

Aus der Klinik für Urologie
des Albertinen-Krankenhauses in Hamburg

DISSERTATION

Untersuchungen zur kontralateralen Biopsie bei
Hodentumoren: Häufigkeit der Durchführung der Biopsie in
deutschen Kliniken und Evaluation der Prävalenz der
kontralateralen testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN).

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Gnos

aus Warendorf

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Abstrakt/Abstract..... | 2 |
| 1.1 Abstrakt | 2 |
| 1.2 Abstract | 4 |
| 2. Einleitung und Fragestellung..... | 6 |
| 2.1 Hodentumoren | 6 |
| 2.2 TIN: Testikuläre intraepitheliale Neoplasie | 8 |
| 2.3 Durchführung der Hodenbiopsie | 11 |
| 2.4 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit..... | 13 |
| 3. Methodik | 14 |
| 4. Ergebnisse | 16 |
| 4.1 Ergebnisse, Teil 1: Umfrage zur Biopsie-Akzeptanz..... | 16 |
| 4.2 Ergebnisse, Teil 2: TIN-Prävalenz | 20 |
| 5. Diskussion..... | 23 |
| 6. Literaturverzeichnis | 28 |
| 7. Appendix | 35 |
| 8. Eidesstattliche Versicherung | 36 |
| 9. Lebenslauf | 37 |
| 10. Publikationsliste | 38 |
| 11. Danksagung..... | 40 |

1. Abstrakt/Abstract

1.1 Abstrakt

Einführung: Die testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) ist die Präkanzerose aller testikulären Keimzelltumoren (KZT). Bei einseitigem KZT findet sich in ca. 5% eine kontralaterale TIN. Diese ist über weite Teile des betroffenen Hoden verteilt und lässt sich mittels Hodenbiopsie und histopathologischer Untersuchung nachweisen.

Unklar ist, ob eine singuläre Biopsie diagnostisch ausreicht oder ob Mehrfachbiopsien die Treffsicherheit erhöhen. Die Akzeptanz der kontralateralen Hodenbiopsie zur Früherkennung eines kontralateralen Zweittumors ist uneinheitlich. Ziele der Arbeit sind die Akzeptanz der kontralateralen Hodenbiopsie in deutschen Kliniken zu ermitteln und die Sensitivität von Einfach- und Doppelbiopsie zu vergleichen.

Methoden: Allen deutschen urologischen Kliniken wurde ein Fragebogen zugesandt mit Fragen zur Anwendung der kontralateralen Hodenbiopsie bei Keimzelltumoren. Die Antworten wurden mit Klinikgröße und -art, Fallzahlen und der Hodentumorfrequenz korreliert und mit Hilfe deskriptiv statistischer Methoden ausgewertet. Die geographische Lage wurde mittels Postleitzahl erfasst.

Zur Evaluation der Sensitivität der Mehrfachbiopsie wurde eine retrospektive Analyse von 780 Fällen von KZT mit kontralateraler Doppelbiopsie durchgeführt. Ausgewertet wurde die Gesamt-Prävalenz der TIN sowie die Diskordanz der TIN-Präsenz in den Biopsie-Paaren. Patientenalter, Histologie des Primärtumors und klinisches Stadium wurden mittels deskriptiv statistischer Methoden und multivariater Analyse verglichen.

Ergebnisse: 52,1% der Urologen in Deutschland führen immer eine kontralaterale Hodenbiopsie durch, 17% meistens, 27,3% in Risikofällen und 3,5% nie. Die Akzeptanzrate war an Universitätskliniken signifikant niedriger als bei urologischen Hauptabteilungen (50% vs. 72,6%). Ansonsten gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Parameter. Auffällig war ein ausgeprägtes Nord-Süd-Gefälle in der Biopsieakzeptanz.

Im untersuchten Krankengut fand sich die kontralaterale TIN in 5% (95% CI 3.58-6.77) der Fälle. Es gab keinen Zusammenhang der TIN-Prävalenz mit dem klinischem Stadium und der Histologie des Primärtumors. Patienten mit TIN waren signifikant jünger als diejenigen ohne TIN (31 vs. 34.9 Jahre; $p=0.0184$). Von 36 TIN-positiven Doppelbiopsien mit eindeutiger Lokalisation wiesen 12 Fälle die TIN in nur einer Biopsie auf. Die Diskordanzrate beträgt somit 33%. Die Doppelbiopsie erbrachte somit einen

diagnostischen Gewinn von 17%.

Schlussfolgerung: Die kontralaterale Biopsie ist in Deutschland weitgehend akzeptiert, mit geringerer Akzeptanz bei Universitätskliniken und einem deutlichen Nord-Süd-Gefälle. Die kontralaterale TIN wurde in 5% der KZT-Fälle gefunden. TIN ist signifikant mit jungem Patientenalter assoziiert. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Ergebnissen überein. Die Doppelbiopsie ist der Einfachbiopsie, mit einem diagnostischen Gewinn von 17%, überlegen. Die vorliegende Studie ist die erste Bestätigung der Überlegenheit von Doppelbiopsien gegenüber Einfachbiopsien bei der TIN-Diagnostik.

1.2 Abstract

Introduction: Testicular intraepithelial neoplasia (TIN) is the precursor of testicular germ cell tumors (GCTs). TIN is present in the contralateral testis in 5 % of patients with unilateral GCTs. TIN-cells are widely distributed throughout the affected testicle. TIN is diagnosed by immunohistologic examination of biopsy specimens. Physicians' acceptance of contralateral biopsy to early detect testicular GCT is limited internationally and the acceptance rate among German urologists is unknown.

Patients and Methods: A questionnaire-based survey among all German urological departments was performed to collect information regarding the acceptance of contralateral biopsy in GCT-patients. Descriptive statistical methods were used to correlate the acceptance of taking biopsies with size and type of the department, the caseload and frequency of GCT. The acceptance was correlated with the geographical location using the ZIP-Code.

A retrospective analysis of 780 GCT-cases was performed, all of whom had contralateral two-site biopsy. The prevalence of TIN, as well as the discordance among the biopsy pairs were analyzed. Association of TIN with age, histology of the primary tumor and clinical stage was evaluated using descriptive statistical methods and multivariate analysis.

Results: 52.1% of German urologists always perform the biopsy, 17% mostly, 27.3% in high risk patients, 3.5% never. The acceptance rate was significantly lower among university hospitals compared to other urological departments (50% vs. 72.6%). There was a gradient from north to south comparing the acceptance of biopsies.

Contralateral TIN was found in 5% (95% CI: 3.58-6.77) of GCT cases. Patients with TIN were significantly younger than those without (31 vs. 34.9 years; $p=0.0184$). Among the 36 cases with documented TIN, 24 had TIN in both biopsies while 12 cases had only one positive biopsy. The discordance rate is 33%, the two-site-biopsy provides a 17% gain in diagnostic sensitivity compared to single-site-biopsy.

Conclusions: Contralateral biopsy in GCT-patients is well accepted among German urologists. The acceptance is significantly lower among university hospitals. There are higher acceptance rates in the northern parts of Germany and lower rates in the south. Contralateral TIN was present in 5% of GCT-cases and is significantly associated with young age. These results are in line with previous experience. Two-site-biopsy provides a 17% gain in diagnostic sensitivity compared to single-site-biopsy. This study

represents the first confirmation of the superiority of double biopsies over single-site-biopsies regarding the sensitivity of TIN detection.

2. Einleitung und Fragestellung

2.1 Hodentumoren

Die Keimzelltumoren (KZT), oder auch germinale Tumoren, des Hodens umfassen circa 90% aller intraskrotalen Tumoren und lassen sich in Seminome und Nichtseminome unterteilen. 55% der KZT sind reine Seminome. Die Nichtseminome, oder nichtseminomatösen Keimzelltumoren, umfassen das embryonale Karzinom, den Dottersacktumor, das Chorionkarzinom und das Teratom^{1, 2}. In der Altersgruppe der 20 – 40 jährigen Männer repräsentiert der testikuläre Keimzelltumor den häufigsten bösartigen Tumor³. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen 25 und 45 Jahren mit einem mittleren Erkrankungsalter von 38 Jahren. Die jährliche Neuerkrankungsrate lag in Deutschland im Jahre 2010 bei 3820 Fällen. Mit einem Anteil von 1,5% an allen Krebserkrankungen des Mannes gehört der testikuläre Keimzelltumor zu den seltenen Krebsarten⁴. Insgesamt hat sich die Inzidenz der testikulären Keimzelltumoren in den letzten 40 Jahren verdoppelt. Die höchsten Inzidenzraten finden sich in Nordeuropa, die niedrigsten in afrikanischen, oder asiatischen Populationen. Die Gründe hierfür sind noch unklar^{5, 6}. Die Zuwachsraten sind für Seminome und Nichtseminome ähnlich⁷. In Deutschland wurde in den letzten Jahren eine nahezu konstante altersstandardisierte Erkrankungsrate beobachtet⁴.

Als epidemiologische Risikofaktoren für die Entstehung eines testikulären Keimzelltumors sind vor allem der Maleszensus testis sowie die Sub- oder Infertilität zu nennen. Die Erkrankung eines erstgradigen Verwandten ist ein Risikofaktor genauso wie der kontralaterale Keimzelltumor oder das Vorliegen einer TIN. Wahrscheinlich haben auch Patienten mit genetischen Fehlbildungen wie Down-Syndrom oder Klinefelter-Syndrom ein erhöhtes Risiko, einen testikulären Keimzelltumor zu entwickeln^{8, 9}.

Für die Stadieneinteilung der Keimzelltumoren gibt es wie bei allen anderen Neoplasien eine TNM-Klassifikation, wobei aktuell die Auflage aus dem Jahre 2010 gültig ist¹⁰. In der Klinik ist die TNM-Klassifikation allerdings wenig gebräuchlich. Stattdessen wird in der klinischen Praxis zumeist die Lugano Klassifikation angewendet. Hier werden die testikulären Keimzelltumoren in drei klinische Stadien eingeteilt. Stadium eins bezeichnet den ausschließlichen Befall des Hodens. Im Stadium zwei liegt ein retroperitonealer Lymphknotenbefall vor, wobei dieses Stadium in drei Untergruppen

unterteilt ist, je nach Größe der befallenen Lymphknoten. Stadium drei bezeichnet diejenigen Erkrankungen mit einer lymphogenen, oder hämatogenen Metastasierung kranial des Zwerchfells, wobei auch hier zwei Untergruppen existieren, welche die Lokalisation der Metastasen unterscheiden¹¹. Die Stadien zwei und drei werden, entsprechend der International Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG) entsprechend ihrer Prognose in drei weitere Stadien mit guter, intermediärer und schlechter Prognose unterteilt. Hierbei werden zusätzlich die Histologie des Tumors (Seminom vs. Nichtseminom), die Metastasenlokalisierung und vor allem die Serumkonzentrationen der Tumormarker Alphafetoprotein (AFP), Humanes Choriongonadotropin (hCG) und Laktatdehydrogenase (LDH) berücksichtigt¹².

