

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Seminom im klinischen Stadium I:
Stellenwert der adjuvanten Therapie in der Versorgungsrealität.
Ergebnisse der Nationalen Seminom Registerstudie (NSR-Studie)

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Inken Dralle-Filiz

aus Nienburg/Weser

Datum der Promotion: 10.03.2017

Meinen Eltern gewidmet!

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt/Abstract	4
1.1. Abstrakt.....	4
1.2. Abstract.....	6
2. Einleitung.....	7
2.1. Ätiologie und Pathogenese der Keimzelltumoren.....	9
2.2. Klinische Stadieneinteilung.....	10
2.3. Klinik und Diagnostik.....	13
2.4. Das Seminom im CS I: Risikostratifizierung und Therapieoptionen	16
2.5. Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	18
3. Patienten, Methoden	18
4. Ergebnisse	22
5. Diskussion	28
6. Abkürzungsverzeichnis	34
7. Literaturverzeichnis	35
8. Anhang	44
8.1. Ergänzende Tabellen und Abbildungen	44
8.2. Teilnehmende Kliniken.....	48
8.3. Eidesstattliche Versicherung	52
8.4. Lebenslauf	53
8.5. Publikationsliste.....	54
8.6. Danksagung.....	55

1. Abstrakt/Abstract

1.1. Abstrakt

Einführung: Internationale Richtlinien sind ambivalent bezüglich der Therapieempfehlungen für die weitere Behandlung eines Seminoms im klinischen Stadium 1 (CS I). Dem Behandler stehen die folgenden als äquieffektiv zu erachtenden Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: Aktive Überwachungsstrategie, Carboplatin-Monotherapie und Radiatio. Ziel der Nationalen Seminom Registerstudie (NSR-Studie) war es, die unterschiedlichen Therapieentscheidungen beim Seminom im CS I in Deutschland quantitativ zu dokumentieren und dabei etwaige Zusammenhänge mit medizinischen Faktoren und außerklinischen Faktoren zu explorieren.

Patienten und Methoden: Zwischen 2008-2013 wurden 1050 Patienten mit Seminom im CS I prospektiv und multizentrisch erfasst und hinsichtlich der gewählten Therapieoptionen (Aktive Überwachungsstrategie, Carboplatin-Monotherapie und Radiatio) ausgewertet. Außerdem erfolgte eine Korrelation von verschiedenen klinischen Faktoren (Rete testis Invasion, Tumorgröße, Alter) und nicht-klinischen Faktoren (Jahr der Diagnosestellung, Art der meldenden Klinik, Bundesland) mit der Wahl des Therapieregimes.

Ergebnisse: 49,3% des gesamten Patientenkollektivs erhielten einen Kurs Carboplatin, 8,5% erhielten zwei Kurse Carboplatin. Bei 35,9% der Patienten wurde eine aktive Überwachungsstrategie durchgeführt und 6,3% der Patienten wurden mit einer Bestrahlungstherapie nachbehandelt. Im Jahr 2013 kam es zu einem deutlichen Anstieg der aktiven Überwachungsstrategie auf insgesamt 57,9% aller Fälle. Es fand sich eine signifikante Assoziation zwischen der Wahl des Therapieregimes und den klinischen Risikofaktoren Rete testis Invasion und Tumorgröße. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass gerade in Praxiskliniken die Carboplatin-Monotherapie verstärkt zur Anwendung kam. Auch zeigten sich überraschende regionale Unterschiede bezüglich der Wahl der Nachbehandlung.

Schlussfolgerung: Die steigende Akzeptanz der aktiven Überwachungsstrategie spiegelt internationale Trends wieder. Therapieentscheidungen werden von den anerkannten Risikofaktoren Tumorgröße und Rete testis Invasion bestimmt. Da diese Beobachtungen internationalen Leitlinien entsprechen, kann die Schlussfolgerung

gezogen werden, dass die Hodentumor-Leitlinien in der deutschen klinischen Alltagsrealität eine wesentliche Rolle bei der Therapiefindung spielen. Darüber hinaus sind aber neben den anerkannten klinischen Parametern auch außerklinische Parameter wie z.B. die Art der behandelnden Klinik bedeutsam für die Wahl des Therapieregimes.

1.2. Abstract

Introduction: International Guidelines are ambiguous with regard to therapeutic recommendations for the management of clinical stage 1 (CS I) seminoma. There are at least three treatment options available: active surveillance, carboplatin monotherapy (one or two courses) and abdominal radiotherapy. The National Seminoma Registry study (NSR Study) was initiated to explore the patterns of care in seminoma. The main goal was to quantify the various treatment decisions currently made in Germany for CS I seminomas. In addition, possible associations of treatment decisions with clinical factors and non-medical factors were evaluated.

Patients and methods: During 2008-2013, a total of 1050 patients with CS I seminoma were prospectively enrolled in a multicentric fashion. The treatment decisions were tabulated and possible associations with the following clinical factors were evaluated with descriptive statistical methods: Rete testis invasion, tumour size, age. Also, the following non-clinical factors were correlated with the treatment decisions: year of diagnosis, type of institution, federal state.

Results: 49,3% of the patient population received a single course of carboplatin, while 8,5% received a second course. In 35,9% of cases were submitted to active surveillance strategy, and 6,3% of patients underwent radiation therapy. In 2013, there was a marked rise in the number of patients receiving active surveillance (to 57,9%). A significant association was found between the treatment decision and both, the rete testis invasion and tumour size. Surprisingly, Office Clinics offered carboplatin monotherapy significantly more frequently than university hospitals and municipal hospitals did. Noteworthy, there were marked regional differences among federal states regarding the use of radiotherapy and surveillance strategies.

Conclusion: The growing acceptance of active surveillance reflects international trends. Treatment decisions were associated with recognized clinical risk factors (tumour size and rete testis invasion). The patterns of care regarding the adjuvant treatment of seminoma in Germany are obviously in line with international guidelines. It is of note however, that some non-clinical parameters (type of institution, federal state) also have a considerable bearing on therapy decisions.

2. Einleitung

Die Keimzelltumoren (KZT) gehören mit einer Inzidenz von ca. 10 Fällen pro 100000 Männer pro Jahr und etwa 1,5% aller Krebserkrankungen zu den seltenen Tumorerkrankungen [1]. Im Jahr 2010 gab es in Deutschland 3820 Neuerkrankungen, bei zuletzt konstanter altersstandardisierter Erkrankungsrate (siehe Tabelle 1) [2].

Histologisch unterscheidet man bei KZT die folgenden fünf verschiedenen Gewebstypen: Seminom, embryonales Karzinom, Teratom, Dottersacktumor und Chorionkarzinom, wobei alle Gewebstypen sowohl in reiner Form als auch in den verschiedensten Kombinationen mit den anderen Gewebstypen auftreten können. Klinisch werden lediglich die zwei Gruppen „Reines Seminom“ und „Nichtseminom“ (non-seminomatous germ cell tumours, NSGCT) unterschieden, wobei in der Gruppe der Nichtseminome alle Mischtumoren unter Einschluss von Seminomen als Begleitkomponente und alle reinen Gewebstypen unter Ausschluss des Seminoms zusammen gefasst werden [3]. Die Inzidenz der beiden histologischen Hauptgruppen ist einem Wandel unterworfen. Noch vor ca. 30 Jahren überwogen die Nichtseminome in der relativen Häufigkeit. Seitdem haben aber die Seminome kontinuierlich an Häufigkeit zugenommen. Aktuell liegt das Verhältnis Seminom zu Nichtseminom etwa bei 55:45 [4]. Die ätiologischen Ursachen für diese augenfällige Tendenz sind unbekannt. In Betracht gezogen werden Einflüsse der Umwelt [5],[6]. Die klinische Bedeutung der KZT erwächst durch die spezifische Altersdisposition dieser Tumoren mit einem Häufigkeitsgipfel in jungen Erwachsenen-Jahren zwischen dem 20. und dem 45. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 38 Jahren [4],[7],[8],[2]. In diesem Lebensabschnitt finden viele psychosoziale Weichenstellungen bei den jungen Patienten statt wie etwa Berufs- und Partnerwahl, Entwicklung des Sexuallebens, Familienplanung und Wohnortwahl. Die Krebserkrankung in diesem speziellen weichenstellenden Lebensabschnitt stellt einen erheblichen Einschnitt in die Lebensplanung der betroffenen Patienten dar, und dieser psychosoziale Aspekt muss bei der klinischen Therapieführung stets mitbedacht werden. Die andere Besonderheit der Keimzelltumoren ist die außergewöhnlich gute Heilbarkeit. Die Sterblichkeit aufgrund von Hodenkrebs ist in den letzten 30 Jahren kontinuierlich zurückgegangen. Aktuell liegt die Mortalität bei 0,4 pro 100000 und Jahr [siehe Tabelle 1], die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt derzeit 97% [9],[10],[11].

Klinisch betrachtet können heute mehr als 90% aller Hodenkrebs-Patienten geheilt werden, was größtenteils der Entwicklung der Cisplatin-haltigen Chemotherapie zuzuschreiben ist [12].

Die höchste Inzidenz der KZT findet sich in Nordeuropa (8 bis 9/100000), die niedrigste in Asien und Afrika (<1/100000) [13],[14].

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C62. Robert Koch Institut, 2013 [2]

	2011	2012	Prognose für 2016
	Männer	Männer	Männer
Neuerkrankungen	4.010	4.020	4.200
rohe Erkrankungsrate ¹	10,2	10,2	10,5
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	10,2	10,2	10,5
mittleres Erkrankungsalter ³	38	38	
Sterbefälle	170	179	
rohe Sterberate ¹	0,4	0,5	
standardisierte Sterberate ^{1,2}	0,4	0,4	
5-Jahres-Prävalenz	19.700	19.500	
	<i>nach 5 Jahren</i>	<i>nach 10 Jahren</i>	
absolute Überlebensrate (2011–2012) ⁴	94 (90–96)	92 (87–94)	
relative Überlebensrate (2011–2012) ⁴	96 (92–98)	95 (90–98)	

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Wie Abbildung 1 zu entnehmen ist, wird Hodenkrebs in Deutschland überwiegend in einem frühen Stadium diagnostiziert (lokales Tumorstadium T1 und T2, d.h. der Tumor ist auf den Hoden beschränkt). Über 90% der Fälle befinden sich in diesen frühen Stadien [15].

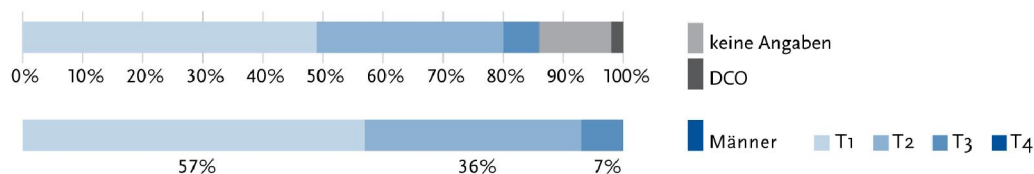


Abbildung 1: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose

(oben: inkl. fehlender Angaben und DCO-Fälle; unten: nur gültige Werte) ICD-10 C62, Deutschland 2009 – 2010 (Robert Koch Institut, 2013)

2.1. Ätiologie und Pathogenese der Keimzelltumoren

Die Kausalität der Hodenkrebsentstehung ist bis heute nicht endgültig geklärt. Es gibt aber zahlreiche epidemiologisch-klinische Auffälligkeiten, die auf eine sehr frühe, wahrscheinlich vorgeburtliche Bahnung der Entstehung hinweisen [16],[17].

Als zahlenmäßig häufigster Risikofaktor für die Erkrankung an einem KZT gilt vor allem der vorangegangene Hodentumor. So besteht ein etwa 25-fach erhöhtes Risiko an einem kontralateralen Tumor zu erkranken für Patienten mit einseitigem Keimzelltumor [18],[19]. Der Maldezensus testis, auch wenn er adäquat behandelt wurde, bedingt ein 4-8-fach erhöhtes Risiko [20],[21]. Ein ähnlich hohes Risiko besteht bei familiärer Hodentumor-Erkrankung. Bei Brüdern besteht ein ca. 5- bis 6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko, bei Erkrankung des Vaters haben die Söhne ein ca. 2- bis 4fach erhöhtes Risiko [22],[23]. Das gehäufte Auftreten bei von KZT bei großgewachsenen Männern (Körpergröße über 1,90 m) [24],[25] sowie eine Häufung von KZT-Fällen bei regelmäßigem Cannabis-Konsum zeigt, dass offenbar auch äußerliche Faktoren wie Ernährung und Lebensstil eine ätiologische Rolle spielen [26].

Die formale Pathogenese der Keimzelltumoren ist insofern gut bekannt, als es heute als gesichert gilt, dass Keimzelltumoren über sogenannte Krebsvorstufen [27] wie die Testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) entstehen (heute Keimzellneoplasie in situ oder germ cell neoplasia in situ, GCNIS genannt) [28],[29]. Über diese Vorstufe erfolgt eine weitere Differenzierung in rein seminomatöse und nichtseminomatöse Tumoren (embryonale Karzinome, Teratome, Chorionkarzinome und Dottersacktumoren) [30]. Die GCNIS Zellen gehen aus den embryonalen Urkeimzellen hervor, wobei endokrine Einflüsse wie Oestrogenüberschuß bei der Mutter sowie genetische Faktoren als Ursache vermutet werden [31]. Die maligne vorgeprägten Keimzellen verbleiben in einem Ruhezustand bis zur Pubertät bzw. Erwachsenenalter, wo sie dann durch noch unbekannte äußere Einflüsse (Ernährung, Cannabis?) zur endgültigen malignen Entartung gebracht werden [32].

