

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

DISSERTATION

Analyse der Versorgungsqualität von Patienten mit Keimzell-
tumoren an der Charité – Gegenüberstellung von Therapie-
vorschlägen niedergelassener Kollegen und tatsächlicher
Therapie mit leitlinienkonformer Therapievorgabe

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Janine Kreiß
aus Wolmirstedt

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Schrader

2. Prof. Dr. med. K. Miller

3. Priv.-Doz. Dr. J. Köllermann

Datum der Promotion: 07.09.2012

**Meiner Mutter Christine sowie meinen Großeltern Hannelore und Alfred
von Herzen gewidmet.**

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-------------|
| Abbildungsverzeichnis | V |
| Abkürzungsverzeichnis | VI |
| Tabellenverzeichnis | VIII |
| | |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Epidemiologie | 1 |
| 1.2 Inzidenz International | 1 |
| 1.3 Pathologie | 2 |
| 1.4 Risikofaktoren und Pathogenese | 2 |
| 1.5 Symptome | 4 |
| 1.6 Diagnostik | 4 |
| 1.7 Klassifikationen, klinische Stadien und Prognosefaktoren | 6 |
| 1.8 Therapie | 10 |
| 1.8.1 Therapie im CS I | 10 |
| 1.8.2 Therapie im CS IIA, IIB | 12 |
| 1.8.3 Therapie im CS IIC, III | 13 |
| 1.8.4 Salvagechemotherapie | 14 |
| 1.8.5 Residualtumorresektion | 15 |
| 1.8.6 Spätrezidiv | 15 |
| 1.9 Mortalität | 16 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1.9.1 | Regionaler Vergleich..... | 16 |
| 1.9.2 | Internationaler Vergleich | 16 |
| 1.9.3 | Übersterblichkeit | 16 |
| 1.9.4 | Verbesserungsansätze | 17 |
| 2 | Ziel der Arbeit | 19 |
| 3 | Material und Methode..... | 21 |
| 3.1 | Systemablauf der Datenerfassung | 22 |
| 3.2 | Systemablauf der Therapieangaben | 23 |
| 3.3 | Systemablauf der Tumornachsorge | 24 |
| 3.4 | Auswertung | 24 |
| 3.5 | Signifikanzprüfung..... | 26 |
| 4 | Ergebnisse..... | 27 |
| 4.1 | Patientengut..... | 27 |
| 4.2 | Erkrankungsalter | 27 |
| 4.3 | Histologische Einteilung | 28 |
| 4.4 | Tumorlokalisierung | 29 |
| 4.5 | Stadienverteilung..... | 30 |
| 4.6 | Primärtherapie..... | 30 |
| 4.7 | Sekundärtherapie Nichtseminom | 31 |
| 4.7.1 | Sekundärtherapie im CS I..... | 32 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.7.2 | Sekundärtherapie im CS IIA, IIB | 33 |
| 4.7.3 | Sekundärtherapie im CS IIC, III..... | 34 |
| 4.8 | Sekundärtherapie Seminom..... | 36 |
| 4.8.1 | Sekundärtherapie im CS I | 36 |
| 4.8.2 | Sekundärtherapie im CS IIA, IIB | 39 |
| 4.8.3 | Sekundärtherapie im CS IIC, III..... | 40 |
| 4.9 | Kongruenz und Inkongruenz zur Zweitmeinung | 41 |
| 4.9.1 | Allgemein | 41 |
| 4.9.2 | Abhängigkeit vom Tumorstadium..... | 42 |
| 4.9.3 | Abhängigkeit von der Tumorart..... | 44 |
| 4.9.4 | Abhängigkeit von der Merkmalskombination aus Tumorstadium und Tumorart..... | 45 |
| 4.10 | Inkongruenzen zur Zweitmeinung | 47 |
| 4.10.1 | Einteilung der Inkongruenzfälle | 48 |
| 4.10.2 | Abhängigkeit vom Tumorstadium..... | 49 |
| 4.10.3 | Abhängigkeit von der Tumorart..... | 49 |
| 4.10.4 | Abhängigkeit von der Merkmalskombination aus Tumorstadium und Tumorart..... | 50 |
| 4.10.5 | Betrachtung bestimmter Inkongruenzfälle zur Zweitmeinung..... | 51 |
| 5 | Diskussion | 53 |
| 5.1 | Spezialisierte Zentren..... | 53 |
| 5.2 | Ziele und Aufgaben von Leitlinien | 54 |
| 5.3 | Versorgungsqualität | 54 |
| 5.4 | Implementierung von Leitlinien..... | 55 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 5.5 | Umsetzungsbarrieren von Leitlinien | 56 |
| 5.6 | Methodenkritik | 58 |
| 5.7 | Patientenrekrutierung | 59 |
| 5.7.1 | Erkrankungsalter | 59 |
| 5.7.2 | Histologische Einteilung | 59 |
| 5.7.3 | Primärlokalisierung | 60 |
| 5.7.4 | Stadienverteilung | 61 |
| 5.8 | Therapiefehler im Vergleich zur Zweitmeinung | 62 |
| 5.8.1 | Mögliche Fehlerursachen bei Primärversorgern und der Klinik | 62 |
| 5.8.2 | Therapiefehler in Abhängigkeit vom klinischen Stadium | 63 |
| 5.9 | Zweitmeinung und Zweitmeinungszentren | 70 |
| 5.9.1 | Mögliche Probleme und Lösungsansätze einer Onlinezweitmeinung .. | 72 |
| 5.10 | Studien anderer Tumorentitäten in der Diagnostik | 73 |
| 5.11 | Fazit | 75 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 76 |
| | Literaturverzeichnis | 78 |
| | Lebenslauf..... | 92 |
| | Danksagung | 93 |
| | Eidesstattliche Erklärung..... | 94 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|-------------|---|----|
| Abbildung 1 | Modifizierte WHO-Klassifikation | 6 |
| Abbildung 2 | UICC-TNM Klassifikation | 7 |
| Abbildung 3 | Klinische Stadieneinteilung..... | 8 |
| Abbildung 4 | Altersverteilung aller Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.. | 27 |
| Abbildung 5 | Altersverteilung nach Tumorart zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.. | 28 |
| Abbildung 6 | Kongruenz und Inkongruenz Erstmeinung, durchgeführte Therapie und Zweitmeinung | 47 |
| Abbildung 7 | Prozess der Anfrage an ein Zweitmeinungszentrum | 72 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| AFP | Alpha-Fetoprotein |
| β-HCG | Beta-Humanes Choriongonadotropin |
| BÄK | Bundesärztekammer |
| BKW | Brustwirbelkörper |
| C | Chorionkarzinom |
| cm | Zentimeter |
| CS | klinisches Stadium |
| CT | Computertomografie |
| D | Dottersacktumor |
| dTh | durchgeführte Therapie |
| E | Embryonalzellkarzinom |
| EGCCCG | European Germ Cell Cancer Consensus Group |
| EM | Erstmeinung |
| FDG-PET | Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie |
| FSH | follikelstimulierendes Hormon |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| GTCSG | German Testicular Cancer Study Group |
| Gy | Gray |
| ICD | International Classification of Disease |
| IGCCCG | International Germ Cell Cancer Collaborative Group |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| KZT | Keimzelltumor |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LH | luteinisierendes Hormon |
| LWK | Lendenwirbelkörper |
| MHz | Megahertz |
| ml | Milliliter |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| NS | Nichtseminom |
| NSKZT | Nichtseminomatöser Keimzelltumor |
| NW | Normwert |
| PE | Cisplatin, Etoposid |

| | |
|-------|---|
| PEB | Cisplatin, Etoposid, Bleomycin |
| PEI | Cisplatin, Etoposid, Ifosphamid |
| PET | Positronen-Emissions-Tomografie |
| PF | pulmonale Filiae |
| PLAP | Plazentare Alkalische Phosphatase |
| PS | pathologisches Stadium |
| PTCA | Perkutane Transluminale Coronarangioplastie |
| RF | Risikofaktor |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| RPLND | Retroperitoneale Lymphnode Dissection |
| RTR | Residualtumorresektion |
| S | Seminom |
| SAP | Systeme, Anwendungen und Produkte |
| T | Teratom |
| TESE | Testikuläre Spermienextraktion |
| TIN | Testikuläre Intraepitheliale Neoplasie |
| TIP | Paclitaxel, Ifosphamid, Cisplatin |
| TNM | Tumor, Nodus, Metastasis |
| TUR | Transurethrale Resektion |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| U.S. | United States |
| USA | United States of America |
| USD | US Dollar |
| VI | Vaskuläre Invasion |
| VeIP | Vinblastine, Ifosphamid, Cisplatin |
| VIP | Etoposid, Ifosphamid, Cisplatin |
| vs. | versus |
| WHO | World Health Organization |
| ZM | Zweitmeinung |
| ZMZ | Zweitmeinungszentrum |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|---|----|
| Tabelle 1 | Modifizierte Lugano-Klassifikation..... | 8 |
| Tabelle 2 | IGCCCG-Klassifikation..... | 9 |
| Tabelle 3 | Mortalitätsrate in West- und Ostdeutschland | 16 |
| Tabelle 4 | Histologie der NSKZT | 29 |
| Tabelle 5 | Tumorlokalisierung im Hoden..... | 29 |
| Tabelle 6 | Stadien der Patienten mit Keimzelltumor | 30 |
| Tabelle 7 | Stadienverteilung nach Tumorart | 30 |
| Tabelle 8 | Seitenverteilung der Primärtherapie..... | 31 |
| Tabelle 9 | Stadienverteilung nach Risikofaktor und Prognose für Patienten mit NSKZT | 32 |
| Tabelle 10 | Therapieempfehlung der Erstmeinung nach Risikofaktor für NSKZT im CS I | 32 |
| Tabelle 11 | Durchgeführte Therapie nach Risikofaktor für NSKZT im CS I | 32 |
| Tabelle 12 | Therapieempfehlung der Erstmeinung für NSKZT im CS IIA, IIB..... | 33 |
| Tabelle 13 | Durchgeführte Therapie für NSKZT im CS IIA, IIB..... | 34 |
| Tabelle 14 | Therapieempfehlung der Erstmeinung nach der Prognose für NSKZT im CS IIC, III..... | 34 |
| Tabelle 15 | Durchgeführte Therapie nach der Prognose für NSKZT im CS IIC, III | 35 |
| Tabelle 16 | Stadienverteilung nach Risikofaktor und Prognose für Seminompatrien- ten | 36 |
| Tabelle 17 | Therapieempfehlungen der Erstmeinung (ohne Chemotherapie) nach Risikofaktoren für Seminompatrien im CS I | 37 |
| Tabelle 18 | Chemotherapieempfehlungen der Erstmeinung nach Risikofaktoren für Seminompatrien im CS I..... | 37 |
| Tabelle 19 | Durchgeführte Therapie nach Risikofaktoren für Seminompatrien im CSI | 38 |
| Tabelle 20 | Therapieempfehlung der Erstmeinung für Seminompatrien im CS IIA, IIB..... | 39 |
| Tabelle 21 | Durchgeführte Therapie für Seminompatrien im CS IIA, IIB..... | 39 |
| Tabelle 22 | Therapieempfehlung der Erstmeinung nach Prognose für Seminom- patrien im CS IIC, III | 40 |
| Tabelle 23 | Durchgeführte Therapie nach Prognose für Seminompatrien im CS IIC, III..... | 40 |

| | | |
|------------|--|----|
| Tabelle 24 | Kongruenz bzw. Inkongruenz Erstmeinung und Zweitmeinung | 41 |
| Tabelle 25 | Kongruenz bzw. Inkongruenz durchgeführte Therapie und Zweitmeinung | 42 |
| Tabelle 26 | Kongruenz und Inkongruenz Erst- und Zweitmeinung in Abhängigkeit des Tumorstadiums | 42 |
| Tabelle 27 | Kongruenz und Inkongruenz durchgeführte Therapie und Zweitmeinung in Abhängigkeit des Tumorstadiums..... | 43 |
| Tabelle 28 | Kongruenz und Inkongruenz Erstmeinung und Zweitmeinung in Abhängigkeit der Tumorart | 44 |
| Tabelle 29 | Kongruenz und Inkongruenz durchgeführte Therapie und Zweitmeinung in Abhängigkeit der Tumorart | 44 |
| Tabelle 30 | Kongruenz und Inkongruenz Erstmeinung und Zweitmeinung in Abhängigkeit des Tumorstadiums und der Tumorart | 45 |
| Tabelle 31 | Patienten mit abweichender Therapieempfehlung der Erstmeinung zur Zweitmeinung | 46 |
| Tabelle 32 | Kongruenz und Inkongruenz durchgeführte Therapie und Zweitmeinung in Abhängigkeit des Tumorstadiums und der Tumorart..... | 46 |
| Tabelle 33 | Patienten mit abweichender durchgeführter Therapie zur Zweitmeinung | 47 |
| Tabelle 34 | Inkongruenzfälle Erstmeinung, durchgeführte Therapie und Zweitmeinung | 48 |
| Tabelle 35 | Inkongruenzfälle Erstmeinung, durchgeführte Therapie und Zweitmeinung in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 49 |
| Tabelle 36 | Inkongruenzfälle Erstmeinung, durchgeführte Therapie und Zweitmeinung in Abhängigkeit von der Tumorart..... | 49 |
| Tabelle 37 | Inkongruenzfälle Erstmeinung, durchgeführte Therapie und Zweitmeinung in Abhängigkeit von der Merkmalskombination Tumorart und Tumorstadium..... | 50 |
| Tabelle 38 | Therapieempfehlung der Erstmeinung von Nichtseminompatienten (bei Inkongruenz der EM und dTh im Vergleich zur ZM) | 51 |
| Tabelle 39 | Durchgeführte Therapie der Nichtseminompatienten (bei Inkongruenz der EM und dTh im Vergleich zur ZM)..... | 51 |
| Tabelle 40 | Therapieempfehlung der Erstmeinung bei Seminompatienten (bei Inkongruenz der EM und dTh im Vergleich zur ZM) | 51 |

| | | |
|------------|--|----|
| Tabelle 41 | Durchgeführte Therapie der Seminompatienten (bei Inkongruenz der EM und dTh im Vergleich zur ZM) | 52 |
| Tabelle 42 | Stadienverteilung nach Tumorart | 61 |

1 Einleitung

„I wish we had checked there was nothing else we could have done.“

Marc Beishon [12]

1.1 Epidemiologie

Hodenkrebs ist im Vergleich zu anderen Tumoren weltweit eine relativ seltene Neoplasie [41, 59, 106]. Sie beträgt ca. 1-2% aller soliden männlichen Malignome [20, 59, 106, 108]. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) erkrankten daran im Jahr 2004 etwa 4.750 Männer in Deutschland [108]. Damit liegt Hodenkrebs an 12. Stelle in der Auflistung der häufigsten Krebserkrankungen und verursacht lediglich 0,2% aller Krebssterbefälle [108]. Betrachtet man jedoch die Häufigkeitsstatistik in der Altersgruppe der Männer unter 45 Jahren, so repräsentiert der testikuläre Keimzelltumor jedoch den häufigsten bösartigen Tumor bei Männern, wobei die meisten Fälle in einem Alter zwischen 25 und 45 Jahren auftreten [41, 108].

Hinsichtlich der Altersverteilung nach der Tumorart fallen Unterschiede auf. Für Nichtseminome liegt der Altersgipfel zwischen dem 20. und 34. Lebensjahr (Altersmedian bei 27 Jahren), während der Altersgipfel für Seminome zwischen dem 25. und 55. Lebensjahr (Altersmedian bei 36 bis 37 Jahren) liegt [20, 141].

1.2 Inzidenz International

Die internationale Inzidenz der testikulären Keimzelltumoren variiert beträchtlich [1, 13, 95, 106, 108]. Deutschland weist im Vergleich zu anderen europäischen Ländern wie Schweden (6,3), Finnland (2,3) oder Griechenland (2) eine relativ hohe Inzidenz mit 11,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner/Jahr auf [14, 74, 95, 108]. Eine vergleichbar hohe Inzidenz ist auch in Dänemark mit 9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner/Jahr zu verzeichnen [14, 95, 108]. Im Gegensatz dazu ist weltweit gesehen, in asiatischen oder afrikanischen einschließlich der U.S. amerikanischen schwarzen Bevölkerung (0,55), eine geringe Inzidenz vorhanden [71, 106].

Eine wichtige Beobachtung ist der kontinuierliche Anstieg der Inzidenz in Deutschland und Europa, wie auch in anderen Ländern und Kontinenten, bei abnehmender Mortalität [1, 7, 13, 41, 108, 143].

1.3 Pathologie

Keimzelltumoren machen ca. 90-95% aller Hodentumoren aus, während Leydig-, Sertolizelltumoren oder Tumoren mesenchymaler Herkunft für die restlichen 5-10% verantwortlich sind [65, 67, 97].

Seminome mit ca. 60% stellen gegenüber den Nichtseminomen mit nur ca. 40% den größeren Anteil der malignen Keimzelltumoren dar [65].

Das Nichtseminom kann aus verschiedenen Gewebearten bestehen: aus einem Dottersacktumor, einem Chorionkarzinom, einem embryonalem Karzinom, einem undifferenziertem Teratom oder aus unterschiedlichen Kombinationen dieser Tumorgewebe. Dieses mehrfache Auftreten verschiedener Gewebsarten in einem Tumor wird auch Misch tumor genannt. Zu den Nichtseminomen gehören u.a. alle Tumoren, die neben den Nichtseminomanteilen auch seminomatöse Areale aufweisen [91]. In ca. 10% der Fälle entwickeln sich Seminom und Nichtseminom simultan im Hoden [67]. Das Vorhandensein beider Arten heißt dann Kombinationstumor [67].

1.4 Risikofaktoren und Pathogenese

Der am längsten bekannte und methodisch am besten abgesicherte Risikofaktor für Hodenkrebs ist der Malescensus testis (Kryptorchismus) [41, 66, 92, 103, 105, 129, 131]. Zusammenhänge wurden schon von Curling im Jahre 1856 angenommen: „*There are many cases on record of carcinoma affecting testicles retained in the groin*“ [33]. Anamnestisch besteht bei circa 15% der Erkrankten ein Kryptorchismus [141]. Das Erkrankungsrisiko ist um den Faktor 2,5 bis 14 erhöht [11, 37, 97, 128].

Als weiterer gesicherter Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines testikulären Keimzelltumors ist ein kontralateraler Hodentumor [40, 101, 134]. Hier besteht ein 25-fach erhöhtes Risiko [41].

Ein zudem gesicherter Risikofaktor ist die familiäre Disposition. Sie tritt jedoch seltener bei nur knapp 2% aller Hodentumorpatienten auf [41, 42, 56]. Es besteht dann ein 6 bis 10-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung [131].

Ferner zählen Infertilität, Zwillingsstatus, eine gonadale Dysgenese, Malformationen oder Anomalie der Genitalorgane, einschließlich einer Inguinalhernie oder eine Atro-

phie der Hoden, zu den möglichen Risikofaktoren [41, 92, 130].

Patienten mit Klinefelter-, Down- oder Marfan-Syndrom erkranken häufiger an einem Keimzelltumor [36].

Faktoren wie Hyperemesis in der Schwangerschaft, hohes Körpergewicht der Mutter, das erstgeborene Kind, Frühgeburtlichkeit, ein geringes Geburtsgewicht sowie früher Pubertätsbeginn des Mannes werden zahlreich diskutiert, können aber nicht zweifellos bestätigt werden [92, 130].

Einige Experten favorisieren die noch ungesicherte Östrogenüberschuss-Theorie [39, 41, 92, 130]. Hier beginnt die Pathogenese bereits in utero [39]. Es kommt zu einem relativen Östrogenüberschuss, der entweder exogen entstanden ist, etwa durch therapeutische Hormonzufuhr während der Frühschwangerschaft, oder endogen durch biologisch-physiologische Gegebenheiten bedingt sein kann [41].

Die genannten oder auch unbekanntes Ursachen führen zu Entwicklungsstörungen der Keimzellen („Gonozyten“) mit Verlust der normalen Entfaltung. Sie behalten jedoch den Stammzellcharakter sowie ihre morphologische Gestalt. Postpubertär kommt es durch noch unbekanntes Faktoren zur malignen Transformation. Es entstehen aus primordialen Keimzellen über die „testikuläre intraepitheliale Neoplasie“ (TIN) Keimzelltumoren [39].

Die Vorstufe der Keimzelltumoren bezeichnete Skakkebaek 1972 als Carcinoma in situ [27, 122]. Weil Keimzelltumoren jedoch nicht epithelialen Ursprungs sind, war die Bezeichnung inkorrekt. So prägten Loy und Dieckmann 1990 den Begriff „testikuläre intraepitheliale Neoplasie“ [27, 39, 88].

TIN-Zellen werden in über 90% der Fälle in angrenzendem Gewebe von Keimzelltumoren gefunden [43]. Auch bei klinischen Gruppen mit bekannten Risikofaktoren wird die TIN beobachtet [43]:

- Kryptorchismus 2-4%
- Infertilität 0-1%
- kontralateraler Hodentumor 5%

Studien zeigen, dass ca. 50% aller erstmals diagnostizierten TIN-Fälle sich in einem Zeitraum von 5 Jahren und 70% nach 7 Jahren zu einem Karzinom entwickeln [39,

43, 80]. Es wird angenommen, dass jede TIN ein nahezu hundertprozentiges Tumorrisiko hat, die zeitliche Latenz jedoch individuell unterschiedlich und nicht vorhersehbar ist [39].

1.5 Symptome

Klassisches Leitsymptom ist die von Patienten selbst ertastete schmerzlose intraskrotale Raumforderung [2]. Circa 80-95% aller palpablen skrotalen Raumforderungen sind maligne Keimzelltumoren [52, 84, 121]. Auch Schweregefühl im Skrotum oder skrotale Schmerzen können in bis zu 25% der Fälle das führende Symptom sein [2]. In etwa 10-25% aller Fälle bestehen atypische extraskrotale sekundäre Erkrankungszeichen wie Rücken- bzw. Abdominalschmerzen, verursacht durch retroperitoneale Metastasen oder Hämoptoe und Dyspnoe, bedingt durch pulmonale Metastasen [2, 75, 97]. Dies muss vor allem beim jüngeren Mann (Alter < 45 Jahre) den Verdacht auf eine Hodentumorerkrankung lenken [75, 112]. Insbesondere bei jungen Männern sind diese letztgenannten Symptome häufig Anlass für eine Fehldiagnose (Epididymitis, Wirbelsäulenprobleme) und führen beim Nichterkennen zu einer oft erheblichen Verzögerung der richtigen Diagnosestellung und Therapie [75].

Selten sind eine Gynäkomastie, Galaktorrhoe oder beides Leitsymptom eines Hodentumors [2, 97]. Dies ist mit einem erhöhten β -HCG-Spiegel (β -Humanes Choriongonadotropin) assoziiert [97].

1.6 Diagnostik

Der klinische Verdacht auf einen Hodentumor besteht bei einem auffälligen Tastbefund (derbe Konsistenz, Verhärtung, derbe Schwellung, höckerige Oberfläche) [75, 139].

Zur Basisdiagnostik des Primärtumors gehören:

- die Anamnese zu den aktuellen Beschwerden und möglichen Risikofaktoren [75]
- die klinische Untersuchung [10, 25, 34, 48, 63, 97, 133]
 - mit Palpation
 - Skrotalsonografie des ipsi- und des kontralateralen Hoden (mindestens

- 7,5 MHz Schallkopf)
 - Sonografie des Retroperitoneums und des Abdomens
 - Röntgen des Thorax
 - evtl. CT
- die Tumormarkerbestimmung (AFP, β -HCG, LDH)

Ein MRT oder PET des Hodens sollten nicht routinemäßig genutzt werden [112].

Nur AFP (Alpha-Fetoprotein) und β -HCG sind spezifisch für die malignen Keimzelltumoren [75]. LDH (Laktatdehydrogenase) als unspezifischer Marker ist relevant für die Einschätzung der Tumormasse und zusammen für die Stadieneinteilung und Einteilung der metastasierten Keimzelltumoren in die Prognosegruppen (gut, intermediär, schlecht) nach IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) von Bedeutung [75, 97].

Im Fall von normalen Tumormarkern und suspekten Hodenbefunden muss die Diagnose eines Keimzelltumors durch eine Biopsie mit histologischer und immunhistologischer Untersuchung durch Darstellung der PLAP (Plazentare Alkalische Phosphatase) bestätigt werden [112]. Auch für Patienten mit einem atrophischen Hoden, d.h. einem Hodenvolumen $< 12\text{ml}$, und einem Alter < 40 Jahre empfiehlt die EGCCCG (European Germ Cell Cancer Consensus Group) zur Abklärung eine Biopsie [39]. Die Freilegung des Hodens erfolgt über einen inguinalen Zugang. Bei Sicherung der Diagnose resultiert die Durchführung einer Ablatio testis. Je nach Tumorstadium ist es auch möglich, dass eine Entfernung des Hodens erst nach einer vorangegangenen Chemotherapie durchgeführt werden kann. Bei wenigen Patienten (2-5%) sind die Tumoren primär extragonadal im Retroperitoneum oder Mediastinum lokalisiert, wobei dann eine TIN oder ein sogenannter ausgebrannter primärer Hodentumor abgeklärt werden muss [139].

1.7 Klassifikationen, klinische Stadien und Prognosefaktoren

Die histopathologische Klassifikation erfolgt nach der WHO [142]:

| |
|---|
| <p>1. Keimzelltumoren</p> <p>1.1. Prämaligne Läsion: testikuläre intraepitheliale Neoplasie</p> <p>1.2. Tumoren eines histologischen Typs</p> <p>1.2.1. Seminom</p> <p>1.2.2. Spermatozytisches Seminom</p> <p>1.2.3. Embryonales Seminom</p> <p>1.2.4. Dottersacktumor</p> <p>1.2.5. Polyembryom</p> <p>1.2.6. Trophoblastische Tumoren</p> <p>1.2.6.1. Chorionkarzinom</p> <p>1.2.6.2. Trophoblastischer Plazentatumor</p> <p>1.2.7. Teratom</p> <p>1.2.7.1. Reifes Teratom</p> <p>1.2.7.2. Unreifes Teratom</p> <p>1.2.7.3. Teratom mit maligner Transformation</p> <p>1.3. Pluriform strukturierte Keimzelltumoren</p> <p>2. Maligne Keimstrangstromatumoren</p> <p>3. Tumoren mit Keimstrangstromatumor- und Keimzelltumoranteil</p> <p>4.-11. Diverse Tumoren</p> |
|---|

Abbildung 1 Modifizierte WHO-Klassifikation

Das TNM-System (Tumor, Nodus, Metastasis-System) der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) berücksichtigt die Größe des Tumors im Hoden, das Ausmaß von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen (Abbildung 2) [79]. Neben der anatomischen Ausbreitung wird auch der Serumspiegel von AFP, β -HCG und LDH in einer sogenannten S-Klassifikation berücksichtigt [140]. Dadurch gewinnt die Stadieneinteilung der UICC eine stärkere prognostische Aussagekraft (Abbildung 3). Andererseits ist es erforderlich, eine für die primäre Therapiewahl klinische Stadieneinteilung zu verwenden, wofür die vereinfachte Lugano-Klassifikation empfohlen wird [140]. Dabei liegt der Lugano-Einteilung die anatomische Orientierung zugrunde (Tabelle 1) [29].

