

**Aus der Urologischen Klinik
Direktor: Professor Dr. med. Rolf Ackermann
des Universitätsklinikums Düsseldorf
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**BEHANDLUNGSERGEBNISSE UND TUMORNACHSORGE
BEI PATIENTEN MIT REINEM SEMINOM**

D I S S E R T A T I O N

**zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Annegret Traut

2 0 0 6

Als Inauguraldissertation gedruckt

mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. R. Ackermann

Korreferent: Prof. Dr. med. N. Gattermann

Meinem lieben Vater

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Klassifikation der Keimzelltumore des Mannes
 - 2.1 Histogenetische Einteilung des Hodentumors
 - 2.2 Stadieneinteilung
3. Das Seminom
4. Metastasierung beim Seminom
5. Anatomie des Hodens
 - 5.1 Pathologie/Histopathologie beim Seminom
6. Ätiologie und Risikofaktoren beim Seminom
7. Symptomatologie
8. Tumordiagnostik
9. Klinisch etablierte Tumormarker bei malignen Keimzelltumoren
10. Therapie
 - 10.1 operative Therapie des Seminoms
 - 10.2 Chemotherapie beim Seminom
 - 10.3 Bestrahlungstherapie beim Seminom
11. Ergebnisse
 - 11.1 Altersverteilung
 - 11.2 Symptomatologie
 - 11.3 Tumorlokalisation
 - 11.4 Zeitintervall zwischen erstmaliger Registrierung einer Veränderung des Hodens bzw. eines Symptoms und operativer Entfernung des Tumors
 - 11.5 Krankenhausaufenthaltsdauer

- 11.6 Raucher und Nichtraucher
- 11.7 Tumorstadienverteilung
- 11.8 Mortalität
- 11.9 Therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit Seminom
- 12. Tumormarker bei Diagnosestellung und im Verlauf
- 13. Dauer der Nachsorge
- 14. Nachsorgeergebnisse
 - 14.1 körperliche Untersuchung
 - 14.2 Ultraschalluntersuchungen
 - 14.3 Röntgen-Thorax-Untersuchungen
 - 14.4 Computertomographische Thorax-Untersuchungen
 - 14.5 Computertomographische Abdomen-Untersuchungen
 - 14.6 Einweisende/Nachsorgende Ärzte
- 15. Diskussion
- 16. Zusammenfassung
- 17. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Hodentumoren treten vorwiegend bei jungen Männern auf und machen dort ungefähr 2 % aller bösartigen Erkrankungen des Mannes aus. Der Anteil der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland wird auf 2900 Fälle geschätzt, davon sind ca. 50% Seminome.

Wie aus den Erhebungen des Krebsregisters des Saarlandes zwischen 1984-1993 ersichtlich ist, werden dort Neuerkrankungen an Hodentumoren besonders im Alter zwischen 25 und 35 Jahren beobachtet. Die Altersverteilung weicht damit erheblich von anderen Tumorarten ab.

Seit Mitte der 70er Jahre des vergangenen Jahrhunderts wird in Deutschland ein kontinuierlicher Anstieg der Neuerkrankungen beobachtet.

Die vorliegenden Darstellungen des gegenwärtigen Erkenntnisstandes über Epidemiologie und zur Effizienz der verfügbaren therapeutischen Maßnahmen belegt eindrucksvoll den erreichten Fortschritt in der Behandlung von Patienten mit malignen Keimzelltumoren. Nach dem schon erwähnten saarländischen Krebsregister lag für das Jahr 1994 die Mortalität für Hodentumoren im Saarland bei 0,2 je 100000 der männlichen Bevölkerung.

Trotz der erreichbaren außerordentlich günstigen Behandlungsergebnisse wird immer noch vermutet, daß durch eine fehlende interdisziplinäre Betreuung der betroffenen Patienten, wie sie an großen Tumorzentren verfolgt wird, diese günstigen Ergebnisse nicht immer erreicht werden. Hierzu gehört vor allem auch eine konsequente Nachsorge dieser Patienten, da effiziente sekundäre Therapiemaßnahmen zur Verfügung stehen, mit denen bei einem Wiederauftreten der Erkrankung eine Heilung erreicht werden kann. Im Rahmen einer internen Qualitätssicherung ist auch

eine kritische Analyse der Behandlungs- und Nachsorgeergebnisse zu fordern, zu deren Spektrum die Behandlung dieser Patienten gehört (Illinger, persönliche Mitteilung 2000).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich aufgrund dieser Vorgaben damit, inwieweit die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit Seminomen dem geforderten Standard entsprechen und ob mit der dezentralen Nachsorge der Patienten der geforderte Qualitätsstandard erreicht wird.

2. Klassifikation der Keimzelltumore des Mannes

2.1 histiogenetische Einteilung des Hodentumors

Die testikulären Keimzelltumoren können histiogenetisch in 4 Gruppen unterscheiden werden:

- Seminome
- embryonale Carcinome
- Teratocarcinome
- Chorioncarcinome

Die Seminome werden entsprechend ihrer histopathologischen Charakteristika unterteilt in das

- klassische, d.h. das reine Seminom (= typisch, 85%),
- das anaplastische Seminom (5%),
- das spermatozytische Seminom (5%)
- und in das Seminom mit Riesenzellen (5%).

Das β -HCG-positive Seminom liegt als Sonderform in ca. 20% der Fälle vor (A. Gerl et al., 2003).

Um die Ausdehnung einer testikulären Tumorerkrankung erfassen zu können, finden zwei Klassifikationssysteme bevorzugt Anwendung.

Einerseits die Lugano-Klassifikation maligner Hodentumoren von 1997 und andererseits die TNM-S-Klassifikation der UICC (Union Internationale contre le Cancer).

2.2 Stadieneinteilung

Zur Klassifikation der Tumorausbreitung wurden mehrere Systeme entwickelt. Die Stadieneinteilung der Lugano-Klassifikation wird heute am häufigsten verwendet.

Nachfolgend ist die Lugano-Klassifikation im einzelnen dargestellt.

- I keine Metastasen nachweisbar
 - IA Tumor auf Hoden und den Nebenhoden begrenzt
 - IB Tumor mit Infiltration des Samenstranges oder im kryptorchen Hoden
 - IC Tumor infiltriert Skrotalhaut oder transskrotal operiert oder entstanden nach inguinalem oder skrotalem Eingriff
 - IX Ausmaß des Primärtumors kann nicht bestimmt werden

- II Lymphknotenmetastasen unterhalb des Zwerchfells
 - IIA Alle Lymphknoten < 2 cm
 - IIB mindestens 1 Lymphknoten 2-5 cm

- IIC retroperitoneale Lymphknoten > 5cm
- IID palpabler abdomineller Tumor oder fixierter inguinaler Tumor

- III mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen
- IIIA mediastinale und/oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen (ohne Fernmetastasen)
- IIIB Fernmetastasen ausschließlich in der Lunge
 - „minimal pulmonary disease“: weniger als 5 Knoten/Lunge < 2 cm
 - „advanced pulmonary disease“: über 5 Knoten/Lunge oder 1 Knoten > 2 cm oder Pleuraerguß
 - Hämatogene Metastasen außerhalb der Lunge
- IIID Persistierende positive Tumormarker ohne sichtbare Metastasen

In Anbetracht der vielfältigen therapeutischen Möglichkeiten, die mit unterschiedlicher Belastung und Toxizität für Patienten einhergehen, wurde mit der Indiana-Klassifikation eine Einteilung erarbeitet, der die für die Prognose und damit die für die Wahl der Therapie relevante Tumormasse zugrunde liegt.

Die Indiana-Klassifikation ist nachfolgend im einzelnen dargestellt.

Minimale Tumormasse:

- 1 nur erhöhte Tumormarker
- 2 Knoten zervikal +/- retroperitonealer Tumor (nicht palpabel)
- 3 Unresektable, nicht palpable retroperitoneale Erkrankung (>3cm)
- 4 weniger als 5 Metastasen pro Lungenfeld und nicht größer als 2 cm (+/- nicht palpable abdominale Erkrankung +/- zervikale Lymphknoten)

Moderate Tumormasse:

- 5 palpabler, abdomineller Tumor ohne supradiaphragmale Manifestation
- 6 5-10 Metastasen pro Lunge, nicht größer als 3 cm oder solitäre pulmonale Manifestation größer als 2 cm (+/- nicht palpable abdominelle Lymphknoten)
mediastinale Lymphadenopathie mit weniger als 50% im intrathorakalen Durchmesser

Fortgeschrittene Tumormasse - advanced disease („bulky“):

- 7 mehr als 10 Lungenmetastasen pro Lunge. Mediastinaltumor > 50% des Thoraxdurchmessers. Multiple Lungenmetastasen, größter Durchmesser mehr als 3 cm (+/- nicht palpabler abdomineller Tumor +/- zervikale Lymphknoten)
- 8 palpable (d.h. größer als 10 cm) abdominelle Manifestation und Lungenmetastasen
- 9 hepatische, Knochen- oder ZNS-Metastasen

Die von der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) erarbeitete Klassifikation von 1995 erlaubt für die individuelle Erkrankung eine Abschätzung des Erkrankungsrisikos auf der Grundlage mehrerer prognostisch relevanter Faktoren.

Für Patienten mit nicht-seminomatösen Keimzelltumoren ergeben sich danach drei Kategorien. Es werden Patientengruppen mit guter, intermediärer und schlechter Prognose unterschieden, beim Seminom zwischen guter und intermediärer Prognose.

Einzelheiten der Klassifikation sind nachfolgend dargestellt.

IGCCCG-Klassifikation (Mead 1995)

<i>Prognose</i>	<i>Marker</i>		<i>Primärtumor</i>	<i>im</i>	<i>Extrapulmonale</i>
			<i>Mediastinum</i>		<i>Metastasen</i>
<i>Nichtseminom</i>					
gut	gut	und	nein	und	nein
intermediär	inter- mediär	und	nein	und	nein
schlecht	schlecht	oder	ja	oder	ja
<i>Seminom</i>					
gut					nein
intermediär					ja

Tab. 1

Markerklassifikation:

Gut: α -Fetoprotein (AFP) < 1000 ng/ml und

Laktatdehydrogenase (LDH) < 1,5 x Norm;

Intermediär: α -Fetoprotein 1000-10000 ng/ml oder β -humanes Choriongonatropin

(β -HCG) 1000-10000 ng/ml oder LDH 1,5-10 x Norm

Schlecht: α -Fetoprotein > 10000 ng/ml oder β -HCG > 10000 ng/ml oder

LDH > 10 x Norm

3. Das Seminom

Das Seminom ist der häufigste Tumor des Hodens. Es geht vom Keimgewebe aus. Die Zellen, aus denen sich später der Tumor entwickelt, verbleiben als solche vor ihrer weiteren Geschlechtsdifferenzierung. Aus diesem Grund kommt dieser Tumor sowohl im Hoden als auch im Ovar vor.

Von allen Hodentumoren zeichnet sich das Seminom dadurch aus, daß es nur langsam infiltrierend wächst, relativ spät lymphogen und hämatogen metastasiert, und äußerst strahlensensibel ist.

Nach Erreichen einer bestimmten Größe durchbricht der Tumor die Tunica albuginea und geht auf Samenstrang und Nebenhoden über.

Zusätzlich wird die sog. TIN (testikuläre intraepitheliale Neoplasie) beschrieben, bei der noch keine Raumforderung vorliegt. Immunhistologisch kann man dabei erhöhte Werte für die plazentare alkalischen Phosphatase (PLAP) nachweisen. Sie stellt eine obligate Präkanzerose dar und ist schon lange vor Ausbruch der Tumorkrankheit im Hoden nachweisbar. Dieser Vorläufer von Keimzelltumoren wird auch als Carcinoma in situ bezeichnet. In 2 bis 4 % der Fälle treten Hodentumore beidseitig auf, eine TIN tritt in etwa 6 % der Fälle im kontralateralen Hoden auf. Die Forderung einer Biopsie des kontralateralen Hodens bei Patienten mit einem Hodentumor wird kontrovers diskutiert. Ein Zweit-Hodentumor wird in der Regel sehr früh diagnostiziert und erfolgreich behandelt. Da TIN-Zellen sehr strahlensensibel sind, besteht die Therapie aus einer Radiotherapie mit einer Dosis von 20 Gy, die aber trotz der niedrigen Gesamtherddosis eine Infertilität zur Folge hat.

4. Metastasierung beim Seminom

Invasives Wachstum der Hodentumore in die Tunica vasculosa wird als prognostisch ungünstig angesehen (Nicolai et al., 1994). Nach Marks et al. ist beim Seminom der Anschluß des Tumors an das Blutsystem mit dem vermehrten Auftreten von Metastasen verbunden (1990).

Donohue konnte 1982 zeigen, daß bei einer Beteiligung von maximal 5 Lymphknoten bis 2 cm Größe nur die infrahiläre Lymphknotenregion der Niere betroffen ist, während bei größerer Tumorbeladung auch Lymphknoten oberhalb des Nierenstiels beteiligt sein können.

Das Seminom metastasiert nicht nur retroperitoneal, es können sich auch pulmonale und cerebrale Metastasen entwickeln.

Ein Tumordurchmesser von 6 cm scheint eine kritische Grenze darzustellen, ab der es zu einer erhöhten Metastasierungsrate kommt. Hodentumore metastasieren in der Regel lymphogen (Anger G et. al 1995).

Von den 1500 Seminomfällen des Registers und der Verbundstudie für Hodentumoren waren 49% auf den Hoden beschränkt (Stadium I), 38% der Betroffenen wiesen einen Lymphknotenbefall auf (Stadium II) und 13% Fernmetastasen (Stadium III) (Weißbach L, G Hildebrand 1984).

Rechtsseitige Hodentumore metastasieren parakaval, präkaval sowie interaortokaval von den Hilusgefäßen der Nieren bis zur Teilungsstelle der V. cava bzw. Aorta. Zusätzlich beteiligt sind die präaortale Region bis zum Abgang der A. mesenterica inferior sowie das rechte iliakale Lymphabflußgebiet.

Linksseitige Hodentumore metastasieren primär links paraaortal. Zusätzlich können Lymphknotenmetastasen präaortal oberhalb des Abgangs der A. mesenterica

inferior entwickeln. (Weißbach u. Boedefeld 1987). Eine Metastasierung in lumbale Lymphknoten ist in ca. 80% ipsilateral, in ca. 20% bilateral zu beobachten. Eine kontralaterale Metastasierung retroperitoneal von rechts nach links ist möglich, umgekehrt von links nach rechts dagegen selten anzutreffen (Anger G et al., 1995).

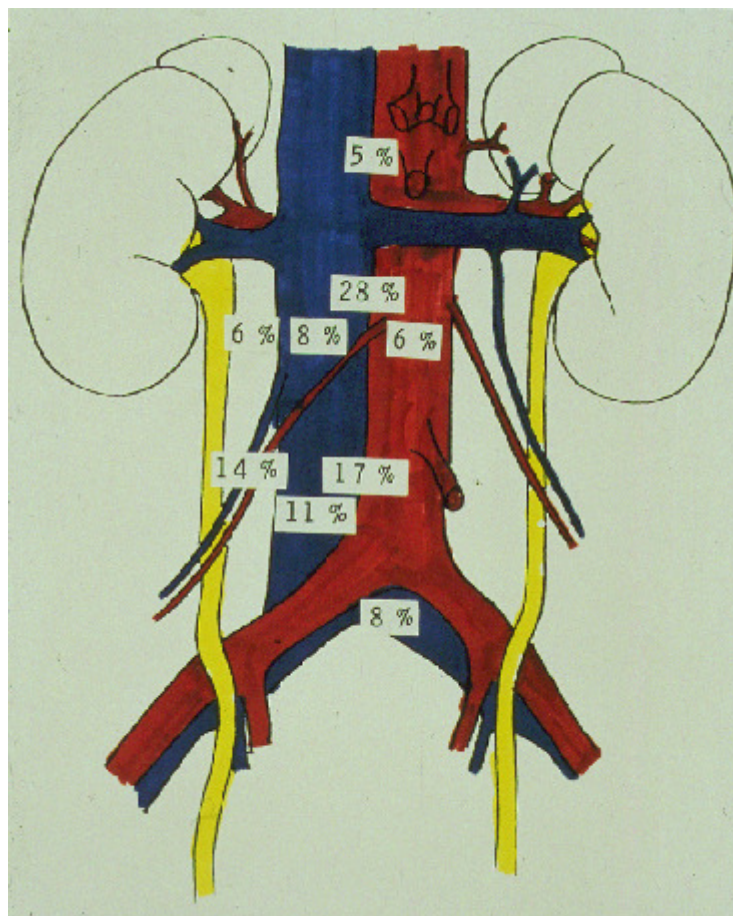


Abb. 1 Metastasierung beim rechtsseitigen Seminom
(Weissbach et al., 1987)

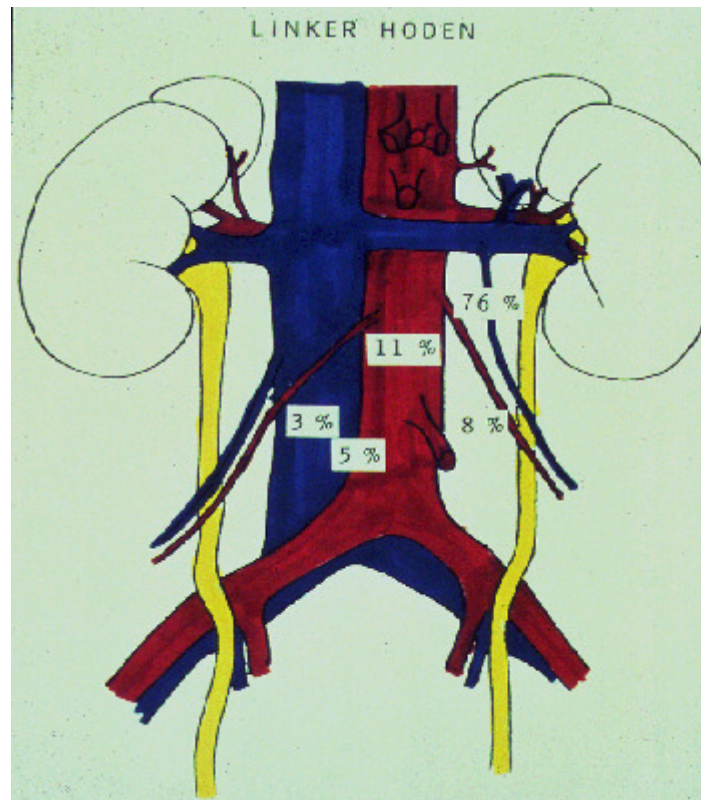


Abb. 2 Metastasierung beim linksseitigen Seminom
(Weissbach et al., 1987)

5. Anatomie des Hodens

5.1 Pathologie / Histopathologie beim Seminom

Die histopathologische Diagnose ist für die weitere Therapieplanung und für die prognostische Bewertung der Erkrankung von großer Wichtigkeit.

Das Seminom imponiert als rundlicher Tumor von derb-elastischer Konsistenz und hat aufgeschnitten eine glänzende Oberfläche.

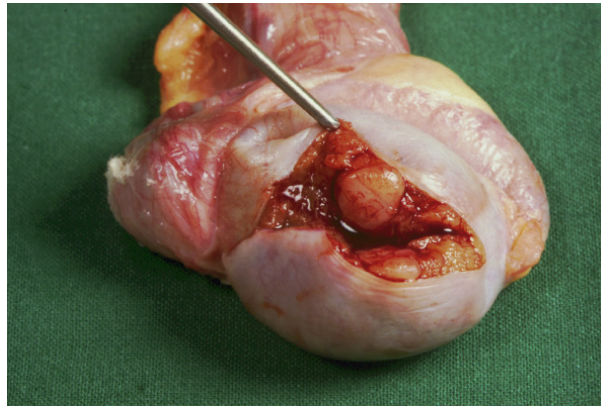


Abb.3 Operationspräparat eines nachfolgend histologisch gesicherten reinen Seminoms



Abb. 4 Operationspräparat eines nachfolgend histologisch gesicherten reinen Seminoms

Mikroskopisch unterscheidet man 3 verschiedene Typen des Seminoms :

das klassische, das spermatozytäre sowie das Seminom mit trophoblastischen Riesenzellen. Die Tumoren haben nicht nur eine unterschiedliche Morphologie, sondern sie zeigen auch ein prognostisch unterschiedliches Verhalten. Mikroskopisch besteht das klassische Seminom aus soliden Zellpaketen. Das Zytoplasma ist glykogenreich und klarzellig. Der Zellkern besteht aus 1-2

Kernkörperchen. Im umliegenden Gewebe finden sich dichte Lymphozyteninfiltrate und gelegentlich auch epitheloidzellige Granulome, die als Abwehrreaktion gegen den Tumor zu werten sind.

Das spermatozytäre Seminom ist sehr zellreich und erinnert an das bunte Zellbild der Spermatogenese. Die lymphozytäre Infiltration des Bindegewebes fehlt meist (Doerr, W, 1974).

Das β -HCG-positive Seminom liegt in 21 % der Fälle vor. Gelegentlich eingelagerte β -HCG-produzierende Riesenzellen können nach v. Hochstetter et al. (1985) zu 19,3% bei Seminomen nachgewiesen werden. Nach Mumperow und Hartmann werden im peripheren Venenblut fast immer normale β -HCG-Werte gemessen, während sie bei der Bestimmung mit Hodenvenenblut erhöht sind (1992). Die Prognose β -HCG-positiver Seminome ist umstritten; im Vergleich zu β -HCG-negativen Seminomen ändert sich die Therapiestrategie nicht (Mumperow E, Hartmann M, 1992).

6. Ätiologie und Risikofaktoren beim Seminom

Die Ätiologie des Seminoms ist unbekannt. Für die Entstehung des Seminoms werden jedoch mehrere Risikofaktoren angeschuldigt.

Als einer der Risikofaktoren gilt der Maldescensus testis. Patienten mit nicht descendiertem Hoden erkranken etwa 46 mal häufiger als Patienten ohne Maldescensus. Die größte Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung besteht bei intraabdominellem Hoden. Eine operative Korrektur schützt nicht vor dem Auftreten

der Tumorerkrankung. Auch für den kontralateralen Hoden besteht ein erhöhtes Krebsrisiko.

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen bestimmten HLA-Antigenen (Humanes Leukozyten Antigen-System) und dem Auftreten von Seminomen ist bisher nicht bewiesen (Aiginger et al., 1987; Diekmann et al., 1988; Clemm et al., 1989).

Patienten mit Anomalien des Karyotyps wie M. Klinefelter, Down-Syndrom und Marfan-Syndrom (Dexeus et al., 1988) erkrankten häufig an Hodentumoren. Pienkowska beschreibt in einer 2002 durchgeführten Studie multiple Kopien des kurzen Armes von Chromosom 12 als nicht zufällige Abnormalität, die mit testikulären Keimzelltumoren vergesellschaftet ist. Daneben können andere Anomalien wie Nierenektomie, Hypospadie, Ureter duplex, Polythelie, X-Chromosom-gekoppelte Ichthyosis und Steroidsulfatasemangel beobachtet werden (nach Pottern u. Goedert 1986). Ob Leistenhernien, Traumata, Mumpsorchitis und die Hodenatrophie Risikofaktoren für Hodentumoren darstellen, ist fraglich.

Ungeklärt ist auch, ob die Östrogeneinnahme der Mutter vor der Schwangerschaft einen zusätzlichen Risikofaktor darstellt (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut, 1997). Frühe Pubertät und exogene Hormoneinnahme (Androgene, Östrogene) werden als zusätzliche Risikofaktoren diskutiert. Zu den diskutierten maternalen Risikofaktoren zählen Menorrhagie in der Schwangerschaft, Schwangerschaftserbrechen, Frühgeburt und ein niedriges Geburtsgewicht.

Die Zunahme der Erkrankung legt ein Zusammenspiel von Umweltfaktoren nahe.

Exogene Noxen wie Benzole und Lösungsmittel, Öle, Schmierstoffe, Schwermetalle,

Pestizide, Methylbromid, Dimethylformamid, Zinkchlorid, Kadmiumchlorid, Kupfersulfat und Thallium (Schöffski et al., 1991) sollen Risikofaktoren darstellen. Möglicherweise führen auch andere exogene Einflüsse wie vermehrter pestizidfreier Düngemiteleininsatz bei Kindern von Landwirten zu einem erhöhten Hodenkrebsrisiko. Interessant sind auch Berichte über ein erhöhtes Krebsrisiko bei Feuerwehrleuten (Bates MN 1995) und von Arbeitern, die extremen Temperaturen (Zhang ZF et al., 1995) oder elektromagnetischen Strahlen (Stenlund C 1997) ausgesetzt waren. Eine familiäre Häufung von Hodentumoren wurde ebenfalls beobachtet (Weißbach 1986).

7. Symptomatologie

Die mit der Tumorentwicklung einhergehende Hodenvergrößerung fällt meist zufällig auf. Der Patient ist anfangs in der Regel beschwerdefrei. Erste Symptome können ein Ziehen in der Leiste oder im Hoden, ein Schweregefühl im Hoden und Schmerzen sein. Bei fortgeschrittenen Erkrankungen treten unspezifische auf einen Tumor hinweisende Beschwerden auf, so z.B. Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Müdigkeit.

8. Tumordiagnostik

Allgemeines diagnostisches Vorgehen

Bei Untersuchung eines Patienten mit einer Raumforderung des Skrotalinhaltes steht der Ausschluß einer malignen Erkrankung an erster Stelle.

Bei der Untersuchung sollte grundsätzlich auf Warnsymptome wie z.B. Atembeschwerden, anhaltender Hustenreiz, Heiserkeit, Appetitverlust, auffallende Gewichtsverluste, Schmerzzustände usw. geachtet werden. Nach der Befragung über die aufgeführten allgemeinen Symptome, die bei malignen Tumorerkrankungen beobachtet werden (B-Symptomatik), erfolgt die diagnostische Abklärung des Patienten.

1. körperliche Untersuchung mit Inspektion, Palpation und Auskultation der Lunge
2. Laboruntersuchungen einschließlich Tumormarker
3. Sonographie
4. Röntgenuntersuchungen
5. Computertomographie (CT)
6. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die bildgebende Diagnostik wie Sonographie und Röntgendiagnostik, sowie CT, MRT und Szintigraphie dienen der differentialdiagnostischen Abklärung der Art der Raumforderung, ihrer Ausbreitung und dem Nachweis einer eventuellen Metastasierung.