Die Therapie der testikulären Keimzelltumoren erfolgt stadienspezifisch entsprechend den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU)⁸. Der erste Schritt ist in aller Regel die inguinale Ablatio testis. Je nach Histologie und Stadium erfolgt dann eine weitergehende Therapie mit Chemotherapie, Radiotherapie oder Operation. Die Prognose der testikulären Keimzelltumoren ist bei entsprechender Therapie insgesamt sehr günstig. Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 97% und einer Heilungsrate von 90% gehört die Erkrankung zu den prognostisch günstigsten bösartigen Neubildungen^{4, 9}.

2.2 TIN: Testikuläre intraepitheliale Neoplasie

Die testikuläre intraepitheliale Neoplasie des Hodens (TIN) wurde erstmalig 1972 durch Skakkebaek als Vorläuferläsion der Keimzelltumoren des Hodens beschrieben¹³, der die Läsion damals als Carcinoma in situ testis bezeichnete. Die Nomenklatur dieser Präkanzerose ist uneinheitlich, so verwendet die WHO den Terminus „intratubular germ cell neoplasia, unclassified“ (IGCN-U), beschreibt aber weitere sieben Synonyme¹⁴.

1990 wurde der Name testikuläre intraepitheliale Neoplasie des Hodens (TIN) geprägt, da dieser Begriff auch mit der Biologie der testikulären Keimzelltumoren gut kompatibel ist^{15,16}. Auch im Hinblick auf analoge Prä-Neoplasien des Urogenitalsystems wie VIN (Vulväre intraepitheliale Neoplasie, CIN (Cervicale intraepitheliale Neoplasie), PIN (Prostatische intraepitheliale Neoplasie) ist der Ausdruck TIN treffend. Der Begriff „Carcinoma in situ“ ist sprachlich nicht korrekt, weil „Carcinom“ eine epitheliale Geschwulst bezeichnet und die Keimzelltumoren histogenetisch nicht epithelialen Ursprungs sind und somit keine Karzinome im engeren Sinne darstellen¹⁷.

Morphologisch besteht die TIN aus großleibigen Zellen, die große Ähnlichkeit mit den Spermatogonien haben. Die TIN-Zellen sind in den Tubuli seminiferi zumeist entlang der Basalmembran lokalisiert. Sie haben große Zellkerne und ein grobes Kernchromatin. Das Zytoplasma ist reich an Glykogen, und die Zellen enthalten das Enzym placentare alkalische Phosphatase (PLAP), welches beweisend für die TIN ist^{17, 18}. An neueren immunhistochemischen Markern sind OCT 3/4 und Podoplanin (Synonym: D2-40) zu nennen, da beide sehr spezifisch und sensitiv für die TIN sind und älteren Markern überlegen sind^{19, 20, 21}. Basierend auf den genannten morphologischen und immunhistochemischen Merkmalen kann TIN durch ein routiniertes Pathologielabor sicher identifiziert werden^{22, 23, 24}. Testikuläre Keimzelltumoren gehen ausnahmslos aus der TIN hervor^{17, 25}. Ein von TIN befallener Hoden entwickelt in 50% der Fälle in fünf Jahren einen invasiven Tumor. In sieben Jahren ist dies in 70% der Patienten der Fall. Nahezu alle Patienten mit TIN entwickeln im Laufe ihres Lebens einen invasiven Keimzelltumor²⁶. Die TIN ist üblicherweise viele Jahre in den betroffenen Hoden präsent, bevor sich daraus ein maligner Keimzelltumor entwickelt. Es wird angenommen, dass TIN aus atypisch transformierten Stammzellen hervorgeht, welche bereits während der Embryogenese entstehen²⁷. Ein Zweittumor des Gegenhodens entwickelt sich bei 3 - 6% der Patienten mit testikulärem Keimzelltumor^{28, 29, 30}. Im Vergleich zum allgemeinen Hodenkrebsrisiko der männlichen Normalbevölkerung ist

das Erkrankungsrisiko hier um den Faktor 25-35 erhöht^{31, 32}. Dementsprechend findet sich die kontralaterale TIN in durchschnittlich 5% der Patienten mit Keimzelltumor des Hodens^{33, 34, 35}. Vier Charakteristika der TIN machen sie nicht nur wissenschaftlich interessant, sondern vor allem auch im klinischen Alltag zu einem wertvollen diagnostischen Instrumentarium³⁶: Erstens ist TIN über weite Teile des befallenen Hodens verteilt und somit einer Diagnostik durch Biopsie gut zugänglich. Zweitens ist die TIN in dem befallenen Hoden zu finden, lange bevor sie vom nicht invasiven Zustand in einen invasiven Keimzelltumor übergeht. Drittens kann TIN, wie oben beschrieben, sehr sicher immunhistochemisch identifiziert werden. Und viertens ist durch die Radiatio eine organerhaltene Therapie möglich¹⁷. Aufgrund der oben genannten Charakteristika erscheint es sinnvoll, gezielt nach TIN zu suchen, um testikuläre Keimzelltumoren möglichst früh zu entdecken²⁶. Als besondere Zielgruppe zur Hodenkrebs-Frühdagnostik eignen sich Patienten mit einseitigem testikulären Keimzelltumor, wobei hier die Früherkennung eines Zweittumors im Gegenhoden im Vordergrund steht³⁷. Die erste klinische Evaluierung einer systematischen kontralateralen Hodenbiopsie erfolgte im Jahre 1979 in Dänemark³⁸. Hier wurde bei 8% der untersuchten Patienten die kontralaterale TIN nachgewiesen. Insgesamt wurde das Prinzip der kontralateralen Hodenbiopsie seither aber nur zögerlich von den Hodenkrebs-Therapeuten angenommen. Nur sehr wenige systematische Studien haben bisher das Vorkommen der kontralateralen TIN untersucht²⁵. Aktuell geben die Leitlinien keine klare Empfehlung zur kontralateralen Hodenbiopsie bei testikulären Keimzelltumoren^{8, 39}. In den europäischen Leitlinien zum Hodenkrebs von 2011 heißt es, dass die kontralaterale Biopsie den Patienten mit hohem Risiko einer kontralateralen TIN angeboten werden sollte. Hierzu zählen Patienten mit einem Hodenvolumen von weniger als 12 ml, Kryptorchismus in der Anamnese oder geringe Spermatogenese. Bei Patienten mit einem Alter von über 40 Jahren sei eine kontralaterale Biopsie nur noch wenig sinnvoll, weil in dieser Altersgruppe nur noch sehr selten Zweittumoren im Gegenhoden auftreten⁸. Die Sensitivität der Methode wurde in Frage gestellt, nachdem mehrere Fälle von Biopsien mit falsch negativem Ergebnis berichtet wurden⁴⁰. Um das Problem von Fehldiagnosen zu verringern, wird eine Doppelbiopsie empfohlen³⁵. Dieses Vorgehen wurde allerdings bis jetzt nicht validiert. Für die Therapie der TIN stehen insgesamt vier Möglichkeiten zur Verfügung: Ablatio testis, Überwachungsstrategie, Radiatio und Chemotherapie¹⁷. Die europäischen Leitlinien empfehlen vornehmlich ein Abwarten mit engmaschiger Nachsorge^{8, 39}. Die

Ablatio testis ist eine sichere Methode, allerdings geht damit auch die endokrine Funktion des Hodens verloren, und der Patient benötigt eine lebenslange Testosteronsubstitution, zudem geht die äußere Integrität des Skrotums verloren¹⁷. Die Bestrahlung des betroffenen Hodens mit einer Dosis von 20 Gray stellt die Standardbehandlung der TIN dar. Vorteil dieser Maßnahme ist die hohe Effektivität dieser Therapie und die Tatsache, dass die Funktion der endokrinen Leydigzellen, sowie die äußere Integrität des Skrotums intakt bleiben. Die endokrine Funktion des Hodens, im Sinne der Testosteronproduktion, bleibt aufgrund der relativen Strahlenresistenz der Leydigzellen erhalten. In circa 25% der Fälle kommt es allerdings dennoch zu einem substituierungspflichtigen Hypogonadismus^{41, 42, 43}. Die Wirksamkeit von Chemotherapie ist nur unzureichend, weil auf Grund der Blut-Hodenschranke nur ein Bruchteil der Chemotherapie-Dosis wirksam wird. Nach zehn Jahren beträgt die kumulative Rezidivrate nach Cisplatin-haltiger Chemotherapie etwa 42%^{17, 44}.

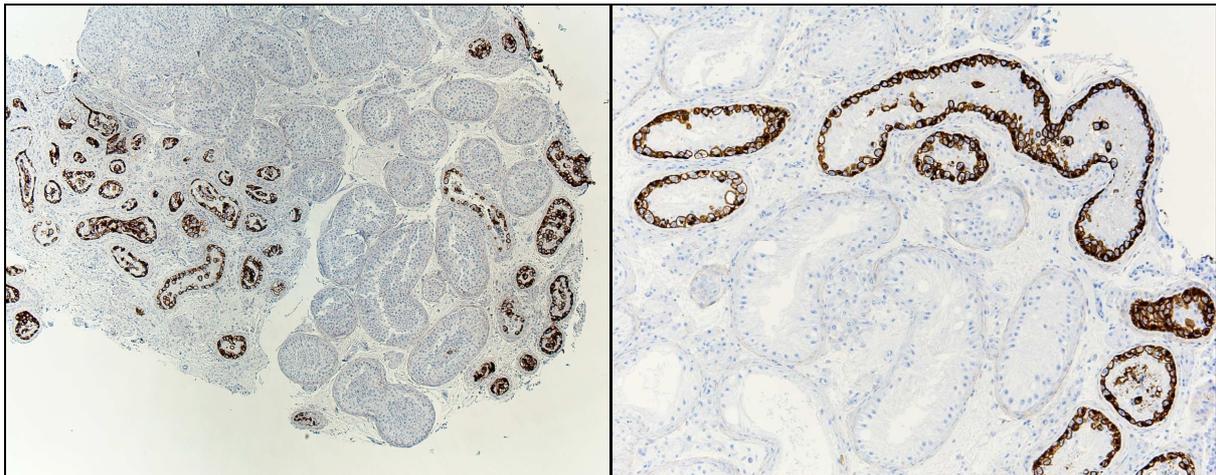


Abbildung 1 a) und b): Histologisches Bild der TIN. Immunhistochemische Färbung mittels PLAP und dargestellt in einer 10-fachen (a: links), und 30-fachen (b: rechts) Vergrößerung. Notabene: Nicht alle Tubuli seminiferi sind von der TIN befallen. Offenbar handelt es sich um eine lobuläre Ausbreitung der TIN.

