

Aus der Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und roboter-
assistierte Chirurgie der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. A. Heidenreich

Einfluss des Teratoms im Primärtumor auf das klinische Stadium, die Therapie und das Überleben von Patienten mit metastasiertem testikulären Keimzelltumor

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Georg Landwehr
aus Hamburg

promoviert am 05. April 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2024

Danksagung

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Axel Heidenreich danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit.

Frau Prof. Dr. med. Pia Paffenholz danke ich für die Unterstützung beim Umgang mit den klinischen Patientendaten und den externen Kooperationspartnern. Die konstruktive Anleitung und aufmunternde Hilfestellung bei der Durchführung der Arbeit waren von großer Bedeutung.

Ebenso danke ich Frau Dr. Petra Schiller vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik an der Universität zu Köln für das Beratungsangebot im Umgang mit statistischen Auswertungen mit SPSS für Doktoranden.

Zudem danke ich den Pathologen Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Yuri Tolkach und Frau Dr. med. Heike Göbel für ihren Einsatz am Mikroskop, der mir ein besseres Verständnis der histologischen Charakteristika von Hodentumoren ermöglicht hat.

Außerdem danke ich allen Hodentumor-Patienten, die ihre Daten zu wissenschaftlichen Forschungszwecken zur Verfügung gestellt haben. Ohne diesen Beitrag wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Von Herzen danke ich meiner Familie für die unermüdliche Unterstützung während meines gesamten Studiums, dessen Abschluss diese Arbeit darstellt.

Ebenso danke ich allen Lehrern, die mir die Freude am Schauen und Begreifen der Welt als schöne Gabe der Natur vermitteln konnten.

Gewidmet meiner Familie
und der Praxis Dr. Hasenbein

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1 Epidemiologie	11
2.2 Risikofaktoren	11
2.3 Pathologie	12
2.4 Diagnostik	13
2.5 Klassifikation	13
2.6 Therapie	15
2.6.1. Stadium I	16
2.6.2. Stadium IIA-B	16
2.6.3. Stadium IIC-III	17
2.7 Retroperitoneale Lymphknotenresektion nach Chemotherapie	18
2.8 Rezidivtherapie	19
2.9 Das Teratom	19
2.10 Fragestellung und Ziel der Arbeit	21
3. MATERIAL UND METHODEN	22
3.1 Arbeitsplan	22
3.2 Patientenkollektiv	22
3.2.1. Einschlusskriterien	22
3.2.2. Ausschlusskriterien	22
3.2.3. Klinische Studienparameter	23
3.3 Methoden	24
3.3.1. Statistische Analyse	24
4. ERGEBNISSE	26
4.1 Patientenkollektiv	26
4.1.1. Tumorstadium und IGCCCG-Prognosegruppe	27
4.1.2. Histologie	28
4.1.3. Chemotherapie und Residualtumorresektion	29
4.1.4. Rezidivfreies Überleben	31

4.1.5.	Tumorspezifisches Überleben	33
4.1.6.	Köln und Hamburg im Vergleich	38
5.	DISKUSSION	41
5.1	Vorbemerkung	41
5.2	Patientenkollektiv und IGCCCG-Stadien	42
5.3	Histologie des Primärtumors	44
5.4	Residualtumor-Histologie	45
5.5	Rezidivfreies Überleben	46
5.6	Tumorspezifisches Gesamtüberleben	47
5.7	Zentrumsvergleich	49
5.8	Molekulare Aspekte des Teratoms	50
6.	LITERATURVERZEICHNIS	52
7.	ANHANG	58
7.1	Abbildungsverzeichnis	58
7.2	Tabellenverzeichnis	58
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	59

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
bzw.	beziehungsweise
β-hCG	β-Subeinheit des Humanen Chorion Gonadotropins
CDCT	Konventionell dosierte Chemotherapie
CE	Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FDG-PET	Flurdesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
g	„gute“ IGCCCG-Prognose
GCNIS	Keimzellneoplasie in Situ (germ cell neoplasia in situ)
GTCSG	Deutsche Hodentumor-Studiengruppe (<i>German Testicular Cancer Study Group</i>)
GTS	Wachsendes Teratom Syndrom (growing teratoma syndrom)
HCG	Humanes Chorion Gonadotropin
HDCT	Hochdosis Chemotherapie
HH	Hamburg
i	„intermediäre“ IGCCCG-Prognose
IGCCCG	Internationales Keimzelltumor Konsortium (<i>International Germ Cell Cancer Collaborative Group</i>)
K	Köln
KZT	Keimzelltumor
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LIN28	Transkriptionsfaktor zur Steuerung von Stammzellen
NANOG	Transkriptionsfaktor zur Steuerung von Stammzellen
NSKZT	Nichtseminomatöser Keimzelltumor
OCT3/4	Transkriptionsfaktor zur Steuerung von Stammzellen (syn. POU5F1)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
pcRLA	Postchemotherapeutische RLA
pcRTR	Postchemotherapeutische RTR
PD	Progrediente Erkrankung (progressive disease)
PE	Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid
PEB	Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin
PEI	Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid
PFS	Progressionsfreie Überleben (progression free survival, syn. RFS)
PNET	Primitiv neuroektodermaler Tumor

PRm+	Partielle Remission mit Nachweis von Tumormarkern
PRm-	Partielle Remission ohne Nachweis von Tumormarkern
p	p-Wert als Maß für statistische Irrtumswahrscheinlichkeit
RFS	Rezidivfreies Überleben (relapse free survival, syn. PFS)
RLA	Retroperitoneale Lymphadenektomie
RNA	Ribonukleinsäure
RTR	Residualtumorresektion
s	„schlechte“ IGCCCG-Prognose
SD	Stabile Erkrankung (stable disease)
Se	Seminom
SOX2	Transkriptionsfaktor zur Steuerung von Stammzellen
SPSS	Statistical Package for Social Science
TIP	Chemotherapie mit Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin
TKZT	Testikulärer Keimzelltumor
TNM	Tumorklassifikation der UICC
T+	Teratomhaltiger NSKZT
T-	Teratomfreier NSKZT
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i> (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
VeIP	Chemotherapie mit Vinblastin, Ifosfamid und Cisplatin
VIP	Chemotherapie wie PEI mit geringerer Etoposid Dosis
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Zusammenfassung

Maligne Hodentumoren, die häufigste Krebserkrankung bei jungen Männern, weisen insgesamt die sehr gute Heilungsrate von über 90% auf. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit fortgeschrittenen nichtseminomatösen Keimzelltumoren (NSKZT). Die Rolle der verschiedenen histologischen Subtypen des Nichtseminoms auf den Krankheitsverlauf ist nicht abschließend geklärt. Insbesondere der Einfluss des Teratoms auf das Gesamtüberleben wurde in den vergangenen Jahren kontrovers diskutiert. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu dieser Diskussion über die Bedeutung des Teratoms auf klinisch relevante Endpunkte durch die Analyse von Patientendaten beizutragen.

Im Rahmen einer multizentrischen Kollaboration der *Deutschen Hodentumor-Studiengruppe* konnten die Behandlungsdaten von 218 Patienten mit initial metastasiertem NSKZT aus dem Behandlungszeitraum von 2000 bis 2020 aus drei beteiligten Zentren retrospektiv ausgewertet werden.

Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

(1) Häufigkeit des Teratoms:

92 (42%) der Patienten wiesen ein Teratom im Primärtumor auf, während bei 126 (58%) kein Teratom vorhanden war. Bei der Verteilung auf die drei Prognosegruppen „gut“, „intermediär“ und „schlecht“ der *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) gab es keinen wesentlichen Unterschied zwischen den zwei Gruppen.

(2) Postchemotherapeutische Operation:

Bei Patienten mit Teratom im NSKZT wurde eine postchemotherapeutische Residualtumorresektion deutlich häufiger vorgenommen (72% vs. 44%, $p < 0,01$). Dabei wurde im Resektionspräparat häufiger Teratomgewebe bzw. vitaler Tumor nachgewiesen als bei Patienten ohne Teratomkomponente (77% vs. 46%, $p < 0,01$).

(3) Häufigkeit eines Rezidivs:

Bei Patienten mit einem Teratomanteil im NSKZT konnte nur geringfügig häufiger ein Rezidiv festgestellt werden (33% vs. 26%, $p = 0,468$). Dafür war der Anteil der späten Rezidive (>24 Monate nach Diagnose) bei Patienten mit Teratomkomponente deutlich höher als in der Vergleichsgruppe ohne Teratom (43% vs. 18%, $p = 0,035$). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 58 Monate.

(4) Mortalität:

Von den Patienten verstarben insgesamt 14% (30/218) in Folge der Tumorerkrankung. Dabei ließ sich kein relevanter Unterschied in der Sterberate von Patienten mit bzw. ohne Teratom im Primärtumor in der gesamten Kohorte feststellen (11% vs. 16%, $p=0,299$). In der Subgruppe von 94 (43%) Patienten mit „intermediärer“ und „schlechter“ IGCCCG-Prognose, in der über 80% aller Todesfälle auftraten, zeigte sich allerdings bei Patienten ohne Teratom im NSKZT eine deutliche höhere Sterblichkeit als in der Vergleichsgruppe der Patienten mit Teratom im Primärtumor (35% vs. 16%, $p=0,04$). Zudem wiesen in dieser Subgruppe die Patienten mit einem reinen Teratom einen deutlichen Überlebensvorteil auf gegenüber Patienten mit Reintumoren ohne Teratom (86% vs. 72%, $p=0,07$).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit führen zu folgender Bewertung:

Was die Prognose angeht liegt es nah,

- dass das Teratom im Primärtumor bei Patienten mit fortgeschrittenen NSKZT keinen prognostisch negativen Einfluss auf das tumorspezifische Gesamtüberleben hat; insbesondere bei Patienten mit „intermediärer“ und „schlechter“ IGCCCG-Prognose ist es sogar eher mit einem Überlebensvorteil assoziiert.
- dass der Einflussgröße „Teratomgewebe im Primärtumor“ keine Überlegenheit gegenüber den etablierten multivariablen IGCCCG-Kriterien für die Prognose der klinisch relevanten Endpunkte „Rezidiv und Tod“ zukommt.

Was die Behandlung betrifft ist zu beachten,

- dass bei Patienten mit einer Teratombeteiligung im NSKZT die Tendenz besteht (1) zu *späten* Rezidiven und (2) zu einem *erhöhten* Bedarf an postchemotherapeutischen Residualtumorresektionen.
- dass infolgedessen bei dieser Patientengruppe eine langfristige Nachsorge und eine hohe Expertise bei Residualtumorresektionen besonders angezeigt sind – Erkenntnisse, die zur Optimierung der Versorgung von Patienten mit metastasierten testikulären Keimzelltumoren beitragen können.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie

Testikuläre Keimzelltumoren (TKZT) sind die häufigsten soliden Malignome des jungen Mannes im Alter von 20-40 Jahren ¹. In Deutschland erkranken jährlich rund 4000 Männer an Hodenkrebs. Mit einem Anteil von 1,6 % an allen Krebserkrankungen bei Männern gehören TKZT damit zu den selteneren Neoplasien. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 37 Jahre. Mit einer absoluten 5-Jahres Überlebensrate von 95% und etwa 150 Sterbefällen in Deutschland pro Jahr gehört Hodenkrebs zu den prognostisch günstigsten Malignomerkrankungen. Nur 0,1% aller Krebssterbefälle bei Männern in Deutschland sind durch TKZT bedingt ². Unbehandelt sterben die meisten Patienten innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung durch den aggressiven Spontanverlauf der Erkrankung ³. Daher sind die durchschnittlich verlorenen Lebensjahre bei einem Hodenkrebs bedingten Todesfall durch das junge Erkrankungsalter höher als bei allen anderen Krebsarten im Erwachsenenalter ^{4,5}. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate liegt in Deutschland zuletzt bei 10/100.000 Einwohner. Das Lebenszeitrisko für eine Hodenkrebskrankung beträgt damit 0,7% in Deutschland ². In etwa 1% der der Fälle sind beide Hoden zum Diagnosezeitpunkt von TKZT betroffen, in 75 % wird die Erkrankung ohne Metastasen in einem frühen Stadium diagnostiziert ^{2,6}. Weltweit ist es in den letzten Jahrzehnten zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenz von Hodenkrebsfällen gekommen. In vielen Ländern hat sich die Erkrankungsrate mehr als verdoppelt. Europäische Länder weisen insgesamt die höchste Inzidenz auf (Norwegen 11,5/100.000), während in Asien (Japan 2,5/100.000), Südamerika (Brasilien 1,6/100.000) und Afrika (Uganda 0,5/100.000) diese Tumorerkrankung deutlich seltener vorkommt ⁷. In den USA treten TKZT deutlich häufiger bei weißen Bürgern (7,1/100.000) als bei Afroamerikanern auf (1,6/100.000) ⁸.

2.2 Risikofaktoren

Die Ätiologie von TKZT ist bisher ungeklärt. Die epidemiologischen Beobachtungen lassen eine komplexe und bisher unverstandene Interaktion von genetischen und umweltbedingten Faktoren vermuten. Einzelne klinische Risikofaktoren wie Kryptorchismus, Hodenatrophie, eine positive Familienanamnese, Hodenkrebs in der Vorgeschichte, Infertilität, das Vorhandensein von einer Keimzellneoplasie in situ (GCNIS) und das Klinefeltersyndrom sind mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit für bösartige Hodentumoren assoziiert ⁹⁻¹⁴.

2.3 Pathologie

Etwa 95% aller Hodentumoren sind maligne Keimzelltumoren und bestehen aus einer uneinheitlichen Gruppe von Gewebsanteilen. Nur etwa 5% aller Keimzellneoplasien treten primär extragonadal auf ². Histologisch werden seminomatöse von nicht-seminomatösen Keimzelltumoren unterschieden (NSKZT). Die Seminome machen mit steigender Tendenz etwas mehr als die Hälfte (60%) aller bösartiger Hodentumore aus, während 40% Nichtseminome sind. Seminome treten meist in der 4. Lebensdekade auf, während die Patienten mit einem nichtseminomatösen Keimzelltumor im Mittel 10 Jahre jünger sind ¹⁵.

Unter dem Oberbegriff Nichtseminom werden Keimzelltumore aus den Komponenten embryonales Karzinom, Chorionkarzinom, Dottersacktumor, Teratom und sämtliche Mischformen subsumiert ¹⁶. Der gemeinsame Ursprung aller testikulären Keimzelltumoren ist nach heutigem Verständnis eine fehlerhaft gereifte primordiale Keimzelle ¹⁷. Diese transformierte Keimzelle stellt eine in-situ Keimzellneoplasie (GCNIS) dar, aus der sich nach der Pubertät ein invasiver Keimzelltumor entwickelt ¹⁸. Die maligne Transformation ist von einer Vielzahl von genetischen Veränderungen begleitet (Polyploidie: 7,8,21 Aneuploidie: 11,13,18 Amplifikation 12p, RAS KIT-Mutation, DNA-Methylierung) ¹⁹.

Die malignen Vorläuferzellen (GCNIS) behalten dabei ihre Pluripotenz zur Differenzierung in Keimzellen und somatisches Gewebe, verlieren aber die Möglichkeit zur Spermatogonienreifung. Die Überexpression einzelner Pluripotenz assoziierter Transkriptionsfaktoren wie NANOG, SOX2, OCT3/4 (POU5F1) und LIN28 kann typischerweise beim Vorliegen von KZT beobachtet werden und wird daher regelhaft zur Diagnostik verwendet ²⁰. Während Seminome aus einem einheitlichen Zelltyp bestehen, der keine weitere Differenzierung zulässt, zeichnen sich die Nichtseminome durch die Vielzahl der histologischen Subtypen aus. Der erhaltene Stammzellcharakter des embryonalen Karzinoms scheint dabei sowohl Ausgangspunkt für die extraembryonale Differenzierung zum Chorionkarzinom und Dottersacktumor zu sein, als auch die somatische Transformation zum Teratom zu ermöglichen ²¹. Teratome nehmen eine Sonderrolle bei der Vielfalt menschlicher Gewebe ein. Sie haben grundsätzlich das Potenzial, sich in sämtliche Zellen aller Keimblätter auszudifferenzieren. Besonders häufig ist die Bildung von epithelialelem und mesenchymalem Gewebe wie Haut, Haare, Muskeln, Knorpel oder Nerven. Zusätzlich haben sie das Potenzial wieder zu dedifferenzieren und eine Transformation zu Gewebe mit somatischer Malignität wie Adenokarzinomen, primitive neuroektodermale Tumoren (PNET) oder Sarkomen zu durchlaufen ²².