Allgemeine Diagnostik	Weiterführende Diagnostik	beweisende Diagnostik
Anamnese	Röntgenuntersuchungen	Histologie
Körperliche Untersuchung	Computertomographie (CT)	
Laboruntersuchungen einschl. Tumormarker	Magnetresonanztomographie (MRT)	
Sonographie	Positronenemissionstomographie (PET)	

Tab. 2 Diagnostik bei Tumorerkrankungen

Während bei anderen Tumoren zur Bestimmung der Gewebeart eine Probeexcision entnommen wird, verbietet sich dieses Vorgehen beim Seminom.

Entsprechend des Schemas der Tabelle 2 wird zwischen allgemeiner oder Basisdiagnostik und der weiterführenden Diagnostik unterschieden.

Zur Basisdiagnostik gehören: die körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen mit entsprechender Bestimmung der Serumkonzentrationen der Tumormarker AFP und β -HCG, die Sonographie der Skrotalorgane sowie die Röntgenuntersuchung des Thorax. Bezüglich der Bestimmung der N- und M-Kriterien des TNM-Systems ist die Computertomographie des Abdomens und Thorax unerlässlich.

Wegen höherer Kontrastauflösung und einer geringeren Struktur- und Formaflösung sind CT-Bilder zur Metastasensuche besonders geeignet, weswegen das CT-

Verfahren zur Beurteilung der Leber und retroperitonealen Lymphabflußgebietes unverzichtbar geworden ist. Ein Nachteil dieses Verfahren ist, daß es die Beurteilung der Lymphknotenstruktur nicht zuläßt.

Erhöhte Serumwerte für Tumormarker bei gesunden Personen sprechen nicht unbedingt für eine Tumorerkrankung. So können beispielsweise bei degenerativen oder entzündlichen Erkrankungen, aber auch bei Rauchern erhöhte Werte gemessen werden (Oette K 1993, Anger G, 1995) .

Erhöhte Aufmerksamkeit ist jedoch im Verlauf der Tumorerkrankungen beim Anstieg der Tumormarker im Vergleich zu Voruntersuchungen oder aber bei einem von Anfang an drastisch erhöhten Wert geboten.

Schon seit einigen Jahren wird die Positronenemissionstomographie (PET) als ein funktionelles bildgebendes Verfahren in der Tumordiagnostik eingesetzt. Nach intravenöser Injektion von [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glukose (FDG) kann dessen intrazelluläre Aufnahme in normalem und pathologisch verändertem Gewebe semiquantitativ bestimmt werden. Seit Anfang der 1980er Jahre konnte damit nachgewiesen werden, daß verschiedene Tumoren verstärkt FDG aufnehmen. Die Erfassung von Primärtumoren und deren Metastasen sowie von Tumorrezidiven konnte damit erreicht werden (Beaney RP 1984). Die FDG-Positronenemissionstomographie ist eine sehr sensitive, aber wenig spezifische Untersuchungsmethode. Deswegen sollten zur Befundinterpretation stets die Computertomographie und die Serumkonzentrationen der Tumormarker herangezogen werden. (Müller-Mattheis, V 2001).

9. Einsatz etablierter Tumormarker bei malignen Erkrankungen

AFP und β -HCG sind die wichtigsten Tumormarker bei der Diagnose von Hodentumoren. Beim Seminom haben diese Tumormarker einen begrenzten Stellenwert, reine Seminome produzieren kein AFP. Bei β -HCG-positiven Seminomen hat dieser Tumormarker als Verlaufsparemeter Bedeutung, weil der Anstieg der Serumkonzentration dieses Tumormarkers sehr frühzeitig eine Progression signalisiert. Kurzfristige Anstiege von HCG und AFP unter Chemotherapie sind in der Regel durch Tumornekrosen bedingt und kein Zeichen einer Progression. Hohe initiale β -HCG-Spiegel signalisieren unabhängig von anderen Parametern eine schlechte Prognose, was bei der Therapieplanung beachtet werden muß.

Patienten, bei denen der Pathologe die Diagnose eines reinen Seminoms erhoben hat, bei denen aber gleichzeitig eine AFP-Erhöhung vorliegt, stellen klinisch ein besonderes Problem dar, wenn es sich um das Vorliegen eines Mischtumors handelt, der im Primärtumor nicht nachweisbar ist, aber nicht selten in einer Metastase zu finden ist.

Vor Behandlungsbeginn sind zur späteren Verlaufskontrolle mehrere Tumormarkerbestimmungen durchzuführen.

Ein postoperatives Ansteigen der Tumormarker spricht für ein Wiederauftreten des Tumors. Wishnow et al. (1989) sowie Allhoff et al. (1991) beschreiben in einer Studie erhöhte β -HCG bzw. AFP-Serumkonzentrationen als prognostisch ungünstiges Zeichen.

Die diagnostische Bedeutung der PLAP wird gegenwärtig in mehreren Studien untersucht. Sie scheint bei TIN, die charakteristischerweise Plazentare alkalische

Phosphatase (PLAP) exprimieren, von klinischem Wert zu sein. Zwar erfüllt die plazentare alkalische Phosphatase (PLAP) möglicherweise eine gewisse Funktion als Verlaufsparemeter, eine Rate falsch-positiver Erhöhungen von etwa 20% bei Rauchern schränkt die Spezifität des Tests jedoch erheblich ein. Die Sensitivität wird derzeit mit bis zu 90% angegeben (Weissbach et al., 1997).

Eine gewisse Bedeutung hat auch die Bestimmung der Laktatdehydrogenase (LDH) erlangt. Die LDH ist vor allem bei fortgeschrittenen Stadien des Hodenkarzinoms pathologisch erhöht. Ihre Spezifität ist gering, da erhöhte Spiegel bei vielen nicht-malignen Erkrankungen und bei geringer anderweitiger Gewebsschädigung gefunden werden. Dennoch kann die LDH in der Tumornachsorge bei ansonsten Marker-negativen Seminomen und aber auch Nichtseminomen hilfreich sein und eine Persistenz oder ein Rezidiv eines Tumors unter Therapie signalisieren (Albers P, KP Dieckman 1998). Manche Autoren sehen auch in initialen LDH-Erhöhungen in Verbindung mit HCG einen unabhängigen Prognosefaktor. Das Isoenzym LDH 1, häufig bei Keimzelltumoren erhöht, ist spezifischer als die Gesamt-LDH und wird möglicherweise in Zukunft mehr zu beachten sein. Erhöhte Spiegel können auch bei normaler Gesamt-LDH gefunden werden. Die vorliegenden Befunde rechtfertigen aber noch keinen generellen Einsatz dieses Markers (Clemm 1991).

β-HCG

Das Choriongonadotropin ist ein Glykoprotein-Hormon. Bei Keimzelltumoren des Hodens und Ovars findet man erhöhte Werte im Serum. Da die Keimzelltumoren häufig aus unterschiedlichen Tumoranteilen zusammengesetzt sind, werden folgende Beobachtungen gemacht:

- Beim reinen Choriokarzinom: β -HCG stets positiv und AFP negativ.
- Beim endodermalen Sinustumor: AFP stets positiv und β -HCG negativ.
- Beim reinen Seminom: Immer AFP-negativ und überwiegend β -HCG-negativ.
- Bei gemischtzelligen bzw. Kombinationstumoren sind je nach Tumorzusammensetzung unter Umständen ca. 50% AFP-positiv und etwa 50% β -HCG-positiv. Bei bis zu 78% solcher Fälle sind beide Marker positiv. Dieses Verhältnis kann sich je nach Tumoranteilen bei Mischtumoren verschieben.

AFP

Das Glykoprotein AFP (Alpha-1-Fetoprotein) wird in der fetalen Leber produziert. Nachweisbar wird es ab der 4. Schwangerschaftswoche im Serum.

AFP ist beim Erwachsenen im Serum nicht zu finden. Bei bestimmten Tumorarten, die Anteile embryonaler Gewebe besitzen, kann die AFP-Produktion wieder einsetzen, so daß dieses Glykoprotein im Serum Erwachsener nachweisbar und als Tumormarker zu verwenden ist. Pathologische Werte liegen ab 20 ng/ml vor.

Besondere Bedeutung kommt dem AFP aber auch bei der Verlaufsbeobachtung primärer Leberkarzinome zu. Bei ca. 95% aller Hodentumorpatienten liegen pathologische Werte vor. 68,5% der Patienten zeigen AFP-Werte über 1000 ng/ml, 40% sogar über 10000 ng/ml. Bei Mamma-, Bronchial- und kolorektalen Karzinomen werden ebenfalls erhöhte Werte für AFP gefunden, jedoch selten Meßdaten über 100 ng/ml und fast nie über 500 ng/ml. Sinken die Werte des AFP-Spiegels nach therapeutischen Eingriffen in den normalen Bereich ab, stellt dies einen Hinweis für eine erfolgreiche Therapie dar. Ein Wiederanstieg deutet auf ein lokales Tumorrezidiv oder eine Metastasierung hin.

AFP besitzt einen hohen klinischen Wert bei nicht-seminomatösen Keimzelltumoren. Bei 70% der Betroffenen mit einem nicht-seminomatösen Keimzelltumor findet man erhöhte AFP-Werte, während beim reinen Seminom der AFP-Spiegel nie erhöht ist. Deswegen kann die AFP-Bestimmung bei der Abgrenzung von seminomatösen und nicht-seminomatösen Keimzelltumoren von Hilfe sein. Konstant erhöhte Markerwerte nach der Operation können auf einen Residualtumor hinweisen; ein Rezidiv muß bei Anstieg der Werte vermutet werden.

10. Therapie

Die Therapie der Hodentumoren umfaßt operative Maßnahmen, Chemotherapie und die Strahlenbehandlung.

Nach Kenntnis der Tumorart und -ausdehnung entscheidet sich, ob weitere therapeutische Maßnahmen indiziert sind und welche Maßnahmen zur Anwendung kommen müssen. Inzwischen wurden von verschiedenen wissenschaftlichen Fachgesellschaften Leitlinien zur Therapie der Keimzelltumoren entwickelt. Danach ergeben sich auf der Grundlage der Luganoklassifikation für die seminomatösen Hodentumoren folgende in Tabelle 3 zusammengestellte Empfehlungen.

Maßnahme	Stadium I	Stadium II			Stadium III
		A	B	C/D	
initiale Therapie					
Orchiektomie	+++	+++	+++	+++	+++
Surveillance	Nur wenn Patient Strahlentherapie oder Carboplatintherapie ablehnt				
adjuvante Strahlentherapie	26 GY	30 Gy	36 Gy	--	--
Primäre Chemotherapie	--	--	--	3xPEB oder 4xPE	3xPEB oder 4xPE
sekundäre RPLA	--	--	--	Wenn Residualtumor im größten Durchmesser mehr als 3 cm beträgt	Wenn Residualtumor im größten Durchmesser mehr als 3 cm beträgt
adjuvante Chemotherapie	Carboplatin *				
Rezidivrate	2 bis 12%	bis 11%	bis 18%	bis 40%	
Heilungsrate	95-100%	94%	94%		
Sekundärtherapie bei Tumorrezidiv					
sekundäre Chemotherapie	3xPEB	3xPEB	3xPEB	Salvage-Chemotherapie Hochdosischchemotherapie mit Stammzelltransplantation*	
* wird derzeit in klinischen Studien überprüft					

Tab. 3 Stadienadaptierte (Lugano) Therapie der seminomatösen Hodentumoren
(Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) für den Bereich Urologie)

10.1 Operative Therapie des Seminoms

Die erste therapeutische Maßnahme in der Behandlung des Seminoms besteht in der Entfernung des Primärtumors unter Vollnarkose. Dazu wird der befallene Hoden über eine inguinale Inzision entfernt und gegebenenfalls in der gleichen Operation eine Probe aus dem gegenüberliegenden Hoden entnommen. Die inguinale Orchiektomie stellt die wichtigste diagnostische und zugleich therapeutische Maßnahme für den Primärtumor dar.

Bei Tumorinfiltration der Skrotalwand ist eine radikale Semikastration indiziert. Diese umfaßt eine totale Entfernung des Skrotalinhaltes inclusive der betroffenen Skrotalhälfte.

10.2 Chemotherapie beim Seminom

In den Fällen, in denen eine generalisierte Disseminierung der Erkrankung zu vermuten ist (Stadium IIC-IV), erweist sich die Chemotherapie als äußerst effektiv. Laut Bokemeyer et al. (2000) befinden sich ca. 5-10% der Patienten mit einem Seminom im fortgeschrittenen Tumorstadium mit Lymphknotenmetastasen oberhalb des Zwerchfells und/oder mit Organmetastasen .

Der Einsatz der Polychemotherapie hat zu einer wesentlichen Abnahme der Mortalität beigetragen. Die Chemotherapie wird in diesen Fällen beim Seminom nach Entfernung des Primärtumors adjuvant eingesetzt. Bei Patienten mit großer Tumormasse und bei symptomatischen Patienten, die z.B. eine Einschränkung der Lungenfunktion aufgrund von Lungenmetastasen haben, erfolgt die Chemotherapie

noch vor der Entfernung des Primärtumors.

Die derzeitige Behandlung folgt dem sog. PEB-Schema. Es handelt sich dabei um eine Kombination aus Cisplatin, Etoposid und Bleomycin. Inzwischen sind verschiedene andere cisplatinhaltige Kombinationen erfolgreich eingesetzt worden, unter anderem unter Einschluß von Ifosfamid.

Eine solche cisplatinhaltige Kombinationstherapie ist hocheffektiv. Damit werden in ca. 90% der Fälle Remissionen erreicht. (Clemm C, Bokemeyer C 1998; Clemm C et al., 1998; Culine S et al., 1998; Schmoll HJ 1994; Ravi R et al., 1999).

In mehreren Studien wurde geprüft, ob mit einer Carboplatintherapie ähnliche Behandlungsergebnisse zu erreichen sind wie mit der Kombinationstherapie (PEB). In einer 1992 von Horwich und in einer weiteren 1993 von Schmoll et al. durchgeführten Studie zeigte sich, daß die Rezidivrate nach einer alleinigen Carboplatinmonotherapie höher lag im Vergleich zur Behandlung mit einer cisplatinhaltigen Kombinationstherapie .

Unterschiedliche Meinungen bestehen auch darüber, wieviele Zyklen Chemotherapie verabreicht werden müssen.

Nach Chemotherapie ist eine erneute Evaluation des Patienten zwingend indiziert, da in 40-50% der Fälle bei Patienten mit ausgedehnter Metastasierung nach abgeschlossener Chemotherapie verbliebene Raumforderungen nachgewiesen werden können. In 10% dieser Fälle enthält diese Raumforderung vitalen Tumor. In den anderen Fällen finden sich nur zystische Veränderungen und Nekrosen. Ungeklärt ist, ob in Anbetracht dieser Erkenntnis nach Chemotherapie eine operative Entfernung solcher Raumforderungen indiziert ist. Bisherige Erfahrungen über sekundäre Interventionen beim Seminom zeigen, daß persistierendes vitales

Tumorgewebe sehr selten beobachtet wird. Ab einer Tumorgröße von 3 cm Durchmesser scheint eine kritische Grenze erreicht zu sein (Herr et al., 1997 und Ravi et al., 1999). In dieser Situation wird die operative Exploration und Extirpation empfohlen. Damit stellt die RLA (retroperitoneale Lymphadenektomie) bei der seminomatösen Hodentumorerkrankung eine sehr seltene operative Maßnahme dar. Wenn auf die operative Sanierung von fraglichem residualem Tumorgewebe verzichtet wird, ist dringend eine engmaschige Nachuntersuchung vorgeschrieben, die vor allem in den ersten beiden Jahren nach Therapie im Abstand von drei Monaten erfolgen sollte.

Weiterhin wird empfohlen, Patienten mit fortgeschrittenen seminomatösen Tumoren nicht primär zu bestrahlen, sondern ab einer Lymphknotengröße von 5 cm primär einer Chemotherapie zuzuführen. Die dazu vorliegenden Daten belegen eine schlechtere Prognose bei ausgedehnt vorbestrahlten Patienten (Clemm C et al., 1986; Donohue 1987). Insgesamt kann gesagt werden, daß heute im fortgeschrittenen Stadium des Seminoms mit der Polychemotherapie eine sehr wirksame Therapieform verfügbar ist. Eine Remissionsrate bis zu 90% kann damit erreicht werden, jedoch ist sie mit einer erheblichen Toxizität verbunden.

10.3 Bestrahlungstherapie beim Seminom

Der Operation schließt sich beim Seminom im Stadium I die infradiaphragmale Bestrahlung an. Da es sich bei Seminomen um äußerst strahlensensible Tumoren handelt, die in der Regel in frühen Stadien diagnostiziert werden, stellt bei ca. 90% der Patienten mit Seminom die prophylaktische postoperative Strahlentherapie die

Therapie der Wahl dar. Mit ihr sind Heilungsraten bis nahezu 100% zu erzielen. Damit werden eventuell vorhandene retroperitoneale Mikrometastasen, die mit den verfügbaren Untersuchungsverfahren nicht erfaßt werden, vernichtet.

Die durchschnittliche Dosis beträgt ca. 30 Gy. Das Bestrahlungsfeld schließt die lumbalen und ipsilateralen iliakalen Lymphknoten ein. Im Stadium II A/B werden die Lymphabflußgebiete sowie der Iliakalbereich beidseits unter Einbeziehung der paraaortalen und paracavalen Lymphabflußgebiete bestrahlt.

Kommt es nach einer Bestrahlung des retroperitonealen Lymphknotenabflußgebietes zu einem Rezidiv, wird die Chance auf eine Heilung durch die vorausgegangenen Bestrahlungsbehandlungen nicht kompromittiert. Allerdings stellen eine erfolglose Radio- und/oder Chemotherapie einen prognostisch schlechten Befund dar. Loehrer et al. (1987) und Pizzocaro (1986) et al. konnten bei Patienten mit ausgedehnter Vorbestrahlung in nur 25 bzw. 28% der Fälle komplette Remissionen erzielen.

11. Ergebnisse

11.1 Altersverteilung

Diese Arbeit stützt sich auf die Behandlungs- und Verlaufsdaten von 58 Patienten, die an der Urologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wegen eines reinen Seminoms behandelt wurden.

Der in der Literatur angegebene Altersgipfel bei Hodentumoren für nicht-seminomatöse Tumore liegt bei ca. 28 Jahren, der für Seminome bei ca. 37 Jahren.

Die Verteilung der Patienten mit Seminom ist entsprechend ihrem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in Tabelle 4 und Abbildung 4 wiedergegeben.

<i>Altersgruppe</i>	<i>15-20</i>	<i>21-25</i>	<i>26-30</i>	<i>31-35</i>	<i>36-40</i>	<i>41-45</i>	<i>46-50</i>	<i>51-55</i>	<i>56-60</i>	<i>61-65</i>	<i>66-70</i>
Anzahl der Patienten	0	7	10	11	7	13	3	5	1	1	0
%	0	14	16	18	12	23	5	9	2	2	0

Tab. 4 Altersverteilung bei 58 Patienten mit Seminom

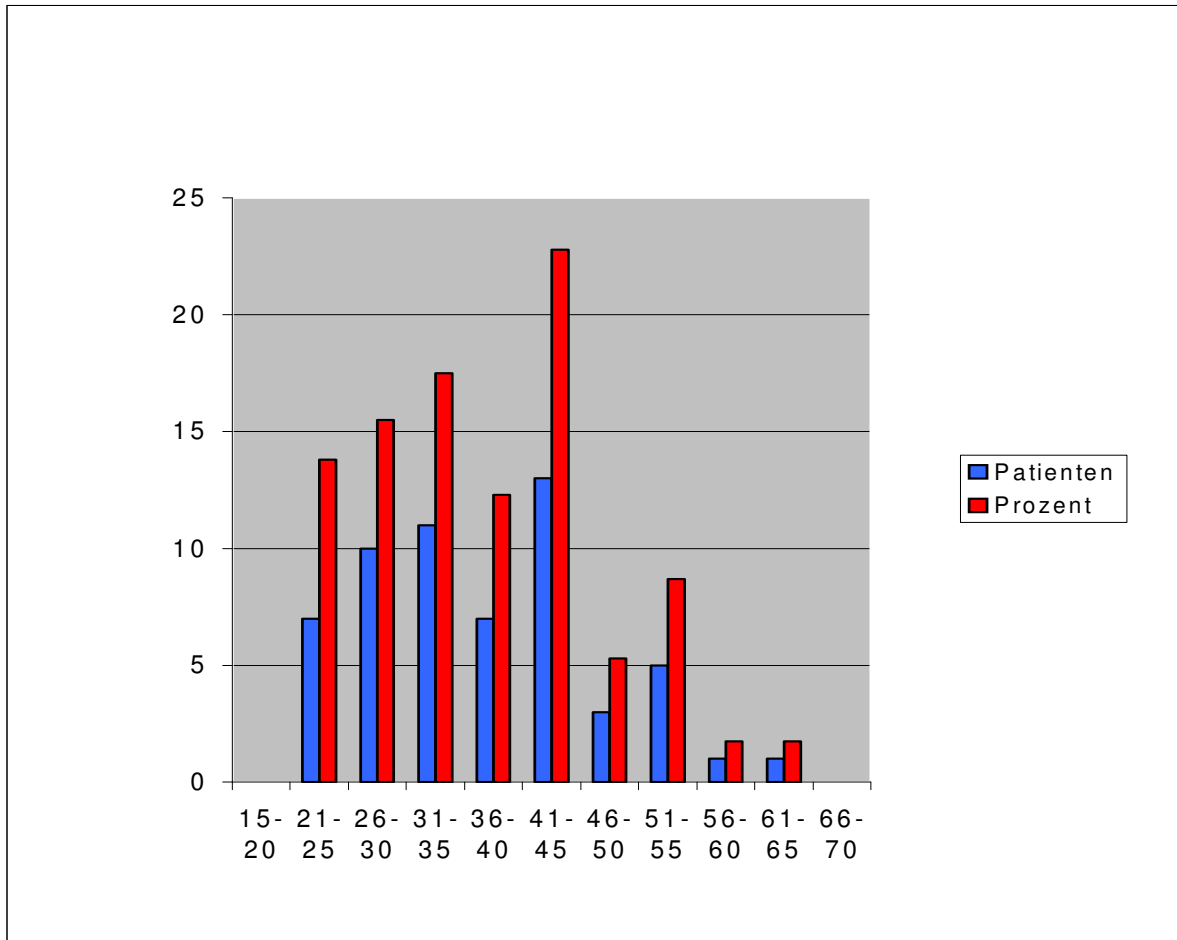


Abb. 4 Altersverteilung bei 58 Patienten mit einem Seminom

Dargestellt ist die jeweilige Anzahl der Patienten in den einzelnen Altersgruppen sowie die entsprechenden Prozentzahlen bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten.

Mehr als die Hälfte der Patienten war jünger als 40 Jahre. Der Erkrankungsgipfel lag bei ca. 37 Jahren.

11.2 Symptomatologie

Zu Anfang der Erkrankung ist der Patient meist beschwerdefrei. Es erschien deshalb von besonderer Wichtigkeit zu eruieren, welche Krankheitssymptome bei den untersuchten Patienten zur Diagnose der Erkrankung geführt haben.

Die erhobenen Daten sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Symptome	Hoden- vergrößerung	Hoden- verhärtung	Schmerzen	Konsistenz- veränderung	Ziehen in der Leiste
Anzahl der Patienten	33	11	6	5	4
%	56,9	19	10,3	8	6,9

Symptome	Oberbauch- schmerz	Gewichts- abnahme	Schwere/ Druckgefühl	Müdigkeit	keine Beschwerden
Anzahl der Patienten	1	1	2	1	7
%	1,7	1,7	3,2	1,7	12,1

Tab. 5 Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnose

Neben den absoluten Zahlen zur Häufigkeit der Symptome der angegebenen Krankheitssymptome sind die entsprechenden Prozentzahlen aufgeführt.

Wie der Tabelle 5 zu entnehmen ist, werden als Erstsymptome Hodenvergrößerung, Hodenverhärtung, Hodenschmerzen, Konsistenzveränderung eines Hodens, Ziehen in der Leiste, Schwere- oder Druckgefühl im Skrotalbereich, Oberbauchschmerzen, Gewichtsabnahme und Müdigkeit angegeben.

Bei ein und demselben Patienten lagen dabei unter Umständen mehrere Symptome vor. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, führte eine Hodenvergrößerung zum Aufsuchen des Arztes. Hodenverhärtungen wurden bei 19% der Fälle angegeben. Allgemeinsymptome, wie sie bei Tumorerkrankungen in der Regel häufig zu finden sind, z.B. Gewichtsabnahme und vermehrte Müdigkeit, wurden nur in jeweils 1, 7% der Fälle angegeben. Bei 12,1% lagen zum Zeitpunkt der Entdeckung der Krankheit keine Symptome vor. Die Erkrankung wurde zufällig, z.B. bei Routineuntersuchungen oder bei Untersuchungen infolge anderer Erkrankungen, z.B. bei der Abklärung eines Diabetes mellitus, festgestellt. Damit lag die Zahl der Patienten, die zu Krankheitsbeginn keinerlei Beschwerden aufwiesen, höher als die Anzahl der Patienten, die Schmerzen zum Arzt geführt hatte.

Bei dem Patienten, bei dem Oberbauchschmerzen als führendes Krankheitssymptom genannt wurden, lagen retroperitoneale Lymphknotenmetastasen vor.

11.3 Tumorlokalisation

In der Regel tritt das Seminom einseitig auf. Bei einem der untersuchten Patienten (Nr. 22 K.J.), bei dem zunächst linksseitig ein Seminom aufgetreten war und entsprechend behandelt wurde, entwickelte sich 4 Jahre später ein rechtsseitiges β -HCG-positives Seminom.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle (Tab.6) zusammengefaßt.

<i>Lokalisation</i>	<i>rechts</i>	<i>links</i>	<i>retroperitoneal</i>	<i>gesamt</i>
Anzahl der Patienten	32	25	1	58
%	55,2	43,1	1,7	100

Tab. 6 Tumorlokalisation

Wie aus Tabelle 3 erkennbar, entwickelte sich bei 55,2% der untersuchten Patienten der Tumor im rechten Hoden. In 43,1% war der linke Hoden befallen. Der Befall des rechten Hodens wurde häufiger beobachtet. Bei einem Patienten (= 1,7%) lag ein primär retroperitoneales Seminom vor.

11.4 Zeitintervall zwischen erstmaliger Registrierung einer Veränderung des Hodens bzw. eines Symptoms und operativer Entfernung des Tumors.

Wegen der subjektiv teils unterschiedlich empfundenen Wertigkeit der Symptome, die zur Entdeckung der Tumorkrankheit führten, erschien es wichtig, das Zeitintervall zwischen erstmaligem Bemerken einer Symptomatologie bzw. einer Veränderung des Hodens und des Zeitpunktes der operativen Entfernung des Tumors zu ermitteln. Die erhobenen Daten sind in der folgenden Tabelle mit dazugehöriger Graphik aufgeführt.