Klassifikation des Primärtumors (pT)

- pTX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT0 Keine Anzeichen für Primärtumor
- pTis Intratubulärer Keimzelltumor, Carcinoma in situ
- pT1 Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion oder Tumor mit Ausdehnung in die Tunica albuginea ohne Befall der Tunica vaginalis
- pT2 Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden mit Blut-/Lymphgefäßinvasion oder Tumor mit Ausdehnung durch die Tunica albuginea in die Tunica vaginalis
- pT3 Tumor infiltriert Samenstrang mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion
- pT4 Tumor infiltriert Skrotum mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion

Klassifikation regionärer Lymphknotenmetastasen (N und pN)

- pNX regionäre Lymphknoten können nicht untersucht oder beurteilt werden
- pN0 kein Hinweis für regionäre Lymphknotenmetastasen
- pN1 Lymphknotenmetastasen/-konglomerat < 2cm Durchmesser, Anzahl < 5
- pN2 Lymphknotenmetastasen/-konglomerat \geq 2cm und \leq 5cm Durchmesser oder Anzahl > 5 mit einem maximalen Durchmesser \leq 5cm
- pN3 Lymphknotenmetastasen/-konglomerat > 5cm im Durchmesser

Klassifikation von Fernmetastasen (M)

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 kein Hinweis für Fernmetastasen
- M1a nicht regionäre Lymphknoten- oder pulmonale Metastasen
- M1b andere Fernmetastasen als nicht regionäre Lymphknoten- oder pulmonale Metastasen

Klassifikation von Serumentumormarkern (S)

Anmerkung: Die Klassifikation beruht auf dem niedrigsten Wert nach Orchiektomie.

- SX Serumentumormarker wurden nicht bestimmt oder liegen nicht vor
- S0 Serumentumormarker liegen im Normbereich
- | | | | | | |
|----|----------------|----|----------------------------------|----|------------------------|
| S1 | LDH < 1,5 x N | u. | β -HCG < 5.000 IU/l | u. | AFP < 1.000 ng/ml |
| S2 | LDH 1,5-10 x N | o. | β -HCG 5.000 – 50.000 IU/l | o. | AFP 1.000-10.000 ng/ml |
| S3 | LDH > 10 x N | o. | β -HCG > 50.000 IU/l | o. | AFP > 10.000 ng/ml |

Abbildung 2 UICC-TNM Klassifikation [140]

| | | | | |
|---|-------------|---------|---------|---------|
| Stadium 0 | | | | |
| | pTis | N0 | M0 | SX |
| Stadium I (NO, MO) | | | | |
| IA | pT1 | | | S0 |
| IB | pT2 –4 | | | S0 |
| IS | jedes pT/Tx | | | S1 –3 |
| Stadium II (jedes pT/pTx und M0) | | | | |
| IIA | | N1 | | S0, 1 |
| IIB | | N2 | | S0, 1 |
| IIC | | N3 | | S0, 1 |
| Stadium III | | | | |
| IIIA | jedes pT/Tx | jedes N | M1, M1a | S0, S1 |
| IIIB | jedes pT/Tx | N1-N3 | MO | S2 |
| | jedes pT/Tx | jedes N | M1, M1a | S2 |
| IIIC | jedes pT/Tx | N1-3 | MO | S3 |
| | jedes pT/Tx | jedes N | M1, M1a | S3 |
| | jedes pT/Tx | jedes N | M1b | jedes S |

Abbildung 3 Klinische Stadieneinteilung [140]

| Stadium | Klinisch | Pathologisch |
|---------|---|--|
| I | <i>kein Hinweis für Metastasen</i> | |
| | kein klinischer oder bildgebender Metastasennachweis | negative retroperitoneale Lymphknoten |
| II | <i>nur infradiaphragmale Lymphknotenmetastasen</i> | |
| IIA | retroperitoneale Lymphknoten mit transversalem Durchmesser < 2cm | nicht mehr als 5 Lymphknotenmetastasen, keine > 2cm |
| IIB | retroperitoneale Lymphknoten mit transversalem Durchmesser von 2-5cm | mehr als 5 Lymphknotenmetastasen oder Metastasen von > 2-5cm oder mikroskopische Infiltration des extranodulären Gewebes |
| IIC | retroperitoneale Lymphknoten mit transversalem Durchmesser > 5cm | Lymphknotenmetastasen > 5cm im größten Durchmesser oder retroperitonealer Tumor in benachbarte Strukturen eingebrochen |
| III | <i>mediastinale und supraclaviculäre Metastasen</i> | |
| | supradiaphragmatische Lymphknotenmetastasen oder/und hämatogene Aussaat | supradiaphragmale Lymphknotenmetastasen oder/und hämatogene Aussaat |

Tabelle 1 Modifizierte Lugano-Klassifikation [26]

Alle metastasierten Hodentumoren werden gemäß dem Prognosesystem der IGCCCG klassifiziert (Tabelle 2). Auch für das Seminom hat sich die neue Stadieneinteilung als praktisch erwiesen. Wichtig ist dabei der Hinweis, dass beim reinen Seminom nur die beiden Subgruppen, gute und intermediäre Prognose, existieren [29].

Die IGCCCG-Prognoseklassifikation ist ausgerichtet auf fortgeschrittene Stadien und basiert auf [139]:

- der Histologie,
- der Lokalisation des Primärtumors,
- der Metastasenlokalisierung,
- den Serumspiegeln von AFP mit einer Halbwertszeit von fünf Tagen und
- β -HCG mit einer Halbwertszeit von 12 bis 36 Stunden als spezifischen Tumormarker sowie
- LDH als Prognosefaktoren.

| Nichtseminom | Seminom |
|---|---|
| <i>Good prognosis group</i> | |
| Primärtumor in Hoden/Retroperitoneum | alle Primärlokalisationen |
| keine Fernmetastasen außer pulmonalen Filiae (PF) | keine Fernmetastasen außer PF |
| Tumormarker (S1): AFP < 1000 ng/ml und β -HCG < 5000 mIE/l und LDH < 1,5-fach des Normwertes (NW) | Tumormarker: normales AFP Alle β -HCG Alle LDH |
| <i>Intermediate prognosis group</i> | |
| Primärtumor in Hoden/Retroperitoneum | alle Primärlokalisationen |
| keine Fernmetastasen außer PF | nichtpulmonale Fernmetastasen |
| Tumormarker (S2): AFP \geq 1000 ng/ml und \leq 10.000 ng/ml o. β -HCG \geq 5000 mIE/l und \leq 50.000 mIE/l o. LDH \geq 1,5-fach und \leq 10-fach des NW | Tumormarker: normales AFP Alle β -HCG Alle LDH |
| <i>Poor prognosis group</i> | |
| mediastinaler Primärtumor | gibt es beim Seminom nicht |
| nichtpulmonale Fernmetastasen | |
| Tumormarker (S3): AFP > 10.000 ng/ml o. β -HCG > 50.000 mIE/l o. LDH >10-fach des NW | |

Tabelle 2 IGCCCG-Klassifikation [72]

1.8 Therapie

Der Hodentumor kann im Gegensatz zu anderen Karzinomen in nahezu allen Stadien durch eine adäquat durchgeführte Therapie geheilt werden [16, 69, 80, 125]. Vor allem in fortgeschrittenen Stadien sind die Erfolge einer Heilung mit der Umsetzung einer individuellen Behandlungsstrategie verbunden. Diese sollte inter- und multidisziplinär durch klinische und pathologische Diagnostik erarbeitet werden [125]. So kann eine klinische Stadien- und Prognosegruppen-Zuordnung erfolgen. Ferner bedeutet dies für den Patienten eine optimale Heilungschance mit der am wenigsten belastenden Therapie [16, 125].

Keimzelltumoren im frühen Stadium haben eine 95-100%ige Heilungsrate und im Stadium III besteht eine 75%ige Wahrscheinlichkeit der Heilung [8, 51]. Patienten, die gut auf Chemotherapie ansprechen und mehr als 2 Jahre in kompletter Remission bleiben, können zu 99% als geheilt angesehen werden [8, 49].

Ein Spermogramm sowie eine Bestimmung von Testosteron, des luteinisierenden Hormons (LH) und follikelstimulierenden Hormons (FSH) ist für alle Patienten im reproduktiven Alter empfohlen. Vor allem bei bilateralen Hodentumoren oder bei einem Hodentumor mit kontralateraler TIN sollte die Aufklärung auf die Möglichkeit einer Kryokonservierung, bei Oligo- oder Azoospermie auf die Möglichkeit einer testikulären Spermienextraktion (TESE) erfolgen [80].

1.8.1 Therapie im CS I

Therapie eines Patienten mit Nichtseminom im CS I

Eine risikoadaptierte Therapie in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren ist das Standardverfahren [89]. Die vaskuläre Invasion (VI) gilt als wichtigster prognostischer Faktor für ein Rezidiv. Circa 48% der Patienten mit diesem Risikofaktor entwickeln Metastasen, während nur 14-22% ohne vaskuläre Invasion ein Rezidiv bekommen [80].

Für Low-Risk-Patienten sollte die Wait-and-See-Strategie mit regelmäßiger CT-Kontrolle gewählt werden. Mit dieser Therapie benötigen 78-86% der Patienten nach erfolgter Orchiektomie keine weitere Behandlung. Erkranken die Patienten bei abwartendem Vorgehen an einem Rezidiv oder handelt es sich um High-Risk-Patienten

(mit dem Risikofaktor vaskuläre Invasion), so ist eine adjuvante Chemotherapie mit 2 Zyklen PEB indiziert. Die Heilungsrate beträgt in diesen Fällen nahezu 100% [80].

Albers et al. zeigten, dass eine adjuvante Chemotherapie mit PEB im Vergleich zur nervenerhaltenden retroperitonealen Lymphadenektomie (RPLND) einen signifikant reduzierten Unterschied in der Rezidivrate hat [5]. Nachteil der adjuvanten Chemotherapie bei High-Risk-Patienten ist jedoch, dass bei circa der Hälfte der Patienten keine Chemotherapie erforderlich gewesen wäre. Sie werden unnötigerweise den Nebenwirkungen der Chemotherapie ausgesetzt und es besteht die Möglichkeit der vorübergehenden Einschränkung der Fertilität sowie das Risiko der Entwicklung sekundäre Malignome [80].

Entscheidet sich ein Patient für die nervenerhaltende retroperitoneale Lymphadenektomie, so ist auch hier der chirurgische Eingriff in circa 50% der Fälle unnötig. Der Patient wird den Risiken einer Operation und der Gefahr der retrograden Ejakulation ausgesetzt. Bei alleiniger nervenerhaltenden retroperitonealen Lymphadenektomie beträgt die Rezidivrate circa 10% [80].

Therapie eines Patienten mit Seminom im CS I

88% der Patienten können durch alleinige Orchiektomie als Primärtherapie geheilt werden. Nach Orchiektomie bei Low-Risk-Patienten ist Surveillance die bevorzugte Strategie [80]. Die Rezidivrate liegt bei 13-20% und erfordert eine hohe Compliance des Patienten für das Follow-up, denn Rezidive können noch nach mehr als 10 Jahren auftreten [58, 68, 80, 135].

Eine Primärtumorgröße von > 4cm und eine Rete-testis-Invasion sind als Risikofaktoren für okkulte Metastasen anerkannt. Patienten mit beiden Risikofaktoren gehören zur High-Risk-Gruppe [80]. Bei Vorhandensein beider Risikofaktoren und weiterer Surveillance liegt die 5-Jahresrezidivrate bei ca. 30%, bei 16% mit nur einem und bei 12% ohne Risikofaktor [80, 112]. Zur Rezidivreduktion bei vorhandenen Risikofaktoren wird hier alternativ eine adjuvante Carboplatinmonotherapie oder eine adjuvante Bestrahlung empfohlen. So kann die Rezidivrate auf 3-4% reduziert werden [80].

Oliver et al. verglichen die Carboplatinmonotherapie und die Bestrahlung miteinander und entdeckten keinen signifikanten Unterschied in der Rezidivrate, der Zeit bis zum Rezidiv und bei der Überlebensrate bei einem Follow-up-Median von 4 Jahren [100].

Die unkompliziertere Verabreichung von Carboplatin, der kürzere Behandlungszeitraum und die Reduktion eines kontralateralen Hodentumors sind mögliche Vorteile für die Carboplatinmonotherapie [80]. Nebeneffekte wie die Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit des verbleibenden Hodens oder ein erhöhtes Risiko zum sekundären Malignom im Strahlenfeld sind mögliche Nachteile der Radiotherapie [80].

Mit den drei Therapiealternativen kann eine Kurationsrate von fast 100% erreicht werden [80].

1.8.2 Therapie im CS IIA, IIB

Therapie eines Patienten mit Nichtseminom im CS IIA, IIB

Die Heilungsrate der Nichtseminome im CS II beträgt nahezu 98% [81]. Im Gegensatz zu Seminomen sind Nichtseminome nicht strahlensensibel. Hier müssen andere Therapieverfahren herangezogen werden. Wichtig bei der Therapiewahl ist auch die Berücksichtigung der Tumormarker. Als Therapiealternativen stehen die nervenschonende RPLND als Standardtherapie und anschließender Surveillance, die nervenschonende RPLND mit adjuvanter Chemotherapie und bei minimaler Lymphknotenmetastasierung eine primäre Chemotherapie mit oder ohne Residualtumorresektion zur Auswahl.

Im CS II ist eine RPLND in Erwägung zu ziehen [81]. Bei diesem Verfahren sollte eine nervenschonende Technik angewandt werden. Studien belegen eine Abhängigkeit des Operationsergebnisses von der Erfahrung des Operateurs. Es besteht ein 5-32%iges Risiko eines Ejakulationsverlustes [4, 46, 89, 137] und eine operative Morbidität von circa 10% [9].

Mit dem Verfahren der RPLND wird in 12-13% der Fälle ein pathologisches Stadium I (PS I) und bei den verbleibenden 87-88% ein pathologisches Stadium IIA/B bestimmt [81]. Bei markernegativen Patienten im PS IIA/B wird eine Surveillance empfohlen, jedoch entwickeln 30-50% der Patienten ein Rezidiv, welche dann 3-4 Zyklen PEB benötigen. Bei markerpositiven Patienten wird eine adjuvante Chemotherapie mit 2 Zyklen PEB empfohlen. Vorteil ist die Risikoreduktion eines Rezidivs auf 0-7%. Jedoch ist die anschließende adjuvante Chemotherapie in 50-70% der Fälle eine Übertherapie der radikal operierten Patienten mit der Gefahr von Spätkomplikationen [81].

Für Patienten im CS IIA mit positiven Tumormarkern oder Patienten im CS IIB mit negativen Tumormarkern kann alternativ eine Chemotherapie mit 3 Zyklen PEB und eine eventuell anschließende Residualtumorresektion in Erwägung gezogen werden [81].

Therapie eines Patienten mit Seminom im CS IIA, IIB

Die Standardtherapie ist die Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 30Gy im CS IIA und 36Gy im CS IIB. Das Zielvolumen wird mit einem Sicherheitsabstand von 1-1,5cm auf die paraaortalen und ipsilateralen iliakalen Lymphknoten appliziert. 3 Monate nach abgeschlossener Bestrahlung wird ein Abdomen- und Becken-CT zur Kontrolle empfohlen. Das rezidivfreie Überleben liegt somit in 6 Jahren bei circa 95% der Patienten im CS IIA und bei 89% im CS IIB [81].

Im Stadium IIB stellt eine Chemotherapie mit 3 Zyklen PEB oder 4 Zyklen PE eine Behandlungsalternative zur Strahlentherapie dar [81].

Ob es sinnvoll ist, die Bestrahlung mit der Chemotherapie zu kombinieren, ist Gegenstand laufender Untersuchungen und wird nicht außerhalb klinischer Studien empfohlen [81].

Eine Residualtumorresektion ist in diesen Stadien meist nicht erforderlich [16].

1.8.3 Therapie im CS IIC, III

Therapie eines Patienten mit Nichtseminom im CS IIC, III

Für Patienten mit einer guten Prognose nach den IGCCCG-Kriterien [72] sind 3 Zyklen PEB die Standardtherapie. Nur bei Patienten mit günstigem Risikoprofil können im Fall einer Kontraindikation gegen Bleomycin alternativ 4 Zyklen PE (Cisplatin und Etoposid) eingesetzt werden [81].

Bei Patienten mit intermediärer oder schlechter Prognose ist die Therapie mit 4 Zyklen PEI gleich wirksam wie PEB [81]. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt mit einer intermediären Prognose 80% [81]. Um eine möglichst hohe Heilungschance für Patienten mit schlechter Prognose zu erreichen, ist es von großer Bedeutung, sie unmittelbar in eine spezialisierte und interdisziplinär ausgerichtete Klinik zu verlegen [31]. Die Prognose bessert sich hierdurch nachweislich [3, 31].

Je nach Tumorstadium muss in circa 15-30% der Fälle noch eine Residualtumorresektion nach der Chemotherapie durchgeführt werden [45, 99].

Therapie eines Patienten mit Seminom im CS IIC, III

Patienten im fortgeschrittenen Stadium benötigen eine primäre Chemotherapie mit 3 Zyklen PEB oder 4 Zyklen PE bei guter Prognose [72] bzw. 4 Zyklen PEB oder 4 Zyklen PEI bei intermediärer Prognose gemäß IGCCCG [81].

1.8.4 Salvagechemotherapie

Synonym zur Salvagechemotherapie ist der Begriff Rezidivchemotherapie. Bei lediglich 5-10% aller Hodentumorpatienten ist diese Therapie erforderlich. Circa 20-30% der Patienten mit Metastasen zum Diagnosezeitpunkt benötigen eine Salvagechemotherapie. Die Hälfte der Patienten kann so, trotz des Versagens der Primärbehandlung, noch geheilt werden [16].

Eine erneute Cisplatin-haltige Chemotherapie nach primär durchgeführter PEB bzw. PE Chemotherapie kann bei 50% der Patienten mit Rezidiv eines Seminoms eine langfristige Remission erreichen. Zur Auswahl stehen hierbei 4 Zyklen VIP (Etoposid, Ifosphamid, Cisplatin), VeIP (Vinblastine, Ifosphamid and Cisplatin), PEI (Cisplatin, Etoposid und Ifosphamid) oder TIP (Paclitaxel, Ifosphamid, Cisplatin) [81].

Die Salvagechemotherapie für Nichtseminome sollte 4 Zyklen VIP, VeIP oder TIP beinhalten. Die konventionelle Cisplatin-basierte Salvagechemotherapie kann in 15-60% der Fälle eine Langzeitremission, abhängig von den persönlichen Risikofaktoren, erreichen. Werden mehr als 3 Medikamente in einer Salvagechemotherapie kombiniert, so führt dies zur Erhöhung der Toxizität, jedoch nicht zur Verbesserung des Outcome [81].

Bisher konnte noch kein Konsens über die Rolle der Hochdosischemotherapie als Erst-Salvagechemotherapie erzielt werden. Sie stellt jedoch eine weitere Möglichkeit mit der Aussicht auf Heilung bei Patienten mit Folgerezidiv dar [87, 94, 132].

Als palliative Therapieoption wird eine orale Monochemotherapie mit Etoposid, Paclitaxel, Gemcitabine, Oxaliplatin oder eine Kombination dieser Medikamente eingesetzt [81].

1.8.5 Residualtumorresektion

Verbliebene Residualtumoren beim Seminom müssen nach Chemotherapie oder Bestrahlung unabhängig von ihrer Größe nicht reseziert, sondern sollten durch Bildgebung und Tumormarkerbestimmung kontrolliert werden. Die ^{18}F -Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie (FDG-PET) hat einen hohen prognostischen Wert und wird mehr als 4-6 Wochen nach Beendigung der Primärtherapie durchgeführt. Bei positivem FDG-PET-Befund sollte eine histologische Untersuchung durch eine Biopsie oder vorzugsweise durch Resektion durchgeführt werden. Die weiterführende Therapie berücksichtigt die Ergebnisse aller vorangegangenen Untersuchungen. Bei voranschreitender Progression ist eine Salvagechemotherapie durchzuführen [81].

Bei Nichtseminomen muss die Residualtumorresektion (RTR) radikal durchgeführt werden [16]. Die Indikation zur Resektion ist unabhängig von der Größe der Residualtumoren und der Höhe der Tumormarker. Die RTR sollte innerhalb von 4-6 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie durchgeführt werden [81]. Eine Verzögerung vermindert die kurativen Chancen erheblich [16].

1.8.6 Spätrezidiv

Das Spätrezidiv tritt bei circa 3,2% der Patienten mit Nichtseminom und 1,4% der Patienten mit Seminom nach mehr als 2 Jahren abgeschlossener first-line-Therapie auf [81].

Bei allen Patienten mit einem Spätrezidiv nach erfolgter Chemotherapie sollte eine radikale und komplette Resektion aller Läsionen unabhängig vom Level und der Höhe der Tumormarker durchgeführt werden. Im Fall, dass keine komplette Resektion möglich ist, wird eine Biopsie mit Salvagechemotherapie im Anschluss an die histologische Untersuchung empfohlen. Wenn möglich, sollte immer eine operative Entfernung erfolgen [81].

1.9 Mortalität

1.9.1 Regionaler Vergleich

In Deutschland bestehen ausgeprägte Unterschiede bei den Mortalitätsraten. So sind signifikante Differenzen zwischen West- und Ostdeutschland bekannt. Im Jahr 1990 war eine Mortalitätsrate von 0,6 Todesfällen/100.000 Einwohner im Westen bzw. 1,5 im Osten zu verzeichnen [11]. Diese glichen sich im Verlauf der Jahre einander an, jedoch ist auch im Jahr 2000 weiterhin eine Abweichung zwischen 0,33 im Westen bzw. 0,51 im Osten vorhanden (Tabelle 3) [11, 60, 117, 119].

| Jahr | Mortalitätsrate [Todesfälle/100.000 Einwohner pro Jahr] | |
|------|---|----------|
| | im Westen | im Osten |
| 1990 | 0,6 | 1,5 |
| 1995 | 0,39 | 0,7 |
| 2000 | 0,33 | 0,51 |

Tabelle 3 Mortalitätsrate in West- und Ostdeutschland

Eine Studie von Günter et al. zeigt in Niedersachsen, Bremen und Bremerhaven regionale Unterschiede bei den Mortalitätsraten von bis zu 72% [60].

1.9.2 Internationaler Vergleich

Ein weiterer Hinweis auf Verbesserungspotential ist der internationale Vergleich [117]. Die niedrigsten Mortalitätsraten werden in Finnland (0,2), Norwegen (0,23), Spanien (0,2) und den USA (0,21-0,24) erreicht [11, 14, 117, 119]. Eine erhöhte Mortalitätsrate liegt in Dänemark mit circa 0,9 vor [14].

1.9.3 Übersterblichkeit

Seit Einführung von Cisplatin im Jahr 1979 ist die Sterblichkeitsrate auf einen Wert gesunken, der bei keinem anderen soliden Tumor erreicht wurde (0,33 Todesfälle/100.000 Einwohner im Jahr 2000) [11, 50, 120]. Trotz Implementierung von Cisplatin verminderte sich die Sterblichkeit stark verzögert [11, 119]. Nach Schätzungen des RKI und des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg besteht eine ausgeprägte Differenz zwischen tatsächlicher Mortalität und der bei adäquater Umsetzung des Therapiestandards zu erwartenden Mortalität [11, 22, 117, 119, 120]. In den 80er-Jahren führte die resultierende Exzessmortalität allein in

Westdeutschland zu mindestens 1.000 vermeidbaren Todesfällen [11, 119]. Eine inadäquate Regression der Mortalität besteht weiterhin [119] mit einer Exzessmortalität von etwa 20-25% in den 90er-Jahren [11, 119].

Ursachen für eine so hohe Exzessmortalität können vielfältig sein. Jäger und Vahlsieck sowie Martínez Portillo et al. stellten bereits einige Gründe dar [73, 90]. Zu den unbeeinflussbaren Faktoren zählen die Patientencompliance, eine Resistenz gegen die Chemotherapie und Komplikationen oder Toxizitäten während der Therapie, welche eine Änderung des Behandlungsplans bedürfen [73, 90]. Zu den beeinflussbaren Faktoren wird eine fehlende Implementierung von Leitlinien aufgeführt [90, 119].

Die Ursachen der unterschiedlichen Mortalitätsraten können augenblicklich nur vermutet werden, da in Deutschland die Mortalitätsrate der einzige flächendeckend erfasste Indikator der Versorgungsqualität ist [60, 117].

Der Begriff Versorgungsqualität wurde mit der Einführung von Medicare in den USA 1990 folgendermaßen geprägt: „*Quality of care is the degree to which health services for individuals and populations increase the likelihood of desired health outcomes and are consistent with current professional knowledge. Components of quality care include the presence of technical quality, emphasis on health promotion, informed participation of patients, a scientific foundation or evidence base supporting a specific practice, and efficient use of financial resources. Poor-quality care is defined as the overuse, underuse, or misuse of health related services*“ [85].

1.9.4 Verbesserungsansätze

Es wurde auf drei Arten versucht, die Mortalitätsrate durch Reduktion der Defizite in der medizinischen Versorgung zu senken. Dazu gehören klinische Studien, Fortbildungen und evidenzbasierte Leitlinien. Erstere haben die Behandlungsergebnisse nur geringfügig verbessert. Nach Teilnahme an den Fortbildungsveranstaltungen fehlt in der Praxis oft die Umsetzung der vermittelten Inhalte, bei der dritten Strategie – den evidenzbasierten Leitlinien – die flächendeckende Implementierung [117, 119, 120].

Aufgrund der beschränkten Wirksamkeit der oben genannten Strategien wurden von der German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) weitere Überlegungen ange-

stellt, die Implementierung von Leitlinien und damit die Verbesserung der Versorgungsqualität zu erreichen. Ein Fortschritt ist die Einführung von Zweitmeinungszentren (ZMZ) [117].

Ausgangspunkt des Projektes der Einrichtung von Zweitmeinungszentren von Schrader et al. ist das nationale Angebot einer leitliniengerechten Beratung. So kann vor der initialen therapeutischen Weichenstellung eine leitlinientreue Therapieempfehlung durch eine Zweitmeinung eingeholt werden. Folglich wird die dezentrale Versorgungsstruktur weiterhin bewahrt und die interdisziplinäre leitlinienkonforme Therapie in der Praxis besser umgesetzt [78, 116, 117].