2.2. Klinische Stadieneinteilung

Vor der klinischen Stadieneinteilung ist es erforderlich, den Hodentumor zunächst gemäß seiner Histologie zu klassifizieren (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Modifizierte WHO-Klassifikation der malignen KZT von 2004

Tumoren	Anteil an allen KZT [%]
<i>Tumoren von einem histologischen Typ</i>	
• Seminom	40
• Spermatozytäres Seminom	1,0
• Embryonales Karzinom	11,0
• Dottersacktumor	0,7
• Chorionkarzinom	0,3
• Teratom	2,2
<i>Tumoren von mehr als einem histologischen Typ</i>	
• Embryonales-CA u. Teratom	9,0
• Chorion-CA mit anderem Tumor	8,0
• Andere Tumorkombinationen	27,0

Anschließend erfolgt die Einteilung nach dem klinischen Stadium („clinical stage“ [CS]). Am meisten verbreitet ist hierbei die Lugano-Klassifikation [33],[34], die im Wesentlichen eine anatomische 3-Etageneinteilung darstellt (siehe Abbildung 2).

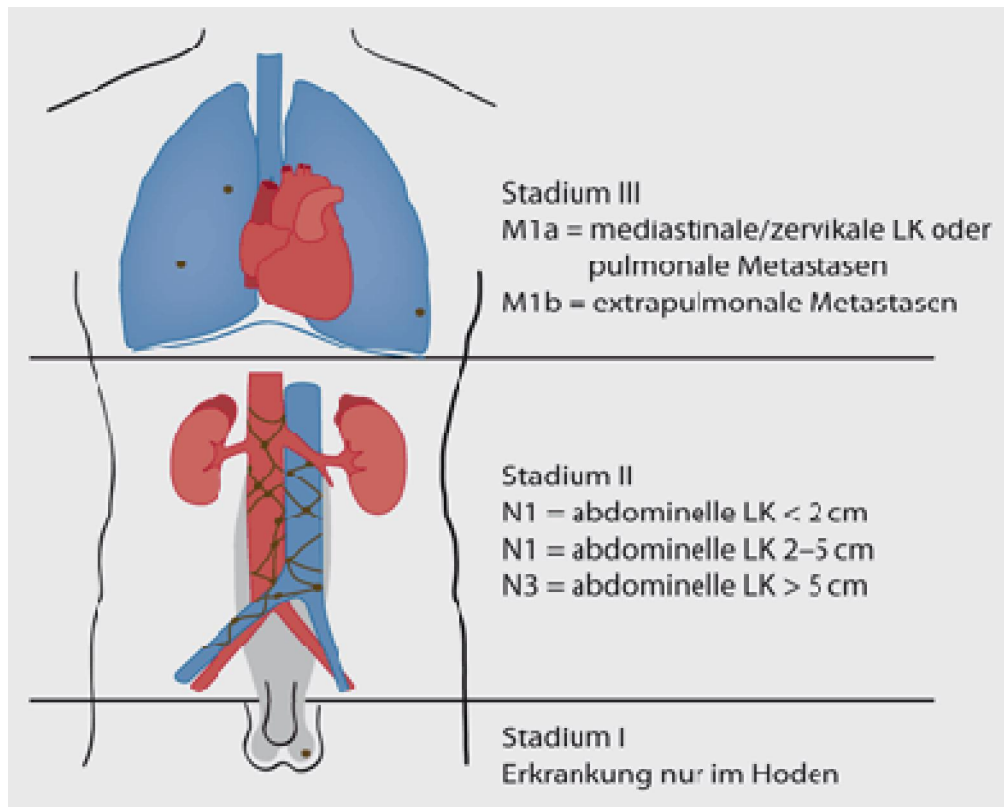


Abbildung 2: Lugano-Klassifikation beim Hodentumor

Gleichzeitig werden die metastasierten Fälle in drei Prognosegruppen der IGCCCG (International Germ Cell Cancer Consensus Group) unterteilt [35],[36]. Die Klassifikation erfolgt hierbei nach der Höhe der Tumormarker sowie nach der Tumorlast und der Metastasenlokalisierung (siehe Tabelle 4).

Die TNM-Klassifikation der WHO (siehe Tabelle 3) spielt bei der Stadieneinteilung der Keimzelltumore heute nur eine untergeordnete Rolle [28], da mit der Klassifikation nach Lugano und durch die IGCCCG-Einteilung ein wesentlich engerer Bezug zu Prognose und Therapie hergestellt werden kann.

Tabelle 3: Klinische Stadien, basierend auf TNM-Klassifikation

CS IA	pT1 (Tu. auf Hoden/Nebenhoden beschränkt ohne Lymph- oder Blutgefäßinvasion, Tu. kann Tunica albuginea infiltrieren aber nicht Tunica vaginalis)	N0	M0	S0,Sx
CS IB	pT2 (Tu. auf Hoden/Nebenhoden beschränkt mit Lymph- oder Blutgefäßinvasion od. Tu. infiltriert Tunica albuginea mit Einbeziehung der Tunica vaginalis) pT3 (Tu. infiltriert Samenstrang mit oder ohne Lymph- oder Blutgefäßinvasion) pT4 (Tu. infiltriert Skrotum mit oder ohne Lymph- oder Blutgefäßinvasion)	N0	M0	Sx
CS IS	Tx	N0	M0	S1-3
CS II	Tx	Nx	M0	Sx
CS IIA	Tx	N1	M0	Sx
CS IIB	Tx	N2	M0	Sx
CS IIC	Tx	N3	M0	Sx
CS III	Tx	Nx	M1a,b	Sx
CS IIIA	Tx	Nx	M1a,b	S0,S1
CS IIIB	Tx	Nx	Mx	S0,S1

Weitere Erläuterungen zu Tabelle 3:

Regionale Lymphknoten (N)	
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen mit einem Lymphknoten ≤ 2 cm im größten Durchmesser oder mehrere Lymphknoten von denen keiner einen Durchmesser >2 cm aufweist
N2	Metastasen mit einem Lymphknoten >2 cm, aber ≤ 5 cm im Durchmesser oder multiple Lymphknoten mit >2 cm Durchmesser, aber ≤ 5 cm im größten Durchmesser oder Nachweis eines extranodalen Tumorwachstums
N3	Lymphknotenmetastasen >5 cm im größten Durchmesser

Fernmetastasen (M)	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen
M1a	Nichtregionale Lymphknotenmetastasen oder pulmonale Metastasen
M1b	Andere Lokalisationen
Serumtumormarker (S)	
Sx	Serumtumormarker nicht vorhanden oder nicht bestimmt
S0	Tumormarker sind im angegebenen Normbereich
S1	LDH (IU/l) <1,5-fach der Norm und β -HCG (mIU/ml) <5,000 und AFP (ng/ml) <1000
S2	LDH (IU/l) 1,5- bis 10-fach der Norm oder β -HCG (mIU/ml) 5,000–50,000 oder AFP (ng/ml) 1,000–10,000
S3	LDH (IU/l) >10-fach der Norm oder β -HCG (mIU/ml) >50,000 oder AFP (ng/ml) >10,000

2.3. Klinik und Diagnostik

In 70% der Fälle wird über eine schmerzlose Größenzunahme des Hodens berichtet oder allenfalls uncharakteristische Beschwerden in den Hoden, nur 27% der Patienten berichten im Anamnesegegespräch über lokalisierten Hodenschmerz [7],[37],[38]. Zusätzlich erfolgt die Diagnose häufig über den tastbaren Tumor innerhalb des Hodens oder an seiner Oberfläche. Dieser tastet sich meist als derbe Resistenz mit ungleichmäßiger Oberfläche. In etwa 10% aller Fälle sind metastasenbedingte Symptome wegweisend wie z. B. Rückenschmerzen durch große retroperitoneale Lymphknotenmetastasen oder Dyspnoe oder Hämoptoe durch Lungenfiliae [39],[40]. Die überwiegende Zahl der KZT metastasiert zunächst lymphogen in die retroperitonealen Lymphknoten, nachfolgend finden sich die Lunge und das Skelettsystem als hämatogene Metastasierungsorte [41],[42],[43].

An erster Stelle der Diagnostik steht die körperliche Untersuchung mit bimanueller Tastuntersuchung der Hoden. Unerlässlich ist die skrotale Sonographie mit hochauflösendem Ultraschallkopf (mind. 7,5 MHz), mit der 98% aller KZT diagnostiziert werden können [44]. Obligat ist auch die Bestimmung der Tumormarker im Serum vor

Primärtherapie [36]. Überprüft werden müssen das Alphafetoprotein (AFP), die β -Kette des humanen Choriongonadotropins (β -HCG) sowie die Laktatdehydrogenase (LDH). Diese Marker dienen der Einteilung in das TNM-System (siehe Tabelle 3), wobei präoperative und postoperative Werte miteinander verglichen werden [45]. Handelt es sich um ein Stadium 1, so muss ein postoperativer Abfall der Tumormarker in den Normbereich dokumentiert sein. Bei den metastasierten Fällen dienen die Marker zur Prognoseeinschätzung nach der IGCCCG-Klassifikation [46] wie in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Prognose-Klassifikation der IGCCCG

Gute Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 90 %
Nichtseminom	
Testis/primärer retroperitonealer Tumor und " <i>niedrige Marker</i> " und keine nicht pulmonalen viszerale Metastasen	<i>"niedrige Marker"</i> : <ul style="list-style-type: none"> • AFP < 1000 ng/ml, • β-HCG < 1000 ng/ml (< 5000 IU/l) • LDH < 1,5 x Normalwert
Seminom	
jede Primärlokalisierung, jede Markerhöhe und keine nicht pulmonalen viszerale Metastasen	
Intermediäre Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 80 %
Nichtseminom	
Testis/primärer retroperitonealer Tumor und " <i>intermediäre Marker</i> " und keine nicht pulmonalen viszerale Metastasen	<i>"intermediäre Marker"</i> : <ul style="list-style-type: none"> • AFP 1000-10000 ng/ml • β-HCG 1000-10000 ng/ml (5000-50000 IU/l) • LDH 1,5 -10 x Normalwert
Seminom	
jede Primärlokalisierung, jede Markerhöhe sowie nicht-pulmonale viszerale Metastasen (Leber, ZNS, Skelett, Intestinum)	
Schlechte Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 50 %
Nichtseminom	
primärer mediastinaler KZT oder Testis/retroperitonealer Tumor mit nicht pulmonalen viszerale Metastasen (Leber, ZNS, Skelett, Intestinum) oder " <i>hohe Marker</i> "	<i>"hohe Marker"</i> : <ul style="list-style-type: none"> • AFP > 10000 ng/ml, • β-HCG > 10000 ng/ml (50000 U/l) • LDH > 10 x Normalwert

Für diese Einteilungen nutzt man die postoperativen Nadir-Werte vor Beginn der Chemotherapie, außerdem muss vor und nach jeder Therapiemaßnahme eine erneute Kontrolle erfolgen [47]. Als ein vielversprechender neuer Biomarker bei den KZT gilt der Serumspiegel von Micro-RNA des Clusters miR-371-3. Dieser Marker befindet sich aktuell in der klinischen Erprobung, die Zwischenergebnisse lassen aber erkennen, dass dies in Zukunft ein sensitiver und spezifischer Serum-Biomarker der Keimzelltumoren sein könnte [48].

Für die Diagnostik etwaiger Metastasen („Staging“) müssen eine Computertomographie (CT) von Abdomen und Becken erfolgen, alternativ kann bei KM-Allergie ein MRT durchgeführt werden. Zur Erfassung von Lungenmetastasen sollte auch eine Abklärung des Thorax erfolgen. Eine Computertomographie ist obligat bei Patienten mit NSGCT, da hierdurch subpleural liegende Metastasen entdeckt werden können. Bei Patienten mit Seminom ohne retroperitoneale Metastasen, kann aus Strahlenschutzgründen eine konventionelle Röntgen-Thorax Aufnahme erfolgen, da in dieser Konstellation pulmonale Filiae extrem unwahrscheinlich sind. Bei Seminom-Patienten mit retroperitonealen Lymphknotenmetastasen muss ebenfalls ein CT Thorax durchgeführt werden, da in diesem Fall mediastinale Lymphknotenmetastasen nicht auszuschließen sind [49].

Nach Abschluss der primären Diagnostik schließt sich die Primärtherapie an mit der inguinalen Ablatio testis durch Absetzen des Samenstranges auf Höhe des inneren Leistenringes. Gleichzeitig wird in den meisten deutschen Kliniken die kontralaterale Hodenbiopsie durchgeführt zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Keimzellneoplasie in situ [50]. Bei unsicheren Malignitätskriterien in der präoperativen Diagnostik und makroskopisch unklarer Dignität kann intraoperativ eine Schnellschnitt- Untersuchung erfolgen, die der Diagnosesicherung dient [51]. Eine organerhaltende Therapie ist nur in Einzelfällen indiziert wie z.B. bei Einzelhoden mit normalem präoperativen Testosteronspiegel, bei einem gutartigem Tumor sowie bei synchron auftretenden bilateralen Tumoren [52]. Die weitere Nachbehandlung in Form von Chemotherapie, Bestrahlung oder Operation richtet sich nach der Histologie des Tumors und der Stadieneinteilung und erfolgt in der Regel nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) [36].

