marker zum Zeitpunkt des Spätrezidivs wäre zu überlegen, ob eine regelmäßige  $\beta$ -HCG-Bestimmung erforderlich ist. Auf Grund des langsamen Wachstums der Spätrezidive halten wir ab dem 5. Jahr der Nachsorge neben der Patientenaufklärung und der Beachtung der klinischen Symptome eine jährliche Untersuchung für adäquat und ausreichend.

## 5. Zusammenfassung

Spätrezidive treten 2 Jahre oder später nach der Primärdiagnose auf und werden in 2-6% der Fälle beobachtet. Obwohl diese nicht einheitlich definiert sind, müssen sie als besondere Entität identifiziert werden. Das kumulative Risiko steigt mit zunehmendem Nachsorgezeitraum an. Krankheitsverlauf, Behandlung und Nachsorge weichen von den üblichen Mustern ab. Insbesondere nichtseminömatische Spätrezidive sind nach vorangegangener Chemotherapie chemoresistent und haben eine schlechte Prognose. Sie gehen in den meisten Fällen mit einem AFP-Anstieg einher. Die allgemein empfohlene Nachsorge ist nicht selektiv genug und reicht oft nicht aus, um Spätrezidive rechtzeitig zu entdecken. Eindeutige Risikofaktoren sind bislang nicht identifiziert. Es ist fraglich, ob ihre Genese mit ungünstigen Tumorkonstellationen oder einer von der Leitlinie abweichender Behandlung oder mit sonstigen individuellen Faktoren zusammenhängt. In dieser Arbeit wurde als Spätrezidiv die Krankheitswiederkehr nach 4 Jahren und als mittleres Rezidiv, die nach 2 Jahren definiert. Frührezidive treten innerhalb der ersten 2 Jahre auf.

Unter den 759 erfassten Patienten mit Keimzelltumoren, die hauptsächlich in der Zeit zwischen Januar 1995 und Juni 2001 mindestens einmal in der Urologischen Klinik des Klinikum Am Urban in Berlin behandelt worden waren, identifizierten wir 92 Patienten mit einem mittleren Rezidiv und 73 mit einem Spätrezidiv. Von den 92 Patienten mit einem mittleren Rezidiv gelangten 19 nicht in das Stadium des Spätrezidivs: 8 verstarben, 7 kamen in eine komplette Remission und in 4 Fällen war der Verlauf nicht bekannt.

Die Daten zu Initialdiagnose, Staging, Prognose-Klassifikation nach IGCCCG, TNM-Klassifikation, Markerstatus, Zahl und Sitz der Metastasen, Initial- und Sekundärhistologien, Rezidiven sowie präoperativen, operativen und postoperativen Ergebnissen wurden aus den vorhandenen klinikeigenen und klinikfremden Entlassungsberichten, Anamnesebögen und Untersuchungsberichten erfasst und in der Access-Datenbank dokumentiert. Der Krankheitsverlauf der 92 Patienten mit mittleren bzw. Spätrezidiven wurde durch eine telefonische Befragung der Patienten selbst oder der weiterbehandelnden Ärzte möglichst lückenlos vervollständigt. Nach der Sammlung der Daten erfolgte die statistische Auswertung und Analyse. Die Signifikanz der initialen Tumorparameter in bezug auf die Entstehung von Spätrezidiven wurde mittels eines

linearen Regressionsmodells (Ordinary Least Squares) uni- und multivariat geprüft. In gleicher Weise wurde der Einfluss der Therapie auf die Überlebensrate ausgewertet.

Die mittlere Beobachtungszeit der 92 Patienten beträgt 124,8 Monate (Range 27 - 478); die der 73 Patienten 143,3 Monate (Range: 49 - 478). Von den 7 primär als Seminom diagnostizierten Rezidiven handelte es sich nur bei 4 Patienten um Seminome, 3 von ihnen erreichten eine NED. Offenbar neigen Seminome seltener und verzögerter zum Spätrezidiv und werden durch Chemotherapie geheilt.

Initiale Tumormarker spielen bei der Entstehung der Spätrezidive eine bedeutende Rolle. 48% aller Rezidive hatten initial sowohl ein erhöhtes AFP als auch  $\beta$ -HCG; bei den Frührezidiven waren es 47%, bei den mittleren 61% und bei den späten 66%. Obwohl die Spätrezidive unabhängig vom initialen Tumorstadium auftreten können, prädestinieren hierfür Bulkytumor und höheres klinisches Stadium in der multivariaten Analyse. Dem gegenüber ist poor-prognosis nach IGCCCG wahrscheinlich kein Risikofaktor. Patienten mit einem Frührezidiv sind signifikant häufiger von einem Spätrezidiv betroffen als rezidivfreie Patienten. Mehr als 50% aller Patienten, die ihr erstes Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr der Initial-Diagnose erleiden, entwickeln ein Spätrezidiv.

Die von der Leitlinie abweichende Primärbehandlung (falsche Histologie, ungenaue Stadienzuordnung, fehlende Residualtumorsektion) ist eine weitere Ursache für ein Spätrezidiv. 40% der Spätrezidive hatten eine von der heutigen Leitlinie abweichende Initialtherapie. Der Teratomnachweis in der Sekundär-Histologie ist lediglich ein Indikator für die vorangegangene Chemotherapie und sollte nicht als einziger prädisponierender Faktor für die Entwicklung von Spätrezidiven angesehen werden.

Bei der multivariaten Analyse der Daten konnte eine Korrelation zwischen den Spätrezidiven und der Histologie des Primärtumors nachgewiesen werden. Reines gonadales Embryonalzellkarzinom begünstigt die Entstehung der Spätrezidive und verschlechtert die Prognose. Im Vergleich zu den Patienten mit initial reinem Embryonalzellkarzinom erkrankten die Patienten mit initial reinem reifen Teratom seltener an einem Spätrezidiv und sterben seltener tumorabhängig, obwohl sie zu Beginn der Erkrankung eine größere Tumormasse besitzen und zu Frührezidiven neigen. Risikofaktoren für die Entwicklung des Spätrezidivs sind die primäre Markerkonstellation (AFP +  $\beta$ -HCG), fortgeschrittenes klinisches Stadium und thorakale Metastasen.

Chirurgie ist bei der Behandlung des Spätrezidivs eines nichtseminomatösen Keimzelltumors die Therapie der Wahl. Chemotherapierte Patienten starben häufiger

tumorabhängig. Die multivariate Analyse der verschiedenen Therapieformen im Bezug auf den tumorabhängigen Tod ergab, dass die Metastasen Chirurgie als isolierte Therapie statistisch seltener zum tumorabhängigen Tod führt als die Chemotherapie allein oder in Kombination mit der Metastasen Chirurgie. 12 Patienten erhielten wegen des Spätrezidivs eine alleinige Chemotherapie (DOD 64%), 28 eine Chemotherapie kombiniert mit Metastasen Chirurgie (DOD 38%) und 24 lediglich eine Metastasen Chirurgie (DOD 25%). Eine statistische Signifikanz ließ sich durch die geringe Fallzahl dafür nicht belegen.

