

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

DISSERTATION

Behandlung der Testikulären Intraepithelialen Neoplasie (TIN) mit lokaler Bestrahlung oder platinbasierter Chemotherapie bei einseitigen Hodentumoren – eine retrospektive multizentrische Studie.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sascha Wilken

aus Rostock

Datum der Promotion: 27.02.2015

Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis	Seite 2
Abstrakt (deutsch)	Seite 3
Abstrakt (englisch)	Seite 5
Einleitung und Problemstellung mit Ziel der vorliegenden Arbeit	Seite 7
Material und Methoden	
A Patientenrekrutierung	Seite 11
B Datenerhebung, Datendokumentation	Seite 11
C Therapie der TIN	Seite 13
D Statistische Methoden	Seite 13
Ergebnisse	Seite 15
Diskussion	Seite 17
Tabellen und Abbildungen	Seite 26
Literatur	Seite 35
Liste der teilnehmenden Kliniken, alphabetisch sortiert	Seite 42
Auswertungsbogen anonymisiert	Seite 45
Eidesstattliche Versicherung	Seite 46
Lebenslauf	Seite 47
Publikationsliste	Seite 48
Danksagung	Seite 49

Abstrakt (deutsch):

Einleitung:

Hodentumoren sind bei jungen, erwachsenen Männern die häufigste Krebserkrankung und erfordern eine sorgfältige Diagnostik und Therapie. Die Malignome des Hodens entstehen aus Krebsvorstufen, der Testikulären Intraepithelialen Neoplasie (TIN). Um die Entwicklung dieser Vorstufe in eine manifeste Neoplasie zu verhindern, wird bei jedem Hodenkrebs der Gegenhoden biopsiert und auf TIN Zellen geprüft. Wenn die Präkanzerose nachgewiesen wird, sollte eine Therapie erfolgen, um die Entartung in einen Tumor zu verhindern. Neben der engmaschigen Kontrolle kann auch Chemotherapie oder Bestrahlung angewandt werden, um die Krebsvorstufen zu therapieren.

Methoden und Ergebnisse:

In der vorliegenden Arbeit wurden 228 Patienten mit kontralateraler TIN in einer retrospektiven multizentrischen Studie bezüglich der Effizienz der durchgeführten Therapie analysiert. Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass die Bestrahlungstherapie mit 18 bis 20 Gy (fraktioniert auf Einzeldosen zu je 2 Gy) eine sehr sichere Methode darstellt, um die TIN Zellen zu eradizieren. Die Heilungsquote liegt bei 98%. Bei nur 3 von 122 Patienten trat ein malignes Ereignis (TIN Persistenz oder Tumor) in einer Kontrollhistologie auf. Wird eine cisplatinbasierte (PEB) Chemotherapie verwendet, hängt die Elimination der TIN maßgeblich von der Dosierung ab. So resultieren unter drei oder vier Zyklen dieser Infusionen signifikant weniger maligne Ereignisse als nach ein oder zwei Zyklen. Die Carboplatin-Chemotherapie unterscheidet sich statistisch nicht vom PEB Schema mit 1-2 Zyklen bezüglich der TIN Eradikation. Die Surveillance-Methode beinhaltet engmaschige Kontrollen des TIN positiven Hodens, ohne eine zielgerichtete Therapie anzuwenden. Hier zeigt sich, dass mit zunehmender Kontrollzeit die Wahrscheinlichkeit der Progression zum invasiven Krebs binnen 7 Jahren auf 70% steigt.

Die Bestrahlungstherapie gibt die höchstmögliche onkologische Sicherheit bei der TIN Therapie. Alle anderen Behandlungsmethoden sind hier unterlegen. Die PEB basierte Chemotherapie zeigt ebenfalls Wirkung auf die Tumorstufen, ist im Vergleich zur Radiatio jedoch deutlich schwächer und maßgeblich dosisabhängig. Im Umkehrschluss heißt das, dass alle Maßnahmen eine signifikant höhere

Wahrscheinlichkeit für ein malignes Ereignis haben, als die Strahlentherapie. Um eine höhere onkologische Sicherheit zu erzielen, sollte daher nach einer primären Chemotherapie eine Radiotherapie angeschlossen werden.

Wichtig für die Detektion von malignen Ereignissen sind systematische Kontrolluntersuchungen der Patienten, insbesondere auch Langzeitkontrollen. Die Daten zeigen, dass selbst nach mehr als zehn Jahren noch Hodentumoren aus der früher diagnostizierten TIN entstehen können. Die Kontrollbiopsien weisen vor allem in der Chemotherapiegruppe eine gewisse Anzahl an falsch negativen Ergebnissen auf. Die Versagerquote betrug hier bis 12,5%. Daher sollten einerseits die Rebiopsien nicht zu frühzeitig genommen werden, um nicht falsch-negativ auszufallen. Andererseits sollte der Zeitpunkt nicht zu spät gewählt werden, um die Entwicklung einer manifesten Neoplasie nicht zu verpassen.

Zusätzlich zum onkologischen Ergebnis nach TIN Therapie wurde die Neuentwicklung eines Hypogonadismus untersucht. Nach abgeschlossener Therapie stellte sich ein Hormondefizit bei insgesamt 55 der 205 Männer des Gesamtkollektives ein. Im Vergleich der Behandlungsstrategien untereinander zeigt sich eine grenzwertig signifikante höhere Hypogonadismus-Inzidenz bei der Bestrahlung, die vor allem bei den älteren Patienten auffällig wird.

Schlussfolgerung:

Die Therapie der TIN ist in der Hodentumorentstehung von großer Bedeutung. Am effektivsten und onkologisch am sichersten in der Behandlung dieser Präkanzerose ist die Bestrahlung. Die cisplatinbasierte Chemotherapie hat einen therapeutischen Effekt auf die Testikuläre Intraepitheliale Neoplasie, ist jedoch schwächer als die Radiatio und dosisabhängig.

Nebenwirkungen, vor allen der Hypogonadismus, treten bei der Bestrahlungstherapie etwas häufiger auf, als in den anderen Behandlungsmethoden.

Abstrakt (englisch):

Introduction:

Testicular tumors is the most common malignancy in young–adulthood. Testicular germ cell tumors develop from precursor lesions called TIN (Testicular Intraepithelial Neoplasia). For early detection of a second testicular cancer, a biopsy of the contralateral testicle is performed during orchiectomy for testis cancer. The biopsy specimens are examined for the presence of TIN cells. If the precancerous lesion is detected a therapy should be initiated to avoid progression of TIN to a invasive carcinoma. Treatment options for TIN are watchful waiting, chemotherapy and radiation.

Methods and results:

The data of this study revealed that radiotherapy (with 18- 20 Gy fractionated to ten single doses) is a very safe treatment for eradication of TIN. Failures of radiotherapy are rare (cure rate 98%). Only three among 122 irradiated patients experienced a malignant event (persistence of TIN cells or tumor development). In cisplatin-based (PEB) chemotherapy the efficacy of eradicating precancerous lesions depends on the dosage. Accordingly, three or four cycles of PEB produce significant less malignant events then one or two cycles. Carboplatin treatment does not show statistical advantage over one or two cycles of Cisplatin-based chemotherapy. The surveillance regimen involves periodic control examinations within several years without a specific external treatment. Our study reveals an increasing number of malignant events over time. After 7 years 70 % of TIN-afflicted testicles developed in invasive cancer.

Currently, radiation is the safest way of treating TIN. All of the other therapies are less effective. The PEB chemotherapy shows an effect on TIN cells, but treatment-success depends on dosage. In cases requiring adjuvant chemotherapy for oncological reasons with respect to the primary tumour, additional radiotherapy to the TIN-bearing testicle should be considered to achieve clearance of TIN.

Remarkably, a number of late malignant events were noted among our patients. Thus, long-term follow-up of patients are indispensable.

Control biopsies in patients with chemotherapy revealed a surprisingly high rate of false negative results in 12,5 %. Optimal timing of the biopsy is thus paramount. On

the one hand the biopsy should not be too early to avoid false negative results. On the other hand, the biopsy must not be done too late because TIN may progress to invasive cancer at any time.

As a second endpoint of our study, the rate of newly arising hypogonadism was analyzed. After completion of therapy, 55 of 205 men developed a testosterone deficit. Comparison of the treatment groups shows a statistically higher rate of hypogonadism in the radiation-group than in the chemotherapy groups. This effect was particularly true in the group of older patients.

Conclusions:

Radiation is by far the safest way of eradicating TIN cells. The cisplatin-based therapy is still somehow effective but clearly less effective. The efficacy is associated with the number of cycles of chemotherapy. Testicular irradiation, though highly effective regarding clearance of TIN yielded a much higher rate of hypogonadism during follow-up.

Einleitung:

Hodentumoren sind in Bezug auf die Allgemeinbevölkerung eine seltene Tumorerkrankung. Lediglich etwa 1,5% aller Krebserkrankungen des Mannes befallen den Hoden. In Bezug auf die männliche Altersgruppe von 20-35 Lebensjahren ist jedoch der Hodenkrebs die häufigste Tumor-Entität [53].

Die Keimzelltumoren entstehen aus einer einheitlichen Vorstufe. Diese Erkenntnis wurde erstmals 1972 von Skakkebaek [56] beschrieben. Er schlug damals den Namen „Carcinoma in situ“ vor. Da die Keimzelltumoren aber nicht epithelialen Ursprungs sind [19], ist die Bezeichnung „Karzinom“ sprachlich nicht korrekt. Es wurden treffendere Bezeichnungen gesucht. Von der WHO wurde der Begriff „intratubular germ cell neoplasia unspecified (ITGCNU)“ vorgeschlagen [22], [21]. Die histopathologisch am besten zutreffende Bezeichnung ist der Vorschlag von Loy et al [35], der diese Krebsvorstufe histologisch korrekt als „Testikuläre intraepitheliale Neoplasie“ (TIN) bezeichnet. Bei dieser Namensgebung besteht eine bewußte Analogie zu den Vorstufen anderer urogenitaler Krebserkrankungen (z.B. PIN, CIN, VIN). In der Diagnostik der TIN bei einseitigen Hodentumoren hat sich heute die Doppelbiopsie des kontralateralen Hodens als Standard etabliert. Es werden hier zwei Proben des testikulären Gewebes operativ entnommen und untersucht [13].