2.3 Durchführung der Hodenbiopsie

Eine Hodenbiopsie ist ein kleiner chirurgischer Eingriff und kann als ambulante Leistung erbracht werden⁴⁵. Der Eingriff ist in Lokalanästhesie möglich. Der Eingriff wird allerdings in aller Regel im Rahmen der Allgemeinanästhesie während der Orchiektomie auf Grund des Keimzelltumors der Gegenseite durchgeführt. Insgesamt ist der operative Aufwand gering⁴⁶. Drei Dinge müssen zwingend bei der Entnahme der Biopsien beachtet werden. Erstens muss auf die Gefäßversorgung geachtet werden, zweitens muss die Probe groß genug sein und drittens muss das Präparat mit äußerster



Abbildung 2: Hautinzision im Rahmen der kontralateralen Hodenbiopsie.

Vorsicht behandelt werden. Zunächst wird eine 1-2 cm lange Inzision der Skrotalhaut am kranialen Pol durchgeführt (Abbildung 2), anschließend erfolgt das schichtweise Eröffnen der Hodenhüllen von lateral (Abbildung 3), bis Hodengewebe hervortritt. Das hervorquellende Gewebe wird mit der Schere abgetragen. Der Hoden wird sodann schichtweise mit resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen. Die

gewonnene Probe sollte mindestens 2-3 mm, besser allerdings 3-4 mm im Durchmesser betragen⁴⁷. Eine so gewonnene Probe repräsentiert weniger als 1% des gesamten Hodens. Es ist wichtig, das Biopsat umgehend und vor allem schonend in das Transportgefäß zu verbringen. Zur Fixierung wird Stieve'sche Lösung oder frisch angesetzte Bouin'sche Lösung genutzt. Formalin

führt zur Verzerrung der Feinarchitektur des Hodengewebes¹⁷. Auch Druck auf das Gewebe durch chirurgisches Instrumentarium führt zum Schaden der Feinarchitektur und zur möglichen Dislokation von Zellbestandteilen aus ihrem angestammten Verband. Eine histologische Begutachtung wird somit fast unmöglich. In einigen Fällen von falsch negativer Diagnose

konnte als Grund für die Fehldiagnose eine starke mechanische Beschädigung des Präparates

festgestellt werden^{48, 49}. Eine zweite Biopsie wird möglichst weit entfernt von der ersten

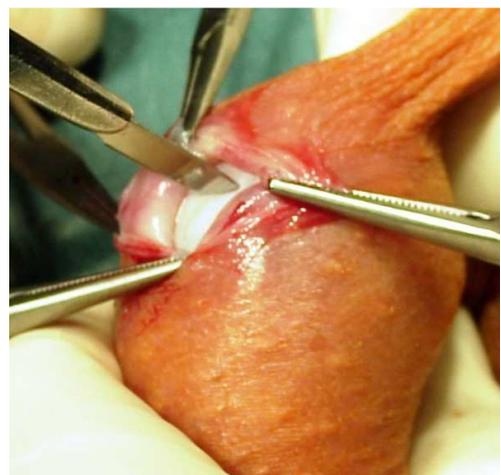


Abbildung 3: Inzision der kranialen Tunica albuginea im Rahmen der kontralateralen Hodenbiopsie.

Stelle an der Lateralseite des Hodens in gleicher Weise entnommen. Im Regelfall sollten am normal großen Hoden zwei Biopsien entnommen werden³⁵. Insgesamt ist die Hodenbiopsie ein geringfügiger Eingriff, der mit nur wenigen und wenig schweren chirurgischen Komplikationen vergesellschaftet ist^{49, 50}.

2.4 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit soll geklärt werden, wie häufig die kontralaterale Hodenbiopsie bei Patienten mit Keimzelltumoren in deutschen Kliniken durchgeführt wird. Zusätzlich wird geprüft, ob die relative Durchführungshäufigkeit („die Akzeptanz der Biopsie“) mit der Art der Klinik, dem geographischen Standort, der Hodentumorfrequenz und den Fallzahlen der jeweiligen Kliniken in Zusammenhang steht.

Im zweiten Teil der Arbeit wird untersucht, wie häufig die TIN im kontralateralen Hoden bei Keimzelltumoren in einem aktuellen großen Krankengut von KZT-Patienten vorkommt. Des Weiteren soll die Wertigkeit der kontralateralen Doppelbiopsie im Vergleich zur Einzelbiopsie evaluiert werden.

3. Methodik

Für den ersten Teil der Arbeit wurde durch Anfrage bei der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Düsseldorf eine Liste mit allen bettenführenden Abteilungen für Urologie in Deutschland erstellt. Von den zunächst ermittelten 349 Abteilungen erwiesen sich allerdings einige als rein konservative, nicht-operative Institutionen, die für die Auswertung ausgeschlossen wurden. Insgesamt 326 urologische Kliniken erhielten dann auf dem Postweg einen Fragebogen mit der Bitte um Beantwortung (siehe Abbildung 8 im Appendix S. 35). Es wurden folgende Fragen gestellt: Führen Sie bei Hodentumorpatienten die kontralaterale Biopsie durch? Die Antwortmöglichkeiten waren: a) ja, in allen Fällen, b) ja, in der Mehrzahl der Fälle, c) nur in ausgewählten Fällen, d) niemals. Bei Punkt d) wurden zusätzlich die Ablehnungsgründe ermittelt. Hier gab es vier vorgegebene Antworten: 1) weil wir die Biopsie klinisch nicht für sinnvoll halten, 2) weil wir die Komplikationsgefahr für zu groß halten, 3) weil die Leitlinien keine eindeutige Empfehlung geben und 4) wir behandeln keine Hodentumoren. Um Abhängigkeiten der Biopsie-Akzeptanz mit bestimmten Charakteristika der Klinik zu untersuchen wurden der Status, die Größe und Kennzahlen zur Hodentumorfrequenz sowie die Fallzahlen erfragt. Zur Ermittlung der Art der Klinik gab es folgende drei Antwortmöglichkeiten: a) Universitätsklinik, b) Hauptabteilung, c) Belegabteilung. Zur Ermittlung der Klinikgröße wurde die jährliche Zahl der stationären Behandlungsfälle (DRG-Fälle) der jeweiligen Klinik sowie die durchschnittliche Anzahl der jährlichen Hodentumorfälle erfragt. Die Antwortmöglichkeiten bezüglich der Anzahl der DRG-Fälle waren: a) <1000 DRG Fälle pro Jahr, b) 1000-1500 DRG Fälle pro Jahr, c) 1500-2000 DRG Fälle pro Jahr und d) > 2000 DRG Fälle pro Jahr. Die Antwortmöglichkeiten bezüglich der Hodentumorfälle waren: a) < 5 pro Jahr, b) 5–10 pro Jahr, c) 10-20 pro Jahr und d) > 20 pro Jahr. Zusätzlich wurde die Postleitzahl der eingesandten Fragebögen erfasst, um eine geographische Zuordnung der betreffenden Klinik vornehmen zu können. Die Rücksendung des ausgefüllten Fragebogens war mittels frankierten Rückumschlags oder per Fax möglich. Diejenigen Kliniken, welche nach vier Wochen nicht geantwortet hatten, wurden durch die erneute Zusendung des Fragebogens und eines entsprechenden Anschreibens erinnert. Die Ergebnisse wurden in einem kommerziell erhältlichen Datenbanksystem (Microsoft Excel®) erfasst. Die Auswertung erfolgte durch Anwendung von deskriptiv statistischen Methoden unter Verwendung des SAS-Software-Package (Version 9.32, SAS Institute Inc. Cary, NC,

USA). Die möglichen Assoziationen der Biopsie-Akzeptanz mit Klinikattributen wurden mit dem exakten Kruskal-Wallis-Test geprüft. Logistische Regressionsmodelle dienten der multivariablen Modellierung der Wahrscheinlichkeit der Durchführung von Biopsien.

Für den zweiten Teil der Arbeit wurden retrospektiv die Daten von Patienten der urologischen Abteilung des Albertinen-Krankenhaus in Hamburg und des Bundeswehrkrankenhauses in Hamburg untersucht. Es wurden lediglich diejenigen Patienten ausgewertet welche von 2007 bis einschließlich 2014 behandelt wurden. Die vor dem Jahre 2007 behandelten Patienten wurden bereits in einer vorausgehenden Studie von Dieckmann et. al.³⁵ erfasst und sollen daher nicht erneut untersucht werden. Auch wurden Patienten mit synchronen bilateralen testikulären Keimzelltumoren nicht in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine Doppelbiopsie des kontralateralen Hodens erhalten. Die Präparate wurden allesamt von Pathologen mit großer Erfahrung in der Uro-Pathologie untersucht. Die Biopsate wurden routinemäßig mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE), als auch immunhistochemisch mittels D2-40 Antikörper, oder Oct 3 / 4 untersucht. Von den Patienten wurden zusätzlich die folgenden Daten erfasst: Alter bei Diagnosestellung, Histologie des Primärtumors (Seminom vs. Nichtseminom) und das klinische Stadium entsprechend der Lugano Klassifikation. Bei Vorliegen von TIN in der kontralateralen Biopsie wurde differenziert, ob sie in einem oder in beiden Biopsaten vorgelegen hat. Nicht erfasst wurden Hodengröße, sonographische Befunde, eine etwaige Anamnese von Maleszensus testis oder Daten bezüglich der Fruchtbarkeit. Die Ergebnisse wurden in einem kommerziell erhältlichen Datenbanksystem (Microsoft Excel®) primär erfasst. Die Auswertung erfolgte durch Anwendung von deskriptiv statistischen Methoden unter Verwendung des SAS-Software-Package (Version 9.32, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA). Der exakte Cochran-Armitage-Trend-Test wurde angewandt, um die Prävalenz von TIN in Abhängigkeit des klinischen Stadium des Primärtumors und des Patientenalters bei Diagnosestellung zu korrelieren. Der Chi-Quadrat-Test wurde eingesetzt, um die Prävalenz von TIN in Abhängigkeit von der Art des Primärtumors zu untersuchen⁵¹.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse, Teil 1: Umfrage zur Biopsie-Akzeptanz