2.4. Das Seminom im CS I: Risikostratifizierung und Therapieoptionen

Das klinische Stadium 1 (CS I) beim Seminom ist definiert durch das Fehlen von Metastasen in klinischer Untersuchung, Bildgebung und Serologie [36],[53]. Dieses Stadium findet sich heute bei 75%-80% der Seminome [54],[15],[55]. Die Heilungsrate für diese Patienten liegt bei annähernd 100% [56],[57],[58].

Die Stadienzuweisung beim Seminom basiert fast ausschließlich auf der radiologischen Einschätzung, da nur ein geringer Anteil der Seminom-Patienten erhöhte Tumormarker (β -HCG) aufweist [59]. Da die CT-Diagnostik von Lymphknoten-Metastasen ausschließlich auf der Größe der Lymphknoten beruht, können Mikrometastasen in den Lymphknoten nicht erkannt werden. So liegt bei 15-20% der Fälle im klinischen Stadium I eine okkulte Metastasierung in den retroperitonealen Lymphknoten vor. Erfolgt keine adjuvante Therapie, muss in diesen Fällen mit einer Tumorprogression gerechnet werden, die meist innerhalb von 2 Jahren klinisch erkennbar wird. Klinisch-pathologische Risikofaktoren können Hinweise auf eine okkulte Metastasierung geben [60]. Die Berücksichtigung dieser Faktoren ist von großer Bedeutung für die weitere Therapie des Seminoms im CS I, da so eine unnötige Therapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen vermieden werden kann.

Als Risikofaktoren für eine okkulte Metastasierung gelten aktuell eine Tumordinfiltration in das Rete testis (RTI) sowie die Größe des Primärtumors von über 4 cm [60],[61]. Die Bedeutung dieser beiden Faktoren konnte aber nicht in allen Folge-Studien bestätigt werden [62],[63]. In einer groß angelegten dänischen Überwachungs-Studie bei Seminom-Patienten im CS I konnte kürzlich der Nachweis erbracht werden, dass ein anfängliches Serum- β -HCG von >200 IU/l, ein histopathologisch nachgewiesener Gefäßeinbruch sowie eine Tumorgöße von >4 cm maßgeblich für ein Tumorrezidiv sind. Die Tumordinfiltration in das Rete testis konnte in dieser Studie dagegen nicht als Risikofaktor bestätigt werden [56].

Für die weiterführende Behandlung des Seminoms im CS I nach erfolgter Ablatio testis existieren mehrere Leitlinien für den Raum der Europäischen Gemeinschaft, wobei allerdings für den individuell behandelnden Arzt nicht festgelegt ist, welche der Leitlinien im Einzelfall anzuwenden ist. Die Leitlinien unterscheiden sich zwar nur geringfügig, können aber im Einzelfall doch zu unterschiedlichen Therapieempfehlungen führen.

Aktuell gibt es für Europa Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) [36], der Europäischen Onkologen-Vereinigung (ESMO) [49] der Europäischen Konsensuskonferenz [64] sowie der Internationalen Gesellschaft der Urologen (SIU) [65] (siehe Tabelle 5). Trotz der inkonsistenten Studienergebnisse wird die Rete testis-Infiltration als einer der maßgeblichen Risikofaktoren angeführt. Dementsprechend erfolgt eine Unterteilung in Low-Risk-Patienten (keine Rete-testis-Infiltration und Tumorgroße $\leq 4\text{cm}$) und High-Risk-Patienten (Rete-Testis-Infiltration und Tumorgroße $\geq 4\text{cm}$).

Tabelle 5: Therapieoptionen Seminom CS I (nach Guidelines on testicular cancer 2015, EAU) [36]

<p>Low-Risk-Patienten (TU-Gr. <4cm, keine RTI): keine Empfehlung für adjuvante Therapie</p> <p>Surveillance</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 84-88% aller Surveillance Patienten bleiben im 5-Jahres-Intervall rezidivfrei, bei den Low-Risk-Patienten sind es > 94% • 97% der Rezidive retroperitoneal oder hochiliakal lokalisiert • Rezidive können 10 Jahre oder später auftreten, längeres Follow-Up nötig • Gute Compliance als Grundvoraussetzung
<p>High-Risk-Patienten (TU-Gr. >4cm und RTI): Adjuvante Therapie (Carboplatin-Monotherapie empfohlen, Radiotherapie sollte nicht mehr durchgeführt werden)</p>	
<p>Carboplatin-Monotherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Zyklus, Dosis AUC 7: 1,4-3,2% Rezidivrate • Gabe von 2 Zyklen könnte das Rezidiv-Risiko weiter senken, ist in der Diskussion • Vorteile gegenüber Radiatio: <ol style="list-style-type: none"> 1. geringere Rate von kontralateralen Zweittumoren 2. weniger Nebenwirkungen

2.5. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Bei Beginn der NSR-Studie im Jahre 2008 galten die Empfehlungen der Europäischen Konsensuskonferenz in der damaligen Version als die Leitlinien mit der größten allgemeinen Beachtung [66]. Das Besondere an diesem Dokument war, dass es insbesondere beim Seminom CS I mehrere gleichwertige Therapie-Entscheidungen zuließ und keine eindeutige Therapie-Zuweisung gestattete. Im Einzelnen waren dies die traditionelle Strahlentherapie mit 20 Gy, die Überwachungsstrategie („Surveillance“) und die Carboplatin-Therapie. Aufgrund der nicht obligatorischen Therapie-Festlegungen wurden die Entscheidungen nicht nur von medizinischen Faktoren und klinischen Konstellationen beeinflusst sondern auch vielfach auch von nicht-medizinischen Faktoren, wie persönlichen Vorlieben und Meinungen des Primärtherapeuten oder regionalen Gepflogenheiten und Traditionen. Diese Gesamtsituation war der Ausgangspunkt der NSR-Studie. Das Ziel dieser Studie zur Versorgungsforschung war, die unterschiedlichen Therapieentscheidungen beim Seminom im CS I in Deutschland quantitativ zu dokumentieren und dabei etwaige Zusammenhänge mit medizinischen Faktoren und außerklinischen Faktoren zu explorieren.

3. Patienten, Methoden

Das Ziel der „Nationalen Seminom Register Studie (NSR-Studie) war, deutschlandweit bei Patienten mit Seminom im CS I die Anwendungshäufigkeit der unterschiedlichen adjuvanten Therapieoptionen zu erfassen, um die derzeitige Versorgungssituation in Deutschland deskriptiv zu analysieren.

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Histologisch gesichertes Seminom
- Erfolgte OP (Inguinale Ablatio testis)
- Histologisch, radiologisch und serologisch gesichertes Seminom im CS I
- Einverständnis des Patienten („informed consent“)

Als Ausschlusskriterien für die Studie galten:

- Alter < 18 Jahre
- Präexistente Zweitneoplasie
- HIV-Infektion
- Erhöhtes Alphafetoprotein
- Schwere körperliche oder psychische Allgemeinerkrankungen
- Kontralateraler Hodentumor
- Vorangegangene Radio- oder Chemotherapie
- Gleichzeitige Teilnahme an einer onkologischen Therapiestudie

Die Festlegung der nachfolgenden Therapie erfolgte durch den behandelnden Arzt in Abstimmung mit dem Patienten. Von der Studienzentrale wurde keinerlei Einfluss auf die individuelle Therapieentscheidung genommen. Die vier möglichen adjuvanten Therapieregime gemäß der Europäischen Konsensuskonferenz von 2008 waren [66]: Aktive Überwachungsstrategie („Active Surveillance“), Bestrahlung des Retroperitoneums, 1 Kurs Carboplatin-Monotherapie oder 2 Kurse Carboplatin-Monotherapie (beide AUC 7). Gemäß dem Studienprotokoll erfolgte nur die Registrierung der gewählten Therapiemethode und die Erfassung der folgenden Parameter: Alter bei Diagnosestellung (in Jahren), Tumorgröße (cm), Rete testis Invasion (Ja/Nein) und Behandlungsjahr (2008-2013). Zusätzlich wurden einige sozio-epidemiologische Parameter mit in die Untersuchungen eingeschlossen: Art der meldenden Klinik, (Universitätskrankenhaus, Städtische Klinik oder Praxisklinik) sowie der geographische Standort (Postleitzahl).

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie sowie für die Erfassung und Speicherung ihrer Daten in der Studienzentrale („informed consent“). Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg hat die Studie geprüft und für berufsrechtlich und ethisch unbedenklich befunden (Ärztekammer Hamburg, PV 3123).

In den Jahren 2008 bis 2013 wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 1050 Patienten mit Seminom im CS I aus 130 urologischen Kliniken in Deutschland prospektiv erfasst. Insgesamt wurden 1062 Patienten für die Studie rekrutiert. Aufgrund fehlender Daten oder der Wahl eines nicht indizierten Therapieregimes mussten zwölf Patienten wieder ausgeschlossen werden. Eine Liste der teilnehmenden Kliniken, geordnet nach der Anzahl der eingeschlossenen Fälle findet sich im Anhang.

Die prospektiv eingehenden Daten wurden in einem kommerziellen Datenbanksystem gesammelt (MS Excel). Die endgültige statistische Auswertung wurde mit dem SAS Software Paket (Version 9.3, SAS Institute, Inc., Cary, NmC, USA) auf einer Windows-Plattform durchgeführt. Eine Auswertung erfolgte bezüglich der relativen Häufigkeit der Wahl der einzelnen Therapieregime für den gesamten Zeitraum der Studienlaufzeit (2008-2013). Hier wurden 95% Konfidenz Intervalle (95% CIs) für die jeweiligen Verhältnisgrößen berechnet. Anschließend wurde die relative Häufigkeit jeder angewandten Therapie in den aufeinanderfolgenden Jahren der Studienperiode berechnet. Der Chi-Quadrat-Test wurde genutzt, um zeitliche Trends in den einzelnen Studienjahren darzulegen sowie um eine Assoziation zwischen Wahl der Therapie mit Tumorgröße und Rete testis-Invasion und Art der Klinik zu prüfen. Eine Korrelation zwischen gewählter Therapie mit Patientenalter und Tumorgröße wurde mittels Kruskal-Wallis-Test geprüft. Mögliche Assoziationen zwischen Therapieentscheidung und geographischen Regionen wurden ausschließlich mit deskriptiven Methoden exploriert. Da aus einigen Bundesländern nicht alle Daten vollständig gemeldet wurden, erfolgten hierbei nur paarweise Vergleiche mittels Chi-Quadrat-Test wobei Hamburg als Referenzbundesland dient.

Tabelle 6 zeigt eine Aufstellung der klinischen und sozio-epidemiologischen Merkmale des Patientenkollektivs.

Tabelle 6: Charakteristika Patientenkollektiv der NSR-Studie

	Auswertbar (n)	
Patienten, total (n)	1050	
Alter (Jahre)	1050	
Mittelwert \pm SA ^a		41,3 \pm 10,5
Median (IQR) ^b		41 (34; 48)
Streubreite		17 - 82
Rete testis Invasion: Ja (n) (%)	1027	369 (35,9%)
Tumor Größe (cm)	1029	
Mittelwert		3,67 \pm 2,1
Median (IQR) ^b		3,4 (2,0; 4,9)
Min, Max		0,2 - 16
Diagnosejahr	1050	
2008-2009 (n)		61
2010 (n)		294
2011 (n)		296
2012 (n)		202
2013 (n)		197
Art der Klinik	1050	
Universitätsklinik (n)		215
Städtische Klinik (n)		785
Praxisklinik (n)		50
Bundesland	1050	
Baden-Württemberg		138
Bayern		110
Berlin		39
Brandenburg		5
Bremen		3
Hamburg		223
Hessen		50
Mecklenburg-Vorpommern		11
Niedersachsen		75

NRW		219
Rheinland-Pfalz		53
Saarland		3
Sachsen		63
Sachsen-Anhalt		20
Schleswig-Holstein		15
Thüringen		23

^aSA Standard Abweichung, ^bIQR Interquartilen-Abstand (Interquartile range)

4. Ergebnisse

Bezogen auf den gesamten Berichtszeitraum 2008 – 2013 war die Carboplatin Monotherapie am häufigsten, hier war die Gabe von einem Kurs mit 49,3% die am meisten gewählte Therapieoption. Wertet man die beiden Carboplatin-Therapien (1 Zyklus bzw. 2 Zyklen) zusammen, so erreicht Carboplatin die Akzeptanzrate von 57,8%.

Zweithäufigste Therapieform ist die Überwachungsstrategie mit 35,9%. Die ehemalige Standardtherapie Radiatio wurde nur noch von 6,3% aller Therapeuten gewählt (Tabelle 7).

Bei einer jahrgangsweisen Betrachtung fällt auf, dass im Laufe des Berichtszeitraumes ein signifikanter Wechsel der Therapie-Entscheidungen eingetreten ist.

In den ersten Jahren der Studie (2008 – 2010) war die 1 Stoß Carboplatin-Therapie bei jeweils über 50% aller Patienten die am häufigsten gewählte Therapieoption.

Ein erster Trend war im Jahre 2011 zu erkennen, als Carboplatin (1 Kurs) nur noch knapp über 50% erreichte und die Überwachungsstrategie in einem Jahr über 10% Zuwachs an Akzeptanz erfuhr und 34,1% erreicht (Tabelle 8). Im folgenden Jahr erreichten Überwachungsstrategie und Carboplatin etwa einen Gleichstand mit 43,1% gegenüber 44,6%. Ein weiterer Wechsel vollzog sich dann im letzten Jahr der Studie, als die Überwachungsstrategie mit 57,9% den höchsten Zuspruch erfuhr gegenüber nur noch 36,5% für Carboplatin. Die Strahlentherapie verlor von 2008 bis 2013 weiter an Bedeutung und wurde zuletzt nur noch von 2,0% der Therapeuten gewählt. Auch die Therapie mit 2 Kursen Carboplatin verlor über die Hälfte ihrer ursprünglichen Befürworter und lag zuletzt bei nur noch 3,6%.