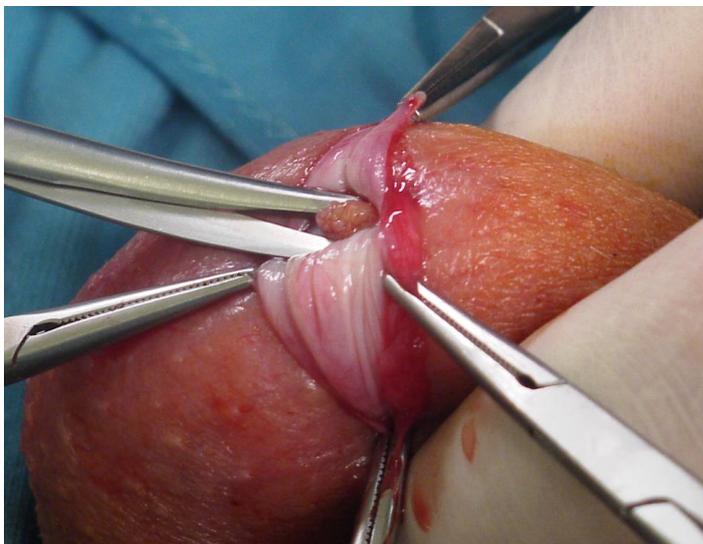


Abb. 1: Operationssitus bei Hodenbiopsie im Rahmen der kontralateralen Doppelbiopsie (Albertinen Krankenhaus)

Morphologisch sind die TIN-Zellen den Gonozyten (embryonalen Keimzellen) sehr ähnlich, und letztlich stellen sie atypische Keimzellen dar. In der histologischen Aufarbeitung imponieren sie als große Zellen in den Tubuli seminiferi nahe der Basalmembran [34].

Zur Detektion der TIN Zellen werden heute standardisierte immunhistochemische Verfahren [23], [33], [61], [62] angewandt.

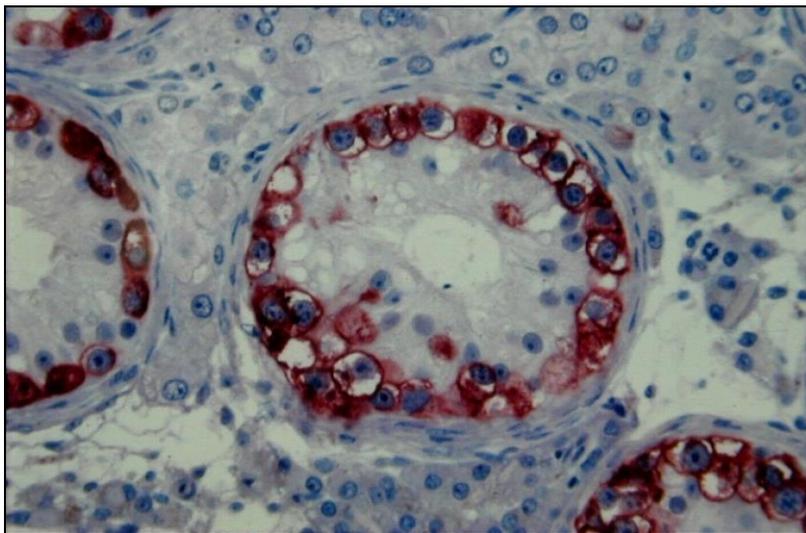


Abb. 2: Hodenbiopsat, histologischer Schnitt, immunhistologische Färbung der PLAP (Plazentare alkalische Phosphatase). Die rot angefärbten Zellen an der Innenseite der Tubulismembran sind die TIN-Zellen. Original x 100.

In etwa 5 - 6 % aller einseitigen Keimzelltumoren finden sich TIN-Zellen im kontralateralen Hoden [28],[14].

Man nimmt heute an, dass sich die TIN-Zellen durch Entwicklungsstörungen aus Keimzellen bereits pränatal entwickeln und bis zur Adoleszenz in situ ohne Aktivität verbleiben. Mit beginnender androgener Hormonwirkung kommt es zur Proliferation der TIN-Zellen und über die Einwirkung noch unbekannter externer Ko-Faktoren schließlich zur Entwicklung eines Keimzelltumors. Es ist eine gesicherte Erkenntnis, dass alle testikulären Keimzelltumoren aus den TIN-Zellen hervorgehen, wobei die zeitliche Dynamik des Überganges von der TIN zum manifesten Tumor

unterschiedlich sein kann. So entwickelt sich aus einer TIN nach 5 Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % ein Keimzelltumor, nach 7 Jahren beträgt die Wahrscheinlichkeit bereits 70% [58].

Aus diesem Grunde ist es wichtig, bei unilateralen, malignen Hodentumoren eine effektive Diagnostik und Therapie des entgegengesetzten Hodens durchzuführen.

Wenn eine TIN im kontralateralen Hoden festgestellt wird, können als mögliche Behandlungsstrategien neben der Überwachungsstrategie (Surveillance), die Orchiektomie, Chemotherapie oder Bestrahlung angewandt werden [39]. Das primäre Ziel der TIN-Therapie ist die Heilung, das heißt die komplette Eradikation der Prä-Neoplasie, um somit eine Entartung in eine invasive Neoplasie zu verhindern. Das zweite Therapieziel ist einerseits die Erhaltung der Hormonproduktion des Hodens, ausgehend von den Leydigzellen (s. Abb. 3), sowie (drittens) die Erhaltung des Selbstwertgefühles des Mannes durch die Belassung des verbliebenen Testikels und dem damit verbundenen maskulinen Phänotyp [12].

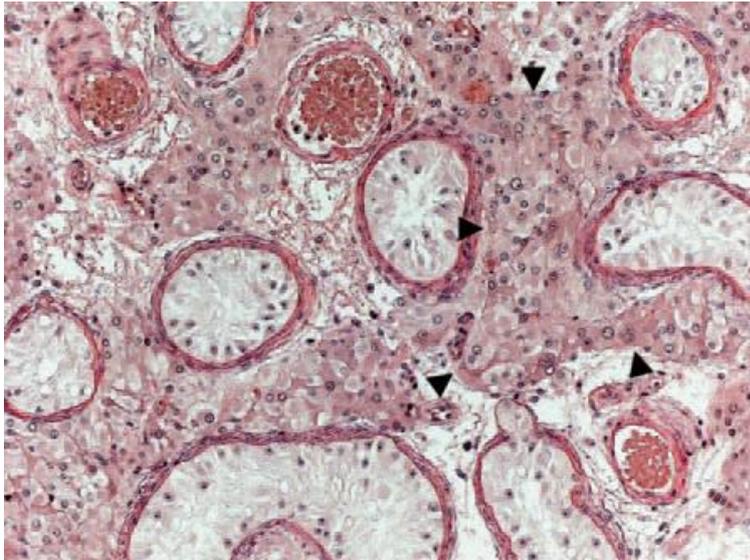


Abb. 3: Histologisch aufgearbeitetes Hodenbiopsat nach Bestrahlungstherapie. Kein Nachweis von Keimzellen oder TIN Zellen. Leydigzellen im Interstitium (pfeilmarkiert) mit normaler Morphologie. Elastikafärbung. Original x 50.

Die TIN-Therapie wird gemäß den europäischen Leitlinien durchgeführt [32],[1]. Die Bestrahlung dieser Zellen erfolgt heute im Allgemeinen mit einer Dosis von 16 bis 20

Gy, die in Fraktionen von je 2 Gy innerhalb von 2 Wochen appliziert werden [39]. Hiermit wird fast immer eine nahezu vollkommene Eradikation dieser Zellen erzielt [40]. Allerdings manifestiert sich als Nebenwirkung dieser Therapie ein Hypogonadismus in etwa einem Viertel aller Fälle [17] , [26]. Die Cisplatin basierte Chemotherapie zeigt neben dem gut bekannten therapeutischen Effekt auf Metastasen eines Keimzelltumors auch eine gewisse intratestikuläre Wirkung auf TIN Zellen [7],[4], wobei die Dosis-Wirkung Beziehung bisher nicht ausreichend untersucht ist [29].

Das Ziel dieser Dissertation ist, an einem großen Patientenkollektiv die unterschiedlichen Therapieoptionen der kontralateralen TIN bei unilateralem Keimzelltumor zu evaluieren. Die Effektivität der unterschiedlichen Behandlungsarten in der Eradikation der TIN soll dargestellt werden. Zusätzlich soll die hormonelle Situation nach erfolgter Therapie untersucht werden.

Material und Methoden:

A. Patientenrekrutierung

In einer multizentrischen Studie wurden im Zeitraum von 2006 bis 2010 die Daten von 240 Patienten retrospektiv dokumentiert. Das Auswahlkriterium war eine TIN-positive kontralaterale Hodenbiopsie bei unilateralem malignem Keimzelltumor des Hodens. Im verbliebenen Hoden durften histologisch keine Tumorzellen nachweisbar sein. Insgesamt waren 64 urologische Zentren aus Deutschland und Österreich beteiligt (detaillierte alphabetische Aufschlüsselung der Kliniken siehe Anhang).

Von den primär rekrutierten Patienten mussten zwölf aufgrund fehlender Nachsorgedaten aus der Studie ausgeschlossen werden, sodass Informationen von insgesamt 228 Probanden in dieser Arbeit ausgewertet werden konnten.

Die Zustimmung zur Durchführung dieser Untersuchung und Publikation der Daten wurde durch die Ethikkommission Hamburg erteilt.

In der Hälfte der Fälle rekrutierten sich Daten aus einer vorhergegangenen multizentrischen Diagnostikstudie [14]. Die übrigen Fälle wurden durch eine Umfrage bei den teilnehmenden Kliniken sowie bei niedergelassenen Urologen gewonnen.

B. Datenerhebung, Datendokumentation

Von jedem Patienten wurden die folgenden Parameter dokumentiert: Histologie des primären Hodentumors (Seminom/ Nichtseminom), das Lebensalter bei Erstdiagnose der TIN, die Art der Behandlung der TIN, das Ergebnis dieser TIN-Behandlung (primärer Endpunkt der Studie, s.u.), sowie der Hormonstatus (sekundärer Endpunkt der Studie: neu aufgetretener Hypogonadismus, laborchemisch oder klinisch gesichert) und die Gesamt-Nachsorgedauer in Monaten, womit der Zeitpunkt gemeint ist, an dem die o.g. Endpunkte der Studie festgestellt wurden (Beispiel in Tabelle 1). Die erhobenen Daten wurden in einer kommerziell erhältlichen Datenbank (MS Access) eingepflegt, anonymisiert und kodiert.

laufende Nr	Alter	Tumor	Therapie	Monate bis zur ersten Biopsie	Outcome
0	29	2	3		36 4
1	21	2	3		10 2
2	46	1	2		888 1
3	17	2	4		57 4
4	26	2	1		36 4
5	38	2	0		888 0
6	28	2	2		888 1

Tabelle 1: Auszug aus der MS Access Tabelle zur Dokumentation der Patienten in anonymisierter und verschlüsselter Form

Der primäre Endpunkt der Studie war ein malignes Ereignis im Verlauf. Ein solches malignes Ereignis (abgekürzt: ME) war durch ein Therapieversagen bezüglich der durchgeführten TIN Therapie definiert. Hierbei handelt es sich entweder um die re-bioptisch gesicherte persistierende Testikuläre Intraepitheliale Neoplasie oder den direkten klinischen Nachweis eines Keimzelltumors im behandelten Testikel. Ein negatives Biopsieereignis oder eine nicht eingetretene Tumorentwicklung im Hoden wurde als Therapie-Erfolg gewertet.