<i>Tage</i>	<i>0 - 30</i>	<i>31-90</i>	<i>91-180</i>	<i>181-270</i>	<i>271-360</i>	<i>> 360</i>
Anzahl der Patienten	33	8	7	3	4	3
%	56,9	13,8	12	5,2	6,9	5,2

Tab.7 Zeitintervall in Tagen zwischen erstmaliger Registrierung einer Veränderung des Hodens bzw. eines Symptoms und operativer Entfernung des Tumors bei 58 Patienten

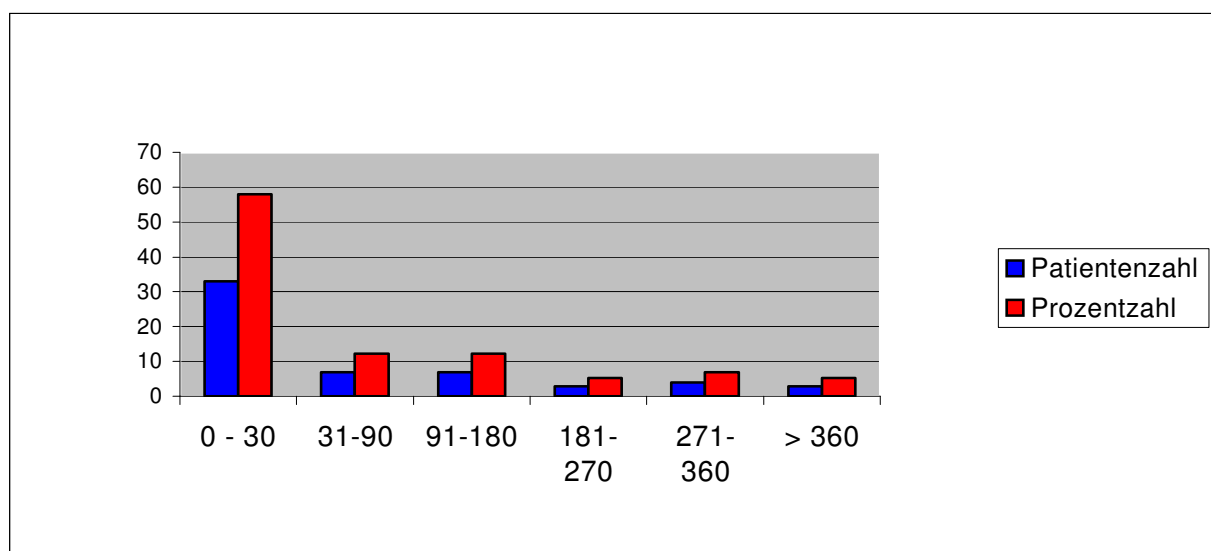


Abb. 5 Zeitintervall in Tagen zwischen erstmaliger Registrierung einer Veränderung des Hodens bzw. eines Symptoms und operativer Entfernung des Tumors bei 58 Patienten

Über die Hälfte der Patienten (56,9%) wurde innerhalb von 30 Tagen nach Auftreten des Erstsymbols der Therapie zugeführt. Innerhalb der nächsten 2 Monate waren es rund 14%. Nur bei 3 Patienten lag die Zeit bis zur Orchiektomie bei über 3 Jahren.

11.5 Krankenhausaufenthaltsdauer

Die Krankenhausaufenthaltsdauer bei der primären Orchiectomie betrug im Schnitt 14,3 Tage. Die kürzeste Verweildauer betrug 4 Tage, die längste 19 Tage. Bei 7 Patienten erfolgte zusätzlich eine Lymphadenektomie, wobei der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt 21 (20,9) Tage betrug. Hier betrug die kürzeste Verweildauer 12 Tage, die längste 25 Tage. Bei einem Patienten erfolgte vor der Orchiectomie eine diagnostische Hodenbiopsie mit dem Ziel der Klärung einer Infertilität. Als Zufallsbefund wurde dabei ein Seminom diagnostiziert. Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 3 Tage. Bei einem weiteren Patienten erfolgte ca. eine Woche nach der Orchiectomie eine Skrotalfachrevision wegen einer Granulombildung im Bereich der Narbe. Hier betrug die Krankenhausaufenthaltsdauer 14 Tage.

11.6 Raucher und Nichtraucher

Da von einigen Autoren ein Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und dem Auftreten eines Seminoms diskutiert wird, wurde bei den untersuchten Patienten auch das in den Krankenakten dokumentierte Rauchverhalten untersucht.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle mit Angabe der Prozentzahlen aufgeführt (Tab. 8).

<i>Rauchverhalten</i>	<i>Zigaretten</i>	<i>Pfeife</i>	<i>Nichtraucher</i>
Anzahl der Patienten	26	1	31
%	44,8	1,7	53,5

Tab. 8 Rauchverhalten der am Seminom erkrankten Patienten

Ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Seminommanifestation war nicht zu eruieren.

11.7 Tumorstadienverteilung

Die Verteilung der Patienten entsprechend der Lugano-Tumorklassifikation ist in Tabelle 9 dargestellt.

<i>Tumorstadium</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>Keine Zuordnung</i>
Anzahl der Patienten	37	8	5	8
%	63,8	13,8	8,6	13,8

Tab. 9 Patientenverteilung entsprechend der Lugano-Tumorklassifikation

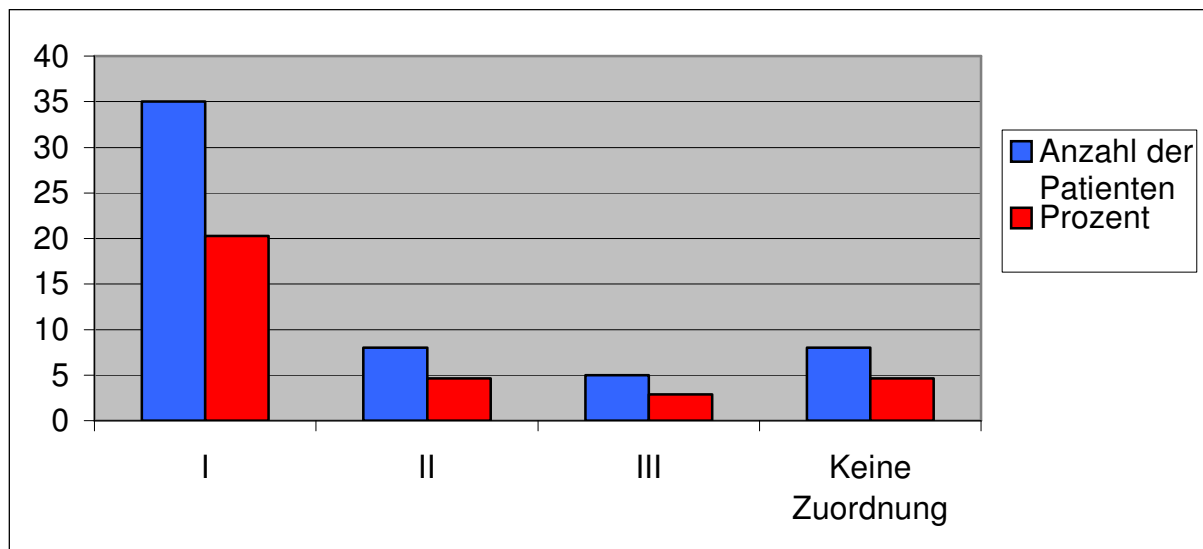


Abb. 6 Verteilung der Patienten nach der Tumorstadieneinteilung nach Lugano

Die Einteilung der Patienten entsprechend dem pathologischen pT-Stadium ist in Tabelle 10 dargestellt.

<i>p-Tumorstadium</i>	<i>pT0</i>	<i>pT1</i>	<i>pT2</i>	<i>pT3</i>
Anzahl der Patienten	1	35	14	8
%	1,7	60,3	24,2	13,8

Tab. 10 Verteilung des pT-Tumorstadiums

In 60,3% wurde ein pT1-Tumorstadium diagnostiziert. In 24,2% lag ein pT2, in 13,8% ein pT3-Tumorstadium vor.

Die Verteilung des pN-Stadiums ist in Tabelle 11 dargestellt.

<i>pN-Tumorstadium</i>	<i>pN0</i>	<i>pN1</i>	<i>pN2</i>	<i>pN3</i>	<i>pNx</i>
Anzahl der Patienten	41	6	1	5	5
%	70,7	10,4	1,7	8,6	8,6

Tab. 11 Verteilung des pN-Tumorstadiums

Bei rund 70% der Patienten fand sich histologisch und radiologisch keine Lymphknotenbeteiligung. In 10,4% der Fälle lag ein Stadium pN1, in 1,7 % der Fälle ein Stadium pN2 und in 8,6% ein Stadium pN3 vor.

Die Verteilung der Patienten entsprechend des M-Tumorstadiums ist in Tabelle 12 dargestellt.

<i>M-Tumorstadium</i>	<i>M0</i>	<i>M1</i>	<i>Mx</i>
Anzahl der Patienten	52	3	3
%	89,6	5,2	5,2

Tab.12 Verteilung des M-Tumorstadiums

Die Mehrzahl der Patienten befand sich im Tumorstadium M0. In 5,2% der Fälle lagen keine histologischen oder radiologischen Informationen zu einem Stadium vor.

11.8 Mortalität

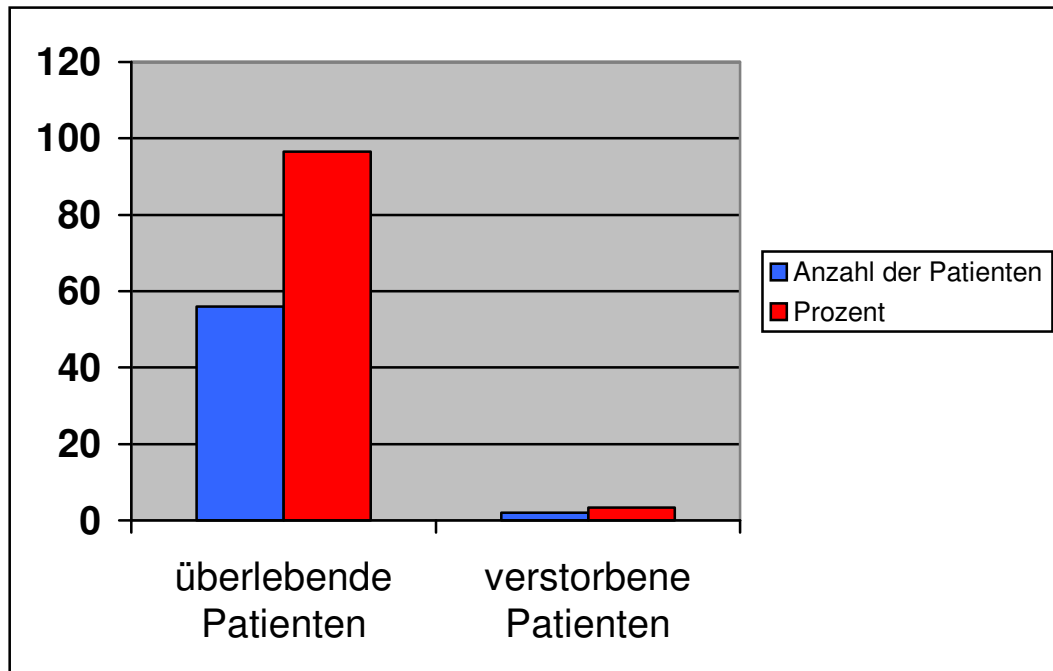


Abb. 7 Mortalität

Von den 58 nachbeobachteten Patienten sind 2 (3,4%) verstorben. (Patient S.D. Nr. 47 nach einem Zeitraum von 4,5 Monaten und Patient Nr. 23 K.D. nach 4 Wochen).

11.9 Therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit Seminom

Die bei den untersuchten Patienten nach operativer Entfernung des Primärtumors zusätzlich angewandten therapeutischen Maßnahmen sind in Tabelle 13 dargestellt.

Therapie bei Seminomen nach operativer Entfernung des Primärtumors				
	Bestrahlungstherapie	Chemotherapie	Kombinierte Bestrahlungs- und Chemotherapie	wait and see
Anzahl der Patienten	41	11	3	3
%	70,7	19,0	5,1	5,1

Tab. 13 Therapie bei Seminomen nach operativer Entfernung des Primärtumors

Fast Dreiviertel der Patienten wurden postoperativ prophylaktisch oder als adjuvante Maßnahme bestrahlt. Bei 3 Patienten wurde eine kombinierte Bestrahlungs- und Chemotherapie durchgeführt. Ebenfalls bei 3 Patienten wurde eine Wait-and-see-Strategie angewendet.

Bei 12% aller Patienten (7 Patienten) war eine Folgeoperation im Sinne einer radikalen Lymphadenektomie durchgeführt worden.

Chemotherapie	PEB-Schema	VEB-Schema	Therapieschema nach Einhorn
Anzahl der Patienten	11	1	2
%	78,6	7,1	14,3

Tab. 14 Verteilung der Chemotherapieschemata

11 Patienten erhielten eine Polychemotherapie nach dem PEB-Schema (Cisplatin, Etoposid und Bleomycin). Ein Patient wurde mit Vinblastin, Etoposid und Bleomycin, 2 Patienten nach dem Therapieschema nach Einhorn behandelt (Bleomycin, Vinblastin, Cisplatin).

In diesem Patientengut fand sich keine Monotherapie mit Carboplatin.

Die unterschiedliche Anzahl an Chemotherapiekursen ist in folgender Tabelle mit zugehöriger Abbildung aufgeschlüsselt.

<i>Anzahl der Kurse</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>5</i>
Anzahl der Patienten	1	3	6	4
%	7,1	21,4	42,9	28,6

Tab.15 Anzahl der Chemotherapiekurse

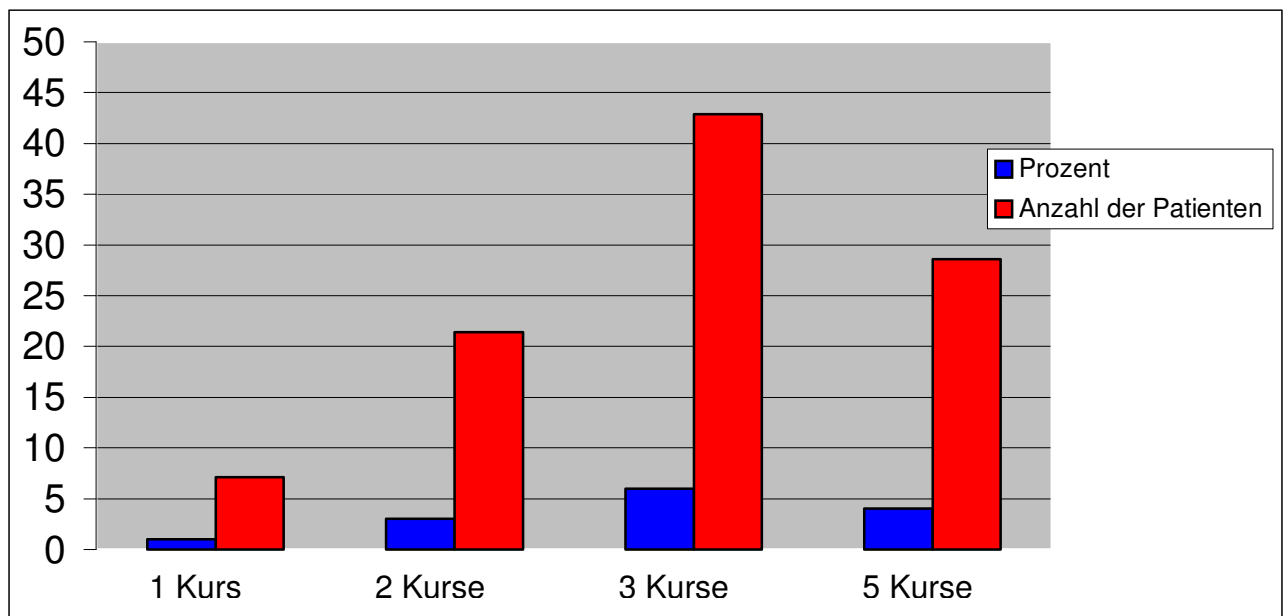


Abb. 8 Anzahl der Chemotherapiekurse

Die Mehrzahl der Patienten erhielt 3 Chemotherapiekurse. Lediglich bei 1 Patienten wurde nur ein Kurs durchgeführt.

Im folgenden wurde untersucht, welche Therapien bei den einzelnen Tumorstadien zur Anwendung kamen. Die Ergebnisse sind in den folgenden Graphiken und Tabellen dargestellt.

Da bei drei Patienten sowohl eine Bestrahlungs- als auch Chemotherapie durchgeführt worden war, reduziert sich die Zahl der Patienten, die einer alleinigen Bestrahlung zugeführt worden war auf 41. Bei 11 Patienten wurde nach inguinaler Orchiektomie eine reine Chemotherapie durchgeführt. In die Gruppe Kombinationstherapie wurden auch die Patienten aufgenommen, bei denen im Verlauf eine Folgeoperation notwendig wurde.

Kombinationsschema			Anzahl der Patienten %	
Bestrahlungstherapie	Chemotherapie	RLA *	2	3,4
Bestrahlungstherapie	Chemotherapie		1	1,7
Bestrahlungstherapie		RLA	1	1,7
	Chemotherapie	RLA	4	6,8
			8	3,6

Tab. 16 Kombinationstherapie der Patienten mit seminomatösem Tumor

* RLA: retroperitoneale Lymphknotenadenektomie

Bei 4 Patienten erfolgte zunächst eine Chemotherapie gefolgt von einer radikalen Lymphknotendisektion. Die Chemotherapie erfolgte präoperativ zur Verkleinerung der Tumormasse. Bei den übrigen Patienten ging die Bestrahlungstherapie der Chemotherapie voran.

Tabelle 17 zeigt die durchgeführte Bestrahlungstherapie in Zuordnung zu den Tumorstadien.

<i>pT-Tumorstadium mit Bestrahlungstherapie</i>	<i>pT0</i>	<i>pT1</i>	<i>pT2</i>	<i>pT3</i>
Anzahl der Patienten	0	28	11	2
%	0	68	26,8	4,9

Tab. 17 pT-Tumorstadium und Bestrahlungstherapie

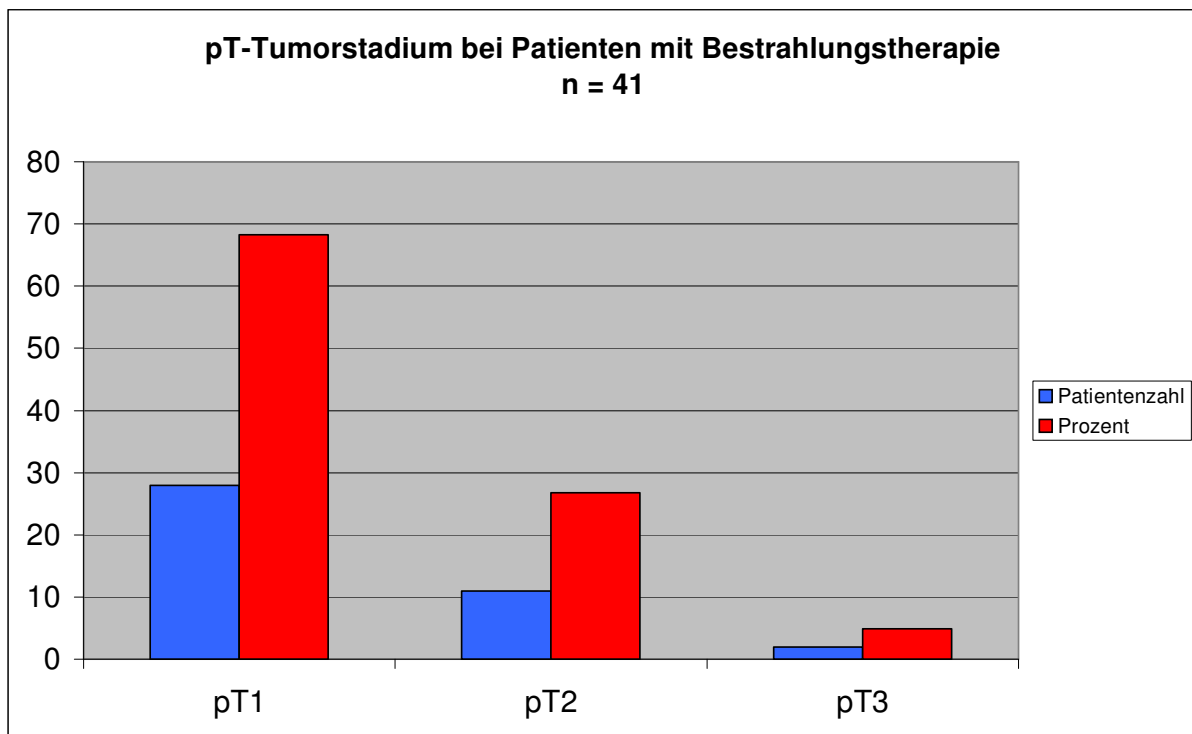


Abb. 9 pT-Tumorstadium bei Patienten mit Bestrahlungstherapie

Rund 2/3 der Patienten, die einer Bestrahlungstherapie zugeführt wurden, befand sich im Tumorstadium pT1. 26,8 % waren dem Stadium pT2, 4,9% dem Stadium pT3 zuzuordnen.

Verteilung des pT-Tumorstadiums mit adjuvanter Chemotherapie

Folgende Tabelle zeigt die pT-Tumorstadienverteilung mit alleiniger Chemotherapie.

<i>pT-Tumorstadium</i>	<i>pT1</i>	<i>pT2</i>	<i>pT3</i>
Anzahl der Patienten	2	5	4
%	18,2	45,4	36

Tab. 18 pT-Tumorstadiumverteilung mit Chemotherapie

2 der Patienten, die einer Chemotherapie (in diesen Fällen nach dem PEB-Schema) zugeführt wurden, befanden sich im Tumorstadium pT1. 45,4 % waren dem Stadium pT2, 36% dem Stadium pT3 zuzuordnen.

pT-Tumorstadien mit einer adjuvanten Bestrahlungs- und Chemotherapie.

<i>pT-Tumorstadium</i>	<i>pT1</i>	<i>pT2</i>	<i>pT3</i>
Anzahl der Patienten	2	2	4
%	25	25	50

Tab. 19 pT-Tumorstadien mit einer adjuvanten Bestrahlungs- und Chemotherapie

Je ein Viertel der Patienten befand sich im Stadium pT1 bzw. pT2, die Hälfte der Patienten war dem Stadium pT3 zuzuordnen. Der Übersicht wegen ist die Stadienverteilung für Patienten mit adjuvanter Bestrahlungs- und Chemotherapie gesondert in einer eigenen Tabelle oben aufgeführt.

Im weiteren sind die pN-Tumorstadien mit Bestrahlungstherapie nach operativer Entfernung des Primärtumors dargestellt.

pN-Tumorstadium	pN0	pN1	pN2	pN3	pNx
Anzahl der Patienten	32	4	0	1	4
%	78	9,8	0	2,4	9,8

Tab. 20 pN-Tumorstadien mit Bestrahlungstherapie

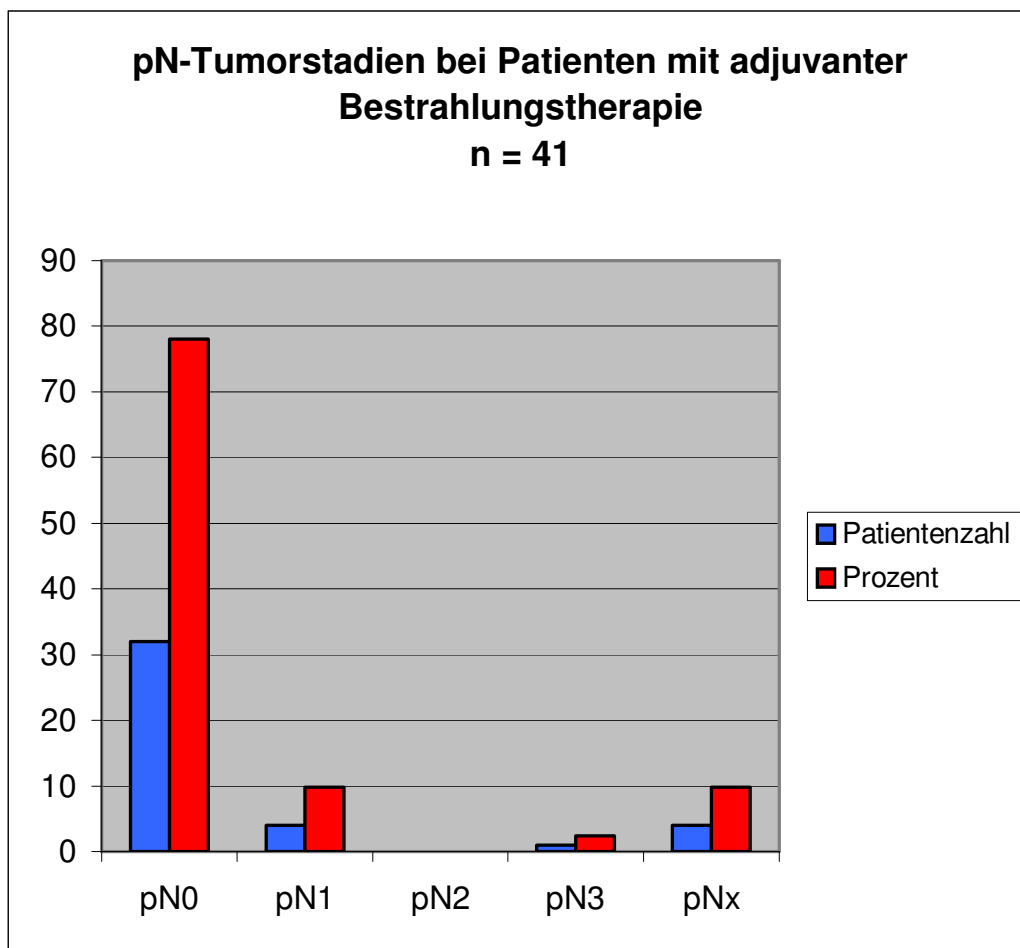


Abb. 10 pN-Tumorstadien bei Patienten mit Bestrahlungstherapie

Ein Großteil der Patienten befand sich im Tumorstadium pN0 und wurde damit prophylaktisch bestrahlt. Nur ein geringer Anteil wurde wegen klinisch nachgewiesener vergrößerter Lymphknoten bestrahlt.