Die Patienten mit initial metastasiertem nichtseminomatösen Keimzelltumoren insbesondere mit einem Bulkytumor, erhöhten Tumormarkern (AFP +  $\beta$ -HCG) und einem Frührezidiv sind gefährdet für Spätrezidive und erfordern deshalb eine spezielle lebenslange Nachsorge. Die Spätrezidive sind am häufigsten retroperitoneal lokalisiert, weniger häufig mediastinal und pulmonal. Wegen der thorakalen Metastasen sollte die Nachsorge neben der klinischen Untersuchung und der Tumormarkerbestimmung auch ein CT-Thorax beinhalten. Da  $\beta$ -HCG bei Spätrezidiven selten erhöht ist, ist seine regelmäßige Bestimmung in der Nachsorge nicht erforderlich. Auf Grund des langsamen Wachstums der Spätrezidive ist ab dem 5. Jahr der Nachsorge neben der Patientenaufklärung und der Beachtung klinischer Symptome eine jährliche Untersuchung ausreichend. Bei der Therapie von nichtseminomatösen Spätrezidiven ist die Chirurgie vorrangig. Lediglich Seminome oder Patienten, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten, sind zytostatisch zu behandeln.

## 6. Tabellen und Graphiken

<b>Stadium I</b>	<b>Ausschließlicher Befall des Hodens</b>
IA	Tumor auf Hoden und Nebenhoden beschränkt
IB	Tumor mit Infiltration des Samenstranges oder Kryptorchien Hoden
IC	Tumor infiltriert Skrotalhaut oder transskrotal operiert
IX	Ausmaß des Primärtumors kann nicht bestimmt werden
<b>Stadium II</b>	<b>Lymphknotenmetastasen unterhalb des Zwerchfells</b>
IIA	Alle Lymphknoten < 2 cm
IIB	Mindestens ein Lymphknoten 2-5 cm
IIC	Lymphknoten > 5 cm
IID	Palpabler abdomineller Tumor oder fixierter inguinaler Lymphknoten
<b>Stadium III</b>	<b>Mediastinale / supraklavikuläre Lymphknoten oder Fernmetastasen</b>
IIIA	Mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
IIIB	Fernmetastasen ausschließlich in der Lunge
IIIC	Fernmetastasen außerhalb der Lunge
IIID	Positiver Tumormarker ohne sichtbare Metastasen

**Tabelle 1: Lugano-Klassifikation (8)**

Gute Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 90%
<p><b>Nichtseminom</b> Testis/primärer retroperitonealer Tumor und "niedrige Marker" und keine nicht pulmonalen viszerale Metastasen</p> <p><b>Seminom</b> Jede Primärlokalisierung, jede Markerhöhe und keine nicht pulmonalen viszerale Metastasen</p>	<p><b>"niedriger Marker"</b> AFP &lt; 1.000 ng/ml β-HCG &lt; 1.000 ng/ml LDH &lt; 1,5 x Normalwert</p>
Intermediäre Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 80%
<p><b>Nichtseminom</b> Testis/primärer retroperitonealer Tumor und "intermediäre Marker" und keine nicht pulmonalen viszerale Metastasen</p> <p><b>Seminom</b> Jede Primärlokalisierung, jede Markerhöhe und nicht pulmonale viszerale Metastasen (Leber, ZNS, Skelett, Intestinum)</p>	<p><b>"intermediäre Marker"</b> AFP 1.000-10.000 ng/ml β-HCG 1.000-10.000 ng/ml LDH 1,5-10 x Normalwert</p>
Schlechte Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 80%
<p><b>Nichtseminom</b> Primärer mediastinaler Keimzelltumor oder Testis/retroperitonealer Tumor mit nicht pulmonalen viszerale Metastasen (Leber, ZNS, Skelett, Intestinum) oder "hohem Marker"</p>	<p><b>"hoher Marker"</b> AFP &gt; 10.000 ng/ml β-HCG &gt; 10.000 ng/ml LDH &gt; 10 x Normalwert</p>

**Tabelle 2: Prognoseklassifikation der IGCCCG (17)**

<b>Regressions-Statistik</b>					
Multipler Korrelationskoeffizient	0,38064				
Bestimmtheitsmaß	0,14488				
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	0,13461				
Standardfehler	0,27446				
Beobachtungen	759				
<b>ANOVA</b>					
	Freiheitsgrade (df)	Quadratsummen (SS)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)	F krit
Regression	9	9,55928	1,06214	14,10049	3,8166E-21
Residue	749	56,41964	0,07533		
Gesamt	758	65,97892			
	Koeffizienten	Standardfehler	t-Statistik	P-Wert	Untere 95%
Schnittpunkt	-0,01047	0,01603	-0,65321	0,51382	-0,04195
AFP + $\beta$ -HCG	-0,00277	0,02503	-0,11080	0,91180	-0,05191
Reifes Teratom-Anteil	0,05717	0,02459	2,32510	0,02033	0,00890
Unreifes Teratom-Anteil	0,10927	0,02944	3,71134	0,00022	0,05147
EZK-Anteil	0,04485	0,02251	1,99254	0,04667	0,00066
N2	0,09024	0,03089	2,92091	0,00360	0,02959
N3	0,07718	0,02607	2,96070	0,00317	0,02600
Poor Pronosis	-0,01523	0,02926	-0,52054	0,60284	-0,07268
Erstes Rezidiv < 2 Jahre	0,06760	0,02633	2,56777	0,01043	0,01592
Erstes Rezidiv 2.-4. Jahr	0,41902	0,05534	7,57153	0,00000	0,31037

**Tabelle 3: Multivariate Analyse der begünstigenden Faktoren bei der Entstehung von Spätrezidiven**



<b>Regressions-Statistik</b>					
Multipler Korrelationskoeffizient	0,34593				
Bestimmtheitsmaß	0,11967				
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	0,11028				
Standardfehler	0,27829				
Beobachtungen	759				
<b>ANOVA</b>					
	<b>Freiheitsgrade (df)</b>	<b>Quadratsummen (SS)</b>	<b>Mittlere Quadratsumme (MS)</b>	<b>Prüfgröße (F)</b>	<b>F krit</b>
Regression	8	7,89550	0,98694	12,74379	2,8388E-17
Residue	750	58,08342	0,07744		
Gesamt	758	65,97892			
	<b>Koeffizienten</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>t-Statistik</b>	<b>P-Wert</b>	<b>Untere 95%</b>
Schnittpunkt	0,01273	0,01509	0,84415	0,39886	-0,01688
Reines reifes Teratom	-0,02433	0,03662	-0,66447	0,50659	-0,09623
Reines EZK	0,06217	0,03553	1,74954	0,08061	-0,00759
AFP + $\beta$ -HCG	0,03858	0,02371	1,62722	0,10411	-0,00796
N2	0,09711	0,03147	3,08592	0,00210	0,03533
N3	0,08004	0,02641	3,03061	0,00252	0,02819
Poor-prognosis	-0,01730	0,02967	-0,58319	0,55994	-0,07555
Erstes Rezidiv < 2 Jahre	0,09009	0,02618	3,44105	0,00061	0,03869
Erstes Rezidiv 2.-4. Jahr	0,41952	0,05620	7,46450	0,00000	0,30919

**Tabelle 3a: Multivariate Analyse der begünstigenden Faktoren bei der Entstehung von Spätrezidiven, unter Berücksichtigung des primär reinen reifen Teratoms bzw. Embryonalzellkarzinoms**