Tabelle 7: Angewandte Therapieverfahren während des Studienzeitraumes 2008-2013

	N	%	95% KI ^a
Therapie			
Überwachungsstrategie	377	35,9	32,2-39,7
Bestrahlung	66	6,3	4,6-8,3
Carboplatin (1xAUC 7)	518	49,3	45,4-53,2
Carboplatin (2xAUC 7)	89	8,5	6,5-10,8
Therapie (Carboplatin zusammengefasst)			
Überwachungsstrategie		35,9	32,2-39,5
Bestrahlung		6,3	4,7-8,3
Carboplatin		57,8	54,1-61,5
Gesamt	1050	100	

^a Multinomiale exakte Konfidenzintervalle (KI)

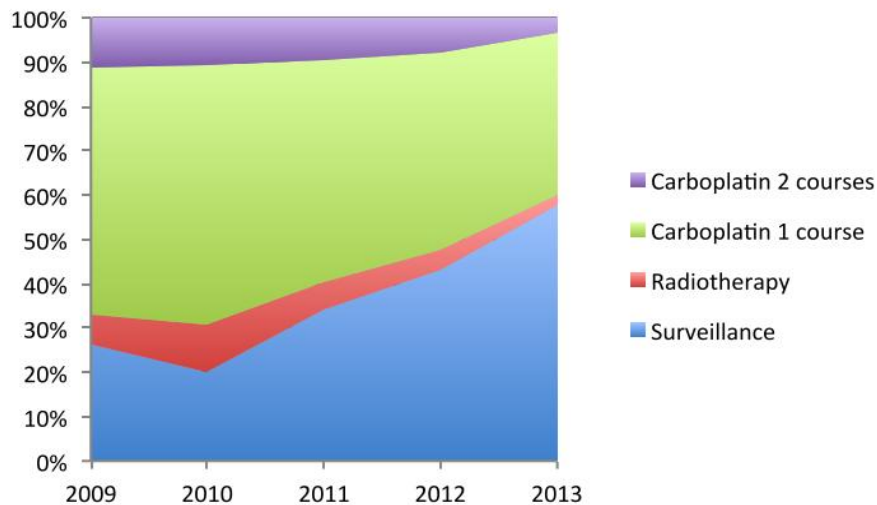
Tabelle 8: Therapieverfahren, Gruppierung nach Behandlungsjahr

Diagnosejahr (gruppiert [n (%)])	Überwachungs- Strategie	Bestrahlung	Carboplatin 1xAUC 7	Carboplatin 2xAUC 7	Gesamt	Chi ² Test _{a)}
	n=377	n=66	n=518	n=89	n=1050	
2008/09	16 (26,2)	4 (6,6)	34 (55,7)	7 (11,5)	61	<10 ⁻⁴
2010	59 (20,1)	31 (10,5)	173 (58,8)	31 (10,5)	294	<10 ⁻⁴
2011	101 (34,1)	18 (6,1)	149 (50,3)	28 (9,5)	296	<10 ⁻⁴
2012	87 (43,1)	9 (4,5)	90 (44,6)	16 (7,9)	202	0,009
2013	114 (57,9)	4 (2,0)	72 (36,5)	7 (3,6)	197	
p-Wert (Chi ² Test)				<0,0001		

^{a)} Paarweise p-Werte, Chi²Test

Die zeitlichen Veränderungen der Therapiepräferenzen sind statistisch signifikant (p<0.0001), eine grafische Darstellung wird in Abbildung 3 gegeben.

Abbildung 3: Veränderungen der Therapiepräferenzen während der Studienlaufzeit.



Die Suche nach Hintergründen für die Therapie-Entscheidungen zeigt, dass die bekannten Risikofaktoren für Tumor-Progression, Tumorgröße > 4 cm und Rete testis Invasion (RTI) signifikant assoziiert waren mit den Entscheidungsfindungen. Tabelle 9 zeigt eine Detail-Auswertung der Assoziationen von Tumorgröße, RTI und Patienten-Alter mit den Therapieentscheidungen.

Bei dieser Auswertung wurden die beiden Carboplatin-Therapien als ein Therapie-Arm gewertet. Die Patienten, die in die Überwachungsstrategie gingen, hatten eine durchschnittliche Tumorgröße von 2,96 cm, während die Carboplatin-Patienten eine durchschnittliche Größe von 4,07 cm aufwiesen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,0001$, Kruskal Wallis Test). Bei einer Gruppierung der Tumorgröße in 1 cm Kategorien zeigt sich, dass bei der Überwachungsstrategie 51% aller Patienten eine Tumorgröße von unter 2 cm aufweisen, während dies in der Gesamtgruppe aller Patienten nur bei 10,7% der Fälle zutraf. Umgekehrt wiesen in der Carboplatin-Gruppe 76% der Patienten eine Tumorgröße von über 5 cm auf, während dies in der Gesamtgruppe nur bei 18,9% der Fälle so war ($p < 0,0001$).

Ähnlich deutlich ist der Unterschied bei der Rete testis Invasion. Nur 19,8% der Überwachungs-Patienten wiesen diesen Faktor auf, während die Patienten mit der adjuvanten Carboplatinbehandlung dieses Merkmal in 72,9% aufwiesen. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$, Chi Quadrat Test).

Tabelle 9: Therapiewahl in Assoziation mit Klinischen Faktoren
(Anmerkung: Die zwei Carboplatin-Gruppen wurden zusammen gewertet.)

	Überwachungs- strategie (n=377)	Bestrahlung (n=66)	Carboplatin (n=607)	Gesamt (n=1050)
Tumorgroße [cm]				
(n)	372	65	592	1029
Mittelwert (SD)	2,96 (1,69)	4,05 (2,13)	4,07 (2,21)	3,67 (2,10)
Median (IQR)	2,60 (1,80; 4,00)	4,10 (2,50; 5,00)	4,00 (2,40; 5,30)	3,40 (2,00; 4,90)
Min,Max	0,5-11,0	0,6-14,0	0,2-16,0	0,2-16,0
Fehlende Angabe	5	1	15	21
p-Wert (Kruskal-Wallis-Test)				<0,0001
Paarweise p-Werte (Kruskal-Wallis-Test) ^a		<0,0001	<0,0001	
Rete testis Invasion [n (%)]				
Nein	295 (44,8%)	37 (5,6%)	326 (49,5%)	658 (100,0%)
Ja	73 (19,8%)	27 (7,3%)	269 (72,9%)	369 (100,0%)
Fehlende Angabe	9 (39,1%)	2 (8,7%)	12 (52,2%)	23 (100,0%)
p-Wert (Chi ² -Test)				<0,0001
Paarweise p-Werte (Chi ² -Test) ^a		<0,0001	<0,0001	
Alter bei Diagnosestellung [Jahre]				
Mittelwert (SD)	40,5 (10,7)	41,7 (9,3)	41,7 (10,5)	41,3 (10,5)
Median (IQR)	40,0 (33,0; 47,0)	41,0 (35,0; 45,0)	42,0 (34,0; 48,0)	41,0 (34,0; 48,0)
Min, Max	20-82	25-73	17-82	17-82
p-Wert (Kruskal-Wallis-Test)				0,1367
Paarweise p-Werte (Kruskal-Wallis-Test) ^a		0,4450	0,0484	

^a Referenzkategorie: Überwachungsstrategie; IQR Interquartilen Abstand; SD Standard Abweichung

Das Alter des Patienten spielt auch eine gewisse Rolle bei der Entscheidungsfindung für eine der speziellen adjuvanten Therapien. Ebenfalls aus Tabelle 9 ersichtlich ist, dass die Überwachungs-Patienten mit im Median 40 Jahren ein etwas jüngeres Alter aufwiesen als die Carboplatin-Patienten mit 42 Jahren; dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,0484$, Kruskal Wallis Test). Das Alter der Strahlentherapie-Patienten unterscheidet sich dagegen nicht von dem der anderen Therapiegruppen.

Die Art der behandelnden Klinik hatte einen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung zur adjuvanten Therapie (Tabelle 10). Universitätskliniken wählten wesentlich häufiger die Überwachungsstrategie (45,1%) als die Praxiskliniken (30%) und städtische Krankenhausabteilungen (33,8%). Umgekehrt war die Carboplatin-Chemotherapie mit 68% die mit Abstand häufigste Behandlungsform in den Praxiskliniken gegenüber 59,1% in städtischen Abteilungen und 50,7% in Universitätskliniken. Die Gesamtverteilung der Therapieformen ist signifikant unterschiedlich zwischen den drei Institutionstypen ($p=0,0093$). Der paarweise Vergleich der drei Institutionen miteinander zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Universitätsklinik und Städtischer Klinik, während der Unterschied zwischen Praxisklinik und Universitätsklinik ein nicht signifikanter Trend bleibt ($p=0,0839$).

Tabelle 10: Assoziation von Therapieregime mit Art der Klinik

	Überwachungsstrategie (n=377)	Bestrahlung (n=66)	Carboplatin (n=607)	Gesamt (n=1050)	Paarweise p-Werte (Chi ² -Test) ^a
Art der Klinik [n (%)]					
Praxis-Klinik	15 (30,0%)	1 (2,0%)	34 (68,0%)	50 (100,0%)	0,0839
Städtische Klinik	265	56 (7,1%)	464 (59,1%)	785(100,0%)	0,0056
Universitätsklinik	97 (45,1%)	9 (4,2%)	109 (50,7%)	215(100,0%)	
P-Wert (Chi ² -Test)				0,0093	

^a Referenz für paarweise Vergleiche: Universitätsklinik

Die Auswertung von Zusammenhängen zwischen den Therapieentscheidungen und dem geographischen Standort in Deutschland war erschwert durch eine verzerrte und unregelmäßige Verteilung der Studienpopulation über die einzelnen Bundesländer. Etwa zwei Drittel des untersuchten Kollektivs (n=765) stammt aus den fünf Bundesländern Baden-Württemberg, Hamburg, Bayern, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen, während die übrigen elf Bundesländer nur ein knappes Drittel zur Studienpopulation beitrugen. Betrachtet man jedoch ausschließlich die genannten fünf Bundesländer, so fallen einige deutliche Unterschiede bezüglich der Therapieentscheidungen auf (Tabelle 11). Beispielsweise zeigte sich eine hohe Akzeptanz der Strahlentherapie in Bayern, hier wählten 20,9% der Therapeuten diese Therapieoption (Tabelle 11 und Abbildung 5; siehe Anhang). Dieser Unterschied ist signifikant bei paarweisem Vergleich der Therapieentscheidungen zwischen den Ländern, wobei die Therapie-Konstellation in Hamburg als Vergleichswert gewählt wurde. Niedersachsen hat mit 70,7% die höchste Rate für die Carboplatin-Therapie (p=0,0376) (Tabelle 11 und Abbildung 6; siehe Anhang). In Baden-Württemberg findet man mit 48,6% die höchste Rate der Überwachungs-Patienten (nicht signifikant) (Tabelle 11 und Abbildung 4; siehe Anhang).

Tabelle 11: Therapieentscheidungen in ausgewählten Bundesländern

Bundesland [n (%)]	Überwachungs- strategie (n=377)	Bestrahlung (n=66)	Carboplatin (n=607)	Gesamt (n=1050)	Paarweise p-Werte (Chi ² -Test) ^a
Baden- Württemberg	67 (48,6%)	5 (3,6%)	66 (47,8%)	138 (100%)	0,3575
Bayern	29 (26,4%)	23 (20,9%)	58 (52,7%)	110 (100%)	< 0,0001
Hamburg	99 (44,4%)	4 (1,8%)	120 (53,8%)	223 (100%)	
Niedersachsen	21 (18,0%)	1 (1,3%)	53 (70,7%)	75 (100%)	0,0376
Nordrhein- Westfalen	75 (34,2%)	9 (4,1%)	135 (61,6%)	219 (100%)	0,0478
Alle anderen Bundesländer	86 (30,2%)	24 (8,4%)	175 (61,4%)	285 (100%)	< 0,0001

^a Als Referenz für den paarweisen Vergleich diente der Wert für Hamburg

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit berichtet erstmals über Ergebnisse einer Studie zur Versorgungsforschung beim Seminom im CS I in Deutschland. Das wichtigste Ergebnis ist sicher der beobachtete Wandel der Therapiepräferenzen im Berichtszeitraum 2008-2013 mit dem Aufstieg der Überwachungsstrategie zur meist gewählten Therapie im Jahre 2013. Zeitgleich vollzog sich ein Rückgang der Carboplatin-Chemotherapie, die noch zu Beginn der NSR-Studie im Jahre 2008 die mit weitem Abstand häufigste Therapieform war und zuletzt nur noch bei weit unter 50% Akzeptanz lag. Über die Ursachen für diesen signifikanten Wandel im deutschlandweiten Therapiespektrum lässt sich nur spekulieren, denn es wurden keine Befragungen unter den Therapeuten durchgeführt. Es liegt allerdings nahe, dass die Neu-Erscheinung der EAU-Leitlinien (European Association of Urology) im Jahre 2011 eine erhebliche Beeinflussung für die Therapeuten darstellte, denn in diesen Leitlinien wurde erstmals klar die Überwachungsstrategie als die bestgeeignete Therapie empfohlen, und die Strahlentherapie wurde erstmals als nicht mehr indiziert bezeichnet [67]. Als Schrittmacher für die Popularisierung dieser Leitlinien muss wohl das Zweitmeinungszentrum Hodenkrebs angesehen werden. Dieses kostenlose internet-basierte Beratungsportal für Urologen wurde 2006 ins Leben gerufen [68] und erfreut sich seither einer ständig steigenden Akzeptanz [69]. Schätzungsweise 10 – 20% aller Hodentumoren in Deutschland erfahren gegenwärtig eine Therapie-Beeinflussung durch Inanspruchnahme des Zweitmeinungszentrums [70]. Da dieses Portal stets gemäß den aktuell gültigen Leitlinien berät, dürften die Beratungen seit 2011 überwiegend zugunsten der Überwachung ausgefallen sein. Eine Veröffentlichung des Zweitmeinungszentrums im Jahre 2013 zeigte erstmals den Trend zur Überwachungsstrategie in Deutschland an [71].