Im folgenden werden die N-Tumorstadien der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie beschrieben.

pN-Tumorstadium	pN0	pN1	pN2	pN3	pNx
Anzahl der behandelten Patienten	4	3	0	3	1
%	36,4	27,3	0	27,3	9
Gesamtanzahl der Patienten	41	6	1	5	5

Tab. 21 pN-Tumorstadien der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie

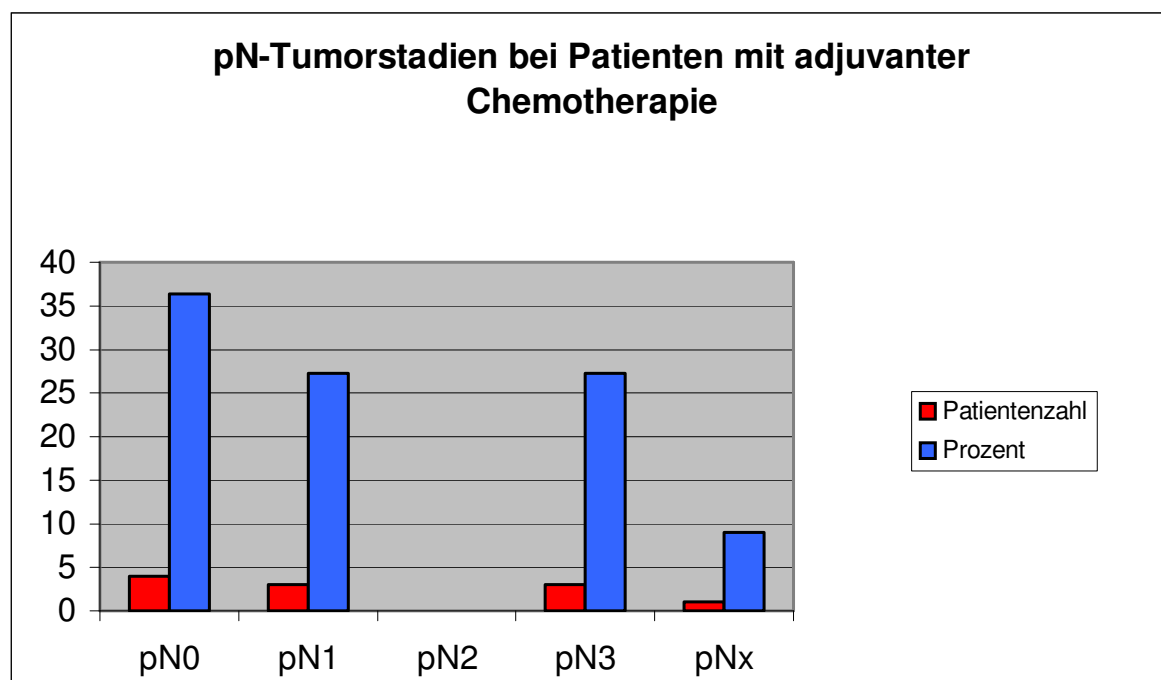


Abb. 11 pN-Tumorstadien der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie ist bei 36,4% der Patienten, die einer solchen Therapie zugeführt wurden, im Stadium pN0 erfolgt. Je 27,3% dieser Patienten waren dem Stadium N1 bzw. N3 zuzuordnen. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten im Tumorstadium pN0 (41 Patienten) waren dies 9,75%. Im Tumorstadium

pN1 waren dies - ebenfalls bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten – 50% (6 Patienten). Dem Tumorstadium pN2 waren keine Patienten zuzuordnen. Im Tumorstadium pN3 waren es bezogen auf die Gesamtzahl von 5 Patienten 3 (60%). Im Tumorstadium pN_x war dies 1 Patient von insgesamt 5 Patienten (20%).

Im folgenden wird der Lymphknotenstatus bei Patienten mit Kombinationstherapie bestehend aus Chemo- und Bestrahlungstherapie nach operativer Entfernung des Primärtumors dargestellt.

<i>pN-Tumorstadium</i>	<i>pN0</i>	<i>pN1</i>	<i>pN2</i>	<i>pN3</i>	<i>pNx</i>
Anzahl der Patienten	3	0	0	4	1
%	37,5	0	0	50	12,5
Gesamtanzahl der Patienten	41	6	1	5	5

Tab. 22 pN-Tumorstadien bei Patienten mit Kombinationstherapie

Bei der Hälfte der Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten haben, lag ein Lymphknotenbefall entsprechend dem Stadium pN3 vor. Bei fast 40% war ein Lymphknotentumorstadium N0 diagnostiziert worden.

In der folgenden Tabelle und Abbildung werden die M-Tumorstadien für Patienten mit adjuvanter Bestrahlungstherapie dargestellt.

<i>M-Tumorstadium</i>	<i>M0</i>	<i>M1</i>	<i>Mx</i>
Anzahl der Patienten	40	0	1
%	97,5	0	2,5
Gesamtanzahl der Patienten	52	3	3

Tab. 23 M-Tumorstadien bei Patienten mit adjuvanter Bestrahlungstherapie

Fast alle Patienten mit Bestrahlungstherapie waren dem M-Tumorstadium M0 zuzuordnen.

Im folgenden sind die Patienten mit dem entsprechenden M-Tumorstadium mit Chemotherapie nach operativer Versorgung dargestellt.

<i>M-Tumorstadium</i>	<i>M0</i>	<i>M1</i>	<i>Mx</i>
Anzahl der Patienten	7	2	2
%	63,6	18,2	18,2
Gesamtanzahl der Patienten	52	3	3

Tab. 24 M-Tumorstadium bei Patienten mit Chemotherapie

Fast 2/3 der Patienten mit Chemotherapie befanden sich im Tumorstadium M0, 18,3% waren dem Stadium M1 zuzuordnen.

In der folgenden Tabelle und Abbildung werden die M-Tumorstadien mit Kombinationstherapie nach operativer Entfernung des Primärtumors dargestellt.

<i>M-Tumorstadium</i>	<i>M0</i>	<i>M1</i>	<i>Mx</i>
Anzahl der Patienten	7	1	0
%	87,5	12,5	0
Gesamtanzahl der Patienten	52	3	3

Tab. 25 M-Tumorstadien bei Patienten mit Kombinationstherapie

Von insgesamt 8 Patienten lag in einem Fall eine ausgedehnte Metastasierung vor.

12. Tumormarker bei Diagnosestellung und im Verlauf

Nachfolgend werden die Konzentrationen der Tumormarker bei Diagnosestellung und im Verlauf tabellarisch und graphisch dargestellt.

In dem untersuchten Krankengut wurden die Werte von α -Fetoprotein und β -HCG ermittelt. Die Richtgrößen der Normalwerte waren :

α -Fetoprotein: < 6,2 μ g/l

β -HCG: < 5 mU/l

Die Nachbeobachtungsintervalle waren ab dem Zeitpunkt der Orchiektomie 1-3 Monate, 3-6 Monate, 6-12 Monate und > 1 Jahr. Zu den Zeitintervallen lagen nicht bei allen untersuchten Patienten entsprechende Daten vor, so daß die Anzahl der Patienten in den einzelnen Zeitintervallen unterschiedlich sind.

	<i>AFP</i> <i>n = 54</i>		<i>β-HCG</i> <i>n = 56</i>	
	<i>normal</i>	<i>erhöht</i>	<i>normal</i>	<i>erhöht</i>
Anzahl der Patienten	46	8	47	9
%	85,2	14,8	83,9	16,1

Tab. 26 Konzentration der Tumormarker bei Diagnosestellung

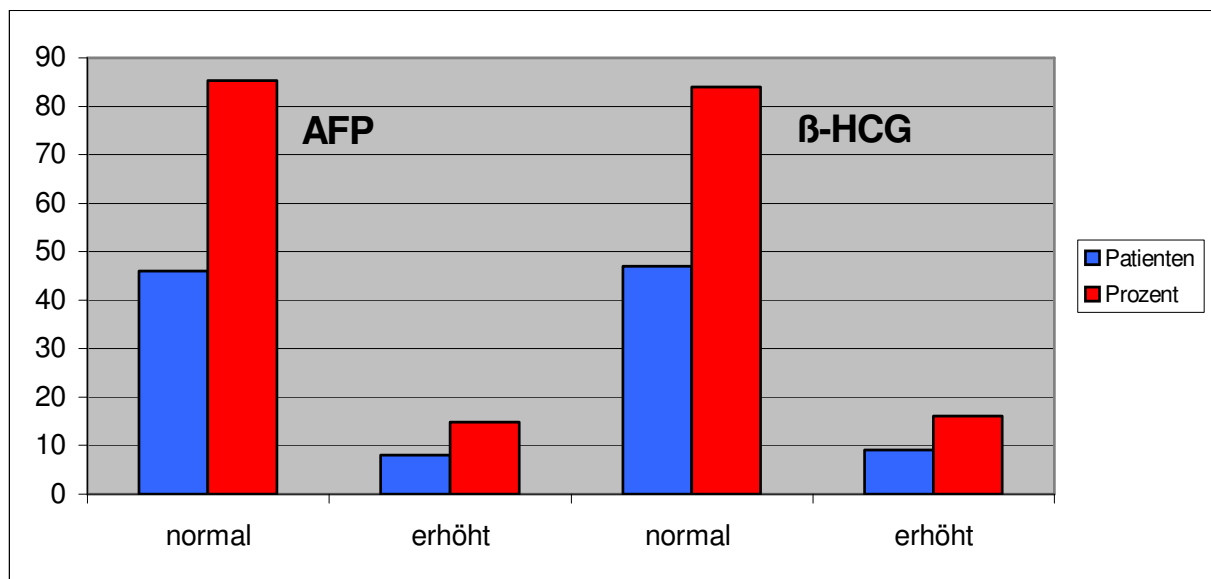


Abb. 12 Konzentration der Tumormarker bei Diagnosestellung

Bei Diagnosestellung waren Alfafetoprotein bei 8 Patienten (14,8%) , β-HCG bei 9 Patienten (16,1%) erhöht.

Besonders auffallend waren die erhöhten Werte für AFP bei 14,8% der Patienten, die histologisch ein reines Seminom aufwiesen. Deswegen wurde das Rauchverhalten bei diesen Patienten untersucht.

<i>AFP-Erhöhung bei Diagnosestellung bei 8 Patienten</i>	<i>Raucher</i>	<i>Nichtraucher</i>
Anzahl der Patienten	4	4
%	7,4	7,4

Tab. 27 AFP-Erhöhung und Rauchverhalten

<i>Patient</i>	<i>AFP-Serumkonzentration</i> (Normwert < 6,2 µg/l)
14(HT)	6,3
19(KF)	7,0
30(MH)	7,3
38(PF)	11,0
40(RD)	20,0
43(SG)	7,5
44(SR)	7,8
58(ZR)	328

Tab.28 AFP-Erhöhung bei Rauchern, die an einem reinen Seminom erkrankt sind

Von den Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhöhte AFP-Spiegel aufwiesen, waren die Hälfte Raucher.

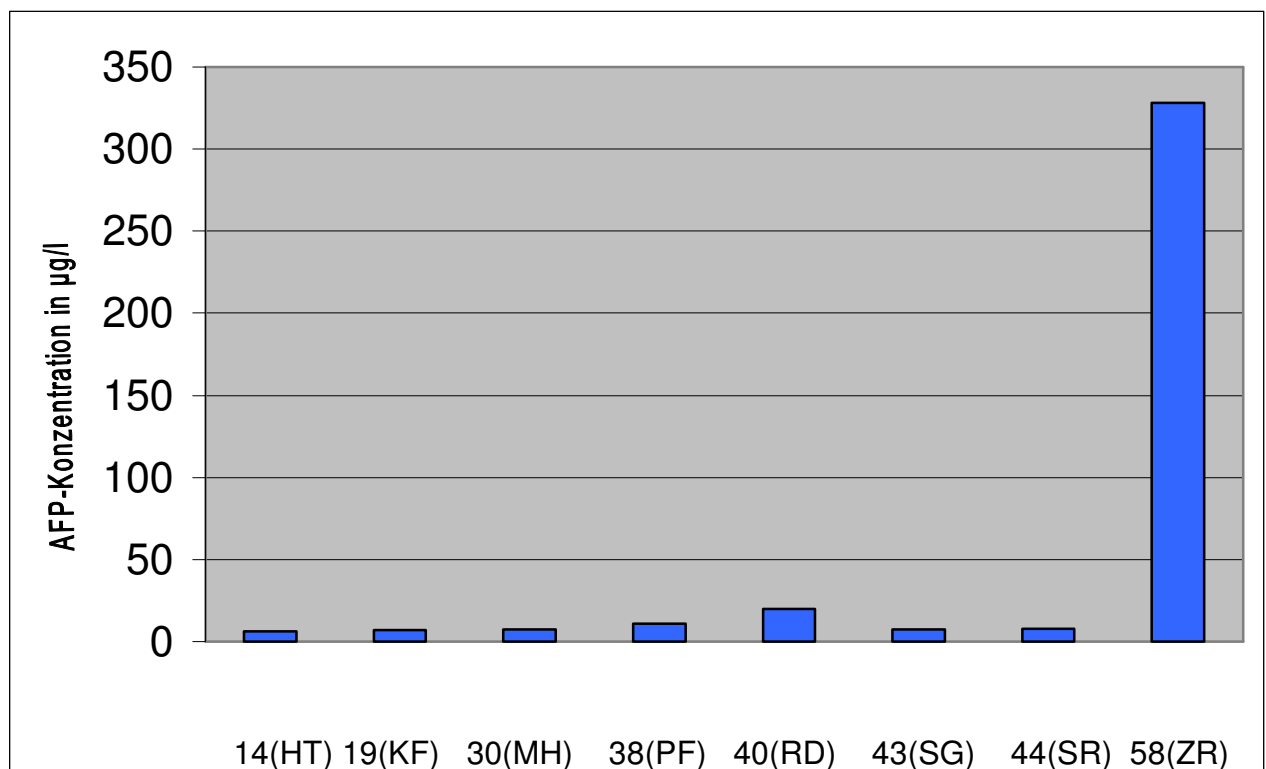


Abb. 13 erhöhte AFP-Serumkonzentration bei Diagnosestellung bei 8 Patienten

Dargestellt sind die erhöhten AFP-Serumkonzentrationen bei Diagnosestellung. Bei diesen Patienten lag histologisch ein reines Seminom vor. Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit sanken alle Spiegel wieder in den Normbereich.

Die Patienten, bei denen ein erhöhter β -HCG-Wert bei Diagnosestellung vorlag, sind in der folgenden Tabelle gesondert aufgeführt. Die entsprechenden Tumorstadien und Therapieschemata sind einander zugeordnet.

<i>Patient</i>	<i>β-HCG-Serumkonzentration (μU/l)</i>	<i>Tumorstadium</i>	<i>Therapieschema</i>
02 (B.P.)	5	pT3N0M0	Chemotherapie
14 (H.T.)	5	pT1N0M0	Bestrahlung
17 (H.H.)	5,2	retrop. Seminom, N3M0	Chemotherapie, sek. Lymphadenektomie
19 (K.F.)	5	pT3N3M0	Chemotherapie, sek. Lymphadenektomie
22 (K.J.)	5	pT3N1M0	Bestrahlung
33 (M.R.)	6,6	pT1N3M0	Chemotherapie
35 (O.J.)	5	pT1N1M0	Bestrahlung
38 (P.F.)	8,1	pT1N0M0	Bestrahlung
57 (W.P.)	5	pT1NxM0	Bestrahlung

Tab. 29 Tumorstadium und Therapieschema bei Patienten mit erhöhten β -HCG-Serumwerten bei Diagnosestellung

Nachbeobach- tungszeit	β-HCG- Serumkonzentration		Patienten- zahl von 58	AFP- Serumkonzentration		Patienten- zahl von 58
	normal	erhöht		normal	erhöht	
1-3 Monate	40 (93%)	3 (7%)	43	38 (90,5%)	4 (9,5%)	42
3-6 Monate	27 (96,4%)	1 (3,6%)	28	25 (89,3%)	3 (10,7%)	28
6-12 Monate	43 (100%)	0 (0%)	43	37 (86%)	6 (14%)	42
> 12 Monate	40 (95,2%)	2 (4,8%)	42	36 (85,7%)	6 (14,3%)	42

Tab. 30 β-HCG- und AFP-Serumkonzentration im Verlauf der

Nachbeobachtungszeit mit Anzahl der jeweils untersuchten Patienten

Bei 9,5% der Patienten wurden in der Nachbeobachtungszeit 1-3 Monate noch erhöhte Alfafetoproteinwerte gemessen. 7% der Patienten hatten einen erhöhten β-HCG-Spiegel. Nach 3 bis 6 Monaten war der Anteil der Patienten mit erhöhtem Alfafetoprotein praktisch gleich geblieben (10,6%). Nach einem Zeitraum länger als 1 Jahr konnten bei 14,3 % der Patienten noch erhöhte AFP-Meßwerte bestimmt werden. Diese Laborwerte befanden sich im Bereich zwischen 6,1 und 8,0 µg/ml. Sofern Daten über die weitere Nachsorge vorlagen, normalisierten sich alle erhöhten AFP-Werte spätestens nach 3 Jahren, und keiner dieser Patienten erlitt ein Rezidiv. Erhöhte β-HCG-Werte wurden nur noch in 3,6% der untersuchten Patienten gefunden. Bei einem dieser Patienten war wegen mangelnder Nachsorgedaten nicht zu verfolgen, wann die Normalisierung der β-HCG-Werte eingetreten war. Bei den restlichen Patienten war spätestens nach 3,5 Jahren eine Normalisierung der erhöhten Laborparameter beobachtet worden.

<i>Patient</i>	<i>β-HCG-HCG- Serumkonzentration (U/l)</i>	<i>Tumorstadium</i>	<i>Therapie</i>
22 (KJ)	14,8	pT3N1M0	Bestrahlung
27 (LG)	6,2	pT1N0M0	Bestrahlung

Tab.31 Patienten mit erhöhter β-HCG-Serumkonzentration nach 12 Monaten
Nachbeobachtungszeit

Zwei Patienten fielen mit einem erhöhten β-HCG-Spiegel im Intervall > 12 Monate auf. Bei Patient 27 (LG) wurden in der weiteren Nachbeobachtungszeit nur noch normale Serumkonzentrationen gemessen. Die übrigen Nachsorgeuntersuchungen ergaben zu keiner Zeit einen pathologischen Befund.

Patient 22 (KJ) hat die Bestrahlungstherapie wegen Übelkeit und später auch die Nachsorge abgebrochen. Hier wurden ebenfalls keine weiteren pathologischen Befunde erhoben, und die folgenden β-HCG-Serumspiegel normalisierten sich im Laufe eines Jahres ebenso.

13. Dauer der Nachbeobachtung

In der folgenden Tabelle und der zugehörigen Graphik sind die Nachsorgezeiten der Patienten in Monaten aufgegliedert.

	1-3	3-6	6-9	9-12	12-24	24-36	3-5	5-8	> 8
	<i>Monate</i>	<i>Monate</i>	<i>Monate</i>	<i>Monate</i>	<i>Monate</i>	<i>Monate</i>	<i>Jahre</i>	<i>Jahre</i>	<i>Jahre</i>
Anzahl der Patienten	10	3	5	3	9	5	11	8	4
Prozent	17,2	5,2	8,6	5,2	15,5	8,6	19	13,8	6,8

Tab. 32 Dauer der Nachsorge bei 58 Patienten

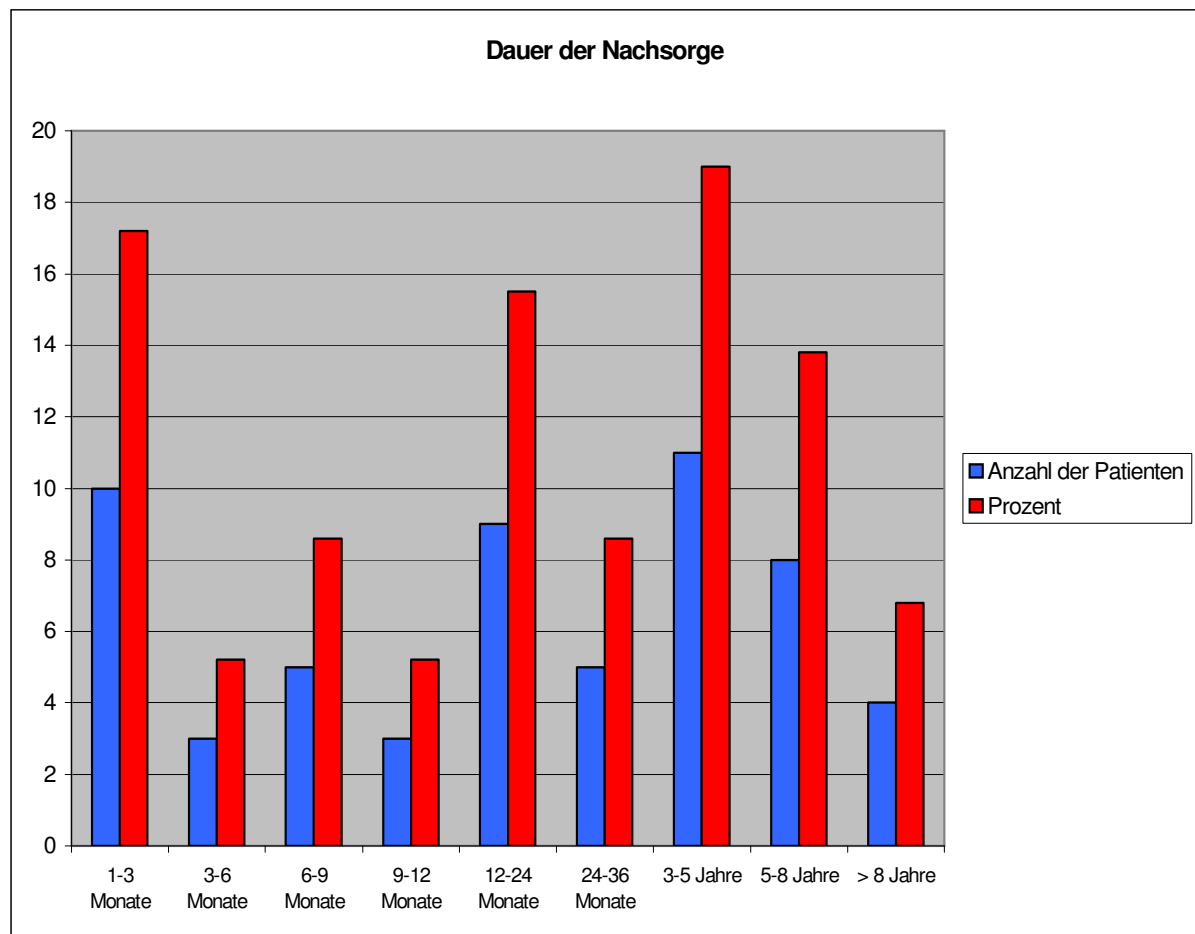


Abb. 14 Dauer der Nachsorge bei 58 Patienten

Bei den meisten Patienten lag die Nachsorgedauer im Intervall 1-3 Monate, 12-24 Monate und 3-5 Jahre vom Zeitpunkt der Orchiektomie an gerechnet. 4 Patienten haben sich offensichtlich dauerhaft nachsorgen lassen.

14. Nachsorgeergebnisse

14.1 körperliche Untersuchung

Von Interesse ist auch, welche Untersuchungen zur Anwendung kamen.

Die Anzahl der körperlichen Untersuchungen mit den zugehörigen Prozentzahlen sind in folgender Tabelle und Abbildung dargestellt.

	<i>bis 3 Monate</i>	<i>nach 3-6 Monaten</i>	<i>nach 6-12 Monaten</i>	<i>nach 1-2 Jahren</i>
Anzahl der körperlichen Untersuchungen	20	9	42	68
Prozent	8	3,6	16,8	27,2

	<i>nach 2-3 Jahren</i>	<i>nach 3-4 Jahren</i>	<i>nach 4-5 Jahren</i>	<i>länger als 5 Jahre</i>
Anzahl der körperlichen Untersuchungen	37	30	17	27
Prozent	14,8	12	6,8	10,8

Tab. 33 Anzahl der körperlichen Untersuchungen pro Zeitintervall

bei 46 von 58 Patienten

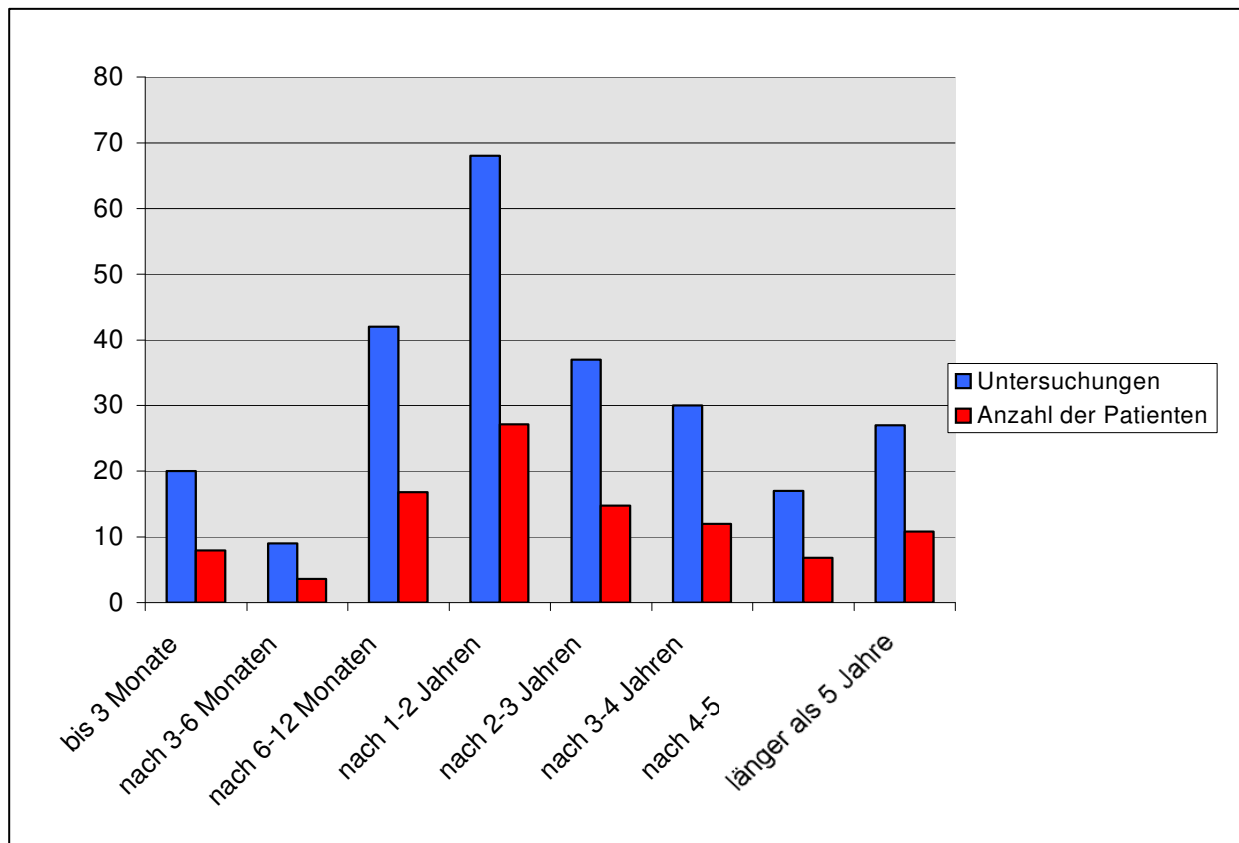


Abb. 15 körperliche Untersuchung im Rahmen der Nachsorge
bei 46 von 58 Patienten

Die körperliche Untersuchung umfaßte eine Palpation der Hoden, der inguinalen Lymphknoten und des Abdomens.