Seit 2006 gibt es eine internet-basierte Kommunikationsplattform. Hier kann der anfragende Urologe nach Registrierung die Ausgangsbefunde des Hodentumorpatienten wie Histopathologie, bildgebende Befunde und Tumormarker sowie die intendierte Therapie in eine Datenmaske eingeben. Diese Daten werden dann an ein regional zugeordnetes Zweitmeinungszentrum versandt, welches die eingehenden Anfragen umgehend bearbeitet. So kann auf unkompliziertem Weg eine leitlinientreue Zweitmeinung eingeholt werden. Für die weitere Auswertung werden vom anfragenden Urologen anschließend die letztendlich durchgeführte Therapie, der Therapieverlauf und das Spätergebnis in die Datenbank eingetragen. So werden erstmalig die tatsächliche Versorgungsqualität und deren Indikatoren, außer der Mortalitätsrate, erfasst. Hierdurch werden nicht nur regionale epidemiologische Daten, sondern auch Informationen über die Versorgung der Patienten gewonnen.

2 Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde die Therapie von Patienten mit der Diagnose Hodentumor an der Klinik Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin für den Zeitraum 1997-2006 in einer retrospektiven Studie untersucht. Dabei wurde der Therapieverschlagn von niedergelassenen Urologen – den „Primärversorgern“ – erneut retrospektiv eingeholt und mit der Empfehlung eines Zweitmeinungszentrums als Vertreter der evidenzbasierten Leitlinien verglichen. Ebenso wurde die damals durchgeführte Therapie am Krankenhaus Benjamin Franklin der Zweitmeinung gegenübergestellt.

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Abweichungen der Therapieverschlagn der Primärversorger und der durchgeführten Therapie von den evidenzbasierten Leitlinien aufzuzeigen und zu analysieren.

Dazu wurden folgende Fragestellungen näher untersucht:

1. Stimmen die Behandlungsvorschlagn der niedergelassenen Urologen („Erstmeinung“) mit den Leitlinien („Zweitmeinung“) überein?
2. Sind die Unterschiede in den Behandlungsvorschlagn von bestimmten klinischen Stadien abhängig?
3. Gibt es Unterschiede in der Abweichung der Therapieempfehlung bei Seminomen vs. Nichtseminomen?
4. Welche Konsequenzen haben die unterschiedlichen Therapieverschlagn für den Patienten?
5. Welche Abweichungen der Therapieverschlagn treten gehäuft auf?
6. Stimmt die durchgeführte Therapie des Krankenhauses mit den Leitlinien („Zweitmeinung“) überein?
7. Sind die Unterschiede der durchgeführten Therapie von bestimmten klinischen Stadien abhängig?
8. Gibt es Unterschiede in der Abweichung der durchgeführten Therapie bei Seminomen vs. Nichtseminomen?

9. Welche Konsequenzen haben die Behandlungen für den Patienten?
10. Ergibt sich im Verlauf ein Rezidiv?
11. Welche Abweichungen der durchgeführten Therapie treten gehäuft auf?

3 Material und Methode

Für diese Studie wurden Daten männlicher Patienten mit der Diagnose Keimzelltumor nach der ICD 10-Klassifikation aus dem Zentralrechner der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin zusammengetragen. Der betrachtete Zeitraum erstreckt sich von Januar 1997 bis Dezember 2006. Es wurden alle Patienten berücksichtigt, die zur operativen oder konservativen Therapie im Klinikum im genannten Zeitraum vorstellig waren. Auch wurden diejenigen Patienten miteinbezogen, die nur einen Teil der Behandlung in dieser Klinik erhielten. Konnten alle Daten eines Patienten durch Recherchen vollständig zusammengetragen werden, war es kein Ausschlusskriterium, dass nur ein Teil der Therapie in der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin stattgefunden hatte.

Für die genaue Dokumentation der Patientendaten wurden alle Patientenunterlagen wie Krankenblätter und Röntgenbefunde aus dem Archiv der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin angefordert. Weiterhin wurde auch auf die SAP-Datenbank des Krankenhauses zurückgegriffen, um Informationen zu ergänzen. Haben diese Unterlagen nicht zur vollständigen Dokumentation geführt, wurden andere den Patienten mitbehandelnde Kliniken, niedergelassene Urologen, radiologische Praxen oder die Patienten selbst angeschrieben oder telefonisch konsultiert und Unterlagen bzw. Informationen erbeten. Die so zusammengetragenen Daten wurden in eine webbasierte Internetdatenbank der Firma Docxellence GmbH eingetragen. Eine Zusammenfassung der Daten wurde dann dem niedergelassenen behandelnden Urologen des Patienten zugeschickt und dieser um einen Therapievor-schlag gebeten. Hatte ein Patient keinen niedergelassenen behandelnden Urologen, wurden die Daten einem unabhängigen niedergelassenen Urologen vorgelegt. Nach dem Eintrag des Therapievorschlags in die Datenbank wurde die gesamte Dokumentation automatisch dem Zweitmeinungszentrum per e-Mail zugesandt. Das Zweitmeinungszentrum besteht aus unabhängigen Fachärzten, supervidiert durch Prof. Dr. Schrader, der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin. Auch sie sollten anhand der ihnen vorliegenden zusammengefassten Daten einen Therapievor-schlag angeben. Abschließend wurde die tatsächlich durchgeführte Therapie aus Angaben der Akten in die Datenbank zum Vergleich eingetragen.

Durch Anschreiben bzw. telefonische Kontaktierung des behandelnden niedergelas-

senen Urologen oder des Patienten wurden Zeitpunkt und Ergebnis der letzten Tumornachsorge erfragt.

Für den Zeitraum von 10 Jahren wurden 272 Patienten mit der Diagnose Keimzelltumor nach ICD 10-Klassifikation aus dem Zentralrechner der Charité Universitätsmedizin Campus Benjamin Franklin berücksichtigt. Insgesamt konnten 139 Patienten nicht in die Datenbank aufgenommen werden. So waren bei einigen Patienten die Daten nicht vollständig, bei anderen wurde der Verdacht eines Keimzelltumors nach abgeschlossener Untersuchung nicht bestätigt. Bei weiteren Patienten war die Primärtherapie eine andere als eine Ablatio testis, was auch zum Ausschluss der Patienten führte. Bei wiederum anderen Patienten lag ein extragonadaler Keimzelltumor vor.

Für 133 Patienten konnten die Daten vollständig dokumentiert und in die Datenbank eingetragen werden.

3.1 Systemablauf der Datenerfassung

Nach Registrierung wurde der klinische Primärdatensatz des jeweiligen Patienten anonymisiert in die Datenmaske eingetragen.

- Patientenidentifikation:
 - Initialen
 - Geburtsjahr
 - Zeitpunkt der Diagnose

- Primärtherapie:
 - Ablatio testis rechts/links
 - kontralaterale Biopsie ja/nein

- Initiale Tumorcharakterisierung:
 - Histologie: kein Tumor, Seminom, embryonales Karzinom, Teratom, Dottersacktumor, Chorionkarzinom
 - vaskuläre Invasion ja/nein/nicht beurteilt
 - Rete-testis-Invasion ja/nein/nicht beurteilt
 - Tumorgroße
 - TIN kontralaterale Seite ja/nein/nicht beurteilt

- klinisches Stadium nach UICC-Klassifikation 6. Auflage 2003:
 - IGCCCG-Klassifikation
- bildgebende Diagnostik:
 - CT Thorax
 - CT Abdomen
 - Röntgen Thorax
 - CT Schädel
 - MRT Schädel
- Tumormarker:
 - Tumormarker vor Ablatio Testis
 - Tumormarker postoperativ mit erster und zweiter Kontrolle

3.2 Systemablauf der Therapieangaben

Die Antwortmöglichkeiten von Erst- und Zweitmeinung sowie durchgeführte Therapie weisen insgesamt 16 verschiedene mögliche Therapienalternativen auf, inklusive der Therapieoption „andere“. Dieser Therapievorschlag konnte als Freitext kommentiert werden. Die niedergelassenen Urologen und das Zweitmeinungszentrum konnten für die Erst- bzw. Zweitmeinung anhand der ihnen vorliegenden zusammengefassten Daten zwischen folgenden Antwortmöglichkeiten entscheiden, wobei Kryokonservierung von Ejakulat nicht als Therapieoption in der Auswertung berücksichtigt wurde. Eine Mehrfachauswahl war möglich.

Die Antwortoptionen sind:

- beobachtendes Vorgehen mit Verlaufskontrollen („Wait-and-See" bzw. „Surveillance")
- nervenerhaltende retroperitoneale Lymphadenektomie
- adjuvante Radiatio infradiaphragmal paraaortal/paracaval (20Gy, Einzeldosis 2Gy, 5 Fraktionen/Woche Bestrahlungsfeld Oberrand, BWK 11-LWK 5)
- adjuvante Radiatio infradiaphragmal paraaortal/paracaval/iliakal (30Gy, Einzeldosis 2Gy, 5 Fraktionen/Woche, Bestrahlungsfeld Oberrand, BWK 11 Unterrand des Acetabulum)

- adjuvante Radiatio infradiaphragmal paraaortal/paracaval/iliakal (36Gy, Einzeldosis 2Gy, 5 Fraktionen / Woche, Bestrahlungsfeld Oberrand, BWK 11 Unterrand des Acetabulum)
- Carboplatinmonotherapie
- 2 Zyklen Polychemotherapie (Cisplatin, Bleomycin, Etoposid)
- 3 Zyklen Polychemotherapie (Cisplatin, Bleomycin, Etoposid)
- 4 Zyklen Polychemotherapie (Cisplatin, Bleomycin, Etoposid)
- 4 Zyklen Polychemotherapie (Cisplatin, Etoposid)
- 2 Zyklen Polychemotherapie (Cisplatin, Ifosphamid, Etoposid)
- 3 Zyklen Polychemotherapie (Cisplatin, Ifosphamid, Etoposid)
- 4 Zyklen Polychemotherapie (Cisplatin, Ifosphamid, Etoposid)
- aufgrund der problematischen Befundkonstellation keine eindeutige Empfehlung möglich
- andere
- Kryokonservierung von Ejakulat

3.3 Systemablauf der Tumornachsorge

Es folgte die Tumornachsorge nach mindestens 2 Jahren der Primärtherapie. Folgende Daten wurden erhoben:

- Patient verstorben ja/nein
- Datum der letzten Nachsorge
- Befund (Rezidiv ja/nein, Diagnose durch Bildgebung, Biopsie)

3.4 Auswertung

Die anonymisierten Patientendaten der Online-Datenbank wurden von der Firma Docxellence GmbH in eine Exceltabelle exportiert und zur Verfügung gestellt. Diese

Daten wurden im Rahmen der Untersuchungen der vorliegenden Arbeit mittels Excelfunktionen (z.B. Pivot) und dem Statistikprogramm STATA ausgewertet.

Für die Analyse der Studie wurden folgende Messpunkte bestimmt:

- geplante Therapie des niedergelassenen Urologen („Erstmeinung“) vs. Therapieempfehlung des Zweitmeinungszentrums („Zweitmeinung“)
- Therapieempfehlung des Zweitmeinungszentrums („Zweitmeinung“) vs. durchgeführte Therapie
- Leitlinienkonformität der Erstmeinung
- Leitlinienkonformität der durchgeführten Therapie
- rezidivfreier Verlauf

Als kongruent wird gewertet, wenn mindestens einer der alternativen Therapievor schläge der Erstmeinung mit der Zweitmeinung übereinstimmt. Bei den Inkongruenzen wird noch differenziert nach:

- Erstmeinung umfangreicher im Therapievor schlag
- Zweitmeinung umfangreicher im Therapievor schlag

Hierfür wird der Therapieumfang bei alternativen Therapieoptionen in Abhängigkeit von dem klinischen Tumorstadium, für das er laut Leitlinie empfohlen wird, bewertet.

Als kongruent zur durchgeführten Therapie wird gewertet, wenn mindestens einer der alternativen Therapievor schläge mit der Zweitmeinung übereinstimmt. Bei den Inkongruenzen wird noch differenziert nach:

- Durchgeführte Therapie umfangreicher im Therapievor schlag
- Zweitmeinung umfangreicher im Therapievor schlag

Hierfür wurde der Therapieumfang bei alternativen Therapieoptionen in Abhängigkeit von dem klinischen Tumorstadium, für das er laut Leitlinie empfohlen wird, bewertet.

3.5 Signifikanzprüfung

Die Signifikanzprüfung erfolgte durch das Institut für Statistik Droß (Freie Universität Berlin) mittels zweiseitigen Chi^2 -Signifikantstest nach Pearson oder Prüfung nach Fisher.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut

Die vorliegenden Ergebnisse stützen sich auf retrospektive Daten von 133 Patienten, die im Zeitraum von Januar 1997 bis Dezember 2006 an der Charité Universitätsmedizin Campus Benjamin Franklin wegen eines Keimzelltumors in Behandlung waren.

4.2 Erkrankungsalter

Die Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose Hodentumor ist in Abbildung 4 dargestellt.

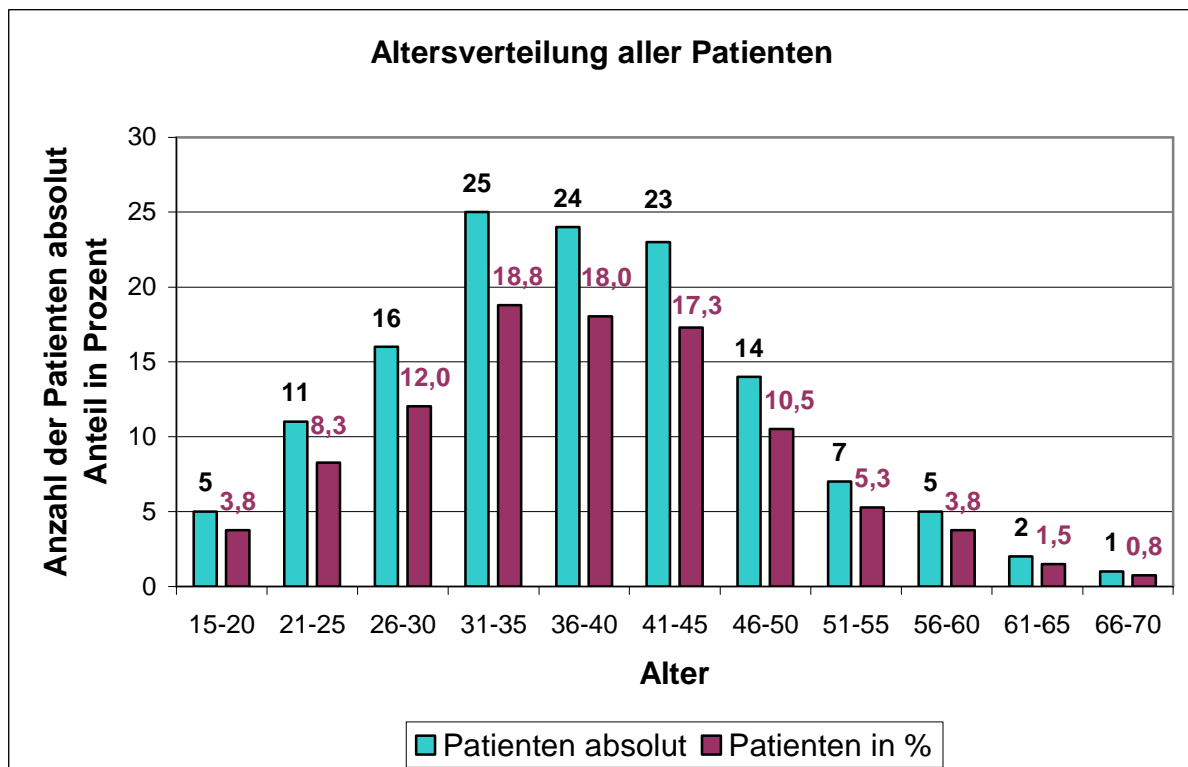


Abbildung 4 Altersverteilung aller Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten mit der Diagnose Hodenkrebs lag bei 37,4 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten (81 von 133; 60,9%) waren zum Diagnosezeitpunkt zwischen 17 und 40 Jahren alt.

Eine Differenzierung des Alters nach reinem Seminom und Nichtseminom zeigt die Abbildung 5.

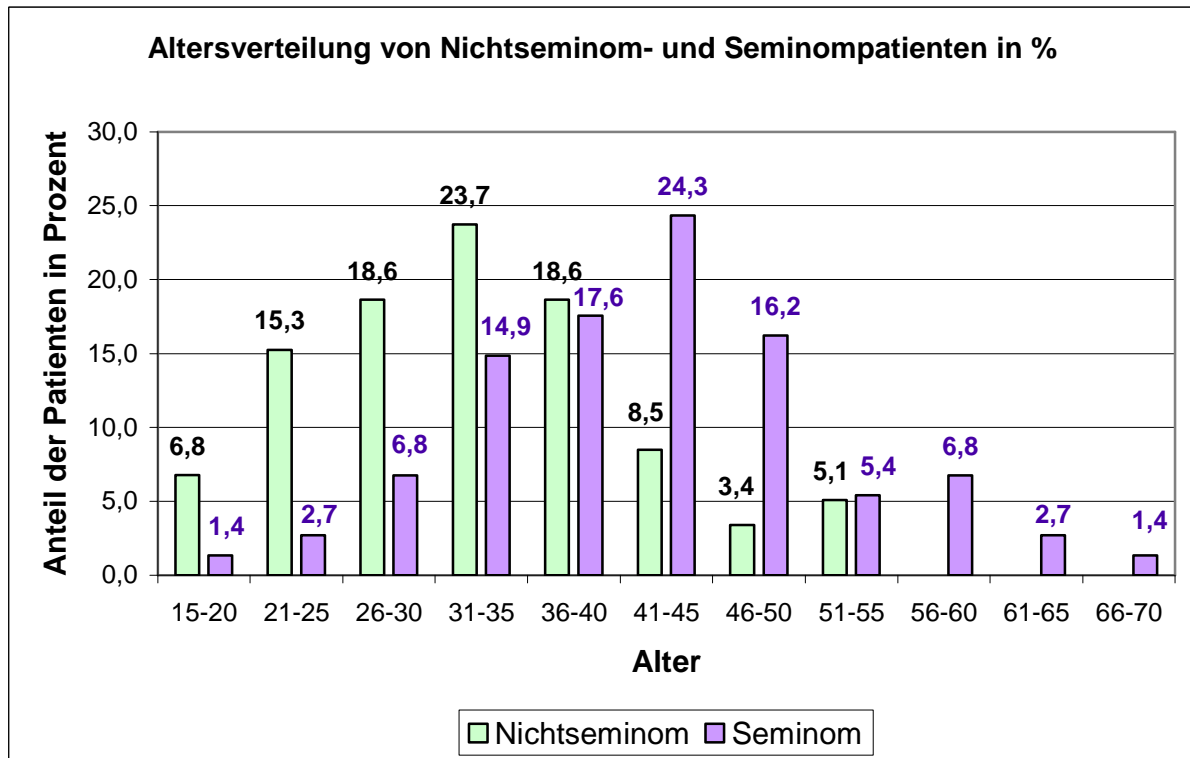


Abbildung 5 Altersverteilung nach Tumorart zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Für Patienten mit einem reinen Seminom lag das Durchschnittsalter bei 41,5 Jahren und für Nichtseminompatienten bei 32,4 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 17,5 Jahre alt und der älteste 69,4 Jahre. Beide Patienten hatten in der Histologie ein reines Seminom.

4.3 Histologische Einteilung

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung ergab bei 74 Patienten (55,6%) ein reines Seminom, davon bei einem Patienten beidseits.

Für die nichtseminomatösen Keimzelltumoren (NSKZT) ergab die Histologie in den meisten Fällen Kombinationstumoren (42,4%), gefolgt von der histologischen Diagnose Misch tumor (27,1%). Mit weiterer abnehmender Häufigkeit traten im histologischen Befund reine Embryonalzellkarzinome (22,2%), reine Teratome (5,2%), reine Chorionkarzinome und reine Dottersacktumoren (jeweils 1,7%) auf.

Die Tabelle 4 stellt die Histopathologie der NSKZT dar:

| Histologie | Patienten | |
|----------------------------|-----------|------|
| | absolut | % |
| <i>reine Nichtseminome</i> | | |
| Embryonalzellkarzinom | 13 | 22,0 |
| Teratom | 3 | 5,1 |
| Chorionkarzinom | 1 | 1,7 |
| Dottersacktumor | 1 | 1,7 |
| <i>Mischtumoren</i> | | |
| T+D | 3 | 5,1 |
| E+T | 4 | 6,8 |
| E+D | 3 | 5,1 |
| E+T+D | 4 | 6,8 |
| E+D+C | 2 | 3,4 |
| <i>Kombinationstumoren</i> | | |
| S+E | 6 | 10,2 |
| S+D | 3 | 5,1 |
| S+C | 1 | 1,7 |
| S+E+D | 6 | 10,2 |
| S+E+C | 2 | 3,4 |
| S+T+D | 2 | 3,4 |
| S+E+T | 2 | 3,4 |
| S+E+T+D | 3 | 5,1 |
| gesamt | 59 | 100 |

Tabelle 4 Histologie der NSKZT (C – Chorionkarzinom; D – Dottersacktumor; E – Embryonalzellkarzinom; S – Seminom; T – Teratom)

4.4 Tumorlokalisierung

| Lokalisation | Nichtseminom | Seminom | gesamt | |
|---------------|--------------|---------|---------|------|
| | absolut | absolut | absolut | % |
| linker Hoden | 20 | 30 | 50 | 37,6 |
| rechter Hoden | 39 | 43 | 82 | 61,7 |
| beidseits | 0 | 1 | 1 | 0,8 |
| gesamt | 59 | 74 | 133 | 100 |

Tabelle 5 Tumorlokalisierung im Hoden

Über die Hälfte der Keimzelltumoren (61,7%) wurden auf der rechten Seite und 37,6% auf der linken Seite lokalisiert. Nur bei einem Patienten (0,8%) war ein beidseitiger Hodentumor zu diagnostizieren.

Zu den extragonadalen Keimzelltumoren können in dieser Untersuchung keine Angaben gemacht werden, da in der zugrunde liegenden Studie diese Patienten ausgeschlossen wurden.

4.5 Stadienverteilung

Die klinische Stadieneinteilung erfolgte mit Hilfe der UICC-Klassifikation (Abbildung 2) und ist in Tabelle 6 dargestellt.

| Stadium | Patienten | |
|---------|-----------|------|
| | absolut | % |
| I | 90 | 67,7 |
| II | 23 | 17,3 |
| III | 20 | 15,0 |
| gesamt | 133 | 100 |

Tabelle 6 Stadien der Patienten mit Keimzelltumor (KZT)

In 67,7% der Fälle wurde das frühe klinische Stadium I diagnostiziert. Bei 17,3% der Patienten lag das klinische Stadium II und bei 15% das klinische Stadium III vor.

Eine weitere Unterteilung der einzelnen Stadien nach Seminom und Nichtseminom für die Stadien I, II und III wird in Tabelle 7 gezeigt.

| Stadium | Nichtseminom | | Seminom | | gesamt KZT | |
|---------|--------------|------|---------|------|------------|------|
| | absolut | % | absolut | % | absolut | % |
| I | 34 | 57,6 | 56 | 75,7 | 90 | 67,7 |
| II | 12 | 20,3 | 11 | 14,9 | 23 | 17,3 |
| III | 13 | 22,0 | 7 | 9,5 | 20 | 15,0 |
| gesamt | 59 | 100 | 74 | 100 | 133 | 100 |

Tabelle 7 Stadienverteilung nach Tumorart

Aus Tabelle 7 wird ersichtlich, dass in circa 3/4 der Fälle das Seminom im Stadium I diagnostiziert wird, bei den Nichtseminompatienten mit unter 60% deutlich weniger. Dahingegen liegt bei den Patienten mit gemischten Keimzelltumoren häufiger ein fortgeschrittenes Stadium II oder III vor.

4.6 Primärtherapie

Bei allen 133 Patienten wurde als Primärtherapie nach vorangegangenen Untersuchungen und dem dringenden Verdacht auf einen Keimzelltumor (KZT) eine ein- oder beidseitige Orchiektomie über einen inguinalen Zugang durchgeführt. Bei 50 Patienten fand eine linksseitige, bei 80 Patienten eine rechtsseitige Ablatio testis statt. Bei drei Patienten war die Primärtherapie eine beidseitige Orchiektomie. Davon

hatte ein Patient ein reines Seminom beidseits. Bei den anderen beiden Patienten bestätigte sich die Diagnose eines Keimzelltumors in der histopathologischen Untersuchung nur auf einer Seite.

| Ablatio testis | Patienten absolut |
|----------------|-------------------|
| links | 50 |
| rechts | 80 |
| beidseits | 3 |
| gesamt | 133 |

Tabelle 8 Seitenverteilung der Primärtherapie

In der vorliegenden Arbeit werden die sich an die Primärtherapie anschließende Therapieempfehlung von niedergelassenen Urologen, im Folgenden als „Erstmeinung“ bezeichnet, und die letztendlich durchgeführte Therapie im Vergleich zu den Leitlinien, in der nachstehenden Auswertung als „Zweitmeinung“ bezeichnet, untersucht. Hierbei werden die Leitlinien als Zweitmeinung stellvertretend von Fachärztinnen und Fachärzten, supervidiert durch Prof. Dr. Schrader, des Krankenhauses der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin angegeben.

Bevor in der Auswertung abschließend auf eine Kongruenz oder Diskrepanz der Erstmeinung zur Zweitmeinung und der durchgeführten Therapie zur Zweitmeinung eingegangen wird, werden die jeweilige Therapieempfehlungen und die durchgeführte Therapie nach der Tumorart (Nichtseminom, Seminom) und nach den Tumorstadien tabellarisch dargestellt. Auf Besonderheiten einiger Patienten wird dabei eingegangen. Angemerkt sei noch, dass in den Tabellen die später als **Untertherapie** bzw. **Übertherapie** ausgewerteten Therapien farblich kenntlich gemacht wurden.

4.7 Sekundärtherapie Nichtseminom

Von den 133 Patienten wurde in 59 Fällen (44,3%) ein Nichtseminom diagnostiziert. Nach der UICC-Klassifikation befanden sich 34 Patienten (57,6%) im frühen klinischen Stadium I, neun Patienten (15,3%) im CS IIA, IIB und 16 Patienten (27,1%) im fortgeschrittenen Tumorstadium IIC, III. Eine gute Prognose lag in sechs, eine intermediäre in fünf und eine schlechte Prognose in fünf der 16 Fälle im Stadium IIC, III laut IGCCCG-Klassifikation vor.

| Stadium | Risikofaktor | Prognose | Patienten | |
|---------|--------------|-------------|-----------|------|
| | | | absolut | % |
| IA | nein | | 5 | 8,5 |
| IB | ja | | 7 | 11,9 |
| IS | nein | | 10 | 16,9 |
| | ja | | 12 | 20,3 |
| IIA | | | 7 | 11,9 |
| IIB | | | 2 | 3,4 |
| IIC | | gut | 2 | 3,4 |
| | | intermediär | 1 | 1,7 |
| IIIA | | gut | 4 | 6,8 |
| | | intermediär | 1 | 1,7 |
| IIIB | | intermediär | 3 | 5,1 |
| IIIC | | schlecht | 5 | 8,5 |
| gesamt | | | 59 | 100 |

Tabelle 9 Stadienverteilung nach Risikofaktor und Prognose für Patienten mit NSKZT

4.7.1 Sekundärtherapie im CS I

Nachfolgend wird die an die primäre Orchiectomie anschließende Therapieempfehlung der Erstmeinung und durchgeführte Therapie bei NSKZT im CS I dargestellt.