Auf europäischer Ebene zeigte eine Umfrage unter Seminom-Behandlern im Jahre 2012 ein sehr inhomogenes Bild [72]. Die Strahlentherapie, die ehemals die alleinige Standardtherapie beim Seminom gewesen war, zeigte zu diesem Zeitpunkt eine erhebliche Abnahmetendenz in Großbritannien, Skandinavien und Mitteleuropa, während diese Therapie in Osteuropa und in den USA immer noch die meist durchgeführte Therapieform ist [73],[74]. Gegenwärtig erhalten 66% der britischen Seminom-Patienten im Stadium 1 eine Therapie mit Carboplatin, allerdings erfährt auch in diesem Land die Überwachungsstrategie zunehmende Akzeptanz[75]. In Australien

zeigt sich ein sehr ähnliches Versorgungsmuster mit einer Carboplatin-Rate von 62% bei 33% Überwachungs-Patienten und nur 5% Anteil für die Radiatio [76]. Aus jüngsten Berichten geht hervor, dass auch in den USA die Überwachungsstrategie und die lange abgelehnte Carboplatin-Therapie allmählich an Akzeptanz gewinnen [77].

Der in der vorliegenden Arbeit verfolgte Forschungsansatz, die sogenannte Versorgungsforschung (englisch: patterns of care research), ist ein immer noch relativ neuer Teil der klinischen Forschung [78]. Zahlreiche triftige Gründe sprechen für die Intensivierung dieses bisher vernachlässigten Forschungsgebietes. Ein Ausgangspunkt für die Versorgungsforschung ist die Diskrepanz zwischen Studienrealität und alltäglicher klinischer Wirklichkeit [79],[80]. Klinische Studien, die den hohen Qualitätsanforderungen der evidenzbasierten Medizin genügen müssen, schließen oftmals hoch-selektierte Patienten in die Studien ein, in denen im Rahmen der Studientherapie höchste Qualitätsmaßstäbe gelten und strenge Qualitätskontrollen greifen. Die klinische Alltagsrealität ist zumeist aber völlig anders [81]. Hier kommen unselektierte Patienten mit Begleiterkrankungen zur Behandlung, und die Qualitätsstandards können aus vielerlei Gründen im klinischen Alltag nicht immer so eingehalten werden, wie es in den kontrollierten internationalen Studien üblich ist. Oftmals sind daher die exzellenten Studienergebnisse im klinischen Alltag nicht reproduzierbar. Versorgungsstudien zielen darauf ab, die Unterschiede zwischen Theorie und Praxis zu explorieren und Wege aufzuzeigen, wie diese Lücken zu schließen sind [82].

Im Hinblick auf Hodenkrebs wurden auf internationaler Ebene bereits etliche Studien zur Versorgungsforschung veröffentlicht [83],[84],[85]. Für Deutschland ist die vorliegende Arbeit eine der ersten Studien, die analysiert, wie weit die Leitlinien-Empfehlungen im klinischen Alltag realisiert werden.

Ein wichtiges Ergebnis der Arbeit ist der Nachweis, dass die Therapieentscheidungen beim Seminom im Stadium 1 von verschiedenen Parametern abhängig sind. Dabei entspricht es den Erwartungen, dass die international anerkannten Risikofaktoren für eine Tumorprogression, die Tumorgröße und die Rete testis Invasion (RTI), in signifikanter Weise in den Entscheidungsprozess eingehen. Die Überwachungs-Patienten weisen dabei eine signifikant kleinere mittlere Tumorgröße auf als die Patienten, die adjuvant behandelt werden. Analoges gilt für die Häufigkeit der RTI, die

nur in knapp 20% der Überwachungs-Patienten gefunden wurde, dagegen aber bei über 70% der Carboplatin-Patienten.

Dass höheres Alter die Entscheidung zur Carboplatin-Therapie begünstigt, muss als ein überraschendes Ergebnis gewertet werden. Jüngerer Alter war in einigen Publikationen als möglicher Risikofaktor einer Tumorprogression beschrieben worden [86],[87]. Daher wäre eine häufigere Entscheidung für die adjuvante Therapie bei Vorhandensein dieses Faktors, also bei jüngerem Alter, zu erwarten gewesen. Das Gegenteil jedoch wurde in der vorliegenden Arbeit dokumentiert. Offensichtlich ist das Alter aber nur ein schwacher Faktor, der nur gering in die komplexe Entscheidungsfindung eingeht. Dies zeigt sich auch in den Details der statistischen Auswertung (Tabelle 9). Der Alters-Unterschied ist nur bei Vergleich von Carboplatin und Überwachungsstrategie signifikant, und der p-Wert unterschreitet mit $p=0,0484$ auch nur knapp das Signifikanzniveau von $< 0,05$. Überdies ist das Alter auch keinesfalls ein gesicherter Risikofaktor für die Tumorprogression [62],[56], so dass der Parameter für viele Therapeuten wohl auch aus diesem Grunde ohne Relevanz für die Therapiefindung war.

Ein anderes bemerkenswertes Ergebnis ist der Zusammenhang der Therapie-Entscheidungen mit dem Typ der behandelnden Institution. Die Gründe, warum die Carboplatin-Therapie in den Praxiskliniken eine wesentlich höhere Akzeptanz erfährt als in städtischen Kliniken und Universitätskliniken, bleiben letztendlich ungeklärt. Offensichtlich gibt es hier Triebkräfte jenseits von klinisch-onkologischen Gesichtspunkten, die in die Entscheidungsprozesse eingreifen. Da ökonomische Rahmenbedingungen heute im gesamten Medizinbetrieb und so auch im Bereich der Onkologie eine sehr wesentliche Rolle spielen [88], ist es nicht auszuschließen, dass bei der Bevorzugung der Carboplatin-Therapie in der Praxisklinik auch ökonomische Erwägungen einbezogen werden. Für diese Hypothese fehlen jedoch die Beweise.

Universitätskliniken sind dafür bestimmt, neue therapeutische Ideen und Strategien zu erproben und zu propagieren. Daher ist es nicht überraschend, dass die jüngste aller Therapieformen beim Seminom im Stadium 1, die Überwachungsstrategie, in den Universitätskliniken die häufigste Anwendung findet.

Die geographischen Unterschiede im Versorgungsmuster der Seminom-Patienten, die in der vorliegenden Studie aufgedeckt wurden, sind nur behutsam und mit Zurückhaltung zu interpretieren, wenngleich auch schon in früheren Erhebungen geographische Unterschiede aufgefallen waren [89]. Diese Vorsicht gründet sich vor allem auf die methodischen Probleme bei der entsprechenden Auswertung, da nicht alle Bundesländer repräsentativ in der vorliegenden Arbeit erfasst wurden. Nur von den fünf Bundesländern Hamburg, Bayern, Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen liegen ausreichende Meldezahlen vor, die eine sinnvolle Vergleichsuntersuchung zulassen. Aufgrund der nicht repräsentativen Zahlen aus den restlichen Ländern kann ein Selektion-Bias nicht ausgeschlossen werden. Andererseits sind vier der großen bevölkerungsstarken Länder in der Auswertung (Nordrhein-Westfalen, Baden-Württemberg, Bayern und Niedersachsen) vertreten, so dass zumindest eine vorsichtige explorative Analyse vorgenommen werden kann. Das sehr überraschende Ergebnis ist hierbei der mit einem Behandlungsanteil von 20% sehr hohe Zuspruch zur Radiotherapie in Bayern. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant und einzigartig in Deutschland. Das Ergebnis steht im Widerspruch zu allen internationalen und nationalen Trends [85],[72], zu den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen [36] und dem entsprechenden Beratungsmuster des Zweitmeinungszentrums. Eine schlüssige Erklärung lässt sich nicht finden. Erwähnenswert ist jedoch der Vergleich zur Praxis der kontralateralen Biopsie bei Hodentumoren in Deutschland. Hier zeigte sich bei einer Umfrage unter allen deutschen urologischen Kliniken, dass 69% der Kliniken die Biopsie stets oder in den meisten Fällen durchführen. In Bayern hingegen liegt die Biopsie-Akzeptanz nur bei unter 40% [50]. Ob diese Unterschiede im Versorgungsmuster lediglich als Kuriosum zu werten sind oder ob sie doch Ausdruck sind einer in Süddeutschland grundsätzlich mehr tradierten Herangehensweise an klinische Probleme, muss spekulativ bleiben. Der andere auffällige Befund bei den geographischen Unterschieden im Versorgungsmuster war die relativ hohe Rate an Überwachungs-Strategien in Baden-Württemberg (48,6%). Der Unterschied zu den anderen Ländern war allerdings nicht signifikant. Der Unterschied könnte dadurch bedingt sein, dass in Baden-Württemberg ein sehr hoher Anteil von Patienten aus Universitätskliniken in die NSR-Studie eingebracht wurde, wo – wie oben gezeigt - viele Patienten in die Überwachung eingeschleust werden.

Bei der komplexen Entscheidungsfindung für eine bestimmte Form der adjuvanten Seminom-Behandlung spielen wahrscheinlich noch viele weitere Gründe eine Rolle. Von Bedeutung ist hier sicher der gesamte psychosoziale Zustand des Patienten, sowie Probleme der Familienplanung, der Berufsausbildung und des soziodemografischen Umfeldes. Auch das Vorliegen einer testikulären intraepithelialen Neoplasie im Gegenhoden sowie andere Begleiterkrankungen dürften die Therapieentscheidung beeinflussen. Die hier aufgeführten Faktoren konnten jedoch im Rahmen der vorliegenden Studie nicht exploriert werden.

Die Stärken der vorliegenden Studie liegen sicher in der prospektiven Rekrutierungsweise der Patienten sowie in der insgesamt hohen Anzahl von Patienten, die in die Studie eingeschleust wurden (n=1050). Positiv zu werten ist auch, dass die Anzahl der fehlenden Messwerte bei den einzelnen Patienten relativ gering ist. Dies liegt sicher an der bewusst gewählten einfachen Struktur der Studie. Nur wenige Parameter mussten von den teilnehmenden Ärzten in den Aufnahmebogen eingetragen werden. Die so erhobenen Daten sind daher als recht robust anzusehen. Eine gewisse Schwäche der Studie liegt darin, dass nur registriert wurde, welche Art der Behandlung für den Patienten geplant bzw. vorgesehen war. Es liegen keine Informationen darüber vor, ob die vorgesehene Therapie auch tatsächlich durchgeführt wurde und ob die Behandlung dann lege artis erfolgte. Allerdings dürfte der systematische Fehler durch das vorgenannte Problem gering sein, denn oft erfolgte die adjuvante Therapie in der primär behandelnden Klinik. Verfälschungen könnten zu einem geringen Anteil bei der Überwachungsstrategie aufgetreten sein, denn diese Form der Betreuung wird fast ausschließlich in den urologischen Praxen, also außerhalb der primärtherapierenden Kliniken durchgeführt. Eine andere systematische Schwäche der Studie besteht darin, dass alle Patienten auf freiwilliger Basis an die Studienzentrale gemeldet wurden. Es ist wahrscheinlich, dass die teilnehmenden Zentren nicht alle ihre Seminom-Patienten an die NSR-Studie gemeldet haben. Dies wird erkennbar an der geringen Zahl von Patienten, die trotz der zu erwartenden höheren lokalen Inzidenz von Fällen aus einigen Zentren gemeldet wurden. Dieses Problem ist aber praktisch unvermeidlich in Anbetracht einer fehlenden pflichtmäßigen Erfassung in einem nationalen Krebsregister. Eine bessere Datenbasis ist daher derzeit in Deutschland wohl kaum zu generieren.

Trotz all der genannten Schwächen gibt die vorliegende Arbeit ein realistisches Bild der gegenwärtigen Versorgungssituation beim Seminom im Stadium 1 in Deutschland.

Als wichtigste Ergebnisse sind festzuhalten:

Die Überwachungsstrategie ist aktuell die häufigste Behandlungsform beim Seminom im klinischen Stadium 1. In den letzten Jahren ist ein signifikanter Wandel von der Bevorzugung der Carboplatin-Chemotherapie zugunsten der Überwachungsstrategie eingetreten. Die Entscheidungen für eine bestimmte adjuvante Therapie werden maßgeblich von den anerkannten Risikomerkmale Tumorgröße und Rete testis Invasion bestimmt. Diese Beobachtungen entsprechen den internationalen Leitlinien, und es darf die Schlußfolgerung gezogen werden, dass die Leitlinien in der klinischen Praxis Anerkennung und Beachtung finden.

Ein überraschendes Ergebnis war, dass neben den anerkannten klinischen Parametern auch außerklinische Entscheidungskriterien bedeutsam sind. So bleibt unklar, warum die Carboplatin-Therapie in der Praxisklinik so sehr viel mehr Akzeptanz findet als in Universitätskliniken. Und kurios bleiben die geografischen Unterschiede im Versorgungsspektrum mit einer 20% Radiotherapie-Rate in Bayern.

6. Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alphafetoprotein
AUC	Area under the curve
β-HCG	β-Kette des humanen Choriongonadotropins
CIS	Carcinoma in situ
CS	Clinical Stage
CT	Computertomographie
EAU	Europäische Gesellschaft für Urologie
ESMO	Europäische Onkologen-Vereinigung
Gy	Gray
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
IQR	Interquartil Bereich (interquartile range)
IU	International Unit
KZT	Keimzelltumoren
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
ml	Milliliter
mIU	Milli-International Unit
MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm
NSGCT	Nichtseminom
PE	Probeentnahme
RTI	Rete testis Invasion
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid
SIU	Internationale Gesellschaft der Urologen
TIN	Testikuläre intraepitheliale Neoplasie
Tu.	Tumor
WHO	World Health Organisation
UICC	Union for International Cancer Control

7. Literaturverzeichnis

- 1 Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggener S: Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol* 2015;33:623-631.
- 2 Robert Koch Institut, Deutschland. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland 2009/2010, ed 8. Ausgabe. Berlin, Robert Koch Institut, 2013.
- 3 Howitt BE, Berney DM: Tumors of the testis: Morphologic features and molecular alterations. *Surg Pathol Clin* 2015;8:687-716.
- 4 Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP: Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: Age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* 2014;32:33.e31-36.
- 5 Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F: International Variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 2014;6 5:1095-1106.
- 6 McGlynn KA, Cook MB: Etiologic factors in testicular germ-cell tumors. *Future Oncol* 2009;5:1389-1402.
- 7 Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J, Alba E, Sastre J, Aparicio J, Fernandez A, Barnadas A, Terrassa J, Saenz A, Almenar D, Lopez-Brea M, Climent MA, Sanchez MA, Lasso de la Vega R, Berenguer G, Perez X: Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: The experience of the Spanish germ-cell cancer group (gg). *Eur Urol* 2002;42:553-563.
- 8 Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, Kanayama HO, Ohyama C, Suzuki K, Nishiyama H, Eto M, Naito S, Fukumori T, Kubota Y, Takahashi S, Mikami K, Homma Y: Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: The first large-scale study from the cancer registration committee of the Japanese urological association. *Int J Urol* 2014;21:S1-S6.
- 9 Stang A, Bray F, Dieckmann KP, Lortet-Tieulent J, Rusner C: Mortality of testicular cancer in East and West Germany 20 years after reunification: A gap not closed yet. *Urol Int* 2015;95:160-166.
- 10 Sui W, Morrow DC, Bermejo CE, Hellenthal NJ: Trends in testicular cancer survival: A large population-based analysis. *Urology* 2015 85:1394-1398.

- 11 Calabrò F, Albers P, Bokemeyer C, Martin C, Einhorn LH, Horwich A, Krege S, Schmoll HJ, Sternberg CN, Daugaard G: The contemporary role of chemotherapy for advanced testis cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:1212-1221.
- 12 Hanna NH, Einhorn LH: Testicular cancer - discoveries and updates. *N Engl J Med* 2014;371:2005-2016.
- 13 Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA: International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology* 2014;3:4-12.
- 14 Mikuz G: [Testicular cancer - a matter of geography? : Epidemiology and etiopathogenesis of germ cell tumors.] [Article in German]. *Pathologe* 2014;35:211-217.
- 15 Heinzlbecker J, Katzmarzik M, Weiss C, Trojan L, Michel MS, Haecker A: Changes of stage, predictive factors and adjuvant treatment modalities in seminomatous testicular cancer from 1987 to 2007 and their impact on the status of metastasis, recurrence-free and overall survival: A single-center analysis. *Urol Int* 2011;87:282-287.
- 16 Parker L: Causes of testicular cancer. *Lancet* 1997;350:827-828.
- 17 Van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LH: Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: Towards a clinical decision model. *Eur Urol* 2014;67:692-701.
- 18 Sharma P, Dhillon J, Sexton WJ: Intratubular germ cell neoplasia of the testis, bilateral testicular cancer, and aberrant histologies. *Urol Clin North Am* 2015;42:277-285.
- 19 Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, Laplanche A, Benoit G, Fizazi K, Stamerra O, Wibault P: Bilateral germ-cell tumours: 22-year experience at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004;90:55-59.
- 20 Dieckmann KP, Pichlmeier U: Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004;22:2 -14.
- 21 Moller H, Prener A, Skakkebaek NE: Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: Case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996;7:264-274.
- 22 Kratz CP, Mai PL, Greene MH: Familial testicular germ cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:503-513.

- 23 Kharazmi E, Hemminki K, Pukkala E, Sundquist K, Tryggvadottir L, Tretli S, Olsen JH, Fallah M: Cancer risk in relatives of testicular cancer patients by histology type and age at diagnosis: A joint study from five nordic countries. *Eur Urol* 2015;68:283-289.
- 24 Dieckmann KP, Hartmann JT, Classen J, Lüdde R, Diederichs M, Pichlmeier U: Tallness is associated with risk of testicular cancer: Evidence for the nutrition hypothesis. *Br J Cancer* 2008;99:1517-1521.
- 25 Lerro CC, McGlynn KA, Cook MB: A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. *Br J Cancer* 2010;103:1467-1474.
- 26 Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D: Cannabis exposure and risk of testicular cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15:897. doi: 10.1186/s12885-12015-11905-12886.
- 27 Oosterhuis JW, Looijenga LH: Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005;5:210-222.
- 28 Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM: The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016; 70:93-105.
- 29 Rajpert-De Meyts E, Nielsen JE, Skakkebaek NE, Almstrup K: Diagnostic markers for germ cell neoplasms: From placental-like alkaline phosphatase to micro-rnas. *Folia Histochem Cytobiol* 2015; 53: 177-188.
- 30 Dieckmann K-P, Claßen J, Loy V: Präkanzerose der Hodentumoren: Testikuläre intraepitheliale Neoplasie. *Dtsch Ärztebl* 2005;102:A3106-A3109.
- 31 Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A, Müller J: Carcinoma in situ of the testis: Possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int J Androl* 1987;10:19-28.
- 32 Høe-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE: Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: A clinical review. *Ann Oncol* 2005;16:863-868.
- 33 Cavalli F, Monfardini S, Pizzocaro G: Report on the international workshop on staging and treatment of testicular cancer. *Eur J Cancer* 1980;16:1367-1372.
- 34 Krege S, Wittekind C, Souchon R, Honecker F, Bokemeyer C, Albers P, Gschwendt J, Rübber H: Der Hodentumor. Gestern - Heute - Morgen. *Urologe A* 2006;45 (Sonderheft):169-175.

- 35 IGCCCG, Group IGCCC: International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
- 36 Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J: Guidelines on testicular cancer: 2015 update. *Eur Urol* 2015;68:1054-1068.
- 37 Johnson DE: Clinical diagnosis.; in Johnson DE (ed): Testicular tumors. Flushing, N.Y., Medical Examination Publishing Company, 1976, pp 47-58.
- 38 Dieckmann KP, Becker T, Bauer HW: Testicular tumors: Presentation and role of diagnostic delay. *Urol Int* 1987;42:241-247.
- 39 MacKay EN, Sellers AH: A statistical study of malignant testicular tumours based on the experience of the ontario cancer foundation clinics, 1938-1961. *Canad Med Ass J* 1966;94:889-899.
- 40 Dieckmann KP, Krain J, Gottschalk W, Büttner P: Atypische Symptomatik bei Patienten mit germinalen Hodentumoren. *Urologe A* 1994;33:325-330.
- 41 Johnson DE, Appelt G, Samuels ML, Luna M: Metastases from testicular carcinoma. Study of 78 autopsied cases. *Urology* 1976;;8:234-239.
- 42 Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WFJ: Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer* 1982;50:548-551.
- 43 Gori S, Porrozzì S, Roila F, Gatta G, De Giorgi U, Marangolo M: Germ cell tumours of the testis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53:141-164.
- 44 Dieckmann KP, Frey U, Lock G: Contemporary diagnostic work up of testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol* 2013;10:703-712.
- 45 Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, Stephenson AJ, Vaughn DJ, Cosby R, Hayes DF: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:3388-3404.
- 46 Ehrlich Y, Beck SD, Foster RS, Bihrlé R, Einhorn LH: Serum tumor markers in testicular cancer. *Urol Oncol* 2013;31:17-23.
- 47 Krege S, Albers P, Heidenreich A: Markersysteme beim Hodentumor. *Urologe A* 2011;50:313-321.

- 48 Murray MJ, Bell E, Raby KL, Rijlaarsdam MA, Gillis AJ, Looijenga LH, Brown H, Destenaves B, Nicholson JC, Coleman N: A pipeline to quantify serum and cerebrospinal fluid micornas for diagnosis and detection of relapse in paediatric malignant germ-cell tumours. *Br J Cancer* 2015;114:151-162.
- 49 Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, Horwich A, Beyer J, Kataja V, Group. EGW: Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi125-vi132.
- 50 Dieckmann KP, Anheuser. P, Gnoss A, Pichlmeier U: Kontralaterale Biopsie beim Hodentumor. *Die Praxis in Deutschland* 2014. *Urologe A* 2014;53:1651-1655.
- 51 Albers P, Dieckmann K-P: Hodentumoren: Diagnostik und Therapie des Primärtumors. *Onkologe* 1998;4:487-493.
- 52 Heidenreich A, Angerer-Shpiltenya M: Organ-preserving surgery for testicular tumours. *BJU Int* 2012;109:474-490.
- 53 Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, Chang SS, Choueiri TK, Costello BA, Derweesh IH, Gupta S, Hancock SL, Kim JJ, Kuzel TM, Lam ET, Lau C, Levine EG, Lin DW, Michaelson MD, Olencki T, Pili R, Plimack ER, Rampersaud EN, Redman BG, Ryan CJ, Sheinfeld J, Shuch B, Sircar K, Somer B, Wilder RB, Dwyer M, Kumar R: Testicular cancer, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:772-799.
- 54 Sokoloff MH, Joyce GF, Wise M, Urologic Diseases in America Project: Testis cancer. *J Urol* 2007;177:2030-2041.
- 55 Powles TB, Bhardwa J, Shamash J, Mandalia S, Oliver T: The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. *BJU Int* 2005;95:1197-1200.
- 56 Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbæk M, Holm NV, Christensen IJ, von der Maase H, Daugaard G: A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* 2014;66:1172-1178.
- 57 Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsdottir Å, Kjellman A, Langberg CW, Laurell A, Oldenburg J, Solberg A, Söderström K, Stierner U, Cavallin-Ståhl E, Wahlqvist R, Wall N, Cohn-Cedermark G, SWENOTECA.: Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy, a report from the Swedish and Norwegian testicular cancer group (SWENOTECA). *Ann Oncol* 2016;27:1299-1304

- 58 Chung P, Mayhew LA, Warde P, Winqvist E, Lukka H: Management of stage I seminomatous testicular cancer: A systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:6-16.
- 59 Weissbach L, Bussar Maatz R, Mann K: The value of tumor markers in testicular seminomas. Results of a prospective multicenter study. *Eur Urol* 1997;32:16-22.
- 60 Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, Von Der Maase H: Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:4448-4452.
- 61 Aparicio J, Maroto P, García Del Muro X, Gumà J, Sánchez-Muñoz A, Margelí M, Doménech M, Bastús R, Fernández A, López-Brea M, Terrassa J, Meana A, Martínez Del Prado P, Sastre J, Satrustegui JJ, Gironés R, Robert L, Germà JR: Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: The third spanish germ cell cancer group study. *J Clin Oncol* 2011;29:4677-4681.
- 62 Ruf CG, Khalili-Harbi N, Sachs S, Isbarn H, Wagner W, Matthies C, Meineke V, Fisch M, Chun FK, Abend M: The search for biomarkers of metastatic seminoma. *J Urol* 2013;190:1046-1051.
- 63 Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, Warde P: Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med* 2015;4:155-160.
- 64 Beyer J, Albers P, Altena R, Aparicio J, Bokemeyer C, Busch J, Cathomas R, Cavallin-Stahl E, Clarke NW, Claßen J, Cohn-Cedermark G, Dahl AA, Daugaard G, De Giorgi U, De Santis M, De Wit M, De Wit R, Dieckmann KP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fossa SD, Germá Lluch JR, Gietema JA, Gillessen S, Giwercman A, Hartmann JT, Heidenreich A, Hentrich M, Honecker F, Horwich A, Huddart RA, Kliesch S, Kollmannsberger C, Krege S, Laguna MP, Looijenga LH, Lorch A, Lotz JP, Mayer F, Necchi A, Nicolai N, Nuver J, Oechsle K, Oldenburg J, Oosterhuis JW, Powles T, Rajpert-De Meyts E, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Schrader M, Schweyer S, Sedlmayer F, Sohaib A, Souchon R, Tandstad T, Winter C, Wittekind C: Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: Highlights from the third european consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol* 2013;24:878-888.
- 65 Warde P, Huddart R, Bolton D, Heidenreich A, Gilligan T, Fossa S: Management of localized seminoma, stage I-II: SIU/ICUD consensus meeting on germ cell tumors (GCT), Shanghai 2009. *Urology* 2011;78:S435-S443.