Der Zeitpunkt der Kontrollbiopsie bzw. das Auftreten eines Zweittumors wurde jeweils protokolliert, um aus diesen Zeitangaben Verlaufskurven für die ereignis-freie Zeit im Sinne der Kaplan-Meier-Kurven zu berechnen. Wurden bei einem Patienten keine Biopsien durchgeführt, so ging der Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung als Beobachtungszeitraum in die Dokumentation ein. Die mediane Nachbeobachtung des Gesamtkollektivs beträgt 4 Jahre (Range 0,1 – 13,1 Jahre).

Als sekundärer Endpunkt wurde das Neuaufreten eines Hypogonadismus während der klinischen Beobachtungszeit evaluiert. Dieses Ereignis wurde definiert entweder durch laborchemischen Nachweis einer Testosteronspiegel-Erniedrigung im Serum (Referenzbereich 8-30 nmol/l) oder durch eindeutige klinische Einschätzung des behandelnden Arztes. Aufgrund der multizentrischen Patientenrekrutierung und der damit verbundenen sehr unterschiedlichen lokalen Qualitätsstandards der Nachsorge konnte nicht bei allen Patienten die postinterventionelle hormonelle Situation ausreichend erfaßt werden. Insgesamt gelangten bei 205 der 228 Probanden Daten zur Frage eines Hypogonadismus zur Auswertung.

C. Therapie der TIN

Die Behandlung der TIN wurde entsprechend den gültigen europäischen Leitlinien [32], [1] und in Abstimmung mit der onkologischen Gesamtsituation des Patienten durchgeführt. Alle individuellen Therapieentscheidungen wurden vom lokal zuständigen behandelnden Arzt getroffen. Es erfolgte keine Therapiezuweisung durch die Studienleitung. Die folgenden fünf Therapieoptionen wurden analysiert: (1) die Surveillancestrategie, (2) die lokale Bestrahlung des TIN-befallenen Hodens (18-20 Gy), (3) Chemotherapie nach dem PEB Schema (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) mit einem oder zwei Zyklen, (4) Chemotherapie mit dem PEB Schema mit drei oder vier Zyklen sowie (5) die Carboplatin Monotherapie (ein oder zwei Zyklen).

33 Patienten erhielten sowohl eine Radiatio des Hodens als auch eine systemische Chemotherapie. Diese Indikationsstellung ergab sich aufgrund individueller Patientenkonstellationen bei metastasiertem Primärtumor. Die Fälle mit solcher Doppeltherapie wurden für die Auswertung als bestrahlte Patienten gewertet, weil die Radiatio als das wirksamere Therapieprinzip angesehen werden mußte.

Eine weitere denkbare Therapieoption, die primäre Ablatio testis des TIN-erkrankten kontralateralen Hodens, wurde in dem vorliegenden Patientenkollekt nicht durchgeführt und entsprechend in der Dokumentation nicht gesondert aufgeführt.

D. Statistische Methoden

Die beiden Endpunkte (ME und Hypogonadismus) wurden in Zusammenhang mit den fünf Behandlungsarten tabelliert und mit den Methoden der deskriptiven Statistik ausgewertet. Die relativen Häufigkeiten von ME und Hypogonadismus wurden in den fünf Behandlungsarmen bestimmt mit Berechnung von Prozentsätzen und den zugehörigen 95% Konfidenzintervallen.

Die ereignisfreie Zeit der Patienten (d.h. bis zum Eintritt des ME bzw. bis zur letzten Untersuchung) wurde in Abhängigkeit von der Behandlungsart in einer Kaplan Meyer Kurve dargestellt.

Es erfolgte eine Stratifizierung der Hauptparameter (ME und Hypogonadismus) in Bezug auf die primäre Histologie, Alter und Behandlungsmethoden. Zum statistischen Vergleich der Gruppen wurde der Logrank Test angewendet.

Mit dem Cox Regressions Test und wurde das relative Erkrankungsrisiko („Hazard Ratios“) für die einzelnen Therapiemaßnahmen errechnet. Die statistische Bearbeitung erfolgte mit windowsbasierter SAS Software Vers. 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Eppendorf, Hamburg.

Ergebnisse:

Die demographisch-klinischen Details des untersuchten Krankengutes sind in Tabelle 2 dargestellt. Insgesamt erhielten 122 Patienten eine lokale Bestrahlung des Hodens mit 18 – 20 Gy. Von diesen Patienten bekamen 33 zusätzlich eine Chemotherapie, wobei elf Carboplatin erhielten, zwölf Probanden bekamen zwei Kurse des PEB Schema und zehn Patienten drei Zyklen der PEB Therapie.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv wurden 45 MEs (19.7%) beobachtet, davon 27 manifeste Zweittumoren des Hodens und 18 Fälle mit persistierender bzw. rezidivierter TIN in der Kontrollbiopsie. (Tabelle 3).

Ein bemerkenswertes Nebenergebnis ist, dass neun Chemotherapie-Patienten einen Zweittumor entwickelten, obwohl eine vorangegangene Kontrollbiopsie im Verlauf keinen Hinweis auf TIN-Persistenz ergeben hatte. Details zu diesen Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Rate an falsch-negativen Biopsien bei den Chemotherapie-behandelten Patienten beträgt somit 12.5% (95% KI 5.88– 22.41).

Die Verlaufskurven zur Ereignisfreien Zeit in den fünf Behandlungsarmen sind in Abbildung 4 dargestellt. Der Logrank Test zeigt, dass insgesamt ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den fünf Behandlungsarmen besteht ($p < 0,0001$). Bei paarweisem Vergleich zwischen einzelnen Behandlungsarmen zeigt sich, dass sich die Strahlentherapie signifikant unterscheidet von allen anderen Therapiemodalitäten, wobei der Vergleich mit den Chemotherapie-Armen auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,0001$ liegt, während der Vergleich zur Überwachungsgruppe auf einem Niveau von $p < 0,0002$ liegt. Bei den weiteren paarweisen Vergleichen fällt auf, dass die Chemotherapie mit drei Zyklen PEB ein signifikant längeres Ereignisfreies Intervall produziert als die Therapie mit zwei Kursen PEB und als die Carboplatintherapie ($p = 0,0336$). Demgegenüber unterscheidet sich das ereignisfreie Intervall nach 2xPEB nicht signifikant von dem nach Carboplatin ($p = 0,058$) und dem bei Überwachungsstrategie ($p = 0,123$).

Das aus den einzelnen Behandlungen resultierende relative Risiko („sog. „Hazard ratio“), ein ME zu erleiden, ist in der Tabelle 5 zusammengefasst. Hierbei wurde das Risiko bei Strahlentherapie als 1,0 gesetzt, und die anderen Behandlungen wurden in Relation zu diesem Risiko ausgedrückt. Alle Therapien weisen ein gegenüber der Radiatio signifikant erhöhtes Risiko für ein ME auf. Bemerkenswert ist, dass

Carboplatin mit dem höchsten aller Risiken verbunden ist (Hazard ratio 63.5). In einer zusätzlich durchgeführten multivariaten Analyse wurde gefunden, dass das Alter des Patienten (s. Abbildung 5) und die Histologie des Primärtumors keinen signifikanten Einfluß auf das ME-Risiko haben ($p=0,059$).

In drei Fällen kam es trotz Strahlentherapie zur Ausbildung eines Zweittumors im betroffenen Hoden. Klinische Daten zu diesem unerwarteten Therapieversagen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Ein Hypogonadismus wurde bei 55 von insgesamt 205 auswertbaren Patienten beobachtet, wobei die relativen Häufigkeiten in den einzelnen Therapiearmen unterschiedlich hoch lagen (Tabelle 7). In einer Gesamtbetrachtung ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hypogonadismus-Häufigkeit und Therapiemodalität ($p=0,147$). Auffallend sind aber die hohen Raten in der Überwachungsgruppe und der Carboplatin-Gruppe. Hier muß jedoch angefügt werden, dass diese beiden Gruppen zahlenmäßig sehr klein waren und daher anfällig für Zufallsergebnisse sind. Bei paarweisem Vergleich der Therapiemodalitäten scheint die Hypogonadismus Rate nach PEB Chemotherapie (13% bzw. 17.8%), deutlich geringer zu liegen als nach Radiotherapie (30.8%), rechnerisch wird jedoch kein Signifikanzniveau erreicht ($p=0,083$ bzw. $p=0,096$). Werden beide PEB-Gruppen zusammengefaßt (16.2% Hypogonadismus), so ergibt der Vergleich mit der Radiotherapie einen signifikanten Unterschied mit einem $p=0,028$.

Das endokrine Defizit ist in dem Gesamtkollektiv signifikant mit ansteigendem Alter assoziiert ($p=0,0186$). Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 8 dargestellt. Dieser signifikante Zusammenhang wird noch deutlicher in der selektiven Analyse der bestrahlten Patienten ($p=0,0044$).

Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Studie sind (1) der Nachweis der hohen Therapieeffektivität der Strahlentherapie in der Therapie der TIN sowie (2) der Nachweis, dass auch die systemische Chemotherapie eine zwar deutlich schwächere aber ebenso klar erkennbare Wirkung auf die TIN entfaltet. Ein weiteres wichtiges Ergebnis ist der Nachweis der Dosisabhängigkeit der Chemotherapie.

Die Strahlentherapie wurde 1986 von der dänischen Arbeitsgruppe um Skakkebaek und von der Maase eingeführt [37]. Die Autoren orientierten sich einerseits an der schon damals bekannt hohen Strahlensensitivität von Seminomzellen. Andererseits basierten die Autoren ihre Indikationsstellung auf der Erfahrung mit der Eradikation von leukämischen Infiltraten im kindlichen Hoden mit niedrig dosierter Bestrahlung, wobei in einem hohen Prozentsatz der Fälle die Testosteron-Biosynthese in den testikulären Leydigzellen langfristig erhalten geblieben war [38]. Das Prinzip der Strahlentherapie der Keimzelltumor-Präneoplasie wurde dann von anderen Autoren aufgegriffen und eindeutig bestätigt [40],[11],[46]. In einer historischen Fallserie aus England wurden 1000 Seminom-Patienten postoperativ bestrahlt, wobei jeweils der Resthoden in das Strahlenfeld einbezogen wurde. In diesem Kollektiv trat im weiteren Verlauf kein einziger kontralateraler Zweittumor auf, obwohl etwa 5% solcher Ereignisse hätten erwartet werden müssen [52]. Diese Erfahrung belegte ebenfalls, dass die bei etwa 5% der Fälle im Zweithoden vorhandene TIN offensichtlich durch Bestrahlung effektiv vernichtet wird. Hodenbiopsien die nach Strahlentherapie gewonnen werden, zeigen üblicherweise ein einheitliches Bild von Sertolizellen in den Tubuli seminiferi bei völligem Fehlen von Keimzellen und TIN-Zellen [12]. Im Zwischengewebe neben den Tubuli finden sich stets morphologisch intakte Leydigzellen (Abbildung 3).