Die Mehrzahl der Patienten ließen sich innerhalb des Zeitintervalls von 1-2 Jahren nachuntersuchen. Danach nimmt die Beteiligung an der Nachsorge ab und steigt nach einem Intervall von 5 Jahren wieder an.

	1-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate	1-2 Jahre	2-3 Jahre	3-4 Jahre	4-5 Jahre	> 5 Jahre
körperliche Untersuchungen / Patient	0,56	0,31	0,72	0,98	0,77	0,51	0,17	0,46
Tumormarkerbestimmung / Patient	0,89	0,41	0,93	1,2	0,84	0,68	0,18	0,93
Sonographie des Abdomens / Patient	0,39	0,2	0,84	1	0,91	0,55	0,48	0,65
Röntgen-Thorax / Patient	0,17	0,18	0,63	0,72	0,5	0,27	0,32	0,32
CT-Abdomen / Patient	0,18	0,15	0,37	0,39	0,29	0,34	0,17	0,27
CT-Thorax / Patient	0,068	0,13	0,2	0,13	0,08	0,05	0,01	0,03

Tab. 34 Anzahl der Untersuchungen pro Patient

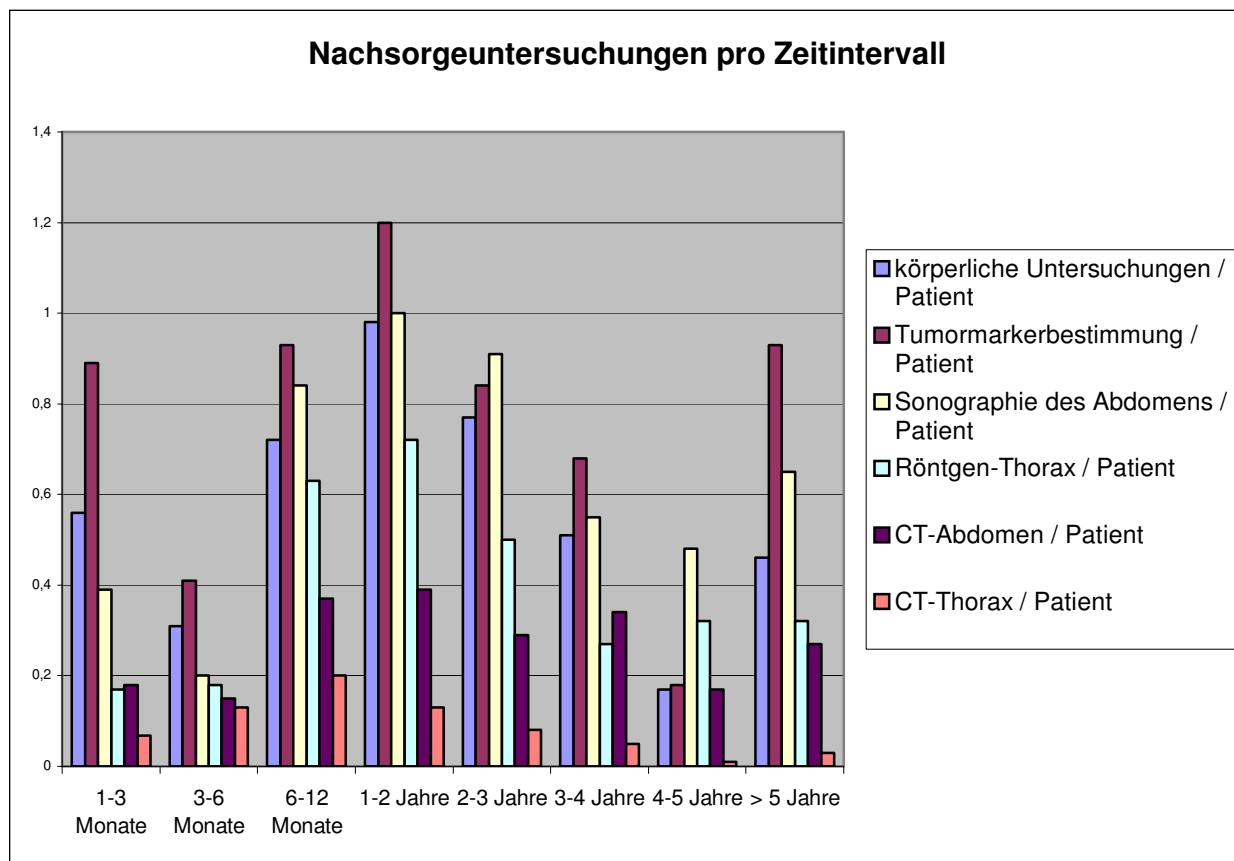


Abb. 16 Nachsorgeuntersuchungen pro Zeitintervall

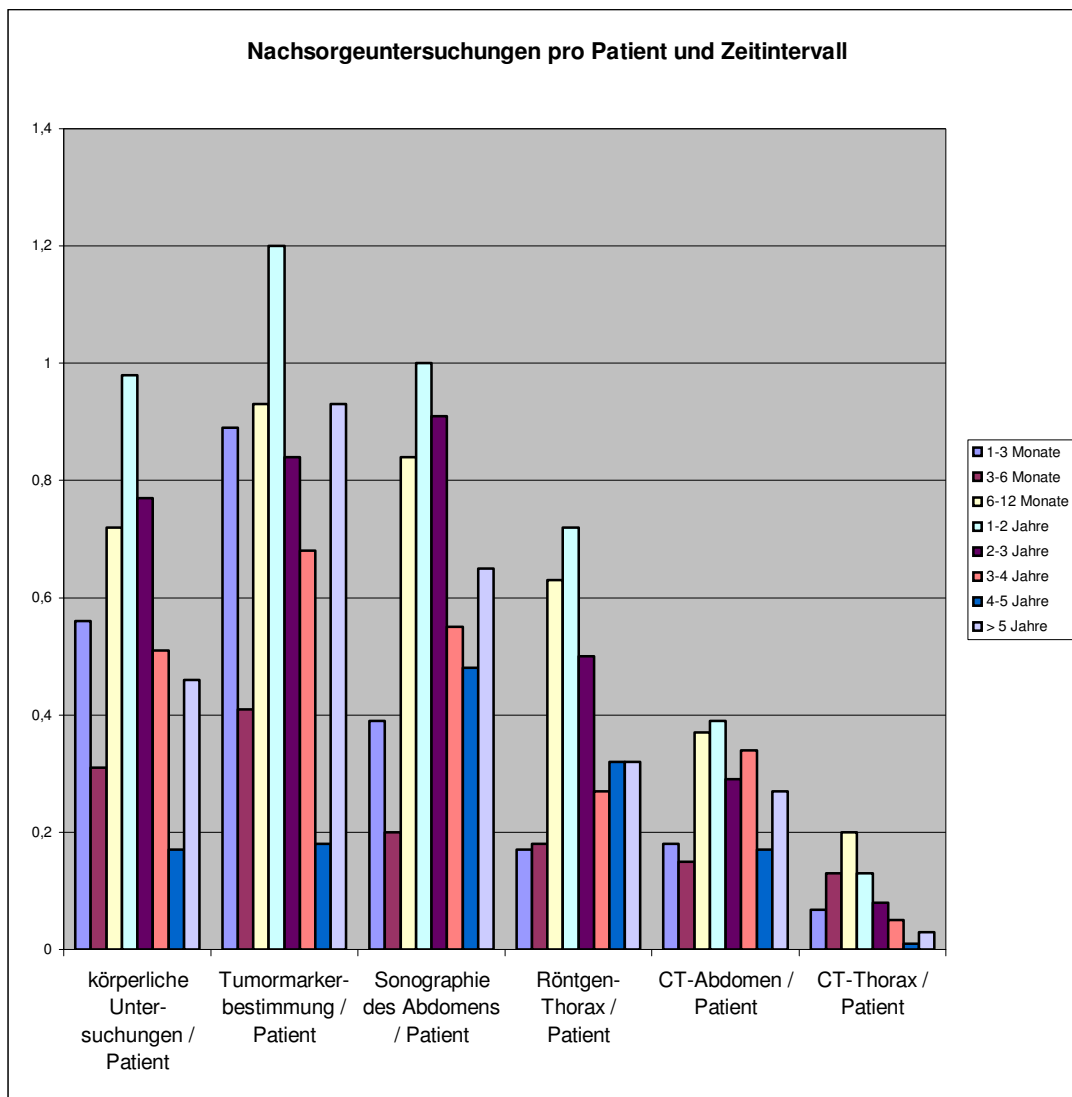


Abb. 17 Nachsorgeuntersuchungen pro Patient und Zeitintervall

Bei den Nachsorgeuntersuchungen liegt der Schwerpunkt bei den Tumormarkerbestimmungen. Hier ist ein Häufigkeitsgipfel für den Untersuchungszeitraum 1-2 Jahre zu beobachten, wie bei den anderen Untersuchungsformen auch. Ausnahmen sind jedoch CT-Thorax-Untersuchungen mit einem Untersuchungsmaximum im Zeitraum 6-12 Monate.

Ein zweiter Häufigkeitsgipfel liegt im Zeitrahmen > 5 Jahre. Ausnahme hiervon stellen die CT-Abdomen-Untersuchungen mit einem Häufigkeitsgipfel bei 3-4 Jahren dar.

14.2 Ultraschalluntersuchungen

Die Befunde der Ultraschalluntersuchungen wurden getrennt nach Hoden, Abdomen (Leber, Milz, Gefäße), Lymphknoten und Nieren aufgegliedert. Dort, wo Ergebnisse über diese Organe nicht protokolliert waren, wurden diese als nicht untersucht eingestuft.

	<i>bis 3 Monate</i>	<i>nach 3-6 Mon.</i>	<i>nach 6-12 Mon.</i>	<i>nach 1-2 Jahren</i>	<i>nach 2-3 Jahren</i>	<i>nach 3-4 Jahren</i>	<i>nach 4-5 Jahren</i>	<i>länger als 5 Jahre</i>
Anzahl der Untersuchungen	36	26	39	46	52	36	21	52
%	11,7	8,3	12,7	15,0	16,9	11,7	6,8	16,9

Tab. 35 Anzahl der gesamten Ultraschalluntersuchungen

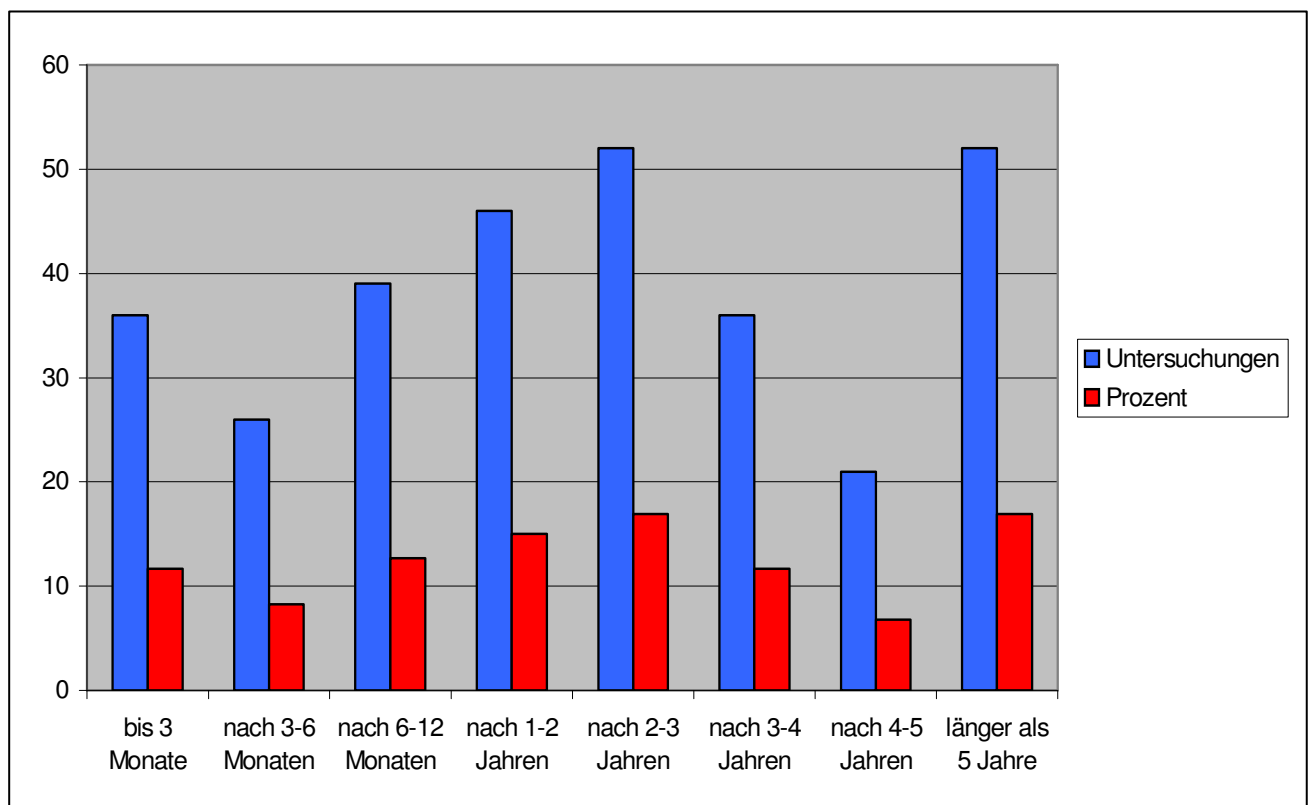


Abb. 18 Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Nachsorge

Die Anzahl der Untersuchungen steigt bis zu einem Maximum innerhalb eines Zeitintervalls von 3 Jahren an und fällt dann ab, um dann wieder nach 5 Jahren anzusteigen.

Nachsorge-Ultraschalluntersuchungen der Hoden

Die erhobenen Daten sind in den folgenden Tabellen mit zugehöriger Graphik wiedergegeben.

<i>o.B.</i>	<i>pos.</i>	<i>nicht untersuchte Patienten</i>
262	7	13

Tab. 36 Anzahl der Ultraschalluntersuchungen der Hoden bei 45 von 58 Patienten

Bei 45 von 58 Patienten waren die 262 durchgeführten Ultraschalluntersuchungen ohne pathologischen Befund. Bei 7 Patienten wurden von den nachsorgenden Ärzten folgende als positiv gewertete Befunde erhoben:

kontralaterale Nebenhodenkopfvergrößerung

Hydrocele

Epididymitis (2x)

Hodenschwellung

Spermatocele

Bei keinem Patienten wurde ein zweiter Tumor im kontralateralen Hoden gefunden.

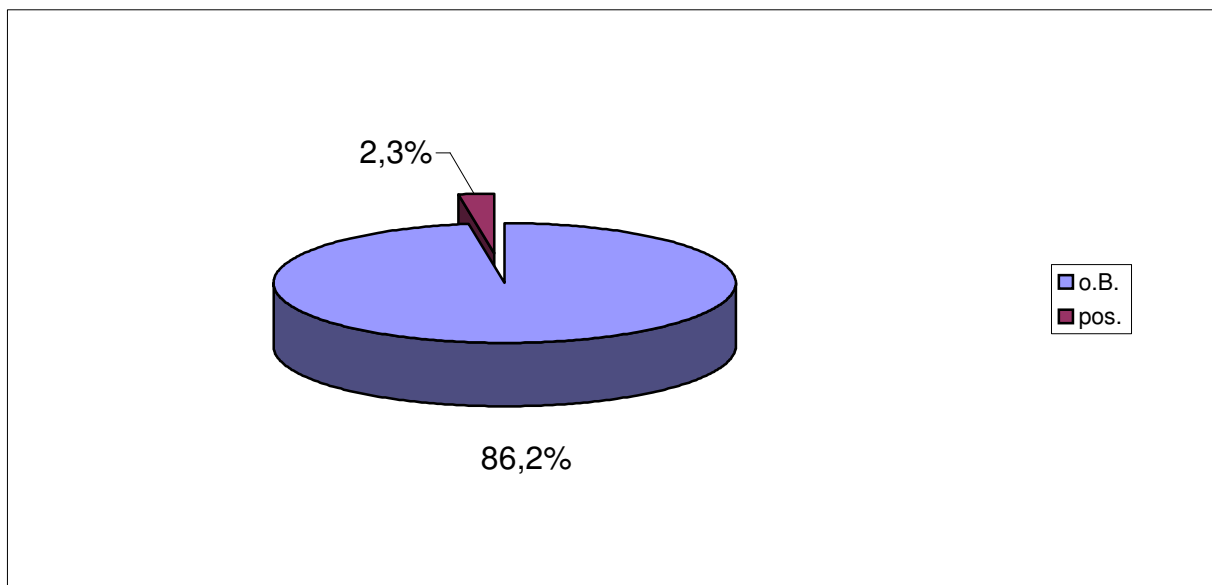


Abb.19 Ergebnis der Nachsorge-Ultraschalluntersuchungen der Hoden in Prozent
bei 45 von 58 Patienten

Bei den durchgeführten Sonographien der Hoden wurden in 97,4% der Fälle ein Normalbefund erhoben. Bei 7 der untersuchten Patienten wurde ein als positiv gewerteter Befund erhoben. Bei 13 Patienten (22,4%) wurden keine sonographischen Untersuchungen der Hoden durchgeführt.

Nachsorge-Ultraschalluntersuchung des Abdomens

<i>o.B.</i>	<i>pathologisch</i>	<i>nicht untersuchte Patienten</i>
299	1	4

Tab. 37 Anzahl der Nachsorge-Ultraschalluntersuchungen des Abdomens
bei 54 von 58 Patienten

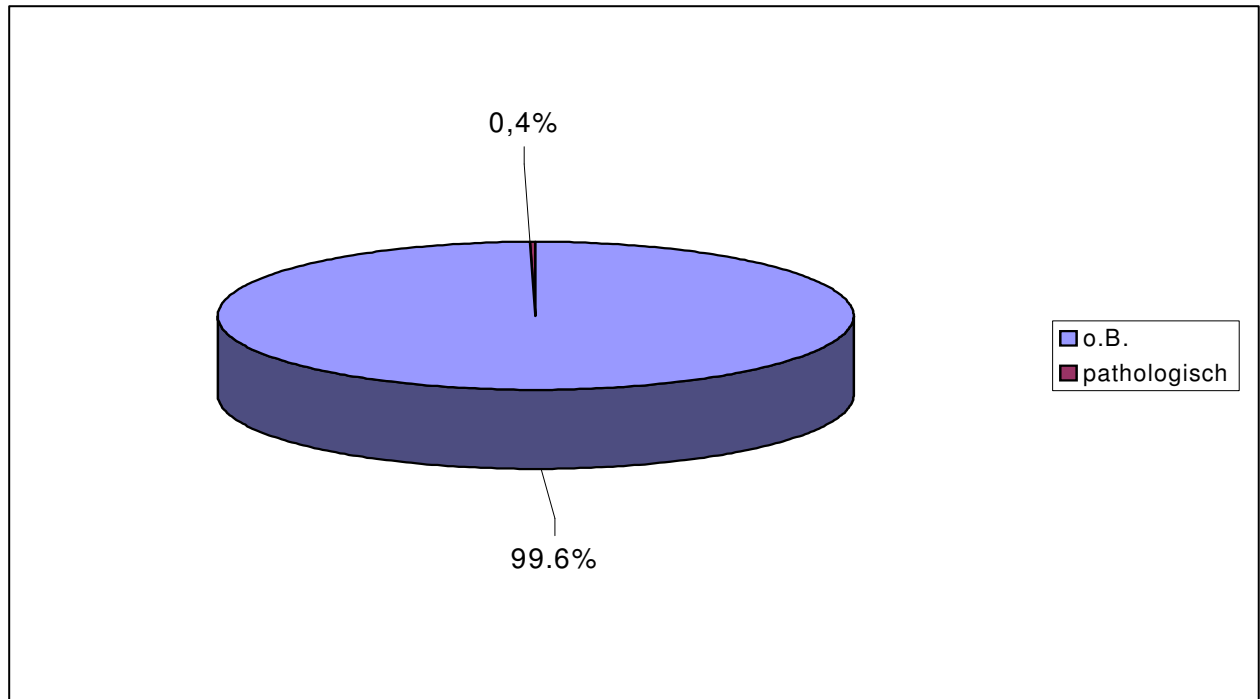


Abb. 20 Ergebnis der Ultraschalluntersuchungen des Abdomens im Rahmen der Nachsorge bei 54 von 58 Patienten

Bei den durchgeführten Sonographien des Abdomens wurde in 99,6% der Fälle ein Normalbefund erhoben. Bei einem Patient wurde als positiver Befund eine Cholezystolithiasis entdeckt. In 4 Fällen wurde das Abdomen nicht untersucht.

Nachsorge-Ultraschalluntersuchungen der Lymphknoten

<i>o.B.</i>	<i>pos.</i>	<i>nicht untersuchte Patienten</i>
262	1	41

Tab. 38 Anzahl der Ultraschalluntersuchungen der regionalen Lymphknoten bei 17 von 58 Patienten

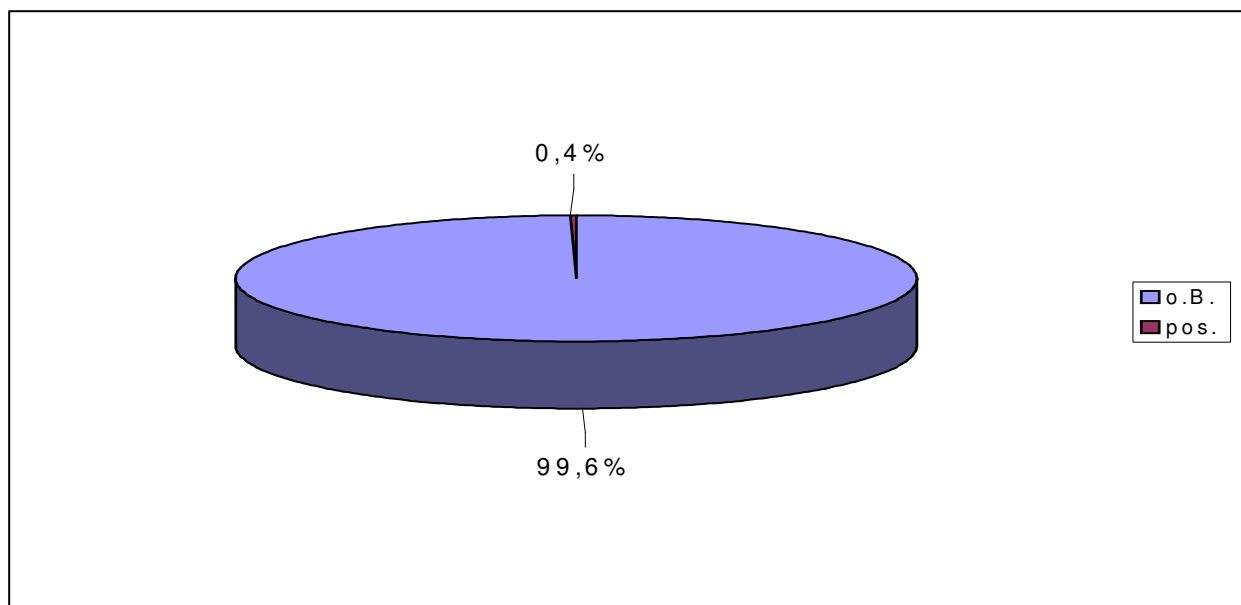


Abb. 21 Ergebnis der Nachsorge-Ultraschalluntersuchungen der regionalen Lymphknoten bei 17 von 58 Patienten

Bei den Nachsorgeuntersuchungen der Lymphknoten fanden sich in 99,6% Normbefunde, bei 41 Patienten (70,6% der Gesamtpatienten) wurden keine Lymphknoten untersucht.

Bei einem Patienten wurde nach ca. 4 Monaten eine verdächtige Lymphknotenvergrößerung rechts supraclaviculär diagnostiziert. Es handelte sich um eine Metastase eines Seminoms. Im Rahmen der Diagnostik wurde eine retroperitoneale Metastasierung entdeckt.

Nachsorge-Ultraschalluntersuchung der Nieren

<i>o.B.</i>	<i>pathologisch</i>	<i>nicht untersuchte Patienten</i>
296	4	4

Tab. 39 Anzahl der Nachsorge-Ultraschalluntersuchung der Nieren bei 54 von 58 Patienten

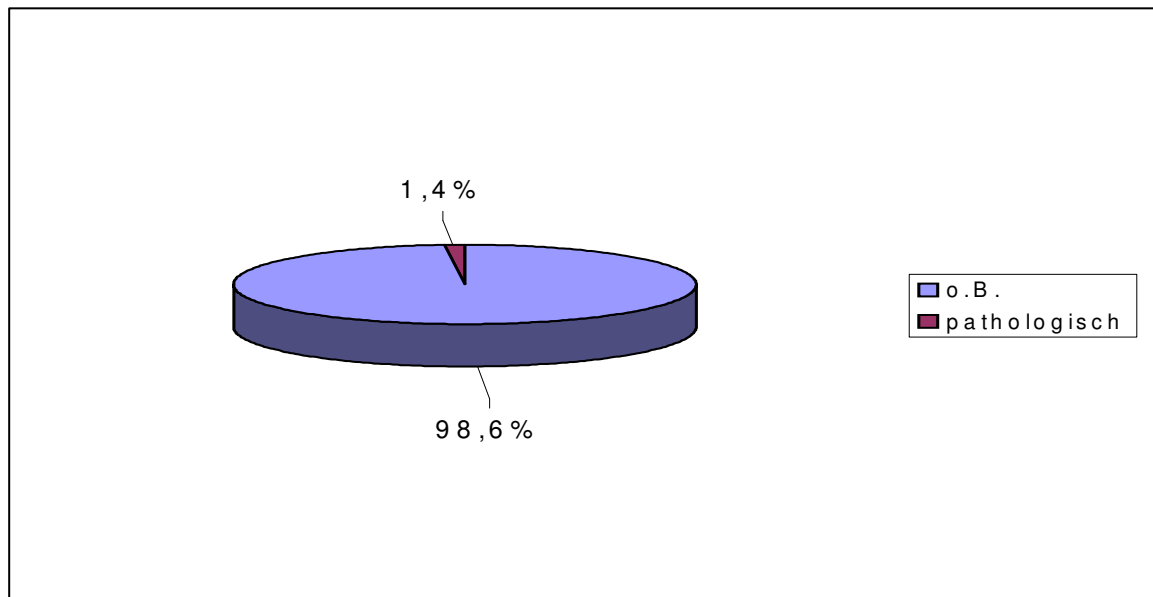


Abb. 22 Ergebnis der Nachsorge-Ultraschalluntersuchungen der Nieren
bei 54 von 58 Patienten

Bei fast allen Patienten wurden Ultraschalluntersuchungen der Nieren durchgeführt. Lediglich bei 4 Patienten (6,9% der Gesamtpatientenzahl) wurden die Nieren nicht untersucht. Als auffällige Befunde wurden eine Dilatation des Nierenbeckens und bei zwei Patienten eine Nephrolithiasis diagnostiziert.