<b>Regressions-Statistik</b>					
Multipler Korrelationskoeffizient	0,29646				
Bestimmtheitsmaß	0,08789				
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	0,04823				
Standardfehler	0,48332				
Beobachtungen	73				
<b>ANOVA</b>					
	Freiheitsgrade (df)	Quadratsummen (SS)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)	F krit
Regression	3	1,55310	0,51770	2,21622	0,09398
Residue	69	16,11813	0,23360		
Gesamt	72	17,67123			
	Koeffizienten	Standardfehler	t-Statistik	P-Wert	Untere 95%
Schnittpunkt	0,57143	0,18268	3,12808	0,00258	0,20700
Alleinige Chemotherapie	0,05357	0,21902	0,24459	0,80750	-0,38337
Alleinige Metastasen Chirurgie	-0,32143	0,20762	-1,54819	0,12615	-0,73561
Chemotherapie und Metastasen Chirurgie	-0,18681	0,20580	-0,90772	0,36718	-0,59738

**Tabelle 4: Multivariate Analyse der unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen bei den Spätrezidiven in bezug auf den tumorabhängigen Tod**

	<b>Anzahl</b>
<b>Patienten insgesamt</b>	<b>759</b>
<b>Ort der Erstbehandlung</b>	
KAU	370
Außerhalb KAU	346
Unbekannt	44
<b>Anzahl der Operationen</b>	<b>1497</b>
Ablatio	734
Enukleation	24
Sonstiges	110
RLA	119
RTR	437
Desparation	75
<b>Anzahl der Strahlentherapie</b>	<b>176</b>
<b>Anzahl der Chemotherapiezyklen</b>	<b>2805</b>
Induktiv	1649
Adjuvant	564
Second-line	316
Third-line	124
Sonstiges	141
Unbekannt	62

**Tabelle 5: Bestandsaufnahme aller Patienten**

<b>Alle Patienten n=759</b>		
<b>Tumormarker</b>	<b>n=637</b>	<b>%</b>
AFP	284	44
β-HCG	333	52
AFP oder β-HCG	<b>389</b>	61
Unvollständig	<b>16</b>	
AFP + β-HCG	213	33
nur AFP oder β-HCG	176	28
Negativ	<b>248</b>	39
Unbekannt	<b>106</b>	
<b>Histologie</b>	<b>n=759</b>	
Gonadal	716	94
Unbekannt	16	2
Extragenadal	27	3
	<b>n=716</b>	
Mischtumore	300	41
Reine Tumore	416	58
Seminom	259	36
Embryonalzellkarzinom	69	9
Reifes Teratom	67	8
Unreifes Teratom	12	2
Andere	9	1
<b>Klinisches Stadium</b>	<b>759</b>	
CS?	31	
	<b>n=728</b>	
CSI	314	43
CSII	175	24
Seminome	47	
Nichtseminome	128	
CSIII	239	33
Seminome	23	
Nichtseminome	216	
<b>IGCCCG</b>	<b>344</b>	
Unbekannt	20	
	<b>n=324</b>	
good-prognosis	132	41
intermediate-prognosis	76	23
poor-prognosis	114	35

**Tabelle 6: Initiale Daten aller Patienten**

Initiale Tumormarker	Alle Patienten n=759		Alle Rezidive n=234		Frührezidive n=165		Rezidiv nach mehr als 2 Jahren n=92		Rezidiv nach mehr als 4 Jahren n=73	
		%		%		%		%		%
Unvollständig	16	2	6	3	5	3	3	3	3	4
Unbekannt	106	14	63	27	33	20	29	32	23	32
<b>Anzahl der Patienten mit bekanntem Marker</b>										
	n=637		n=165		n=127		n=60		n=47	
AFP	284	44	103	62	76	60	45	75	40	85
β-HCG	333	52	112	68	81	64	40	67	33	70
AFP oder β-HCG	389	61	130	79	41	32	47	78	40	85
<b>AFP + β-HCG</b>	213	<b>33</b>	80	<b>48</b>	60	<b>47</b>	37	<b>62</b>	31	<b>66</b>
Nur AFP oder β-HCG	176	28	50	30	41	32	11	18	9	19
Negativ	248	39	35	21	26	20	13	22	7	15

**Tabelle 7: Initiale Tumormarker bei allen Patienten und bei den Rezidivpatienten**

Klinisches Stadium	Alle Patienten n=759		n=31		n=728					
	CS?	%	CSI	%	CSII	%	CSIII	%		%
Patienten Anzahl	<b>31</b>		314	<b>43</b>	175	<b>24</b>	239	<b>33</b>		
Frührezidiv	12	39	32	10	32	18	87	36		
Mittleres Rezidiv	13	42	17	5	20	11	41	17		
Spätrezidiv	13	42	10	3	14	8	36	15		

**Tabelle 8: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom klinischen Stadium**

Rezidiv-Tumormarker	460 Rezidive bei 234 Patienten mit mindestens einem Rezidiv		271 Rezidive bei 92 Patienten mit mindestens einem Rezidiv nach mehr als 2 Jahren		231 Rezidive bei 73 Patienten mit mindestens einem Rezidiv nach mehr als 4 Jahren	
		%		%		%
Unvollständig	49	11	32	12	27	12
Unbekannt	125	27	74	27	58	25
<b>Rezidivanzahl mit bekannten Markern</b>						
	<b>n=286</b>		<b>n=165</b>		<b>n=146</b>	
<b>AFP</b>	165	<b>58</b>	113	<b>68</b>	104	<b>71</b>
<b>β-HCG</b>	115	<b>40</b>	49	<b>30</b>	39	<b>27</b>
AFP oder β-HCG	191	67	112	67	102	70
AFP + β-HCG	43	15	21	13	17	12
Nur AFP oder β-HCG	148	52	91	55	85	58
Negativ	95	33	53	32	44	30

**Tabelle 9: Rezidiv-Marker-Konstellationen bei allen und bestimmten Rezidiven**

Rezidiv-Tumormarker	Erstes Rezidiv n=234		Spätrezidiv n=73	
		%		%
Unvollständig	25	11	7	9
Unbekannt	62	27	15	20
<b>Patientenanzahl mit bekannten Markern</b>				
	<b>n=147</b>	<b>%</b>	<b>n=51</b>	<b>%</b>
AFP	36	24	26	51
β-HCG	29	20	3	6
AFP + β-HCG	32	22	3	6
Negativ	50	34	19	37

**Tabelle 10: Rezidiv-Markervergleich zwischen dem ersten Rezidiv und dem Spätrezidiv**

<b>Patienten mit dem ersten Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr (n=23)</b>						
			<b>Von ihnen entwickelten 13 ein Spätrezidiv</b>		<b>Und 10 entwickelten kein Spätrezidiv</b>	
		<b>%</b>		<b>%</b>		<b>%</b>
<b>Initialer Tumormarker</b>						
AFP	11	61	9	<b>90</b>	2	<b>20</b>
β-HCG	13	72	9	90	4	40
AFP+ β-HCG	10	55	8	<b>80</b>	2	<b>20</b>
Nur AFP oder β-HCG	4	22	2	20	2	20
Negativ	4	22	0	0	4	40
Unbekannt	5		3		2	
<b>klinisches Stadium</b>						
CSI	7	32	0	0	7	70
CSII	2	9	1	8	1	10
CSIII	13	59	11	<b>92</b>	2	<b>20</b>
Unbekannt	1		1		0	
Viszeralmetastasen	8	35	7	<b>54</b>	1	<b>10</b>
<b>IGCCCG</b>						
good-prognosis	10	52	3	30	7	77
intermediate-prognosis	1	5	0	0	1	11
poor-prognosis	8	42	7	<b>70</b>	1	<b>11</b>
Unbekannt	4		3		1	
<b>Metastasenlokalisierung</b>						
Retroperitoneal	15	65	12	<b>92</b>	3	<b>30</b>
Pulmonal	7	30	7	<b>54</b>	0	<b>0</b>
Hepatisch	5	22	4	<b>31</b>	1	<b>10</b>
<b>Surveillance</b>						
Con-NED	8	40	3	<b>25</b>	5	<b>62</b>
Cur-NED	3	15	3	25	0	0
DOD	9	45	6	<b>50</b>	3	<b>37</b>
Unbekannt	3		1		2	