Erstmeinung

| Stadium | Risikofaktor VI | Wait-&-See | 2 PEB | RPLND |
|---------|-----------------|------------|-------|-------|
| IA | | 5 | | |
| IB | ja | | 4 | 3 |
| IS | nein | 10 | | |
| | ja | 1 | 11 | |

Tabelle 10 Therapieempfehlung der Erstmeinung nach Risikofaktor für NSKZT im CS I

Tabelle 10 führt die Therapieempfehlungen von 34 Patienten nach erfolgter Ablatio testis in Abhängigkeit des Risikofaktors vaskuläre Invasion auf.

Durchgeführte Therapie

| Stadium | Risikofaktor VI | Wait-&-See | 2 PEB | 3 PEB | 2 PEI |
|---------|-----------------|------------|-------|-------|-------|
| IA | | 4 | 1 | | |
| IB | ja | | 7 | | |
| IS | nein | 8 | | 2 | |
| | ja | 1 | 9 | 1 | 1 |

Tabelle 11 Durchgeführte Therapie nach Risikofaktor für NSKZT im CS I

Tabelle 11 stellt die an die Ablatio testis anschließenden Therapien in Abhängigkeit der vaskulären Invasion dar.

4.7.2 Sekundärtherapie im CS IIA, IIB

Es wird die an die primäre Orchiektomie anschließende Therapieempfehlung der Erstmeinung und durchgeführte Therapie bei NSKZT im CS IIA, IIB gezeigt.

Erstmeinung

| Stadium | Wait-&-See | 2 PEB | 3 PEB | RPLND |
|---------|------------|-------|-------|-------|
| IIA | 1 | | 6 | |
| IIB | | | 1 | |
| | | 1 | | 1 |

Tabelle 12 Therapieempfehlung der Erstmeinung für NSKZT im CS IIA, IIB

Tabelle 12 erfasst neun Patienten mit NSKZT im Stadium IIA, IIB.

Bei einem Patienten im Stadium IIA ohne den Risikofaktor vaskuläre Invasion wurde eine anschließende Wait-and-See-Strategie empfohlen. Es handelt sich zwar dem klinischen Stadium entsprechend um eine von den Leitlinien abweichende Therapie, jedoch ist sie im Hinblick einer Individualentscheidung als mögliche Therapie anzusehen. In der bildgebenden Diagnostik wurde eine retroperitoneale Lymphadenopathie von 1,5cm gesehen. Histologisch wurde jedoch eine Blut- oder Lymphgefäßinvasion vom Pathologen nicht bestätigt. Weiterhin sind die Tumormarker negativ. So wurde in der Auswertung die retroperitoneale minimale Lymphadenopathie nicht als zwingend notwendig eingestuft.

Alle sechs Patienten im CS IIA mit der Therapieempfehlung 3 Zyklen PEB weisen positive Tumormarker auf.

Bei einem weiteren Patienten im CS IIB hat die Erstmeinung eine RPLND mit anschließend 2 Zyklen PEB-Chemotherapie empfohlen.

Durchgeführte Therapie

| Stadium | 2 PEB | 3 PEB |
|---------|-------|-------|
| IIA | | 7 |
| IIB | 1 | 1 |

Tabelle 13 Durchgeführte Therapie für NSKZT im CS IIA, IIB

Tabelle 13 stellt die durchgeführten Therapien bei Nichtseminompatienten im CS IIA, IIB dar.

4.7.3 Sekundärtherapie im CS IIC, III

Als nächstes werden die an die primäre Orchiektomie anschließenden Therapieempfehlungen der Erstmeinung und durchgeführten Therapien bei NSKZT im CS IIC, III präsentiert.

Erstmeinung

| Stadium | Prognose | Wait-&-See | 2 PEB | 3 PEB | 4 PEB | 4 PEI |
|---------|-------------|------------|-------|-------|-------|-------|
| IIC | gut | | | 2 | | |
| | intermediär | | | | 1 | |
| IIIA | gut | 1 | | 2 | 1 | |
| | intermediär | | | | 1 | |
| IIIB | intermediär | | | | 2 | 1 |
| IIIC | schlechte | | 1 | | 4 | |

Tabelle 14 Therapieempfehlung der Erstmeinung nach der Prognose für NSKZT im CS IIC, III

Tabelle 14 erfasst die Therapieempfehlungen von 16 Patienten im fortgeschrittenen Stadium IIC, III.

Bei einem Patienten im Stadium IIIA wurde im CT-Thorax eine mediastinale Lymphadenopathie von maximal 1,2cm dargestellt. Da diese Abmessung minimal größer als der Grenzwert von 1cm ist, histologisch keine Blut- oder Lymphgefäßinvasion bestätigt werden konnte und der Patient sonst eine gute Prognose aufwies, wurde die Wait-and-See-Strategie als mögliche leitliniengetreue Individualentscheidung gewertet.

Bei einem Patienten im Stadium IIIC mit schlechter Prognose wurde von der Erstmeinung eine Chemotherapie mit nur 2 Zyklen PEB empfohlen. Im weiteren Verlauf

trat bei dem Patienten ein Rezidiv auf, welches durch Bildgebung und Biopsie bestätigt werden konnte.

Ein weiterer Patient im Stadium IIIC mit schlechter Prognose und der Empfehlung einer Chemotherapie mit 4 Zyklen PEB erkrankte an einem Rezidiv.

Durchgeführte Therapie

| Stadium | Prognose | 2 PEB | 3 PEB | 4 PEB | 6 PEI | RPLND |
|---------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| IIC | gut | | 2 | | | |
| | intermediär | | | 1 | | |
| IIIA | gut | | 3 | 1 | | |
| | intermediär | | | 1 | | |
| IIIB | intermediär | | | 2 | | 1 |
| IIIC | schlecht | 1 | 1 | 2 | 1 | |

Tabelle 15 Durchgeführte Therapie nach der Prognose für NSKZT im CS IIC, III

Tabelle 15 stellt die durchgeführten Therapien bei 16 Patienten mit NSKZT im Stadium IIC, III dar.

Bei einem Patienten im Stadium IIIB mit einem retroperitonealen Lymphknotenkonglomerat von maximal 12cm Durchmesser, intermediären Tumormarkern und intermediärer Prognose wurde eine RPLND durchgeführt. Diese Therapie wurde als mögliche Therapieoption anerkannt, da im weiteren Verlauf die Tumormarker adäquat abgefallen waren und die klinischen Befunde keine weiteren Besonderheiten aufwiesen.

Bei dem Patienten im Stadium IIIC mit schlechter Prognose wurde eine Chemotherapie mit 3 Zyklen PEB durchgeführt. Bei den weiteren Kontrollen wurde durch bildgebende Verfahren ein Rezidiv diagnostiziert.

Ein weiterer Patient im Stadium IIIC mit schlechter Prognose und einer durchgeführten Chemotherapie mit 4 Zyklen PEB erkrankte an einem Rezidiv.

Bei einem von vier Patienten im Stadium IIIC erfolgte eine Chemotherapie mit 6 Zyklen PEI. Dies wurde bei der weiteren Auswertung als leitliniengetreue Therapie gewertet, da der klinische Verlauf zwei weitere Zyklen erforderlich machte.

4.8 Sekundärtherapie Seminom

Ein reines Seminom wurde bei 74 (55,6%) der insgesamt 133 Patienten histopathologisch diagnostiziert. Die weiteren Untersuchungen ergaben bei 56 Patienten (75,7%) ein CS I, bei acht Patienten (10,8%) ein CS IIA, IIB und in zehn Fällen (13,5%) ein fortgeschrittenes Stadium IIC, III.

Bei acht von zehn Patienten (80%) wurde eine gute Prognose und bei zwei Patienten (20%) eine intermediäre Prognose nach IGCCCG klassifiziert (Tabelle 16).

| Stadium | Risikofaktor | Prognose | Patienten | |
|---------|-----------------|-------------|-----------|------|
| | | | absolut | % |
| IA | nein | | 9 | 12,2 |
| | ja | | 13 | 17,6 |
| | nicht beurteilt | | 8 | 10,8 |
| IB | nein | | 1 | 1,4 |
| | ja | | 7 | 9,5 |
| | nicht beurteilt | | 2 | 2,7 |
| IS | nein | | 4 | 5,4 |
| | ja | | 10 | 13,5 |
| | nicht beurteilt | | 2 | 2,7 |
| IIA | | | 4 | 5,4 |
| IIB | | | 4 | 5,4 |
| IIC | | gut | 2 | 2,7 |
| | | intermediär | 1 | 1,4 |
| IIIA | | gut | 6 | 8,1 |
| | | intermediär | 1 | 1,4 |
| IIIB | | intermediär | 0 | 0,0 |
| IIIC | | | 0 | 0,0 |
| gesamt | | | 74 | 100 |

Tabelle 16 Stadienverteilung nach Risikofaktor und Prognose für Seminompatienten

4.8.1 Sekundärtherapie im CS I

Nachfolgend wird die an die primäre Orchiektomie anschließende Therapieempfehlung der Erstmeinung und durchgeführte Therapie bei reinem Seminom im CS I dargestellt.

Erstmeinung

| Stadium | Risikofaktoren | kein Konzept | Wait-&-See | 20 Gy | 30 Gy | 36 Gy |
|---------|-----------------|--------------|------------|-------|-------|-------|
| IA | nein | | 7 | 1 | | 1 |
| | ja | 2 | 6 | 4 | | |
| | nicht beurteilt | | 6 | | 1 | 1 |
| IB | ja | | | 4 | | |
| | nicht beurteilt | 1 | | | | |
| IS | nein | 1 | 2 | 1 | | |
| | ja | | 2 | 4 | | 1 |
| | nicht beurteilt | | 2 | | | |

Tabelle 17 Therapieempfehlungen der Erstmeinung (ohne Chemotherapie) nach Risikofaktoren für Seminompatienten im CS I

| Stadium | Risikofaktoren | Carbomono | 2 PEB | 3 PEB |
|---------|-----------------|-----------|-------|-------|
| IA | ja | 1 | | |
| IB | nein | | 1 | |
| | ja | 1 | 2 | |
| | nicht beurteilt | 1 | | |
| IS | ja | 2 | | 1 |

Tabelle 18 Chemotherapieempfehlungen der Erstmeinung nach Risikofaktoren für Seminompatienten im CS I

Die Tabellen 17 und 18 führen die Therapieempfehlungen der niedergelassenen Urologen von 56 Patienten im klinischen Stadium I auf. Berücksichtigt wurden dabei die Risikofaktoren Rete-testis-Invasion und Tumorgöße $\geq 4\text{cm}$.

Bei zwei Patienten im klinischen Stadium IA lag in der Empfehlung der niedergelassenen Urologen kein Konzept vor. Diese Kategorie wird in der späteren Auswertung der Therapieabweichung von den Leitlinien mit einer Surveillance gleichgesetzt. Da bei diesen Patienten eine Rete-testis-Invasion vorlag, ist diese Therapie bei den beiden Patienten als Abweichung von den Leitlinien gewertet worden.

Für einen Patienten im Stadium IB, bei dem die Rete-testis-Invasion nicht beurteilt wurde, liegt kein Therapiekonzept (pT1) vor, bei einem anderen die Empfehlung einer Carboplatinmonotherapie (pT3). Nach Gleichsetzen des nicht vorhandenen Therapiekonzepts mit der Wait-and-See-Strategie wurden beide Therapien aufgrund der unterschiedlichen pathologischen Einteilung des Primärtumors als leitliniengetreu eingestuft.

Bei einem Patienten im CS IS ohne Risikofaktoren lag kein Therapiekonzept vor. In diesem Fall wurde die Angabe des niedergelassenen Urologen gleich der Wait-and-See-Strategie gesetzt und als kongruente Therapie zu den Leitlinien gewertet. Hierbei wird davon ausgegangen, dass der Arzt abgewartet und bei Beobachtung des weiteren Verlaufs neu entschieden hätte.

Ein weiterer Patient im Stadium IS mit dem Risikofaktor Tumorgröße $\geq 4\text{cm}$ und der Empfehlung einer Strahlentherapie mit 20Gy erkrankte an einem Rezidiv.

Durchgeführte Therapie

| Stadium | Risikofaktoren | Wait-&-See | 20 Gy | 30 Gy | 2 PEB | Carbomono |
|---------|-----------------|------------|-------|-------|-------|-----------|
| IA | nein | 9 | | | | |
| | ja | 8 | 1 | 1 | | 3 |
| | nicht beurteilt | 5 | 3 | | | |
| IB | nein | 1 | | | | |
| | ja | 3 | 1 | | | 3 |
| | nicht beurteilt | 1 | | | | 1 |
| IS | nein | 2 | 1 | | | 1 |
| | ja | 3 | 2 | | 1 | 4 |
| | nicht beurteilt | 2 | | | | |

Tabelle 19 Durchgeführte Therapie nach Risikofaktoren für Seminopatienten im CS I

Tabelle 19 zeigt die durchgeführte Therapie der Patienten mit reinem Seminom im klinischen Stadium I. Es werden die Risikofaktoren Rete-testis-Invasion und Tumorgröße $\geq 4\text{cm}$ berücksichtigt.

Für die Patienten im Stadium IB ohne Beurteilung der Rete-testis-Invasion und mit einer Tumorgröße $< 4\text{cm}$ wurde in einem Fall eine Surveillance (mit pT1) und im anderen eine Carboplatinmonotherapie (mit pT3) durchgeführt. Beide Therapien wurden aufgrund der unterschiedlichen pathologischen Einteilung des Primärtumors als leitliniengetreu eingestuft.

Bei einem Patienten im Stadium IS mit vorhandenem Risikofaktor Rete-testis-Invasion und einer Bestrahlung mit 20Gy wurde in der Nachsorge ein Rezidiv durch Bildgebung diagnostiziert.

4.8.2 Sekundärtherapie im CS IIA, IIB

Es wird die an die primäre Orchiektomie anschließende Therapieempfehlung der Erstmeinung und durchgeführte Therapie bei Patienten mit reinem Seminom im CS IIA, IIB gezeigt.

Erstmeinung

| Stadium | kein Konzept | 30 Gy | 36 Gy | 3 PEB |
|---------|--------------|-------|-------|-------|
| IIA | 1 | 3 | | |
| IIB | | 1 | 2 | 1 |

Tabelle 20 Therapieempfehlung der Erstmeinung für Seminopatienten im CS IIA, IIB

Tabelle 20 zeigt die Erstmeinung für acht Patienten im klinischen Stadium IIA, IIB.

Bei einem Patienten im Stadium IIA lag für die anschließende Therapie nach erfolgter Ablatio testis kein Therapiekonzept vor. Es wird davon ausgegangen, dass der Arzt abgewartet und bei Beobachtung des weiteren Verlaufs neu entschieden hätte. Demzufolge wurde das fehlende Therapiekonzept in der weiterführenden Auswertung mit einer Wait-and-See-Strategie gleichgesetzt. Da bei dem Patienten keine Tumormarker, sondern nur eine minimale retroperitoneale Lymphknotenvergrößerung von 1,5cm und histologisch keine Blut- oder Gefäßinvasion nachgewiesen werden konnte, wurde die Empfehlung als übereinstimmend mit den Leitlinien gewertet.

Durchgeführte Therapie

| Stadium | Wait-&-See | 30 Gy | 36 Gy | 2 PEB | 3 PEB | Carbomono |
|---------|------------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| IIA | 1 | 2 | | | | 1 |
| IIB | | | 2 | 1 | 1 | |

Tabelle 21 Durchgeführte Therapie für Seminopatienten im CS IIA, IIB

Tabelle 21 zeigt die durchgeführte Therapie von acht Patienten mit reinem Seminom im Stadium IIA, IIB.

Bei einem Patienten im Stadium IIA wurde eine anschließende Surveillance durchgeführt. Da bei dem Patienten keine Tumormarker, sondern nur eine minimale retroperitoneale Lymphknotenvergrößerung von 1,5cm und histologisch keine Blut- oder Gefäßinvasion nachgewiesen werden konnten, wurde die Empfehlung als übereinstimmend mit den Leitlinien gewertet.

4.8.3 Sekundärtherapie im CS IIC, III

Im Folgenden werden die an die primäre Orchiektomie anschließenden Therapieempfehlungen der Erstmeinung und die durchgeführten Therapien bei Seminopatienten im CS IIC, III präsentiert.

Erstmeinung

| Stadium | Prognose | 3 PEB | 4 PEB |
|---------|-------------|-------|-------|
| IIC | gut | 2 | |
| | intermediär | 1 | |
| IIIA | gut | 6 | |
| | intermediär | | 1 |

Tabelle 22 Therapieempfehlung der Erstmeinung nach Prognose für Seminopatienten im CS IIC, III

Tabelle 22 zeigt die Erstmeinung von zehn Patienten im fortgeschrittenen klinischen Stadium IIC, III. Dabei wurde die Prognoseeinteilung berücksichtigt.

Durchgeführte Therapie

| Stadium | Prognose | Wait-&-See | 3 PEB | 4 PEB |
|---------|-------------|------------|-------|-------|
| IIC | gut | | 1 | 1 |
| | intermediär | | | 1 |
| IIIA | gut | 1 | 5 | |
| | intermediär | | | 1 |

Tabelle 23 Durchgeführte Therapie nach Prognose für Seminopatienten im CS IIC, III

Tabelle 23 stellt die durchgeführte Therapie von zehn Patienten im fortgeschrittenen klinischen Stadium IIC, III dar. Dabei wurde die Prognoseeinteilung berücksichtigt.

Bei einem Patienten im Stadium IIIA mit guter Prognose wurde eine Wait-and-See-Strategie durchgeführt. Klinisch lagen die Tumormarker im Normbereich. Im Röntgen- und CT-Thorax wurden nicht eindeutig als Metastasen klassifizierbare Rundherde dargestellt. Somit wurde die durchgeführte Surveillance als leitliniengetreu gewertet.

4.9 Kongruenz und Inkongruenz zur Zweitmeinung

Nachstehend wird der Zusammenhang der Kongruenzen zwischen Erstmeinung und Zweitmeinung sowie durchgeführter Therapie und Zweitmeinung einerseits und den Tumorstadien bzw. Tumorarten andererseits untersucht.

Die Kongruenz, verschiedene Formen der Inkongruenz von Therapievorschlügen sowie die Tumorstadien und Tumorarten sind kategoriale Variablen. Analysiert werden die Zusammenhänge daher mit dem χ^2 -Test zur Signifikanzprüfung, alternativ mit dem Exakten Fisher-Test.

Vor der eigentlichen Hypothesentestung wird die Verteilung des relevanten Merkmals zunächst als deskriptive Statistik dargestellt. Angemerkt werden muss, dass sich im Folgenden zwischen den prozentualen Werten zwar zumeist erkennbare Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Kongruenz- und Inkongruenzausfälle über die drei Tumorstadien oder Tumorarten zeigen. Allerdings sind aufgrund der insgesamt überschaubaren Fallzahlen die absoluten Häufigkeiten in einigen Zellen sehr gering. Daher erscheinen die prozentualen Werte nur bedingt aussagekräftig. Man kann jedoch in der Interpretation zumindest von einem „statistischen Trend“ sprechen, der sich in den Daten abzeichnet, auch wenn er anhand der vorliegenden Stichprobe nicht immer bewiesen werden kann.

An dieser Stelle soll noch darauf hingewiesen werden, falls kein Therapiekonzept der Erstmeinung vorliegt, dies mit der Wait-and-See-Strategie gleichgesetzt wurde. Hierbei wird davon ausgegangen, dass der Arzt abgewartet und bei Beobachtung des weiteren Verlaufs neu entschieden hätte.

4.9.1 Allgemein

| Kongruenz und Inkongruenz | EM vs. ZM | |
|-------------------------------|-----------|------|
| | absolut | % |
| Kongruenz | 108 | 81,2 |
| Inkongruenz: EM umfangreicher | 11 | 8,3 |
| Inkongruenz: ZM umfangreicher | 14 | 10,5 |
| gesamt | 133 | 100 |

Tabelle 24 Kongruenz bzw. Inkongruenz Erstmeinung (EM) und Zweitmeinung (ZM)

| Kongruenz und Inkongruenz | d Th vs. ZM | |
|--------------------------------|-------------|------|
| | absolut | % |
| Kongruenz | 100 | 75,2 |
| Inkongruenz: dTh umfangreicher | 13 | 9,8 |
| Inkongruenz: ZM umfangreicher | 20 | 15,0 |
| gesamt | 133 | 100 |

Tabelle 25 Kongruenz bzw. Inkongruenz durchgeführte Therapie (dTh) und Zweitmeinung (ZM)

Die Daten der Tabellen 24 und 25 zeigen, dass eine Kongruenz in beiden Vergleichsgruppen am häufigsten auftritt, gefolgt von der Inkongruenz mit umfangreichere Therapieempfehlung der Zweitmeinung. Geringfügig höher ist die Kongruenz in der Gruppe Erstmeinung vs. Zweitmeinung mit 81,2% im Vergleich zu 75,2% bei der durchgeführten Therapie vs. Zweitmeinung. Eine umfangreichere Therapieempfehlung der Zweitmeinung ist in der Vergleichsgruppe durchgeführte Therapie vs. Zweitmeinung mit 15,0% höher als in der Vergleichsgruppe Erstmeinung vs. Zweitmeinung mit 10,5%. Bei den Inkongruenzen der Therapien mit einer umfangreicheren Erstmeinung (8,3%) bzw. durchgeführten Therapie (9,8%) gibt es jeweils innerhalb der zwei Gruppen kaum Abweichungen.

4.9.2 Abhängigkeit vom Tumorstadium

Erstmeinung vs. Zweitmeinung

| Stadium | Kongruenz | | Inkongruenz: Erstmeinung umfangreicher | | Inkongruenz: Zweitmeinung umfangreicher | | gesamt | |
|----------|-----------|------|--|------|---|------|---------|-----|
| | absolut | % | absolut | % | absolut | % | absolut | % |
| I | 69 | 76,7 | 10 | 11,1 | 11 | 12,2 | 90 | 100 |
| IIA, IIB | 16 | 94,1 | 0 | 0,0 | 1 | 5,9 | 17 | 100 |
| IIC, III | 23 | 88,5 | 1 | 3,8 | 2 | 7,7 | 26 | 100 |

Tabelle 26 Kongruenz und Inkongruenz Erst- und Zweitmeinung in Abhängigkeit des Tumorstadiums

Insgesamt betrachtet, weichen die Verteilungen der Kongruenzen und Inkongruenzen innerhalb der Tumorstadien (Tabelle 26) nur geringfügig voneinander ab. Die Häufigkeitsverteilung zeigt, dass Kongruenzen häufiger bei den Tumorstadien IIA, IIB (94,1%) und bei dem Tumorstadium I seltener (76,7%) auftreten. Eine Inkongruenz mit umfangreichere Erstmeinung tritt im Stadium I am häufigsten (11,1%), hingegen im Stadium IIA, IIB gar nicht auf. Auch eine Inkongruenz mit umfangreichere Zweit-

meinung kommt im Stadium I am häufigsten (12,2%) und im Stadium IIA, IIB am seltensten (5,9%) vor.

In 44,0% der Fälle ist der Therapieverschlagn der diskrepanten Zweitmeinung weniger intensiv als der Vorschlag der Erstmeinung. Hingegen beinhaltet in 56,0% der Fälle die Zweitmeinung einen therapieintensiveren Vorschlag als die Erstmeinung.

Nach der Fisher-Signifikanztestung ergibt sich mit $p = .522$ ein deutlich nicht signifikantes Ergebnis. Die Verteilungen der Kongruenzen und Inkongruenzen je nach Tumorstadium können nicht von rein zufälligen Verteilungsunterschieden abgegrenzt werden. Die Daten sprechen somit nicht dafür, dass hier ein systematischer Zusammenhang zwischen Kongruenz bzw. Inkongruenz einerseits und den Tumorstadien andererseits besteht, der über die Stichprobe hinaus generalisierbar wäre.

Zweitmeinung vs. durchgeführte Therapie

| Stadium | Kongruenz | | Inkongruenz: durchgef. Th. umfangreicher | | Inkongruenz: Zweitmeinung umfangreicher | | gesamt | |
|----------|-----------|------|--|------|---|------|---------|-----|
| | absolut | % | absolut | % | absolut | % | absolut | % |
| I | 64 | 71,1 | 11 | 12,2 | 15 | 16,7 | 90 | 100 |
| IIA, IIB | 14 | 82,4 | 0 | 0,0 | 3 | 17,6 | 17 | 100 |
| IIC, III | 22 | 84,6 | 2 | 7,7 | 2 | 7,7 | 26 | 100 |

Tabelle 27 Kongruenz und Inkongruenz durchgeführte Therapie und Zweitmeinung in Abhängigkeit des Tumorstadiums

Insgesamt betrachtet, weichen die Verteilungen der Kongruenzen und Inkongruenzen innerhalb der Tumorstadien (Tabelle 27) nur geringfügig voneinander ab. Die Häufigkeitsverteilung zeigt, dass Kongruenzen häufig bei den Tumorstadien IIC, III (84,6%) und bei dem Tumorstadium I seltener (71,1%) auftreten. Eine Inkongruenz mit umfangreicherer durchgeführter Therapie tritt im Stadium I am häufigsten (12,2%), hingegen im Stadium IIA, IIB gar nicht auf. Eine Inkongruenz mit umfangreicherer Zweitmeinung kommt im Stadium IIA, IIB am häufigsten (17,6%) und im fortgeschrittenen Tumorstadium am seltensten (7,7%) vor.

In 39,4% der Fälle ist der Therapieverschlagn der diskrepanten Zweitmeinung weniger intensiv als die durchgeführte Therapie. Hingegen beinhaltet in 60,6% der Fälle die Zweitmeinung einen therapieintensiveren Vorschlag als die durchgeführte Therapie.

Nach der Fisher-Signifikanztestung mit $p = .091$ ist die Abhängigkeit der Kongruenzen und Inkongruenzen von den Tumorstadien nicht ausreichend gegen reine Zufallseffekte abgesichert.

4.9.3 Abhängigkeit von der Tumorart

Erstmeinung vs. Zweitmeinung

| Tumorart | Kongruenz | | Inkongruenz: Erstmeinung umfangreicher | | Inkongruenz: Zweitmeinung umfangreicher | | gesamt | |
|--------------|-----------|------|--|------|---|------|---------|-----|
| | absolut | % | absolut | % | absolut | % | absolut | % |
| Nichtseminom | 56 | 94,9 | 1 | 1,7 | 2 | 3,4 | 59 | 100 |
| Seminom | 52 | 70,3 | 10 | 13,5 | 12 | 16,2 | 74 | 100 |

Tabelle 28 Kongruenz und Inkongruenz Erstmeinung und Zweitmeinung in Abhängigkeit der Tumorart

Die Daten der Tabelle 28 zeigen, dass bei den Seminomen der Anteil der Kongruenzen geringer (70,3%) und dementsprechend der Anteil an Inkongruenzen höher ist als bei den Nichtseminomen. Bei beiden Tumorarten kommt im Fall der Inkongruenz die umfangreichere Zweitmeinung häufiger als die umfangreichere Erstmeinung vor.