2.4 Diagnostik

Der typische Befund beim Vorliegen eines testikulären Keimzelltumors ist eine schmerzlose Raumforderung am Hoden ²³. Nur selten werden Patienten initial mit Symptomen einer fortgeschrittenen Erkrankung wie Rückenschmerzen oder Gewichtsverlust vorstellig ²⁴. Zur diagnostischen Abklärung wird zunächst eine Palpation und Sonographie des Hoden durchgeführt und die Tumormarker alfa-Fetoprotein (AFP), humanes β -Choriogonadotropin (β -hCG), und Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum bestimmt ²⁵. Bei fortbestehendem Verdacht wird eine inguinale Hodenfreilegung und beim Vorliegen eines eindeutigen intraoperativen Befundes oder bei Nachweis eines malignen KZT durch intraoperative Schnellschnittuntersuchung eine Ablatio testis durchgeführt. Im Falle eines tumortragenden Einzelhodens oder bei bilateralen Hodentumoren kann lediglich auch eine organerhaltende Tumorenukleation erwogen werden ²⁶. Nach histologischem Nachweis eines malignen KZT erfolgt zur Ausbreitungsdiagnostik eine Computertomographie des Thorax und des Abdomens. Insbesondere die primären Lymphabflussstationen des Hoden im Retroperitoneum müssen dabei auf das Vorhandensein von Metastasen hin beurteilt werden. Auf Basis der Lokalisation und Größe möglicher Metastasen sowie der Serumtumormarker nach Orchiektomie erfolgt die Einteilung in Krankheitsstadien zur weiteren Therapieplanung ²⁵.

2.5 Klassifikation

Für die TNM Klassifikation der *Union internationale contre le cancer* (UICC) werden die Ausdehnung des Primärtumors (T-Kategorie), die Größe und Anzahl der regionäre Lymphknotenmetastasen (N-Kategorie) sowie die Lokalisation von möglichen Fernmetastasen (M-Kategorie) beurteilt ²⁷. Die Besonderheit der TNM-Klassifikation für maligne Hodentumoren ist die Integration der Serumtumormarker als sogenannte „S-Kategorie“, da es sich bei ihnen um einen bedeutsamen unabhängigen Prognosefaktor handelt ²⁸.

Tabelle 1: TNM- Klassifikation der Tumorstadien, UICC, 8. Auflage ²⁷

pT	Primärtumor
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Hinweis für Primärtumor
pTis	Intratubuläre Keimzelleoplasie (GCNIS)
pT1	Tumor begrenzt auf Testes und Epididymis ohne vaskuläre/lymphatische Invasion
pT2	Tumor begrenzt auf Testes und Epididymis mit vaskulärer/lymphatischer Invasion
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang mit oder ohne vaskuläre/lymphatische Invasion
pT4	Tumor infiltriert Skrotum mit oder ohne vaskuläre/lymphatische Invasion
(p)N	Regionäre Lymphknoten klinisch (pathologisch)
(p)NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
(p)N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
(p)N1	Lymphknotenmetastase \leq 2cm oder multiple Lymphknoten (max. 5) von je \leq 2 cm

(p)N2	Lymphknotenmetastase 2-5 cm oder multiple Lymphknoten (max. 5) von je 2-5 cm		
(p)N3	Lymphknotenmetastase > 5 cm		
M	Fernmetastasen		
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen vorhanden		
M1a	Nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastase(n)		
M1b	Fernmetastasen anderer Lokalisation		
S	Serumtumormarker (Nadirwert nach Orchiektomie)		
SX	Keine Serumtumormarker-Analyse durchgeführt oder verfügbar		
S0	Serumtumormarker im Normbereich		
	AFP (ng/ml)	hCG (mIU/ml)	LDH (U/l)
S1	< 1.000	< 5.000	< 1,5 x Normwert
S2	1.000-10.000	5.000-50.000	1,5-10 x Normwert
S3	> 10.000	> 50.000	> 10 x Normwert

Ausgehend von der TNM-Klassifikation ergibt sich die Einteilung der klinischen Krankheitsstadien nach der UICC-Klassifikation entsprechend der nachfolgenden Tabelle 2. Hier hat die Größe des Primärtumors (T-Kategorie) keinen Einfluss auf die Zugehörigkeit der Stadien hat.

Tabelle 2: UICC-Krankheitsstadien, UICC, 8. Auflage ²⁷

Klinisches Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie	S-Kategorie
0	pTis	N0	M0	S0
I	pT1-4	N0	M0	SX
-IA	pT1	N0	M0	S0
-IB	pT2-4	N0	M0	S0
-IS	Alle T	N0	M0	S1-3
II	Alle T	N1-3	M0	SX
-IIA	Alle T	N1	M0	S0-1
-IIB	Alle T	N2	M0	S0-1
-IIC	Alle T	N3	M0	S0-1
III	Alle T	Alle N	M1a	SX
-IIIA	Alle T	Alle N	M1a	S0-1
-IIIB	Alle T	N1-3	M0	S2
		Alle N	M1a	S2
-IIIC	Alle T	N1-3	M0	S3
	Alle T	Alle N	M1a	S3
	Alle T	Alle N	M1b	Alle S

Eine dritte Klassifikation erfolgt bei Patienten mit metastasiertem Krankheitsstadium entsprechend der sogenannten IGCCCG-Kriterien ²⁹. Die 1997 vom Konsortium der *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) definierten Prognosegruppen „gut“, „intermediär“ und „schlecht“ basieren auf Risikofaktoren für die Dauer des 5-Jahres

Überleben der Patienten und sind in Tabelle 3 aufgeführt. Seminome und Nicht-Seminome werden dabei jeweils nach der Höhe der Serumentumormarker, dem Vorhandensein von extrapulmonalen Organmetastasen und der Lokalisation des Primärtumors stratifiziert.

Tabelle 3: ICCCG Prognosegruppen für metastasierte KZT 1997 ²⁹

Gute Prognose	
Nicht-Seminom	Seminom
Gonadaler/retroperitonealer Primärtumor	Jede Primärlokalisierung
+ keine extrapulmonalen Organmetastasen	+ keine extrapulmonalen Organmetastasen
+ S0-1	+ jede Tumormarkerkonstellation
Intermediäre Prognose	
Nicht-Seminom	Seminom
Gonadaler/retroperitonealer Primärtumor	Jede Primärlokalisierung
+ keine extrapulmonalen Organmetastasen	+ extrapulmonale Organmetastasen
+ S2	+ jede Tumormarkerkonstellation
Schlechte Prognose	
Nicht-Seminom	Seminom
- Mediastinaler Primärtumor	Keine Patienten mit „schlechter Prognose“
- extrapulmonale Organmetastasen	
- S3	

2.6 Therapie

Je nach Krankheitsstadium und Prognosegruppe kommen für testikuläre Keimzelltumoren insgesamt nach einer initialen Orchiektomie als weitere Therapieverfahren die aktive Überwachung, Chemotherapie, Strahlentherapie und operative Verfahren zur postchemotherapeutischen Residualtumorresektion in Frage. Die Behandlung sollte dabei unter Beachtung der interdisziplinären Anforderungen an eine leitliniengerechte Therapie in erfahrenen Zentren durchgeführt werden ²⁵. Zur Optimierung der bundesweiten Behandlungsqualität von Patienten mit TKZT wurde ein „Zweitmeinungsnetzwerk Hodentumor“ von der *Deutschen Hodentumor-Studiengruppe* ins Leben gerufen, welches innerhalb von 48 Stunden eine fundierte Stellungnahme an den Behandler zur geplanten Therapie ermöglicht ³⁰.

Die Entwicklung der Therapiemöglichkeiten für testikuläre Keimzelltumoren in den letzten 50 Jahren stellt eine Erfolgsgeschichte der modernen Medizin dar ³¹. Der entscheidende Durchbruch gelang Barnett Rosenberg mit der zufälligen Beobachtung, dass sich das Wachstum von Zellen durch Platin hemmen lässt ³². Nach weiteren erfolgreichen Untersuchungen wurde 1978 das Cisplatin als Zytostatikum zugelassen und trat seinen Siegeszug bei der Behandlung von malignen Hodentumoren an ³³. Seitdem hat sich die Prognose der Patienten zu der günstigsten von allen Krebserkrankungen entwickelt. Im

Zentrum der aktuellen Bemühungen bei der Optimierung der Behandlung steht das Ziel, die therapiebedingten Schäden zu verringern, ohne die exzellenten Heilungsaussichten dabei zu gefährden ³¹.

2.6.1. Stadium I

Die Patienten im klinischen Stadium I weisen nur einen organbegrenzten Primärtumor ohne Nachweis von Lymphknoten- oder Fernmetastasen auf. Die Tumormarker sind postoperativ im Normbereich. Ein Großteil dieser Patienten kann allein durch die operative Entfernung des tumortragenden Hodens dauerhaft geheilt werden. Die Prognose für Patienten im klinischen Stadium I ist mit einem 5-Jahresüberleben von etwa 99 % sehr gut ³⁴.

Das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs beträgt bei Nichtseminomen insgesamt etwa 30 %, bei Patienten mit einem seminomatösen KZT etwa 17% ^{34,35}. Das Vorliegen von histopathologischen Risikofaktoren kann zur Stratifizierung der Patienten im klinischen Stadium I für das Auftreten eines Rezidivs genutzt werden. Bei Seminomen ist die Tumorgöße und eine Infiltration des Rete testis mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs assoziiert, während bei Nichtseminomen das Vorhandensein einer lymphovaskuläre Invasion im Primärtumorpräparat die Rezidivrate von etwa 15% auf 45% erhöht ^{34,36,37}.

Sowohl bei Seminomen als auch bei Nicht-Seminomen treten die meisten Rezidive innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung auf ³⁵. Für alle Patienten im klinischen Stadium I ist primär eine aktive Überwachung mit regelmäßigen klinischen, laborchemischen und radiologischen Kontrollen zu empfehlen. Nur beim Vorliegen von Risikofaktoren für eine erhöhte Rezidivrate kann bei Patienten mit einem Seminom 1 Zyklus Chemotherapie mit Carboplatin und bei Patienten mit einem NSKZT ein Zyklus Chemotherapie nach dem PEB-Schema (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) erwogen werden ³⁸. Nur in Ausnahmefällen sollte bei Seminompatienten im klinischen Stadium I eine retroperitoneale Bestrahlung und bei Nichtseminompatienten eine primäre retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt werden. Durch die aktive Überwachung kann das Risiko für eine Übertherapie und den dadurch bedingten Strahlenschäden, Chemotoxizitäten oder operativen Komplikationen verringert werden, ohne dass es zu einem nachteiligen tumorspezifischen Behandlungsergebnis kommt. Die Therapieoptionen sollen stets mit dem Patienten unter Berücksichtigung der jeweiligen Vor- und Nachteile und entsprechend der persönlichen Präferenzen diskutiert werden ²⁵.

2.6.2. Stadium IIA-B

Bei der leitliniengerechten Therapie von metastasierten Keimzelltumoren werden die Patienten zunächst mit begrenzter retroperitonealer Lymphknotenmetastasierung (IIA+B) von denen mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien (IIC-III) unterschieden. Zusätzlich werden alle Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren anhand der IGCCCG-Prognosegruppen für die weitere Therapieentscheidung eingeteilt ²⁵.

Sowohl Patienten mit einem Seminom als auch mit einem Nichtseminom in den IGCCCG Prognosegruppen „gut“ und „intermediär“ haben in aktuellen Kohorten 5-Jahres Gesamtüberlebensraten von je 95% und 88%. In der Gruppe mit „schlechter“ Prognose kommen nur Patienten mit fortgeschrittene Nichtseminome vor, für die das 5-Jahres Gesamtüberleben bei lediglich 67% liegt³⁹⁻⁴¹.

Patienten mit klinischem Stadium IIA/B haben Lymphknotenmetastasen bis maximal 5 cm Größe und höchstens leicht erhöhte postoperative Tumormarker. Sie gehören damit in die IGCCCG-Gruppe mit guter Prognose. Für Patienten mit einem Seminom kommen in diesem Stadium entweder eine Bestrahlung des Retroperitoneums oder eine Chemotherapie mit drei Zyklen nach dem PEB-Schema in Frage⁴²⁻⁴⁴. Bei einer Kontraindikation für Bleomycin kommt alternativ eine Chemotherapie mit vier Zyklen nach dem PE-Schema in Betracht.

Patienten mit einem Nichtseminom im klinischen Stadium IIA/B und erhöhten Tumormarkern sollen ebenfalls eine Chemotherapie mit drei Zyklen nach dem PEB-Schema erhalten und anschließend etwaig vorhandene Residualtumoren mittels RLA operativ entfernt bekommen. Nur bei nachgewiesenem markerneutigen Nichtseminom im klinischen Stadium IIA kann zunächst auch eine engmaschige Überwachung der Serumentumormarker und der verdächtigen Lymphknotenmetastase im Retroperitoneum erfolgen. Sollte sich der suspekte Lymphknoten weiterhin darstellen lassen und die Serumentumormarker nicht nachweisbar bleiben, kann eine primäre retroperitoneale Lymphadenektomie angestrebt werden. Anschließend kann postoperativ entweder lediglich eine Überwachung eingeleitet werden oder eine adjuvante Chemotherapie mit maximal zwei Zyklen nach dem PEB oder EP-Schema durchgeführt werden^{45,46}.

2.6.3. Stadium IIC-III

Alle Patienten mit fortgeschrittenen seminomatösen oder nichtseminomatösen Keimzelltumoren ab dem Stadium IIC werden mit Cisplatin-basierter Chemotherapie nach dem PEB-Schema behandelt⁴⁷. Die Anzahl der Zyklen wird dabei basierend auf der Zugehörigkeit zu den IGCCCG-Prognosegruppen „gut“, „intermediär“ und „schlecht“ festgelegt.

Während Patienten in der „guten“ Prognosegruppe drei Zyklen PEB-Chemotherapie erhalten, werden bei „intermediärer“ oder „schlechter“ IGCCCG-Prognose vier Zyklen verabreicht^{47,48}. Bei einer Kontraindikation für die Gabe von Bleomycin können alternativ in der „guten“ Risikogruppe 4 Zyklen PE und in der „intermediären“ und „schlechten“ Prognosegruppe 4 Zyklen PEI (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) gegeben werden⁴⁹.

2.7 Retroperitoneale Lymphknotenresektion nach Chemotherapie

Nach Abschluss der Chemotherapie sollte bei allen Patienten eine erneute Bildgebung des Retroperitoneums und der Lunge zur Evaluierung von residualen Tumoren durchgeführt sowie die Tumormarker bestimmt werden. Bei Seminompatienten mit negativen Tumormarkern sollte generell keine operative Entfernung von Tumorresiduen durchgeführt werden, da es sich bei den verbliebenen Lymphknoten unabhängig von deren Größe fast ausschließlich um Gewebnekrose handelt^{50,51}. Zur weiteren Überwachung der suspekten Läsionen kann eine FDG-PET CT Bildgebung zum Einsatz kommen. Diese besitzt mit etwa 95% einen hohen negativen prädiktiven Wert für das Vorliegen von vitalem Tumorgewebe, weist allerdings mit 23% nur einen sehr niedrigen positiven prädiktiven Wert auf⁵². Die Residualtumoren bei Patienten mit einem Nichtseminom bestehen dagegen deutlich häufiger aus vitalem Tumorgewebe. In etwa 50 % der Fälle enthalten die residualen Lymphknoten im Retroperitoneum Teratom, in 10% aktive Krebszellen anderer NSKZT-Subtypen und in 40% nur Nekrose⁵³. Der Einsatz von FDG-PET CT hat bei Nichtseminomen keinen Stellenwert, da teratomatöses Gewebe keinen Tracer aufnimmt und es bei einer Sensitivität von nur 40 % zu sehr vielen falsch-negativen Befunden kommt⁵⁴. Aktuell sieht die Leitlinie beim Vorliegen von Residualtumoren >1 cm eine retroperitoneale Lymphadenektomie vor, die 4-8 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie erfolgen sollte⁵⁵.