Die vorliegende Studie bestätigt an dem bisher größten diesbezüglich untersuchten Krankengut die hohe Effektivität der niedrig dosierten Strahlentherapie in der Vernichtung von TIN-Zellen. Überraschend mußten allerdings auch drei Therapieversager zur Kenntnis genommen werden. Bisher waren in der Literatur lediglich drei Einzelbeobachtungen mitgeteilt worden [15], [20]. Somit kann die vorliegende Arbeit erstmals eine quantitative Angabe zur Häufigkeit von Therapieversagern der Radiatio präsentieren. Die drei genannten Fälle wurden retrospektiv evaluiert bezüglich der technischen Durchführung der Strahlentherapie.

Verletzungen der Qualitätsstandards konnten in den Therapie-Protokollen jedoch nicht entdeckt werden. Eine partielle primäre Resistenz der TIN-Zellen gegenüber der Strahlentherapie ist der wahrscheinlichste Grund für die Tumorentstehung. Hierzu passen die sehr langen Intervalle von fünf oder mehr Jahren bis zur Tumorentstehung, wie sie bei den bisher bekannten Fällen beobachtet wurden und wie sie auch bei zwei der vorliegenden Fälle auftraten (s. Tabelle 6 → Fall zwei mit einer Latenz bis zum ME von 11 Jahren, im Fall drei beträgt die Zeit zur kontralateralen Tumorentstehung 56 Monate). Bei einem der hier vorgestellten Patienten kam es allerdings bereits nach 18 Monaten zur Tumorentwicklung. Bei diesem speziellen Patienten könnten in der Tat technische Gründe eine Rolle gespielt haben, denn es handelte sich hier um einen sehr kleinen atrophischen Hoden, bei dem topographisch-anatomisch das Einbringen des strahlentherapeutischen Zielvolumens technisch problematisch war. Betrachtet man alle in der Literatur berichteten Patienten unter Einschluß des hier vorgestellten Kollektivs, so sind mehr als 300 Patienten einer solchen lokalen Strahlentherapie mit einer Dosis von 18-20 Gy behandelt worden [4],[12],[25]. Bei insgesamt nun 6 bekannten Rezidiven ist die Heilungsrate von etwa 98% aber als außerordentlich hoch anzusehen. Die Strahlentherapie der TIN ist somit eine onkologisch sehr sichere Therapieform, die wie fast alle Therapieformen in der klinischen Medizin einige wenige Ausnahmen aufweist.

Die Cisplatin-basierte Chemotherapie ist signifikant weniger effektiv als die Radiatio in der Therapie der TIN. Ursprünglich hatte es durchaus Hinweise gegeben, dass diese Behandlung erfolgreich sein könnte [36]. Jedoch kontrastierte diese Anschauung mit der Erfahrungstatsache, dass kontralaterale Zweittumoren des Hodens auch trotz einer zwischenzeitlichen Chemotherapie auftreten können [7],[24],[63]. Später wurde dann bioptisch gezeigt, dass in ca. 30% der Fälle die TIN nach Chemotherapie persistiert [17]. In einer Langzeit-Beobachtungsstudie fand sich dann eine Progressionsrate (von der TIN zum invasiven Tumor) in 42% [8] der Fälle. Die hier vorgelegten Ergebnisse stehen in enger Übereinstimmung mit der Erfahrung von geringer Effektivität der Chemotherapie zur TIN-Eradikation. Allerdings muß gleichermaßen festgehalten werden, dass die Chemotherapie bei einem hohen Anteil der Patienten doch eine protektive Wirkung aufweist. Diese Einschätzung wird unterstützt durch die Ergebnisse einer norwegischen Langzeitstudie, in der eine geringere Häufigkeit von Zweittumoren nach Chemotherapie (im Vergleich zu

Chemotherapie-naiven Patienten) gefunden wurde [2]. Die vorliegende Studie konnte erstmals aufzeigen, dass die Wirksamkeit der Chemotherapie auf die TIN dosisabhängig ist.

MEs ereigneten sich signifikant häufiger in den Behandlungsarmen mit zwei Zyklen PEB (50%) bzw. Carboplatin (66.6%) als nach Behandlung mit drei (oder mehr) Zyklen nach dem Schema mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (23.5%). Dementsprechend war die ereignisfreie Zeitspanne nach 3xPEB signifikant länger (9.83 Jahre) als nach 2xPEB (3 Jahre) bzw. Carboplatin (0.9 Jahre). Die Unterschiede in der ereignisfreien Zeit nach den fünf Therapiemodalitäten sind sehr eindeutig. Jedoch muß methodenkritisch hier angemerkt werden, dass der Zeitpunkt der Biopsie einen großen Einfluß nimmt auf die Berechnung der ereignisfreien Zeitspanne. Während das Auftreten eines Zweitumors in der Regel klinisch nicht zu übersehen ist und somit zeitlich klar definiert werden kann, ist die Indikationsstellung zur Biopsie vielen klinischen und individuellen Zufällen unterworfen. Üblicherweise erfolgt die Kontrollbiopsie nach Chemotherapie innerhalb von zwei Jahren, also relativ früh nach der Behandlung [32]. Die persistierende TIN wird dann entsprechend früh erkannt, während nicht-biopsierte Patienten mit persistierender TIN erst nach der viel später auftretenden klinischen Tumormanifestation als Therapieversager erkannt werden können. Andererseits betrifft das Problem der individuellen Biopsie-Terminierung alle fünf Behandlungsarme, so dass die Ergebnisverzerrung bei der Berechnung des ereignisfreien Intervalls hierdurch wieder etwas gemildert wird.

Carboplatin weist eine besonders geringe Effektivität in der TIN-Eradikation auf. Zwar wurden nur insgesamt 15 Patienten in dieser Weise behandelt, jedoch war die Versager-Quote mit zwei Dritteln aller Fälle ein mehr als eindeutiges Ergebnis. Die von einer englischen Arbeitsgruppe um Oliver propagierte Hypothese, dass Carboplatin einen Schutzfaktor für die Verhütung von kontralateralen Zweitumoren sein könnte [43], muß daher aufgrund der hier vorliegenden Daten klar zurückgewiesen werden.

Es ist bemerkenswert, dass ein relativ hoher Anteil der MEs erst nach einem Intervall von mehr als fünf Jahren registriert wurde (siehe Kaplan Meier Verlaufskurven in Abb. 4). Die Annahme liegt nahe, dass wahrscheinlich noch weitere maligne Ereignisse aufgedeckt worden wären, falls die Beobachtung zeitlich weiter fortgesetzt

worden wäre. Diese Annahme findet Bestätigung in der bereits zitierten Norwegischen Arbeit von Andreasson, die auch nach mehr als 20 Jahren bilaterale Zweittumoren identifizierte [2]. Hierzu paßt auch eine erst kürzlich publizierte Fallserie von drei Fällen mit bilateralem Hodentumor nach mehr als zwanzig Jahren. In der genannten Arbeit wird auch eine Literaturübersicht gegeben, wo insgesamt 25 solcher Fälle mit extrem langem Intervall zusammengestellt wurden [10]. Das längste bisher beobachtete Intervall beträgt 40 Jahre [49].

Diese Beobachtungen unterstützen die Einschätzung, dass die Chemotherapie die TIN-Zellen im Hoden wohl nur partiell eradiziert und einen Teil der TIN lediglich temporär unterdrückt. Ob die Blut-Hoden Schranke hierbei die Wirkung der Chemotherapie einschränkt oder ob eine primäre Resistenz der TIN gegenüber Chemotherapie zu der unvollständigen Heilungsrate nach Chemotherapie führt, muß zur Zeit noch unklar bleiben [5].

Unter klinisch-praktischen Gesichtspunkten sollten die TIN-Fälle, die aus onkologischen Gründen seitens des Primärtumors lediglich eine Chemotherapie mit geringer Dosis erhalten, einer zusätzlichen Radiatio unterzogen werden.

Ein wichtiges Nebenergebnis der vorliegenden Studie ist die Erkenntnis, dass Hodenbiopsien nach Chemotherapie eine Falsch-negativ Rate von 12% aufweisen.

Bei unbehandelten Testikeln liegt die Fehlerrate der Biopsie in der Größenordnung von 1%, weil die TIN normalerweise in der Mehrzahl aller Tubuli des Hodens vorhanden ist und dann per ungezielter Biopsie mit hoher Trefferquote erfaßt werden kann [16].

Die Sensitivität der Biopsie ist signifikant gemindert bei den chemotherapierten Patienten. Hier ist die TIN aus vielen Tubuli eradiziert worden, und sie ist nur noch in wenigen Hodenkanälchen in geringer Anzahl präsent. Aus stochastischen Gründen ist hier die Trefferquote der Biopsie notwendigerweise stark erniedrigt. Wahrscheinlich entsteht aber eine Re-Population der Tubuli mit TIN-Zellen, die vermutlich Jahre in Anspruch nehmen dürfte. Sieben der neun falsch-negativen Biopsien aus der vorliegenden Untersuchung wurden nach einem Intervall von weniger als einem Jahr durchgeführt. Die postulierte Re-Population der Kanälchen mit TIN-Zellen konnte zu diesem frühen Zeitpunkt nach der Chemotherapie noch nicht weit vorangeschritten sein. Der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Chemotherapie ist somit ein weiterer kritischer Punkt hinsichtlich der Sensitivität der Maßnahme. Grundsätzlich sollte die Kontrollbiopsie daher nach einem möglichst

langen Intervall erfolgen [32]. Allerdings sollte das Intervall auch nicht zu lang gewählt werden, weil die spontane Progression einzelner TIN-Zellen zum invasiven Krebs zeitlich nicht vorhersagbar ist.

Mehrfachbiopsien könnten das Problem der geringeren Biopsie-Sensitivität nach Chemotherapie reduzieren [31], jedoch steigt bei multiplen Gewebentnahmen notwendigerweise auch das chirurgische Komplikationsrisiko. Hier muß in jedem gegebenen klinischen Fall eine individuelle Entscheidung getroffen werden.

Zehn Patienten in der vorliegenden Serie erhielten keine gezielte Therapie hinsichtlich der TIN. Erwartungsgemäß kam es bei der Hälfte der Fälle innerhalb des Beobachtungszeitraumes zur Tumorprogression. Obwohl dieses Patientenkollektiv nur sehr klein ist, entspricht das beobachtete Ergebnis vollkommen der bisherigen Erfahrung von der malignen Potenz der TIN [57].