Nach der Chi²-Signifikanztestung ergibt sich mit $p = .001$ ein deutlich signifikantes Ergebnis. Die Kongruenz bzw. Inkongruenz ist in einem statistisch bedeutsamen Umfang abhängig von der Tumorart.

Zweitmeinung vs. durchgeführte Therapie

| Tumorart | Kongruenz | | Inkongruenz: durchgef. Th. umfangreicher | | Inkongruenz: Zweitmeinung umfangreicher | | gesamt | |
|--------------|-----------|------|--|------|---|------|---------|-----|
| | absolut | % | absolut | % | absolut | % | absolut | % |
| Nichtseminom | 50 | 84,7 | 5 | 8,5 | 4 | 6,8 | 59 | 100 |
| Seminom | 50 | 67,6 | 8 | 10,8 | 16 | 21,6 | 74 | 100 |

Tabelle 29 Kongruenz und Inkongruenz durchgeführte Therapie und Zweitmeinung in Abhängigkeit der Tumorart

Die Daten der Tabelle 29 zeigen, dass bei den Nichtseminomen der Anteil der Kongruenzen höher (84,7%) und dementsprechend der Anteil an Inkongruenzen geringer ist als bei den Seminomen. Beim Nichtseminom kommt im Fall der Inkongruenz eine umfangreichere durchgeführte Therapie häufiger (8,5%) als eine umfangreichere

Zweitmeinung (6,8%) vor. Hingegen sind beim Seminom im Fall der Inkongruenz umfangreichere Zweitmeinungen (21,6%) häufiger und umfangreichere durchgeführte Therapien seltener (10,8%) vertreten.

Nach der Chi²-Signifikanztestung ergibt sich mit $p = .043$ ein signifikantes Ergebnis. Die Kongruenz bzw. Inkongruenz ist somit in einem statistisch bedeutsamen Umfang abhängig von der Tumorart.

4.9.4 Abhängigkeit von der Merkmalskombination aus Tumorstadium und Tumorart

Erstmeinung vs. Zweitmeinung

| Tumorart | Stadium | Kongruenz | | Inkongruenz: Erstmeinung umfangreicher | | Inkongruenz: Zweitmeinung umfangreicher | | gesamt | |
|----------|----------|-----------|-------|--|------|---|------|---------|-----|
| | | absolut | % | absolut | % | absolut | % | absolut | % |
| NS | I | 33 | 97,1 | 0 | 0,0 | 1 | 2,9 | 34 | 100 |
| | IIA, IIB | 9 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 9 | 100 |
| | IIC, III | 14 | 87,5 | 1 | 6,3 | 1 | 6,3 | 16 | 100 |
| S | I | 36 | 64,3 | 10 | 17,9 | 10 | 17,9 | 56 | 100 |
| | IIA, IIB | 7 | 87,5 | 0 | 0,0 | 1 | 12,5 | 8 | 100 |
| | IIC, III | 9 | 90,0 | 0 | 0,0 | 1 | 10,0 | 10 | 100 |

Tabelle 30 Kongruenz und Inkongruenz Erstmeinung und Zweitmeinung in Abhängigkeit des Tumorstadiums und der Tumorart

In Tabelle 30 zeigen sich in den relativen Häufigkeiten deutliche Unterschiede in der Verteilung auf die Option Kongruenz und die beiden Inkongruenzfälle zwischen den verschiedenen Merkmalskombinationen von Tumorstadium und Tumorart. Allerdings sind die Fallzahlen bei den Inkongruenzen meist sehr gering und damit wenig aussagekräftig.

Die Daten der Tabelle 30 zeigen, dass bei den Seminomen im Stadium I der Anteil der Kongruenzen geringer ist (64,3%) als bei den Nichtseminomen (97,1%) und dementsprechend der Anteil an Inkongruenzen höher.

Nach der Fisher-Signifikanztestung ergibt sich mit $p = .026$ ein signifikantes Ergebnis. Die Verteilungsunterschiede in den Kongruenzen und Inkongruenzen zwischen den Merkmalskombinationen Tumorstadium und Tumorart sind somit nicht zufällig.

| Tumorart | Stadium | Patienten absolut | Fehlempfehlung in % |
|--------------|----------|-------------------|---------------------|
| Nichtseminom | I | 1 | 4,0 |
| | IIA, IIB | 0 | 0,0 |
| | IIC, III | 2 | 8,0 |
| Seminom | I | 20 | 80,0 |
| | IIA, IIB | 1 | 4,0 |
| | IIC, III | 1 | 4,0 |
| gesamt | | 25 | 100 |

Tabelle 31 Patienten mit abweichender Therapieempfehlung der Erstmeinung zur Zweitmeinung

Die Tabelle 31 stellt die Anzahl der Abweichungen der Erstmeinung im Vergleich zur Zweitmeinung, mit einer Häufung bei Seminompatienten im Stadium I (80%) dar.

Zweitmeinung vs. durchgeführte Therapie

| Tumorart | Stadium | Kongruenz | | Inkongruenz: durchgef. Th. umfangreicher | | Inkongruenz: Zweitmeinung umfangreicher | | gesamt | |
|----------|----------|-----------|------|--|------|---|------|---------|-----|
| | | absolut | % | absolut | % | absolut | % | absolut | % |
| NS | I | 29 | 85,3 | 4 | 11,8 | 1 | 2,9 | 34 | 100 |
| | IIA, IIB | 8 | 88,9 | 0 | 0 | 1 | 11,1 | 9 | 100 |
| | IIC, III | 13 | 81,3 | 1 | 6,3 | 2 | 12,5 | 16 | 100 |
| S | I | 35 | 62,5 | 7 | 12,5 | 14 | 25 | 56 | 100 |
| | IIA, IIB | 6 | 75 | 0 | 0 | 2 | 25 | 8 | 100 |
| | IIC, III | 9 | 90 | 1 | 10 | 0 | 0 | 10 | 100 |

Tabelle 32 Kongruenz und Inkongruenz durchgeführte Therapie und Zweitmeinung in Abhängigkeit des Tumorstadiums und der Tumorart

Die Daten der Tabelle 32 zeigen, dass bei den Seminomen im Stadium I der Anteil der Kongruenzen geringer ist (62,5%) als bei den Nichtseminomen (85,3%) und dementsprechend der Anteil an Inkongruenzen höher. Bei den Seminomen im fortgeschrittenen Tumorstadium IIC, III ist der Anteil der Kongruenzen höher (90,0%) und dementsprechend der Anteil der Inkongruenzen geringer als bei den Nichtseminomen. Weiterhin ergeben sich, unabhängig von der Tumorart, im Fall der Inkongruenz ausschließlich umfangreichere Zweitmeinungen bei den Tumorstadien IIA, IIB. Ferner sind ausschließlich umfangreichere Therapien beim Seminom im fortgeschrittenen Stadium IIC, III durchgeführt worden.

Nach der Fisher-Signifikanztestung ergibt sich mit $p = .155$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Die Abhängigkeit der Kongruenzen und Inkongruenzen von den Tumorstadien und Tumorarten ist nicht ausreichend gegen reine Zufallseffekte abgesichert.

| Tumorart | Stadium | Patienten absolut | Fehltherapie in % |
|--------------|----------|-------------------|-------------------|
| Nichtseminom | I | 5 | 15,2 |
| | IIA, IIB | 1 | 3,0 |
| | IIC, III | 3 | 9,1 |
| Seminom | I | 21 | 63,6 |
| | IIA, IIB | 2 | 6,1 |
| | IIC, III | 1 | 3,0 |
| gesamt | | 33 | 100 |

Tabelle 33 Patienten mit abweichender durchgeführter Therapie zur Zweitmeinung

Tabelle 33 stellt die Anzahl der Abweichungen der durchgeführten Therapie im Vergleich zur Zweitmeinung, mit einer Häufung bei Seminompatienten im Stadium I (63,3%), dar.

4.10 Inkongruenzen zur Zweitmeinung

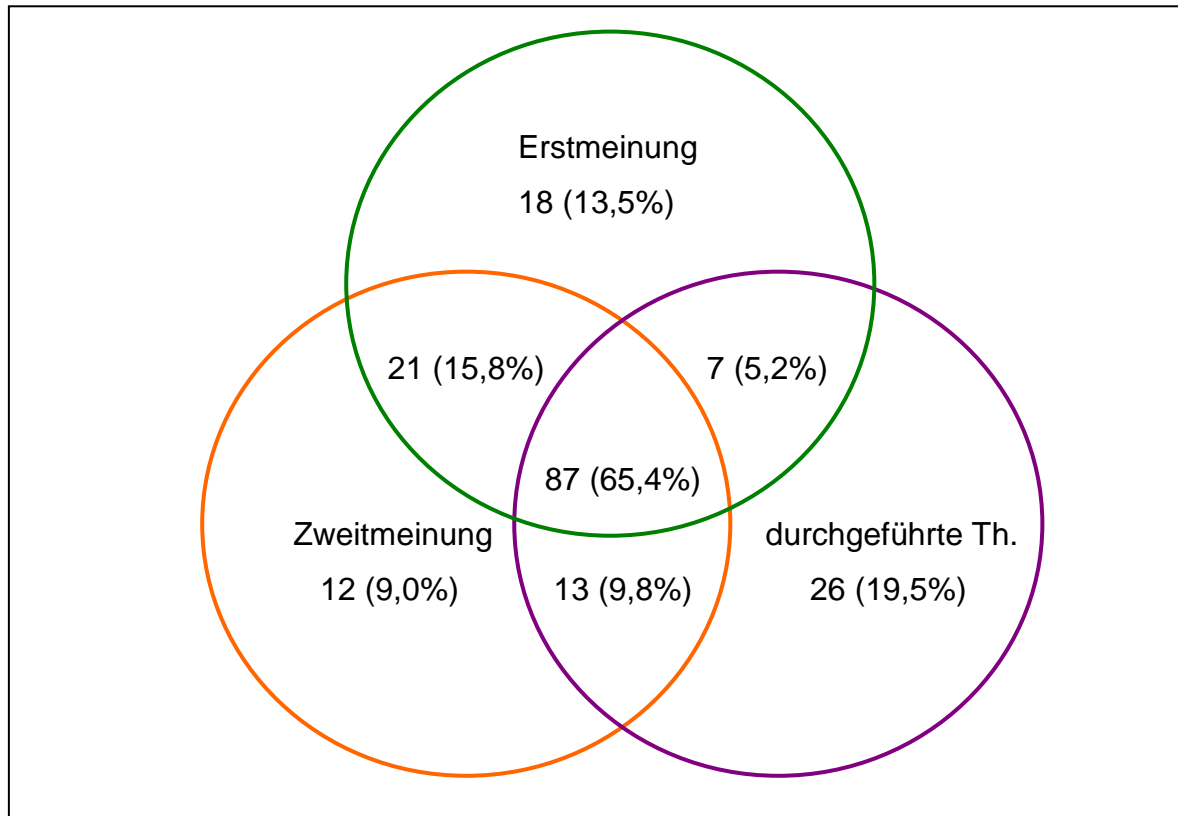


Abbildung 6 Kongruenz und Inkongruenz Erstmeinung, durchgeführte Therapie und Zweitmeinung

Abbildung 6 stellt die Kongruenzen bzw. Inkongruenzen von Erstmeinung, durchgeführter Therapie und Zweitmeinung dar. In 34,6% der Fälle (46 von 133) gibt es Abweichungen der Therapieempfehlung der Erstmeinung bzw. der letztendlich durchgeführten Therapie von der Zweitmeinung. Abweichend sind 36 von 74 Therapien (48,6%) bei den Seminomen und 10 von 59 Therapien (16,9%) bei den Nichtseminomen.

In 21 Fällen lag eine Kongruenz zwischen Erst- und Zweitmeinung, jedoch nicht bei der durchgeführten Therapie und in 13 Fällen eine Kongruenz zwischen durchgeführter Therapie und Zweitmeinung mit Inkongruenz zur Erstmeinung vor. In 12 Fällen sind Erstmeinung und durchgeführte Therapie von den Leitlinien abgewichen (Tabelle 34).

4.10.1 Einteilung der Inkongruenzfälle

In der folgenden Auswertung werden nur die 46 Fälle betrachtet, bei denen Inkongruenzen der Erstmeinung und/oder der durchgeführten Therapie zur Zweitmeinung bestehen. Dabei findet zur Untersuchung eine Einteilung in folgende Gruppen statt:

- Die durchgeführte Therapie und Erstmeinung sind inkongruent zur Zweitmeinung, wobei eine Kongruenz bzw. Inkongruenz der Erstmeinung zur durchgeführten Therapie nicht näher betrachtet wird (12 Fälle)
- Die durchgeführte Therapie entspricht der Zweitmeinung, aber nicht der Erstmeinung (13 Fälle)
- Die Erstmeinung entspricht der Zweitmeinung, aber nicht der durchgeführten Therapie (21 Fälle)

| Kongruenz und Inkongruenz | Patienten | |
|---------------------------|-----------|------|
| | absolut | % |
| EM \neq dTh \neq ZM | 5 | 10,9 |
| EM = dTh \neq ZM | 7 | 15,2 |
| EM \neq dTh = ZM | 13 | 28,3 |
| EM = ZM \neq dTh | 21 | 45,7 |
| gesamt | 46 | 100 |

Tabelle 34 Inkongruenzfälle Erstmeinung (EM), durchgeführte Therapie (dTh) und Zweitmeinung (ZM)

4.10.2 Abhängigkeit vom Tumorstadium

| Stadium | EM \neq dTh \neq ZM bzw. EM = dTh \neq ZM | | EM \neq dTh = ZM | | EM = ZM \neq dTh | | gesamt | |
|----------|---|------|--------------------|------|--------------------|------|---------|-----|
| | absolut | % | absolut | % | absolut | % | absolut | % |
| | I | 11 | 30,6 | 10 | 27,8 | 15 | 41,7 | 36 |
| IIA, IIB | 0 | 0,0 | 1 | 25,0 | 3 | 75,0 | 4 | 100 |
| IIC, III | 1 | 16,7 | 2 | 33,3 | 3 | 50,0 | 6 | 100 |

Tabelle 35 Inkongruenzfälle Erstmeinung (EM), durchgeführte Therapie (dTh) und Zweitmeinung (ZM) in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Die meisten Inkongruenzfälle kommen im Tumorstadium I vor. Hingegen sind die Fallzahlen im Stadium IIA, IIB und IIC, III im einstelligen Bereich. Deskriptiv zeigt sich in Tabelle 35, dass in den Tumorstadien IIA, IIB der prozentuale Anteil einer Kongruenz zwischen Erst- und Zweitmeinung sowie Inkongruenz zur durchgeführten Therapie mit 75,0% am höchsten ist. Eine Inkongruenz der Erstmeinung und/oder durchgeführter Therapie zur Zweitmeinung kommt dagegen gar nicht vor.

Nach der Fisher-Signifikanztestung ergibt sich mit $p = .788$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Die Abhängigkeit der Kongruenzen und Inkongruenzen von den Tumorstadien ist nicht ausreichend gegen reine Zufallseffekte abgesichert.

4.10.3 Abhängigkeit von der Tumorart

| Tumorart | EM \neq dTh \neq ZM bzw. EM = dTh \neq ZM | | EM \neq dTh = ZM | | EM = ZM \neq dTh | | gesamt | |
|----------|---|------|--------------------|------|--------------------|------|---------|-----|
| | absolut | % | absolut | % | absolut | % | absolut | % |
| | Nichtseminom | 2 | 20,0 | 1 | 10,0 | 7 | 70,0 | 10 |
| Seminom | 10 | 27,8 | 12 | 33,3 | 14 | 38,9 | 36 | 100 |

Tabelle 36 Inkongruenzfälle Erstmeinung (EM), durchgeführte Therapie (dTh) und Zweitmeinung (ZM) in Abhängigkeit von der Tumorart

Die meisten Inkongruenzfälle kommen bei den Seminomen vor. Hingegen sind die Fallzahlen der Nichtseminome im einstelligen Bereich. Deskriptiv zeigt sich in Tabelle 36, dass unabhängig von der Tumorart der prozentuale Anteil einer Kongruenz zwischen Erst- und Zweitmeinung sowie Inkongruenz zur durchgeführten Therapie mit 70,0% bei den Nichtseminomen und 38,9% bei den Seminomen am höchsten ist.

Nach der Fisher-Signifikanztestung ergibt sich mit $p = .223$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Die Abhängigkeit der Kongruenzen und Inkongruenzen von den Tumorarten ist nicht ausreichend gegen reine Zufallseffekte abgesichert.

4.10.4 Abhängigkeit von der Merkmalskombination aus Tumorstadium und Tumorart

| Tumorart | Stadium | EM \neq dTh \neq ZM bzw. EM = dTh \neq ZM | | EM \neq dTh = ZM | | EM = ZM \neq dTh | | gesamt | |
|----------|----------|---|------|--------------------|------|--------------------|-------|---------|-----|
| | | absolut | % | absolut | % | absolut | % | absolut | % |
| NS | I | 1 | 20,0 | 0 | 0,0 | 4 | 80,0 | 5 | 100 |
| | IIA, IIB | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 100,0 | 1 | 100 |
| | IIC, III | 1 | 25,0 | 1 | 25,0 | 2 | 50,0 | 4 | 100 |
| S | I | 10 | 32,3 | 10 | 32,3 | 11 | 35,5 | 31 | 100 |
| | IIA, IIB | 0 | 0,0 | 1 | 33,3 | 2 | 66,7 | 3 | 100 |
| | IIC, III | 0 | 0,0 | 1 | 50,0 | 1 | 50,0 | 2 | 100 |

Tabelle 37 Inkongruenzfälle Erstmeinung (EM), durchgeführte Therapie (dTh) und Zweitmeinung (ZM) in Abhängigkeit von der Merkmalskombination Tumorart (NS – Nichtseminom; S – Seminom) und Tumorstadium

Nur in der Merkmalskombination „Seminom und Tumorstadium I“ treten nennenswerte Fallzahlen auf. In allen anderen fünf Merkmalskombinationen finden sich dagegen nur Fallzahlen im unteren einstelligen Bereich, was die Aussagekraft der Verteilungsstatistiken grundsätzlich einschränkt.

Unabhängig von der Tumorart treten in allen Tumorstadien eine Kongruenz der Erstmeinung zur Zweitmeinung mit Inkongruenz zur durchgeführten Therapie am häufigsten auf. Ferner zeigt sich, dass bei der Merkmalskombination „Tumorstadium I und Nichtseminom“ fast ausschließlich sowie bei „Tumorstadium IIA, IIB und Nichtseminom“ ausnahmslos die Kongruenz der Erstmeinung zur Zweitmeinung mit Inkongruenz zur durchgeführten Therapie vorkommen.

Nach der Fisher-Signifikanztestung ergibt sich mit $p = .786$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Die Abhängigkeit der Kongruenzen und Inkongruenzen vom Tumorstadium und der Tumorart ist nicht ausreichend gegen reine Zufallseffekte abgesichert.

4.10.5 Betrachtung bestimmter Inkongruenzfälle zur Zweitmeinung

Im Folgenden werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die zwölf Fälle näher betrachtet, in denen Erstmeinung und durchgeführte Therapie nicht mit der Zweitmeinung übereinstimmen.

Zehn der zwölf abweichenden Therapieempfehlungen waren bei den Seminomen und zwei bei den Nichtseminomen erfasst worden.

Bei den Seminompatienten liegen die Inkongruenzen zur Zweitmeinung nur im klinischen Stadium I vor, davon bei 7 Patienten im CS IA und bei 3 Patienten im CS IS. Bei den Nichtseminompatienten treten die Inkongruenzen im CS IS und IIIC auf.

| Stadium | Risikofaktor | Prognose | Wait-&-See | 2 PEB |
|---------|--------------|----------|------------|-------|
| IS | ja | | 1 | |
| IIIC | | schlecht | | 1 |

Tabelle 38 Therapieempfehlung der Erstmeinung von Nichtseminompatienten (bei Inkongruenz der EM und dTh im Vergleich zur ZM)

| Stadium | Risikofaktor | Prognose | Wait-&-See | 3 PEB |
|---------|--------------|----------|------------|-------|
| IS | ja | | 1 | |
| IIIC | | schlecht | | 1 |

Tabelle 39 Durchgeführte Therapie der Nichtseminompatienten (bei Inkongruenz der EM und dTh im Vergleich zur ZM)

| Stadium | Risikofaktoren | Wait-&-See | 20 Gy | 30 Gy | 36 Gy | 3 PEB |
|---------|-----------------|------------|-------|-------|-------|-------|
| IA | ja | 6 | | | | |
| | nicht beurteilt | | | 1 | | |
| IS | ja | | | | 1 | 1 |
| | nein | | 1 | | | |

Tabelle 40 Therapieempfehlung der Erstmeinung bei Seminompatienten (bei Inkongruenz der EM und dTh im Vergleich zur ZM)

| Stadium | Risikofaktoren | Wait-&-See | 20 Gy | 30 Gy |
|---------|-----------------|------------|-------|-------|
| IA | ja | 5 | | 1 |
| | nicht beurteilt | | 1 | |
| IS | ja | 2 | | |
| | nein | | 1 | |

Tabelle 41 Durchgeführte Therapie der Seminompatienten (bei Inkongruenz der EM und dTh im Vergleich zur ZM)

Bei sechs Patienten stimmte die Therapieoption der Erstmeinung mit der durchgeführten Therapie überein, jedoch nicht mit der Zweitmeinung. Im CS IS ohne Risikofaktoren wurde für einen Patienten eine Radiatio mit 20Gy empfohlen und unabhängig von der Therapieempfehlung der Erstmeinung durchgeführt. Weiterhin wurde im CS IA bei fünf Patienten mit dem Risikofaktor Rete-testis-Invasion eine Surveillance empfohlen bzw. durchgeführt. Bei einem weiteren Patienten lag die leitlinientreue Therapie zwischen Therapieoption der Erstmeinung und durchgeführter Therapie.

In zwei Fällen des CS IS lag auch die optimale Therapie zwischen Therapieoption der Erstmeinung und der durchgeführten Therapie. Die Erstmeinung wäre jeweils zu umfangreich und die durchgeführte Therapie mit Wait-and-See eine Untertherapie gewesen. Beim letzten Patienten stimmte die Erstmeinung zwar mit der durchgeführten Therapie überein, jedoch wäre die leitlinientreue Therapie eine mildere gewesen.

5 Diskussion

5.1 Spezialisierte Zentren

Die geringe Inzidenz von Keimzelltumoren bedingt, dass die Erfahrungen in der Therapie dieser Tumoren häufig limitiert sind. Eine nachweisliche Besserung der Therapieergebnisse, vor allem für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien, ergibt sich durch die Behandlung in einer spezialisierten interdisziplinär ausgerichteten Klinik. Howard et al. weisen in ihrer Publikation darauf hin, dass die Heilungsrate bei testikulären Keimzelltumoren von der Zahl der pro Jahr behandelnden Patienten abhängt [70]. Auch Collette et al. folgerten in ihrer Studie, dass Patienten in einem Krankenhaus mit mehr als fünf Hodentumorpatienten mit metastasierten NSKZT und schlechter Prognose pro Jahr eine bessere Überlebensrate haben als solche in einer Klinik mit weniger als fünf Patienten pro Jahr [31]. Weiterhin stellten Harding et al. dar, dass das Outcome für Patienten verbessert werden kann [62]. In einer retrospektiven Studie schlossen sie 440 Patienten ein, die im Zeitraum von 1975-1989 an einem NSKZT erkrankten. Sie zeigten, dass 97% der Patienten an spezialisierten Zentren die vorgeschriebene Therapie entsprechend dem Tumorstadium erhielten, wohingegen bei nur 61% der Patienten an kleineren Kliniken die stadiengerechte empfohlene Therapie durchgeführt wurde. Im Ergebnis ist die 5-Jahres-Überlebensrate mit 87% an spezialisierten Zentren statistisch signifikant höher, als die 5-Jahres-Überlebensrate von 73% an kleineren Kliniken [62].

Die vorliegende Studie wurde an der Klinik Charité Universitätsmedizin Campus Benjamin Franklin durchgeführt. Folgt man aus den Untersuchungen von Colette et al., liegt dem Krankenhaus ein großer Erfahrungsschatz bezüglich der Diagnostik und Therapie von Hodentumoren zugrunde. Pro Jahr werden im Fachgebiet der Urologie circa 20 Patienten mit testikulären Keimzelltumoren behandelt. Ziel dieser Arbeit war es, Behandlungsvorschläge der niedergelassenen Urologen als Primärversorger und die durchgeführte Therapie an der Universitätsklinik Benjamin Franklin mit den evidenzbasierten Leitlinien zu vergleichen, Abweichungen aufzuzeigen und zu prüfen, ob eine Zweitmeinung geeignet ist, die Versorgungsqualität zu verbessern. Als Grundlage dienten die Empfehlungen der European Consensus Conference, welche als Update im Jahre 2008 herausgegeben wurden [80, 81].

5.2 Ziele und Aufgaben von Leitlinien

Die Bundesärztekammer (BÄK) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) definierten 1997 den Begriff Leitlinie folgendermaßen: *Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen. [...] Leitlinien sind wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Handlungsempfehlungen. Sie sind Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Weiterhin sind sie rechtlich nicht verbindlich. Dies unterscheidet sie von Richtlinien [...] [23].* Ziel von Leitlinien ist es, die gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung zu sichern und zu verbessern sowie unnötige und nach aktueller Forschung überholte medizinische Maßnahmen zu vermeiden. Mit Hilfe dieses Leitfadens können unerwünschte Qualitätsschwankungen im Bereich der ärztlichen Versorgung vermieden werden [23].

5.3 Versorgungsqualität

Bray et al. analysierten die Inzidenz und Mortalität in 22 europäischen Ländern [19]. Es zeigte sich, dass trotz steigender Inzidenz eine Abnahme der Mortalität von ca. 3-6% jährlich in Nord- und Westeuropa zu verzeichnen ist. In mehreren osteuropäischen Ländern, wie Rumänien, Bulgarien und Ungarn, liegt der Rückgang der Mortalitätsrate jedoch ein Jahrzehnt hinter dem der nord- und westeuropäischen Länder. Von besonderer Auffälligkeit ist die steigende Mortalität in Portugal um 2% und Kroatien um 4% pro Jahr. Die Steigerung der Heilungsrate ist eng mit der Einführung der auf Cisplatin-basierenden Chemotherapie assoziiert. Einen weiteren Beitrag zur Steigerung der Heilungs- und Abnahme der Mortalitätsrate leisten auch die Fortschritte in der Bildgebung und der chirurgischen Interventionen sowie der multidisziplinäre Ansatz in der Krebstherapie. Grund für die langsamer sinkende bzw. sogar steigende Mortalität in Ländern mit weniger Ressourcen ist ein Defizit der Patientenversorgung. So zeigen Bray et al. die Notwendigkeit einer Verbesserung der Versorgungsqualität in Europa [19].