Aufgrund der fehlenden Möglichkeit, die Dignität der verbliebenen Tumormasse präoperativ zuverlässig vorherzusagen, kommt es durch die pcRLA in vielen Fällen zu einer Übertherapie. Dabei wird stets ex-ante aufgrund des ungleich höheren Schadens einer Progression bei Vorlage unbehandelter Tumorresiduen gegenüber den operativen Folgeschäden bei negativem Tumornachweis zugunsten einer chirurgischen Resektion entschieden^{56,57}.

Bei residualen Lymphknoten <1 cm besteht vor diesem Hintergrund noch Unklarheit über das optimale therapeutische Vorgehen. Während einige auf das Risiko von vitalem Tumorgewebe auch in kleinen Läsionen verweisen und daher ein operatives Vorgehen in diesen Fällen favorisieren, halten andere aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit der Übertherapie und praktisch fehlender Sterblichkeit ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt⁵⁸⁻⁶⁰. Vorzugsweise sollten alle Residualtumorresektionen in spezialisierten Zentren erfolgen, da aufgrund der möglichen Lokalisation von weiteren Organmetastasen, neben der uro-onkologischen Expertise häufig ein interdisziplinäres Team von erfahrenen Gefäß-, Viszeral-, Neuro- oder Thoraxchirurgen nötig ist⁶¹⁻⁶³. Das Ziel muss dabei immer eine komplette Tumorresektion sein, da eine inkomplette Entfernung unmittelbar mit einer erhöhten Rezidivrate und verringertem tumorspezifischem Überleben vergesellschaftet ist⁶⁴. Die Operation sollte möglichst mit nervenschonender Technik einseitig durchgeführt werden, da so meist eine antegrade

Ejakulation erhalten werden kann, ohne dass im Vergleich zum bilateralen Vorgehen ein schlechteres Therapieergebnis zu erwarten ist^{65,66,67}. Die Auswahl der geeigneten Patienten kann dabei mithilfe von klinischen Parametern wie der Lokalisation des Primärtumors sowie der Größe und Lage der Metastasen erfolgen. Sollte es unter oder nach Beendigung der Chemotherapie zu einem adäquaten Tumormarkerabfall aber gleichzeitigen Progress der Metastasen kommen, ist von einem sogenannten „Growing-Teratoma-Syndrom“ (GTS) auszugehen⁶⁸. Bei diesem klinischen Sonderfall bei der Behandlung von Patienten mit NSKZT kommt es zu einem Metastasenwachstum von chemoresistenten Teratombgewebe, welches nach Beendigung der Chemotherapie komplett reseziert werden muss. Sollte das verdrängende Wachstum des Tumors jedoch schon vorzeitig zu klinischen Komplikationen führen, kommt auch eine operative Entfernung vor Ende der Chemotherapie in Betracht⁶⁹.

2.8 Rezidivtherapie

Etwa 10% aller mit Hodenkrebs und 30% mit initial metastasierter Erkrankung entwickeln im Verlauf ein Rezidiv und benötigen eine erneute Therapie^{34,60,70}. Handelt es sich dabei um Rezidive nach aktiver Überwachung im klinischen Stadium I, werden standardmäßig analog zum Therapiealgorithmus für primär metastasierte Erkrankungen entsprechend der Tumorstadien und der IGCCCG-Prognosegruppen drei oder vier Zyklen Chemotherapie nach dem PEB-Schema verabreicht. Bei Rezidiven nach cisplatinhaltiger Therapie ist eine deutlich intensivere „Salvage“-Chemotherapie indiziert⁷¹. Grundsätzlich kommen dabei konventionelle Cisplatin-basierte Chemotherapieschemata (CDCT) oder eine Hochdosis - Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDCT) in Frage⁷². Bei der konventionellen Rezidivtherapie wird Cisplatin und Ifosmamid entweder mit Etoposid (PEI=VIP), Paclitaxel (TIP) oder seltener Vinblastin (VeIP) kombiniert und in vier Zyklen verabreicht während bei der Hochdosischemotherapie zwei bis drei Zyklen aus Carboplatin und Etoposid (CE) zum Einsatz kommen⁷²⁻⁷⁶. Eine klare Überlegenheit von einer der Kombinationen bei der Salvage-Chemotherapie konnte bisher nicht gezeigt werden. Insgesamt können bei etwa 50% der Patienten nach Rezidivchemotherapie eine langanhaltende Remission erreicht werden⁷⁷⁻⁷⁹.

2.9 Das Teratom

Die Erstbeschreibung des Teratoms geht auf Rudolph Virchow im 19. Jahrhundert zurück^{80,81}. Der merkwürdige Anblick von ausdifferenziertem Gewebe außerhalb seiner gewöhnlichen Lokalisation brachte er mit dem Begriff des „Ungeheuers“ zum Ausdruck (aus dem Griechischen *teras* = „Monster“ in Verbindung mit dem Suffix *-om* im Sinne von „ähnlich“). Aktuell werden in der WHO-Klassifikation (2016) prä- und postpubertär Teratome unterschieden¹⁶. Präpubertäre Teratome entstehen bei Kindern unter 2 Jahren und werden als benigne Tumoren angesehen⁸². Sie entstehen nicht auf dem Grund einer GCNIS und können aufgrund ihres fehlenden Metastasierungspotentials auch noch im Erwachsenenalter

festgestellt werden. Die Spermatogenese ist dann im betroffenen Hoden nicht beeinträchtigt. Eine operative Entfernung dieses indolenten Tumors ist nur bei einem verdrängenden Wachstum angezeigt. Bei Frauen werden die Dermoid und Epidermoidzyste des Ovars als Entsprechung dieser Tumorart angesehen ⁸³. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei postpubertär Teratomen um maligne Keimzelltumoren, die auf dem Grund einer GCNIS entstehen und nur bei Männern zu beobachten sind. Sie werden als Nichtseminome klassifiziert und treten in Reinform in 5-10% der NSKZT-Fälle auf, während eine Beteiligung dieser Tumorkomponente in etwa 50% der Nichtseminome zu beobachten ist ²². Die Diagnose von postpubertärem Teratom erfolgt aufgrund der morphologischen Charakteristika der ausgereiften Gewebetypen. Die etablierten immunhistochemischen Marker zur Diagnose von Keimzelltumoren sind bei Teratomen nicht nachweisbar, ebenso wie die Serumentumormarker β -HCG und AFP ²⁰. Die in der Vergangenheit praktizierte Unterscheidung von reifem und unreifem Teratom ist aufgrund von mangelnder diagnostischer Schärfe und unklarer Bedeutung für den Therapieverlauf nicht mehr empfohlen ¹⁶. Über die Bedeutung des postpubertären Teratoms, im folgenden nur Teratom, für die Therapie und Prognose von Patienten mit NSKZT besteht in vielen Bereichen noch kein Konsens. Unstrittig ist die große Bedeutung einer chirurgischen Resektion von Metastasen nach Chemotherapie aufgrund der inhärenten Chemoresistenz und der Gefahr einer malignen Transformation dieser Gewebeart, während es zum Einfluss des Teratoms auf das Gesamtüberleben noch widersprüchliche Beobachtungen gibt ^{84,85}.

2.10 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Über 150 Jahre nach der Erstbeschreibung vom Teratom ist einiger Schrecken dieser außergewöhnlichen Gewebeart durch ein besseres Verständnis gewichen, vieles bleibt aber auch heute noch weiterhin unvollkommen verstanden. Diese Arbeit soll einen kleinen Beitrag zum Erkenntnisgewinn über das Teratom und seine Rolle bei Patienten mit fortgeschrittenen NSKZT des Hodens leisten. Dabei werden folgende Fragestellungen untersucht und ausführlich diskutiert:

- Weisen Patienten mit einem initial metastasierten nichtseminomatösen teratomhaltigen testikulären Keimzelltumor ein niedrigeres tumorspezifisches Überleben auf als Patienten mit teratomfreiem NSKZT?
- Weisen Patienten mit einem initial metastasierten teratomhaltigen testikulären NSKZT ein geringeres rezidivfreies Überleben auf als Patienten ohne Teratom im Primärtumor?
- Weisen Patienten mit einem initial metastasierten teratomhaltigen testikulären NSKZT im postchemotherapeutisch Residualtumorresektionspräparat eine höhere Rate an Teratom bzw. vitalem Tumorgewebe auf als Patienten mit teratomfreiem Primärtumor?

3. Material und Methoden

3.1 Arbeitsplan

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer multizentrischen klinischen Kooperation mit der *Deutschen Hodentumor-Studiengruppe* (GTCSG) durchgeführt und beinhaltete eine retrospektive Patientendatenanalyse. Die Studie wurde im Einklang mit den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen aus der Deklaration von Helsinki und ohne Bedenken der Ethikkommission am Universitätsklinikum Köln (Aktenzeichen: 20-1229) durchgeführt. Zunächst wurde eine retrospektive Kollektion der Patientendaten in allen beteiligten Studienzentren durchgeführt und diese anschließend in anonymisierter Form am federführenden Zentrum (Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Köln) in einer kumulativen Datenbank zusammengeführt und ausgewertet.

3.2 Patientenkollektiv

3.2.1. Einschlusskriterien

Zum Einschluss der Patienten in die durchgeführte Arbeit zur Auswertung der retrospektiven klinischen Behandlungsdaten mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Diagnose eines initial metastasierten testikulären nicht-seminomatösen Keimzelltumors (NSKZT) ab dem Jahr 2000.
- Leitliniengerechte systemische Cisplatin-basierte Chemotherapie nach IGCCCG-Kriterien
- Follow-up von mindestens 24 Monaten bei noch lebenden Patienten.
- Histopathologische Differenzierung der beteiligten NSKZT-Subtypen im Orchiektomie-Präparat.

3.2.2. Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten beim Vorliegen zu einem Ausschluss der betreffenden Patienten von der Studie:

- Diagnose eines primär metastasierten testikulären nicht-seminomatösen Keimzelltumors (NSKZT) vor dem Jahr 2000
- Vorliegen eines reinen Seminoms
- Diagnose eines extragonadalen NSKZT
- Patienten mit Metastasen aber initialem Krankheitsstadium I
- Nicht leitliniengerechte Therapie
- Follow-up von weniger als 24 Monaten bei noch lebenden Patienten
- Fehlende Differenzierung der histologischen NSKZT-Subtypen im Primärtumor

Zudem wurden sämtliche Patienten aus einem Zentrum bei der Datenauswertung nicht berücksichtigt, wenn eine beträchtliche Patientenzahl (>30%) des lokalen Kollektivs aufgrund fehlender Kerndaten hätte ausgeschlossen werden müssen, um eine systematische Verzerrung der Daten zu verhindern.

3.2.3. Klinische Studienparameter

Die erhobenen Kernparameter und Begleitvariablen der einzuschließenden Patienten sind in der folgenden Zusammenstellung tabellarisch aufgeführt:

Klinische Parameter:

- Allgemeine Angaben: Alter bei Diagnose, Datum der Erstdiagnose und Ablatio testis
- Staging und Klassifikation: klinisches Stadium nach Lugano, TNMS-UICC Tumorstadien, Risikoklassifikation nach IGCCCG, Lokalisation und Größendurchmesser der Metastasen bei Diagnose
- Tumormarker: AFP, β -hCG und LDH vor und nach Ablatio testis sowie vor jedem Zyklus Chemotherapie und nach Abschluss der Chemotherapie sowie vor jedem Rezidiv
- Therapie: Art der Therapiemodalität sowie Wirkstoffkombination der Chemotherapie mit Anzahl der verabreichten Zyklen, Remissionsstatus nach Chemotherapie (CR, PRm-, PRm+, SD, PD), Lokalisation und Größe der Metastasen nach Abschluss der Chemotherapie, Datum der pcRLA sowie Angabe der Rezidivtherapie (falls erfolgt)
- Therapieverlauf und Follow-up: Angabe des Remissionsstatus nach Abschluss der gesamten Therapie (CR, PRm-, PRm+, SD, PD), Datum des letzten Follow-up, Status bei letztem Follow-up, Datum der aufgetretenen Rezidive mit Lokalisation und Serumkonzentration der Tumormarker, beim Tod des Patienten Angabe des Sterbedatums sowie Todesursache (tumorbedingt oder nicht tumorbedingt)

Pathohistologische Parameter:

- Histologische Entitäten des testikulären Primärtumors: embryonales Karzinom, Teratom, Seminom, Dottersacktumor, Chorionkarzinom sowie gegebenenfalls Sonderformen wie maligne somatische Transformation
- Größendurchmesser und Ausdehnung des Primärtumors, Status der lymphatischen und vaskulären Invasion
- Histologie des pcRLA-Präparates: Narbe/Nekrose, Teratom oder vitaler Tumor (embryonales Karzinom, Seminom, Dottersacktumor, Chorionkarzinom sowie gegebenenfalls Sonderformen wie maligne somatische Transformation)

3.3 Methoden

3.3.1. Statistische Analyse

Zur Auswertung der klinischen Patientendaten wurden deskriptive und qualitative statistische Analysen mit SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 26.0, Armonk, New York) durchgeführt. Dabei wurde das Patientenkollektiv in eine Gruppe mit teratomhaltigem Primärtumor und eine Gruppe mit teratomfreiem testikulären NSKZT aufgeteilt, um den Einfluss dieses histologischen Subtyps auf klinische Parameter zu untersuchen. Zudem erfolgte eine separate Analyse der Patientendaten aus einem Zentrum sowie die Auswertung der Überlebensdaten des gesamten Kollektivs anhand der IGCCCG-Prognosegruppe.

Das tumorspezifische Überleben wurde nach der Kaplan-Meier Methode berechnet und graphisch visualisiert, wobei das Überleben als Zeit von der Erstdiagnose bis zum tumorbedingten Versterben des Patienten definiert war ⁸⁶. Das rezidivfreie Überleben (RFS) wurde ebenfalls mit der Kaplan-Meier Methode berechnet und wurde als Zeit zwischen der Erstdiagnose und dem ersten dokumentierten Rezidiv bzw. Fortschreiten der Erkrankung nach Beendigung der Primärtherapie definiert. Als Rezidiv wurde dabei (a) eine konfirmatorische Erhöhung eines oder mehrerer Serumtumormarker AFP, β -hCG und LDH (b) neu aufgetretene radiologisch gesicherte Metastasen, (c) eine eindeutige Progression bereits bekannter Metastasen nach den RECIST-Kriterien ⁸⁷, (d) eine histologische Sicherung suspekter Befunde sowie jegliche Kombination von (a) bis (d) definiert. Aufgrund der international uneinheitlichen Definitionen verschiedener Parameter zur Beurteilung des Tumoransprechens in onkologischen Studien, wurde in der vorliegenden Arbeit das rezidivfreie (RFS) mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) gleichgesetzt. Die Unterscheidung dieser zwei Parameter erfolgt nämlich häufig darin, dass das progressionsfreie Überleben nur auf das Fortschreiten von Fernmetastasen einer onkologischen Erkrankung ohne Berücksichtigung des lokoregionären Status beschreibt, während beim rezidivfreien Überleben jegliche Form des Wiederauftretens einer Krebserkrankung (lokal, regional und entfernt) berücksichtigt wird ⁸⁸. Da meines Wissens keine Vergleichsstudien zur unterschiedlichen Aussagekraft dieser Distinktion für die Versorgung von Patienten mit testikulären KZT vorliegen und die Begriffe PFS und RFS im klinischen Sprachgebrauch sowieso nicht selten synonym gebraucht werden, wurde in der vorliegenden Arbeit aus Gründen der Vereinfachung und besseren Verständnis keine Unterscheidung vorgenommen. Zudem ergäbe sich durch die besondere prognostische Relevanz der Serumtumormarker beim KZT die Schwierigkeit einer korrekten Einteilung, da eine genaue Zuordnung des Produktionsortes eines erhöhten Tumormarker als Zeichen für ein Rezidiv bzw. Progression beim Vorliegen einer bildmorphologisch regionalen und fernmetastasierten Erkrankung und damit die Unterscheidung zwischen RFS und PFS schwerlich möglich ist. Unterschiede im tumorspezifischen und rezidivfreien Überleben

zwischen Patienten mit teratomhaltigem und teratomfreiem Primärtumor wurden mit dem Log-Rank-Test evaluiert und die entsprechenden Überlebensraten visualisiert. Patientenspezifische Charakteristika wurden für kategoriale Variablen mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test durchgeführt, während für kontinuierliche Variablen der zweiseitige t-Test angewandt wurde. Univariate und multivariate Analysen erfolgten, um die Assoziation zwischen klinischen und pathohistologischen Variablen mit dem tumorspezifischen und rezidivfreien Überleben zu berechnen.