- 66 Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Stähl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fosså SD, Garcia Del Muro X, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillessen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Leiva Galvis O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GO, Paz Ares L, Pizzocaro G, Pont J, Potttek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, von der Maase H: European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the second meeting of the European germ cell cancer consensus group (EGCCCG): Part i. *Eur Urol* 2008 53:478-496.
- 67 Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP: EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011;60:304-319.
- 68 Schrader M, Hartmann M, Krege S, Miller K, Weissbach L: "Zweitmeinungszentren" - Ansatz zur Verbesserung der Versorgungsqualität bei Hodentumoren. *Urologe A* 2006;45:493-494.
- 69 Schrader M, Weissbach L, Hartmann M, Krege S, Albers P, Miller K, Heidenreich A: Burden or relief: Do second-opinion centers influence the quality of care delivered to patients with testicular germ cell cancer? *Eur Urol* 2010;57:867-872.
- 70 Zengerling F, Krege S, Schrader AJ, Schrader M: [National second opinion network for testicular cancer patients - Transferring guidelines into practice!]. [article in german]. *Aktuelle Urol* 2014;45:454-456.
- 71 Zengerling F, Schrader AJ, Mohr A, Schrader M: [National second-opinion network for testicular cancer patients : Results of a user survey.] [Article in German]. *Urologe A* 2013;52:1290-1295.
- 72 Vossen CY, Horwich A, Daugaard G, van Poppel H, Osanto S: Patterns of care in the management of seminoma stage I: Results from a European survey. *BJU Int* 2012;110:524-531.

- 73 Bilici A, Ozturk T, Turkmen E, Odabas H, Cihan S, Selcukbiricik F, Erdogan B, Urakci Z, Kandemir N, Bayoglu IV, Demirci U, Duran AO, Sendur MA, Yavuzer D, Harputluoglu H, Kavgaci H, Gumus M: Treatment preferences in stage Ia and Ib testicular seminoma: Multicenter study of Anatolian Society of Medical Oncology. *World J Urol* 2015;33:1613-1622.
- 74 Kohut RMJ, Minnillo BJ, Kypriotakis G, Abouassaly R, Zhu H: Changes in adjuvant therapy utilization in stage I seminoma: Are they enough to prevent overtreatment? *Urology* 2014;84:1319-1324.
- 75 Cafferty FH, Gabe R, Huddart RA, Rustin G, Williams MP, Stenning SP, Bara A, Bathia R, Freeman SC, Alder L, Joffe JK: UK management practices in stage I seminoma and the medical research council trial of imaging and schedule in seminoma testis managed with surveillance. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:25-29.
- 76 Grimison P, Houghton B, Chatfield M, Toner GC, Davis ID, Martin J, Hovey E, Stockler MR: Patterns of management and surveillance imaging amongst medical oncologists in australia for stage I testicular cancer. *BJU Int* 2013;112:E35-E43.
- 77 Glaser SM, Vargo JA, Balasubramani GK, Beriwal S: Surveillance and radiation therapy for stage I seminoma - Have we learned from the evidence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 94:75-84.
- 78 Scriba PC, Berger J: Versorgungsforschung: Die Förderinitiative der Bundesärztekammer. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:1424-1426.
- 79 Hoffmann F, Glaeske G: Versorgungsforschung mit Routinedaten in der Onkologie. *Med Klin (München)* 2010;105:409-415.
- 80 Glaeske G, Rebscher H, Willich SN: Versorgungsforschung - auf gesetzlicher Grundlage systematisch ausbauen. *Dtsch Ärztebl* 2010;107:A 1295-1297.
- 81 Ernstmann N: Zur Bedeutung der Versorgungsforschung. Ein Überblick. *Urologe A* 2011;50:673-677.
- 82 Kurth BM: Monitoring der gesundheitlichen Versorgung in Deutschland. Konzepte, Anforderungen, Datenquellen. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, 2008.
- 83 Steele GS, Richie JP, Stewart AK, Menck HR: The national cancer data base report on patterns of care for testicular carcinoma, 1985-1996. *Cancer* 1999;86:2171-2183.
- 84 Bagnell S, Choo R, Klotz LH, Chatterjee S: Practice patterns of Canadian urologists in the management of stage I testicular seminoma. *Can J Urol* 2004;11:2194-2199.

- 85 Gray PJ, Lin CC, Sineshaw H, Paly JJ, Jemal A, Efstathiou JA: Management trends in stage I testicular seminoma: Impact of race, insurance status, and treatment facility. *Cancer* 2014;121:681-687.
- 86 Dieckmann K-P, Brüggeboes B, Pichlmeier U, Küster J, Müllerleile U, Bartels H: Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: Is a single course of carboplatin sufficient? *Urology* 2000;55:102-106.
- 87 Aparicio J, Germa JR, Del Muro XG, Maroto P, Arranz JA, Saenz A, Barnadas A, Dorca J, Guma J, Olmos D, Bastus R, Carles J, Almenar D, Sanchez M, Paz-Ares L, Satrustegui JJ, Mellado B, Balil A, Lopez-Brea M, Sanchez A: Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The second spanish germ cell cancer cooperative group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8717-8723.
- 88 Glaeske G: Mehr Sicherheit und Gerechtigkeit bei Behandlungsentscheidungen. Kosten-Nutzen-Analysen im Gesundheitssystem unter besonderer Berücksichtigung der Onkologie. *Der Onkologe* 2008;14:660-668.
- 89 Schrader M, Weissbach L, Miller K: Therapie von Hodentumoren. Illusion oder Realität - Ändern Leitlinien die Versorgungsergebnisse? *Dtsch Ärztebl* 2004;101 A:2612-2618.

8. Anhang

8.1. Ergänzende Tabellen und Abbildungen

Tabelle 12: Therapieentscheidungen nach Bundesland (Alle Patienten)

	Surveillance (N=377)	Radiatio (N=66)	Carboplatin (N=607)	Gesamt (N=1050)
Bundesland [n (%)]				
Baden-Württemberg	67 (48,6%)	5 (3,6%)	66 (47,8%)	138 (100,0%)
Bayern	29 (26,4%)	23 (20,9%)	58 (52,7%)	110 (100,0%)
Berlin	12 (30,8%)	7 (17,9%)	20 (51,3%)	39 (100,0%)
Brandenburg	2 (40,0%)	0 (0,0%)	3 (60,0%)	5 (100,0%)
Bremen	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)
Hamburg	99 (44,4%)	4 (1,8%)	120 (53,8%)	223 (100,0%)
Hessen	10 (20,0%)	5 (10,0%)	35 (70,0%)	50 (100,0%)
Mecklenburg-Vorpommern	2 (18,2%)	0 (0,0%)	9 (81,8%)	11 (100,0%)
Niedersachsen	21 (28,0%)	1 (1,3%)	53 (70,7%)	75 (100,0%)
NRW	75 (34,2%)	9 (4,1%)	135 (61,6%)	219 (100,0%)
Rheinland-Pfalz	19 (35,8%)	0 (0,0%)	34 (64,2%)	53 (100,0%)
Saarland	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
Sachsen	16 (25,4%)	7 (11,1%)	40 (63,5%)	63 (100,0%)
Sachsen-Anhalt	9 (45,0%)	1 (5,0%)	10 (50,0%)	20 (100,0%)
Schleswig-Holstein	5 (33,3%)	0 (0,0%)	10 (66,7%)	15 (100,0%)
Thüringen	8 (34,8%)	3 (13,0%)	12 (52,2%)	23 (100,0%)
^a Referenzkategorie: Surveillance				

Abbildung 4: Unterschiedliche Häufigkeit der Therapie 'Surveillance' in deutschen Regionen - geographische Darstellung nach zweistelliger Postleitzahl (Alle Patienten)

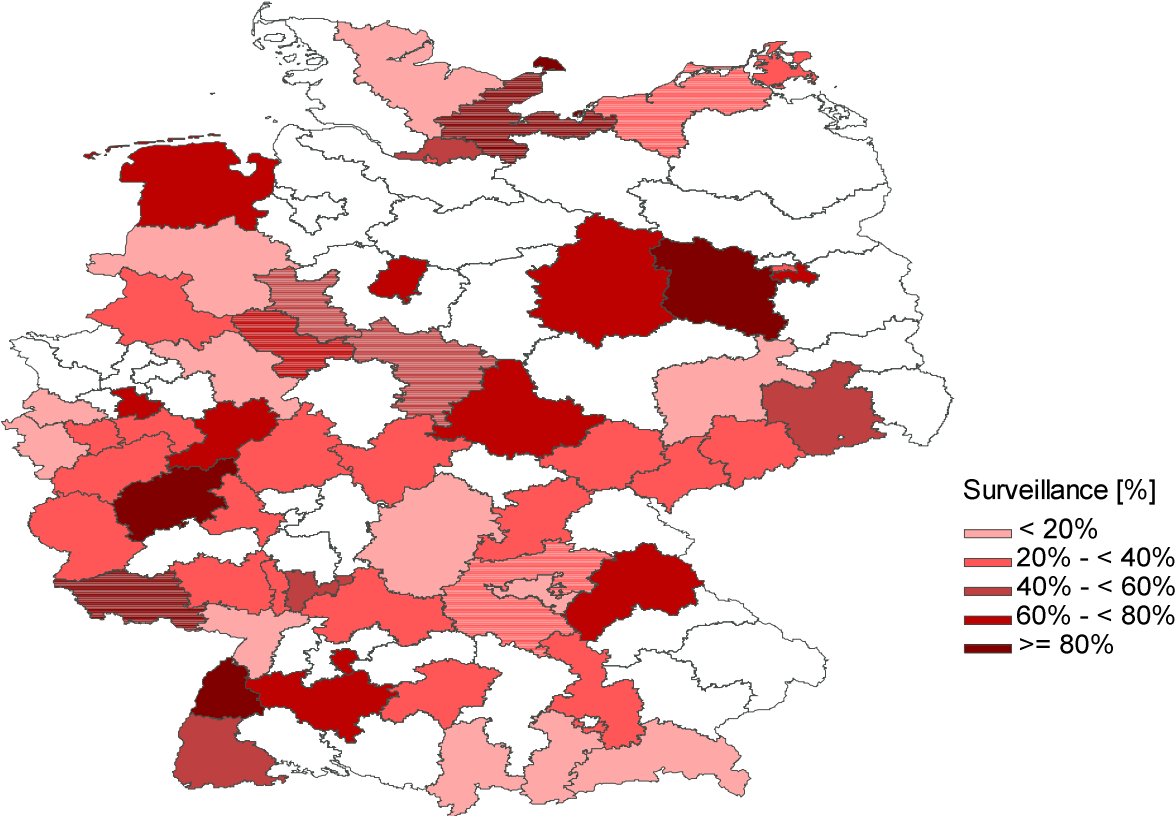


Abbildung 5: Unterschiedliche Häufigkeit der Therapie „Strahlentherapie“ in deutschen Regionen - geographische Darstellung nach zweistelliger Postleitzahl (Alle Patienten)