**Tabelle 11: Charakteristika der Patienten mit dem ersten Rezidiv zwischen dem 2. und 4. Jahr nach der Initialdiagnose (Vergleich Abb. 3)**

<b>Initiale Daten der Spätrezidive</b>	<b>n=73</b>	<b>%</b>
<b>Tumormarker</b>	<b>n=47</b>	
Unbekannt	26	
	<b>n=47</b>	
AFP	40	<b>85</b>
β-HCG	33	70
AFP + β-HCG	31	<b>66</b>
AFP oder β-HCG	9	19
Negativ	7	15
<b>Gonadale Histologie</b>	<b>n=71</b>	
Unbekannt	2	
Extragenadal	3	4
Mischtumor	38	56
Seminom	7	10
Embryonalzellkarzinom	12	18
Reifes Teratom	7	10
Unreifes Teratom	3	4
Chorionkarzinom	1	1
<b>Klinisches Stadium</b>	<b>n=60</b>	
Unbekannt	13	
CSI	9	15
CSII	13	22
CSIII	38	63
<b>IGCCCG</b>	<b>n=41</b>	
Unbekannt	10	
good-prognosis	13	32
intermediate-prognosis	7	17
poor-prognosis	21	51

**Tabelle 12: Initiale Charakteristika der Spätrezidive**



<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>n=73</b>	<b>%</b>
<b>Anzahl der Patienten mit vollständigen Daten</b>	<b>n=69</b>	
Mit retroperitonealer Beteiligung	50	72
Ohne retroperitoneale Beteiligung	15	22
Nur Markeranstieg	4	6
<b>Metastasen mit retroperitonealer Beteiligung</b>	<b>n=50</b>	
<b>Lokalisation der Metastasen</b>		
Retroperitoneal	50	100
Mediastinal	26	52
Cervikal	13	26
Pulmonal	15	30
Hepatisch	4	8
Cerebral	2	4
Ossär	4	8
Sonstige (Nebenniere)	1	2
<b>Anzahl der Metastasenlokalisierung</b>		
Eins	35	
Zwei	13	
Drei	14	
Vier	3	
<b>Lokalisation der solitären Metastasen</b>	<b>n=35</b>	
Retroperitoneal	27	77
Mediastinal	4	11
Cervikal	3	8
Pulmonal	1	3
<b>Metastasen ohne retroperitoneale Beteiligung</b>	<b>n=15</b>	
<b>Lokalisation der Metastasen</b>		
Mediastinal	10	67
Cervikal	6	40
Pulmonal	5	33
Hepatisch	1	7
<b>Anzahl der Metastasenlokalisierung</b>		
Eins	8	
Zwei	5	
Drei	2	

**Tabelle 13: Lokalisation und Anzahl der Metastasen bei den 73 Patienten mit Spätrezidiven**

	Zum Zeitpunkt des Spätrezidivs		Alleinige Chirurgie		Chemotherapie und Metastasen- Chirurgie	
<b>Tumormarker</b>						
<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>n=73</b>	<b>%</b>	<b>n=24</b>	<b>%</b>	<b>n=28</b>	<b>%</b>
Unvollständig bzw. unbekannt	22		6		7	
<b>Patienten mit bekannten Markern</b>						
	<b>n=51</b>		<b>n=18</b>		<b>n=21</b>	
AFP	26	51	5	28	13	62
β-HCG	3	6	0	0	2	9
AFP + β-HCG	3	6	0	0	2	9
Negativ	19	37	13	72	4	19
<b>Sekundärhistologie</b>						
<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>n=52</b>		<b>n=24</b>		<b>n=28</b>	
Reifes Teratom	22	42	16	67	6	21
Unreife Anteile	23	44	6	25	17	61
Nekrosen	5	10	0	0	5	17
Andere Tumore	2	4	2	8	0	0
Seminom *	1		0		1	

**Tabelle 14: Tumormarker und Residualtumor-Histologie der Spätrezidive (n=73)**

Therapie der Spätrezidiven (n=73)	Initial-Therapie	Therapie der Spätrezidive	Con-NED	Cur-NED	AWD	DOD	PD	?
<b>CS I</b>	<b>9</b>		<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Surveillance	1							
Radiatio	2							
Primäre Chemotherapie	2							
RLA	4							
Adjuvante Chemotherapie	0							
<b>Rezidiv innerhalb der ersten 4 Jahren</b>	<b>2</b>							
<b>Frührezidiv</b>	<b>2</b>							
Chemotherapie	2	2		1		1		
Chemotherapie und Metastasenchirurgie	0	4	2			1		1
Metastasenchirurgie	0	3	1	1			1	
<b>CS II</b>	<b>13</b>		<b>5</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Radiatio in Kombination	1							
RLA	7							
Adjuvante Chemotherapie	7							
Induktive Chemotherapie	6							
RTR	1							
<b>Rezidiv innerhalb der ersten 4 Jahren</b>	<b>5</b>							
<b>Frührezidiv</b>	<b>4</b>							
Radiatio	1							
Chemotherapie	1	1						1
Chemotherapie und Metastasenchirurgie	1	8	2		1	3	1	1
Metastasenchirurgie	1	3	3					
Wait & See	0	1					1	
<b>CS III</b>	<b>38</b>		<b>11</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
Radiatio in Kombination	3							
RLA	6							
Adjuvante Chemotherapie	6							
Induktive Chemotherapie	32							
RTR	22							
Adjuvante Chemotherapie	10							
<b>Rezidiv innerhalb der ersten 4 Jahren</b>	<b>26</b>							
<b>Frührezidiv</b>	<b>16</b>							
Chemotherapie	3	2				2		
Chemotherapie und Metastasenchirurgie	8	12	5	1	1	4	1	
Metastasenchirurgie	3	18	6	5		6	1	
Chemotherapie + Radiatio	1	3				3		
Radiatio	0	1				1		
Wait & See	1	2				1	1	
<b>CS X bei unvollständigem bzw. unbekanntem Staging</b>	<b>13</b>		<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Surveillance	2							
Radiatio	2							
RLA	4							
Adjuvante Chemotherapie	4							
Induktive Chemotherapie	5							
RTR	3							
<b>Rezidiv innerhalb der ersten 4 Jahren</b>	<b>6</b>							
<b>Frührezidiv</b>	<b>5</b>							
Chemotherapie	2	7	2	1		4		
Chemotherapie und Metastasenchirurgie	1	4	1	1		2		
Metastasenchirurgie	2	0						
Beobachtung	0	2				2		

**Tabelle 15: Therapie der Spätrezidive**

Patienten (n=7)	1	2	3	4	5	6	7
Klinisches Stadium (CS)	?	I	I	?	III	III	III
Initialer Tumor-Marker	Negativ	?	?	Negativ	AFP + $\beta$ -HCG	AFP + $\beta$ -HCG	?
Primär-Therapie	Radiatio	Radiatio	Radiatio	Radiatio	Chemo.	Chemo.+ RTR	Chemo.+ RTR
Rezidiv < 4 Jahren	Nein	Nein	Nein	Nein	Nach 18 Mon.	Nach 7 Mon.	Nach 27 Mon.
Monate bis zum Spätrezidiv	222	373	212	55	78	94	152
Metastasenlokalisierung	Mediast.	Retrop.	Retrop.	Mediast.	Retrop.	Retroperitoneal mediastinal pulmonal	Retrop.
Therapie des Spätrezidivs	Operation + Chemo.	Chemo. + Operation	Chemo.	Chemo.	Chemo. + Operation	Operation	Chemo.
Sekundär- Histologie*	Seminom**	Nekrose	Keine	Keine	Teratom	Teratom	Teratom
Follow-up	NED -	NED 1998 PCA	DOD -	NED 2003 BT	NED	AWD	DOD