14.3 Röntgen-Thorax-Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge

	<i>bis 3 Monate</i>	<i>Nach 3- 6 Monaten</i>	<i>Nach 6- 12 Monaten</i>	<i>Nach 12-24 Monaten</i>	<i>2-3 Jahre</i>	<i>3-4 Jahre</i>	<i>4-5 Jahre</i>	<i>< 5 Jahre</i>
Anzahl der Untersuchungen	9	11	33	34	35	15	19	27
%	4,9	6	18	18,5	19,2	8,2	10,4	14,8

Tab. 40 Röntgen-Thorax-Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge
bei 42 von 58 Patienten

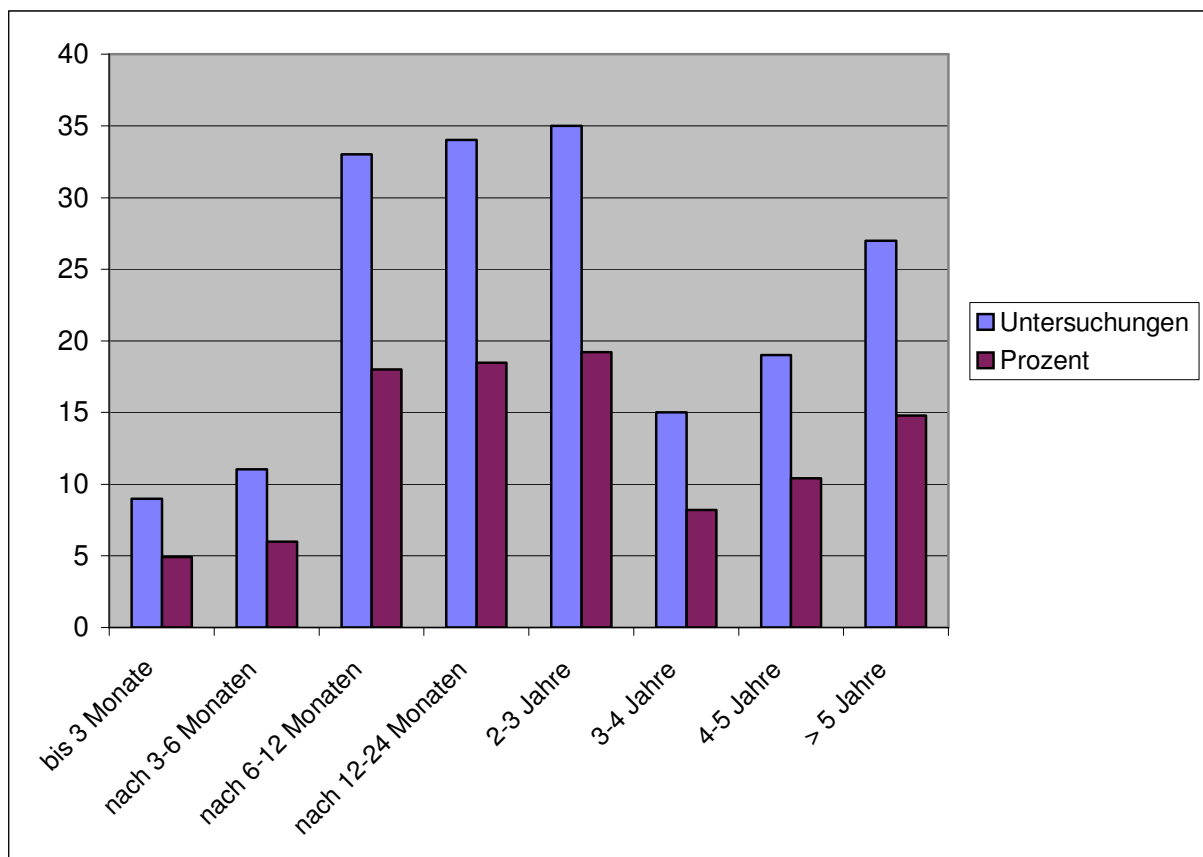


Abb. 23 Röntgen-Thorax-Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge
bei 42 von 58 Patienten

Insgesamt wurden 183 Röntgen-Thorax-Untersuchungen bei 42 Patienten im Rahmen der Nachsorge durchgeführt. Ein Maximum liegt im Bereich zwischen 6 Monaten und 3 Jahren. Danach fallen die Untersuchungszahlen ab um dann wieder anzusteigen. Die wenigsten Untersuchungen fanden im Zeitintervall 3-6 Monate statt.

Röntgen-Thorax-Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge

<i>o.B.</i>	<i>pathologisch</i>	<i>nicht untersuchte Patienten</i>
178	5	16

Tab. 41 Ergebnis der Röntgen-Thorax-Untersuchung bei 42 Patienten

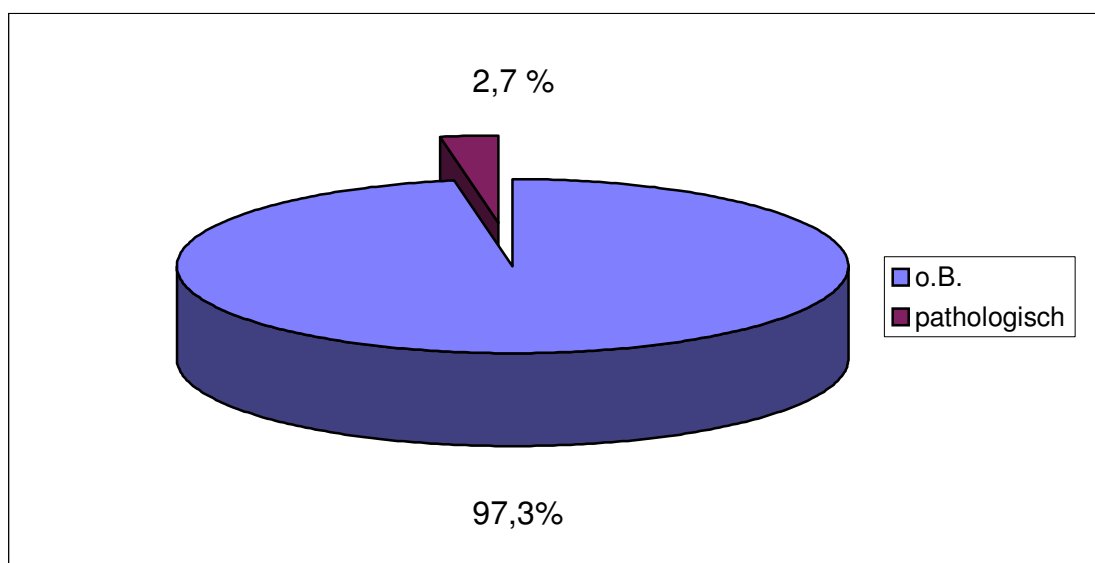


Abb. 24 Ergebnis der Röntgen-Thorax-Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei 42 von 58 Patienten

Von 183 Röntgen-Thorax-Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge ergaben 5 einen positiven Befund. Die Diagnosen waren basale Pleuraschwiele rechts, Infiltrat rechts im Bereich der Zwerchfellkuppel, interstitielles Infiltrat, Zwerchfellhochstand links und bei einem der beiden Patienten, die verstorben sind: Pleuraergüsse beidseits, Mediastinalverziehung rechts, pulmonale Infiltrate, pulmonale Metastasen beidseits.

Bei 16 Patienten (27,5% der Gesamtpatientenanzahl) wurden keine Kontroll-Röntgen-Thorax-Untersuchungen protokolliert.

14.4 Computertomographische (CT)-Thorax-Untersuchungen

	<i>bis 3 Monate</i>	<i>nach 3-6 Monaten</i>	<i>nach 6- 12 Monaten</i>	<i>nach 12- 24 Monaten</i>	<i>2-3 Jahre</i>	<i>3-4 Jahre</i>	<i>4-5 Jahre</i>	<i>> 5 Jahre</i>
Anzahl der Unter- suchungen	4	7	10	6	5	3	1	2
%	10,5	18,4	26,3	15,8	13,2	7,9	2,6	5,3

Tab. 42 Computertomographie (CT)-Thorax-Untersuchungen im Rahmen der
Nachsorge bei 21 von 58 Patienten

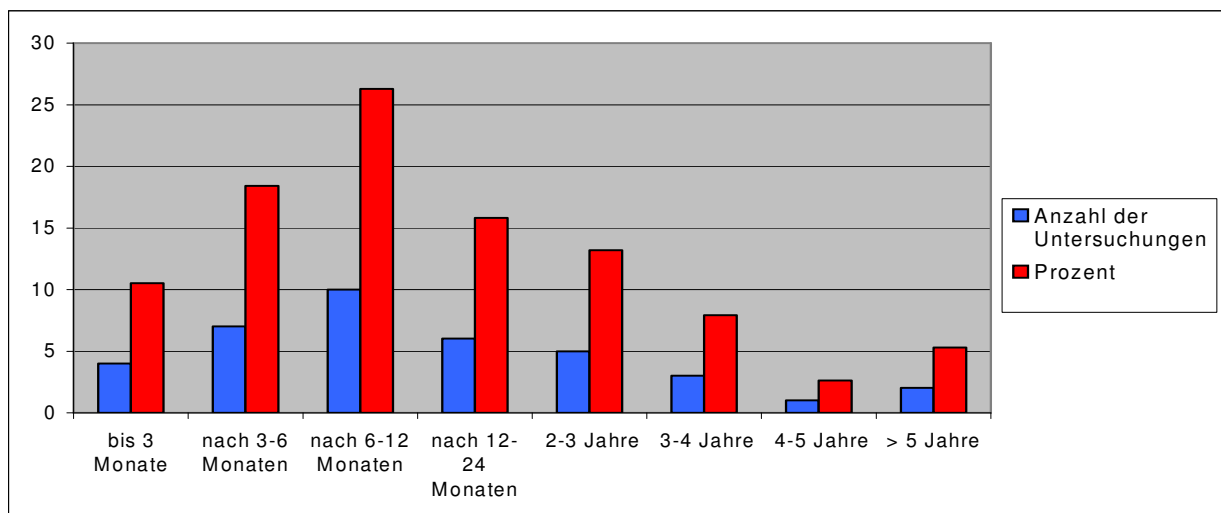


Abb. 25 Computertomographie (CT)-Thorax-Untersuchungen im Rahmen der
Nachsorge

Insgesamt wurden 38 computertomographische Thorax-Untersuchungen bei 45 von 58 Patienten im Rahmen der Nachsorge durchgeführt. Das Maximum liegt im Bereich 3 Monaten und 12 Monaten. Nach diesem Zeitraum fällt die Häufigkeit der Untersuchungen ab.

Computertomographische Thorax-Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge

<i>o.B.</i>	<i>pos.</i>	<i>nicht untersuchte Patienten</i>
35	3	37

Tab. 43 Ergebnis der computertomographischen Thorax-Untersuchungen

bei 21 von 58 Patienten

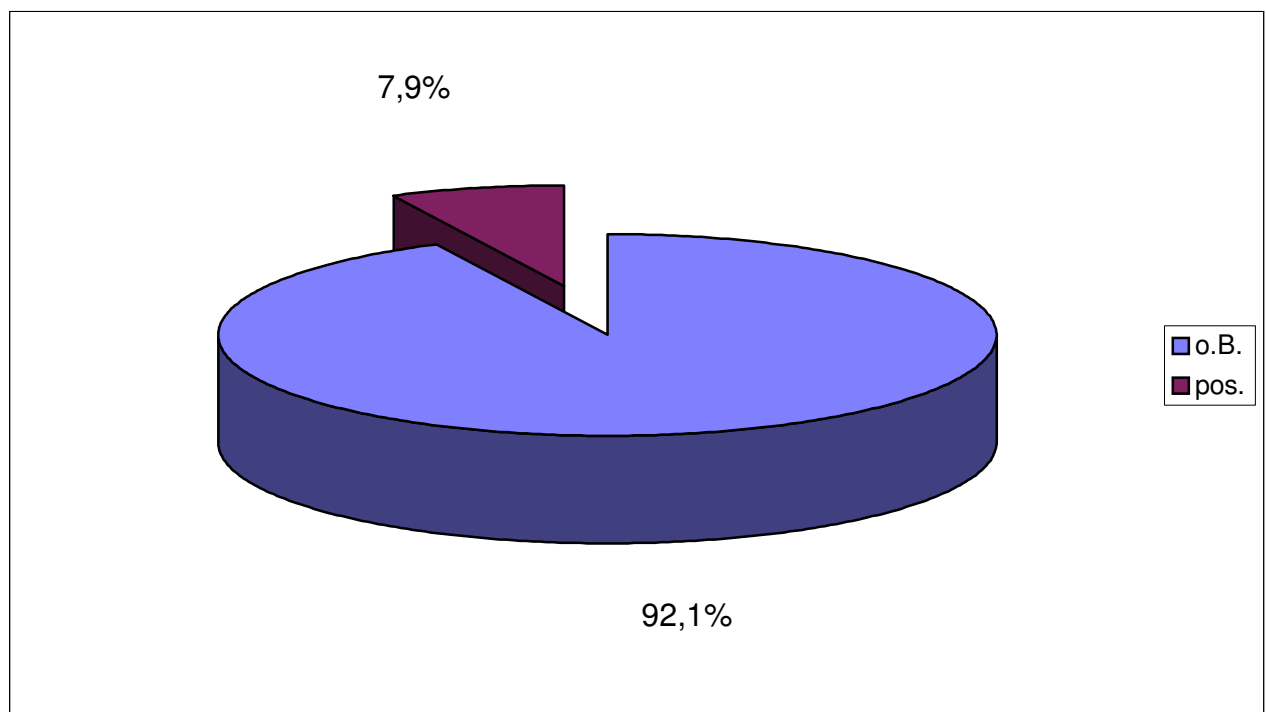


Abb. 26 Ergebnis der computertomographischen Thorax-Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge

Von 38 computertomographischen Thorax-Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge lieferten 3 einen auffälligen Befund. In einem Fall fielen eine infraclaviculäre Lymphknotenvergrößerung links sowie hiläre Lymphknotenvergrößerungen und pulmonale Metastasen wiederum bei einem Patienten auf, der verstorben ist. 13 Patienten wurden nicht computertomographisch untersucht.

14.4 Computertomographische Abdomen-Untersuchungen

	<i>bis 3 Monate</i>	<i>nach 3-6 Monaten</i>	<i>nach 6-12 Monaten</i>	<i>nach 1-2 Jahren</i>	<i>nach 2-3 Jahre</i>	<i>nach 3-4 Jahre</i>	<i>nach 4-5 Jahre</i>	<i>länger als 5 Jahre</i>
Anzahl der Unter- such- ungen	11	9	22	23	17	20	10	16
%	8,6	7,0	17,2	18,0	13,3	15,6	7,8	12,5

Tab. 44 Anzahl der computertomographischen (CT-) Abdomen-Untersuchungen im

Rahmen der Nachsorge bei 46 von 58 Patienten

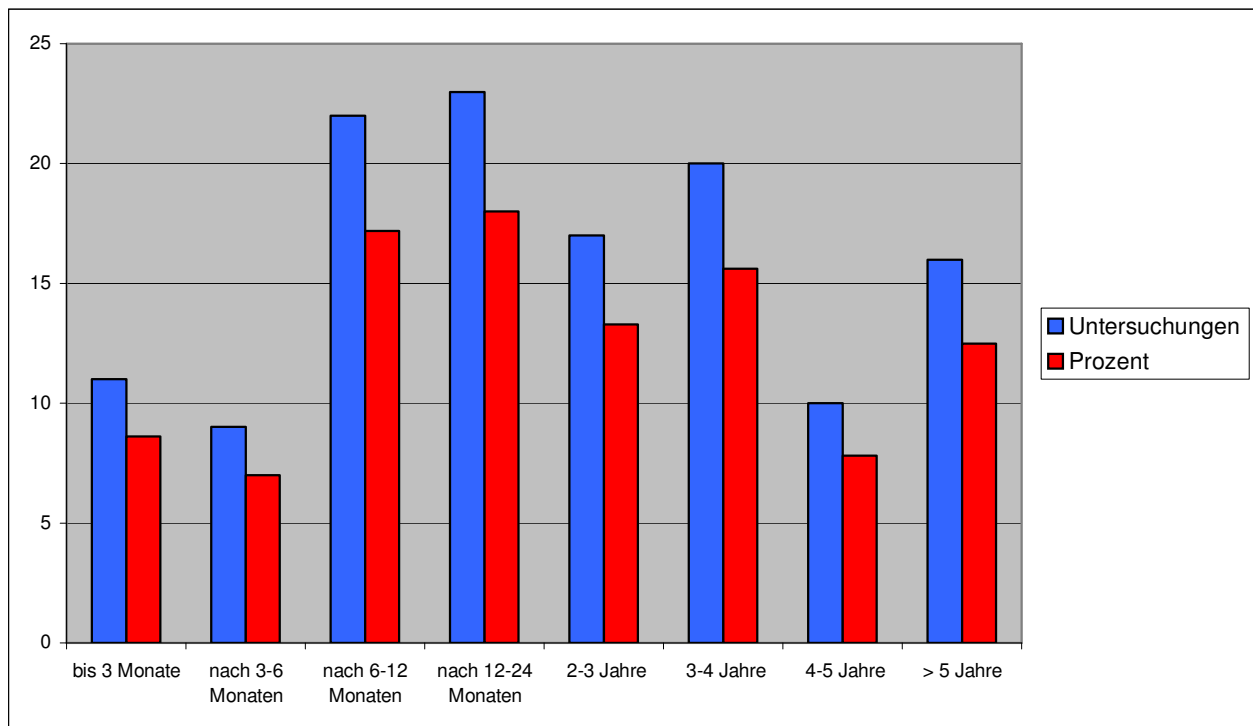


Abb. 27 Anzahl der computertomographischen (CT)-Abdomen-Untersuchungen in der Nachsorge bei 46 von 58 Patienten

Insgesamt wurden 137 computertomographische Abdomen-Untersuchungen in der Nachsorge durchgeführt. Am häufigsten in der Zeit zwischen 12 und 24 Monaten. Danach sinkt die Häufigkeit der Untersuchungen ab und steigt im Intervall > 5 Jahre wieder an.

Computertomographische Abdomen-Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge

<i>o.B.</i>	<i>pos.</i>	<i>nicht untersuchte Patienten</i>
117	11	12

Tab. 45 Ergebnis der computertomographischen Abdomen-Untersuchungen bei 46 von 58 Patienten

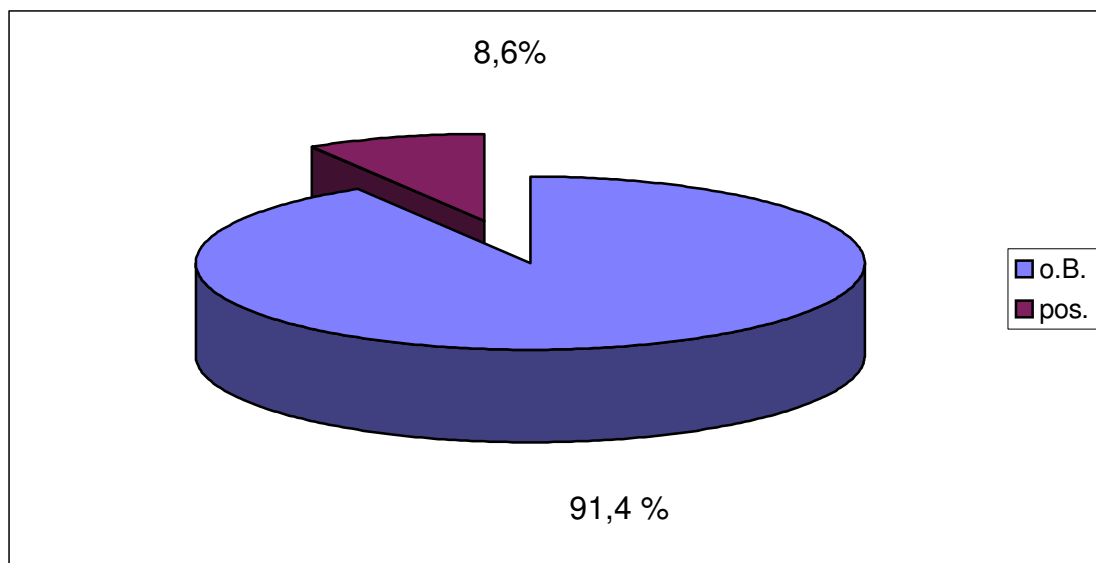


Abb. 28 Ergebnis der computertomographischen Abdomen-Untersuchungen
in der Nachsorge in Prozent bei 46 von 58 Patienten

Von 139 computertomographischen Abdomen-Untersuchungen in der Nachsorge ergaben 11 einen auffälligen Befund. Einen vergrößerten linksseitigen Lymphknoten am Nierenhilus, der bei Kontrolle nicht mehr nachweisbar war. Bei je einem weiteren Patienten eine parapelvine Nierenzyste, eine Leberzyste, Veränderungen im Sinne einer Steatosis hepatis, sowie eine iliaceale Lymphknotenverdichtung, die sich später zurückgebildet hatte. Eine Parenchymzyste der linken Niere, narbige Residuen im Operationsbereich, zentrale nekrotische Veränderungen in paraaortalen Lymphknoten, eine parapelvine Nierenzyste außerdem Lymphome paraaortal und paracaval bei einem Patienten, der dann chemotherapiert wurde und bei dem kein Tumor in der Second look Operation mehr nachgewiesen werden konnte, sowie vergrößerte Lymphknoten und Lymphknotenpakete distal der Bauchaorta bei einem Patienten, der später verstorben ist.

Bei 15 Patienten (25,8% der Gesamtpatientenanzahl) wurden keine computertomographischen Abdomenuntersuchungen in der Nachsorge durchgeführt.

14.6 Einweisende/Nachsorgende Ärzte

Eine der Fragestellungen der Arbeit war, wie die Nachsorge der am Seminom erkrankten Patienten durchgeführt wurde.

Die folgenden Übersichten geben einen Überblick über die Fachzugehörigkeit der die Patienten einweisenden bzw. nachsorgende Ärzte.

<i>Einweisende Ärzte</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Urologen	29	50
Internist	7	12,1
Allgemeinärzte	6	10,3
Selbsteinweisungen	2	3,5
Klinik	6	10,3
Notfall	1	1,7
Unklar	7	12,1
gesamt	58	100

Tab. 46 Fachzugehörigkeit der einweisenden bzw. nachsorgenden Ärzte

50% der einweisenden Ärzte waren niedergelassene Urologen. Zu einem weit geringeren Anteil erfolge die Einweisung durch Internisten und Allgemeinmediziner. In 10,3% der Fälle erfolgte die Überweisung durch eine andere Klinik.

Nachsorgende Ärzte		
	n	%
Urologen	57	98,3
Internisten	0	0
Allgemeinmediziner	1	1,7
gesamt	58	100

Tab. 47 Verteilung der nachsorgenden Ärzte entsprechend ihrer Fachdisziplin

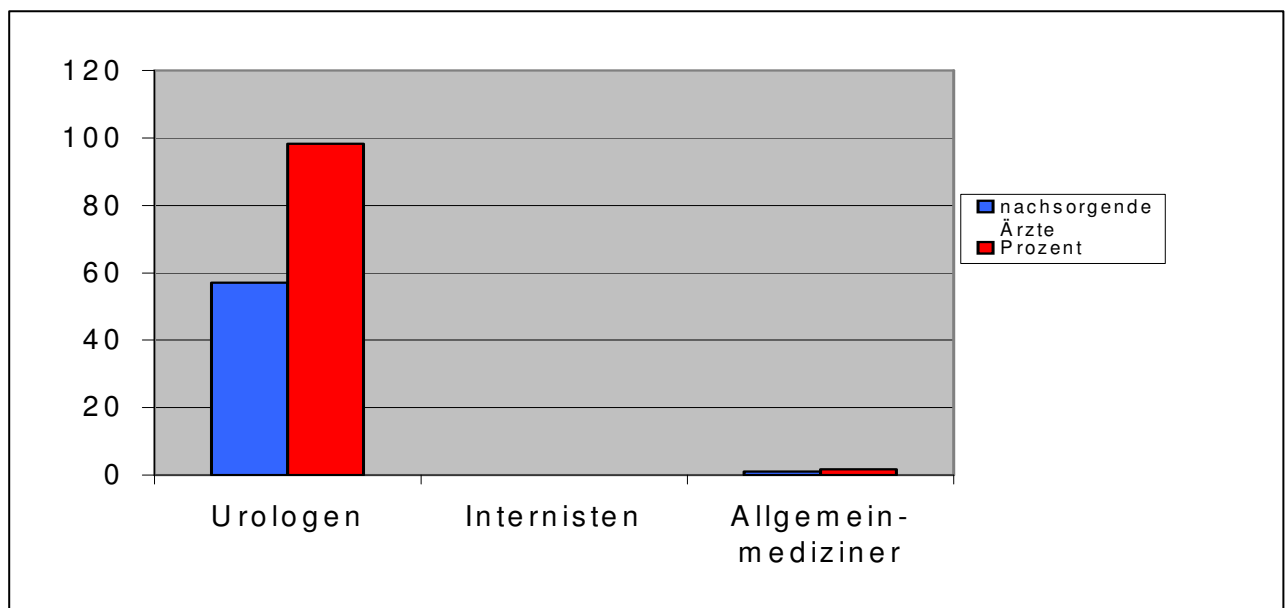


Abb. 29 An der Nachsorge beteiligte Ärzte

In fast 100% wurde die Tumornachsorge von Urologen übernommen. Nur ein Patient suchte den Allgemeinarzt zur Nachsorge auf.

15. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankenunterlagen von 58 Patienten mit einem seminomatösen Hodentumor der Urologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ausgewertet.

Um die erhobenen Untersuchungsbefunde beurteilen zu können, ist zu prüfen, ob das der Untersuchung vorliegende Krankengut mit demjenigen aus wissenschaftlichen Publikationen vergleichbar ist.

Angemerkt werden muß, daß sich die Untersuchung auf eine vergleichsweise geringe Anzahl von Patienten stützt. Es wurden nur Patienten mit einem Seminom und einem Follow-up in einem Zeitraum von 1 Monat bis hin zu 10 Jahren untersucht. Bei den Krankenunterlagen wurde Wert auf eine hohe Informationsdichte gelegt, so daß die Relevanz der Erkenntnis nicht durch die Fallzahl der Patienten eingeschränkt wurde.

Auch ist das hier untersuchte Krankengut mit dem anderer Autoren vergleichbar, beispielsweise in Bezug auf Altersverteilung, Tumorstadium, Therapieformen.

Hodentumore machen bei Männern ca. 2% aller Tumorerkrankungen aus. Von den Hodentumoren ist das Seminom der häufigste Tumor. Betroffen sind junge Männer.

Bei der Untersuchung der Altersverteilung der Patienten der Urologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sind in der Altersgruppe 21 - 25 Jahre 7 Patienten erfaßt worden, ein Patient ist der Altersgruppe 61 – 65 Jahre zugeordnet worden. Besonders häufig waren Patienten in den Altersgruppen 31 – 35 Jahre (11 Patienten) und 41 – 45 Jahre (13 Patienten) betroffen. Statistisch ergab sich daraus ein Altersgipfel von 37 Jahren.

Zum Vergleich sind die Erhebungen zur altersspezifischen Inzidenz bei Hodentumoren aus dem Saarländischen Krebsregister von 1998 herangezogen.

Nach den zitierten Erhebungen des Saarländischen Krebsregisters lag die Zahl der neu aufgetretenen Hodentumoren je 100.000 der männlichen Bevölkerung in der Altersgruppe 31-35 Jahre bei 33,5%. D.h. über ein Drittel der neu aufgetretenen Hodentumoren waren dieser Altersgruppe zuzuordnen.

Diese Zahlen belegen, wie die vorgelegten Untersuchungen aus der Urologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die in der Literatur angegebenen Daten zur Altersverteilung (Sommerhoff 1982).

Der im erwähnten Saarländischen Krebsregister etwas niedrigere als der in der vorgelegten Analyse beobachtete Altersgipfel mag dadurch zu erklären sein, daß bei den wiedergegebenen Registerzahlen bei Hodentumoren nicht zwischen Seminomen und Nicht-Seminomen differenziert worden ist.

Eine niedrigere Inzidenz wird für Finnland gefunden. Auffällig ist das im Vergleich seltenere Auftreten von Hodentumoren in Asien, Afrika und Südamerika. Die Ursache dafür läßt auf ethnische bzw. genetische Ursachen schließen.(Parkin DM 1997)

Interessant ist, daß die Inzidenz bei spanischen, japanischen und chinesischen Emigranten in den USA zwischen der ihrer Heimatländer und der bei weißen US-Amerikanern liegt, so daß gruppenspezifische Umwelteinflüsse in Erwägung gezogen werden müssen (Senturia YD). Das Erkrankungsalter ist jedoch überall ähnlich (Rübber H.) .

Eine Untersuchung in den USA zeigte, daß Hodentumoren bei Afroamerikanern sehr selten sind. Interstitielle Seminome gibt es in dieser Population häufiger. Das

Durchschnittsalter ist geringer (Moul, JW et al., 1994) Eine Untersuchung von Forman und Moller zeigte eine Zunahme von Hodentumorerkrankungen in den Jahren 1970-1985 in der Altersgruppe der 15- bis 54-jährigen. Die Inzidenz variierte zwischen 1,9 % in den West Midlands (Großbritannien) und 6,6 % in Miyagi (Japan) (1994). Im Gegensatz hierzu sank in den von ihnen untersuchten Patientenkollektiven die Mortalitätsrate, eine Entwicklung, die auch in Deutschland beobachtet wird.

Eine auf einen Hodentumor hinweisende Hodenvergrößerung fällt meist zufällig auf. Der Patient ist anfangs oft beschwerdefrei. Erste Symptome können ein Ziehen in der Leiste oder im Hoden, ein Schweregefühl im Hoden und Schmerzen sein, seltener unspezifische Beschwerden, die auf einen Tumor hinweisen können, so z.B. Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Müdigkeit. Deswegen sollte die Palpation des Hodens Bestandteil jeder klinischen Untersuchung bei jungen männlichen Patienten sein.

Bei 56,9%, also der überwiegenden Mehrzahl der in der Urologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf untersuchten Fälle, führte eine Hodenvergrößerung zur ärztlichen Konsultation. Hodenverhärtungen wurden bei 19% der Fälle als Erstsymptom angegeben. Allgemeinsymptome, wie sie bei Tumorerkrankungen in der Regel häufig zu finden sind, z.B. Gewichtsabnahme und vermehrte Müdigkeit, wurden nur in einem Fall angegeben. Erstaunlich ist, daß bei 12,1% der Patienten zu Krankheitsbeginn keine Beschwerden bestanden. Die Erkrankung wurde zufällig, z.B. bei Routineuntersuchungen oder bei Untersuchungen infolge anderer Erkrankungen, z.B. Abklärung bei Diabetes mellitus, festgestellt. Damit lag die Zahl der Patienten, die zu Krankheitsbeginn über keinerlei

Beschwerden klagten, höher als die Anzahl der Patienten, die eine Schmerzsymptomatik zum Arzt führte.

Bei dem Patienten, bei dem Oberbauchschmerzen als führendes Krankheitssymptom genannt wurden, lagen retroperitoneale Lymphknotenmetastasen vor.

Die Symptome weisen auf das Vorliegen einer Erkrankung hin, die durch den klinischen Untersuchungsbefund erhärtet werden. Die endgültige Diagnose wird durch eine operative Exploration und eine histologische Untersuchung gestellt. Zu den Leitlinien zur Diagnostik von Hodentumoren wird die Wichtigkeit der klinischen Untersuchung insbesondere die Palpation der Hoden betont, da 97% aller Hodentumore durch Palpation entdeckt werden können (Leitlinien zur Diagnostik von Hodentumoren 1999). Sonographie, Röntgen- und CT-Untersuchungen (Abdomen und Thorax), Laboruntersuchungen und auch seit einigen Jahren die PET (Müller Mattheis V et al., 1998) ergänzen den klinischen Untersuchungsbefund.

In der Regel tritt das Seminom einseitig auf. Bei einem der untersuchten Patienten (Nr. 22 K.J.), bei dem zunächst linksseitig ein Seminom aufgetreten und entsprechend behandelt worden war, entwickelte sich 4 Jahre später ein rechtsseitiges β -HCG-positives Seminom.

Bei 55,3% der untersuchten Patienten betraf die Primärlokalisation den rechten Hoden. In 43,1% war der linke Hoden befallen. In dem untersuchten Krankengut scheint die rechte Seite bevorzugt. Bei einem Patienten (= 1,7%) lag ein primär retroperitoneales Seminom vor (Gerl A et al., 1994). In der gesichteten Literatur wurde das retroperitoneale Seminom als sehr selten beschrieben. Die Wahrscheinlichkeit wird von ca. 1 bis 5 % angegeben.

Wegen der subjektiv teils unterschiedlich empfundenen Wertigkeit der Symptome, die zur Entdeckung der Tumorkrankheit führten, erschien es wichtig, die Latenzzeit zwischen Erstsymptom des Tumors und Operation zu eruieren.

Über 70% der Patienten wurden innerhalb von 3 Monaten nach Auftreten eines auf den Tumor hinweisenden Symptoms einer Operation zugeführt.

Weit über die Hälfte, nämlich 56, 9% der untersuchten Patienten wurden bereits innerhalb von 30 Tagen der Operation zugeführt.

Bei 4 Patienten erfolgte die operative Therapie erst $\frac{3}{4}$ -Jahr nach Auftreten des Erstsymptoms; bei 3 Patienten betrug das Zeitintervall mehr als ein Jahr.

Bei diesen drei Patienten sei die Tumoranamnese kurz beschrieben.

Patient Nr. 9 (E.D.): seit 6 bis 7 Jahren palpable Hodenveränderung links, teilweise schmerzhaft ohne Größenzunahme, Arztbesuch wegen Zunahme der subjektiven Beschwerden, bei Aufnahme Tumorstadium: pT1N0M0

Patient Nr. 23 (K.D.): seit 2 $\frac{1}{2}$ Jahren Hodenvergrößerung links, Arztkonsultation wegen Magenbeschwerden, bei Aufnahme Tumorstadium: pT1N2M1, Patient später verstorben.

Patient Nr. 31 (M.KH): seit über einem Jahr Verhärtung des rechten Hodens und Schmerzen in der Lendenregion, Arztbesuch wegen Herpes labialis, bei Aufnahme Tumorstadium: pT1N0M0

Die Früherkennung eines Hodentumors ist außerordentlich wichtig, weil die Heilungsrate mit der diagnostischen Verzögerung abnimmt (Hernes E.H. et al., 1981-1992; Moul J.W. et al., 1990; Nikzas D et al., 1990). Mit zunehmender Diagnoseverzögerung erhöht sich nach den Untersuchungen von Nikzas et al. (1990) der Anteil fortgeschrittener Tumoren; gleichzeitig erhöht sich damit die Intensität der

Behandlung und das Ausmaß der Therapienebenwirkungen.

Bei den untersuchten Patienten wurde anhand der in den Krankenakten dokumentierten Informationen das Rauchverhalten analysiert. Über die Hälfte der Patienten, nämlich 53,5%, waren Nichtraucher. Von den 46,5% der Raucher, waren 1,7% Pfeifenraucher. Bei den Zigarettenrauchern wurden sowohl die regelmäßigen (angegeben 15 – 60 Zigaretten pro Tag) als auch die gelegentlichen Raucher erfaßt. Es ergab sich keine Abhängigkeit zwischen Nikotinabusus und Krebserkrankung. Damit stimmen diese Befunde mit der gesichteten Literatur überein.

Da es sich bei Seminomen um äußerst strahlensensible Tumoren handelt, die zudem in einem frühen Stadium diagnostiziert werden und bei der überwiegenden Zahl der Patienten kein Hinweis für Organmetastasierung gegeben ist, stellt die prophylaktische postoperative Strahlentherapie des retroperitonealen Lymphabflußgebietes bei ca. 90% der Patienten mit Seminom die Therapie der Wahl dar. Im Stadium der Organmetastasierung ist die Chemotherapie als initiale adjuvante Therapiemaßnahme indiziert. Da die Ergebnisse der Bestrahlungstherapie mit zunehmendem Lymphknotendurchmesser schlechter werden (Pfannmüller-Schurr EL, 1988), wird bei Patienten ab Stadium IIb nach den Leitlinien zur Therapie von Hodentumoren (1999) die Chemotherapie empfohlen. Mit dem Einsatz dieser beiden sehr effizienten adjuvanten Behandlungsverfahren haben Seminompatienten heute eine normale Lebenserwartung erreicht.

Die 35 Patienten mit Tumorstadium pT1, die wegen eines Seminoms in der Urologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf behandelt wurden, hatten aufgrund des Tumorstadiums eine sehr günstige Prognose.

In gut 60% der untersuchten Patienten lag ein Tumorstadium pT1 vor. Im Tumorstadium pT2 befanden sich 24,2%. Infolge eines organüberschreitenden Wachstums mit Befall des Samenstrangs waren dem Stadium pT3 8 (13,8%) Patienten zuzuordnen. Bei diesen Patienten mit fortgeschrittenem Stadium ließ sich im Verlauf der weiteren Nachsorge keine Progression feststellen.

Nach der Stadieneinteilung nach Lugano waren 37 Patienten (63,8%) dem Tumorstadium I, 8 Patienten (13,8%) dem Stadium II und 5 Patienten (8,6%) dem Stadium III zuzuordnen. Bei insgesamt 8 Patienten erfolgte aufgrund fehlender Informationen keine Stadienzuordnung.

In über Dreiviertel der behandelten Patienten wurde eine prophylaktische Strahlenbehandlung durchgeführt, bei 14 Patienten (24,1%) eine Chemotherapie. Eine Wait-and-see-Strategie (Surveillance Beobachtungs-Strategie) war bei 3 Patienten (5,1%) durchgeführt worden. Diese Patienten befanden sich im Tumorstadium pT1 und im Verlauf der Nachsorge ergab sich kein Anhalt für eine Progression. Bei 7 Patienten (12%) wurden im Verlauf weitere operative Maßnahmen erforderlich. Diese Patienten werden im folgenden näher beschrieben:

Patient Nr. 5 (BD) pT3N1M0 Lymphknotenmetastase in der rechten Leiste

Patient Nr.17 (HH): primär retroperitoneales Seminom, das bei der ersten Operation fast vollständig entfernt wurde. 4 Monate später und nach Chemotherapie Second look-OP ohne histologischen Tumornachweis.

Patient Nr. 34 (NP) pT2N0M0 7 cm große Raumforderung des rechten Hodens; nach Orchiektomie retroperitoneale Lymphknotendissektion

Patient 44 (SR) pT3N0M0 retroperitoneale Lymphknotendissektion nach Chemotherapie ohne histologischen Tumornachweis

Patient Nr 45 (SP) Tumorstadium IIIA nach der Lugano Klassifikation retroperitoneale Lymphknotendissektion nach Chemotherapie ohne histologischen Tumornachweis

Patient Nr. 51 (TF) pT2N1M0 zunächst Orchiektomie und Strahlenbehandlung, 7 Monate später Lymphknotenvergrößerung rechte Leiste; Lymphknotenextirpation mit histologischem Seminomnachweis, im Anschluß Chemotherapie

Patient Nr. 58 (ZR) pT1N3M0 Computertomographie des Abdomens nach Orchiektomie zeigte links paraaortal in Höhe des Nierenhilus ein Lymphknotenkonglomerat mit zentraler Nekrose; weiterhin fanden sich Lymphknotenvergrößerungen paraaortal bis in die Aortenbifurkation reichend. Nach Chemotherapie retroperitoneale Lymphknotendissektion ohne histologischen Tumornachweis.

Von den 58 nachbeobachteten Patienten sind in dem untersuchten Krankengut zwei (3,4%) verstorben.

Patient Nr. 23 (KD) befand sich im Tumorstadium pT1 G1 und Patient Nr. 47 (SD) im Stadium pT2N3M0 (bulky disease). Der Allgemeinzustand der beiden Patienten verschlechterte sich unter der Chemotherapie so dramatisch, daß sie während der Therapie verstarben.

Bei den Patienten, die postoperativ einer Bestrahlung zugeführt worden sind, lag bei 28 Patienten (68%) ein Tumorstadium pT1 vor. Bei nur 2 Patienten (4,9%) lag ein Tumorstadium pT3 vor.

Bei Patienten mit Chemotherapie lag hingegen ein Tumorstadium pT1 bei 2 Patienten (18%) vor. Die Chemotherapie wurde deshalb verabreicht, da bei diesen Patienten der Verdacht auf eine Metastasierung bestand. Bei 5 Patienten (45,4%) lag ein Tumorstadium pT2 und bei 4 Patienten (36%) Tumorstadium pT3 vor. Bei 4 Patienten mit Kombinationstherapie (Bestrahlung und Chemotherapie) lag ein Tumorstadium pT3 vor. Jeweils 2 Patienten (25%) waren dem Tumorstadium pT1 und pT2 zuzuordnen.

Bei den Patienten mit alleiniger Bestrahlung lag bei 32 Patienten (78%) ein Tumorstadium N0 vor. Ausgedehnter retroperitonealer Lymphknotenbefall entsprechend Stadium N3 wurde nur bei einem Patienten (8,4%) beobachtet. Bei den Patienten mit Chemotherapie dagegen lag ein Tumorstadium N0 nur bei 4 Patienten (36,4%) vor. Ein Tumorstadium N3 war bei 3 Patienten (27,3%) festgestellt worden. Noch deutlicher wurde der Unterschied bei den Patienten mit kombinierten adjuvanten Therapiemaßnahmen. Hier lag ein Tumorstadium N3 bei 4 Patienten (50%) vor.

Unter den 58 Patienten befanden sich drei Patienten mit einem Tumorstadium M1. Bei den Patienten, bei denen eine Bestrahlung durchgeführt worden ist, war bei 40 Patienten (97,5%) ein Tumorstadium M0 zuzuordnen. Bei den 14 Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, waren hingegen 7 Patienten (63,6%) dem Tumorstadium M0 zuzuordnen, ein Tumorstadium M1 aber bei 2 Patienten (18,2%).

Entsprechend 8 Patienten mit Kombinationstherapie betrug die Anzahl mit Tumorstadium M0 7 (87,5%), mit Tumorstadium M1 ein (12,5%) Patient.

Bei Diagnosestellung lagen die AFP-Werte bei 46 Patienten (85,2%) im Normbereich, 8 Patienten (14,8%) zeigten erhöhte Werte. Die β -HCG-Werte waren zu diesem Zeitpunkt bei 47 Patienten (83,9%) normal, bei 9 (16,1%) erhöht.

In dem Zeitintervall 1 – 3 Monate nach Therapiebeginn war ein Rückgang der Serumspiegel sowohl für AFP als auch für β -HCG zu beobachten. Die Serumkonzentration für AFP blieb jedoch bei 4 Patienten erhöht, die β -HCG-Konzentration bei 3 Patienten erhöht. Ein Patient mit weiterbestehender AFP-Erhöhung und ein Patient mit β -HCG-Erhöhung verstarb in diesem Zeitraum.

Nach 3 bis 6 Monaten war der Anteil der Patienten mit erhöhten Werten für AFP gegenüber dem vorherigen Zeitintervall mit 3 Patienten (10,7%) der Fälle annähernd gleich geblieben. Der β -HCG-Wert war rückläufig, nur noch 1 Patient (3,6%) wies einen erhöhten Wert auf.

6 – 12 Monate nach Therapiebeginn lagen bei 6 (14%) der untersuchten Patienten erhöhte AFP-Werte vor, kein Patient wies in diesem Untersuchungsintervall erhöhte β -HCG-Werte auf.

Im Untersuchungszeitraum > 1 Jahr zeigten ähnlich wie in der Vorperiode 6 Patienten (14,3%) erhöhte AFP-Werte. Bei 2 Patienten (4,8%) waren wieder erhöhte β -HCG-Werte dokumentiert. Bei diesen Patienten war spätestens nach 3,5 Jahren eine Normalisierung der Laborparameter beobachtet worden:

Patient Nr. 22 (KJ): pT3N1M0 erhöhte β -HCG-Werte nach 4 Jahren mit der Diagnose eines Seminoms der Gegenseite (pT1N0M0).

Patient Nr. 26 (LG): pT1N1M0 postoperative Strahlenbehandlung; in der Nachsorge unauffällige Befunde.

Interessant erschien die Frage, von welchen Ärzten mit welcher Fachzugehörigkeit die Patienten zur Behandlung eingewiesen worden sind. 50% wurden von einem Urologen eingewiesen, während nach der Operation 98% der Patienten von einem Urologen betreut wurden.

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie entwickelte folgendes Nachsorgeschema für Patienten mit Hodentumoren:

Zweimonatliche klinische Untersuchung im ersten Jahr

viermonatliche Untersuchung im zweiten Jahr

halbjährliche Untersuchungen bis zum 5. Jahr

jährliche Untersuchungen nach dem 5. Jahr

Diese Untersuchungen sollten nach den Empfehlungen folgende Maßnahmen umfassen:

Bestimmung der Tumormarker

Sonographie des Resthoden und des Retroperitoneums

Röntgenuntersuchung des Thorax

halbjährliche Computertomographie des Abdomens

Der größte Patientenanteil, nämlich 21 Patienten (36,2%), folgten im ersten Jahr den Empfehlungen zur Nachsorge. 4 Patienten nahmen auch noch nach 8 Jahren nach Diagnosestellung Untersuchungen zur Nachsorge wahr.

Von allen 58 Patienten waren nur bei 46 körperliche Untersuchungen protokolliert. Untersucht wurden insbesondere Hoden, Lymphknoten, Abdomen und das Bestrahlungsfeld. Insgesamt sind 250 Untersuchungen protokolliert, die den Zeitintervallen bis 3 Monate, 3 – 6 Monate, 6 – 12 Monate, 12 – 24 Monate, > 2 Jahre, >3 Jahre, > 4 Jahre, > 5 Jahre zugeordnet wurden.

In den ersten 3 Monaten nach Krankheitsbeginn wurden 8% (20 Untersuchungen) der körperlichen Untersuchungen durchgeführt. Ein erster Häufigkeitsgipfel der Untersuchung lag im Zeitintervall bis 6 - 12 Monate nach Krankheitsbeginn, und ein zweiter 12 – 24 Monate nach Krankheitsbeginn.

Im Rahmen der Nachsorge wurden bei den untersuchten Patienten 308 Ultraschalluntersuchungen dokumentiert. Sie wurden im gleichen zeitlichen Raster wie bei den körperlichen Untersuchungen erfaßt und zugeordnet. In den ersten 3 Monaten wurden 11,7% der Untersuchungen durchgeführt, Untersuchungsgipfel lagen bei 15,0% nach 12-24 Monaten und mit 16,9% nach 2 bis 3 Jahren. Im Zeitintervall > 5 Jahre wurden ebenfalls 16,9% der Untersuchungen registriert.

Die durchgeführten Ultraschalluntersuchungen wurden hinsichtlich der erhobenen Befunde an Hoden, Abdomen (Leber, Milz, Gefäße), Lymphknoten und Nieren aufgliedert. Dort, wo Ergebnisse über diese Organe nicht protokolliert gefunden wurden, wurden diese als nicht untersucht eingestuft.

Bei 262 (97,4%) der Untersuchungen an 45 Patienten war der verbliebene Hoden unauffällig, in 7 Fällen wurde ein auffälliger Befund erhoben. Insbesondere eine Vergrößerung des Nebenhodenkopfes, je zwei Mal das Bild einer Epididymitis und

zwei Hydrozelen, eine nach der Dokumentation des Untersuchers festgehaltene Hodenschwellung und eine Spermatozele.

Bei 13 Patienten (22,4%) erfolgte keine sonographische Untersuchung des verbliebenen Hodens.

Bei den durchgeführten Sonographien des Abdomens wurde in 99,7% der Fälle ein normaler Befund erhoben, bei einem Patienten wurde eine Cholezystolithiasis diagnostiziert. Bei 4 Patienten wurde das Abdomen nicht untersucht.

Bei der sonographischen Untersuchung der Lymphknoten bei 17 von 58 Patienten wurden in 99,6% der Untersuchungen Normalbefunde erhoben; lediglich bei einem Patient wurden Lymphome diagnostiziert. Bei 41 Patienten (70,7% der Gesamtpatienten) wurden die Lymphknoten sonographisch nicht untersucht.

Bei der sonographischen Untersuchung der Nieren wurden in 98,6% der Fälle Normalbefunde erhoben. Eine Ektasie des Nierenbeckens fiel bei 3 Patienten auf, und bei einem Patienten eine Nephrolithiasis. Bei weiteren 4 Patienten (6,9%) waren die Nieren nicht untersucht worden.

Insgesamt wurden in den ausgewerteten Unterlagen 183 Röntgenuntersuchungen der Thoraxorgane bei 42 Patienten aufgeführt. Die Untersuchungen wurden im zeitlichen Raster wie bei den Untersuchungsbefunden der körperlichen Untersuchungen aufgeschlüsselt. In den ersten 6 Monaten nach Krankheitsbeginn wurden 10,9% der Röntgen-Thorax-Untersuchungen bei 12 Patienten durchgeführt. Untersuchungsgipfel lagen in den Zeitintervallen 6 – 12 Monate, 12 – 24 Monate und > 2 Jahre.

Auffällige Ergebnisse der Röntgen-Thorax-Untersuchungen ergaben sich bei folgenden Patienten:

Patient Nr. 8 (E.A.): basale Pleuraschwiele rechts

Patient Nr. 44 (S.R.): rechts basales Infiltrat

Patient Nr. 47 (S.D.): Zwerchfellhochstand rechts, Pleuraergüsse beidseits, Mediastinalverbreiterung rechts, pulmonale Infiltrationen rechts, intrapulmonale Metastasen beidseits (Patient verstorben)

Patient Nr. 56 (W.FG): interstitielle Fibrose, interlobäre Schwartenbildung rechts (Z.n Bestrahlung der paraaortalen und iliacalen Lymphabflußwege), Kontrolle nach 2 Jahren: beginnendes pneumonisches Infiltrat links, Zwerchfellhochstand rechts.

Bei 16 Patienten (27,5% der Gesamtpatienten) wurden keine Röntgen-Thorax-Untersuchungen in der Nachsorge durchgeführt.

Bei den nachuntersuchten 21 Patienten wurden im Untersuchungszeitraum 38 computertomographische Untersuchungen der Thoraxorgane durchgeführt. Davon im ersten Halbjahr 11 Untersuchungen (28,9%) bei 10 Patienten. 10 Untersuchungen bei 10 Patienten im Zeitintervall 6 bis 12 Monate nach Krankheitsbeginn stellen einen weiteren Gipfel dar. Im Zeitintervall > 5 Jahre wurden nur zwei Untersuchungen protokolliert.

Folgende auffällige Ergebnisse der CT-Thorax-Untersuchungen wurden bei folgenden Patienten erhoben:

Patient Nr. 28 (M.W.): Verdichtungsbezirk mit V.a. Lymphom, paraaortal, retrosternal; bei Kontrolle Rückbildung.

Patient Nr. 45 (S.P.): Lymphknotenvergrößerung links infraklavikulär; Kontrolle unauffällig.

Patient Nr. 47 (S.D.): beidseits pulmonale Metastasen mit infiltrativen Prozessen,

schwere Dystelektase rechts mit Verziehung des Mediastinums (Patient verstorben).

Bei 37 (63,8%) von 58 Gesamtpatienten wurden keine computertomographischen Untersuchungen des Thorax durchgeführt.

Bei den untersuchten Patienten sind im Beobachtungszeitraum 128 computertomographische Untersuchungen des Abdomens bei 46 Patienten angegeben. 20 (15,6%) Untersuchungen wurden im ersten halben Jahr nach Krankheitsbeginn durchgeführt. Ein Untersuchungsgipfel fand sich im Zeitintervall 12 bis 24 Monate. Im Nachsorgeintervall > 5 Jahre wurden 16 (12,5%) Untersuchungen durchgeführt.