Die Therapie der TIN bleibt nicht ohne Nebenwirkungen. Die exokrinen Auswirkungen der Behandlungen wurden nicht untersucht in der vorliegenden Studie. Jedoch ist gut bekannt, dass die lokale Radiatio des Hodens unweigerlich zur Sterilität führt [55]. Dies liegt an der extremen Sensitivität der Keimzellen gegenüber ionisierender Strahlung. Die Kontrollbiopsien nach Radiatio zeigten auch einheitlich das bekannte Bild des Sertolizell Only Syndroms mit dem völligen Fehlen von Keimzellen in den Samenkanälchen. Die klinisch-praktische Bedeutung der Strahlentherapie-induzierten Sterilität muß dagegen behutsam betrachtet werden. Die meisten TIN-befallenen Hoden sind ohnehin von minderer Qualität bezüglich der Fertilität, und viele TIN-Hoden sind klein und atrophisch und tragen zur Fertilität kaum noch bei [14],[6]. TIN wird als Teil des sogenannten Testikulären Dysgenese Syndroms angesehen [60],[59]. Hierbei sind verschiedene Formen der Spermatogenese-Störung histologisch gefunden worden. Und auch klinisch ist die männliche Infertilität ein häufiges Begleitsymptom bei TIN [28]. Daher stellt die additive Schädigung der Spermatogenese durch die Radiatio ein zwar erkennbares aber klinisch eher bedeutungsarmes Problem dar. Eine prätherapeutische Kryospermadeponierung könnte hier als Fertilitätsreserve bereit gestellt werden, wobei diese Maßnahme wohl bei nicht wenigen Patienten wegen der vielfach bereits vorhandenen Oligozoospermie eingeschränkt möglich sein wird [30].

Die hohe Heilungsrate der Strahlentherapie muß auch gegen die endokrine Toxizität der Behandlung abgewogen werden. In 30% aller bestrahlten Patienten kam es in der vorliegenden Studie zu einem klinisch relevanten Hypogonadismus. Eine beträchtliche Dunkelziffer muß hierbei noch einkalkuliert werden, denn nicht alle Patienten hatten Messungen ihres Testosteronspiegels erhalten. Bei der klinischen Diagnosestellung des Hypogonadismus, wie es bei vielen der Patienten aus der vorliegenden Serie geschah, besteht die hohe Gefahr der Fehldiagnose, insbesondere im Sinne des Übersehens eines Hypogonadismus [47]. Die Quote von 30% ist somit als eine Mindestzahl anzusehen. Der endokrinologische Funktionsverlust durch Strahlung ist bekanntlich dosisabhängig [45], [4], [9], und tritt ein, obwohl morphologisch an den hormonproduzierenden Leydigzellen keine Veränderung erkennbar ist (Abb. 1). Auf der anderen Seite ist ebenfalls gut bekannt, dass nicht wenige Patienten mit TIN auch eine bereits prä-existente endokrinologische Funktionseinbuße aufweisen [47]. Diese Einschätzung ist auch an der Beobachtungsgruppe der vorliegenden Studie zu erkennen, wo eben auch 40% der nicht-therapierten Beobachtungspatienten einen Hypogonadismus entwickelten. Darüber hinaus ist es eine gesicherte Erkenntnis, dass selbst Hodentumor-Patienten mit gesundem Gegenhoden in einem Viertel der Fälle ein Hormondefizit im Verlauf entwickeln [51], [41]. All diese Gesichtspunkte müssen berücksichtigt werden, wenn die endokrine Toxizität der Hodenbestrahlung beurteilt werden soll.

Die Cisplatin-basierte Chemotherapie führte in nur 16% zum Hypogonadismus. Auch die Chemotherapie-vermittelte Leydigzell Schädigung ist gut dokumentiert in der Literatur [48] und wie bei der Radiatio scheint auch für die Chemotherapie-bedingte Schädigung eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestehen. Dementsprechend zeigen die mit zwei PEB-Kursen behandelten Patienten mit 13% eine etwas geringere Hypogonadismus Rate als die mit voller Dosis behandelten Patienten (18%). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Die hier beobachteten Hypogonadismus Raten entsprechend weitgehend den allgemeinen Beobachtungen im Langzeitverlauf bei den Hodentumoren [41], [42].

Die Strahlentherapie scheint eine deutliche höhere Hypogonadismus-Quote zu induzieren als die Chemotherapie (30.8% versus 16.2%, $p= 0.0028$). Jedoch muß auch dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden, weil das Signifikanzniveau erst bei Zusammenlegung beider Chemotherapiegruppen erreicht wurde. Ein Viertel der bestrahlten Patienten erhielten eine zusätzliche Chemotherapie, und auch

hierdurch könnte eine Verzerrung des Vergleiches der Therapiemodalitäten entstehen. Eine genaue Betrachtung der Fälle zeigt allerdings, dass nur 8 der 36 hypogonadalen Männer nach Strahlentherapie die additive Chemotherapie erhalten hatten. Daraus kann die vorsichtige Schlußfolgerung gezogen werden, dass die additive Chemotherapie in Ergänzung zur Radiatio wohl nur eine moderate weitere Schädigung der Leydigzellen bewirkt.

Ein weiteres interessantes Nebenergebnis ist, dass die radiogene Schädigung der endokrinen Funktion altersabhängig ist, in dem Sinne, dass ältere Männer mehr durch die Radiatio geschädigt werden als die jüngeren Patienten. Obwohl dieses Ergebnis der allgemeinen Erwartung entspricht, ist es in früheren Untersuchungen so nicht gefunden worden [4].

Da die bestrahlten Patienten im Mittel ein etwas höheres Alter aufwiesen als die chemotherapierten, könnte auch der Altersunterschied zwischen den Kollektiven den scheinbar signifikanten Unterschied in der Hypogonadismus Rate mit bewirken. Eine endgültige Klärung dieser Frage ist anhand des vorliegenden Datenmaterials jedoch nicht möglich.

Unbestritten ist aber die Dosisabhängigkeit der radiogenen Schädigung des Hodens. Daher sollten aus klinisch-praktischer Sicht alle Anstrengungen zur Reduktion der Strahlendosis unternommen werden. Möglicherweise könnte die von einer österreichischen Arbeitsgruppe propagierte hyperfraktionierte Strahlentherapie mit einer Dosis von 12-14 Gy die Lösung des Problems darstellen [54].

Bis zur evidenzgesicherten Dokumentation solcher Regime sollte jedoch die traditionelle Dosis von 20 Gy, verabreicht in 10 Fraktionen zu je 2 Gy, der therapeutische Standard bleiben.

Die vorliegende Arbeit hat einige Probleme bzw. Schwachpunkte, die bei der Bewertung der Ergebnisse zu bedenken sind. Als erstes muß ein sogenannter Selektions-Bias („Bias“ engl., etwa: Ergebnis-Verzerrung) bedacht werden. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte retrospektiv aus 64 Kliniken bzw. Praxen. Eine Ergebnis-Verzerrung durch Selektion ist ein allgemein bekanntes Problem bei retrospektiven Studien. Dieses Dilemma war aber bei der gegebenen Problemstellung nicht zu umgehen, denn Hodentumoren sind für sich schon eine seltene Erkrankung, und die kontralaterale TIN ist noch einmal zwanzigmal seltener. Das bedeutet, dass die Rekrutierung auf prospektivem Wege einer unrealistisch langen Zeitspanne und sehr vieler teilnehmender Kliniken bedurft hätte. Außerdem

wäre der prospektive Weg wegen der dann noch erforderlichen sehr langen Nachbeobachtungszeiten kaum realisierbar gewesen. Somit blieb für die Beantwortung der Fragestellung der TIN-Therapie lediglich der retrospektive Weg. Die zweite methodische Schwachstelle besteht in den möglichen oder gar wahrscheinlichen uneinheitlichen Qualitätsstandards bei der hier untersuchten Radiotherapie und Chemotherapie. Aufgrund der retrospektiven multizentrischen Evaluation wurden in den 64 teilnehmenden Institutionen jeweils hauseigene Therapieprotokolle und Qualitäts-Standards angewendet. Eine Vereinheitlichung war nicht möglich. Verzerrungen durch unterschiedliche und stellenweise auch mangelhafte Therapiequalität mußten in Kauf genommen werden. Zu hoffen ist, dass diese Verzerrungseffekte gering geblieben sind, denn sowohl die Chemotherapie nach dem PEB-Schema als auch die lokale Strahlentherapie des Hodens sind vom technischen Aspekt her leicht durchführbare Behandlungen. Ein wichtiger negativer Einfluß auf die Ergebnisse könnte auch durch die insgesamt noch relativ kurze Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren resultieren. Es konnte gezeigt werden, dass nicht wenige Therapieversager der TIN-Therapie erst nach längerem Beobachtungsintervall von mehreren Jahren auftreten. Unter diesem Aspekt ist die mittlere Nachbeobachtungszeit der vorliegenden Studie noch kurz, und nicht-erkannte Therapieversager müssen daher einkalkuliert werden. Eine andere wesentliche Limitation rührt aus der nicht-standardisierten Nachsorge bei TIN-Patienten. Die klinische Nachsorge urologischer Tumorpatienten wird in Deutschland fast ausschließlich in den Praxen der niedergelassenen Urologen durchgeführt [50],[27]. Diese Kollegen haben jedoch eine nur geringe persönliche Expertise bei seltenen Tumorerkrankungen, wie es die TIN ist [18]. Vielfach konnte bei Nachfragen im Rahmen der vorliegenden Studie festgestellt werden, dass die Praxisinhaber kaum eine Vorstellung von dem sehr spezifischen Krankheitsbild des bei ihnen nachgesorgten TIN-Patienten hatten. Dementsprechend wenig zielorientiert verlief in der Regel die Nachsorge in den Praxen. Somit ist durchaus damit zu rechnen, dass wichtige Befunde, wie z. B. das Problem des Hypogonadismus, nicht zeitgerecht oder auch gar nicht erkannt wurden.

Trotz all dieser Bedenken und der berechtigten methodischen Kritikpunkte stellt die vorliegende Arbeit die bisher umfangreichste und umfassendste Evaluation der TIN-Therapie dar. Die hohe Patientenzahl und die sehr umfangreiche statistische Aufarbeitung der klinischen Daten können die genannten Probleme und möglichen

Verzerrungen möglicherweise zum Teil wieder ausgleichen. Obwohl das Prinzip der prospektiv randomisierten Studie unzweifelhaft der goldene Standard der klinischen Evidenzgewinnung ist [44], so muß für die Therapie der TIN klar gesagt werden, dass aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung und der Vielschichtigkeit der Begleitkonstellationen eine prospektive randomisierte Studie wohl niemals durchführbar sein wird. Der Ansatz der retrospektiven Studie mit hoher Fallzahl und detailgetreuer Aufarbeitung wird daher bei der gegebenen Fragestellung der einzig gangbare Weg bleiben. Unter diesen Gesichtspunkten kann Evidenz für die Frage der TIN-Therapie nur aus den klassischen Merkmalen der medizinischen Wissenschaft gewonnen werden, nämlich die sorgfältige Sammlung und Dokumentation von Fällen, die akribische Beobachtung der Patienten, die Abstrahierung von wertvollen Beobachtungen sowie die sorgfältige Analyse und Bewertung der Ergebnisse. Die vorliegende Arbeit hat nach besten Kräften versucht, diesen genannten Vorgaben Folge zu leisten.