Insgesamt antworteten 86,5% (n=282) der angeschriebenen urologischen Abteilungen. Hiervon gaben 52,1% (n=147) an, die kontralaterale Biopsie grundsätzlich durchzuführen, 17% (n=48) meistens, 27,3% (n=77) nur in besonderen Risikofällen und 3,5% (n=10) nie. Universitätskliniken biopsieren zu 50,0 % grundsätzlich bis meistens, urologische Hauptabteilungen hingegen in 72,6%. Somit biopsieren Universitätskliniken signifikant ($p = 0.026$) seltener als urologische Hauptabteilungen. Tendenziell besteht eine Assoziation von höherer Hodentumorfrequenz mit einer niedrigeren Biopsierate, allerdings ist dieses Ergebnis nicht signifikant ($p > 0.05$) (siehe Tabelle 1). Die zahlenmäßig relevanten Hauptabteilungen mit 1500 – 2000 DRG-Fällen pro Jahr (n = 79) haben eine grundsätzlich/meistens Biopsierate von 72,2%. Die Hauptabteilungen mit mehr als 2000 DRG-Fällen pro Jahr (n=104) haben eine grundsätzlich/meistens Biopsierate von 77%. Deutlich geringer ist diese Rate bei Universitätskliniken mit mehr als 2000 DRG-Fällen pro Jahr mit einer grundsätzlich/meistens Biopsierate von lediglich 45%. Die multivariate Betrachtung der Biopsie-Wahrscheinlichkeit (grundsätzlich/meistens) in Abhängigkeit von Klinikcharakteristika, mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells, bestätigte signifikant den oben beschriebenen Zusammenhang zwischen Kliniktyp und Biopsiehäufigkeit. Klinikgröße und Hodentumorfrequenz wiesen hierbei keinen signifikanten Effekt auf (siehe Tabelle 2). Bei den Kliniken, die nie biopsieren, gaben 70% (n=7) als Grund an, dass sie die Biopsie nicht für klinisch sinnvoll halten. 20% (n=2) gaben an, dass die Leitlinien keine eindeutige Empfehlung geben bzw. dass in der betreffenden Klinik keine Hodentumoren behandelt würden. Die Werte von mehr als 100% kommen zustande, da es eine Doppelantwort von erstem und zweitem Grund gab. Keine der ablehnenden Kliniken gab eine etwaige Komplikationsgefahr als Ablehnungsgrund an.

| | Häufigkeit der Biopsiedurchführung | | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|------------|-----------------|-----------|--------------|
| | Grundsätzlich | Meistens | Nur Risikofälle | Nie | Gesamt |
| Gesamt | 147 (52.1%) | 48 (17.0%) | 77 (27.3%) | 10 (3.5%) | 282 (100.0%) |
| Klinik-Typ* | | | | | |
| Belegabteilung | 1 (33.3%) | 0 (0%) | 2 (66.7%) | 0 (0.0%) | 3 (100.0%) |
| Hauptabteilung | 132 (54.8%) | 43 (17.8%) | 57 (23.7%) | 9 (3.7%) | 241 (100.0%) |
| Universitätsklinik | 14 (36.8%) | 5 (13.2%) | 18 (47.4%) | 1 (2.6%) | 38 (100.0%) |
| Klinik-Größe** | | | | | |
| < 1000 DRG-Fälle pro Jahr | 8 (50.0%) | 2 (12.5%) | 5 (31.3%) | 1 (6.3%) | 16 (100.0%) |
| 1000-1500 DRG-Fälle pro Jahr | 22 (47.8%) | 10 (21.7%) | 11 (23.9%) | 3 (6.5%) | 46 (100.0%) |
| 1500-2000 DRG-Fälle pro Jahr | 48 (56.5%) | 13 (15.3%) | 21 (24.7%) | 3 (3.5%) | 85 (100.0%) |
| > 2000 DRG-Fälle pro Jahr | 69 (51.1%) | 23 (17.0%) | 40 (29.6%) | 3 (2.2%) | 135 (100.0%) |
| Hodentumorfälle pro Jahr *** | | | | | |
| < 5 pro Jahr | 6 (54.5%) | 0 (0.0%) | 4 (36.4%) | 1 (9.1%) | 11 (100.0%) |
| 5-10 pro Jahr | 45 (54.2%) | 13 (15.7%) | 18 (21.7%) | 7 (8.4%) | 83 (100.0%) |
| 10-20 pro Jahr | 57 (54.3%) | 22 (21.0%) | 26 (24.8%) | 0 (0.0%) | 105 (100.0%) |
| >20 pro Jahr | 39 (47.0%) | 13 (15.7%) | 29 (34.9%) | 2 (2.4%) | 83 (100.0%) |

Tabelle 1: Häufigkeit der Durchführung der kontralateralen Biopsie im Hodentumorfrageergebnis. Die Zahlen bezeichnen die Anzahl der befragten Kliniken in Klammern die Prozentwerte [n (%)]

* Exakter Kruskal-Wallis-Test: $p = 0.02626$; ** Exakter Kruskal-Wallis-Test: $p = 0.8047$; *** Exakter Kruskal-Wallis-Test: $p = 0.5089$.

| | Odds-Ratio | 95%-Konfidenzintervall | P-Wert (Wald-Test) |
|--------------------------------------|------------|------------------------|--------------------|
| Kliniktyp | | | |
| Beleg- vs. Hauptabteilung | 0,236 | 0,019; 3,003 | 0,0245 |
| Universitätsklinik vs Hauptabteilung | 0,375 | 0,175; 0,804 | |
| Klinikgröße | | | |
| < 1000 DRG vs. \geq 2000 DRG | 1,161 | 0,288; 4,678 | 0,0959 |
| 1000 - 1500 DRG vs. \geq 2000 DRG | 0,901 | 0,384; 2,112 | |
| 1500 - 2000 DRG vs. \geq 2000 DRG | 0,959 | 0,499; 1,841 | |
| Hodentumoren/Jahr | | | |
| \leq 5/Jahr vs. 10-20/Jahr | 0,359 | 0,078; 1,659 | 0,4472 |
| 5-10/Jahr vs. 10-20/Jahr | 0,71 | 0,353; 1,427 | |
| > 20/Jahr vs. 10-20/Jahr | 0,677 | 0,343; 1,334 | |

Tabelle 2: Logistische Regression für die Biopsiedurchführung (grundsätzlich/meistens) in Abhängigkeit von Klinikmerkmalen.

Stratifiziert man die Ergebnisse der Umfrage mit der Postleitzahl (1. und 2. Ziffer der Postleitzahl) der Einsender, so zeigt sich eine regional sehr unterschiedlich ausgeprägte Biopsie-Akzeptanz. Es besteht ein ausgeprägtes Nord-Süd-Gefälle mit einer hohen Akzeptanzrate im Norden, einer intermediären im mittleren Teil Deutschlands und einer niedrigen im Süden. Zugrunde gelegt wurde hier die relative Häufigkeit in Prozent derjenigen Kliniken mit grundsätzlicher/überwiegender Biopsie-Akzeptanz im jeweiligen Postleitzahlenbereich. Die höchste Biopsie-Akzeptanz findet sich mit einer relativen Häufigkeit von 81% bis 86% im Postleitzahlenbereich eins und zwei und umfasst somit

die Bundesländer Hamburg, Schleswig-Holstein, Teile Niedersachsens, Mecklenburg-Vorpommern, Berlin, Bremen, Teile Brandenburgs und ein kleiner Teil Sachsen-Anhalts. Die geringste Biopsie-Akzeptanz findet sich mit einer relativen Häufigkeit von 33% im Postleitzahlenbereich acht. Dieser umfasst die südlichen Teile Bayerns sowie die östlichen Teile Baden-Württembergs. Zwischen diesen beiden Extremen von einer relativen Häufigkeit von > 80% und 33% finden sich intermediäre Biopsieraten in den mittleren Teilen Deutschlands. Die Akzeptanzraten schwanken zwischen mindestens 62% im Postleitzahlenbereich null und maximal 79% im Postleitzahlenbereich drei. Die geographische Verbreitung der Biopsie ist den Abbildungen 4 und 5 zu entnehmen. Eine detaillierte Auflistung der Biopsieraten findet sich in Tabelle 3.

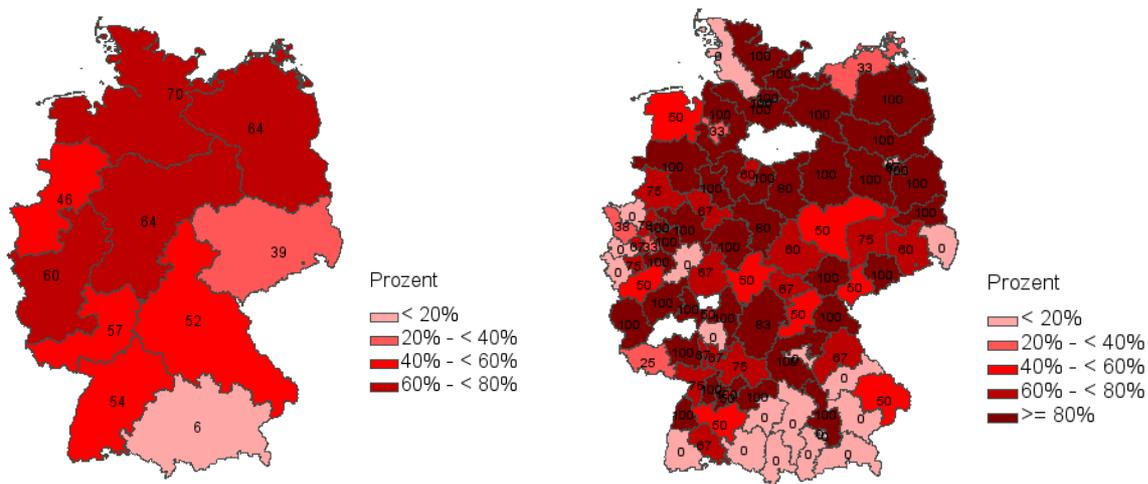


Abbildung 4: Verteilung der Biopsieakzeptanz „grundsätzlich“ in Deutschland, sortiert nach Postleitzahlbereichen.