Bei allen statistischen Berechnungen wurde das Signifikanzniveau des p-Wertes als Maß für die Irrtumswahrscheinlichkeit einer fälschlichen Annahme der Alternativhypothese bei $p < 0,05$ festgelegt. Bei Werten von $p < 0,01$ wurde auf die Angabe weiterer Nachkommastellen zur besseren Lesbarkeit verzichtet und das entsprechende Signifikanzniveau als hochsignifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wird die Bedeutung einer Teratombeteiligung bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Hodentumorerkrankung untersucht. Dazu konnten insgesamt die klinischen Daten von 218 Patienten mit primär metastasiertem testikulären NSKZT aus drei Kliniken in Deutschland und der Schweiz zur Auswertung in die Arbeit aufgenommen werden. Im Zeitraum von 2000 bis 2020 erfüllten 134 Patienten aus dem Universitätsklinikum Köln, 71 Patienten aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und 13 Patienten aus dem Kantonsspital Graubünden in Chur die Einschlusskriterien. Insgesamt wies bei 92 (42%) der Patienten der Primärtumor eine Teratomkomponente auf, während 126 (58%) einen teratomfreien NSKZT hatten. Das mediane Alter der Patienten mit teratomhaltigem Primärtumor war mit 28 Jahren etwas geringer als in der Gruppe ohne Teratomkomponente, in der es bei 31 Jahren lag. Die mediane Follow-up Dauer betrug in der Gruppe mit Teratom positiven NSKZT 50 Monate, während sie bei den Patienten ohne Teratomanteil bei 60 Monaten lag. Die Basischarakteristika sind in der folgenden Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Basischarakteristika der Patienten

	Teratom positiv NSKZT, No (%)	Teratom negativ NSKZT, No (%)
Patientenzahl	92 (42)	126 (58)
Alter in Jahren		
Median	28	31
Interquartilsabstand	22-36	25-38
Range	15-51	17-61
Follow-up Dauer, Monate		
Median	50	60
Mittelwert	75	79
Interquartilsabstand	35-110	34-115
Range	3-232	2-231

4.1.1. Tumorstadium und IGCCCG-Prognosegruppe

In einem nächsten Schritt wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich der Tumorstadien und der IGCCCG-Prognosegruppen analysiert. In den beiden Gruppen zeigte sich eine etwa ausgeglichene Verteilung bei der Zugehörigkeit zu den drei IGCCCG-Prognosegruppen, die sich auch bei den Merkmalen der zugrundeliegenden (T)NMS-Klassifikation widerspiegelte. Lediglich die retroperitonealen Lymphknotenmetastasen wiesen in der Gruppe mit teratomhaltigem Hodentumor häufiger eine größere Ausdehnung auf (N3: 45% vs. 25%, $p < 0,01$) und waren im Median etwa doppelt so groß wie bei Patienten ohne Teratom im Primärtumor (T+: 4,88 cm vs. T-: 2,4 cm, Daten von 63% bzw. 73% der Patienten vorliegend). Die Verteilung der Patienten entsprechend der UICC-Tumor- und Krankheitsstadien sowie der IGCCCG-Prognosegruppen ist in der nachfolgenden Tabelle 5 aufgelistet. Hier wurde auf die Angabe der T-Kategorie aufgrund der mangelnden prognostischen und therapeutischen Relevanz bei nichtseminomatösen testikulären KZT verzichtet.

Tabelle 5: IGCCCG-Klassifikation und Tumorstadien der Patienten

	Teratom positiv NSKZT, No (%)	Teratom negativ NSKZT, No (%)
Patientenzahl	92 (42)	126 (58)
IGCCCG Risikogruppe		
gut	49 (53)	75 (59)
intermediär	21 (23)	20 (16)
schlecht	22 (24)	31 (25)
Klinisches Stadium		
IIA/B	28 (30)	57 (45)
IIC-III	64 (70)	69 (55)
N-Kategorie		
N0	4 (4)	2 (1)
N1	15 (16)	46 (36)
N2	30 (33)	40 (32)
N3	41 (45)	31 (25)
NX	2 (2)	7 (6)
M-Kategorie		
M0	51 (56)	71 (57)
M1a	26 (28)	34 (27)
M1b	15 (16)	20 (16)
S-Kategorie		
S0	12 (13)	14 (11)
S1	38 (41)	64 (51)
S2	25 (27)	27 (21)
S3	16 (17)	17 (14)

4.1.2. Histologie

Beim Vorliegen eines teratomhaltigen Primärtumors handelte es sich bei etwa drei Viertel der Fälle (73%) um einen Misch tumor, der zwei oder mehr histologische Subtypen aufweist, während dieser Anteil bei den Patienten ohne Teratomkomponente lediglich bei 48% lag. Im Median wiesen Patienten mit einem teratomatösen Keimzelltumor doppelt so viele histologische Subtypen im Primärtumor auf, als Patienten ohne Teratomanteil (2 vs. 1). Das Vorliegen eines Embryonalzellkarzinoms im Tumorpräparat war deutlich häufiger in der Gruppe ohne Teratomkomponente zu beobachten als bei den Fällen mit teratomhaltigem Primärtumor (90% vs. 67%, $p < 0,01$). Ebenso waren seminomatöse Tumorbestandteile häufiger in der Gruppe der teratomfreien NSKZT vorzufinden (66% vs. 30%, $p < 0,01$), während Bestandteile eines Dottersacktumors oder Chorionkarzinoms in Misch tumoren beider Gruppen balanciert verteilt waren (je 43% und 25%). In der Gruppe ohne teratomatösen Tumoranteil handelte es sich bei der Hälfte der Fälle um reine Keimzelltumoren, von denen knapp 80% ein reines Embryonalzellkarzinom aufwiesen. Der Anteil der Patienten mit einem reinen Teratom lag bei 27%. Die Aufteilung der Histologie im Primärtumor der Patienten ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Histologie der Primärtumoren

	Teratom positiv NSKZT, No (%)	Teratom negativ NSKZT, No (%)
Patientenzahl	92 (42)	126 (58)
NSKZT-Subtypen pro Fall		
Median	2	1
Mittelwert	2,24	1,58
Histologie Misch tumoren*		
insgesamt	67 (73)	61 (48)
-Embryonalzellkarzinom	45 (67)	55 (90)
-Seminom	20 (30)	40 (66)
-Dottersacktumor	29 (43)	26 (43)
-Chorionkarzinom	19 (28)	15 (25)
Histologie Reintumoren		
insgesamt	25 (27)	65 (52)
-Teratom	25 (27)	-
-Embryonalzellkarzinom	-	53 (79)
-Seminom**	-	3 (5)
-Dottersacktumor	-	3 (5)
-Chorionkarzinom	-	6 (9)

**Da die einzelnen histologischen Komponenten in Mischformen auftreten, übersteigt die Summe der Prozentangaben 100. **Durch signifikanten AFP-Nachweis im Serum wurden diese Fälle als NSKZT klassifiziert.*

4.1.3. Chemotherapie und Residualtumorresektion

In einem weiteren Schritt wurde das Patientenkollektiv in Hinblick auf die durchgeführte medikamentöse und operative Tumorthherapie analysiert. Nach Ablatio testis erhielten über 85% der Patienten in beiden Gruppen entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu den IGCCCG-Prognosegruppen leitliniengerecht systemische Cisplatin-basierte Chemotherapie (3xPEB/4xPE bei „guter“ Prognose, 4xPEB/ 4xPEI bei „intermediärer“ und „schlechter“ Prognose). In beiden Gruppen wurden bei 4% der Patienten zunächst eine primäre RLA durchgeführt und anschließend eine adjuvante Chemotherapie verabreicht. Lediglich die Therapiemodalität einer neoadjuvanten Chemotherapie kam deutlich häufiger bei Patienten mit teratomhaltigem Primärtumor zum Einsatz (7% vs. 2%), auf die restlichen 3-5% der Fälle entfielen in beiden Gruppen individualisierte Behandlungskonzepte aufgrund von komplexen Krankheitsverläufen. In Tabelle 7 sind die initial durchgeführten Therapiemodalitäten der Patienten aufgelistet.

Tabelle 7: Initial durchgeführte Therapie nach Orchiektomie

	Teratom positiv NSKZT, No (%)	Teratom negativ NSKZT, No (%)
Patientenzahl	92 (42)	126 (58)
Initialtherapie		
2xPEB	4 (4)	5 (4)
3xPEB oder 4xPE	33+2 (38)	59+2 (49)
4xPEB	22 (24)	37 (29)
4xPEI oder TIP	17 (19)	13 (10)
Primäre RLA+ adj. Chemotherapie	4 (4)	5 (4)
Chemotherapie vor Ablatio testis	6 (7)	2 (2)
Primäre RLA	3 (3)	1 (1)
andere	1 (1)	1 (1)

Nach Abschluss der Chemotherapie wurde bei Patienten mit einem Residualtumor >1 cm leitliniengerecht eine operative Entfernung vorgenommen. Dabei wurde bei Patienten mit einer Teratomkomponente im Orchiektomiepräparat eine Residualtumorresektion deutlich häufiger durchgeführt als bei Patienten ohne Teratom im Primärtumor (72% vs. 44%, $p<0,01$). Die Resektionspräparate wiesen zudem in doppelt so vielen Fällen eine Teratomkomponente auf (68% vs. 31%, $p<0,01$), wenn diese bereits in dem testikulären Primärtumor vorhanden war. Auch das gemeinsame Auftreten von Teratom und vitalem Tumorgewebe anderer NSKZT Subtypen im pcRTR-Präparat (wie embryonales Karzinom, Seminom, Dottersacktumor, Chorionkarzinom oder maligne somatische Transformation) war deutlich häufiger bei Patienten mit Teratom positivem Primärtumor zu beobachten (14% vs. 2%, $p=0,015$) während das alleinige Vorhandensein von vitalem Tumorgewebe ohne Teratomkomponente etwas häufiger in der Gruppe ohne Teratomanteil im Orchiektomiepräparat zu beobachten war (15% bzw. 9%, $p=0,34$). Insgesamt wurde in der Gruppe ohne teratomhaltigen NSKZT bei knapp

der Hälfte der Fälle (48%) nur Nekrose in den resezierten Tumorpräparaten gefunden, während dieser Anteil bei den Patienten mit teratomatösen Hodentumor nur bei 18% lag ($p < 0,01$). In etwa 5% der Fälle in beiden Gruppen lag keine Angabe zur Pathologie des Resektats vor. Die histologischen Ergebnisse der Residualtumorresektionen sind in Tabelle 8 aufgeführt.

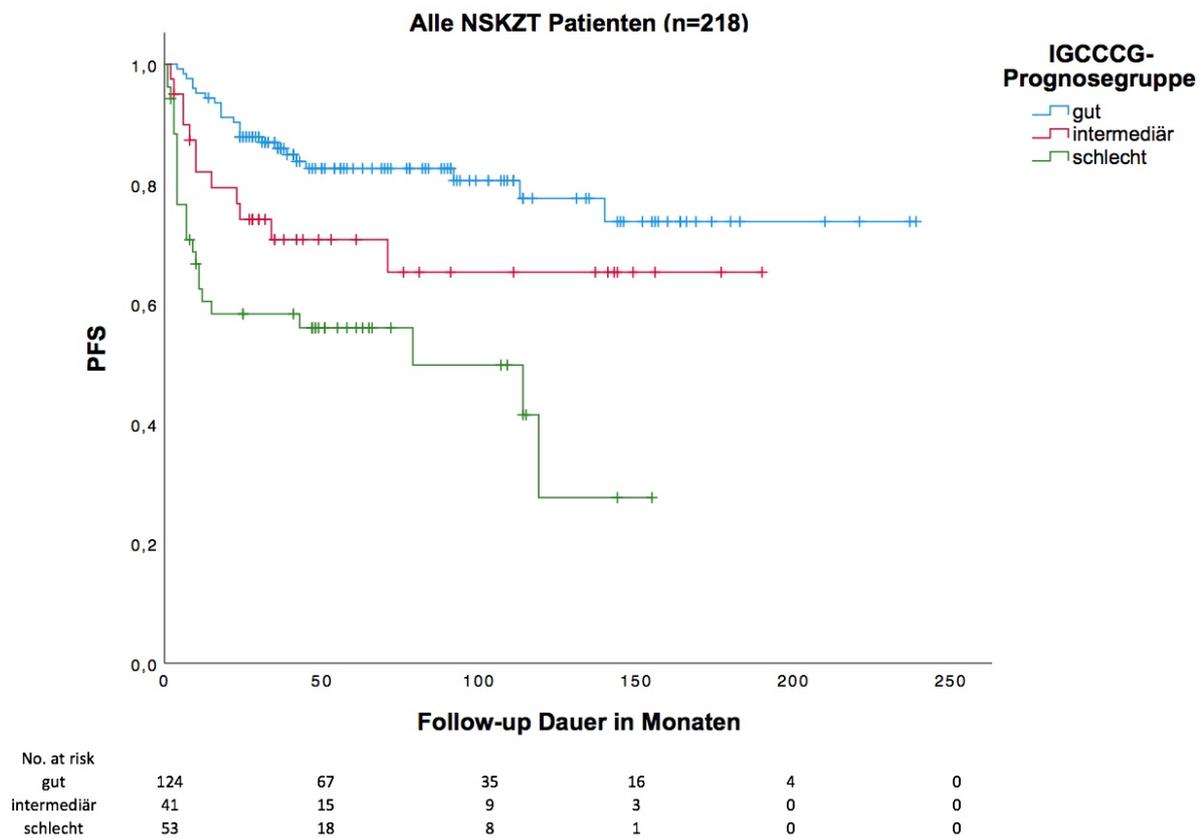
Tabelle 8: Postchemotherapeutische Residualtumorresektion mit Histologie

	Teratom positiv NSKZT, No (%)	Teratom negativ NSKZT, No (%)
Patientenzahl	92 (42)	126 (58)
Chirurgische Folgetherapie		
pcResidualtumorresektion	66 (72)	54 (44)
pcRTR-Histologie		
nur Nekrose	12 (18)	26 (48)
nur Teratom	36 (54)	16 (29)
nur vitaler Tumor	6 (9)	8 (15)
Teratom+vitaler Tumor	9 (14)	1 (2)
unbekannt	3 (5)	3 (6)