Zur Versorgungsqualität von Keimzelltumoren stehen nur wenige Daten zur Verfügung. Eine Studie von Schrader et al. zeigte, dass die Einführung der Leitlinien zu einer signifikanten Reduktion von Therapiefehlern und/oder von Rezidiven aufgrund

einer korrekten Festlegung der Primärtherapie führte [115]. In dieser Studie wurden retrospektiv zwei Patientengruppen untersucht. In Gruppe A wurden 234 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 1990 bis 1999, also vor Einführung der Leitlinien, in Behandlung waren. In Gruppe B wurden 84 Patienten analysiert, die nach der Einführung der Leitlinien, im Zeitraum 2000 bis 2002, therapiert wurden. In Gruppe A traten 27,8% und in Gruppe B 8,3% Therapiefehler auf. Eine Übertherapie erhielten 63% der Patienten der Gruppe A und 100% der Patienten aus Gruppe B. 8,3% der Patienten aus Gruppe A erkrankten an einem Rezidiv, wobei 53% der Patienten eine inadäquate Therapie erhielten. Dabei verstarben drei Patienten aufgrund der fortschreitenden Erkrankung. Dahingegen erkrankten nur 3,6% der Patienten aus Gruppe B an einem Rezidiv, kein Patient verstarb aufgrund seiner Krankheit. Anlässlich dieser Ergebnisse empfehlen Schrader et al., dass die evidenzbasierten Leitlinien als interne Qualitätssicherung an allen Institutionen angewandt werden sollen, die Patienten mit Keimzelltumoren behandeln [115]. Es muss daher nach Möglichkeiten der Disseminierung und Implementierung von Leitlinien gesucht werden. Allein die Publikation von Leitlinien ist zur Gewährleistung einer effektiven Behandlung nicht ausreichend. So schrieben bereits Harding et al., dass in kleineren Kliniken im Westen Schottlands die Verbesserung der Überlebensrate um 3-5 Jahre hinter denen von Spezialkliniken liegt [62]. Grund ist eine verzögerte allgemeine Umsetzung einer verbesserten Therapieempfehlung. Zweitmeinungszentren könnten hier den Zeitraum bis zur vollständigen Implementierung überbrücken.

5.4 Implementierung von Leitlinien

Es sind zahlreiche Leitlinien für unterschiedliche Krankheiten entwickelt worden wie z.B. zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen, Asthma und Herzinfarkten. Intention ist es, neue evidenzbewertete Studienergebnisse zu disseminieren und damit die Versorgungsqualität bei unveränderter Versorgungsstruktur zu verbessern [116].

Bei letztgenanntem Beispiel der Leitlinien zur Diagnostik und Therapie ist die frühzeitige Intervention mittels perkutaner transluminaler Coronarangioplastie (PTCA) oder Fibrinolyse bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt empfohlen, um eine schnellstmögliche Reperfusion zu erreichen [83]. Eine amerikanische Studie zeigte jedoch, dass im letzten Quartal des Jahres 2002 circa 1/3 der Patienten in Kalifornien mit ei-

nem akuten Myokardinfarkt weder die eine noch die andere Therapie erhielten [96]. Die Vorteile einer Benefit bringenden Therapie wurden somit nicht genutzt.

Bedenklicher ist die Tatsache, dass die Untertherapie in den genannten Fällen identisch war mit denen einer Studie von O`Connor et al. an 186.800 Myokardinfarktpatienten, die im Zeitraum zwischen Februar 1994 und Juli 1995 in Behandlung waren [98].

Zudem zeigte eine weitere Studie von Schneider et al., die fünf Staaten der USA einschloss, dass eine PTCA im Durchschnitt in 14% der Fälle (Reichweite von 4-24%) unzweckmäßig durchgeführt wurde [113].

Die Ergebnisse am Beispiel des Herzinfarktes zeigen, dass bei unveränderter medizinischer Versorgungsstruktur eine Umsetzung der Leitlinien in der Praxis oft schwierig ist.

5.5 Umsetzungsbarrieren von Leitlinien

Cabana et al. untersuchten 76 Studien, welche sich hauptsächlich mit den **Barrieren von Ärzten** gegenüber Leitlinien beschäftigten [24]. Sie sahen dabei eine Vielzahl von Hindernissen in der praktischen Leitlinienumsetzung. Sie arbeiteten jedoch sieben mögliche Hauptursachen als Barrieren für Ärzte heraus (s.u.). Die Übergänge sind hier meist fließend und können nicht klar voneinander abgegrenzt werden [24].

1. Mangelnde Kenntnis: Die wissenschaftliche Forschung mit schnell expandierenden neuen Erkenntnissen machen es für den Arzt schwierig, jede Leitlinie zu kennen und sie kritisch in der Praxis anzuwenden.
2. Mangelnde Vertrautheit: Allein das Wissen, dass es Leitlinien gibt, setzt noch keine Vertrautheit mit ihnen voraus und garantiert auch nicht die korrekte Anwendung in der Praxis.
3. Fehlende Übereinstimmung mit den Leitlinien: Ärzte stimmen dem Konzept der Guidelines im Allgemeinen („Kochbuchmedizin“) oft nicht zu. Betrachtet man jedoch das Verhalten gegenüber spezifischen Leitlinien, sind Ärzte hier weniger kritisch.

4. Mangel an Selbstwirksamkeit: Durch die Notwendigkeit und das Vorhandensein von Leitlinien wird dem Arzt das Gefühl von mangelndem Vertrauen in seine Fähigkeiten vermittelt, da Leitlinien als Vorschriften empfunden werden. So entwickelt der Arzt das Gefühl der mangelnden Selbstwirksamkeit.
5. Mangelnder Glaube an die Verbesserung des Outcomes: Gibt es z.B. eine Leitlinie, die dem Arzt empfiehlt, jedem Patienten zu raten mit dem Rauchen aufzuhören, wird er die Leitlinie nicht umsetzen. Er erwartet von vornherein, dass die Empfehlung von den Patienten nicht umgesetzt wird.
6. Trägheit in der Umsetzung: Die Ärzte sind möglicherweise nicht in der Lage, ihr bisher praktisches Vorgehen zu überdenken und die Motivation aufzubringen, etwas zu ändern.
7. Externe Barrieren: Mangel an Ressourcen, organisatorische Zwänge, Patientenwünsche etc. [24]

Liegt die Ursache bei den Leitlinien selbst – z.B. durch schlechte inhaltliche und formale Qualität, durch widersprüchliche Empfehlungen verschiedener Leitlinien, sind sie in der Realität nicht umsetzbar oder haben eine mangelnde Praxisrelevanz – kann das zu Vorbehalten der Ärzte und damit zur Unkenntnis der Inhalte führen [24]. Farquahar et al. untersuchten hierzu in ihrem Review das Verhalten von klinisch tätigen Ärzten gegenüber Leitlinien [53]. Dabei stellten sie fest, dass ca. 75% der Ärzte Leitlinien als hilfreich ansahen, 71% der Ärzte beurteilten Leitlinien als gute Bildungsgrundlage und 70% waren sogar der Meinung, dass Leitlinien zur Qualitätsverbesserung beitragen können. Demgegenüber betrachteten allerdings ca. 30% die Leitlinien als unpraktisch und zu starr, um sie auf den einzelnen Patienten anwenden zu können. Weiterhin sahen sich 34% in ihrer autonomen Tätigkeit eingeschränkt und die in der Realität komplizierte Medizin zu einfach dargestellt. Wie die Studie von Farquahar et al. zeigt, gibt es unter den Ärzten Befürworter und Gegner [53]. Es gilt, Lösungen zur Beseitigung der Barrieren sowie der Akzeptanzproblematik aufzuzeigen.

Häufig werden an der Uniklinik junge, engagierte Assistenzärzte eingestellt. Ferrier et al. untersuchten das Verhalten von jungen, erst kurz berufstätigen Ärzten gegenüber Leitlinien im Vergleich zu bereits länger tätigen Internisten [54]. Sie zeigten,

dass die jungen Ärzte die Anwendung der Leitlinien stärker unterstützten und sich in ihrer Autonomie weniger eingeschränkt sahen [54]. Zukünftig müssen vor allem bei jungen Ärzten die Leitlinien disseminiert und implementiert werden, damit sie später auch nach (aktualisierten) Leitlinien handeln und ihr Wissen darüber an deren auszubildende Ärzte weitergeben.

Die **patientenbezogenen Ursachen** werden als Unvereinbarkeit der Patientenwünsche mit den Leitlinien beschrieben. Möglicherweise sehen Patienten keine Notwendigkeit in der Umsetzung der Empfehlungen [24].

Als **Umweltprobleme** einer Nichtanwendung der Leitlinien werden fehlende Beratungsmaterialien, steigende Kosten, geringe Vergütung, nicht ausreichendes Personal oder Berater sowie das Fehlen eines Erinnerungssystems gesehen [24]. Genau an dieser Stelle, dem Mangel an Beratung, möchte die Idee eines Zweitmeinungszentrums ansetzen. Via internetbasierter Kommunikationsplattform soll es anfragenden Urologen ermöglicht werden, von einem regional zugeordneten Zweitmeinungszentrum auf unkompliziertem Weg eine leitlinientreue Zweitmeinung einzuholen.

5.6 Methodenkritik

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive Studie durchgeführt. Ein generelles Problem retrospektiver Studien ist, dass sie nur zur Erstellung von Hypothesen dienen oder eine empirische Evidenz zur Stärkung von Hypothesen aufzeigen, aber keine anerkannten Beweise liefern [138]. Weiterhin hat die hier durchgeführte statistische Auswertung häufig keine signifikanten Ergebnisse geliefert, so dass wir nur von Tendenzen sprechen können.

Des Weiteren kann die Richtung eines Kausalzusammenhangs mittels retrospektiver Studien nicht endgültig geklärt werden [138]. Mögliche Gründe einer Leitlinienabweichung wurden bereits dargestellt. Jedoch ist zu überlegen, ob diese die tatsächlichen Ursachen sind oder weitere Faktoren das Ergebnis beeinflusst haben.

Vorausgesetzt wurde, dass die behandelnden Ärzte in den Unterlagen die Dokumentation lückenlos führten. Wurden in den Akten ggf. bestimmte Daten nicht erhoben oder unzuverlässig dokumentiert, weil die erhebende Person die spätere Bedeutung

nicht kannte, kann dies zu einer Abweichung unserer Ergebnisse geführt haben [138].

5.7 Patientenrekrutierung

Von den im Zeitraum der Jahre 1997 bis 2006 an der Charité Universitätsmedizin Campus Benjamin Franklin diagnostizierten 272 Keimzelltumorpatienten nach ICD 10-Klassifikation wurden in der vorliegenden Arbeit 133 berücksichtigt. Die meisten Patienten mussten aufgrund unvollständiger Daten ausgeschlossen werden. Dass sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit jedoch auf ein repräsentatives Patientenkollektiv stützen, zeigt der folgende Literaturvergleich zu Erkrankungsalter, Histologie, Primärlokalisierung und Stadienverteilung.

5.7.1 Erkrankungsalter

Hodentumoren haben eine ungewöhnliche Altersverteilung. In 70% der Fälle liegt das Alter des Patienten zum Diagnosezeitpunkt zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr [55, 86, 108]. Der Altersgipfel für Nichtseminome liegt zwischen dem 20. und 34. Lebensjahr (Altersmedian für Nichtseminome bei 27 Jahren), während der Altersgipfel für Seminome zwischen dem 25. und 55. Lebensjahr liegt (Altersmedian für Seminome bei 37 Jahren) [20, 141].

Das durchschnittliche Erkrankungsalter von 37,4 Jahren aller 133 Hodentumorpatienten der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin zum Zeitpunkt der Diagnose Keimzellkarzinom entspricht dem der Literatur. In der Abbildung 5 sind für Patienten mit NSKZT und reinem Seminom zwei Altersgipfel zu sehen, wobei der der Seminompatienten weiter rechts liegt. Somit stimmt die Altersverteilung – jüngeres Erkrankungsalter der Nichtseminompatienten – mit den Angaben der Literatur überein. Das durchschnittliche Erkrankungsalter von 32,4 Jahren für Nichtseminompatienten vs. 41,5 Jahren für Seminompatienten liegt leicht über dem der in der Literatur beschriebenen Altersmediane.

5.7.2 Histologische Einteilung

Circa 55-60% aller Keimzelltumoren sind Seminome, die anderen 40-45% bilden die Nichtseminome [6, 7, 102]. Mostofi berichtete, dass das Embryonalzellkarzinom und

das Teratom den größten Anteil mit 20% bzw. 9% und das Chorionkarzinom mit 0,3% den kleinsten Anteil an den reinen Nichtseminomen ausmachen [93].

Die Diagnose reines Seminom bei 55,6% der Patienten (74 von 133) und Nichtseminom bei 44,4% der Patienten (59 von 133) stimmt mit den Aussagen der Literatur überein. Weiterhin entsprechen die prozentualen Anteile der reinen Nichtseminome, Kombinations- und Mischtumoren (Tabelle 4) den in der Literatur zu findenden Angaben. Auch in unserer Studie bilden die Embryonalzellkarzinome den größten und die Teratome den zweitgrößten Anteil an den reinen Nichtseminomen.

5.7.3 Primärlokalisierung

Bei 50 Patienten wurde eine linksseitige, bei 80 Patienten eine rechtsseitige und bei 3 Patienten eine beidseitige Orchiektomie durchgeführt. In 2 der 3 Fälle stellte sich in der histopathologischen Untersuchung heraus, dass jeweils lediglich der rechte Hoden durch einen nichtseminomatösen Tumor befallen war. Im dritten Fall bestand beidseits ein reines Seminom. So ist in 50 Fällen (37,6%) ein linksseitiger, in 82 Fällen (61,7%) ein rechtsseitiger und in einem Fall (0,8%) ein beidseitiger Hodentumor diagnostiziert worden. Eine Häufung der Hodentumoren auf der rechten vs. der linken Seite könnte mit einem späteren Descensus des rechten Hodens erklärt werden [20, 104, 127]. Schon Tollerud et. al fanden Kryptorchismus als einen der Risikofaktoren für die spätere Entwicklung eines Keimzelltumors [131].

Bilaterale Hodentumoren treten nur sehr selten auf. In der Literatur sind Angaben von 1-5% der Keimzelltumorpatienten zu finden [6, 18, 38, 77, 101, 124, 136]. Dabei muss zwischen synchronem und metachronem bzw. sequentiellen Auftreten unterschieden werden. Synchrone Hodentumoren werden spätestens innerhalb von vier Monaten nach dem Ersttumor diagnostiziert. Ein Zweittumor mit einem späteren Diagnosezeitpunkt wird als metachron bzw. sequentiell bezeichnet [18]. Bei etwa 50% der Patienten mit einer TIN auf der kontralateralen Seite zum Zeitpunkt der Primärbehandlung wird innerhalb der folgenden fünf Jahre nach Auftreten des Ersttumors ein Zweittumor diagnostiziert, nach zehn Jahren bei 75%. 3% der Patienten entwickeln einen Zweittumor nach mehr als 20 Jahren [6].

In einer Studie von Kratzik et al. an 502 Patienten traten 0,8% synchron, dagegen 3,8% der bilateralen Hodentumoren sequentiell auf [77]. In einer Studie von Oster-

lind et al. waren die synchronen bilateralen Hodentumoren sogar nur zu 0,18% vertreten [101].

Bei Patienten mit Nichtseminomen als Ersttumor ist das Risiko, einen kontralateralen Zweitumor zu entwickeln, mit 8,4% vs. 3,6% bei den reinen Seminomen höher [101].

Da wir in unserer Studie nur den Befund zum Diagnosezeitpunkt betrachtet haben, kann lediglich eine Aussage über die Häufigkeit der synchronen bilateralen Hodentumoren getroffen werden. Sie ist mit 0,8% (1 Patient von 133) übereinstimmend mit der Literatur.

Circa 1-5% der Keimzelltumoren sind extragonadal lokalisiert [17, 32, 114]. Da diese Patienten aus unserer Studie ausgeschlossen wurden, kann der Literaturwert nicht bestätigt werden.

5.7.4 Stadienverteilung

In einer Studie evaluierten Osterlind et al. 2850 Patienten [101]. Davon waren 116 der Seminom- und Nichtseminompatienten keinem Stadium zuzuordnen und in 18 Fällen lag ein anderer oder unspezifischer Tumor vor. In 64,5% wurde ein klinisches Stadium I, in 18,6% ein klinisches Stadium II und in 13,6% der Fälle ein klinisches Stadium III festgestellt. In 3,3% der Fälle konnte den KZT-Patienten mit eindeutigem histopathologischem Befund (Seminom/Nichtseminom) kein klinisches Stadium zugeordnet werden [101].

Weiter unterteilt nach Seminom und Nichtseminom war die klinische Stadieneinteilung von Osterlind et al. [101]:

| Stadium | Nichtseminom | | Seminom | | gesamt KZT | |
|-----------|--------------|------|---------|------|------------|------|
| | absolut | % | absolut | % | absolut | % |
| I | 760 | 55,9 | 1068 | 72,3 | 1828 | 64,5 |
| II | 256 | 18,8 | 270 | 18,3 | 526 | 18,6 |
| III | 306 | 22,5 | 79 | 5,4 | 385 | 13,6 |
| unbekannt | 37 | 2,7 | 56 | 3,8 | 93 | 3,3 |
| gesamt | 1359 | 100 | 1473 | 100 | 2832 | 100 |

Tabelle 42 Stadienverteilung nach Tumorart

In unserer Studie an 133 Patienten zeigen sich sehr ähnliche prozentuale Verteilungen (Tabelle 7).

5.8 Therapiefehler im Vergleich zur Zweitmeinung

5.8.1 Mögliche Fehlerursachen bei Primärversorgern und der Klinik

Die Analyse der Therapieempfehlung der niedergelassenen Urologen nach einer stattgefundenen Orchiektomie als Primärtherapie ergab in 25 von 133 Fällen (18,8%) (Tab. 30, Tab. 31) eine Abweichung zur Zweitmeinung. Im Vergleich dazu wurde in 33 von 133 Fällen (24,8%) (Tab. 32, Tab. 33) bei der durchgeführten Therapie eine Abweichung zur Zweitmeinung festgestellt.

Auf den ersten Blick ist es erstaunlich, dass die Therapieempfehlungen der niedergelassenen Urologen in weniger Fällen eine Abweichung zu den Leitlinien zeigen als die Therapien der Universitätsklinik Benjamin Franklin in fast einem Viertel der Fälle. Im Abschnitt „Umsetzungsbarrieren von Leitlinien“ wurden Gründe für mögliche Leitlinienabweichungen aufgeführt. Welche im Einzelnen den Ausschlag für die Abweichung im entsprechenden Fall gegeben haben, kann nicht zweifelsfrei eruiert werden.

Die niedergelassenen Urologen bekamen die Daten retrospektiv und zusammengefasst vorgelegt. Somit konnten sie eine Therapieempfehlung laut den aktuellen Leitlinien abgeben, ohne den Patienten mit eventuellen Begleiterkrankungen und deren Wünsche zu kennen. Die Universitätsklinik hingegen wurde mit dem Patienten und seiner Morbidität konfrontiert und musste weiterhin dessen Wünsche berücksichtigen.

Auch wurden die Leitlinien kontinuierlich den aktuellen wissenschaftlichen Forschungsergebnissen angepasst. So war z.B. bis zum Jahr 2002 eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 26Gy bei Seminompatien mit Risikofaktoren im CS I empfohlen, welche dann auf 20Gy herabgesetzt wurde. In diesem Fall kann die Uniklinik zum damaligen Zeitpunkt laut Leitlinien korrekt therapiert haben, was heute einer Übertherapie entspräche. Da die Therapie nicht nach dem Jahrgang und den zeitlich entsprechenden Leitlinien untersucht wurde, kann hier nur spekuliert werden.

Im Vergleich der Erstmeinung zur durchgeführten Therapie wurde bei der Erstmeinung nur die Kenntnis der Leitlinien abgefragt. Die geringe Abweichung der Therapieempfehlung in 18,8% der Fälle bei niedergelassenen Urologen zeigt, dass in über 80% der Fälle durch Kenntnis der Leitlinien eine richtige Therapieempfehlung abgegeben wurde. Nicht berücksichtigt in der Studie wurde jedoch, ob sie sich mit den Leitlinien identifizieren oder durch mangelnde Selbstwirksamkeit abweichend therapiert hätten. Zudem haben niedergelassene Urologen meist nicht die Ressourcen, eine leitlinientreue Therapie umzusetzen. Sie können dann lediglich eine Überweisung mit einem Therapiewunsch zur jeweiligen Klinik ausstellen. Weiterhin konnte nicht geklärt werden, ob sie bei bekannter Morbidität der Patienten und deren Wünsche evtl. leitlinienuntreu entschieden hätten.

Demgegenüber ist die Leitlinienabweichung der durchgeführten Therapie bei der Universitätsklinik Charité Campus Benjamin Franklin mit 24,8% etwas höher. Die inhaltliche Kenntnis der Leitlinien an den Universitätskliniken wird vorausgesetzt, da diese in Forschungen meist sehr vertieft sind und die Abteilungen von erfahrenen Ärzten geleitet werden. Weiterhin mangelt es den Unikliniken auch nicht an den Ressourcen, die jeweilige Therapie durchzuführen. Ein Grund für die größere Abweichung kann eine Trägheit bei der Umstrukturierung der bisherigen Praxis sein. Nach erstmaliger Publikation der Leitlinien im Jahr 1996 mussten Überlegungen für eine neue Vorgehensweise angestellt und notwendige Voraussetzungen geschaffen werden. Diese benötigen an einer großen Institution wie einer Uniklinik Zeit. Kann sich weiterhin der Patient nicht mit der Therapie identifizieren oder lässt sein Gesundheitszustand die nach Leitlinien geforderte Behandlung nicht zu, kann es zu weiteren möglichen Abweichungen kommen.

5.8.2 Therapiefehler in Abhängigkeit vom klinischen Stadium

Eine Häufung eines bestimmten Fehlers bei der Erstmeinung und der durchgeführten Therapie trat nicht auf. In der Auswertung ergaben sich häufig nicht signifikante Ergebnisse, die in dieser Studie nur Tendenzen erkennen lassen.

Klinisches Stadium I

Die meisten Abweichungen treten bei der Erstmeinung als auch bei der durchgeführten Therapie im Stadium I bei Seminomen und Nichtseminomen auf. Dies ist nicht zu

erwarten, da im frühen Stadium die Erkrankung weniger komplex ist und somit eine Therapieentscheidung einfacher fallen sollte.

Eine Untertherapie bei Nichtseminompatienten durch eine Wait-and-See-Strategie ist kritisch zu bewerten, denn bei diesem Vorgehen entwickeln 48% der Patienten im weiteren Verlauf Metastasen [4, 107]. Jäger und Vahlensieck sehen in 35% der Fälle die Todesursache der verstorbenen Patienten mit der Diagnose Keimzelltumor in einer Verzögerung des Therapiebeginns oder sogar in der Nichtdurchführung einer Therapie [73].

Bei den Nichtseminompatienten in der Kategorie Übertherapie wurde anstatt einem Wait-and-See-Vorgehen mit 2 Zyklen PEB bzw. bei anderen Patienten anstatt mit leitlinienkonformen 2 Zyklen mit 3 Zyklen PEB therapiert. Dies hatte negative Folgen für den Patienten, denn dieser wurde den akuten oder chronischen Nebenwirkungen einer unnötigen Chemotherapie ausgesetzt. Zu den akuten Toxizitäten zählen Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Haarausfall, Blutbildveränderungen, Infektion und allergische Reaktion etc. Bokemeyer et al. haben die Langzeittoxizität nach einer Chemotherapie an 90 Hodentumorpatienten untersucht [15]. Nur 19% der Patienten waren ohne persistierende subjektive Beschwerden. Mit einer Inzidenz von 9-80%, in Abhängigkeit von der kumulativen Platindosis, stellten sie neurologische Störungen wie Parästhesien, Schmerzen oder sogar motorische Dysfunktionen von bis zu maximal 36 Monaten Dauer nach abgeschlossener Chemotherapie fest. Persistierende neurologische Symptome blieben bei 17% der Patienten bestehen. In 5% der Fälle beschrieben die Patienten diese Symptome als „severe“ (stark). Bei 21% der Patienten zeigten sich transiente und bei 9% ferner persistierende ototoxische Symptome wie Tinnitus. Die toxische Wirkung der Chemotherapie zeigt sich auch an den Gefäßen. So beklagten 30% der Patienten ein Raynaud-Phänomen während oder nach der Chemotherapie. Retrospektiv ist nicht evaluiert worden, ob Symptome dieser Art oder andere Nebenwirkungen als Konsequenz der Chemotherapie, für die Patienten ohnehin eine nicht notwendige Übertherapie, aufgetreten waren. Es soll jedoch erwähnt werden, dass auf eine gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach einer Behandlung geachtet werden muss [57].

Die Untertherapien bei den Seminompatienten sind durch eine Wait-and-See-Strategie anstatt einer Radiotherapie der retroperitonealen paraaortalen Lymphkno-

ten mit einer Gesamtdosis von 20Gy oder einer adjuvanten Carboplatinmonotherapie gekennzeichnet. Es lässt vermuten, dass hier der Patientenwille ausschlaggebend für die Therapieentscheidung gewesen ist. Angesichts der Nebenwirkungen einer Chemotherapie bzw. einer Bestrahlung wird der Patient in einem frühen Stadium eine Therapie eher ablehnen. Für Patienten mit niedrigem Risiko an einem Rezidiv zu erkranken, d.h. mit einer Primärtumorgröße $< 4\text{cm}$ und ohne Rete-testis-Invasion, kann laut Guidelines eine Surveillance mit regelmäßigen Follow-ups durchgeführt werden [80], sodass die Abweichung von den Leitlinien für Patienten mit einer großen Compliance weniger nachhaltige Folgen hat. Dem Patienten muss jedoch bewusst gemacht werden, dass ohne Therapie das Risiko eines Rezidivs besteht. So untersuchten Duchesne et al. und Horwich et al. das Outcome von 113 Seminompatienten im CS I, welche nach primärer Orchiektomie mit einer Surveillance statt Radiotherapie betreut wurden [47, 68]. Nach einem Follow-Up von fünf Jahren trat in 18% ein Rezidiv auf. Am häufigsten traten die Rezidive an den paraaortalen Lymphknoten innerhalb von drei Jahren nach Ablatio testis auf [68].

In einer Studie kamen Specht et al. zu sehr ähnlichen Ergebnissen der Rezidivrate [126]. Es zeigte sich bei circa 80% der Patienten ein Benefit der Wait-and-See-Strategie, da mögliche Nebenwirkungen wie die Entwicklung peptischer Ulzera oder die Induktion von Sekundärtumoren einer Bestrahlung vermieden werden konnten [61, 64, 68, 123, 126].