**Tabelle 16: Initiale Daten und Verlauf von 7 Patienten mit Seminom-Histologie des Primärtumors und Spätrezidiven**

\* Sekundär-Histologie bezeichnet die Histologie des Residualtumors

\*\* Histologie des Rezidivs vor der Behandlung

Surveillance	Mittlere Rezidive 2 Jahre nach der Initialdiagnose (n=92)	%	Spätrezidive 4 Jahre nach der Initialdiagnose (n=73)	%	Spätrezidive mit alleiniger Metastasen-Chirurgie (n=24)	%	Spätrezidive mit Chemo-Therapie und Metastasen-Chirurgie (n=28)	%	Spätrezidive mit alleiniger Chemo-Therapie (n=12)	%
Mittlere Beobachtungszeit (Monate)	124,8 (Range: 27-478)		143,3 (Range: 49-478)		143,9 (Range: 58-291)		153,3 (Range: 63- 478)		142,6 (Range: 56-254)	
Unbekannt	7 (n=85)		3 (n=70)		0 (n=24)		2 (n=26)		1 (n=11)	
Con-NED	28	33	21	30	8	33	9	35	2	18
Cur-NED	12	14	12	17	9	37	3	11	2	18
AWD	4	5	4	6	1	4	3	11	0	0
PD	3	3	3	4	0	0	1	4	0	0
DOD	38	45	30	43	6	25	10	38	7	64

Tabelle 17: Follow-up der Spätrezidive (nach 2 bzw. 4 Jahren) allgemein und speziell nach verschiedenen Therapieregimen

\*\*\* Bei den speziellen Behandlungen sind 9 Patienten nicht berücksichtigt; 4x keine Behandlung, 1x Progress, 1x Radiatio und 3x Radiatio in Kombination mit Chemotherapie.

Verschiedene Therapiemodalitäten		NED	%	DOD	%
Spätrezidive	n=70	33	47	30	43
Alleinige Chemotherapie	n=11	4	36	7	70
Alleinige Metastasenchirurgie	n=24	17	70	6	25
Chemotherapie und Metastasenchirurgie	n=26	12	46	10	38
Chemotherapie als Bestandteil der Therapie	n=40	16	40	20	50
Metastasenchirurgie als Bestandteil der Therapie	n=50	28	56	16	32

Tabelle 18: Ergebnisse nach unterschiedlichen Behandlungen der Spätrezidive

Gonadale Histologie	Embryonal- zellkarzinom (n=69)	%	Reifes Teratom (n=67)	%
<b>klinisches Stadium</b>				
CSI	19	30	15	23
CSII	20	31	20	30
CSIII	25	<b>39</b>	31	<b>47</b>
<b>N-Kategorie</b>				
N0	22	32	22	33
N1	8	12	0	0
N2	14	21	13	19
N3	24	<b>35</b>	32	<b>48</b>
<b>IGCCCG</b>				
good-prognosis	26	<b>42</b>	21	<b>33</b>
intermediate-prognosis	6	10	7	11
poor-prognosis	10	<b>16</b>	21	<b>33</b>
<b>Metastasen</b>				
Gesamtzahl	22	34	23	34
Pulmonal	22	34	22	33
Hepatisch	4	6	8	12
Cerebral	2	3	1	1
Sonstiges	2	3	3	4
<b>Rezidive</b>				
Früh (bis 2 Jahren)	12	<b>17</b>	21	<b>31</b>
Spät (> 4 Jahren)	12	<b>17</b>	7	<b>10</b>

**Tabelle 19: Patienten mit initial reinem Embryonalzellkarzinom bzw. reifem Teratom**

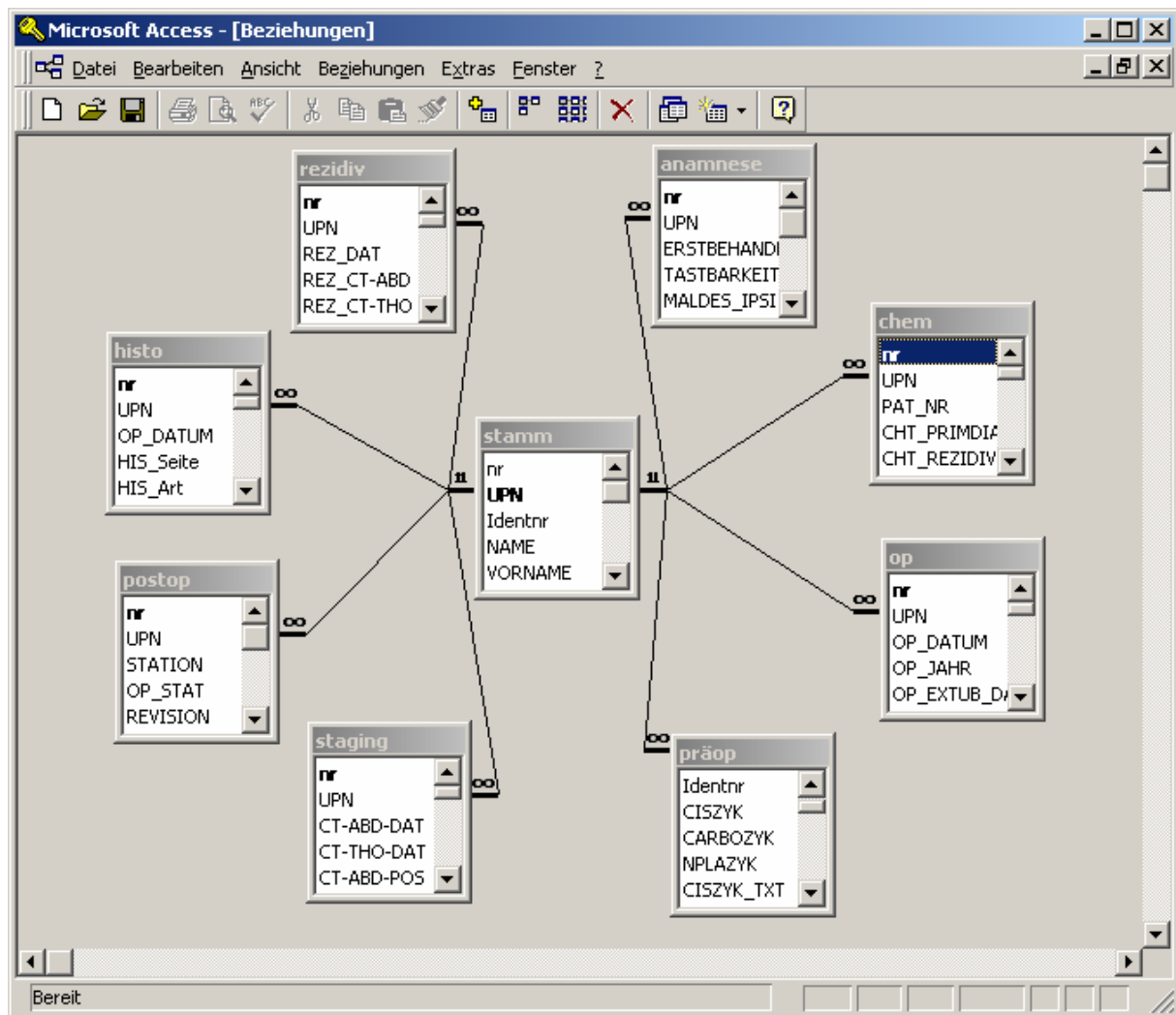
<b>Spätrezidive in CSII und CSIII</b>	<b>n=51</b>	<b>%</b>
CSII	13	
CSIII	38	
<b>N-Klassifikation</b>		
<b>CSII</b>	<b>n=13</b>	
N1	3	23
N2	5	38
N3	5	<b>38</b>
<b>CSIII</b>	<b>n=38</b>	
N1	2	5
N2	3	8
N3	32	<b>84</b>
<b>Metastasenlokalisierung</b>		
<b>CSII</b>	<b>n=13</b>	
Retroperitoneal	13	100
<b>CSIII</b>	<b>n=38</b>	
Retroperitoneale Beteiligung	35	92
Mediastinale Beteiligung	23	<b>60</b>
Cervikale Beteiligung	10	<b>26</b>
Nur retroperitoneal	13	<b>34</b>
Nur mediastinal	1	3
Nur cervikal	1	3
Markerpersistenz	1	3
<b>Viszeral</b>	<b>n=23</b>	
Pulmonal	21	<b>91</b>
Hepatisch	8	35
Cerebral	1	4
Ossär	1	4
<b>Lymphknoten und viszerale Metastasen</b>	<b>n=23</b>	
Retroperitoneal und pulmonal	21	91
Retroperitoneal und viszeral	2	86
Retroperitoneal, pulmonal und viszeral	7	30
<b>IGCCCG</b>	<b>n=51</b>	
good	13	32
intermediate	7	17
poor	21	<b>51</b>
Unbekannt	10	
<b>Follow-up</b>		
<b>CSII</b>	<b>n=13</b>	
*Con-NED	5	38
**Cur-NED	0	0
AWD	1	8
PD	2	15
DOD	3	<b>23</b>
Unbekannt	2	15
<b>CSIII</b>	<b>n=38</b>	
*Con-NED	10	26
**Cur-NED	11	28
AWD	1	3
PD	3	8
DOD	17	<b>45</b>