4.1.4. Rezidivfreies Überleben

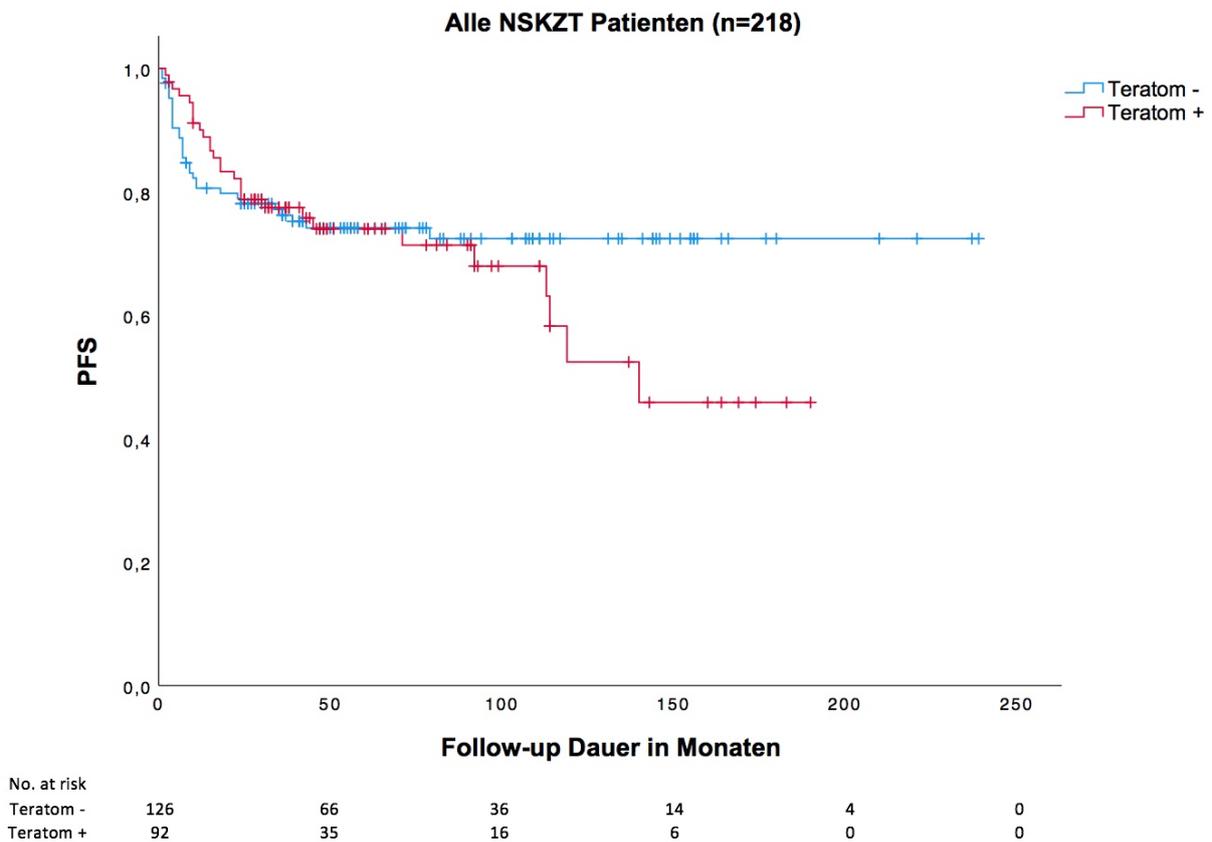
Als nächstes wurde das rezidivfreie Überleben der Patienten analysiert und mit Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt. Im gesamten Patientenkollektiv wurden 85 Rezidive beobachtet, von denen 63 (74%) erste Rezidive waren und 22 (26%) Folge rezidive. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des 1. Rezidivs ab Diagnose betrug 10 Monate, wobei 77% der ersten Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose auftraten. Die Untersuchung des rezidivfreien Überlebens der Patienten zeigte eine deutliche Abhängigkeit von den drei IGCCCG-Prognosegruppen (siehe Abbildung 1). So war das Auftreten eines Rezidivs während des Beobachtungszeitraums bei Patienten mit „guter“ Prognose am seltensten zu beobachten, während die Patienten mit „schlechter“ IGCCCG-Prognose die höchste Rezidivrate aufwiesen („gut“: 18%, „intermediär“: 32%, „schlecht“ 49%; $p < 0,01$).

Abbildung 1: Rezidivfreies Überleben entsprechend der IGCCCG-Prognosegruppen



Daraufhin wurde das rezidivfreie Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Teratompräsenz im Primärtumor untersucht (siehe Abbildung 2). Während in den ersten vier Jahren Nachbeobachtungszeit die Rezidivrate bei Patienten ohne Teratom höher ausfiel, konnte im weiteren Verlauf kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr festgestellt werden (T-: 26% vs. T+: 33%, $p=0,468$). Allerdings traten die Rezidive bei Patienten ohne Teratomkomponente im Median deutlich früher auf (T-: 7 vs. T+: 18 Monate) und ereigneten sich daher häufiger innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung als es bei Patienten ohne Teratombeteiligung (T-: 82% vs. T+: 57%, $p=0,035$). Der Anteil der Patienten, die nach einem überlebtem 1. Rezidiv ein erneutes Rezidiv entwickelten, betrug in beiden Gruppen etwa 40% (T+: 44% 12/27 vs. T-: 40% 10/25).

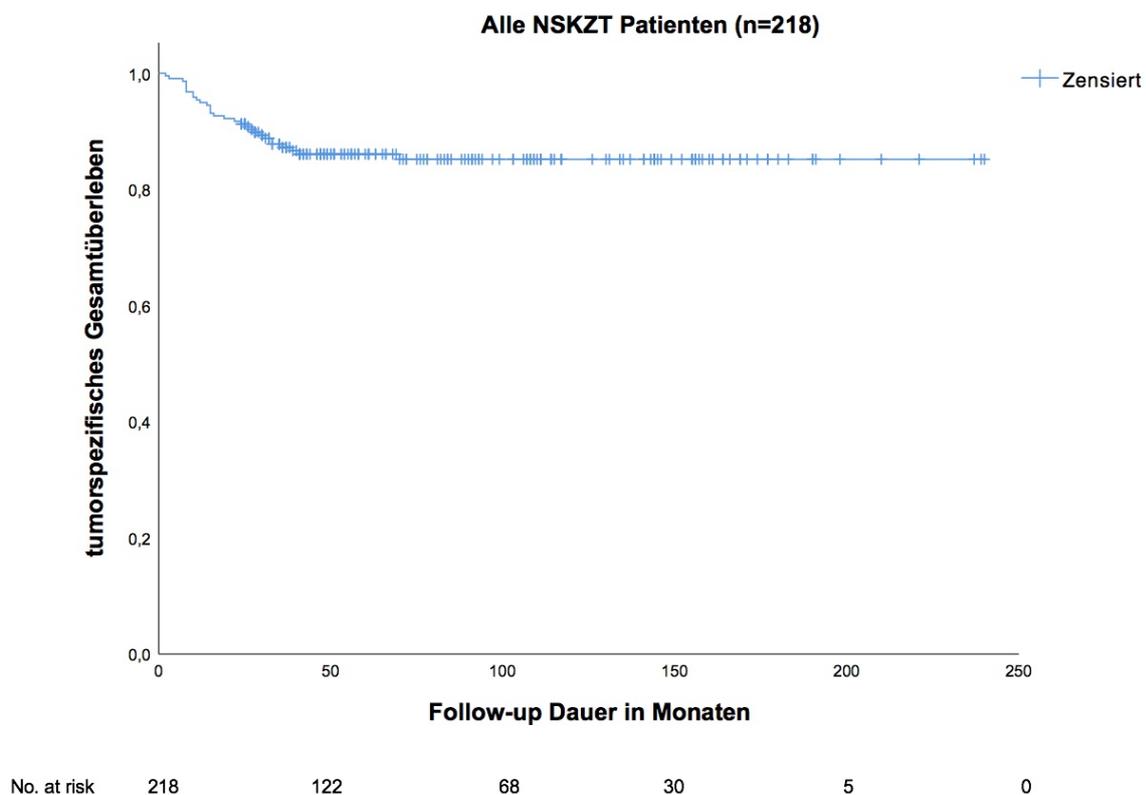
Abbildung 2: Rezidivfreies Überleben nach Teratombeteiligung im Primärtumor



4.1.5. Tumorspezifisches Überleben

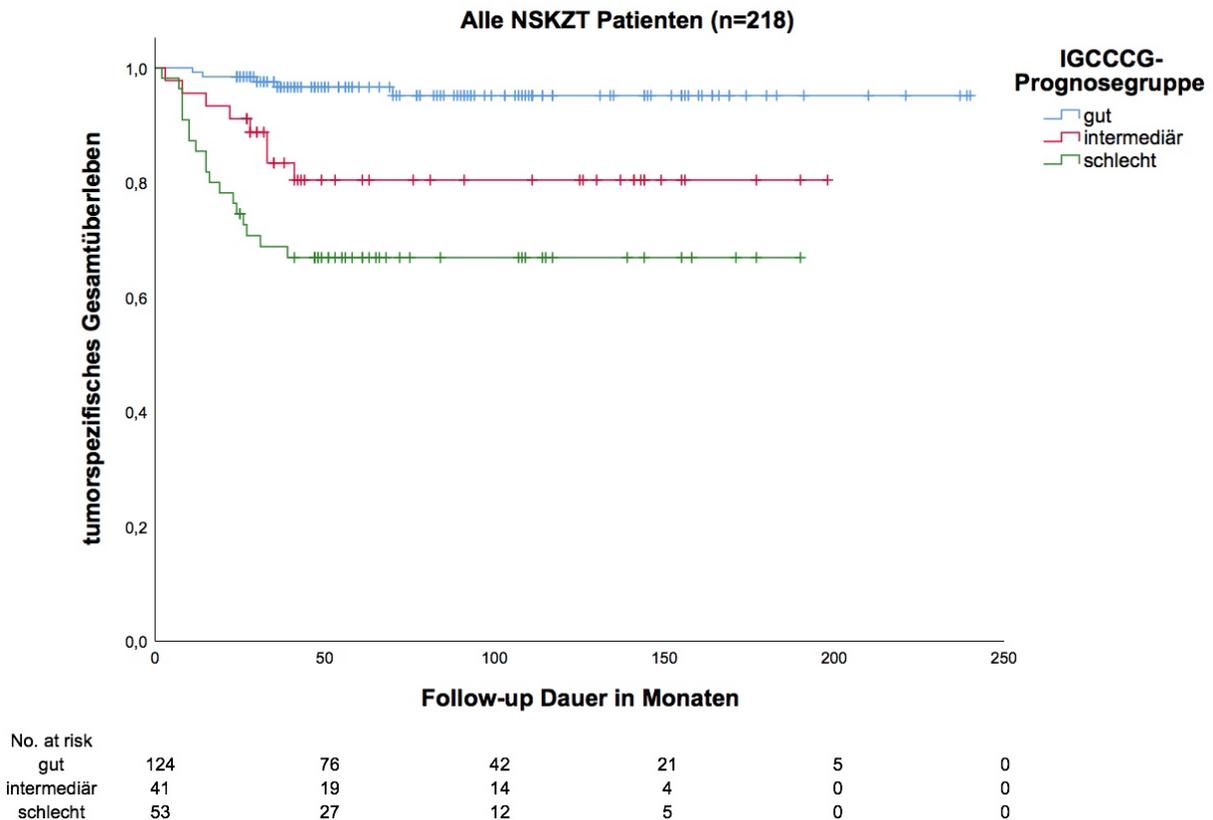
Im Folgenden wurde das tumorspezifische Gesamtüberleben der Patienten mit fortgeschrittenem NSKZT untersucht. Insgesamt verstarben 30 (14%) der 218 Patienten in dem gesamten Kollektiv in Folge der NSKZT-Erkrankung. Zwei Todesfälle ereigneten sich aufgrund anderer Ursache (Herzinfarkt und Lungenkarzinom). Im Median ereignete sich ein tumorbedingter Todesfall 15 Monate nach Diagnosestellung und 2/3 der traten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnose auf. Das mediane Sterbealter betrug 35 Jahre (Range 23-51). Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier Kurve für das tumorspezifische Gesamtüberleben der gesamten Patientenkohorte.

Abbildung 3: Gesamtüberleben aller Patienten



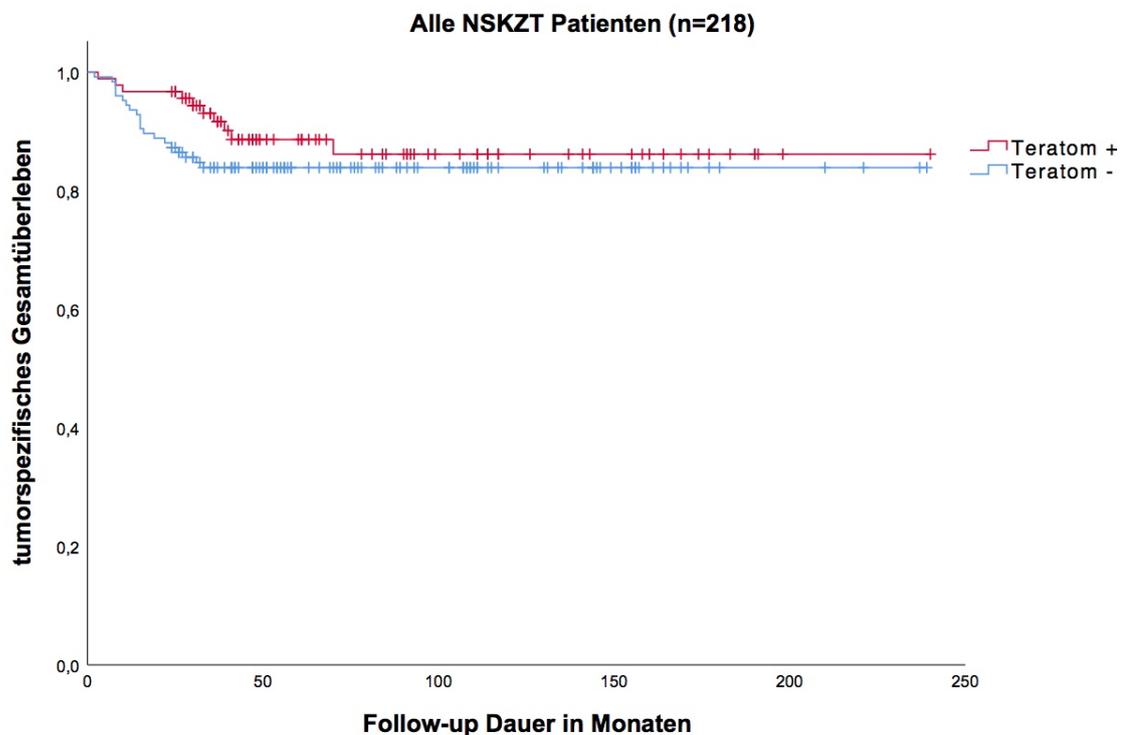
Daraufhin wurde das Gesamtüberleben entsprechend der Zugehörigkeit der Patienten zu den IGCCCG-Prognosegruppen untersucht (siehe Abbildung 4). Hier zeigte sich eine klare Differenzierung nach Gruppenzugehörigkeit mit einer tumorspezifischen Sterberate von 4% bei „guter“, 20% bei „intermediärer“ und 34% bei „schlechter“ Prognose (5/124, 8/41, 18/53; $p < 0,01$).

Abbildung 4: Gesamtüberleben nach IGCCCG-Prognose



Im nächsten Schritt wurde der Einfluss von Teratom im Primärtumor auf das Gesamtüberleben der Patienten mit NSKZT analysiert (siehe Abbildung 5). Beim Vorliegen einer Teratombeteiligung lag die tumorspezifische Sterberate bei 11% (10/92), während die Patienten ohne Teratom eine etwas höhere Sterberate von 16% (20/126) aufwiesen ($p=0,299$). Das mediane Sterbealter betrug bei Patienten mit Teratom 30 Jahre, während es in der Gruppe ohne Teratomkomponente bei 36 Jahren lag. In beiden Gruppen ereigneten sich 20% der tumorbedingten Todesfälle im Verlauf der Erstlinientherapie, während 80% nach dem Auftreten eines ersten bzw. weiteren Rezidivs auftraten. Der Zeitpunkt der tumorbedingten Todesfälle im Therapieverlauf ist in Tabelle 9 aufgelistet.

Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Teratombeteiligung im Primärtumor



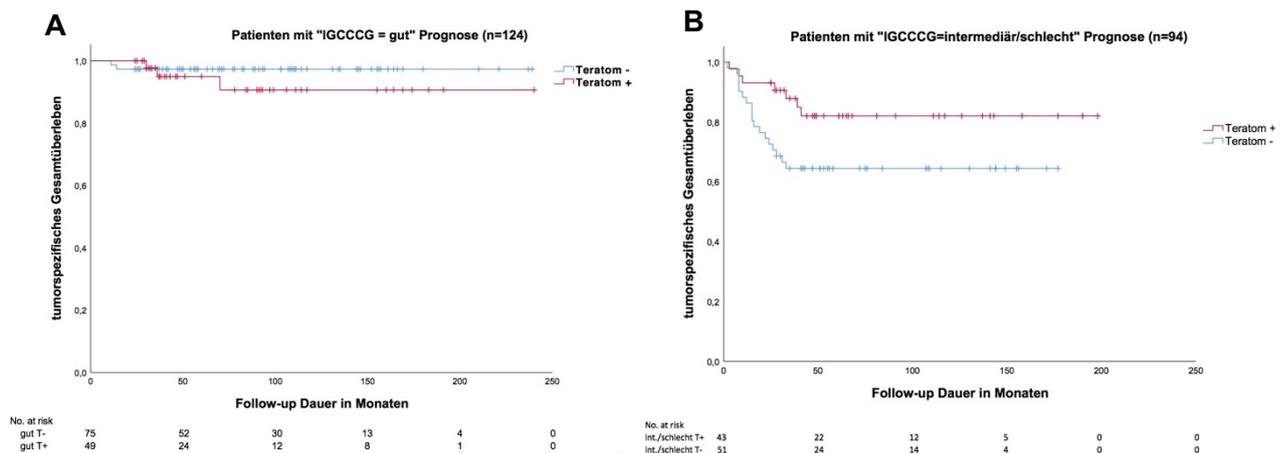
No. at risk						
Teratom +	92	46	24	13	1	0
Teratom -	126	76	44	17	4	0

Tabelle 9: Todesfälle im Therapieverlauf

	Teratom positiv NSKZT, No (%)	Teratom negativ NSKZT, No (%)
Patientenzahl	92 (42)	126 (58)
Todesfälle tumorbedingt	10 (11)	20 (16)
-während Initialtherapie	2 (20)	4 (20)
-nach 1. Rezidiv	3 (30)	8 (40)
-nach 2. Rezidiv	5 (50)	8 (40)
Relative Sterblichkeit		
-nach 1. Rezidiv	3/30 (30)	8/33 (24)
-nach 2. Rezidiv	5/12 (41)	8/10 (80)

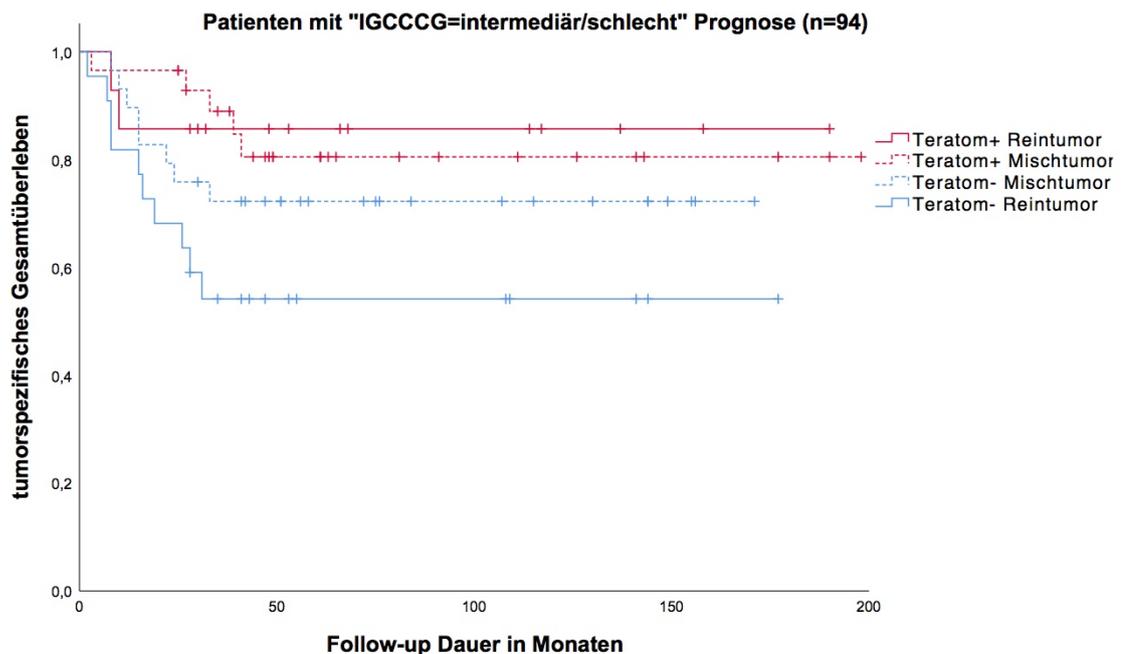
Nun wurde der Einfluss von teratomatösem Tumorgewebe in den einzelnen IGCCCG-Prognosegruppen analysiert. Da sich der Großteil der Todesfälle in der Gruppe mit „intermediärer“ oder „schlechter“ Prognose nach den IGCCCG-Kriterien ereignete (83%; 25/30), wurde eine Aufteilung in „gut“ vs. „intermediär“ und „schlecht“ vorgenommen. Während sich in der Gruppe mit „guter“ Prognose (n=124) kaum ein Unterschied beim tumorspezifischen Überleben zwischen den Patienten mit Teratomkomponente und ohne Teratom zeigte (3 vs. 2, siehe Abbildung 6A), war in der Gruppe mit „intermediärer“ und „schlechter“ Prognose (n=94) ein deutlicher Unterschied festzustellen (siehe Abbildung 6B). In dieser Subgruppe lag die Sterberate bei teratompositiven Primärtumor bei 16% (7/43), während sie bei Patienten ohne Teratomanteil mit 35% (18/51) mehr als doppelt so groß ($p=0,04$) war.

Abbildung 6: Gesamtüberleben der Patienten mit (A) „guter“ und (B) „intermediär“ und „schlechter“ IGCCCG Prognose nach Teratombeteiligung im Primärtumor



In einem weiteren Schritt wurde die tumorbedingte Sterblichkeit in der Gruppe mit „intermediärer“ und „schlechter“ IGCCCG-Prognose (n=94), in der die meisten Todesfälle auftraten neben dem Vorhandensein von Teratombgewebe im Primärtumor zusätzlich in Abhängigkeit von der Anzahl der histologischen Subtypen analysiert (siehe Abbildung 7). Dabei wurde zwischen Reintumoren, die lediglich eine Tumorkomponente im Orchiektomiepräparat aufwiesen und Mischtumoren aus mehreren NSKZT-Subtypen unterschieden. Hier konnte in der Gruppe mit teratombefreiem Reintumor die höchste relative tumorbedingte Sterblichkeit 28% (8/29) beobachtet werden, während die Patienten mit einem reinen Teratom mit 14 % (2/14) die niedrigste Sterberate aufwiesen ($p=0,07$). Die Patienten mit teratombefreiem Primärtumor aus einer histologischen Komponente mit der höchsten relativen Sterberate wiesen in knapp 73% (16/22) der Fälle ein reines Embryonalzellkarzinom auf, während 18% der Patienten ein Chorionkarzinom hatten.

Abbildung 7: Gesamtüberleben der Patienten mit „intermediärer“ und „schlechter“ Prognose nach Teratombeteiligung und Anzahl der NSKZT-Komponenten



No. at risk	0	50	100	150	200
T+ Reintumor	14	8	5	2	0
T+ Misch tumor	29	14	7	3	0
T- Misch tumor	29	17	9	3	0
T- Reintumor	22	7	5	1	0

4.1.6. Köln und Hamburg im Vergleich

Zuletzt wurden die Daten aus den zwei universitären Zentren in Deutschland (Köln, Klinik für Urologie, K=134 und Hamburg, Klinik für Onkologie, HH=71) getrennt untersucht, aus denen 94% der Patienten in der vorliegenden Arbeit stammten. Es wurden die Patientencharakteristika und die wesentlichen klinischen Endpunkte der beiden Kollektive vergleichend analysiert, um mögliche Einflussfaktoren der lokalen Versorgungsstruktur auf das beobachtete Gesamtergebnis aufzuzeigen. Die Basisdaten der Patienten aus Köln und Hamburg sind in Tabelle 10 aufgelistet.

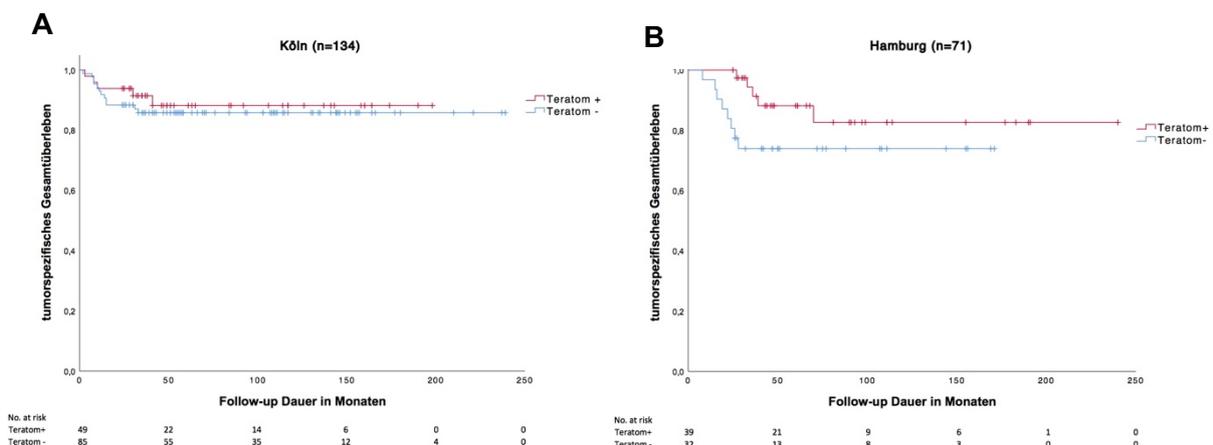
Die Patienten aus beiden Städten wiesen eine etwa gleich lange Nachbeobachtungszeit von über 4 Jahren auf (HH: 50 und K: 58 Monate). Während in Hamburg über die Hälfte der Patienten (54%) einen teratomhaltigen NSKZT hatten, kam dieser in Köln nur bei 37% vor. Das mediane Erkrankungsalter von Patienten ohne Teratomkomponente lag in beiden Städten bei 31 Jahren und damit über dem der Patienten mit Teratom im Primärtumor (24 und 28 Jahre). Bezüglich der Verteilung der IGCCCG-Risikogruppe wiesen die Patienten aus Hamburg insgesamt häufiger eine „schlechte“ Prognosegruppe auf (41% vs. 21% bei T+ bzw. 31% vs. 20% bei T-), während die Patienten aus dem Kölner Zentrum insgesamt entsprechend häufiger zur Gruppe mit „guter“ IGCCCG-Prognose gehörten (K: 58% vs. HH: 45%). Insbesondere Patienten ohne Teratomkomponente wiesen dabei in Köln eine deutlich höhere Rate an „guter“ Prognose auf (K: 61% vs. HH: 41%) während sich kaum ein Unterschied in der Gruppe mit teratomhaltigem Primärtumor zwischen den Städten zeigte (K: 53% vs. HH: 48%)

Tabelle 10: Patienten aus Köln und Hamburg im Vergleich

Köln			Hamburg	
134		Patientenzahl	71	
58		Follow-up, Monate	50	
Teratom positiv 49 (37)	Teratom negativ 85 (63)	NSZKT Histologie	Teratom positiv 39 (54)	Teratom negativ 32 (46)
29	31	Alter, Median	24	31
		IGCCCG-Risiko		
26 (53)	52 (61)	gut	19 (48)	13 (40)
13 (27)	15 (18)	intermediär	8 (20)	6 (18)
10 (20)	18 (21)	schlecht	12 (30)	13 (40)
		pcRTR		
35 (71)	43 (51)	1. Rezidive	25 (64)	11 (34)
14 (29)	19 (22)	Todesfälle	12 (30)	13 (40)
5 (10)	12 (14)		5 (13)	8 (25)

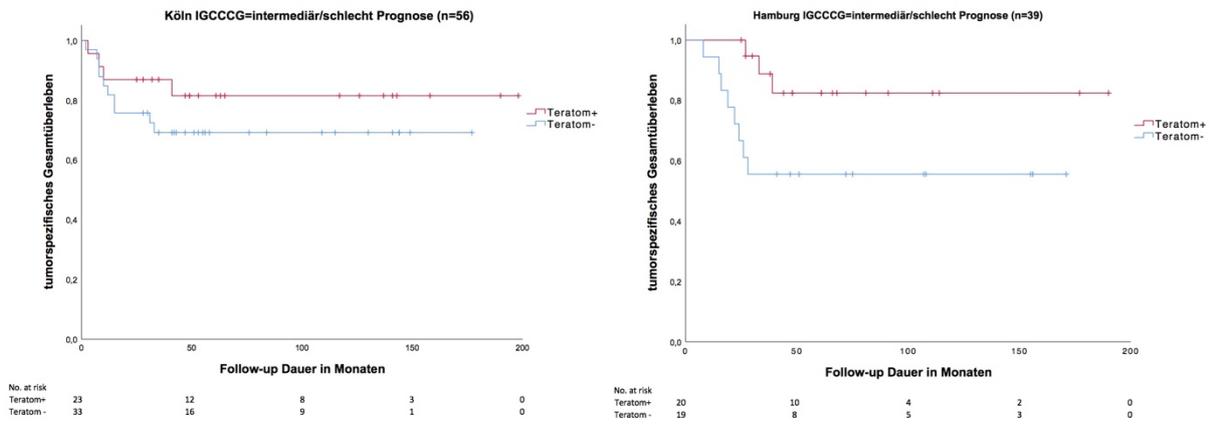
Beim Vorliegen einer Teratomkomponente im Orchiektomiepräparat konnte für Patienten aus beiden Städten insgesamt ein erhöhtes tumorspezifisches Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit NSKZT ohne Teratomanteil beobachtet werden, war statistisch aber nicht signifikant (K: 90% vs. 86% $p=0,573$; HH: 83% vs. 75%, $p=0,127$). In Abbildung 8 ist das tumorspezifische Gesamtüberleben der Patienten aus Köln (8A) und Hamburg (8B) in Abhängigkeit von der Teratompräsenz im Primärtumor vergleichend dargestellt.

Abbildung 8: Gesamtüberleben der Patienten aus (A) Köln und (B) Hamburg nach Teratombeteiligung im Primärtumor



Da über 80% der Todesfälle in beiden Zentren bei Patienten mit „intermediärer“ oder „schlechter“ IGCCCG-Prognose auftraten, wurde die Sterblichkeit in dieser Subgruppe in Abhängigkeit von der Teratombeteiligung im Primärtumor analysiert (siehe Abbildung 9). Während sich bei Patienten mit „intermediärer“ und „schlechter“ IGCCCG-Prognose in beiden Zentren eine höhere Sterberate bei teratomfreien NSKZT zeigte konnte diese Differenz nicht in der Gruppe mit „guter“ Prognose festgestellt werden. Insgesamt war der relative Überlebensvorteil eines teratomhaltigen Primärtumors bei Patienten aus Hamburg (T+: 85% vs. T-: 58%, $p=0,035$) stärker ausgeprägt als im Kölner Kollektiv (T+: 83% vs. T-: 70%, $p=0,298$). Die Sterberate bei Patienten mit Teratomkomponente war in beiden Zentren mit etwa 16% gleich hoch, während sie von Patienten ohne Teratombeteiligung in der Hamburger Kohorte etwas höher war als in der Kölner Vergleichsgruppe (HH: 42% vs. K: 30%).