Tabellen und Abbildungen:

Tabelle 2:

Zusammenfassung Patientenkollektiv

	Surveillance	Radiotherapie	PEB ≤ 2 Zyklen	PEB ≥ 3 Zyklen	Carboplatin	Total
Patientenanzahl	10	122	30	51	15	228
Alter in Jahren						
°Min, Max	24,44	20,54	17,47	15,42	22,48	15,54
°Median (Q1,Q3)	30 (26,34)	31 (27,35)	29 (24,36)	28 (22,33)	35 (29,37)	30 (26,35)
°Mean (SD)	31,0 (5,7)	31,3 (6,4)	30,29 (8,2)	27,9 (7,0)	34,0 (6,4)	30,5 (6,9)
Histologie						
°Seminom	8	80	1	8	15	112
°Nichtseminom	2	42	29	43	0	116

Min: minimaler Wert

Max: maximaler Wert

Q1: 25% Quantile

Q3: 75% Quantile

Mean: Arithmetischer Mittelwert

SD: Standardabweichung

Tabelle 3:

Zusammenfassung der malignen Ereignisse in Abhängigkeit von der Behandlungsart

	Surveillance	Radiotherapie	PEB ≤2 Zyklen	PEB ≥3 Zyklen	Carboplatin	Total
Patientenanzahl	10	122	30	51	15	228
Malignes Ereignis	5	3	15	12	10	45
°davon TIN	0	0	5	5	8	18
°davon Tumor	5	3	10	7	2	27
°95% CI	18,7 - 81,3	0,52 - 7,13	31,3 - 68,7	12,79 - 37,49	38,4 - 88,2	14,6 - 24,9
medianes EFS						
°in Jahren	7,08	11,08	3	9,83	0,92	11,08
°95% CI	0,92 - k.A.	11,08 - k.A.	2,17 - 6,83	3,83 - 15,92	0,67 - k.A.	9,83 - 15,92

EFS: Ereignisfreies Überleben

CI: Konfidenzintervall

k.A.: Keine Angaben

Tabelle 4:

Auflistung der Patienten mit malignem Ereignis nach negativer Kontrollbiopsie nach Chemotherapie („sog. falsch-negative Biopsie“)

	Alter	Histologie	Behandlung	Biopsiezeit	ME Typ
Pat. 1	21	NS	2x PEB	24	TIN
Pat. 2	44	NS	2x PEB	5	NS
Pat. 3	26	NS	2x PEB	23	NS
Pat. 4	26	NS	3x PEB	33	S
Pat. 5	26	NS	3x PEB	33	S
Pat. 6	22	S	Carboplatin	50	NS
Pat. 7	29	NS	2x PEB	58	NS
Pat. 8	19	S	3x PEB	83	S
Pat. 9	21	NS	3x PEB	114	NS

S: Seminom

NS: Nichtseminom

Biopsiezeit: Zeit zwischen Therapie der TIN bis zur Re-Biopsie

ME Typ: Histologie des malignen Ereignisses im kontralateralen Testikel

Tabelle 5:

Darstellung des Risikos eines malignen Ereignisses (sog. „Hazard Ratio“) in Abhängigkeit von der Behandlungsmethode. Radiotherapie wurde als Bezug genommen (1,0)

Behandlung	Hazard ratio	95% CI
Radiotherapie	1,0	
PEB ≤2 Zyklen	29,1	8,41- 100,85
PEB ≥3 Zyklen	11,5	3,15- 42,3
Carboplatin	63,6	17,21- 235,11
Surveillance	12,3	2,88- 52,35

CI: Konfidenzintervall

Tabelle 6:

Patienten mit malignem Ereignis nach Strahlentherapie

Alter des Pat.	Histologie	Strahlendosis	ME	ME-Interval	ME Beh.	Verlauf
22 Jahre	S	9x2=18 Gy	kontralat. S	18 Monate	Orchiekt.	NED 4 J.
21 Jahre	T	10x2=20 Gy	kontralat. S	11 Jahre	Enuk. + Carboplatin	NED 2 J.
29 Jahre	NS	18 Gy + 2PEB	kontralat. NS	56 Monate	Orchiekt.	NED 42 Mon.

S: Seminom

T: Teratom

NS: Nichtseminom

ME: Malignes Ereignis

ME Beh. Behandlungsart des malignen Ereignisses

Kontralat.: Kontralateral

Orchiekt.: Orchiektomie

Enuk.: Enukleation des Tumors

NED: Zeitintervall ohne Neuentstehung eines Tumors

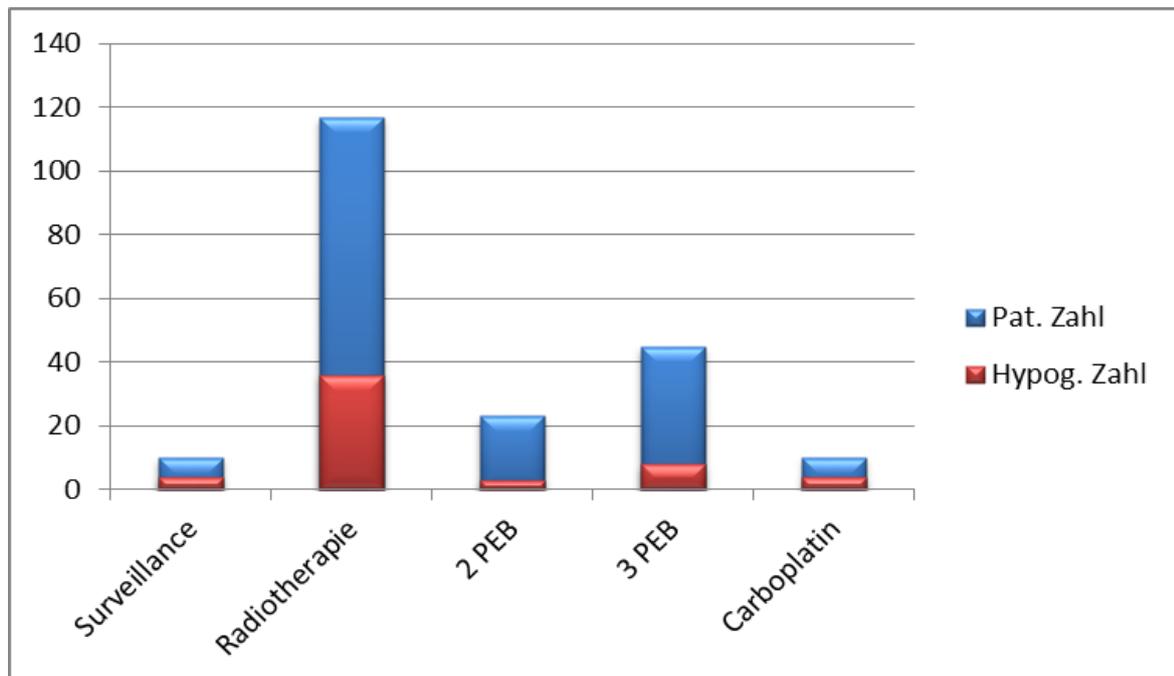
J.: Jahre

Mon.: Monate

Tabelle 7:

Abhängigkeit des Hypogonadismus von der Behandlungsart

Behandlung	Pat. (n)	Hypog. (n)	Hypog. (%)	Hypog. 95% CI
Surveillance	10	4	40	12,16 - 73,76
Radiotherapie	117	36	30,8	22,41 - 39,13
≤2 PEB	23	3	13	2,78 - 33,59
≥3 PEB	45	8	17,8	8 - 32,05
Carboplatin	10	4	40	12,16 - 73,76



Hypog.: Hypogonadismus

CI: Konfidenzintervall

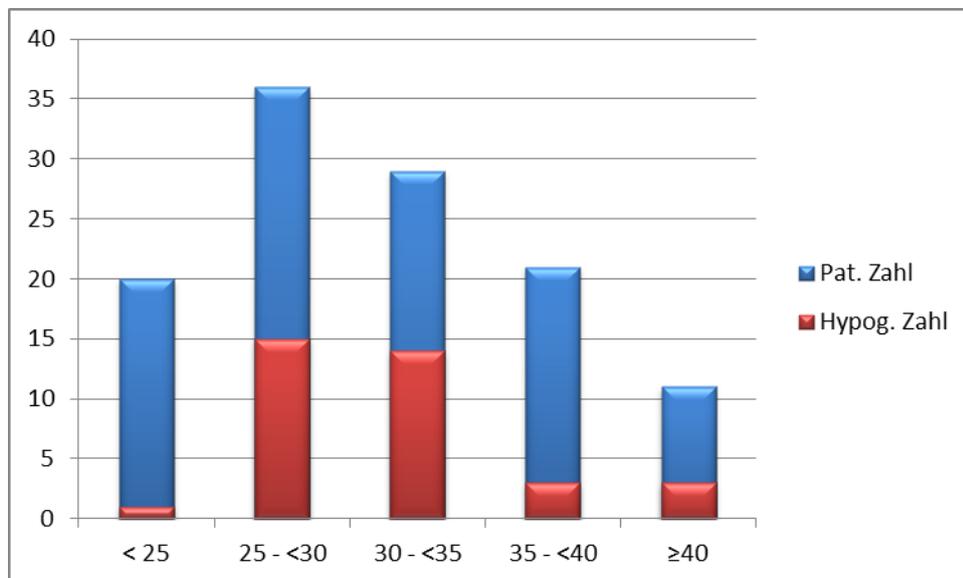
Pat.: Patient

Tabelle 8:

Abhängigkeit des Hypogonadismus vom Lebensalter in der Radiatiogruppe

Alterskategorie	Pat. (n)	Hypog. (n)	Hypog. (%)	Hypog. 95% CI
< 25	20	1	5	0,13 - 24,87
25 - <30	36	15	41,7	25,51 - 59,24
30 - <35	29	14	48,3	29,45 - 67,47
35 - <40	21	3	14,3	3,05 - 36,34
≥40	11	3	27,3	6,02 - 60,97

p= 0,044 Chi Square Test zum Vergleich der Hypogonadismusrate vom Alter



Hypog.: Hypogonadismus

CI: Konfidenzintervall

Pat.: Patient

Abbildung 4:

Darstellung der ereignisfreien Zeit in Abhängigkeit von der Therapie

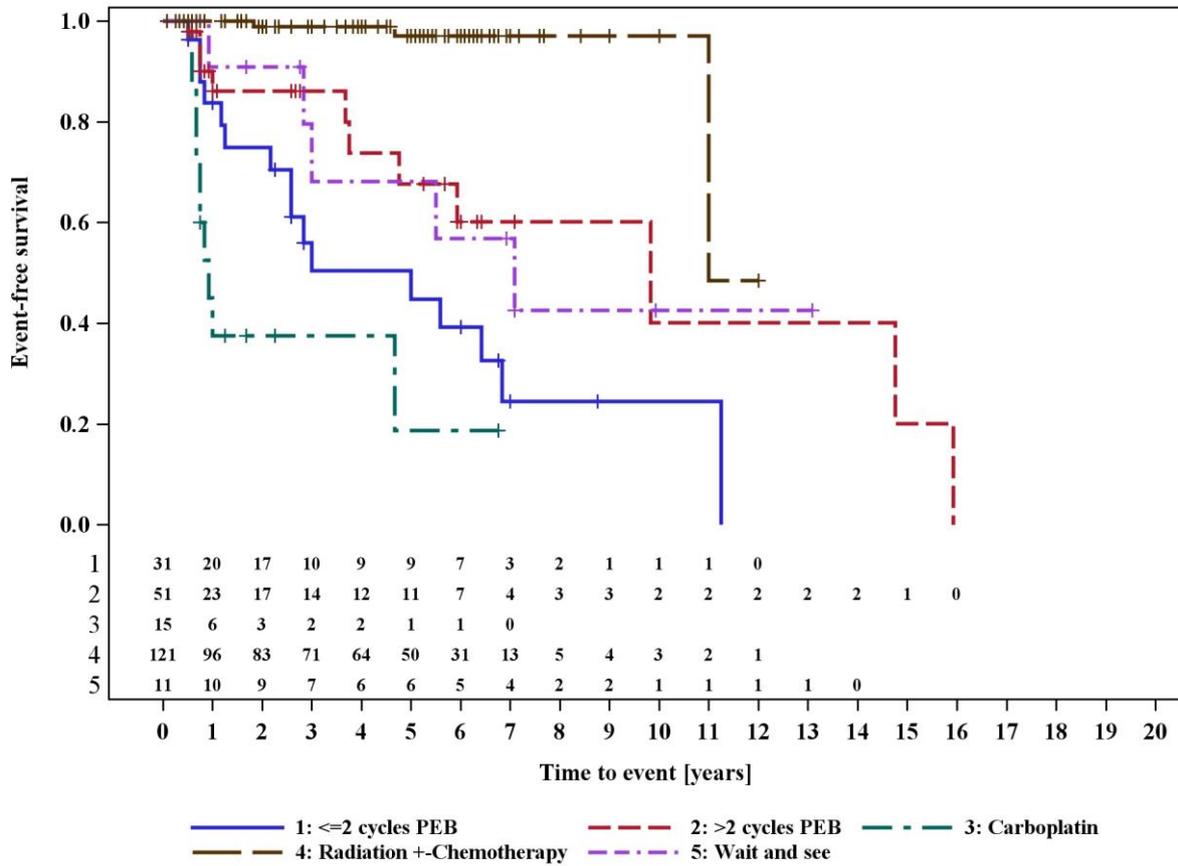
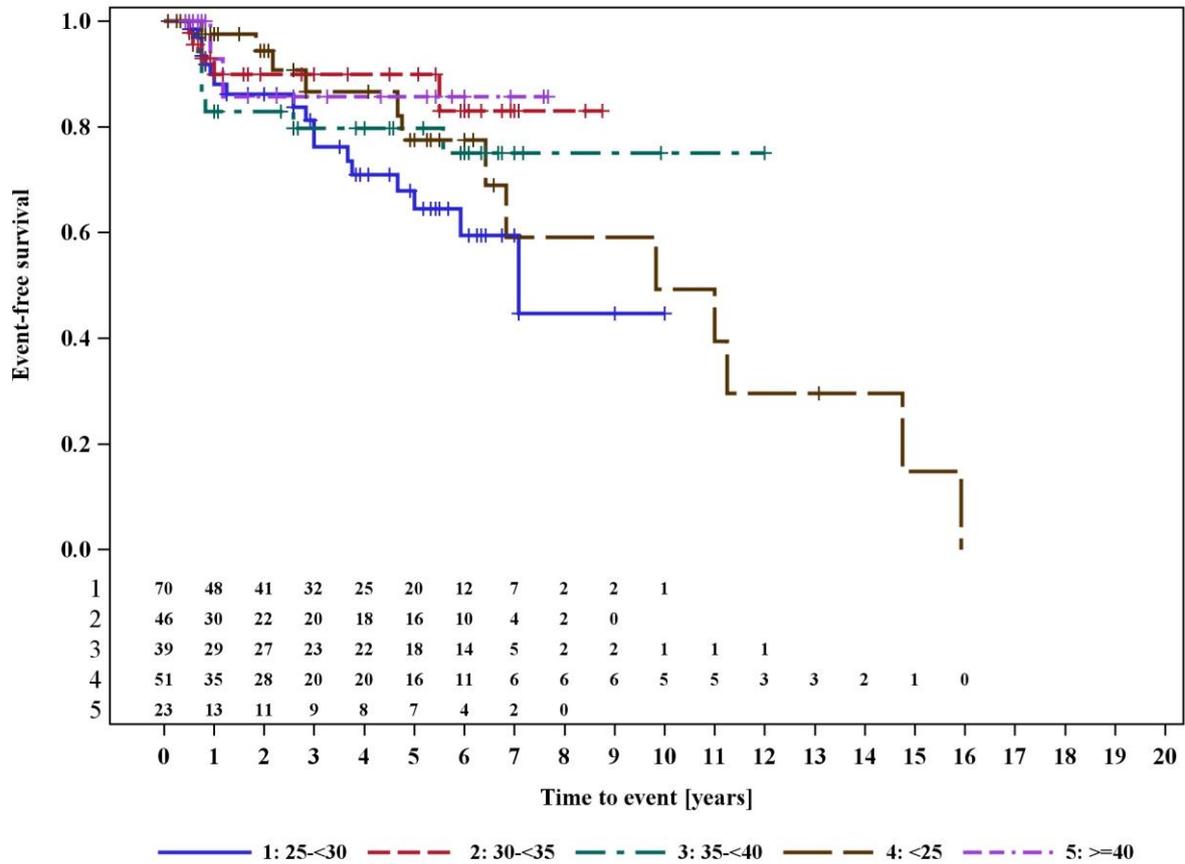


Abbildung 5:

Darstellung der ereignisfreien Zeit in Abhängigkeit vom Alter



Literatur:

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP (2011) EAU Guidelines on Testicular Cancer: 2011 update. *Eur Urol* 60:304-319
2. Andreassen KE, Grotmol T, Cvancarova MS, Johannesen TB, Fossa SD (2011) Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: A population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007). *Int J Cancer* 129:2867-2874
3. Armitage P, Berry G, Matthews JNS (2001) *Statistical methods in medical research* (4th ed.). Blackwell Scientific, Oxford
4. Bang AK, Petersen JH, Petersen PM, Andersson AM, Daugaard G, Jørgensen N (2009) Testosterone production is better preserved after 16 than 20 Gray irradiation treatment against testicular carcinoma in situ cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:672-676
5. Bart J, Groen HJ, van der Graaf WT, Hollema H, Hendrikse NH, Vaalburg W, Sleijfer DT, de Vries EG (2002) An oncological view on the blood-testis barrier. *Lancet Oncol* 3:357-363
6. Berthelsen JG, Skakkebaek NE (1983) Testicular cancer: abnormal structure and function of the contralateral testis. *Int J Androl* 6:209-211
7. Bottomley D, Fisher C, Hendry WF, Horwich A (1990) Persistent carcinoma in situ of the testis after chemotherapy for advanced testicular germ cell tumours. *Br J Urol* 66:420-424
8. Christensen TB, Daugaard G, Geertsen PF, von der Maase H (1998) Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol* 9:657-660
9. Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, Souchon R, Kliesch S, Kuehn M, Loy V, Group. GTCS (2003) Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 88:828-831
10. Dieckmann K-P, Anheuser P, Sattler F, Von Kugelgen T, Matthies C, Ruf C (2013) Sequential bilateral testicular tumours presenting with intervals of 20 years and more. *BMC Urology* 13:71
11. Dieckmann KP, Besserer A, Loy V (1993) Low-dose radiation therapy of testicular intraepithelial neoplasia. *J Cancer Res Clin Oncol* 119:355-359

12. Dieckmann KP, Classen J, Souchon R, Loy V (2001) Therapie der testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) - eine Übersicht auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin (EBM). *Wien Klin Wochenschr* 113:7-14
13. Dieckmann KP, Kulejewski M, Heinemann V, Loy V (2011) Testicular biopsy for early cancer detection - objectives, technique and controversies. *Int J Androl* 34:e7-e13
14. Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U, Loy V (2007) Diagnosis of Contralateral Testicular Intraepithelial Neoplasia (TIN) in Patients with Testicular Germ Cell Cancer: Systematic two-Site biopsies are more sensitive than a single Random Biopsy. *Eur Urol* 51:175-185
15. Dieckmann KP, Lauke H, Michl U, Winter E, Loy V (2002) Testicular germ cell cancer despite previous local radiotherapy to the testis. *Eur Urol* 41:643-649
16. Dieckmann KP, Loy V (2003) False-Negative Biopsies for the Diagnosis of Testicular Intraepithelial Neoplasia (TIN) - An Update. *Eur Urol* 43:516-521
17. Dieckmann KP, Loy V (1998) The value of the biopsy of the contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: the recent German experience. *APMIS* 106:13-20
18. Dieckmann KP, Scherner M, Loy V, Büttner P (1993) Bekanntheitsgrad des Carcinoma in situ des Hodens. Eine Studie bei repräsentativ ausgewählten niedergelassenen Urologen. *Fortschr Med* 111:294-296
19. Dieckmann KP, Skakkebaek NE (1999) Carcinoma in situ of the testis: A review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 83:815-822
20. Dötsch M, Brauers A, Buttner R, Nolte-Ernsting C, Eble MJ, Jakse G (2000) Malignant germ cell tumor of the contralateral testis after radiotherapy for testicular intraepithelial neoplasia. *J Urol* 164:452-453
21. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IAE (2004) World health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon
22. Emerson RE, Cheng L (2013) Premalignancy of the testis and paratestis. *Pathology* 45:264-272
23. Emerson RE, Ulbright TM (2010) Intratubular germ cell neoplasia of the testis and its associated cancers: the use of novel biomarkers. *Pathology* 42:344-355

24. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, Travis LB (2005) Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 97:1056-1066
25. Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizzocaro G (2010) Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 57:780-790
26. Giwercman A, von der Maase H, Berthelsen JG, Rorth M, Bertelsen A, Skakkebaek NE (1991) Localized irradiation of testes with carcinoma in situ: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 73:596-603
27. Hartmann M, Krege S, Souchon R, De Santis M, Gillessen S, Cathomas R (2011) Nachsorge von Patienten mit Hodentumoren. Interdisziplinäre evidenzbasierte Empfehlungen. [Follow-up of testicular germ cell cancer patients : Interdisciplinary evidence-based recommendations.]. *Urologe* 50:830-835
28. Høie-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE (2005) Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol* 16:863-868
29. Kleinschmidt K, Dieckmann KP, Georgiew A, Loy V, Weissbach L (2009) Chemotherapy is of limited efficacy in the control of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell cancer. *Oncology* 77:33-39
30. Kliesch S, Bergmann M, Hertle L, Nieschlag E, Behre HM (1997) Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma in situ or bilateral testicular malignancies. *Hum Reprod* 12:2830-2835
31. Kliesch S, Thomaidis T, Schütte B, Puhse G, Kater B, Roth S, Bergmann M (2003) Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *APMIS* 111:70-74
32. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Ståhl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fossa SD, Garcia Del Muro X, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-