**Tabelle 20: Spätrezidive im klinischen Stadium II (CSII) und klinischen Stadium III (CSIII)**  
\* Con-NED: Continuously-NED \*\* Cur-NED: Currently-NED

<b>Spätrezidive mit initialem Bulkytumor</b>	<b>n=37</b>	<b>%</b>
<b>Klinisches Stadium</b>		
CSII	5	
CSIII	32	
<b>Metastasenlokalisation</b>	<b>n=37</b>	
Retroperitoneale Beteiligung	37	100
Mediastinale Beteiligung	21	57
Cervikale Beteiligung	9	24
<b>Viszeral</b>	<b>n=23</b>	
Pulmonal	18	78
Hepatisch	6	26
ZNS	1	4
Ossär	1	4
Ohne pulmonale Beteiligung	2	9
<b>IGCCCG</b>	<b>n=32</b>	
good	4	12
intermediate	4	12
poor	16	50
Unbekannt	8	25
<b>Follow-up</b>	<b>n=37</b>	
Con-NED	14	38
Cur-NED	3	8
AWD	3	8
PD	1	3
DOD	15	40
Unbekannt	1	3

**Tabelle 21: Spätrezidive mit initialem Bulkytumor**





**Abb. 4: Datentabellen und ihre Beziehungen zueinander**

- stamm: Die zentrale Datentabelle enthält die Stammdaten der Patienten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Adresse des Patienten, Name und Adresse des einweisenden Arztes). Jeder Patient kommt nur einmal vor.
- anamnese: Erfasst den Ort der Erstbehandlung und die Familienanamnese des Patienten. Auch hier kommt jeder Patient nur einmal vor.
- histo: Enthält die Daten der Primäroperation (Ablatio, Eukleation, Sonstiges) und deren jeweilige Histologie. Die Patienten mit Zweittumoren, zusätzlicher Eukleation oder Metastasen-Biopsie kommen mehrfach vor.
- staging: Besteht aus Daten der initialen Bildgebung, Tumormarker, TNM-Klassifikation sowie Klassifikation nach IGCCCG. Jeder Patient kommt nur einmal vor.

- präop: Beinhaltet die präoperativen Daten vor der primären Lymphadenektomie und der Metastasen Chirurgie mit den Tumormarkern, der Zahl der bis dahin durchgeführten Chemotherapiezyklen und deren Therapieergebnis sowie den Sitz der Metastasen. Bei mehrfach erfolgten Operationen kommen die Patienten mehrfach vor.
- op: Diese Tabelle erfasst das Operationsdatum, die Operations- und Intubationsdauer, den tatsächlichen Sitz und die Größe der Metastasen mit den jeweiligen Histologien sowie das Krankenhaus, in dem die Operation durchgeführt wurde. Bei Rezidivoperationen kommen die Patienten mehrfach vor.
- postop: Enthält die postoperativen Daten mit dem Datum der Rückverlegung von der Intensivstation, den aufgetretenen Komplikationen, eventuellen Revisionsoperationen und dem postoperativen Verlauf. Bei wiederholten Operationen kommen die Patienten mehrfach vor.
- chem: In diese Tabelle sind die Art, Anzahl und das Datum der Chemotherapiezyklen mit dem dazu gehörigen Krankheitszustand (primär oder Rezidiv) und den jeweiligen Tumormarkern sowie den Komplikationen zusammengefasst. Darüber hinaus beinhaltet die Tabelle die Daten der Radiotherapie mit dem Datum des Therapiebeginns, dem Krankheitszustand und das Bestrahlungsgebiet sowie die Strahlendosis. Die Patienten kommen entsprechend der Anzahl der Chemotherapiezyklen oder bei zusätzlicher Radiatio mehrfach vor.
- rezidiv: Diese Daten bestehen aus dem Rezidivdatum, der Diagnostik, Sitz und Größe der Metastasen, dem zugehörigen Tumormarkerstatus und dem Ergebnis der Therapien. Bei mehrfach erfassten Rezidiven kommen die Patienten mehrfach vor.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
ANOVA	Analysis of Variance
AWD	Alive With Disease
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin
BT	Blasentumor
Ca	Karzinom
Chemo.	Chemotherapie
con-NED	Continuously no evidence of disease
CR	Complete remission
CSI	Klinisches Stadium I nach Lugano
CSII	Klinisches Stadium II nach Lugano
CSIII	Klinisches Stadium III nach Lugano
CT	Computertomographie
cur-NED	Currently no evidence of disease
DOD	Dead Of Disease
EBM	Evidence Based Medicine
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EZK	Embryonalzellkarzinom
IGCCCG	International Germ Cell Consensus Classification
KAU	Klinikum Am Urban
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LK	Lymphknoten
LR	Late relapse
Mediast.	Mediastinal
Mon.	Monat
NED	No evidence auf disease
PCA	Prostatakarzinom
PD	Progressiv disease
pRm+	Partielle markerpositive Remission
pRm-	Partielle markernegative Remission
Pulm.	Pulmonal
Retrop.	Retroperitoneal
Rez.	Rezidiv
RLA	Retroperitoneale Lymphadenektomie
RTR	Residualtumorresektion
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8. Literaturliste