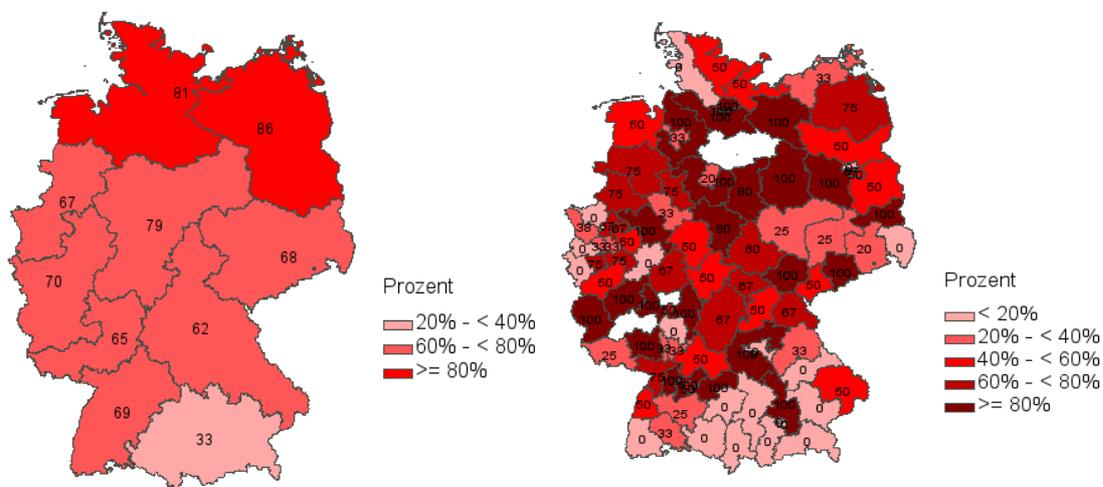


Abbildung 5: Verteilung der Biopsieakzeptanz in Prozent „grundsätzlich/meistens“ in Deutschland, sortiert nach Postleitzahlbereichen.

| | Wir führen die kontralaterale Biopsie grundsätzlich durch. n (%) | Wir führen die Biopsie meistens (aber nicht immer) durch. n (%) | Wir führen die Biopsie nur in besonderen Risikofällen durch. n (%) | Wir führen die Biopsie grundsätzlich nicht durch. n (%) | Gesamt n (%) |
|---------------------------------|---|--|---|--|-----------------|
| Gesamt | 147 (52.1%) | 48 (17.0%) | 77 (27.3%) | 10 (3.5%) | 282 (100.0%) |
| PLZ-Gebiet (nur 10000er-Stelle) | | | | | |
| 0 | 11 (39.3%) | 8 (28.6%) | 7 (25.0%) | 2 (7.1%) | 28 (100.0%) |
| 1 | 14 (63.6%) | 5 (22.7%) | 2 (9.1%) | 1 (4.5%) | 22 (100.0%) |
| 2 | 19 (70.4%) | 3 (11.1%) | 5 (18.5%) | 0 (0.0%) | 27 (100.0%) |
| 3 | 21 (63.6%) | 5 (15.2%) | 7 (21.2%) | 0 (0.0%) | 33 (100.0%) |
| 4 | 21 (45.7%) | 10 (21.7%) | 11 (23.9%) | 4 (8.7%) | 46 (100.0%) |
| 5 | 18 (60.0%) | 3 (10.0%) | 9 (30.0%) | 0 (0.0%) | 30 (100.0%) |
| 6 | 13 (56.5%) | 2 (8.7%) | 6 (26.1%) | 2 (8.7%) | 23 (100.0%) |
| 7 | 14 (53.8%) | 4 (15.4%) | 8 (30.8%) | 0 (0.0%) | 26 (100.0%) |
| 8 | 1 (5.6%) | 5 (27.8%) | 12 (66.7%) | 0 (0.0%) | 18 (100.0%) |
| 9 | 15 (51.7%) | 3 (10.3%) | 10 (34.5%) | 1 (3.4%) | 29 (100.0%) |

Tabelle 3: Kontralaterale Biopsie beim Hodentumor stratifiziert nach PLZ-Gebiet (nur 10000er-Stelle).

4.2 Ergebnisse, Teil 2: TIN-Prävalenz

Klinische Details der untersuchten Patienten sind in der Tabelle 4 aufgeführt. Die kontralaterale TIN wurde bei 39 Patienten (95% Konfidenzintervall (95% CI) 3.58-6.77) gefunden. Dabei war die Häufigkeit des Vorhandenseins von TIN nicht abhängig von der Histologie des Primärtumors. Bei Seminom-Patienten trat TIN in 4,8% (95% CI: 2.97; 7.19) der Fälle auf, bei Nichtseminom-Patienten in 5,3% (95% CI: 3.18; 8.26) der Fälle. Der Unterschied zwischen Seminomen und Nichtseminomen bezüglich der kontralateralen TIN-Häufigkeit ist somit nicht signifikant ($p=0.728$; Chi-Quadrat-Test). Das Auftreten von TIN war ebenfalls nicht abhängig vom klinischen Stadium. Die Prävalenz betrug 5,8% im klinischen Stadium 1 (CS I), 2,8% im klinischen Stadium 2 (CS II), und 3,6% im klinischen Stadium 3 (CS III). Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p=0.174$; exakter Cochran-Armitage-Trend Test), siehe hierzu Tabelle 4. Das Patientenalter hingegen hat einen deutlichen Einfluss auf die Prävalenz der kontralateralen TIN. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen. Das mediane Alter der Patienten mit kontralateraler TIN betrug 31.0 Jahre (Interquartilenabstand IQR: 26.3 – 37.0). Dieser Wert ist signifikant niedriger als

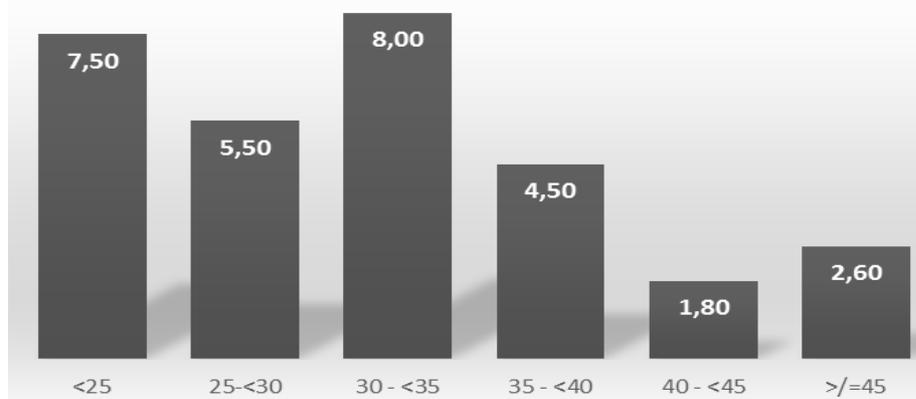


Abb. 6: Prävalenz von TIN in den entsprechenden Alterskategorien. Auf der X-Achse ist Patientenalter in Jahren angegeben. Auf der Y-Achse ist die Prävalenz von TIN in Prozent. ($p = 0.0158$ exakter Cochran-Armitage-Trend Test).

das mediane Alter aller untersuchten Patienten mit Keimzelltumoren ohne kontralaterale TIN, es beträgt 34.9 Jahre (Interquartilenabstand IQR: 28.0 – 43.0) ($p = 0.0184$; Mann-Whitney-Test). Die

Prävalenz von TIN ist am höchsten bei Patienten, die jünger als 35 Jahre sind, wenn man die Alterskategorien vergleicht ($p = 0.0158$ exakter Cochran-Armitage-Trend-Test). Hierzu siehe auch Abbildung 6.

| | Gesamtheit (n) | TIN n (%) | CI 95% |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------|---------------|
| Gesamtheit | 780 | 39 (5.0%) | [3.58, 6.77] |
| Histologie * | | | |
| Seminom | 441 | 21 (4.8%) | [2.97, 7.19] |
| Nichtseminom | 339 | 18 (5.3%) | [3.18, 8.26] |
| Klinisches Stadium ** | | | |
| CS I | 535 | 31 (5.8%) | [3.97, 8.12] |
| CS II | 179 | 5 (2.8%) | [0.91, 6.40] |
| CS III | 55 | 2 (3.6%) | [0.44, 12.53] |
| Nicht dokumentiert | 11 | 1 (9.1%) | [0.23, 41.28] |
| Alter bei Diagnosestellung *** | | | |
| <25 | 106 | 8 (7.5%) | [3.31, 14.33] |
| 25 - <30 | 146 | 8 (5.5%) | [2.40, 10.51] |
| 30 - < 35 | 150 | 12 (8.0%) | [4.20, 13.56] |
| 35 - <40 | 111 | 5 (4.5%) | [1.48, 10.20] |
| 40 - <45 | 112 | 2 (1.8%) | [0.22, 6.30] |
| >=45 | 155 | 4 (2.6%) | [0.71, 6.48] |

Tabelle 4: Prävalenz von TIN stratifiziert nach klinischen Parametern. *Chi-Quadrat-Test: p=0.7278; ** Exakter Cochran- Armitage-Trend-Test (Analyse des Gesamtkollektivs): p=0.174; *** Exakter Cochran-Armitage-Trend-Test: p=0.0158.
(CS = Clinical Stage)

In 24 Fällen mit TIN wurde der Befund in beiden Biopsien erhoben. In zwölf weiteren Fällen war lediglich eine von zwei Biopsien positiv. In drei Fällen konnte hierzu keine Angabe gemacht werden, da hier lediglich das grundsätzliche Vorhandensein von kontralateraler TIN dokumentiert war. Unter den 36 Fällen, bei denen die Biopsielokalisation bekannt war, ergab sich somit eine Diskordanz-Rate von 33% bei den Biopsie-Paaren hinsichtlich der TIN-Präsenz. Wenn also nur eine Biopsie bei diesem Patientenkollektiv genommen worden wäre, wäre die TIN bei allen Patienten, bei denen beide Biopsien positiv sind, entdeckt worden. Bei den Fällen, welche TIN nur in einer Biopsie zeigten, wären dagegen die Hälfte dieser Fälle (n=6) übersehen worden. Die Anwendung von zwei Biopsien zeigte also einen diagnostischen Zugewinn von 17% (95% CI 6.37-32.81) (6 von 36 Patienten) gegenüber einer einfachen Biopsie am kontralateralen Hoden. Zur Veranschaulichung siehe auch Abbildung 7.