Bei den in dieser Studie retrospektiv untersuchten Patienten mit Surveillance-Strategie ist in der Nachsorge, entgegen den Erwartungen der Literatur, kein Rezidiv bekannt. Da Patienten mit einem reinen Seminom später an einem Rezidiv erkranken können als Patienten mit NSKZT [58], müsste zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Nachsorge stattfinden. Allerdings trat bei einem Patienten im Stadium IS mit leitlinientreuer Strahlentherapie von 20Gy ein Rezidiv auf, welches durch Bildgebung diagnostiziert werden konnte. Dies ist mit Aussagen der Literatur vereinbar.

Bei den Übertherapien der Seminompatienten wurde eine Bestrahlung mit 20Gy bzw. Carboplatinmonotherapie anstatt einer Wait-and-See-Strategie empfohlen. Weiterhin wurde eine Bestrahlung mit 30 bzw. 36Gy oder auch Chemotherapien mit 2 bzw. 3 Zyklen PEB empfohlen/durchgeführt, was für das CS I nicht den Leitlinien entspricht. Eine Bestrahlung bzw. Chemotherapien zu empfehlen/durchzuführen, die

in den Leitlinien für die Behandlung des frühen Stadiums gar nicht vorgesehen sind, ist fragwürdig. Bei der Empfehlung der niedergelassenen Urologen wird an dieser Stelle die Kenntnis der Leitlinien in Frage gestellt. Bei der Uniklinik kann man davon ausgehen, dass bei dem jeweiligen Patienten weitere Befunde vorgelegen haben, welche in der Patientenrekrutierung und Datensammlung nicht berücksichtigt wurden, die aber eine derartige Therapie rechtfertigen würden. Die negativen Folgen für den Patienten sind immens. Eine Chemotherapie mit 2 oder 3 Zyklen PEB hat erhebliche Nebenwirkungen: So sind Übelkeit und Erbrechen, Stomatitis, Myelosuppression, Tinnitus, Alopezie, Hyperpigmentation, Raynaud-Symptomatik oder eine interstitielle Pneumonitis keine Seltenheit [44]. Mögliche Nebenwirkungen bei Patienten mit Übertherapie der PEB-Chemotherapien wurden nicht untersucht. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass diese durch eine dem Stadium angemessene Therapie vermeidbar gewesen wären.

Klinisches Stadium IIA, IIB

Bei einem Nichtseminompatienten wurde im klinischen Stadium IIB anstatt der von der European Consensus Conference 2008 vorgegebenen 3 Zyklen PEB Chemotherapie nur 2 Zyklen durchgeführt. Ob hier ein Therapieabbruch von Seiten des Patienten oder ein Fehler der Klinik vorlag, ist nicht bekannt. Es konnte keine Studie gefunden werden, bei der im CS IIB nur 2 anstatt 3 Zyklen PEB durchgeführt wurden. Es lässt sich aber berichten, dass bei einer adäquat durchgeführten Therapie die Heilungsrate im CS IIA, IIB bei circa 98% liegt. Wird jedoch die Wait-and-See-Strategie bevorzugt, besteht ein Rezidivrisiko von 30-50%, das dann bei einem Rückfall eine Chemotherapie mit 3 oder 4 Zyklen PEB erforderlich macht [81]. Als Konsequenz bei einer inadäquaten Therapie mit nur 2 Zyklen PEB ist davon auszugehen, dass für den Patienten ein erhöhtes Risiko besteht, ein Rezidiv zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit liegt hier weit unter den 30-50% der Wait-and-See-Strategie. Jedoch ist auch dann eine Behandlung mit intensiver Therapie notwendig. In der Nachsorge hat sich dies beim Patienten hingegen nicht bestätigt, so dass die Abweichung für den Patienten keine Folgen hatte.

Bei den Seminompatienten im CS IIA, IIB ist die Fehlerquote im Vergleich zu den Nichtseminompatienten im gleichen Stadium höher (siehe Tabelle 31 und 33). Bei einem Patienten im Stadium IIA ist eine Carboplatinmonotherapie durchgeführt wor-

den, welche laut den Leitlinien für das entsprechende Stadium nicht empfohlen wird. Krege et al. zeigten, dass hier eine Strahlentherapie erfolgversprechender ist. Sie untersuchten in einer prospektiven Studie mit 108 Patienten im CS IIA, IIB das Outcome der Carboplatinmonotherapie [82]. Davon erhielten 51 Patienten im CS IIA 3 Zyklen und 57 Patienten im CS IIB 4 Zyklen Carboplatin. Nach einem medianen Follow-up von 28 Monaten trat bei 18 Patienten (17,6%) ein Rezidiv auf, davon bei 14 Patienten nach kompletter und bei fünf Patienten nach partieller Remission. Es gab keinen Unterschied in der Rezidivrate zwischen dem klinischen Stadium IIA und IIB. Die Rezidive traten in der Region der Primärmetastasen auf. Mit einer anschließenden Kombination aus einer auf Cisplatin-basierenden Salvagechemotherapie mit oder ohne chirurgische Intervention lag die Überlebensrate nach einem medianen Follow-up von 28 Monaten bei 99%. Als Schlussfolgerung sehen Krege et al. die Strahlentherapie als Standardtherapie für Seminome im Stadium IIA, IIB [82]. Warum sich bei diesem Patienten für eine Carboplatinmonotherapie entschieden wurde, ist retrospektiv nicht zu eruieren. Dass dies eine mögliche Therapie ist, zeigen Krege et al. Allerdings besteht hier ein hohes Rezidivrisiko.

Die Untertherapien bestanden für einen Seminompatienten im Stadium IIB aus einer Chemotherapie mit nur 2 Zyklen PEB bzw. einer Radioempfehlung mit nur 30Gy. In der Literatur können keine Angaben zur Chemotherapie mit 2 Zyklen PEB gefunden werden. Welche Nebenwirkungen diese Therapie bei dem Patienten hervorrief, wurde nicht untersucht. In der Nachsorge konnte kein Rezidiv diagnostiziert werden, so dass diese Vorgehensweise für den Patienten erstaunlicherweise keine nachhaltige Konsequenz des Outcomes zeigte. Eine prospektive Studie von Classen et al. untersuchte das Outcome von 87 Patienten im CS IIA, IIB nach Strahlentherapie mit einer Gesamtstrahlendosis von 30Gy im CS IIA bzw. 36Gy im CS IIB. Es zeigt sich eine rezidivfreie Überlebensrate nach sechs Jahren von 95,3% im Stadium IIA und 88,9% im Stadium IIB [28]. Bei einer Strahlentherapieempfehlung im CS IIB mit nur 30Gy ist von einer niedrigeren rezidivfreien Überlebensrate als 88,9% auszugehen. Ein solches Vorgehen würde ein hohes Maß an Patientencompliance mit regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen nach sich ziehen. Im Falle eines Rezidivs müsste eine intensivere Therapie erfolgen.

Klinisches Stadium IIC, III

Bei den fortgeschrittenen Stadien des NSKZT ist die Abweichung der Uniklinik vs. Erstmeinung marginal (9,1% vs. 8%) (siehe Tab. 31, Tab. 33). Bei Patienten im Stadium IIIA mit guter Prognose trat bei der Erstmeinung sowie bei der durchgeführten Therapie ein gemeinsamer Fehler im Sinne einer Übertherapie auf. Anstatt der leitlinientreuen 3 Zyklen PEB wurden 4 Zyklen empfohlen bzw. durchgeführt. Über mögliche Ursachen kann hier nur spekuliert werden. Bei den niedergelassenen Urologen ist eher eine Unkenntnis der Leitlinien für das fortgeschrittene Stadium anzunehmen, da sie keine Angaben zu einem späteren Restaging hatten. Während bei der Uniklinik angenommen werden kann, dass ein Restaging bzw. eine nicht vorhandene Regression im klinischen Verlauf einen weiteren Zyklus notwendig machten.

Zahlreiche Studien belegen, dass eine Therapie mit nur 3 Zyklen PEB ein ähnliches Outcome aufweist. Eine Langzeit-Follow-Up-Studie (mittleres Follow-Up 10,1 Jahre) von Saxman et al. an 145 Patienten mit einem prognostisch guten Keimzelltumor zeigt, dass eine Chemotherapie mit 3 Zyklen PEB genauso effektiv und weniger toxisch ist als eine Chemotherapie mit 4 Zyklen PEB [111]. Des Weiteren gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate [76, 111].

De Wit et al. konnten dies in einer Studie mit prognostisch guten Hodentumorpatienten laut IGCCCG-Kriterien bestätigen [35]. Nach Randomisierung erhielten 812 Patienten 3 Zyklen PEB bzw. 3 Zyklen PEB und einen weiteren Zyklus EP (Etoposid/Cisplatin). Mit einer rezidivfreien Überlebensrate nach 2 Jahren von 90,4% für Patienten mit nur 3 Zyklen PEB und 89,4% für Patienten mit 3 Zyklen PEB und einem Zyklus PE ergab sich kein signifikanter Unterschied. Aufgrund der Äquivalenz der Chemotherapien mit einer höheren Lebensqualität und geringeren Toxizität bei nur 3 Zyklen PEB anstatt 3 Zyklen PEB und einem Zyklus PE, erachteten De Wit et al. die geringere Chemotherapiedosis als optimale Therapie für Hodentumorpatienten mit guter Prognose [35].

Bei den Untertherapien der Nichtseminompatienten zeigen sich bei der Erstmeinung und bei der durchgeführten Therapie im Stadium IIIC mit schlechter Prognose ähnliche Fehler. Hier ist eine Chemotherapie mit nur 2 oder 3 Zyklen PEB empfohlen bzw. durchgeführt worden. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit schlechter

Prognose und adäquat durchgeführter Therapie liegt bei nur 48% [81]. Für einen Patienten in gutem Allgemeinzustand wären eine derartige Untertherapie und eine daraus folgende noch geringere 5-Jahres-Überlebensrate nicht zu vertreten. Hingegen wäre für Patienten mit einem klinisch schlechten Allgemeinzustand aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums ein Abbruch der geplanten Therapie gerechtfertigt. Zu diesem Zeitpunkt wären lediglich palliative Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität, jedoch keine radikale Therapie mit dem Ziel auf mögliche Heilung indiziert. In den vorliegenden Fällen ist nicht klar, ob ein Therapieabbruch seitens der Patienten, eine Notwendigkeit im klinischen Verlauf oder ein Fehlurteil der Ärzte vorlag. Für einen Patienten mit nur 3 Zyklen PEB konnte in der Nachsorge ein Rezidiv eruiert werden. Dies macht das erhöhte Risiko eines Rückfalls bei inadäquater Therapie deutlich. Für einen weiteren Patienten konnte keine Nachsorge vollzogen werden. Somit kann keine Aussage über die Konsequenz der Untertherapie getroffen werden. Es ist jedoch von einer hohen Rezidiv-Wahrscheinlichkeit und einer geringeren Überlebensrate auszugehen.

Bei einem weiteren Patienten mit einer leitlinientreuen Therapie von 4 Zyklen PEB im CS IIC mit schlechter Prognose ist in der Nachsorge ein Rezidiv festgestellt worden. In der Literatur wird eine 5-Jahre-progressionsfreie-Überlebensrate von circa 41% angegeben [81]. Dies zeigt, dass es in fortgeschrittenen Stadien häufig zu Rückfällen kommen kann. Demnach ist eine hohe Compliance des Patienten nötig, um regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchzuführen.

Die Erstmeinung hat bei Seminompatienten im Stadium IIC mit intermediärer Prognose eine Chemotherapie mit 3 Zyklen PEB empfohlen. Eine weniger umfangreiche Therapie mit nur 3 anstatt 4 Zyklen PEB lässt ein höheres Rezidivrisiko und eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate vermuten. Als Konsequenz für den Patienten müssen engmaschige Kontrollen erfolgen und im Fall eines Rezidivs eine Salvagetherapie angeschlossen werden. Warum die Erstmeinung dem Patienten eine angemessene Therapie vorenthält, ist fraglich. Hier könnte das Einholen einer Zweitmeinung für den Patienten die optimale Therapie bringen.

Bei einem anderen Seminompatienten im CS IIC mit guter Prognose ist eine Übertherapie mit 4 Zyklen PEB durchgeführt worden. Für den Patienten im Stadium IIC und guter Prognose wurde in der Nachsorge kein Rezidiv diagnostiziert. Allerdings

lässt sich vermuten, dass durch die Einsparung eines Zyklus PEB die Nebenwirkungen reduziert worden wären.

5.9 Zweitmeinung und Zweitmeinungszentren

Unter „Zweitmeinung“ bzw. „Second Opinion“ versteht man das Einholen einer zusätzlichen medizinischen Beurteilung durch einen weiteren Arzt vor Beginn einer geplanten Therapie [109].

Im Jahr 1998 untersuchten Bumm und Siewert in einer Umfrage an 938 Kliniken den Zustand der onkologischen Chirurgie in Deutschland [21]. Ein Ergebnis war, dass die Qualität der onkologischen Chirurgie mit der Klinikgröße korreliert. Dies ist mit der Spezialisierung an Universitätskliniken potentiell zu erklären. Kritisierend stellen Bumm und Siewert fest, dass nur in ca. 57% der Kliniken eine gemeinschaftliche Beurteilung der Befunde zwischen Pathologen und Chirurgen und in nur 30% eine interdisziplinäre Tumorkonferenz mehrerer Fachgebiete stattfindet. Organisierte Tumorboards bzw. Telefon- und Videokonferenzen werden hingegen noch seltener in nur ca. 13% und 6% der Kliniken genutzt. Ein weiteres Ziel der Studie war es, die Qualitätssicherung in der onkologischen Chirurgie durch das Einbeziehen einer Zweitmeinung zu analysieren. So zeigen die Ergebnisse, dass sich vor einer geplanten schwierigen Operation 54% der Krankenhäuser eine Zweitmeinung innerhalb der eigenen Abteilung und 55% von anderen Fachgebieten innerhalb der eigenen Klinik einholen. Circa 30% der Krankenhäuser ziehen externe Tumorzentren und weitere 30% andere chirurgische Kliniken zu Rate. Ungefähr 11% der Kliniken verzichten ganz auf eine Zweitmeinung. Bumm und Siewert mahnen die geringe Bereitschaft kaum spezialisierter Kliniken, d.h. mit einem Anteil der Onkochirurgie unter 50%, sich eine überregionale Zweitmeinung einzuholen, gegenüber einer erhöhten Bereitschaft an spezialisierten Kliniken [21].

Schrader et al. analysierten in ihrer Studie im Hinblick auf die Verbesserung der Versorgungsqualität den Einfluss eines Zweitmeinungssystems auf die Implementierung von Leitlinien in der Praxis [118]. Es existiert eine Möglichkeit des Datenaustausches per Internet, bei dem der ratsuchende Urologe mit dem ZMZ in Kontakt treten kann. Der Urologe gibt die primären klinischen, radiologischen und pathohistologischen Befunde sowie seinen Therapievorschlag nach Registrierung in das Onlinesystem

ein und versendet diese an das ZMZ. Die Ärzte des ZMZ beurteilen die vorliegenden Daten, geben eine Therapieempfehlung und senden diese an den anfragenden Urologen zurück. In der prospektiven Studie sind 642 Zweitmeinungsanfragen gestellt und ausgewertet worden (im Zeitraum von Februar 2006 bis September 2008). Eine Abweichung zwischen dem Therapievorschlag des anfragenden Urologen und des ZMZ liegt in 32,3% der Fälle vor. Für Nichtseminompatienten ist eine signifikant höhere Diskrepanz als für Patienten mit reinem Seminom festzustellen. Es zeigt sich eine steigende Tendenz der Abweichung bei fortschreitenden Tumorstadien. Circa jede sechste Zweitmeinung empfiehlt eine relevante Änderung der Therapie. Schlussfolgernd stellen Schrader et al. fest, dass Leitlinien für die Diagnostik und Therapie von Keimzelltumoren nur sporadisch Anwendung finden und in ihrer Umsetzung durch ein ZMZ unterstützt werden sollten [118].

Im Vergleich zur Studie von Schrader et al. zeigt sich auch in der vorliegenden Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen Erstmeinung bzw. durchgeführter Therapie und Zweitmeinung in Abhängigkeit von der Tumorart. Entgegen den Ergebnissen von Schrader et al. liegt jedoch eine höheren Diskrepanz bei Seminomen vor. Eine Abhängigkeit vom Tumorstadium besteht nicht. Diese konnten auch Schrader et al. nicht nachweisen, sie erkannten lediglich eine Tendenz. Allerdings zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung gegenüber deren Ergebnissen eine steigende Tendenz der Abweichung in kleineren Tumorstadien. Auch wenn im Vergleich zur Studie von Schrader et al. die Diskrepanz der Leitlinienabweichung zwischen 18,8% bei der Erstmeinung, 24,8% bei der durchgeführten Therapie vs. 32,3% des Therapievorschlages des anfragenden Urologen bei Schrader et al. stark schwankt, wird das Einholen einer Zweitmeinung empfohlen. Denn für jeden Patienten, bei dem eine Optimierung der Therapie möglich ist, hätte die Anfrage der Zweitmeinung einen positiven Effekt. Abbildung 7 zeigt, wie die Kommunikation zwischen den Urologen mit dem ZMZ organisiert werden kann [116]. In der Regel nimmt der Urologe erst nach stattgefundener Primärtherapie, der Orchiektomie, und dem Staging (☼) Kontakt mit dem ZMZ auf. Die Ausnahme sind Therapieabsprachen bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium, bei denen erst eine neoadjuvante Therapie empfohlen wird. Wichtig ist, dass der Urologe die Daten vollständig und korrekt bei der Onlineanfrage eingibt. Innerhalb von 48 Stunden erhält er dann eine Therapieempfehlung des ZMZ.

Grundsätzlich ist es jedoch möglich, sich in allen Stadien der Behandlung an das Zweitmeinungszentrum zu wenden und Anfragen zu stellen.

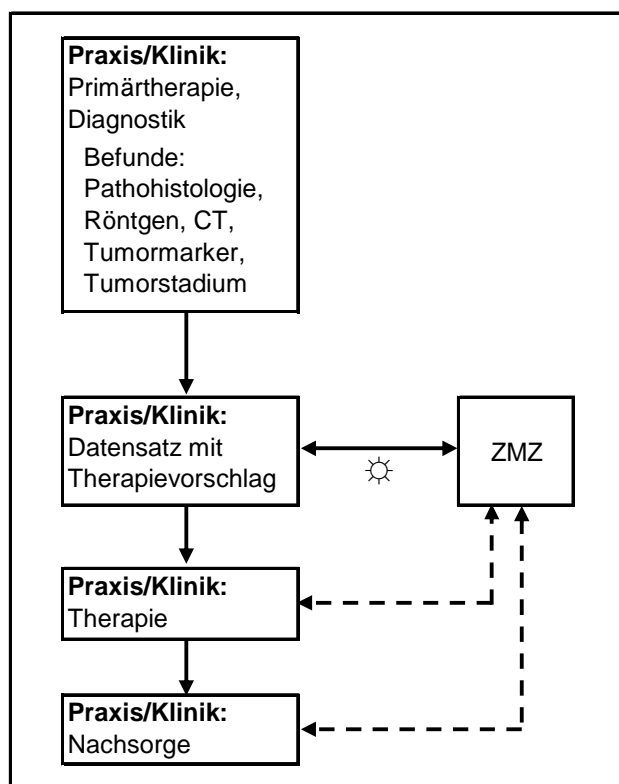


Abbildung 7 Prozess der Anfrage an ein Zweitmeinungszentrum [116]

5.9.1 Mögliche Probleme und Lösungsansätze einer Onlinezweitmeinung

Die ärztliche Tätigkeit unterliegt unabwendbar der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datenschutz. Möchte ein Ratsuchender eine Anfrage an das ZMZ stellen, so müsste dieser zuerst von der Schweigepflicht durch den Patienten entbunden werden. Da das einen zusätzlichen Aufwand der ärztlichen Tätigkeit bedeutet, wäre folgender Lösungsansatz denkbar: Stellt der Urologe eine online-Anfrage an das ZMZ, muss dies über eine gesicherte und verschlüsselte Netzwerkverbindung erfolgen. Vor der Anfrage wird der Patientennamen anonymisiert. Die Zuordnung zur anonymen Bezeichnung ist ausschließlich dem behandelnden Urologen bekannt. So gibt das ZMZ anhand der ihnen vorliegenden Daten eine Therapieempfehlung in Verbindung mit der anonymen Bezeichnung ab und der Urologe kann diese Empfehlung wiederum dem jeweiligen Patienten zuordnen. Trotz dieses Verfahrens ist es sinn-

voll, den Patienten über die Anfrage an das ZMZ in Kenntnis zu setzen. So bekommt er zudem das Gefühl, dass das bestmögliche getan wird um ihm zu helfen.

Eine starre und unflexible Datenmaske kann dazu führen, dass sie Therapieempfehlung relevante Informationen, z.B. auf Grund seltener Vorkommnisse, in der Eingabe keine Berücksichtigung finden. Wird die Zweitmeinung online eingeholt, muss dem Anfragenden genügend Spielraum für notwendige Zusatzinformationen, die die Empfehlung beeinflussen können, gewährt werden, auch wenn dadurch ein höherer Aufwand bei der Erstellung der Empfehlung im ZMZ zu erwarten ist. So können z.B. Begleiterkrankungen wie Angina Pectoris oder Herzinfarkte in der Anamnese die Therapieempfehlung nachhaltig beeinflussen. Zudem muss dem anfragenden Urologen ermöglicht werden, die bereits eingepflegten Patientendaten, z.B. nach Vorliegen eines weiteren Befundes, anzupassen und zu erweitern, um eine aktuelle Empfehlung des ZMZ zu erhalten.

Weiterhin sollte außerhalb dieser Arbeit geprüft werden inwieweit die Online-Eingabe durch ein mit Fachkräften besetztes Call-Center begleitet oder ergänzt werden kann, um Fehler bei der Eingabe zu vermeiden bzw. die Vollständigkeit der Daten zu gewährleisten. Interviews mit anschließender Diskussion per Telefon- oder Videokonferenz könnten die Online-Eingabe vollständig ersetzen, wären jedoch ohne momentan den Mehrwert bewerten zu können, weitaus aufwendiger.

5.10 Studien anderer Tumorentitäten in der Diagnostik

Gegenstand weiterer Studien mit anderen Tumorentitäten ist es, die Notwendigkeit einer Zweitmeinung zu analysieren.

Santoso et al. untersuchten in einer Studie 720 gynäkologische Gewebeproben (aus Vulva, Uterus, Zervix, Vagina und Ovar), bei denen die Diagnose durch einen externen Pathologen gestellt wurde [110]. Die zweite Untersuchung fand durch einen auf die Gynäkologie spezialisierten Pathologen statt. In 601 Proben (84%) konnte keine Abweichung zur ersten Diagnose festgestellt werden. In 104 Fällen (14%) wurden kleine und in 15 Fällen (2%) große Diskrepanzen analysiert. Nach Überprüfung der 15 Fälle wurden im Verlauf sechs geplante Operationen widerrufen, zwei im operativen Vorgehen modifiziert und in einem Fall eine zusätzliche adjuvante Strahlentherapie durchgeführt. Bei einer Patientin wurde die Chemotherapie geändert und bei

fünf Patientinnen widerrufen. Als Fazit zogen Santoso et al., dass eine zweite Begutachtung des Gewebes beachtliche Diskrepanzen der Diagnosen enthüllt. Zwar entstehen dabei sehr hohe Kosten, doch für den Patienten zeigt sich eine Verbesserung der Lebensqualität durch die richtige Wahl der individuellen Therapie [110].

Coblentz et al. untersuchten in einer Studie bei Patienten mit Blasenkrebs, welche Auswirkungen eine Zweitmeinung auf die Therapie hat [30]. Dazu wurde das Gewebe von 97 Patienten, welches durch Biopsie oder in einer transurethralen Resektion (TUR) entnommen wurde (Anzahl des Gewebematerials: 131, Mittel: 1,35, Reichweite: 1-10), durch einen zweiten Pathologen untersucht. Die Diagnosen der erst untersuchenden Pathologen stammten aus 30 kommunalen Krankenhäusern und vier Akademischen Zentren. Als Ergebnis der Zweitmeinung zeigten 24 der 131 Proben (18%) eine signifikante Diskrepanz der Diagnose, des Stadiums, des Gradings oder der Histologie. Davon war in vier Fällen die Neoplasie nicht urothelialen Ursprungs. Bei drei Untersuchungen musste ein Upstaging und bei acht ein Downstaging vorgenommen werden. Bei zwei Proben konnte ein initial diagnostiziertes Carcinoma in situ nicht bestätigt werden. In fünf Fällen musste das Stadium korrigiert werden. Bei einer weiteren Probe konnte das muskelinvasive Karzinom nicht bestätigt werden. Stattdessen wurde eine Metaplasie diagnostiziert. In einer weiteren Probe musste das Tumorigradung stark geändert werden. Als Resultat konnte in fünf Fällen eine radikale Zystektomie abgewendet werden, wohingegen fünf TUR aufgrund eines inadäquaten Stagings empfohlen wurden. Bei einem Patienten wurde nach der Zweitdiagnose anlässlich einer muskulären Invasion, entgegen der geplanten Kontroll-TUR, eine sofortige Zystektomie durchgeführt. Abschließend untersuchten Coblentz et al. die finanziellen Auswirkungen. Trotz der zusätzlichen Kosten für die Erhebung der Zweitmeinung errechnete sich eine Nettoeinsparung von insgesamt circa 86.000 USD, d.h. circa 658 USD pro TUR. Als Schlussfolgerung zogen Coblentz et al., dass eine Zweitmeinung vor initialer Therapie die klinische Entscheidungsfindung signifikant verbessert und die Gesamtausgaben für Patienten mit der Diagnose Blasenkarzinom reduzieren kann [30].

Beide Studien kamen zu dem Ergebnis einer eindeutigen Diskrepanz von Erstdiagnose und Zweitmeinung. Dies zeigt, dass eine Zweitmeinung nicht nur für die richtige Therapieentscheidung wichtig ist, sondern bereits bei der Diagnostik eingeholt wer-

den muss. Coblenz et al. präsentierten zudem eine deutliche Kosteneinsparung durch die Umsetzung der Zweitmeinung aufgrund z.B. nicht durchgeführter Operationen. In unserer Studie zeigen sich auch Diskrepanzen von Erstmeinung bzw. durchgeführter Therapie im Vergleich zur Zweitmeinung/Leitlinien. Der finanzielle Nutzen wurde in dieser Studie nicht untersucht. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass bei einer optimalen Therapieplanung und Durchführung Kosten eingespart werden. So profitiert nicht nur der Patient von einer auf ihn zugeschnittenen Therapie, sondern auch das Gesundheitssystem durch Vermeidung unnötiger Untersuchungen und evtl. Doppeltherapien, aufgrund vorangegangener „falscher“ Therapien.