- Lluch JR, Gillessen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Leiva Galvis O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GO, Paz Ares L, Pizzocaro G, Pont J, Pottek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, von der Maase H (2008) 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* 53:478-496
33. Looijenga LH, Stoop H, de Leeuw HP, de Gouveia Brazao CA, Gillis AJ, van Roozendaal KE, van Zoelen EJ, Weber RF, Wolffenbuttel KP, van Dekken H, Honecker F, Bokemeyer C, Perlman EJ, Schneider DT, Kononen J, Sauter G, Oosterhuis JW (2003) POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. *Cancer Res* 63:2244-2250
 34. Loy V (1995) Pathologie der Testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN). In: Schnorr D, Loening SA, Weißbach L (eds) Hodentumoren - Testis Cancer. Charite-Symposium. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, pp 33-38
 35. Loy V, Dieckmann K-P (1990) Carcinoma in situ of the testis: Intratubular germ cell neoplasia or testicular intraepithelial neoplasia? *Hum Pathol* 21:457
 36. Maase Hvd, Berthelsen JG, Jacobsen GK, Hald T, Rorth M, Christophersen IS, Sorensen BL, Walbom-Jorgensen S, Skakkebaek NE (1985) Carcinoma-in-situ of testis eradicated by chemotherapy. *Lancet* 1:98
 37. Maase Hvd, Giwercman A, Skakkebaek NE (1986) Radiation treatment of carcinoma-in-situ of testis [letter]. *Lancet* 1:624-625
 38. Maase vdH, Giwercman A, Müller J, Skakkebaek NE (1987) Management of carcinoma-in-situ of the testis. *Int J Androl* 10:209-220
 39. Mortensen MS, Gundgaard MG, Daugaard G (2011) Treatment options for carcinoma in situ testis. *Int J Androl* 34:e32-e36
 40. Mumperow E, Lauke H, Holstein AF, Hartmann M (1992) Further practical experiences in the recognition and management of carcinoma in situ of the testis. *Urol int* 48:162-166

41. Nord C, Bjoro T, Ellingsen D, Mykletun A, Dahl O, Klepp O, Bremnes RM, Wist E, Fossa SD (2003) Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 44:322-328
42. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Gietema JA (2005) The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 23:3718-3725
43. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R, Gabe R, Pollock P, Stenning SP (2011) Randomized Trial of Carboplatin Versus Radiotherapy for Stage I Seminoma: Mature Results on Relapse and Contralateral Testis Cancer Rates in MRC TE19/EORTC 30982 Study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 29:957-962
44. Perleth M, Antes G (1999) *Evidenz-basierte Medizin. Wissenschaft im Praxisalltag*. 2. Auflage. MMV Medien & Medizin Verlag, München
45. Petersen PM, Daugaard G, Rorth M, Skakkebaek NE (2003) Endocrine function in patients treated for carcinoma in situ in the testis with irradiation. *APMIS* 111:93-98
46. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, Rorth M, Petersen JH, Skakkebaek NE, Hansen SW, von der Maase H (2002) Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol* 20:1537-1543
47. Petersen PM, Giwercman A, Hansen SW, Berthelsen JG, Daugaard G, Rorth M, Skakkebaek NE (1999) Impaired testicular function in patients with carcinoma-in-situ of the testis. *J Clin Oncol* 17:173-179
48. Petersen PM, Hansen SW, Giwercman A, Rorth M, Skakkebaek NE (1994) Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 5:355-358
49. Philipsen JP, Gimbel HM (1994) Cancer of the testis in an 80 year old man with a former contralateral testicular cancer. (in Danish). *Ugeskr Laeger* 156:2908-2909
50. Pottek TS, Hartmann M, Bokemeyer C (2005) Nachsorge und Spättoxizitäten bei Hodentumoren. *Dtsch Arztebl* 102:A3342-A3348

51. Pühse G, Secker A, Kemper S, Hertle L, Kliesch S (2011) Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl* 34:e351-e357
52. Read G (1987) Carcinoma in situ of the contralateral testis. *Br Med J* 294:121
53. Robert Koch Institut, Deutschland. (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert Koch Institut, Berlin
54. Sedlmayer F, Hörtl W, Kozak W, Hawliczek R, Gebhart F, Gerber E, Joos H, Albrecht W, Pummer K, Kogelnik HD, The Austrian Uro-Oncology Group (2001) Radiotherapy of testicular intraepithelial neoplasia (TIN): a novel treatment regimen for a rare disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:909-913
55. Shalet SM (1993) Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. *Eur Urol* 23:148-152
56. Skakkebaek NE (1972) Possible carcinoma in situ of the testis. *Lancet* ii:516-517
57. Skakkebaek NE, Berthelsen JG (1978) Carcinoma-in-situ of testis and orchiectomy. *Lancet* 2:204-205
58. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A, Müller J (1987) Carcinoma in situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int J Androl* 10:19-28
59. Skakkebaek NE, Holm M, Hoei-Hansen C, Jorgensen N, Rajpert-De Meyts E (2003) Association between testicular dysgenesis syndrome (TDS) and testicular neoplasia: evidence from 20 adult patients with signs of maldevelopment of the testis. *APMIS* 111:1-11
60. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM (2001) Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16:972-978
61. van Casteren NJ, de Jong J, Stoop H, Steyerberg EW, de Bekker-Grob EW, Dohle GR, Oosterhuis JW, Looijenga LH (2009) Evaluation of testicular biopsies for carcinoma in situ: immunohistochemistry is mandatory. *Int J Androl* 32:666-674
62. Wittekind C, Loy V (2001) Pathologie und pathomorphologische Diagnostik von Keimzelltumoren des Hodens. *Pathologe* 22:316-325

63. Zequi SD, da Costa WH, Santana TB, Favaretto RL, Sacomani CA, Guimaraes GC (2012) Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review. *BJU Int* 110:1102-1109

Liste der teilnehmenden Kliniken alphabetisch sortiert:

Name der Klinik Patientenzahl

AKH Viersen	1
Albertinen Krankenhaus Hamburg	12
Allgemeinklinikum Celle	1
Bad Godesberg	1
Borromäus Hospital Leer	1
Bundeswehrkrankenhaus Ulm	8
BWK Hamburg	38
Charité Berlin	2
Diakonissenkrankenhaus Dessau	2
Diakonissenkrankenhaus Dresden	3
Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden	10
Elisabeth Krankenhaus Rhedt	1
Ev. Jung-Stilling Krankenhaus Siegen	1
Ev. Klinikum Oberhausen	1
Ev. Krankenhaus Bielefeld	3
Ev. Krankenhaus Göttingen-Weende	2
Ev. Krankenhaus Siegen (Bonn)	1
Evangelische Kliniken Bonn	1
GPR Klinik Rüsselsheim	1
Helios Klinik Wuppertal	2
HSK Wiesbaden	5
Kathol. Klinik Essen	1
Klinikum Bremen	1
Klinikum Chemnitz	1

Klinikum f. Urologie Stendal	1
Klinikum Hannover	1
Klinikum Hoyerswerda	1
Klinikum Innsbruck	2
Klinikum Mannheim	1
Klinikum Memmingen	1
Klinikum Minden	2
Klinikum Oldenburg	1
Klinikum Ortenau	1
Klinikum Solingen	1
Klinikum Villingen Schwenningen	3
Klinikum Wuppertal	1
Klinikum Würzburg	1
Knappschaftskrankenhaus Dortmund	1
Krankenhaus Siloah Hannover	2
Landeskrankenhaus Loeben	1
Malteser Krankenhaus St. Hildegardis	1
Marienhospital Gelsenkirchen	1
Marienhospital Herne	1
Marienkrankenhaus Köln	1
Nephrolog. Zentrum Niedersachsen	2
Paracelsusklinik Golzheim	2
Praxis Kellenbach Wiesbaden	1
Praxisgemeinschaft Thamm Baden-Baden	2
St. Agnes Hospital Bocholt	2
St. Anna Klinik Ellwangen	2
St. Barbara Gladbeck	1
St. Elisabeth Krankenhaus Köln Hohenlind	1
St. Franziskus Hospital Lohne	3
St. Georg Klinik Eisenach	2

St. Josefs Lennestadt	1
St.-Agnes-Hospital Bocholt	2
Städtisches Klinikum Braunschweig	1
Städtisches Klinikum Görlitz	1
Städtisches Klinikum Gütersloh	1
Städtisches Klinikum Solingen	2
Städtisches Krankenhaus Martha Maria Halle	2
Tübingen	5
UKE Hamburg	2
UC 1	1
Universität Mannheim	1
Universitätsklinik Marburg	1
Universitätsklinik Essen	4
Universitätsklinik Münster	42
Universitätsklinik Heidelberg	1
Universitätsklinik Würzburg	1
Urologische Gemeinschaftspraxis Braunschweig	1
Urologische Klinik Main-Taunus	1
Urologische Klinik Mönchengladbach	1
Urologische Klinik Würzburg	1
Urologische Praxisgemeinschaft Hammerschwer Bremen	1
Vivantes Berlin	5
Zeisigwaldkliniken Bethanien Klinik Chemnitz	5
Zentralkrankenhaus Bremen	2

Eidesstattliche Versicherung:

„Ich, Sascha Wilken, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Behandlung der Testikulären Intraepithelialen Neoplasie (TIN) mit lokaler Bestrahlung oder platinbasierter Chemotherapie bei einseitigen Hodentumoren – eine retrospektive multizentrische Studie.

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

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

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

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

Hamburg, Juni 2014

Sascha Wilken

Lebenslauf:

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

Publikationsliste:

Dieckmann, K P., *Wilken, S.*, Loy, V., Matthies, C., Kleinschmidt, K., Bedke, J., Martinschek, A., Souchon, R., Pichlmeier, U., Kliesch, S.

Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: a survey of the German Testicular Cancer Study Group

Ann Oncol. 2013; 24(5):1332-7.

(Anmerkung: die beiden Erstautoren haben gleichwertig zu der Arbeit beigetragen; sog. geteilte Erstautorenschaft)

Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt

- Herrn Prof. K.P. Dieckmann für die Vergabe des Themas dieser Arbeit, seine besondere Unterstützung und Betreuung während der gesamten Studien- und Auswertungsdauer
- Herrn Prof. Dr. U. Pichlmeier für die wertvolle und konstruktive Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse
- allen Mitarbeiter/Innen der teilnehmenden Kliniken für die gute Zusammenarbeit
- allen beteiligten Patienten, die durch ihr Einverständnis diese Studie erst ermöglicht haben
- meiner Familie für die moralische Unterstützung