1. Bamberg M, Schmoll HJ, Weißbach L, et al. Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Strahlenther Onkol 1997; 173:397-406
2. Schmoll HJ, Bamberg M, Weißbach L. Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Onkologie 1997; 20:164-170
3. Krege S, Schmoll HJ, Souchon R, Interdisciplinary Consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumors: result of an update conference on evidence-based medicine (EBM). Eur Urol 2001;40:372-391
4. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren auf Grundlage evidenzbasierte Medizin für die German Testicular Cancer Study Group, im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft (Souchon R, Schmoll HJ, Krege S, Hrsg) Zuckschwerdt Verlag München Bern Wien New York (2002)
5. Mostofi FK, Sobin LH, Histological typing of testis tumors, International Classification of Tumors, No. 16 WHO, Genf (1977)
6. Testikuläre Keimzelltumoren: Histologie, Klassifikation, Pathologie und Häufigkeit. (Weißbach L, Hildebrand G, Hrsg) Zuckschwerdt Verlag München (1982)
7. UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. (Wittekind C, Wagner G, Hrsg), 5. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1997
8. Cavalli F, Monfardini S, Pizzocaro G, Report on the International Workshop on Staging and Treatment of Testicular Cancer. Eur J Cancer 1980 ; 16: 1367-1372

9. Einhorn LH: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hilda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 41: 3275-3280, 1981
10. Böhlen D, Borner M, Sonntag RW, et al. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol* 1999; 161: 1148-1152.
11. Horwich A, Alsanjari N, A'Hearn R, et al. Surveillance following orchiectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992; 65: 775-778.
12. 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.
13. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993; 149: 237-243.
14. 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.
15. Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stage I and IIA/B testicular seminoma *Int J Cancer* 1999; 83: 823-827.
16. Weißbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, et al. PRLND 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.

17. Maed GM, International consensus prognostic classification for metastatic germ cell tumors treated with platinum based chemotherapy: Final report of the international Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14: 235 abstract 615.
18. Sonneveld D, Hoekstra HJ, van der Graaf WTA, et al. Improved long term survival of patients with metastatic nonseminomatous testicular germ cell carcinoma in relation to prognostic classification systems during the cisplatin era. Cancer 2001; 91: 1304-1315.
19. 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.
20. 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: 309 a. abstract 1188
21. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. Prognostic factors that identify patient with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. Cancer 1998; 83: 1002-1011.
22. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). The international germ cell consensus classification: A Prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 594-603.
23. Melchior D, Bockemeyer C, Schüller H, Bock C, Müller SC, Albers P. Late Relapse in Testis Cancer. Aktuell Urol 2002; 33: 455-462.
24. Nühren H, Bussar-Maatz R, Weißbach L, et al. Nachsorge bei Hodentumoren- 2 Jahre oder länger? 1. Jahrestagung Berliner Urologischen Gesellschaft, 1994.
25. Peckham MJ, Brada M. Surveillance following orchidectomy for Stage I testicular cancer. Int J Androl 1987; 10: 247-254

26. Pizzocaro G, Zanoni F, Salvioni R, Milani A, Piva L, Pilotti S. Difficulties of a surveillance study omitting retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1987 ; 138 : 1393-1396
27. Nicols C, Baniel J, Foster R, Donohue JP, Lawrance H, et al, *Proceedings of ASCO* 1994; 13: 234
28. Warde PR, Gospodarowicz MK, Goodmann PJ, et al. Results of a policy of surveillance in stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 11-15
29. von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis, *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1931-1934
30. Ondrus D, Matoska J, Belan V, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol* 1998; 33: 562-566.
31. E. F. Codd, *The Relational Model for Database Management - Version 2*, Addison-Wesley 1990
32. 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.
33. Kennedy BJ, Torkelson JL, Fraley EE. Adjuvant chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell cancer of the testis. *Cancer* 1994; 73: 1485-1489.
34. 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.

35. Albers P, Dommer K, Müller SC. Testicular tumors. Mortality and recurrence after inadequate therapy. *Urologe A* 1998; 37: 625-628.
36. Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messemer JE, Donohue JP, Einhorn LH. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1170-1176.
37. Borge N, Fossa D, Ous S, Stenwig AE, Lien HH. Late recurrence of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1248-1253.
38. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hentrich M, Lamerz R, Wilmanns W. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8:41-47.
39. George DW, Foster RS, Hromas RA, et al. Update on late relapse of germ cell tumor: A clinical and Molecular Analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 113-122.
40. Shahidi M, Normann AR, Dearnaley DP, Nicolls J, Horwich A, Huddart RA. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors: multivariate analysis of risk factors and implications for management. *Cancer* 2002; 95: 520-530.
41. Baniel J, Roth BJ, Foster RS, Donohue JP. Cost and risk benefit in the management of clinical stage II nonseminomatous testicular tumors. *Cancer* 1995;75: 2897-2903.
42. Baniel J, Roth BJ, Foster RS, Donohue JP. Cost and risk benefit considerations in the management of clinical stage I nonseminomatous testicular tumors. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 86-93.
43. Deleo MJ, Greco FA, Hainsworth JD, Johnson DH. Late recurrence in long-term-survivors of germ cell neoplasms. *Cancer* 1988; 62: 985-988
44. Strohmeyer T, Buszello H. Late metastases in seminoma: incidence, localization, and therapeutic implications. *Urology* 1992; 6: 515-518



45. Ravi R, Oliver RT, Ong J, Badenoch DF, Fowler CG, Paris AM, Hendry WF. A single-centre observational study of surgery and late malignant events after chemotherapy for germ cell cancer. *B J Urol* 1997; 80: 647-652.
46. Levi JA, Thomson D, Sandeman T, Tattersall M, Raghavan D, Byrne M, Gill G, Harvey V, Burns I, Snyder R. A prospective study of cisplatin-based combination chemotherapy in advanced germ cell malignancy: role of maintenance and long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1988; 6:1154-1160.
47. Weißbach L, Hartlapp JH. Adjuvant chemotherapy of metastatic stage II nonseminomatous testis tumor. *J Urol* 1991; 146: 1295-1298
48. Strickland P., Seminoma testis with metastases after 31 years, *Br Med J* 1965; 349
49. Dieckmann KP, Boeckmann W, Brosig W, Jonas D, Bauer HW. 34. Tagung der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Urologie, Abstract 5 1988.
50. Erpenbach K, Derschum W, Reis M, Vietsch v. H. Ergebnisse einer engmaschigen Tumornachsorge. *Urol. A* 1990; 29: 102-107.
51. Baumann G, Venkatesan V, Ago C, Radwan J, Dar A, Winkvist E. Postoperative radiotherapy for stage I/II seminoma: results for 212 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 27:11-15
52. Sagalowsky AI, Mc Connell JD, Admire R. Uncommon sites of recurrent seminoma and implications for therapy. *Cancer* 1986; 57: 1060
53. Carl J, Christensen TB, von der Maase H. Cisplatin dose dependent response in germ cell cancer evaluated by tumor marker modelling. *Acta Oncol* 1992; 31: 749-753