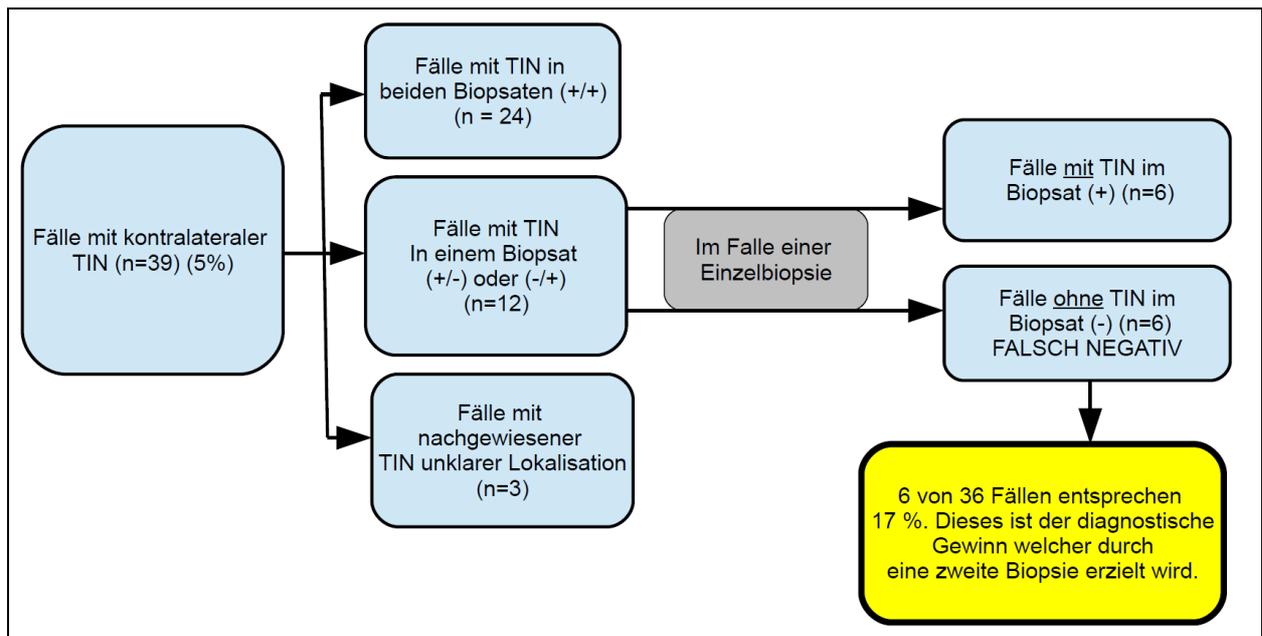


Abbildung 7: Flussdiagramm zur Veranschaulichung des diagnostischen Gewinns bei kontralateraler Doppelbiopsie versus der Einzelbiopsie.

5. Diskussion

Der erste Teil der Arbeit erbrachte zwei wesentliche Ergebnisse: (1) die kontralaterale Hodenbiopsie bei Keimzelltumoren ist in Deutschland grundsätzlich sehr weit verbreitet und von der Mehrzahl der klinischen Urologen akzeptiert. (2) Es bestehen aber innerhalb Deutschlands starke regionale Unterschiede bezüglich der Anwendungshäufigkeit mit einem deutlichen Nord-Süd-Gefälle. Obwohl die formale Evidenz für die Methodik der Früherkennung des kontralateralen Zweitumors bei testikulären Keimzelltumoren mit Hilfe der Hodenbiopsie auf dem höchsten Niveau der evidenzbasierten Medizin liegt⁵², wird dieses Verfahren seit seiner Erstbeschreibung durch Skakkebaek 1979 anhaltend kontrovers diskutiert. Nur wenige große Biopsiestudien wurden seitdem publiziert^{26, 33, 35, 53, 54, 55, 56}. Zudem werden wiederholt Zweifel am Nutzen dieser diagnostischen Maßnahme vorgebracht^{57, 58}. Während einer Umfrage unter den anwesenden Experten der dritten europäischen Konsensuskonferenz zur Behandlung der Keimzelltumoren des Hodens, in Berlin im November 2011, stimmten 25% der Anwesenden dafür, die kontralaterale Biopsie zumindest bei Risikopatienten anzuwenden. 13% der Anwesenden stimmten für eine grundsätzliche Durchführung der kontralateralen Biopsie, aber 43% der Anwesenden hielten sie für unnötig³⁹. Die Abstimmung wurde in einem Gremium bestehend aus Onkologen, Urologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Grundlagenforschern durchgeführt, wobei die Teilnehmer aufgrund ihrer individuellen Publikationsaktivität im Bereich der Keimzelltumoren ausgewählt worden waren. Allerdings war nur eine Minderheit des Gremiums klinisch mit der Primärdiagnostik der Hodentumoren betraut. Dennoch muss angenommen werden, dass hier ein international repräsentatives Meinungsbild generiert wurde.

Außer in Deutschland wird die kontralaterale Hodenbiopsie bei Keimzelltumoren nur in Dänemark regelhaft durchgeführt. In der Schweiz, Österreich und in Schweden erfolgt die Biopsie lediglich an ausgewählten Patienten. Entsprechende Daten zur Versorgungsforschung gibt es nicht. Eine im Jahre 2000 in Schottland durchgeführte Umfrage unter Urologen zeigte, dass nur 1% aller Patienten mit Keimzelltumoren eine Biopsie erhalten⁵⁹. Die Biopsie-Akzeptanz ist in Deutschland, vor allem im internationalen Vergleich, ausgesprochen hoch. So gaben in der durchgeführten Befragung 69% der Befragten an, die kontralaterale Biopsie grundsätzlich oder meistens durchzuführen. Die Akzeptanzrate ist nahezu gleich mit der einer ähnlichen

Befragung aus dem Jahre 1999⁴³. Damals betrug die Akzeptanzrate 66%. Deutlich verändert hat sich die Rate derjenigen, die niemals eine Biopsie durchführen. In der aktuellen Befragung betrug sie lediglich 3,5%. In der Befragung von 1999 lag diese immerhin noch bei 15%. Die Gründe für die Ablehnung sind damals wie heute sehr ähnlich. So gaben in der aktuellen Umfrage 70% der Biopsiegegner an, dass sie diese Maßnahme nicht für klinisch sinnvoll halten. 1999 betrug dieser Prozentsatz 44%. 1999 gaben 24% der Befragten die Sorge vor den möglichen Komplikationen als Ablehnungsgrund an. Aktuell wird diese Befürchtung gar nicht angegeben. In der jetzigen Untersuchung zeigte sich, dass Universitätskliniken mit 50,0% signifikant ($p = 0.026$) seltener biopsieren als urologische Hauptabteilungen mit 72,6%. Dieser Unterschied war sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Betrachtung signifikant. Eine Erklärung dafür, dass Universitätskliniken signifikant seltener die kontralaterale Biopsie durchführen, muss spekulativ bleiben; die Versorgungsforschung bietet keinen rationalen Erklärungsansatz. Keinen signifikanten Einfluss hatten Fallzahlen, Klinikgröße und klinikspezifische Hodentumorfrequenz. In der Befragung von 1999 dagegen hatte die Hodentumorfrequenz und die Abteilungsgröße noch einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ablehnung und somit der Biopsie-Akzeptanz. Damals lehnten kleine Abteilungen mit einer geringen Fallzahl an Hodentumoren die kontralaterale Biopsie häufiger ab. In der jetzigen Umfrage hingegen zeigt sich tendenziell eine Assoziation von höherer Hodentumorfrequenz mit niedrigerer Biopsierate, jedoch ist dieser Zusammenhang nicht signifikant ($p > 0.05$). Die Vergleichbarkeit der beiden Studien ist jedoch eingeschränkt, weil in der damaligen Studie die Abteilungsgröße anhand der Bettenzahl und nicht aufgrund der DRG-Fälle definiert wurde.

Auffällig ist das ausgeprägte Nord-Süd-Gefälle hinsichtlich der Biopsie-Akzeptanz. Die Ergebnisse sind so eindeutig, dass ein Zufallsresultat auszuschließen ist. Über die Gründe der ungleichen Verteilung kann nur gemutmaßt werden. Bekannt sind Unterschiede von Gesundheits-Kenngrößen zwischen den Regionen in Deutschland und zwischen Bevölkerungsgruppen unterschiedlicher sozioökonomischer Herkunft. In diesem Zusammenhang nennt das Robert-Koch-Institut Faktoren wie die Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe, Impfraten, Lebenserwartung und Unterschiede in der Inzidenz einiger Erkrankungen. Die hier gefundenen Unterschiede betreffen vornehmlich Disparitäten zwischen östlichen und westlichen Bundesländern, ein Nord-

Süd-Gefälle wurde bisher nicht beschrieben⁶⁰. Letztendlich muss der Nord-Süd-Gradient bei der Biopsie-Akzeptanz in seinen Ursachen aber ungewiss bleiben.

Im zweiten Teil der Arbeit ging es um praktische Erfahrungen mit der kontralateralen Hodenbiopsie bei Keimzelltumoren. Die Prävalenz der kontralateralen TIN betrug 5 % bei unilateralen Keimzelltumoren in dieser Arbeit. Das entspricht den erwarteten Ergebnissen. Die bisherigen Ergebnisse bewegen sich zwischen 4,9% und 8,7%^{17, 33, 34, 35, 36, 54}. Die Prävalenz der kontralateralen TIN korreliert mit der Häufigkeit von kontralateralen Keimzelltumoren. Ein Zweittumor des Gegenhodens entwickelt sich bei 3-5% der Patienten mit testikulärem Keimzelltumor^{17, 28, 29, 30, 32, 33, 61, 62}. Die etwas höhere Rate der kontralateralen TIN im Vergleich zur Häufigkeit der bilateralen Tumoren entspricht den biologischen Grundlagen, denn nach gegenwärtiger Auffassung stellen die kontralaterale TIN und der kontralaterale Keimzelltumor die gleiche Erkrankung lediglich zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt dar, da sich Keimzelltumoren alle aus dem Vorläufer TIN entwickeln^{25, 26, 36}. Die geringfügig niedrigeren Prävalenzraten von kontralateralen Keimzelltumoren gegenüber der kontralateralen TIN lassen sich durch die unterschiedliche Methodik der Erfassung erklären. Die TIN wird in aller Regel prospektiv zum Zeitpunkt der Diagnose des Erst-Tumors erfasst. Kontralaterale Tumoren werden dagegen viel später retrospektiv erfasst. Einige Zweittumoren entziehen sich wahrscheinlich der Diagnostik durch z.B. den Tod des Patienten, oder aufgrund schwieriger Erfassung bei langer Latenz¹⁷. Zudem wird sicher auch durch die chemotherapeutische Behandlung des Primärtumors mit platinbasierter Chemotherapie die TIN beeinflusst und der Tumorausbruch auf der kontralateralen Seite eingeschränkt oder verzögert⁴¹. Das Auftreten von TIN ist in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht signifikant mit dem klinischen Stadium (CS) oder der Histologie des Keimzelltumors vergesellschaftet. Dies steht in gutem Einklang mit vorangegangenen Untersuchungen^{35, 55}. Auch findet sich, wie erwartet, eine eindeutige Assoziation der kontralateralen TIN bei testikulärem Keimzelltumor mit jungem Patientenalter. Die Ergebnisse vorangegangener Studien werden hierdurch klar bestätigt^{53, 56}. Auch in den aktuellen europäischen Leitlinien wird der höheren TIN-Häufigkeit bei jungen Patienten Rechnung getragen⁸. In analoger Weise ist das Risiko eines kontralateralen metachronen Zweittumors stark mit niedrigem Patientenalter assoziiert³². Diese spezifische Assoziation ist durch die aktuelle Theorie der Pathogenese der TIN zu erklären. Es wird angenommen, dass sich die TIN bereits während der Embryogenese