Abbildung 9: Gesamtüberleben der Patienten mit „intermediärer“ und „schlechter“ IGCCG-Prognose aus (A) Köln und (B) Hamburg nach Teratombeteiligung im Primärtumor



5. Diskussion

5.1 Vorbemerkung

Die Logik der naturwissenschaftlichen Forschung fordert eine ständige Überprüfung der aktuellen Vorstellungen von den Wirkzusammenhängen in dem zu untersuchenden Forschungsbereich⁸⁹. Ein Großteil der wissenschaftlichen Anstrengungen wird oftmals darauf verwendet, neue Entdeckungen über die Funktionsweise der Natur zu machen. Zweifelsohne ist ein wissenschaftlicher Fortschritt ohne diese revolutionären Erkenntnisprünge kaum vorstellbar; und dennoch ist es erst die unabhängige Wiederholung und Überprüfung der neuen Hypothesen, die ihre Bestätigung und Akzeptanz als neue Wirklichkeit besiegeln können⁹⁰. In diesem Sinne untersucht die vorliegende Arbeit die Bedeutung des Teratoms bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Hodenkrebserkrankung. Ein Großteil der Patienten mit metastasiertem KZT kann seit der Einführung der Cisplatin-basierten Chemotherapie geheilt werden und hat exzellente Überlebenschancen im Vergleich zu anderen Malignomkrankungen². Die Prognose lässt sich dabei maßgeblich von den 1997 vom IGCCCG entwickelten Kriterien abschätzen, die grundsätzlich Seminome von Nichtseminomen unterscheiden und diese anhand von klinischen Parametern wie Lokalisation des Primärtumors, Metastasierungsmuster und Tumormarkerkonstellation in zwei bzw. drei Risikogruppen unterteilen („gut“, „intermediär“ und „schlecht“)²⁹. Innerhalb der Gruppe der Nichtseminome wird den einzelnen histologischen Subtypen (embryonales Karzinom, Dottersacktumor, Seminom, Chorionkarzinom und Teratom) keine prognostische und therapeutische Bedeutung beigemessen, da bisherige Untersuchungen ausgeblieben sind oder zu widersprüchlichen Aussagen kamen⁹¹. Das Konzept der sogenannten personalisierten Medizin im Sinne einer individuellen Behandlung des Patienten aufgrund der molekularen Charakteristika seiner Erkrankung konnte daher noch nicht ausreichend bei der Behandlung von KZT umgesetzt werden^{92,93}. Der Fokus in der vorliegenden Arbeit wurde auf das Teratom innerhalb der nicht-seminomatösen testikulären KZT gerichtet, da die besonderen biologischen Eigenschaften dieser Gewebeart einen möglichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf plausibel erscheinen lassen und entsprechende Vergleichsarbeiten zur Verifikation und Falsifikation der Aussagen vorliegen^{84,85}. Im Folgenden sollen daher die beobachteten Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung mit den bisherigen Erkenntnissen aus publizierten Arbeiten zur Thematik kritisch diskutiert werden.

5.2 Patientenkollektiv und IGCCCG-Stadien

Die Daten von 218 Patienten mit primär metastasiertem testikulären NSKZT konnten im Rahmen der multizentrischen Zusammenarbeit der GTCSG aus drei Kliniken in Deutschland und der Schweiz retrospektiv ausgewertet werden. Mit einem Behandlungszeitraum zwischen Januar 2000 und April 2020 ist dieses Kollektiv meines Wissens nach das größte und aktuellste mit diesen Einschlusskriterien. Die Beschränkung auf Nichtseminome wurde gewählt, um eine mögliche Verzerrung durch reine Seminome im Kollektiv zu vermeiden, da diese naturgemäß eine bessere Prognose haben ⁹⁴. Ein Vergleich von Patienten mit teratomhaltigen und teratomfreien Primärtumoren könnte beim Einschluss von reinen Seminomen eine Scheinkorrelation aufzeigen, die fälschlicherweise als Einfluss des Teratoms auf den Krankheitsverlauf gedeutet würde, während es sich tatsächlich nur um eine Differenz der Gruppenzugehörigkeit zwischen Seminomen und Nichtseminomen bezüglich der Prognose handelt ⁹⁵. Beim Vergleich mit anderen Kollektiven ist zusätzlich zu beachten, dass es sich nur um Patienten mit einer initial metastasierten Erkrankung handelt und nicht um Patienten mit Metastasen, die erst im Rahmen eines Rezidivs nach Diagnose eines KZT im klinischen Stadium I aufgetreten sind. Da der Großteil der Patienten mit Hodenkrebs (etwa 75%) im klinischen Stadium I, also ohne Metastasen, diagnostiziert wird, handelt es sich also nur um eine kleine Subgruppe aller Patienten mit dieser Erkrankung ². Sie ist aber deshalb von großer klinischer Bedeutung, da fast die gesamte tumorbedingte Sterblichkeit auf die Gruppe von Patienten mit Metastasen eines malignen Hodentumors entfällt ³³. Inwiefern die nachfolgenden Beobachtungen über die Patienten mit initial metastasierter Erkrankung auf die Gruppe zu übertragen ist, die erst im Verlauf der Erkrankung Metastasen entwickeln, kann aufgrund fehlender Vorarbeiten zu dieser Fragestellung nicht abschließend eingeschätzt werden. Auch der Ausschluss von Patienten mit primär extragonadalen Keimzelltumoren in der vorliegenden Arbeit muss berücksichtigt werden, da diese zwar nur sehr selten auftretende Unterform des malignen Keimzelltumors per se eine schlechtere Prognose hat als der in 95% der Fälle primär im Hoden lokalisierte Keimzelltumor ⁷⁹.

Das Alter der Patienten im untersuchten Kollektiv lag im Median mit 30 Jahren etwas oberhalb von dem zwei Vergleichsarbeiten aus den USA, in denen es mit 27 Jahren angegeben wurde ^{84,85}. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Differenz ist der Umstand, dass in der vorliegenden Arbeit nur initial metastasierte Fälle eingeschlossen wurden, während in der Fallserie von Taza et al. aus Indianapolis 2020 knapp 20% der Patienten initial im Krankheitsstadium I waren und erst im Rezidiv Metastasen aufwiesen und daher zum Zeitpunkt der Diagnosestellung etwas jünger waren ⁸⁴. Ein gleicher Effekt ist auch für die Patienten in der Kohorte aus New York von Funt et al. 2019 naheliegend, wenn auch leider aus den veröffentlichten Patientencharakteristika der Publikation nicht zu entnehmen ⁸⁵. In der

vorliegenden Arbeit sind die Patienten ohne Teratomkomponente aber übereinstimmend mit den beiden bereits erwähnten Vergleichsstudien 1 - 3 Jahre älter als die Patienten mit Teratom im Primärtumor. Das mediane Follow-up ist mit 58 Monaten ausreichend lang, um den Großteil der Ereignisse in dem untersuchten Kollektiv erfassen zu können, da sich die meisten Rezidive und Todesfälle aufgrund des schnellproliferativen Wachstumsverhaltens von malignen Keimzelltumoren innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung ereignen ⁹⁶. Die Verteilung der Patienten entsprechend der IGCCCG-Prognosekriterien war in der Gruppe mit teratomhaltigem Primärtumor insgesamt vergleichbar mit der Gruppe ohne Teratomkomponente. Dabei wiesen über die Hälfte (57%) der Patienten eine „gute“ Prognose auf, während sich die andere Hälfte auf die Gruppe mit „intermediärer“ (18%) und „schlechter“ Prognose (25%) verteilte. Im Vergleich zum IGCCCG-Kollektiv von 1997 entfiel in der vorliegenden Arbeit ein größerer Anteil der Patienten in die Gruppe mit „schlechter“ Prognose (hier: 25% vs. 14% IGCCCG `97), während sich der Anteil mit „guter“ Prognose zur historischen Vergleichskohorte kaum unterschied (hier: 57% vs. 60% IGCCCG `97) ²⁹. Die Verteilung der IGCCCG-Prognosegruppen in der zum Vergleich herangezogenen Arbeit aus New York entsprach der Aufteilung im ursprünglichen IGCCCG-Kollektiv von 1997 (g: 55%, i: 30%, s: 15%) während die Patienten aus der Indianapolis-Kohorte eine vergleichbare Verteilung wie in der vorliegenden Arbeit mit einem höheren Anteil von Patienten mit „schlechter“ Prognose zeigten (g: 60%, i: 15%,s: 25%) ^{84,85}. Alle Patienten wiesen den Einschlusskriterien entsprechend ein klinisches Stadium II oder III, wobei zwischen den Patienten mit Teratom im Primärtumor und ohne Teratomkomponente kaum ein Unterschied in der Verteilung auf diese zwei Gruppen zu beobachten war. Dieser Umstand spiegelte sich auch in der zugrundeliegenden TNMS-Klassifikation der Patienten wider und entspricht der Verteilung der 1000 Patienten in der Indianapolis Studie mit Stadium II und III ⁸⁴. So konnte sowohl in Bezug auf das Vorliegen von Fernmetastasen (M0, M1a, M1b) als auch bei der Höhe der Serumentumormarker (S0-S3) kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Lediglich die regionären Lymphknotenmetastasen wiesen bei Patienten mit teratomhaltigem Primärtumor deutlich häufiger einen Durchmesser von >5 cm auf (N3: T+: 45% vs. T-: 25%) und waren damit im Mittel größer als bei Patienten mit teratomfreiem Hodentumor. Damit ließ sich in dem hier untersuchten Kollektiv die Beobachtung nicht bestätigen, dass Patienten mit einem Teratomanteil im Primärtumor ein 2-4fach erhöhtes Risiko für Fernmetastasen besitzen ^{95,97}. Als Erklärung für diese konträren Beobachtungen kommt bei der einen Arbeit der dortige Einschluss von Seminopatienten in Frage, die insgesamt eine niedrigere Metastasierungsrate im Vergleich zu NSKZT und damit zu Teratomen aufweisen, während bei der anderen Arbeit bei der alleinigen Untersuchung von Patienten mit Nichtseminomen eine Erklärung nicht unmittelbar auf der Hand liegt ⁹⁸. In den beiden bereits erwähnten Arbeiten aus den USA wurden allerdings übereinstimmend mit den

Ergebnissen dieser Fallserie auch kein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Teratomkomponente im Primärtumor in Bezug auf das Vorliegen von Fernmetastasen berichtet^{84,85}. Wählte man für diese Kohorte die für die Anzahl der zu verabreichenden PEB-Chemotherapie Zyklen relevante Einteilung der klinischen Stadien IIA-B bzw. IIC-III, konnte so aufgrund der großen Lymphknotenmetastasen bei teratomhaltigen Primärtumoren eine deutliche Verschiebung in Richtung fortgeschrittener Tumorstadien festgestellt werden, wie sie bereits auch aus einer früheren Arbeit aus diesem Zentrum beschrieben wurde (IIC-III: T+ 70% vs. T- 55%)⁹⁵.

5.3 Histologie des Primärtumors

In der analysierten Kohorte wies bei 42% der Patienten der Primärtumor eine Teratomkomponente auf. Der gleiche Anteil wurde in der Fallserie von 193 NSKZT aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York von Funt et al. aus dem Jahr 2019 bei ähnlichen Einschlusskriterien beobachtet, während die 2020 publizierte Arbeit aus der Indiana University School of Medicine in Indianapolis von Taza et al. bei 1224 Patienten mit metastasiertem NSKZT einem Anteil von 56% für das Vorliegen einer Teratomkomponente im Primärtumor berichtete^{84,85}. In der vorliegenden Arbeit wurde die aktuelle WHO-Klassifikation zur Diagnose von KZT von 2016 als Grundlage genommen, in der keine Unterscheidung zwischen reifem und unreifem Teratom mehr vorgesehen ist¹⁶. Ein Vergleich zwischen diesen ehemals als distinkt erachteten Unterformen ist daher anders als in den publizierten Fallserien mit einem Einschlusszeitraum vor 2016 nicht möglich. In der vorliegenden Arbeit ergab die Analyse der beteiligten NSKZT-Komponenten in einem Orchiectomiepräparat eine hohe Rate von embryonalem Karzinom sowohl in teratomhaltigen (49%) als auch in teratomfreien Tumoren (86%). Die Häufung von embryonalem Karzinom in teratomfreien Tumoren wurde bereits in der Indianapolis-Kohorte beschrieben (T-: 61% vs. T+: 34%), während bei den Patienten aus der New Yorker Fallserie dieser Subtyp in teratompositiven Tumoren häufiger nachgewiesen wurde (T-: 64% vs. T+: 72%)^{84,85}. Ebenfalls übereinstimmend mit den Vergleichsarbeiten aus den USA konnte bei den Patienten ohne Teratomkomponente häufiger die Kopräsenz von seminomatösen Tumoranteilen im Vergleich zu teratomfreien Primärtumoren festgestellt werden (T+: 34% vs. T-: 22%)^{84,85}.

Bei teratomhaltigen Tumoren wurde eine etwas höhere Rate an gemeinsam auftretendem Chorionkarzinom festgestellt (T+: 21% vs. T-: 16%), die in beiden erwähnten Vergleichskollektiven nicht zu beobachten war, jedoch bereits in einer anderen Arbeit mit 118 NSKZT-Patienten als signifikante Assoziation beschrieben wurde⁹⁷. Das gemeinsame Auftreten von Dottersacktumor war in beiden Gruppen mit etwa 30% gleich häufig zu beobachten und steht im Kontrast zu den Ergebnissen aus New York, in der dieser Subtyp doppelt so häufig bei Patienten mit Teratom-positivem Hodentumor auftrat⁸⁵. Deutlich

seltener, aber ebenfalls balanciert verteilt traten Dottersacktumorangeile auch in dem Indianapolis-Kollektiv auf (ca. je 8%)⁸⁴.

Anschließend wurde eine Unterteilung der Fälle in Rein- und Mischtumoren vorgenommen, um mögliche Verzerrungen bei den berichteten Raten an Kopräsenz der einzelnen NSKZT-Anteile genauer zu untersuchen. In der Gruppe mit einer Teratomkomponente im Orchiektomiepräparat handelte es sich in 73% der Fälle um Mischtumoren, während bei Patienten mit Teratom-freien Primärtumoren lediglich in knapp der Hälfte (48%) der Fälle zwei oder mehr histologische NSKZT-Subtypen festgestellt wurden. Innerhalb der Mischtumoren konnte die obige Beobachtung bestätigt werden, dass NSKZT am häufigsten aus embryonalem Karzinom und seminomatöse Anteilen bestehen und jeweils deutlich öfter in Orchiektomiepräparaten von teratomfreien Tumoren nachzuweisen war (ECa: T- 90% vs. T+ 67% und Se: T- 66% vs. T+ 30%). Während die bereits beschriebene Gleichverteilung von Dottersacktumor-Bestandteilen erhalten blieb, konnte kein Unterschied mehr bezüglich der Rate an Chorionkarzinom in Mischtumoren mit bzw. ohne Teratom im NSKZT festgestellt werden. In der Gruppe mit teratompositivem Tumor wiesen die Orchiektomiepräparate definitionsgemäß nur Teratom auf und in der Gruppe ohne Teratomkomponente entfiel der Großteil der Reintumore auf das embryonale Karzinom (79%). Das vorliegende Verteilungsmuster mit der häufigen Beobachtung von Anteilen eines Embryonalzellkarzinoms und Seminoms in NSKZT lässt die postulierte Hypothese über die Rolle dieser Gewebearten als Vorläufer für die Entwicklung von Teratom, Dottersacktumor und Chorionkarzinom plausibel erscheinen, obgleich die beschriebenen Unterschiede zwischen den Vergleichskollektiven auch mit einer gewissen Zufälligkeit im Entstehungsprozess der heterogenen Tumorkomponenten und deren Kombinationen vereinbar wären¹⁹.