54. Sonneveld D, Sleijfer D, Koops H, Keemers-Geld M, Molenaar W, Hoekstra H. Mature Teratoma Identified after Postchemotherapy Surgery in Patients with Disseminated Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors. *Cancer* 1998; 82: 1343-1351
55. Baniel J, Foster RS, Einhorn LH, Donohue JP. Late relapse of clinical stage I testicular cancer. *J Urol* 1995; 154: 1370-1372.
56. Schrader A, Heidenreich A, Ohlmann CH, Rosmanith S. Ändern evidenz-basierte Leitlinien klinikinterne individuelle Therapieentscheidungen bei Patienten mit Keimzelltumoren? DGU 2003 Abstract V 9.6
57. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicolls J, Huddart RA, Horwich A. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer* 2002; 94: 1668-1676.
58. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Candelaria M, Bokemeyer C. Postchemotherapy resections of residual masses form metastatic nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Ann Oncol* 1997; 8: 531-538
59. Steyerberg EW, Keizer HJ, Stoter G, Habbema JD. Predictors of residual mass histology following chemotherapy for metastatic non-seminomatous testicular cancer: a quantitative overview of 996 resections. *Eur J Cancer* 1994; 9: 1231-1239
60. Sheinfeld J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. *Semin Urol Oncol*. 2002; 20: 262-271.
61. Albers P, Weinknecht S, Krege S, Kliesch S, Hartmann M, Heidenreich A, Walz P, Fimmers R. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ-cell-tumors-Results of a prospective multicenter trial of the GTCSG. *J Urol* 2002; 167: Abstract 690:172

62. Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, Jan P, Culine S, Theodore C. Advanced Seminoma-Treatment Results and Prognostic Factors for Survival After First-Line, Cisplatin-Based Chemotherapy and for Patients with Recurrent Disease. A Single-Institution Experience in 145 Patients. *Cancer* 2003; 98: 745-752
63. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2255-2262
64. Fossa SD, Aass N, Kaalhus O. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 383-388
65. Patel MI, Motzer RJ, Sheinfeld J. Management of recurrence and follow-up strategies for patients with seminoma and selected high-risk groups. *Urol Clin N Am* 2003; 30: 803-817
66. Rabbani F, Sheinfeld J, Farivar-Mohseni H, Leon A, Rentzepis MJ, Reuter VE, et al. Low-Volume Nodal Metastases Detected at Retroperitoneal Lymphadenectomy for Testicular Cancer: Pattern and Prognostic Factors for Relapse. *J of Clin Oncol* 2001; 19: 2020-2025
67. Schölermann KH, Dettmann R, Hartmann M. Die risikogesteuerte Hodentumornachsorge. *Urologe A* 1996; 35: 326-330
68. Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, Horwich A, Fossa SD, Wilkinson PM, Kaye SB, Newlands ES, Cook PA. The Second Medical Research Council Study of Prognostic Factors in Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 1992; 10: 85-94
69. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, de Wit R, de Mulder PHM, Neymark N, Lallemand E, Kaye SB. Impact of the Treating Institution on Survival of Patients With "Poor-Prognosis" Metastatic Nonseminoma. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91: 839-846

70. Pohar KS, Rabbani F, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin D, Sheinfeld J. Results of retroperitoneal lymph nod dissection for clinical stage I and II pure embryonal carcinoma of the testis. *Journal of Urologie* 2003; 170: 1155-1158
71. Moul JW, McCarthy WF, Fernandez EB, Sesterhenn IA. Percentage of embryonal carcinoma and vascular invasion predicts pathologic stage in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 1-3
72. Simmonds PD, Lee AHS, Theaker JM, et al: Primary pure teratoma of testis. *J Urol* 1996; 155: 939-942
73. Weißbach L, Böttcher K, Sommerhof C. Kindlichen Hodentumoren aus klinischer Sicht. In Weißbach L, Hildebrand G. (Hrsg.): Register und Verbundstudie für Hodentumoren – Bonn. Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung. Zuckschwerdt, München 1982; 215-264
74. Ebert W, Böhm E, Walz PH. Das maligne Potential des reifen Hodenteratoms. *Akt. Urol* 1992; 23: 113-117
75. Heidenreich A, Neubauer S, Mostofi FK, Sesterhenn IA, Moul JW, Engelmann UH. Das reife Teratom des Hodens im klinischen Stadium I – retroperitoneale Lymphadenektomie oder Surveillance? *Urologe A* 1997; 36: 440 – 444
76. Rabbani F, Farivar-Mohseni H, Leon A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Clinical outcome after retroperitoneal lymphadenectomy of patients with pure testicular teratoma. *Urology* 2003; 62: 1092 – 1096
77. Rabbani F, Gleave ME, Coppin CM, Murray N, Sullivan LD. Teratoma in primary testis tumor reduces complete response rates in the retroperitoneum after primary chemotherapy. *Cancer* 1996; 78: 480
78. Birch R, Williams S, Cone A, Einhorn L, Roark P, Turner S, Greco FA. Prognostic Factors for Favorable Outcome in Disseminated Germ Cell Tumors. *Journal of Oncology* 1986; 4: 400-407

79. E. F. Codd, A Relational Model for Large Shared Data Banks, Comm. ACM, 13, June 1970
80. Javadpour N, Canning DA, O'Connell KJ, et al. Predictors of recurrent clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. A prospective clinicopathologic study. Urology 1986; 27: 508-11
81. Lipphardt ME, Albers P. Late relapse of testicular cancer. Wold J. Urol. 2004; 22: 47- 54

Direkt oder sinngemäß zitiert worden

## *Danksagung*

*Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Lothar Weißbach für die gute Betreuung bei der Zusammenstellung dieser Arbeit; dafür dass er mir in den schwierigen Situationen beigestanden, mich auf meinem Weg begleitet, motiviert und moralisch unterstützt hat; dafür, dass er mir vermittelt hat, dass Medizin viel mehr ist und andere und größere Dimensionen hat, wenn man sich der Wissenschaft nicht verschließt.*

## Lebenslauf

**Name:** Roya Nabavi  
**Geburtsdatum:** 07.01.1965  
**Geburtsort** Teheran (Iran)  
**Staatsangehörigkeit:** Deutsch

### Schulausbildung:

9/70 - 06/83 Schulausbildung im Iran  
06/83 Abitur  
03/84 Einreise in die Bundesrepublik Deutschland

### Studium:

05/84 - 07/85 Sprachkurs an der Ruhr-Universität Bochum  
08/85 - 06/86 Erlangen der Hochschulreife am  
Studienkollegs für ausländischen Studenten an der  
„Westfälische-Willhelms-Universität“ Münster  
10/86 - 3/89 Studium der Humanmedizin an der „Ruhr-Universität“  
Bochum  
04/89 - 06/94 Studium der Humanmedizin am „Universitätsklinikum Essen“  
06/94 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Berufliche Tätigkeiten

10/94 - 03/96 Ärztin in Praktikum am Allgemein-Chirurgischen  
„Universitätsklinikum Essen „  
Direktor: Prof. Dr. med. F.W. Eigler  
06/96 - 06/97 Assistenzärztin an der Chirurgischen Abteilung des  
Krankenhauses „Martin-Luther“ Bochum  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Haarmann  
06/00 Approbation als Ärztin  
07/97 - 03/02 Assistenzärztin an der Urologischen Abteilung des  
„Zentralkrankenhaus“ Bremen  
Direktor: Prof. Dr. med. K. Dreikorn  
04/02 - 06/03 Assistenzärztin der Urologie im  
„Klinikum Am Urban“ Berlin  
Direktor: Prof. Dr. med. L. Weißbach  
06/02 Anerkennung als Fachärztin für Urologie  
Seit 06/03 Niederlassung als Fachärztin für Urologie in Berlin

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere an Eides Statt, dass ich die Doktorschrift selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter angefertigt habe. Die Arbeit stellt in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.