des späteren Patienten entwickelt und dass sich dann, durch aktuell noch unbekannte Auslöser, im späteren Verlauf daraus der Keimzelltumor entwickelt^{25, 36}. Wenn also beide Hoden mit dem Vorläufer befallen sind, ist die statistische Wahrscheinlichkeit der Transformation in einen Keimzelltumor insgesamt verdoppelt und manifestiert sich somit in einer früheren klinischen Präsentation¹⁷. In einer neueren Arbeit der dänischen Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass Hodengröße, sonographische Veränderungen und Infertilität mit TIN einhergehen⁵⁶. Diese klinischen Faktoren konnten in der vorliegenden Arbeit aus Gründen der retrospektiven Datenerhebung allerdings nicht berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird erstmalig die Überlegenheit der Doppelbiopsie im Vergleich zu Einzelbiopsien bestätigt. Dieses diagnostische Prozedere wurde erstmalig 2007 durch Dieckmann et al. empfohlen³⁵. Es gibt zahlreiche Studien, die eine inhomogene Verteilung der TIN innerhalb des Hodens aufzeigten^{40, 63, 64, 65}. Die ursprüngliche Theorie der gleichmäßigen TIN-Verteilung im befallenen Hoden muss daher als widerlegt angesehen werden. Auch sind mehrfach falsch negative Biopsien beschrieben worden^{48, 64}. Aktuell scheint die Rate an falsch negativen Biopsien um 0,5% zu liegen⁴⁸. Dies impliziert, dass ungefähr 10% aller TIN Patienten übersehen werden³⁵. Da TIN nicht über den gesamten Hoden verteilt ist, erscheint es überaus sinnvoll, mehrere Biopsien zu nehmen um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen. Unter den 36 auswertbaren Fällen der vorliegenden Studie ergibt sich somit eine Diskordanz-Rate von 33% zwischen TIN-Erkennung mit einer oder mit zwei Biopsien. Wenn also in diesem Patientenkollektiv nur eine Biopsie genommen worden wäre, dann wären nur die TIN-Fälle bei den Patienten mit zweifach TIN-positiven Biopsien sicher in jedem einzelnen Fall erkannt worden. Bei den Patienten mit nur einfach positiver Biopsie (n=12), wäre hingegen, bei Einzelbiopsie, die Hälfte der Fälle (n=6) übersehen worden. Die Doppelbiopsie führt somit zu einer Verbesserung der diagnostischen Sensitivität von 17% (95% CI 6.37-32.81). Dieses Ausmaß der Verbesserung der diagnostischen Sensitivität, die in dieser Arbeit gefunden wurde, ist identisch mit jener aus der Studie von 2007, in der die Doppelbiopsie erstmals evaluiert wurde³⁵. In jener Studie wurde zudem gezeigt, dass die Diskordanz der Doppelbiopsien in Hoden mit großem Volumen höher ist als in kleinen Hoden. Daher könnte bei kleinen Hoden eine Einzelbiopsie durchaus hinreichend sein. Aufgrund fehlender Daten zur Hodengröße konnte dieser Zusammenhang im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht untersucht

werden. Ob sich die Sensitivität mit steigender Anzahl von Biopsien noch weiter steigern lässt ist hingegen fraglich. In einer Studie aus dem Jahre 2003⁵⁵ belief sich die Prävalenz der TIN, in Fällen in denen kontralaterale Dreifachbiopsien entnommen wurden, auf 8.1%. Dieses Resultat ließe den Schluss zu, dass die Dreifachbiopsie noch sensitiver ist, da sie mehr als die üblichen 5% Fälle kontralateraler TIN erfasst. Einschränkend ist zu sagen, dass die Patientenzahl der zitierten Studie mit n=271 noch gering ist und das Konfidenzintervall (95% CI: 5.02-11.26%) größer als in der vorliegenden Untersuchung und der Studie aus dem Jahr 2007 (95% CI 3.58 – 6.77% und 4.27 – 6.11%) ist und mit dem Konfidenzintervall der vorliegenden Studie überlappt. Zudem besteht ein Unterschied in der Probengewinnung der kontralateralen PE. Bei Kliesch (2003)⁵⁵ wurden die Proben über einen einzigen Schnitt in der Tunica albuginea gewonnen. In der Arbeit von Dieckmann aus dem Jahre 2007³⁵, als auch in der vorliegenden Arbeit wurden jeweils zwei Inzisionen der Tunica albuginea mit einem Abstand von ca. zwei Zentimetern durchgeführt und somit Biopsien aus zwei weiter voneinander entfernten Regionen des Hodens gewonnen. Aufgrund der inhomogenen Verteilung der TIN im Hoden ist die Wahrscheinlichkeit diskordanter Befunde umso größer, je weiter der Abstand zwischen den einzelnen Biopsien ist. Formal ist somit durch die Kliesch-Studie keine Evidenz für eine Überlegenheit der Dreifachbiopsie gegenüber der Doppelbiopsie gegeben. Des Weiteren muss angenommen werden, dass eine Dreifachbiopsie mehr Komplikationen hervorrufen kann als eine Doppelbiopsie.

Abschließend ist zu sagen, dass im zweiten Teil der Arbeit die Prävalenz der kontralateralen TIN mit älteren Arbeiten übereinstimmt. Ein niedriges Patientenalter ist mit TIN vergesellschaftet. Außerdem konnte in der vorliegenden Arbeit der Wert der Doppelbiopsie bestätigt und ein diagnostischer Gewinn von 17% gezeigt werden. Als praktisches Fazit kann festgehalten werden, dass die kontralaterale Doppelbiopsie die Standardmethode zur Diagnostik der kontralateralen TIN bei Patienten mit testikulären Keimzelltumoren darstellt.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Bode PK, Moch H. Seminome des Hodens. Pathologe 2014;35(3):224–31.
- 2 Bremmer F, Behnes CL, Schweyer S. Nichtseminomatöse Keimzelltumoren. Pathologe 2014;35(3):238–44.
- 3 Heidenreich A, Dieckmann KP. Maligne Hodentumoren: Epidemiologie, Ätiologie. In: Rübber H (Hrsg.) Uroonkologie. 6. Aufl., Springer Berlin, 2014; 680-683.
- 4 Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin, Germany 2013. S. 92-95.
- 5 Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. Lancet 2006;367(9512):754–65.
- 6 Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol 2003;170(1):5–11.
- 7 Richiardi L, Bellocco R, Adami H-O, et al. Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(12):2157–66.
- 8 Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. Eur. Urol. 2011;60(2):304–19.
- 9 Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer--discoveries and updates. N Engl J Med 2014;371(21):2005–16.
- 10 Wittekind C. TNM Klassifikation der Hodentumoren: Definitionen und Voraussetzungen einer richtigen Anwendung. Pathologe 2014;35(3):252–5.

- 11 Zengerling F, Müller J, Krege S, Schrader M. Diagnostik und Therapie seminomatöser Hodentumoren. *Urologe A* 2014;53(4):563–574
- 12 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(2):594–603.
- 13 Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 1972;2(7776):516–7.
- 14 Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Hrsg.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004:216-278.
- 15 Loy V, Dieckmann KP. Carcinoma in situ of the testis: intratubular germ cell neoplasia or testicular intraepithelial neoplasia? *Hum Pathol* 1990;21(4):457–8.
- 16 Dieckmann KP, Loy V, Huland H. Das Carcinoma in situ des Hodens: klinische Bedeutung, Diagnose und Therapie. . *Urologe A* 1989;28(5):271–80.
- 17 Dieckmann K-P, Classen J, Loy V. Präkanzerose der Hodentumoren: Testikuläre intraepitheliale Neoplasie. *Dtsch Ärztebl* 2005; 102:A 3106-3109 [Heft 45]
- 18 Wittekind C, Loy V. Pathologie und patho-morphologische Diagnostik von Keimzelltumoren des Hodens. *Pathologie* 2001;22(5):316–25.
- 19 de Jong J, Stoop H, Dohle GR, et al. Diagnostic value of OCT3/4 for pre-invasive and invasive testicular germ cell tumours. *J Pathol* 2005;206(2):242–9.
- 20 Emerson RE, Cheng L. Premalignancy of the testis and paratestis. *Pathology* 2013;45(3):264–72.
- 21 Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Srigley JR, Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices

recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference.

Am J Surg Pathol 2014; 38: e50-59.

22 Hoei-Hansen CE, Olesen IA, Jorgensen N, et al. Current approaches for detection of carcinoma in situ testis. *Int J Androl* 2007;30(4):398–404.

23 Emerson RE, Ulbright TM. Intratubular germ cell neoplasia of the testis and its associated cancers: the use of novel biomarkers. *Pathology* 2010;42(4):344–55.

24 van Casteren NJ, Boellaard WPA, Dohle GR, et al. Heterogeneous distribution of ITGCNU in an adult testis: consequences for biopsy-based diagnosis. *Int J Surg Pathol* 2008;16(1):21–4.

25 Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol* 2005;16(6):863–8.

26 Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A, Müller J. Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int J Androl* 1987;10(1):19–28.

27 Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 2006;12(3):303–23.

28 Géczi L, Gomez F, Bak M, Bodrogi I. The incidence, prognosis, clinical and histological characteristics, treatment, and outcome of patients with bilateral germ cell testicular cancer in Hungary. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129(5):309–15.

29 Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Thompson PI, Frampton CM. Bilateral germ cell testicular tumors in New Zealand: experience in Auckland and Christchurch 1978-1994. *J Clin Oncol* 1996;14(7):2061–5.

- 30 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(19):1391–5.
- 31 van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, et al. Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients. *J Clin Oncol* 1993;11(3):415–24.
- 32 Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(14):1056–66.
- 33 Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1996;14(12):3126–32.
- 34 Hoei-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol* 2003;200(3):370–4.
- 35 Dieckmann K-P, Kulejewski M, Pichlmeier U, Loy V. 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* 2007;51(1):175–83.
- 36 Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 1999;83(6):815–22.
- 37 Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004;22(1):2–14.
- 38 Berthelsen JG, Skakkebaek NE, Mogensen P, Sørensen BL. Incidence of carcinoma in situ of germ cells in contralateral testis of men with testicular tumours. *Br Med J* 1979;2(6186):363–4.