5.11 Fazit

Die Qualitätssicherung ist in unserem Gesundheitssystem von hoher Relevanz. Um dies zu gewährleisten, ist im klinischen Alltag eine Kenntnis und die konsequente Anwendung der Leitlinien, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachgebiete und das zu Rate ziehen einer Zweitmeinung von großer Bedeutung.

Die vorgestellten Studien untermauern die positiven Effekte einer Zweitmeinung und bestätigen somit die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Unsere Untersuchung bringt zwar keine signifikanten Ergebnisse hervor, jedoch sehen wir deutliche Tendenzen in den Abweichungen. Daher kommen wir zu dem Ergebnis, dass die Berücksichtigung einer Zweitmeinung die Therapie und damit die Lebensqualität des Patienten erheblich positiv beeinflussen kann. Für das Gesundheitssystem ist eine Kostenreduzierung zu erwarten, da unnötige Therapien vermieden und notwendige gezielter durchgeführt werden. Weiterhin kann eine Zweitmeinung dazu beitragen, die Implementierung von Leitlinien und damit die Versorgungsqualität zu steigern.

6 Zusammenfassung

Der Anteil der Keimzelltumoren an den gesamten soliden männlichen Malignomen ist mit 1-2% gering, jedoch bei Männern in der zweiten bis vierten Lebensdekade die häufigste Tumorentität. Es zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz mit einer derzeitigen Erkrankungsrate von 11,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner/Jahr in Deutschland. Aufgrund der technischen Möglichkeiten in der Diagnostik, inter- und multiinterdisziplinärer Zusammenarbeit sowie evidenzbasierter Therapiestrategien ist die Mortalitätsrate seit Einführung der auf Cisplatin-basierenden Chemotherapie immer weiter gesunken. Jedoch ist nicht nur in Deutschland die tatsächliche Mortalität gegenüber der bei adäquater Umsetzung des Therapiestandards zu erwartende Mortalität deutlich höher. Als Ursache wird eine nicht optimale Versorgungsqualität gesehen. Vor allem werden evidenzbasierte Leitlinien in der Therapie nicht berücksichtigt. Über die Gründe kann nur spekuliert werden. Eine Zweitmeinung kann hier die Implementierung von Leitlinien verbessern.

In der vorliegenden Arbeit sind retrospektiv 133 Patienten, die in der Charité Universitätsmedizin Benjamin Franklin im Zeitraum von Januar 1997 bis Dezember 2006 therapiert wurden, analysiert worden. Dazu wurden die klinischen Befunde in eine Onlinedatenbank eingetragen und die zusammengefassten Daten mit der Bitte um eine Therapieempfehlung an niedergelassene Urologen geschickt. Parallel gab ein Zweitmeinungszentrum bezüglich der vorliegenden Befunde eine leitlinientreue Therapieempfehlung ab. Weiterhin wurde die beim Patienten am Krankenhaus Benjamin Franklin durchgeführte Therapie in die Onlinedatenbank eingetragen. Abschließend wurde die Therapieempfehlung des niedergelassenen Urologen bzw. die durchgeführte Therapie mit der Zweitmeinung verglichen. Ziel war es, die Abweichung des Therapievorschlags von niedergelassenen Urologen als Primärversorger (Erstmeinung) und die durchgeführte Therapie an der Charité im Vergleich zur leitlinientreuen Therapieempfehlung einer Zweitmeinung zu untersuchen.

Die Erstmeinung zeigt in 25 von 133 Fällen (18,8%) und die durchgeführte Therapie in 33 von 133 Fällen (24,8%) eine Abweichung von der Zweitmeinung. Es besteht eine statistische Signifikanz in Abhängigkeit von der Tumorart mit einer höheren Diskrepanz für Seminome. Eine signifikante Abhängigkeit vom Tumorstadium kann nicht

bestätigt werden. Es zeigt sich jedoch eine steigende Tendenz der Abweichung in kleineren Tumorstadien.

Nur die alleinige Publikation von Leitlinien kann keine optimale Versorgungsqualität erreichen wie die Über- und Untertherapien bestätigen. In 8,3% der Fälle (11 von 133) ist die Erstmeinung und in 9,8% der Fälle (13 von 133) die durchgeführte Therapie im Vergleich zur Zweitmeinung umfangreicher. Eine leitlinientreue Therapie durch den Rat einer Zweitmeinung hätte für die Patienten weniger Chemotherapien bzw. Bestrahlungen bedeutet. Damit verbunden ist eine bessere Lebensqualität aufgrund geringerer Nebenwirkungen. Im umgekehrten Fall einer Untertherapie in 10,5% der Fälle (14 von 133) bei der Erstmeinung und 15,0% der Fälle (20 von 133) bei der durchgeführten Therapie, muss im weiteren Verlauf mit einem Rezidiv gerechnet werden.

Ein einheitlicher Fehler der Therapieabweichungen lässt sich in der vorliegenden Arbeit nicht eruieren. Die Tendenz, dass eher frühe Tumorstadien eine Unsicherheit der Behandelnden hervorrufen, zeigt, dass bereits hier das Einholen einer Zweitmeinung sinnvoll ist. In höheren Stadien werden die Leitlinien zwar sicherer angewandt, jedoch hat eine Abweichung im fortgeschrittenen Stadium eine größere Konsequenz für den einzelnen Patienten. Deswegen ist eine Zweitmeinung auch hier von großer Bedeutung.

Dargestellte weitere Studien an Hodentumoren sowie anderer Tumorentitäten unterstützen zudem die Annahme, dass durch die Einholung einer Zweitmeinung die Implementierung von Leitlinien und somit eine Verbesserung der Versorgungsqualität sowie eine damit assoziierte Abnahme der Exzessmortalität erreicht werden kann.

Literaturverzeichnis

- [1] **Adami HO, Bergstrom R, Mohner M, et al.** Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer* 1994;59:33-8.
- [2] **Albers P, Dieckmann KP.** Hodentumoren: Diagnostik und Therapie des Primärtumors. *Onkologe* 1998;4:487-93.
- [3] **Albers P, Dommer K, Müller SC.** Hodentumoren. Todesfälle und Rezidive nach inadäquater Therapie. *Urologe A* 1998;37:625-8.
- [4] **Albers P, Siener R, Kliesch S, et al.** Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1505-12.
- [5] **Albers P, Siener R, Krege S, et al.** One course of adjuvant PEB versus retroperitoneal lymph node dissection in patients with stage I non-seminomatous germ-cell tumors (NSGCT): Results of the German Prospective Multicenter Trial (Association of Urological Oncology [AUO]/German Testicular Cancer Study Group [GTCSG] Trial 01-94. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting-Edition) 2006;24:4512.
- [6] **Aristizabal S, Davis JR, Miller RC, et al.** Bilateral primary germ cell testicular tumors: report of four cases and review of the literature. *Cancer* 1978;42:591-7.
- [7] **Baade P, Carriere P, Fritschi L.** Trends in testicular germ cell cancer incidence in Australia. *Cancer Causes Control* 2008;19:1043-9.
- [8] **Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al.** LH. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1170-6.
- [9] **Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al.** Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994;152:424-7.
- [10] **Bassetto MA, Pasini F, Franceschi T, et al.** Extragonadal germ cell tumor: a clinical study. *Anticancer Res* 1995;15:2751-4.

-
- [11] **Becker N, Wahrendorf J.** Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. 3 ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1998.
- [12] **Beishon M.** A second opinion, because there's no second chance. *Cancer World* 2007;14-9.
- [13] **Bergstrom R, Adami HO, Mohner M, et al.** Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:727-33.
- [14] **Black RJ, Bray F, Ferlay J, et al.** Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-107.
- [15] **Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, et al.** Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2923-32.
- [16] **Bokemeyer C, Beyer J, Heidenreich A.** Behandlung von Patienten mit metastasierten Hodentumoren. *Dtsch Arztebl* 2005;102:3271-5.
- [17] **Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al.** Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1864-73.
- [18] **Bokemeyer C, Schmoll HJ, Schoffski P, et al.** Bilateral testicular tumours: prevalence and clinical implications. *Eur J Cancer* 1993;29A:874-6.
- [19] **Bray F, Richiardi L, Ekblom A, et al.** Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006;118:3099-111.
- [20] **Buetow SA.** Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev* 1995;17:433-49.
- [21] **Bumm R, Siewert JR.** Die Situation der onkologischen Chirurgie in Deutschland 1998: Aktuelle Umfrageergebnisse. [The situation of oncological surgery in Germany in 1998: results of a current survey]. *Chirurg* 1999;70:400-6.

- [22] **Bundesamt S.** Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de>; 2004.
- [23] **Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung.** Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. Dtsch Ärztebl 1997;94:A-2154-5.
- [24] **Cabana MD, Rand CS, Powe NR.** Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999;282:1458-65.
- [25] **Casella R, Rochlitz C, Sauter G, et al.** Der "ausgebrannte" Hodentumor: eine seltene Erscheinungsform der Keimzellneoplasien. ["Burned out" testicular tumor: a rare form of germ cell neoplasias]. Schweiz Med Wochenschr 1999;129:235-40.
- [26] **Cavalli F, Monfardini S, Pizzocaro G.** Report on the International Workshop on Staging and Treatment of Testicular Cancer. Eur J Cancer 1980;16:1367-72.
- [27] **Classen J, Dieckmann KP, Loy V, et al.** Die testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN). Indikation zur Strahlentherapie? [Testicular intraepithelial neoplasms (TIN). An indication for radiotherapy?]. Strahlenther Onkol 1998;174:173-7.
- [28] **Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al.** Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol 2003;21:1101-6.
- [29] **Clemm C, Bokemeyer C.** Therapie des fortgeschrittenen Seminoms. Onkologe 1998;4:524-31.
- [30] **Coblentz TR, Mills SE, Theodorescu D.** Impact of second opinion pathology in the definitive management of patients with bladder carcinoma. Cancer 2001;91:1284-90.
- [31] **Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al.** Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary

- Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:839-46.
- [32] **Collins DH, Pugh RC.** Classification and Frequency of Testicular Tumours. *Br J Urol* 1964;36:SUPPL:1-11.
- [33] **Curling TB.** Practical treatise on the disease of the testis and of the spermatic cord and scrotum. Philadelphia; 1856.
- [34] **De Takats PG, Jones SR, Penn R, et al.** Alpha-foetoprotein heterogeneity: what is its value in managing patients with germ cell tumours? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8:323-6.
- [35] **De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al.** Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001;19:1629-40.
- [36] **Dexeus FH, Logothetis CJ, Chong C, et al.** Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. *J Urol* 1988;140:80-4.
- [37] **Dieckmann KP.** Die kontralaterale Biopsie beim Hodentumor. Ein Plädoyer dafür. *Urologe A* 2000;39:260-6.
- [38] **Dieckmann KP, Boeckmann W, Brosig W, et al.** Bilateral testicular germ cell tumors. Report of nine cases and review of the literature. *Cancer* 1986;57:1254-8.
- [39] **Dieckmann KP, Claßen J, Loy V.** Präkanzerose der Hodentumoren: Testikuläre intraepitheliale Neoplasie. *Dtsch Ärztebl* 2005;45:3106-9.
- [40] **Dieckmann KP, Loy V, Buttner P.** Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1993;71:340-5.
- [41] **Dieckmann KP, Pichlmeier U.** Epidemiologie testikulärer Keimzelltumoren. *Onkologe* 2003;9:943-54.

- [42] **Dieckmann KP, Pichlmeier U.** The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer* 1997;80:1954-60.
- [43] **Dieckmann KP, Skakkebaek NE.** Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 1999;83:815-22.
- [44] **Doehn C, Büttner H, Fornara P, et al.** Zentralnervöse Nebenwirkungen unter Polychemotherapie mit einem Hodentumor. [Central Nervous Events Related to Chemotherapy in Patients with a Germ-Cell Tumor]. *Aktuel Urol* 2000;31:271-82.
- [45] **Donohue JP, Leibovitch I, Foster RS.** Integration of surgery and systematic therapy: results and principles of integration. *Semin Urol Oncol* 1998;16:65-71.
- [46] **Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al.** Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993;149:237-43.
- [47] **Duchesne GM, Horwich A, Dearnaley DP, et al.** Orchidectomy alone for stage I seminoma of the testis. *Cancer* 1990;65:1115-8.
- [48] **Dueland S, Stenwig AE, Heilo A, et al.** Treatment and outcome of patients with extragonadal germ cell tumours--the Norwegian Radium Hospital's experience 1979-94. *Br J Cancer* 1998;77:329-35.
- [49] **Einhorn LH.** Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 1981;41:3275-80.
- [50] **Einhorn LH, Donohue JP.** Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J Urol* 1977;117:65-9.
- [51] **Einhorn LH, Williams SD, Troner M, et al.** The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. *N Engl J Med* 1981;305:727-31.
- [52] **Elert A, Olbert P, Hegele A, et al.** Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin. *Eur Urol* 2002;41:290-3.

- [53] **Farquhar CM, Kofa EW, Slutsky JR.** Clinician`s attitudes to clinical practice guidelines: a systematic review. *MJA* 2002;177:502-6.
- [54] **Ferrier BM, Woodward CA, Cohen M, et al.** Clinical practice guidelines. New-to-practice family physicians' attitudes. *Can Fam Physician* 1996;42:463-8.
- [55] **Forman D, Moller H.** Testicular cancer. *Cancer Surv* 1994;19-20:323-41.
- [56] **Forman D, Oliver RT, Brett AR, et al.** Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class 1 sib-pair analysis. *Br J Cancer* 1992;65:255-62.
- [57] **Fossa SD, De Wit R, Roberts JT, et al.** Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol* 2003;21:1107-18.
- [58] **Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al.** Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1146-54.
- [59] **Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, et al.** Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer* 2005;116:331-9.
- [60] **Günter B, Unger G, Wegner G.** Epidemiologie von Hodentumoren in Niedersachsen und Bremen. *TZH-Schriftenreihe*; 1996.
- [61] **Hamilton CR, Horwich A, Bliss JM, et al.** Gastrointestinal morbidity of adjuvant radiotherapy in stage I malignant teratoma of the testis. *Radiother Oncol* 1987;10:85-90.
- [62] **Harding MJ, Paul J, Gillis CR, et al.** Management of malignant teratoma: does referral to a specialist unit matter? *Lancet* 1993;341:999-1002.
- [63] **Hartmann M, Pottek T, Bussar-Maatz R, et al.** Elevated human chorionic gonadotropin concentrations in the testicular vein and in peripheral venous

- blood in seminoma patients. An analysis of various parameters. *Eur Urol* 1997;31:408-13.
- [64] **Hay JH, Duncan W, Kerr GR.** Subsequent malignancies in patients irradiated for testicular tumours. *Br J Radiol* 1984;57:597-602.
- [65] **Heidenreich A, Bokemeyer C, Souchon R.** Stadienspezifische Therapie testikulärer Keimzelltumoren. [Stage-specific treatment for testicular germ cell tumours]. *Urologe A* 2009;48:377-85.
- [66] **Henderson BE, Benton B, Jing J, et al.** Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer* 1979;23:598-602.
- [67] **Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, et al.** Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol* 2005;16:863-8.
- [68] **Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, et al.** Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992;65:775-8.
- [69] **Horwich A, Shipley J, Huddart R.** Testicular germ-cell cancer. *Lancet* 2006;367:754-65.
- [70] **Howard GC, Clarke K, Elia MH, et al.** A Scottish national mortality study assessing cause of death, quality of and variation in management of patients with testicular non-seminomatous germ-cell tumours. The Scottish Radiological Society and the Scottish Standing Committee of the Royal College of Radiologists. *Br J Cancer* 1995;72:1307-11.
- [71] **Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P.** Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003;170:5-11.
- [72] **International Germ Cell Consensus Classification Group (IGCCCG).** The International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
- [73] **Jäger N, Vahlensieck W.** Todesursachen beim malignen Keimzelltumor. *Urologe A* 1991;30:39.

- [74] **Jensen OM, Esteve J, Moller H, et al.** Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990;26:1167-256.
- [75] **Kliesch S.** Diagnostik und Primärtherapie des Hodentumors. *Urologe A* 2004;43:1494-9.
- [76] **Kollmannsberger C, Bokemeyer C.** Therapie von metastasierten Keimzelltumoren bei Patienten mit good-prognosis-Kriterien. *Onkologe* 2003;9:980-4.
- [77] **Kratzik C, Aiginger P, Kuber W, et al.** Risk factors for bilateral testicular germ cell tumors. Does heredity play a role? *Cancer* 1991;68:916-21.
- [78] **Krege S.** Modellprojekt Qualitätssicherung. Zweitmeinungszentren beim Hodentumor. *Onkologe* 2006;12:373-6.
- [79] **Krege S, Albers P, Schmidberger H.** Behandlung von nicht und mäßig metastasierten Hodentumoren. *Dtsch Ärztebl* 2005;46:3191-4.
- [80] **Krege S, Beyer J, Souchon R, et al.** 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;53:478-96.
- [81] **Krege S, Beyer J, Souchon R, et al.** 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 II. *Eur Urol* 2008;53:497-513.
- [82] **Krege S, Boergermann C, Baschek R, et al.** Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol* 2006;17:276-80.
- [83] **Lenfant C.** Shattuck lecture-clinical research to clinical practice-lost in translation? *N Engl J Med* 2003;349:868-74.
- [84] **Leroy X, Rigot JM, Aubert S, et al.** Value of frozen section examination for the management of nonpalpable incidental testicular tumors. *Eur Urol* 2003;44:458-60.

- [85] **Lohr KN.** Medicare: A strategy for quality assurance. Washington DC: Vol I; 1990.
- [86] **Looijenga LH, Oosterhuis JW.** Pathogenesis of testicular germ cell tumours. *Rev Reprod* 1999;4:90-100.
- [87] **Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al.** Single versus Sequential High-Dose Chemotherapy in Patients with Relapse or Refractory Germ Cell Tumors: A Prospective Randomized Multicenter Trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24 (Supl):(abstract no. 4511).
- [88] **Loy V, Dieckmann KP.** Carcinoma in situ of the testis: intratubular germ cell neoplasia or testicular intraepithelial neoplasia? *Hum Pathol* 1990;21:457-8.
- [89] **Maroto P, Garcia del Muro X, Aparicio J, et al.** Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005;16:1915-20.
- [90] **Martinez Portillo FJ, Fernandez Arancibia MI, Junemann KP, et al.** [Frequency and cause of death in patients with testicular germinal tumors at our center: retrospective analysis]. *Arch Esp Urol* 2002;55:153-63.
- [91] **Miller K, Weißbach L, Dieckmann KP, et al.** Leitlinien zur Diagnostik von Hodentumoren. *Urologe A* 1999;38:73-82.
- [92] **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;7:264-74.
- [93] **Mostofi FK.** Proceedings: Testicular tumors. Epidemiologic, etiologic, and pathologic features. *Cancer* 1973;32:1186-201.
- [94] **Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al.** Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 2000;18:1173-80.
- [95] **Myrup C, Westergaard T, Schnack T, et al.** Testicular cancer risk in first- and second-generation immigrants to Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:41-7.

- [96] **National Registry of Myocardial Infarction.** NMRI 4 quarterly data report 2002. South San Francisco, Calif.: Genentech, 2002.
- [97] **Nichols CR.** Testicular cancer. *Curr Probl Cancer* 1998;22:187-274.
- [98] **O'Connor GT, Quinton HB, Traven ND, et al.** Geographic variation in the treatment of acute myocardial infarction: the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1999;281:627-33.
- [99] **Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, et al.** Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003;21:3310-7.
- [100] **Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al.** Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:293-300.
- [101] **Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, et al.** Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1391-5.
- [102] **Parkin DM, Shanmugarathnam K, Sobin L, et al.** Histological groups for comparative studies. Lyon: IARC; 1998.
- [103] **Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, et al.** Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol* 1991;146:1291-4.
- [104] **Prener A, Engholm G, Jensen OM.** Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. *Epidemiology* 1996;7:14-9.
- [105] **Prener A, Hsieh CC, Engholm G, et al.** Birth order and risk of testicular cancer. *Cancer Causes Control* 1992;3:265-72.
- [106] **Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, et al.** International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer* 2005;115:822-7.
- [107] **Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al.** Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992;10:1762-8.

- [108] **Robert-Koch-Institut.** Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 6. überarbeitete Auflage Berlin 2008.
- [109] **Röher HD, Schulte KM.** Zweitmeinung - "Second Opinion". Fiktiver Nutzen oder Beitrag zur Qualitätssicherung? *Visceralchirurgie* 2001;36:1-5.
- [110] **Santoso JT, Coleman RL, Voet RL, et al.** Pathology slide review in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 1998;91:730-4.
- [111] **Saxman SB, Finch D, Gonin R, et al.** Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998;16:702-6.
- [112] **Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al.** European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377-99.
- [113] **Schneider EC, Leape LL, Weissman JS, et al.** Racial differences in cardiac revascularization rates: does "overuse" explain higher rates among white patients? *Ann Intern Med* 2001;135:328-37.
- [114] **Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, et al.** Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002;13:121-4.
- [115] **Schrader AJ, Ohlmann CH, Rossmannith S, et al.** Impact of evidence-based interdisciplinary guidelines on testis cancer management. *Cancer* 2006;106:313-9.
- [116] **Schrader M, Hartmann M, Krege S, et al.** Testikuläre Keimzelltumoren. Beeinflussen Zweitmeinungszentren die Versorgungsqualität? [Testicular germ cell cancer : interdependence between guidelines and a second-opinion system]. *Urologe A* 2009;48:393-8.
- [117] **Schrader M, Hartmann M, Krege S, et al.** "Zweitmeinungszentren". Ansatz zur Verbesserung der Versorgungsqualität bei Hodentumoren. ["Second opin-

- ion centers". Approach for improving the quality of treatment for testicular tumors]. *Urologe A* 2006;45:493-4.
- [118] **Schrader M, Weissbach L, Hartmann M, et al.** Burden or Relief: Do Second-Opinion Centers Influence the Quality of Care Delivered to Patients with Testicular Germ Cell Cancer? *Eur Urol* 2009.
- [119] **Schrader M, Weißbach L, Miller K.** Therapie von Hodentumoren. Illusion oder Realität - ändern Leitlinien die Versorgungsergebnisse? *Dtsch Ärztebl* 2004;39:2612-8.
- [120] **Schrader M, Weissbach L, Weikert S, et al.** Paper tigers-do clinical guidelines improve health care quality in patients with testicular germ cell tumors in Germany? *Health Policy* 2006;75:338-46.
- [121] **Sheynkin YR, Sukkarieh T, Lipke M, et al.** Management of nonpalpable testicular tumors. *Urology* 2004;63:1163-7.
- [122] **Skakkebaek NE.** Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 1972;2:516-7.
- [123] **Smith PG, Doll R.** Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with x rays. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:449-60.
- [124] **Sokal M, Peckham MJ, Hendry WF.** Bilateral germ cell tumours of the testis. *Br J Urol* 1980;52:158-62.
- [125] **Souchon R, Krege S, Schmoll HJ.** Qualitätssicherung in der Therapie von Hodentumoren. *Onkologe* 2003;9:928-36.
- [126] **Specht L, Von Der Maase H, Jacobsen GK & the DATEC Study Group.** Prognostic factors for relapse in seminoma stage I treated with orchiectomy alone. *Eur J Cancer* 1991;Abstract Supp 2:108.
- [127] **Stone JM, Cruickshank DG, Sandeman TF, et al.** Laterality, maldescent, trauma and other clinical factors in the epidemiology of testis cancer in Victoria, Australia. *Br J Cancer* 1991;64:132-8.

- [128] **Strader CH, Weiss NS, Daling JR, et al.** Cryptorchism, orchiopexy, and the risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 1988;127:1013-8.
- [129] **Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, et al.** Risk factors for testicular cancer: a case-control study in twins. *Br J Cancer* 1999;80:1098-102.
- [130] **Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG.** Prenatal and familial associations of testicular cancer. *Br J Cancer* 1987;55:571-7.
- [131] **Tollerud DJ, Blattner WA, Fraser MC, et al.** Familial testicular cancer and urogenital developmental anomalies. *Cancer* 1985;55:1849-54.
- [132] **Vaena DA, Abonour R, Einhorn LH.** Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003;21:4100-4.
- [133] **Van De Gaer P, Verstraete H, De Wever I, Oyen R.** [Primary retroperitoneal extragonadal germ cell tumor]. *J Belge Radiol* 1998;81:221-2.
- [134] **Von Der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, et al.** Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1398-401.
- [135] **Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al.** Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol* 1995;13:2255-62.
- [136] **Ware SM, Heyman J, Al-Askari S, et al.** Bilateral testicular germ cell malignancy. *Urology* 1982;19:366-72.
- [137] **Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, et al.** RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000;37:582-94.
- [138] **Wikipedia.** http://de.wikipedia.org/wiki/Retrospektive_Studie. 2011.
- [139] **Winter E, Kliesch S, Souchon R, et al.** Diagnostik des Hodentumors. *Dtsch Arztebl* 2005;44:3021-5.

- [140] **Wittekind C, Loy V.** Pathologie und pathomorphologische Diagnostik von Hodentumoren. *Onkologie* 1998;4:476-86.
- [141] **Wittekind C, Loy V.** Pathologie und pathomorphologische Diagnostik von Keimzelltumoren des Hodens. [Pathology and pathomorphologic diagnosis of germ cell tumors of the testis]. *Pathologe* 2001;22:316-25.
- [142] **World Health Organization.** International Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Testis Tumours. 2nd edn Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer 1998.
- [143] **Zheng T, Holford TR, Ma Z, et al.** Continuing increase in incidence of germ-cell testis cancer in young adults: experience from Connecticut, USA, 1935-1992. *Int J Cancer* 1996;65:723-9.

Lebenslauf

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

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde mit Hilfe der persönlichen, engagierten und ausdauernden Betreuung meines Doktorvaters Prof. Dr. med. Mark Schrader an der Charité Universitätsmedizin Campus Benjamin Franklin angefertigt. Mein besonderer Dank gilt ihm für die Überlassung des Themas und der Möglichkeit, die Studie an der Urologischen Klinik durchführen zu dürfen.

Ebenso möchte ich allen Ärzten der Urologischen Klinik am Benjamin Franklin Krankenhaus für die Unterstützung sowie die komplikationslose und reibungsfreie Abgabe der leitlinientreuen Therapieempfehlungen als Zweitmeinung danken.

Weiterhin bin ich den niedergelassenen Urologen für die rege Teilnahme an dieser Studie zu Dank verpflichtet.

Mein besonderer Dank gilt Frau Barbara Szostak für ihre Betreuung. Ihr Engagement und Arbeitseinsatz waren mir stets eine außerordentliche Unterstützung bei der Studiendurchführung.

Zu großem Dank bin ich Dipl.-Psych. Christoph Droß und Team verpflichtet, die mich bei der Auswertung der Studie unterstützten.

Von Herzen danke ich meiner Familie und Freunden, die mich während meines Studiums und der Dissertation moralisch unterstützten und wesentlich dazu beitrugen, mir meinen Berufswunsch erfüllen zu können.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Janine Kreiß, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Analyse der Versorgungsqualität von Patienten mit Keimzelltumoren an der Charité – Gegenüberstellung von Therapievorschlügen niedergelassener Kollegen und tatsächlicher Therapie mit leitlinienkonformer Therapievorgabe“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

01.09.2011

Janine Kreiß