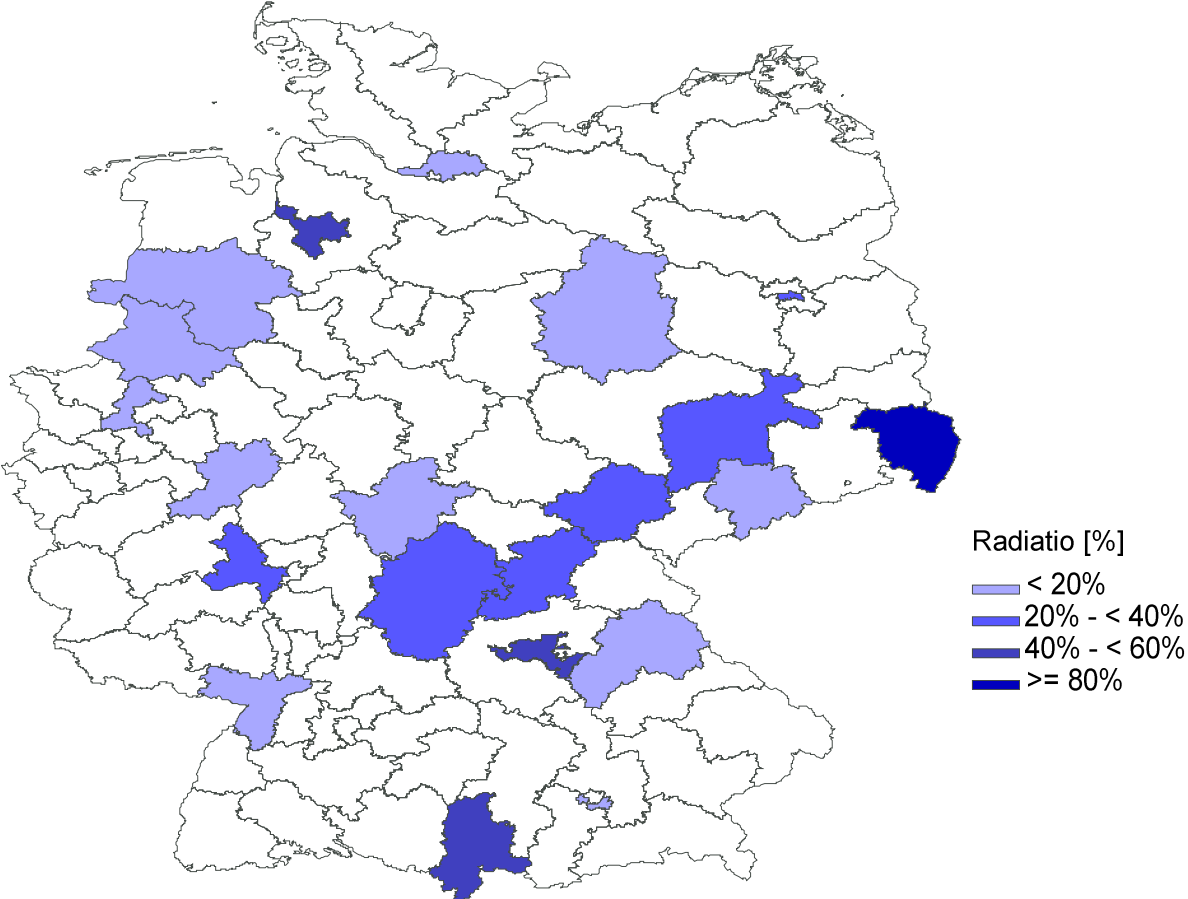
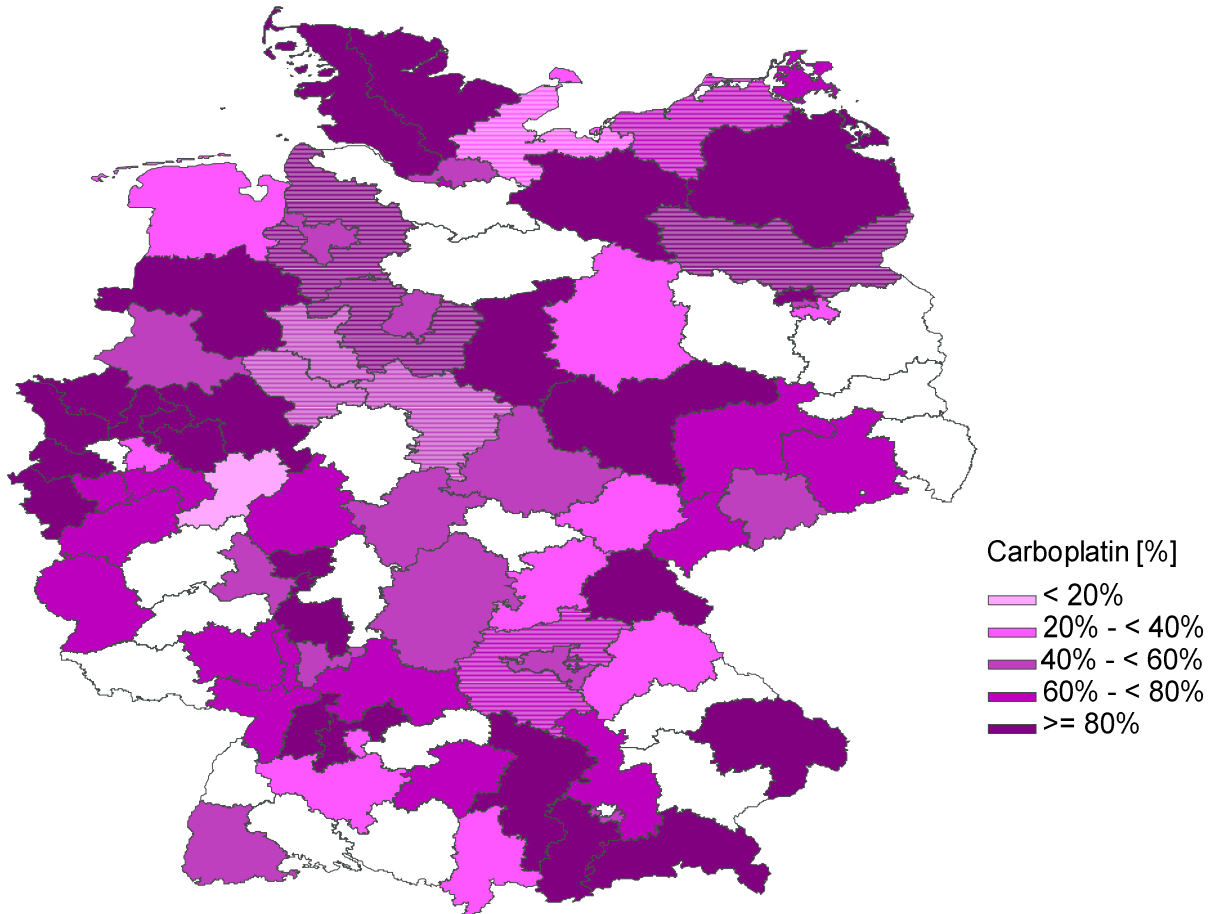


Abbildung 6: Unterschiedliche Häufigkeit der Therapie „Carboplatin-Monotherapie“ in deutschen Regionen - geographische Darstellung nach zweistelliger Postleitzahl (Alle Patienten)



8.2. Teilnehmende Kliniken

(sortiert nach Anzahl der eingeschlossenen Fälle)

Hamburg, BWK
Hamburg, Albertinen-Krankenhaus
Tübingen, Uniklinik
Trier, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Mannheim, Universitätsmedizin
Lohne, St. Franziskus Krankenhaus
Bonn, Uniklinik
Siegen, Jung-Stilling Krankenhaus
Ahaus, St. Marien Krankenhaus
Chemnitz, Zeisigwaldkliniken
Leipzig, St. Elisabeth Krankenhaus
Berlin, St. Hedwig KH
Freiburg, Uniklinik
Karlsruhe, Städt. Klinikum
Gladbeck, St. Barbara Hospital
Bergisch Gladbach, Marien-Krankenhaus
Köln, Heilig Geist Krankenhaus
Köln, Urologgia
Magdeburg, Uniklinik
Münster, Uniklinik
Reichenbach, Paracelsus-Klinik
Amberg, Klinikum St. Marien
Berlin, BWK
Coburg, Klinikum
Kaiserslautern, Westpfalz-Klinikum
Gütersloh, Städt. Klinikum
München, Klinikum Bogenhausen
Ulm, BWK
Würzburg, Julius Maximilian Universität
Frankfurt, Uniklinik
Fulda, Klinikum
Rüsselsheim, Klinikum
Schweinfurt, Leopoldina-Krankenhaus
Erlangen, Waldkrankenhaus St. Marien
Flensburg, Diako

Frankfurt, Städt. Kliniken Höchst
Klinikum Ingolstadt
Köln, St. Elisabeth Krankenhaus
Lübbecke, Krankenhaus
Bad Tölz, Asklepios Stadtklinik
Hamm, St. Barbara Klinik
Herzberg, Urologie Herzberg
Jena, FSU
Löningen, Dr. Suhr
Mönchengladbach, Maria Hilf Krankenhaus
Schwäbisch Hall, Diakonie Klinikum
Aachen, RWTH
Freiberg, Kreiskrankenhaus
Gera, Waldklinikum
Göttingen, Uniklinik
Köln, Praxisklinik Dr. Klier
Langen-Debstedt, Seepark Klinik
Plauen, Helios
Aschersleben, Kreiskliniken
Berlin, Charité
Bonn, Waldkrankenhaus
Erfurt, Krankenhaus St. Nepomuk
Hamel, Kreiskrankenhaus
Koblenz, BWK
Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Reifenstein, Eichsfeld Klinikum
Wetzlar, Klinikum
Datteln, St. Vincenz Krankenhaus
Fürth, Klinikum
Garmisch-Partenkirchen, Klinikum
Gießen, Uniklinik
Kempten, Klinikum
Köln, Uniklinik
Mannheim, Diakonie-KH
Pforzheim, Siloah St. Trudpert Klinikum
Schwerin, Helios Kliniken
Stralsund, Helios Hanse Klinikum

Wilhelmshaven, Reinhard-Nieter-Krankenhaus
Bad Bergzabern, Klinikum Landau
Baden-Baden, Praxisklinik Dr. Brüggeboes
Bautzen, Oberlausitzkliniken
Berlin, Helios Kliniken
Berlin, Vivantes Auguste-Victoria-KH
Dresden, Diakonissenkrankenhaus
Fürstfeldbruck, Urologisches Zentrum
Hamm, St. Josef Krankenhaus
Homburg, Uniklinik
Münster, Herz-Jesu-KH
Nürnberg, ÜGP
Solingen, Städt. Klinikum
Ulm, Uniklinik
Augsburg, Klinikum
Bad Hersfeld, Klinikum
Bamberg, Klinikum Bruderwald
Bonn, Malteser KH
Detmold, Klinikum Lippe
Frankfurt, Prof. Dr. Bickeböller
Gehrden, Robert-Koch-KH
Göttingen, Evang. KH Göttingen-Weende
Hamburg, Praxisklinik Dr. Heitz
Hamburg, Praxisklinik Dr. Soyka
Hamburg, UKE
Hannover, Friederikenstift
Heidelberg, Krankenhaus Salem
Itzehoe, Klinikum
Lauchhammer, Klinikum Niederlausitz
Lüdenscheid, Märkische Kliniken
Magdeburg, Klinikum
Nürnberg, Theresien-KH
Rostock, Uniklinik
Schwedt, Asklepios Klinik
Stuttgart, Katharinenhospital
Würzburg, Juliusspital
Amberg, Praxisklinik Dres. Scharl/Vogel/Schreyer

Bad Nauheim, Praxisklinik Dr. Focke
Bitburg, Praxisklinik Gemeinschaftspraxis Dres. Zender/Müller
Bremen Nord, Urolog. Gemeinschaftspraxis am Klinikum Bremen-Nord
Bremen, Klinikum Bremen-Mitte
Bremerhaven, Praxisklinik Dres. Hartwig/Sieg
Darmstadt, Klinikum
Deggendorf, Klinikum
Dessau, Diakonie-Krankenhaus
Dortmund, Klinikum
Frechen, St. Katharinen Krankenhaus
Freiburg, Loretto-Krankenhaus
Hamburg, Asklepios Klinik Altona
Hamburg, Asklepios Klinik Barmbek
Hamburg, Praxisklinik Dr. Bruns
Hamburg, Praxisklinik Dr. Bünz
Hannover, Siloah Krankenhaus
Herne, Marienhospital
Immenstadt, MVZ
Kempfen, Hospital zum heiligen Geist
Köln, Krankenhaus Holweide
Ludwigsburg, Klinikum
Marktrechwitz, Klinikum Fichtelgebirge
Memmingen, Klinikum
München, Uniklinik
Nürnberg, Martha-Maria-KH
Offenburg, Klinikum
Pasewalk, Asklepios Klinik
Pfullingen, Praxisklinik Dr. Pesendorfer
Reutlingen, Klinikum am Steinenberg
Schwedt, Klinikum Uckermark
Straubing, St. Elisabeth KH
Stuttgart, Diakonie Klinikum
Urologie Zehlendorf
Weiden, Klinikum
Wesel, Marien-Hospital
Wolfsburg, Klinikum der Stadt
Zirndorf, Praxisklinik Dr. Bismarck

8.3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Inken Dralle-Filiz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

[Seminom im klinischen Stadium I: Stellenwert der adjuvanten Therapie in der Versorgungsrealität. Ergebnisse der Nationalen Seminom Registerstudie (NSR-Studie).]

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

_____ Hamburg, den 04. Oktober 2016

8.4. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8.5. Publikationsliste

1. Dieckmann KP, Dralle-Filiz I, Heinzlbecker J, Matthies C, Bedke J, Ellinger J, Sommer J, Haben B, Souchon R, Anheuser P, Pichlmeier U. Seminoma Clinical Stage 1 - Patterns of Care in Germany.

Urol Int. 2016;96(4):390-398.

2. Dieckmann KP, Dralle-Filiz I, Matthies C, Heinzlbecker J, Bedke J, Ellinger J, Anheuser P, Souchon R, Pichlmeier U; German Testicular Cancer Study Group. Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level.

J Cancer Res Clin Oncol. 2016; 142: 1599-1607

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Inken Dralle-Filiz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Dieckmann KP, Dralle-Filiz I, Heinzlbecker J, Matthies C, Bedke J, Ellinger J, Sommer J, Haben B, Souchon R, Anheuser P, Pichlmeier U. Seminoma Clinical Stage 1 - Patterns of Care in Germany. Urol Int. 2016; 96(4):390-8.

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung der Patienten, klinische Datensammlung, Tabellierung der klinischen Daten, statistische Auswertung.

Publikation 2: Dieckmann KP, Dralle-Filiz I, Matthies C, Heinzlbecker J, Bedke J, Ellinger J, Anheuser P, Souchon R, Pichlmeier U; German Testicular Cancer Study Group. Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level.

J Cancer Res Clin Oncol. 2016; 142: 1599-1607.

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung der Patienten, klinische Datensammlung, Tabellierung der klinischen Daten, statistische Auswertung.

Hamburg, den 04. Oktober 2016

Prof. Dr. med. K.-P. Dieckmann

Inken Dralle-Filiz

8.6. Danksagung

Zu allererst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Klaus-Peter Dieckmann für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas und die Übertragung der Studienorganisation der NSR-Studie herzlich danken. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihm intensiv, professionell und warmherzig begleitet. Sein kompetenter Rat und seine Hilfe kamen mir in zahlreichen Angelegenheiten sehr zugute. Ohne sein Vertrauen in mich und meine Fähigkeiten wäre diese Arbeit nie zu Stande gekommen.

Ein großer Dank geht an Herrn Dr. Uwe Pichlmeier, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Epidemiologie und Medizinische Statistik, für die konstruktive und wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Meinen Eltern Werner und Isolde Dralle danke ich für die grenzenlose Unterstützung in allen Lebenslagen. Ich habe es Euch oft nicht leicht gemacht, und hoffe, dass Euch diese Arbeit mit Stolz erfüllt.

Meinen Geschwistern Wiebke und Jan Daniel danke ich von ganzen Herzen für jedwede Unterstützung und den großen Beistand, den sie jederzeit bereit sind zu geben.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem lieben Mann Serkan für seine hilfreiche Unterstützung und sein Verständnis für manchen Gefühlsausbruch bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.