- 39 Beyer J, Albers P, Altena R, et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann. Oncol.* 2013; 24(4):878–88.
- 40 van Casteren NJ, de Jong J, Stoop H, et al. Evaluation of testicular biopsies for carcinoma in situ: immunohistochemistry is mandatory. *Int J Androl* 2009;32(6):666–74.
- 41 Dieckmann KP, Wilken S, Loy V, et al. 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.
- 42 Classen J, Dieckmann KP, Loy V, Bamberg M. Testicular intraepithelial neoplasms (TIN). An indication for radiotherapy?. *Strahlenther Onkol* 1998;174(4):173–7.
- 43 Dieckmann K-P, Classen J, Loy V. Diagnosis and management of testicular intraepithelial neoplasia (carcinoma in situ)--surgical aspects. *APMIS* 2003;111(1):64–8.
44. Christensen TB, Daugaard G, Geertsen PF, Maase von der H. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol* 1998;9(6):657–60.
- 45 Bruun E, Frimodt-Møller C, Giwercman A, Lenz S, Skakkebaek NE. Testicular biopsy as an outpatient procedure in screening for carcinoma-in-situ: complications and the patient's acceptance. *Int J Androl* 1987;10(1):199–202.
- 46 Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol* 2002;167(1):197–200.
- 47 Cooperberg MR, Chi T, Jad A, Cha I, Turek PJ. Variability in testis biopsy interpretation: implications for male infertility care in the era of intracytoplasmic sperm

injection. *Fertil Steril* 2005;84(3):672–7.

48 Dieckmann KP, Loy V. False-negative biopsies for the diagnosis of testicular intraepithelial neoplasia (TIN)--an update. *Eur Urol* 2003;43(5):516–21.

49 Dieckmann KP, Kulejewski M, Heinemann V, Loy V. Testicular biopsy for early cancer detection--objectives, technique and controversies. *Int J Androl* 2011;34(4 Pt 2):e7–13.

50 Dieckmann K-P, Heinemann V, Frey U, Pichlmeier U, German Testicular Cancer Study Group. How harmful is contralateral testicular biopsy?--an analysis of serial imaging studies and a prospective evaluation of surgical complications. *Eur Urol* 2005;48(4):662–72.

51 Armitage P, Berry G, Matthews JNS: *Statistical methods in medical research*. 4th ed. Oxford, England: Blackwell Scientific, 2002.

52 Rørth M, Rajpert-De Meyts E, Andersson L, et al. Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol* 2000;(suppl 205):166–86.

53 Harland SJ, Cook PA, Fosså SD, et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol* 1998;160(4):1353–7.

54 Holstein AF, Lauke H. Histologic diagnostics of early testicular germ-cell tumor. *Int J Urol* 1996;3(3):165–72.

55 Kliesch S, Thomaidis T, Schutte B, et al. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *APMIS* 2003;111(1):70–4.

56 Rud CN, Daugaard G, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Petersen JH, Jorgensen N. Sperm concentration, testicular volume and age predict risk of carcinoma in situ in contralateral testis of men with testicular germ cell cancer. *J Urol* 2013; 190(6):2074–80.

- 57 Heidenreich A. Contralateral testicular biopsy in testis cancer: current concepts and controversies. *BJU Int* 2009;104(9 Pt B):1346–50.
- 58 Herr HW, Sheinfeld J. Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors? *J Urol* 1997;158(4):1331–4.
- 59 Pamenter B, De Bono JS, Brown IL, et al. Bilateral testicular cancer: a preventable problem? Experience from a large cancer centre. *BJU Int* 2003;92(1):43–6.
- 60 Lampert T, Kroll LE. Soziale Unterschiede in der Mortalität und Lebenserwartung. In: *GBE kompakt* 5(2). Robert Koch-Institut, Berlin 2014. ISSN 2191–4974
- 61 Zequi S de C, da Costa WH, Santana TBM, Favaretto RL, Sacomani CAR, Guimaraes GC. Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review. *BJU Int* 2012;110(8):1102–9.
- 62 Hentrich M, Weber N, Bergsdorf T, Liedl B, Hartenstein R, Gerl A. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: Twenty-five year experience in Munich. *Acta Oncol* 2005;44(6):529–36.
- 63 Prym C, Lauke H. Carcinoma-in situ of the human testis: tumour cells are distributed focally in the seminiferous tubules. *Andrologia* 1994;26(4):231–4.
- 64 Loy V, Wigand I, Dieckmann KP. Incidence and distribution of carcinoma in situ in testes removed for germ cell tumour: possible inadequacy of random testicular biopsy in detecting the condition. *Histopathology* 1990;16(2):198–200.
- 65 Böhm E, Tan KH, Eitner S, Walz PH. Ausbreitungsmuster der intratubulären Keimzellneoplasie - zugleich ein Beitrag zur Bedeutung der Hodenbiopsien bei Risikopatienten. *Pathologe* 1991;12(4):196–203.

7. Appendix

Fragebogen zur kontralateralen Hodenbiopsie beim germinalen Hodentumor

Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Antworten an:

Frage: Führen Sie an Ihrer Klinik die kontralaterale Biopsie beim Hodentumor durch?

- Wir führen die kontralaterale Biopsie grundsätzlich durch
- Wir führen die Biopsie meistens (aber nicht immer) durch
- Wir führen die Biopsie nur in besonderen Risikofällen durch
- Wir führen die Biopsie grundsätzlich nicht durch
 - weil wir die Biopsie klinisch nicht für sinnvoll halten
 - weil wir die Komplikationsgefahr für zu groß halten
 - weil die Leitlinien keine eindeutige Empfehlung geben
 - wir behandeln keine Hodentumoren

Ergänzende Fragen zu Ihrer Klinik / Abteilung.

Wir bitten auch um die Beantwortung dieser Fragen, denn nur mit diesen Informationen kann die Umfrage sinnvoll ausgewertet werden.

Wie viele Hodentumoren wurden bei Ihnen durchschnittlich in den letzten Jahren operiert?

- < 5 / Jahr
- 5 – 10 /Jahr
- 10 – 20 / Jahr
- > 20 / Jahr

Wie groß ist Ihre Klinik / Abteilung?

- < 1000 DRG Fälle pro Jahr
- 1000 – 1500 DRG Fälle pro Jahr
- 1500 – 2000 DRG Fälle pro Jahr
- > 2000 DRG Fälle pro Jahr

Art der Klinik / Abteilung:

- Beleg-Abteilung
- Hauptabteilung
- Universitätsklinik

Vielen herzlichen Dank für Ihre sehr geschätzte Mithilfe!

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

A. Gnos
Assistenzarzt

Bitte diesen Bogen im beiliegenden Umschlag zurücksenden oder faxen: 040 – 55 88 23 81

Abbildung 8: Fragebogen zu Evaluation der Bereitschaft zur kontralateralen Doppelbiopsie bei Keimzelltumoren des Hodens in deutschen urologischen Abteilungen.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexander Gnos, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchungen zur kontralateralen Biopsie bei Hodentumoren: Häufigkeit der Durchführung der Biopsie in deutschen Kliniken und Evaluation der Prävalenz der kontralateralen intraepithelialen Neoplasie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Hamburg, den 31.08.2015

9. Lebenslauf

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

10. Publikationsliste

- 1: Ruf CG, Gnos A, Hartmann M, Matthies C, Anheuser P, Loy V, Pichlmeier U, Dieckmann KP. Contralateral biopsies in patients with testicular germ cell tumours: patterns of care in Germany and recent data regarding prevalence and treatment of testicular intra-epithelial neoplasia. *Andrology* 2015;3(1):92–8.
- 2: Dieckmann KP, Anheuser P, Gnos A, Pichlmeier U. Kontralaterale Biopsie beim Hodentumor: Die Praxis in Deutschland. *Urologe A* 2014;53(11):1651–5.
- 3: Clauditz TS, Reiff M, Gravert L, Gnos A, Tsourlakis MC, Münscher A, Sauter G, Bokemeyer C, Knecht R, Wilczak W. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER 2) in salivary gland carcinomas. *Pathology*. 2011 Aug;43(5):459-64.

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen welche mit der vorliegenden Arbeit in Zusammenhang stehen:

Alexander Gnos hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Ruf CG, Gnos A, Hartmann M, Matthies C, Anheuser P, Loy V, Pichlmeier U, Dieckmann KP. Contralateral biopsies in patients with testicular germ cell tumours: patterns of care in Germany and recent data regarding prevalence and treatment of testicular intra-epithelial neoplasia. *Andrology* 2015;3(1):92–8.

Beitrag im Einzelnen: Generieren von Patientendaten aus dem Patientengut der urologischen Abteilung des Albertinen Krankenhauses in Hamburg und der urologischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses in Hamburg. Erstellen einer Datenbank mit den auszuwertenden Parametern und Auswertung mittels statistischer Methoden.

Publikation 2:

Dieckmann KP, Anheuser P, Gnos A, Pichlmeier U. Kontralaterale Biopsie beim Hodentumor: Die Praxis in Deutschland. *Urologe A* 2014;53(11):1651–5.

Beitrag im Einzelnen: Generieren der Adressdaten der urologischen Kliniken in

Deutschland und Erstellen einer entsprechenden Datenbank. Anschreiben der ausgewählten Kliniken und Auswertung der zurückgesandten Fragebögen. Auswertung der Daten mittels statistischer Methoden.

Hamburg, den 31.08.2015

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

Alexander GROSS

11. Danksagung

Danken möchte ich allen voran meinem Doktorvater, Professor Dr. med. K.-P. Dieckmann, Chefarzt der urologischen Abteilung des Albertinen-Krankenhauses in Hamburg, für das Überlassen des Themas, die geduldige und vorbildliche Betreuung und vor allem für die außerordentlich motivierende Zusammenarbeit.

Des Weiteren danke ich Herrn Professor Dr. U. Pichlmeier, Institut für Biomedizin und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, für die wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Dank gebührt auch Oberstarzt Dr. med. W. Wagner, Chefarzt der urologischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses in Hamburg, für die freundliche Kooperation und Hilfe bei der Erfassung der Patientendaten seiner Abteilung.

Herrn Oberstabsarzt Dr. med. C. G. Ruf danke ich für wertvolle Hilfestellungen bei der praktischen Datenerhebung am Bundeswehrkrankenhaus in Hamburg. In diesem Zusammenhang gebührt auch Frau Birgit Eggers, Sekretärin der urologischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses in Hamburg, großer Dank für die unermüdliche Hilfe bei der Datenakquise in den Archiven des Bundeswehrkrankenhauses in Hamburg.