Auffällige Ergebnisse der CT-Untersuchungen des Abdomens bei folgenden Patienten:

Patient Nr. 2 (B.P.): parapelvine Nierenzyste links

Patient Nr. 4 (B.H.): Lymphknoten linker Nierenhilus, Kontrolle war danach unauffällig

Patient Nr.22 (K.J.): Leberzyste

Patient Nr. 26 (L.G.): Steatosis hepatis

Patient Nr. 28 (M.W.): iliakale Lymphknoten-Verdickung, Kontrolle : Rückbildung, kein Anhalt für Metastasen (Befund des Untersuchers)

Patient Nr. 33 (M.R.): Parenchymzyste linke Niere

Patient Nr. 37 (P.J.): narbige Residuen im Operations-Bereich

Patient Nr. 45 (S.P.): Lymphknoten am linken Nierenhilus mit Verkleinerungstendenz, vergrößerte Lymphknoten paraaortal und parakaval, vergrößerte Lymphome unterhalb des Pankreaskopfes nach kaudal bis zur Aortenbifurkation (in der Folge Chemotherapie mit PEB und Lymphknotendissektion)

Patient Nr. 47 (S.D.): teilweise eingeschmolzenes Lymphknotenpaket distal der Bauchaorta, links-inguinal vergrößerte Lymphknoten mit peripherem Lymphödem (Patient verstorben)

Patient Nr. 51 (T.F.): parapelvine Nierenzyste links

Patient Nr. 58 (Z.R.): Lymphknotenpakete paraaortal, Kontrolle: zentrale Nekrosen im Lymphknotenpaket (über den weiteren Krankheitsverlauf liegen keine weiteren Unterlagen vor)

Bei 12 (20,7%) von 58 der Gesamtpatientenzahl sind in der Nachsorge keine computertomographischen Untersuchungen des Abdomens durchgeführt worden.

Bezüglich prädisponierender Risikofaktoren wurden an Hand der Krankenakten von den Patienten folgende anamnestische Angaben gemacht:

Leistenhoden in der Kindheit (operiert)	1 Patient
Orchidopexie als Kind	1 Patient
Pendelhoden rechts ohne Operation	1 Patient
Teratomerkrankung des anderen Hodens	1 Patient
Seminomerkrankung des anderen Hodens	1 Patient

Bei den übrigen Patienten lag keine Risikodisposition vor.

Anhand der Befunde wird deutlich, daß die Tumornachsorge bei den untersuchten Patienten sowohl im zeitlichen Ablauf als auch im Umfang des Spektrums der angewandten Untersuchungen nicht systematisch erfolgte (non systematic follow-up).

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie zur Nachsorge bei Hodentumoren sind bei den hier untersuchten Fällen nicht in vollem Umfang befolgt worden.

Zu diskutieren ist, ob auch aus ökonomischer Sicht die Empfehlungen überarbeitet werden müssen bzw. auf eine stadienorientierte Nachsorge verzichtet werden kann. Ausnahmen stellen sicherlich die Patienten mit einer Wait-and-see-Strategie dar oder Patienten, bei denen primär eine TIN durch eine Biopsie nicht ausgeschlossen werden konnte. Dies wird besonders unterstrichen durch die Untersuchung von Dieckmann (1996), wonach sich bei nachgewiesener TIN ohne Behandlung in 4,9% der Fälle im kontralateralen Hoden ein invasives Karzinom entwickelte. Die kumulative Häufigkeit von Zweittumoren im kontralateralen Hoden beträgt ca 5% (Dieckmann et al., 1986). Im Vergleich zu gleichaltrigen, gesunden Männern haben Hodentumor-Patienten ein um den Faktor 25 bis 35 erhöhtes relatives Risiko, an einem (zweiten) solchen Tumor zu erkranken.

Nach den von der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (1. Auflage 2002) herausgegebenen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren wird darauf hingewiesen, daß bei der Nachsorge über das fünfte Jahr hinaus neben dem Risiko von Spätrezidiven zu beachten sei, daß nach Chemo- und/oder Radiotherapie ein wenn auch geringes Risiko für therapieinduzierte Zweitmalignome besteht. In dieser Veröffentlichung wird auch betont, daß bei 5% der Patienten, bei denen eine kontralaterale Hodenbiopsie nicht erfolgte, mit der Entwicklung eines testikulären Zweittumors zu rechnen sei.

Ebenso bedeutungsvoll ist die Tumornachsorge bei Patienten mit erhöhten AFP-Konzentrationen, ohne daß histologische Hinweise für einen nichtseminomatösen Tumor vorliegen. Hier können neben Nikotinabusus und Lebererkrankungen okkulte

Metastasen eines Seminoms mit Anteilen eines nichtseminomatösen Tumors die Ursache für die Tumormarkererhöhung sein. Eine Tumornachsorge ist hier unumgänglich, um eine Progression frühzeitig erfassen zu können.

Es ist festzuhalten, daß bei den dokumentierten Fällen mit niedrigem Tumorstadium in der Nachsorge kein Wiederauftreten der Erkrankung festzustellen war, so daß die von den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie hier abweichende Nachsorgepraxis sich für den weiteren Krankheitsverlauf als unerheblich erwiesen hat.

Bei all diesen betroffenen Patienten könnte ein individuelles Nachsorgeschema mit dem Patienten zusammen erarbeitet werden, so daß regelmäßige Kontrolluntersuchungen stattfinden können.

16. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit ist eine retrospektive Studie über die an der Urologischen Universitätsklinik Düsseldorf in dem Zeitraum 1985 bis 1992 behandelten Patienten mit reinen Seminomen .

Es konnten anhand der Krankenunterlagen der Urologische Universitätsklinik Düsseldorf und den Krankenunterlagen der nachsorgenden Ärzte 58 Patienten erfaßt werden. 2 Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Dies entspricht einer Letalität von 3,4%.

Von besonderer Bedeutung bei der Auswertung der Daten waren

- die Altersverteilung
- der zeitliche Abstand zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung
- Tumorstadien zum Zeitpunkt der Operation
- Tumormarker und deren Verlauf
- gewählte Therapie
- Lokalisation des Seminoms
- Zusammenhang mit Nikotinabusus
- Dauer der Nachsorgeuntersuchungen
- behandelnde Ärzte
- Symptome

Die Altersverteilung lag im Mittel bei $37,03 \pm 9,9$ Jahre und lag damit im Bereich wie er in der Literatur angegeben wird.

Über die Hälfte der Patienten, nämlich 56,9% wurden innerhalb von 30 Tagen nach Auftreten des Erstsymptoms der Therapie zugeführt. Innerhalb der nächsten zwei

Monate waren es rund 14%. Nur bei 3 Patienten lag die Latenzzeit über 3 Jahre.

Bei der Zuordnung zu den Tumorstadien wurde die Einteilung nach dem TNM-Schema verwendet. In 60,3% der Patienten wurde ein T1-Tumorstadium diagnostiziert, in 24,2% ein T2-, in 13,8% lag ein T3-Tumorstadium vor.

Keine Lymphknotenbeteiligung entsprechend dem Stadium N0 lag bei 70,7% der Patienten vor, in 10,4% ein N1, in 1,7% ein N2, bei 8,6% der Fälle ein N3 und bei weiteren 8,6% der Fälle lagen die entsprechenden Informationen nicht vor, so daß diese Fälle als N_x klassifiziert wurden.

Die M-Tumorstadien verteilten sich zu 89,6% M0, und jeweils 5,2% M1 und Mx.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß keiner der Patienten im Stadium pT1, unabhängig davon, ob sie sich einer Chemotherapie oder einer Strahlenbehandlung unterzogen hatten, im Untersuchungszeitraum ein Rezidiv erlitten hat.

Weiterhin leben alle Patienten, die als intermediär klassifiziert worden sind, bis auf zwei, rezidivfrei. Es muß vermutet werden, daß einer dieser zwei Patienten an den Folgen der Therapien verstorben ist.

Bei Diagnosestellung war bei Vorliegen eines histologisch reinen Seminoms Alphafetoprotein bei 14,8% der Patienten erhöht, β -HCG in 16,1%. Bereits im Zeitraum von 1 bis 3 Monaten war nur noch bei 9,5% der Patienten ein erhöhter Alfafetoprotein-Wert zu beobachten, bei 7% war der β -HCG-Wert noch erhöht. Nach 3 bis 6 Monaten war der Anteil der Patienten mit erhöhtem Alfafetoprotein praktisch gleich geblieben (10,6%), erhöhte β -HCG-Werte wurden nur noch in 3,6% der untersuchten Patienten gefunden.

Nach 6 bis 12 Monaten bei Alfafetoprotein erhöhte Werte in 14%, β -HCG bei keinem Patienten. Nach 1 Jahr und mehr blieb der Anteil der Patienten mit erhöhtem

Alfafetoprotein gleich (14,3%), lediglich bei 2 Patienten (4,8%) wurden erhöhte β -HCG-Werte gesehen.

Nach der primären Operation wurden 70,7% der Patienten einer alleinigen Bestrahlungstherapie zugeführt. 19,0% der Fälle erhielten nur eine Chemotherapie. Bei 5,1% der Patienten wurde eine Kombination aus Bestrahlungs- und Chemotherapie durchgeführt. 5,1% wurden einer Wait-and-See-Strategie zugeführt. Bei 12% aller Patienten war eine Folgeoperation mit radikaler Lymphadenektomie erforderlich.

In dem untersuchten Krankengut fand sich mit 55,2% der Fälle eine rechtsbetonte Lokalisation des Seminoms. Links lag das Seminom in 43,1% der Fälle vor. Bei 1,7% der Patienten war das Seminom retroperitoneal ausgebildet.

Zwischen Nikotinabusus und dem Auftreten eines Seminoms fand sich im vorliegenden Krankengut kein Zusammenhang. Der Anteil der Nichtraucher betrug 53,5%, der Raucher 46,5%.

Bei den meisten Patienten (34,5%) lag die Nachsorgedauer bei 1 bis 10 Monaten. Bei nur 3,5% konnte die Nachsorge bis 10 Jahre verfolgt werden. Die mittlere Nachsorgedauer betrug 37,9 Monate.

50% der einweisende Ärzte waren Urologen, gefolgt von Internisten und Allgemeinärzten. Überweisungen von einer anderen Klinik erfolgten in 10,5%. In fast 100% der Fälle übernahm ein Urologe die Nachsorge. Im Wesentlichen ist hier ein nicht systematisches Follow-up erfolgt.

Die führenden Symptome, die den Patienten zum Gang zum Arzt veranlaßten, waren Hodenvergrößerung (56,9%), Hodenverhärtung (19,0) und Schmerzen (10,3%). Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust und vermehrte Müdigkeit waren jeweils bei

1,7% der Patienten gefunden worden. Keine Beschwerden gaben 12,1% der Patienten an.

Folgt man den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie, so ist auffällig, daß die Leitlinien nicht in vollem Umfang angewandt wurden. So wurden von allen 58 Patienten nur 46 (79,3%) körperlich untersucht.

Abdomensonographien wurden bei 4 (6,9%) Patienten nicht durchgeführt.

Hodensonographien wurden bei 13 Patienten (22,4% der Gesamtpatienten) nicht durchgeführt.

Regionale Lymphknoten wurden sonographisch nur bei 17 (29,3%) dokumentiert.

Computertomographische Abdomenuntersuchungen fanden bei 12 (20,7%) Patienten nicht statt.

Die im Nachsorgeprotokoll vorgesehenen Röntgen-Thoraxuntersuchungen wurden bei 16 (27,6%) nicht dokumentiert.

Computertomographische Untersuchungen der Thoraxorgane wurden nur bei 21 (36,2%) Patienten durchgeführt.

Auffallend ist, daß bei den Nachsorgeuntersuchungen der Schwerpunkt auf den Tumormarkerbestimmungen lag. So wurden in fast allen Nachsorgeintervallen am häufigsten Tumormarkeruntersuchungen pro Patient durchgeführt.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß Aufklärung sowohl im Patienten- als auch im ärztlichen Bereich bezüglich der Seminomerkenung und Nachsorge notwendig ist.

Die Nachsorgequalität ist jedoch in hohem Maße von der Bereitschaft des Patienten, diese Untersuchungen an sich durchführen zu lassen, abhängig. Auch dem nachsorgenden Arzt kommt hierbei ein besonderes Maß an Aufmerksamkeit zu, um den Patienten auf Kontrollen hinzuweisen und selbst eine sorgfältige Dokumentation der Befunde durchzuführen.

Da sich bei Hodentumorpapienten im Laufe der Beobachtungszeit auch am kontralateralen Hoden ein Tumor entwickeln kann, muß der Patient sorgfältig in die Praxis der Selbstuntersuchung mit Palpation des Hodens unterwiesen werden.

Für den Patienten ist wichtig, neben der ärztlichen Nachsorge und Beratung, bestehende Informationsangebote, z.B. über das Internet und Teilnahme einer Selbsthilfegruppe, anzunehmen.

Vorstellbar wäre auch eine regionale Erfassung von Hodentumorerkrankungen in einem zentralen Krebsregister.

17. Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends, Dezember 1997
2. Clemm Ch, Busch M, Gerl A, Schmeller N, Weiss M, 2003: Manual Urogenitale Tumoren, S. 103
3. Statistisches Landesamt Saarland, Saarländisches Krebsregister, (Sonderheft 186/1996), Morbidität und Mortalität an Bösartigen Neubildungen im Saarland 1993 – Jahresbericht -
4. Illinger, persönliche Mitteilung 2000
5. Mead GM, Stenning SP 1994: Prognostic factors for metastatic germ cell cancers treated with platinum-based chemotherapy: The International Germ Cell Cancer Collaborative Group project to standardise risk criteria. Proc ASCO 13:251
6. Gerl A et al., 2003: Hodentumoren. Manual Urogenitale Tumoren, Tumorzentrum München
7. Nicolai N, Salvioni R, Pizzocaro G, Mariani L, Miceli R 1994: Predictive model for site of metastases in 190 patients submitted to retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis
8. Marks LB, Rutgers JL, Shipley WU et al., 1990: testicular seminoma: clinical and pathological features that may predict para-aortic lymph node metastases. J Urol 143: 524-527
9. Anger G et al., 1995: Hodentumoren (Gonadale und nichtgonadale Keimzelltumoren): Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge; 1. Auflage September 1995; S. 6

10. Weißbach L, Hildebrand G 1984: Register und Verbundstudie für Hodentumoren. Ein Ergebnisbericht nach sieben Jahren. Z Allg Med 60:156-163
11. Weißbach L et al., 1987: Abbildung Metastasierung beim Seminom
12. Weißbach L et al., 1987: Abbildung Metastasierung beim Seminom
13. Anger G et al., 1995: Hodentumoren (Gonadale und nichtgonadale Keimzelltumoren); Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge. 1. Auflage September 1995; S. 6;7
14. Ackermann R: Operationspräparat eines nachfolgend gesicherten reinen Seminoms
15. Ackermann R: Operationspräparat eines nachfolgend gesicherten reinen Seminoms
16. Doerr W, Wurster K, 1974: Organpathologie, S. 7-14 – 7-15
17. v. Hochstetter AR, Sigg C, Saremaslani P, Hedinger C 1985: The significance of giant cells in human testicular seminomas. Virchows Arch [A] 407: 309-322
18. Mumperow E, Hartmann M, 1992: spermatic cord β -HCG-human chorionic gonadotropin levels in seminoma and their clinical implications. J Urol 147:1041-1043
19. Aiginger P, Kuzmits R, Kratzik C et al., 1987: HLA antigens and germ-cell tumours. Lancet II: 276-277
20. Diekmann KP, von Keyserlingk H, Becker T, Bauer HW, 1988: HLA-Typisierung beim Seminom. Ein Argument für die Wirksamkeit genetischer Faktoren in der Pathogenese der Keimzelltumoren, Seminom 228-229
21. Clemm C, Heim MU, Pachman U, Gerl A, Mempel W 1989: HLA-Antigenes in testicular cancer Proc ECCO 5: No P-0812

22. Dexeus FH et al., 1988: Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. J Urol 140: 80-8420
23. Pienkowska G, Grygalewicz B, Bregula U, 2002: The Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology Warsaw, Poland: Overrepresentation of the short arm of chromosome 12 in seminoma and nonseminoma groups of testicular germ cell tumors. Cancer Genet Cytogenet 2002 Apr 15; 134(2):102-8
24. Potter LM, Goedert JJ 1986: Epidemiology of testicular cancer. In: Javadpour N Principles and management of testicular cancer. pp 108-119
25. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends, 1997, S. 42
26. Schöffski P, Bokemeyer C, Harstrick A, Schmoll HJ, 1991: Äthiologie und Epidemiologie von Keimzelltumoren. Onkologie 14 [Suppl 4] :1
27. Kristensen P, 1996: Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. Int J Cancer 65: 39-50
28. Bates MN, Lane L, 1995: testicular cancer in fire fighters: a cluster investigation. NZ Med J 108: 334-337
29. Zhang ZF et al., 1995: occupational exposure to extreme temperature and risk of testicular cancer. Arch Env Hlth 50:13-18
30. Stenlund C, Floderus B, 1997: occupational exposure to magnetic fields in relation to male breast cancer and testicular cancer: a Swedish case-control study. Cancer Causes Control 8:184-191
31. Weißbach L, 1986: familial tumor of the testis. Eur Urol 12:104-108

32. Anger G et al., 1995: Hodentumoren (Gonadale und nichtgonadale Keimzelltumoren); Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge; 1. Auflage September 1995; S. 6
33. Beaney RP, 1984: positron emission tomography in the study of human tumors. Semin Nucl Med 14:324-341
34. Müller-Mattheis V et al., 2001: Die Positronenemissionstomographie mit [18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glukoseglukose (¹⁸FDG-PET) bei der Diagnostik retroperitonealer Lymphknotenmetastasen von Hodentumoren, Urologe A 6-98, 609ff
35. Deutsche Gesellschaft für Urologie: Leitlinien zur Diagnostik von Hodentumoren; Urologe A 1999 38 (1):73-82
36. Allhoff EP et al., 1991: Stage I seminoman of the testis. Adjuvant radiotherapy or surveillance? Br J Urol 68:190-194
37. Wishnow KJ, Dunphy Ch, Johnson DE et al., 1989: Identifying patients with low-risk clinical stage I nonseminomatous testicular tumours who should be treated by surveillance. Urology 34: 339-343
38. Weißbach L, Bussar-Maatz R, Mann K, 1997: The value of tumor markers in testicular seminomas, Eur Urol 1997; 32(1):16-22
39. Albers P, Dieckman KP 1998, Hodentumoren: Diagnostik und Therapie des Primärtumors; Der Onkologe 198 4:487-493
40. Mann K 1991: Tumormarker beim Hodenkarzinom in: Urogenitaltumoren, Clemm C 1991
41. Bokemeyer C, Clemm Ch, Kollmannsberger Ch, Gerl A, 2000/2001: Chemotherapie metastasierter seminomaöser Keimzelltumoren des Mannes Klinische Onkologie 2000/'01

42. Clemm Ch, Bokemeyer D, 1998: Therapie des fortgeschrittenen Seminoms. Der Onkologe 6-98 4:524-531
43. Fossa SD, Droz JP, Stoter G et al., 1995: Cisplatin, vincristine and ifosfamide combination chemotherapy of metastatic seminoma: Results of EORTC trial 30874. Br. J. Cancer 771, 619-624
44. Clemm C, Bokemeyer C, 1998: Therapie des fortgeschrittenen Seminoms, Der Onkologe, Abstract Volume 4 Issue 6 (1998) pp 524-531
45. Bokemeyer C, Clemm Ch, Kollmannsberger Ch, Gerl A, 2000/2001: Chemotherapie metastasierter seminomaöser Keimzelltumoren des Mannes Klinische Onkologie 2000/'01
46. Culine S, Abs L, Terrier-Jacombe MJ et al., 1998: Cisplatin-based chemotherapy in advanced seminoma. Eur. J. Cancer 34, 353-358
47. Schmoll HJ, 1989: The role of Ifosfamide in testicular cancer. Seminars in Oncology 16 (3), 82-93
48. Ravi R., Ong J, Oliver RT et al., 1999: the management of residual masses after chemotherapy in metastatic seminoma. Br. J. Urol 83, 649-653
49. Horwick A, Dearnaley DP, 1992: Treatment of Seminoma. Semin Oncol 19:171-180
50. Schmoll HJ, Harstrick A, Bokemeyer C et al., 1993: single-agent carboplatinum for advanced seminoma- A phase II study. Cancer 72: 237-243
51. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS et al., 1997: surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. J. Urol 157, 860-862
52. Ravi R, Ong J, Oliver RT et al., 1999: the management of residual masses after chemotherapy in metastatic seminoma. Br. J. Urol. 83, 649-653

53. Clemm Ch, Busch M, Gerl A, Schmeller N, Weiss M 1997: Manuale des Tumorzentrums München: Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Hodentumoren, 1997, S. 35
54. Clemm C, Hartenstein R, Wilich N, Boening L, Wilmanns W, 1986: Vinblastine-ifosfamide-cisplatin treatment of bulky seminoma. Cancer 58: 2203-2207
55. Donohue JP, 1987: Selecting initial therapy. Seminoma and nonseminoma. Cancer 60:490-495
56. Loehrer PJ, Birch R, Williams SD et al., 1987: Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. J Clin Oncol 5(8): 1212-1220
57. Pizzocaro G, Salvioni R, Piva L, Zanoni F, Milani A, Faustini M 1986: Cisplatin combination chemotherapy in advanced seminoma Cancer 58. 1625-1629
58. Schrader M, Weißbach L, Miller K 2004: Therapie von Hodentumoren, Dtsch Arztebl 2004; 101 : A 2612-2618 [Heft39]

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ackermann für die Überlassung des Themas der Promotionsarbeit und für die Betreuung bei der Konzeption und Durchführung der Dissertation.

Ohne die ausdauernde und vielseitige Unterstützung sowie die zahlreichen Babysitterdienste meiner Eltern Christel Traut und Dr. Gerhard Traut wäre die Umsetzung der Promotion nicht möglich gewesen.
Besonders bei ihnen möchte ich mich bedanken.

Bedanken möchte ich mich darüberhinaus bei meinem wunderbaren Ehemann Sven, der mir ebenfalls rat- und tatkräftig zur Seite stand, und bei meinen wundervollen Kindern Emmelie und Paul.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei meiner Oma Gertrud Barein und meinem Bruder Gerhard, weil sie immer an mich glaubten.

Lebenslauf

Am 23. Oktober 1967 wurde ich als Tochter von Dr. med. Gerhard Traut und seiner Ehefrau Christel, geb. Barein in Saarbrücken geboren.

Nach der Grundschule besuchte ich das Staatliche Männlich-Gymnasium in Homburg/Saar und nach dem beruflich bedingten Umzug meiner Eltern nach Völklingen das dortige Staatliche Realgymnasium, wo ich 1987 das Abitur ablegte. Danach arbeitete ich im Freiwilligen Sozialen Jahr im Altenheim Maria-Kirchner-Haus in Saarbrücken.

Zum Sommersemester 1988 begann ich das Medizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, wo ich am 9. Mai 1995 das Medizinische Staatsexamen ablegte.

Die Ausbildung als Ärztin im Praktikum absolvierte ich in der Abteilung für Innere Medizin (Chefarzt Dr. med. O. Fries) des St. Josef-Krankenhauses Monheim.

Nach der Approbation als Ärztin übernahm ich 1997 eine Stelle als Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik III / Nephrologie (Chefarzt Dr. med. G. Traut) der SHG-Kliniken Völklingen.

Im Rahmen des hier geübten Rotationssystems wechselte ich 1999 als Assistenzärztin in die dortige Medizinische Klinik I / Kardiologie (Chefarzt Prof. Dr. med. G. Hennersdorf).

Ab November 2002 übernahm ich eine Stelle als Assistenzärztin an den Bosenberg Kliniken St. Wendel, Bereich Innere Medizin (Chefarztin Dr. B. Krug).

Derzeit befinde ich mich in Elternzeit.

Seit 2000 bin ich mit Rechtsanwalt Sven Lichtschlag-Traut verheiratet.

Wir haben eine 5-jährige Tochter und einen 20 Monate alten Sohn.

Abstract

Behandlungsergebnisse und Tumornachsorge bei Patienten mit reinem Seminom

Im Jahre 1999 wurden von der Deutschen Gesellschaft für Urologie Leitlinien zur Nachsorge von Patienten mit testikulären Keimzelltumoren entwickelt.

Um den Wert dieser Leitlinien zu überprüfen, wurde an einer Untergruppe von 58 Patienten mit reinem Seminom der Nachteil nicht-systematischer Nachsorge untersucht. Der Großteil der Patienten mit einem Altersgipfel von 37 Jahren wurde innerhalb eines Monats nach Auftreten eines Krankheitssymptomes der operativen Therapie zugeführt, nach der sich bei 70% der Patienten eine alleinige Strahlentherapie anschloß. Bei den restlichen Patienten bis auf drei, bei denen eine Wait-and-see-Strategie verfolgt wurde worden ist, erfolgte eine Chemotherapie bzw. eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie. Die meisten Patienten befanden sich zu Therapiebeginn im Stadium pT1. Keiner dieser Patienten hat im Untersuchungszeitraum ein Rezidiv erlitten. Weiterhin leben alle Patienten, die nach der IGCCCG-Klassifikation als „intermediär“ eingestuft worden sind, rezidivfrei. Zwei Patienten sind im Untersuchungszeitraum verstorben, was einer Mortalität von 3,4% entspricht. Eine Analyse der Nachsorgedaten entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie zeigt, daß die Leitlinien nur in begrenztem Umfang angewandt wurden. Auffällig ist, daß bei den Nachsorgeuntersuchungen der Schwerpunkt auf der Bestimmung der Tumormarkerkonzentrationen lag, obwohl ihnen beim reinen, nicht β -HCG-HCG-positiven Seminom wenig Bedeutung zukommt. Defizite ergaben sich insbesondere bei den sonographischen Untersuchungen des Abdomens, der regionalen Lymphknoten und des verbliebenen Hodens. Auch die vorgesehenen computertomographischen Untersuchungen des Abdomens und der Thoraxorgane wurden nicht bei allen Patienten protokolliert.

Da keiner der Patienten mit reinem Seminom der Stadien pT1 und pT2 über einen so langen Nachbeobachtungszeitraum eine Tumorprogression entwickelte, sollten die derzeitigen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Urologie zur Tumornachsorge überprüft werden. So ist z.B. zu fragen, ob im Stadium pT1 überhaupt eine Nachsorge notwendig ist, mit Ausnahme der Überprüfung des kontralateralen Testis, da dort in 5 % der Fälle Zweittumoren gefunden werden.

R. Ganshman.