5.4 Residualtumor-Histologie

Entsprechend der Leitlinienempfehlung wurden bei allen Patienten mit einem Residualtumor mit einer Größe von >1 cm eine Residualtumorresektion durchgeführt^{25,55}. Der Anteil der operierten Patienten am gesamten Studienkollektiv lag bei 55% und damit deutlich höher als in einer Übersichtsarbeit zur Thematik beschriebenen 33%⁵⁷. Als mögliche Ursache für den erhöhten Anteil der operierten Patienten kann die überregional bekannte operative Expertise für diese Eingriffe in einem der Zentren und die damit einhergehende spezialisierte Versorgungsstruktur angesehen werden. Insbesondere bei Patienten mit Teratomanteil im NSKZT bestand durch die im Mittel deutlich größeren Lymphknotenmetastasen auch häufiger die Indikation zur postchemotherapeutischen Residualtumorresektion als bei Patienten mit teratomfreiem Primärtumor (77% vs. 44%, $p < 0,01$). Übereinstimmend mit Literaturberichten konnte dabei im gesamten Kollektiv in 52% der Fälle Teratom, bei 12% vitales Tumorgewebe sowie bei 36% lediglich Nekrose im Residualtumorpräparat nachgewiesen werden⁵³.

Außerdem konnte das bereits beschriebene Phänomen bestätigt werden, dass der Anteil von Teratom in RLA-Präparaten deutlich höher ist, wenn der Primärtumor bereits teratomatöse Anteile aufwies (T+: 68% vs. T-: 31%; $p < 0,01$)⁹⁹. In einer Fallserie von 664 Patienten konnte sogar bei 86% der Patienten mit teratomhaltigem Primärtumor und erfolgter RTR auch ein Teratom im Residualtumor gefunden werden, während dieser Anteil bei Patienten ohne Teratomkomponente dort bei 48% lag¹⁰⁰. Das bloße Auftreten von vitalem Tumorgewebe konnte hingegen in beiden Gruppen in der vorliegenden Arbeit gleich häufig in etwa 15% der Fälle beobachtet werden. Ausgeprägt war auch der Unterschied in Bezug auf das Vorliegen von nekrotischem Gewebe im Residualtumorpräparat, da dieses in etwa der Hälfte der Fälle deutlich häufiger bei Patienten mit teratomfreiem Hodentumor beobachtet wurde, als bei Patienten mit Teratom im Primärtumor (T-: 48% vs. T+: 18%, $p < 0,01$). Obgleich also Patienten bei einer Teratombeteiligung im NSKZT ein ungleich höheres Risiko haben, auch Tumorgewebe in den postchemotherapeutischen Residuen aufzuweisen (82%) und daher von einer RTR profitieren, besteht auch weiterhin bei Patienten ohne Teratom im Primärtumor die Indikation zur Resektion des Residualgewebes. Bei ihnen findet zwar in etwa der Hälfte der Fälle (48%) durch das bloße Vorliegen von Nekrose ex-post eine Übertherapie statt, solange es allerdings keinen zuverlässigen Prädiktor für das Vorhandensein von Tumorgewebe (Teratom oder vitaler Tumor) gibt, sollte gemäß der vorliegenden Daten an dieser klinischen Entscheidungsstrategie festgehalten werden^{101,102}.

5.5 Rezidivfreies Überleben

In der vorliegenden Arbeit konnten 5-Jahres Raten vom rezidivfreien Überleben von Patienten mit fortgeschrittenen NSKZT in einer aktuellen Kohorte entsprechend der IGCCCG-Gruppen von 92% bei „guter“, 80% bei „intermediärer“ und 70% bei „schlechter“ Prognose beobachtet werden. Dabei wurde die im Vergleich zu den ursprünglich 1997 veröffentlichten Daten von 5202 NSKZT-Patienten insbesondere die Verbesserung bei Patienten mit „schlechter“ Prognose bestätigt (von 41% auf 70%) die auch im aktuellen IGCCCG-Kollektiv zu dieser Fragestellung zu verzeichnen war (67%)^{29,40}. Auch für die Gruppen mit „guter“ und „schlechter“ Prognose zeigte sich eine Verbesserung im Vergleich zu 1997 („gut“: 92% vs. 89%, „intermediär“: 80% vs. 75%), wengleich diese auch nicht ganz so ausgeprägt war wie in dem 2019 publizierten IGCCCG-Kollektiv mit 9530 Patienten („gut“: 96%, „intermediär“: 89%)⁴⁰. Eine mögliche Erklärung könnte in der besonderen Versorgungsstruktur der beteiligten Zentren dieser Arbeit liegen, die vermehrt komplexe Fälle mit „schlechter“ Prognose aus anderen Krankenhäusern zugewiesen bekommen und daher etwas niedrigere Raten an 5-Jahres rezidivfreiem Überleben aufweisen. Eine erhöhte Rezidivrate bei Patienten mit Teratom im Primärtumor konnte zwar in Übereinstimmung zu einer Vorarbeit aus diesem Zentrum auch beobachtet werden (T+33% vs. T-26%), allerdings bei einer deutlich geringeren Differenz zwischen den Gruppen und ohne statistische Signifikanz ($p = 0,468$). In der Vergleichsarbeit

von Paffenholz et al. wurde 2021 hingegen eine signifikant erhöhte Rezidivrate von 41% bei Patienten mit Teratom im Primärtumor und von 17% ohne Teratom berichtet ($p=0,049$)⁹⁵. Beim Vergleich mit dieser Arbeit ist allerdings zu beachten, dass es sich dort nicht um eine reine NSKZT-Kohorte handelte und über 50% der Patienten in der Gruppe ohne Teratom im Primärtumor ein reines Seminom mit einer naturgemäß niedrigeren Rezidivrate hatten¹⁰³. Es zeigte sich aber übereinstimmend, dass Patienten mit Teratom im KZT deutlich seltener ein Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung entwickeln (57% vs. 82%, $p=0,035$) und daher auf die Bedeutung einer regelmäßigen Nachsorge auch 2 Jahren nach Diagnosestellung hingewiesen werden sollten. Insgesamt legen die Ergebnisse eine reduzierte prognostische Wertigkeit der histologischen Stratifizierung (Teratom ja/nein) für das Auftreten eines Rezidivs gegenüber den multivariablen IGCCCG-Kriterien nahe.

5.6 Tumorspezifisches Gesamtüberleben

Das tumorspezifische Gesamtüberleben der Patienten entsprechend ihrer Zugehörigkeit zur IGCCCG-Prognosegruppe stimmt gut mit den Ergebnissen aus der letzten IGCCCG-Kohorte mit 9530 NSKZT-Fällen aus dem Jahr 2019 überein⁴⁰. Diese wurde im Zeitraum von 1990 bis 2013 behandelt und wies Überlebensraten bei „guter“ Prognose von 96%, sowie 89% und 67% bei „intermediärer“ bzw. „schlechter“ Prognose auf. In der vorliegenden multizentrischen Untersuchung von Patienten aus Deutschland und der Schweiz mit einem Behandlungszeitraum von 2000 bis 2020 konnte ebenfalls die Verbesserung im Gesamtüberleben in fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit 96% bei „guter“, 80% bei „intermediärer“ und 66% bei „schlechter“ Prognose im Vergleich zu der ersten IGCCCG-Kohorte von 1997 festgestellt werden. Damals lag das tumorspezifische Gesamtüberleben noch bei 91%, 79% und 48% in den drei Risikogruppen²⁹. Der Großteil der tumorbedingten Todesfälle (90%) in der vorliegenden Arbeit trat innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung auf und unterstreicht abermals den aggressiven Spontanverlauf der Erkrankung bei fehlendem Ansprechen auf die Therapieversuche. Das Vorhandensein von Teratomgewebe im Primärtumor war dabei in der gesamten Kohorte nicht mit einer erhöhten tumorbedingten Sterblichkeit assoziiert, wie sie in einer aktuellen Vergleichsarbeit von 2019 mit 193 NSKZT-Patienten aus New York und einem medianen Follow-up von über 17 Jahren beobachtet wurde⁸⁵. Dort war eine deutlich erhöhte Sterberate bei Patienten mit teratomhaltigem NSKZT im Vergleich zu teratomfreiem NSKZT und reinem seminomatösen KZT berichtet worden (T+: 27,4%, T-: 17,4%, Se: 10,3%, $p=0,03$). In einer weiteren Arbeit mit 1224 NSKZT-Patienten konnte dieser Unterschied bei deutlich kürzerem medianen Follow-up von 2,3 Jahren allerdings nicht festgestellt werden (T+: 17,8% vs. T-: 18,6%, $p=0,91$)⁸⁴. Die Arbeit mit kleinerer Fallzahl von Funt et al. sollte aufgrund der langen Nachbeobachtungszeit größeres Gewicht bei der Beurteilung eines möglichen negativen Einflusses von Teratomgewebe im NSKZT auf das Gesamtüberleben beigemessen werden, da die Rate an

Spätrezidiven bei Teratombeteiligung deutlich höher ist und bei einem Follow-up von lediglich 2,3 Jahren in der Vergleichsarbeit von Taza et al. möglicherweise nicht alle Ereignisse in dieser Gruppe erfasst werden konnten. Allerdings hätte der beschriebene Überlebensvorteil von Patienten mit teratomfreiem NSKZT auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet werden müssen. Dies war aber trotz eines ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraums von 58 Monaten im Median in der hier untersuchten multizentrischen Kohorte mit aktuellen Behandlungsdaten nicht der Fall (siehe Abbildung 5).

Als mögliche Erklärung für eine ehemals höhere Sterberate bei Vorliegen eines teratomhaltigen NSKZT könnte ein mittlerweile verbessertes operatives Management dieser Patienten in Frage kommen, da der Behandlungserfolg bei Teratomen durch die immanente Chemoresistenz dieser Gewebeart sehr stark von einer hohen Expertise in der uroonkologischen Chirurgie abhängt und diese im Laufe der Zeit wahrscheinlich besser geworden ist ^{58,104}. Die unterschiedlichen Beobachtungen bezüglich der prognostischen Relevanz von Teratomanteilen im NSKZT auf das Gesamtüberleben könnten allerdings auch durch eine zufällige Verteilung der histologischen Subtypen ohne direkten Zusammenhang auf die tumorbedingte Sterblichkeit erklärt werden. Der Großteil der Todesfälle (83,3%) in der vorliegenden Studie ereignete sich bei Patienten, die eine „intermediäre“ bzw. „schlechte“ IGCCCG-Prognose aufwiesen. Daher wurde auch in dieser Subgruppe aus 94 Patienten (43% der gesamten Kohorte) eine mögliche Assoziation von teratomhaltigem Primärtumor und tumorbedingter Sterblichkeit untersucht (siehe Abbildung 7). Hier konnte gezeigt werden, dass die Patienten ohne Teratomkomponente im Orchiectomiepräparat eine deutlich höhere Sterberate im Vergleich mit den Patienten ohne teratomhaltigen NSKZT aufwiesen (T+: 16% vs. T-: 35%, $p=0,04$). Dieser Unterschied ist für diese Patientengruppe noch nicht beschrieben worden und bedarf einer Validierung in einer vergleichbaren externen Kohorte mit kompletten Follow-up Daten. Allerdings wurde die Präsenz von Teratomgewebe im Primärtumor als möglicherweise günstiger prognostischer Faktor für das Auftreten von Rezidiven bei NSKZT 1988 in einer Arbeit mit 60 Patienten unter Beobachtung nach Orchiectomie im klinischen Stadium I beschrieben und konnte 2001 bei 88 Patienten mit NSKZT im klinischen Stadium I in einer Arbeit zur Identifikation von klinisch-pathologischen Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven bestätigt werden ^{105,106}. Bei Abwesenheit von Teratomgewebe und gleichzeitiger vaskulärer Invasion konnte dort die höchste Rate an Rezidiven beobachtet werden (61%), während Patienten mit Teratomkomponente im Primärtumor und fehlender vaskulärer Invasion das niedrigste Risiko (0%) aufwiesen. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse bei Patienten im klinischen Stadium I scheint auch bei metastasierten Krankheitsstadien das Vorliegen von Teratomgewebe im Primärtumor in der Gruppe mit „intermediärer“ und „schlechter“ Prognose einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf

zu haben und mit einer reduzierten Sterblichkeit verbunden zu sein. Jedoch muss beim Vergleich dieser Kollektive mit Patienten ohne Metastasen (Stadium I) auf der einen Seite und initial metastasierten KZT (Stadium II und III) in der vorliegenden Arbeit auf der anderen Seite auch ein inhärenter Unterschied in der Biologie der Malignome in Betracht gezogen werden, der die Aggressivität des Krankheitsverlauf beeinflusst und daher je nach Krankheitsstadium die Präsenz von einzelnen histologischen Tumorkomponenten von unterschiedlicher prognostischer Bedeutung sein könnte. Ein solcher Gruppeneffekt ist im direkten Vergleich nämlich nicht detektierbar und könnte somit die Beobachtungen hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven oder Todesfällen bei Patienten mit KZT unterschiedlicher Krankheitsstadien unbemerkt überlagern. Andererseits ließe sich der hier beobachtete positive Effekt von Teratomanteilen auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit „intermediärer“ und „schlechter“ Prognose zum einen mit dem deutlich selteneren Auftreten von dem prognostisch ungünstigem embryonalen Karzinom (T-: 86% vs. T+: 49%) bei Patienten mit teratopositivem NSKZT und zum anderen mit der Differenzierung von Teratomen zu ausgereiftem Gewebe mit niedrigem Malignitätsgrad *per se* erklären¹⁰⁷. Für diese Interpretation der Daten spricht zudem, dass bei Patienten mit einem reinen Teratom in der Subgruppe mit „intermediärer“ und „schlechter“ IGCCCG-Prognose die niedrigste Sterberate zu beobachten war, während die Gruppe mit teratomfreien Reintumoren, von denen 73% ein embryonales Karzinom hatten, die höchste Rate an tumorbedingten Todesfällen aufwies (14% vs. 28%, $p=0,07$). Insgesamt legen die Ergebnisse jedoch eine reduzierte prognostische Wertigkeit der histologischen Stratifizierung (Teratom ja/nein) für das tumorspezifische Gesamtüberleben gegenüber den multivariablen IGCCCG-Kriterien nahe.

5.7 Zentrumsvergleich

In dieser Arbeit konnten die wesentlichen Fragestellungen zum Einfluss des Teratoms bei Patienten mit metastasiertem NSKZT erstmals in einer multizentrischen Kohorte aus drei Kliniken im Rahmen der *Deutschen Hodentumor-Studiengruppe* (GTCSG) analysiert werden. Dabei stammten über 90% der Patienten aus zwei universitären Zentren, die zur internen Validierung der Ergebnisse in der gesamten Kohorte genutzt werden konnten. Bei vergleichbaren Basischarakteristika wie Patientenalter und Follow-up Dauer zeigte sich eine Konkordanz des leichten Überlebensvorteil bei Patienten mit einer Teratomkomponente im Primärtumor in der Subgruppe mit „intermediärer“ und „schlechter“ IGCCCG-Prognose in beiden Zentren, auch wenn dieser nur in der Hamburger Kohorte signifikant war. Dahingegen stimmte die relative Verteilung der beobachteten Rezidive zwischen Patienten mit und ohne Teratombeteiligung im NSKZT zwischen den beiden Zentren nicht überein, da diese im Hamburger Kollektiv häufiger bei Abwesenheit und in der Kölner Kohorte häufiger bei Anwesenheit dieses histologischen Subtyps auftrat. Diese diskordanten Ergebnisse erklären

daher den im gesamten Kollektiv nicht signifikanten Unterschied der Rezidivrate und können als Hinweis auf einen wenig robusten prognostischen Faktor für diesen Endpunkt gedeutet werden. Der höhere Anteil an Patienten mit „schlechter“ IGCCCG-Prognose im Hamburger Kollektiv im Vergleich zur Kölner Kohorte ist durch die Versorgungsstruktur der dortigen Klinik zu erklären, da es sich in Hamburg um ein internistisch-onkologisches Zentrum handelt, das insbesondere die fortgeschrittenen Fälle zur Hochdosis-Chemotherapie zugewiesen bekommt, während die urologische Abteilung der Uniklinik Köln das gesamte Spektrum der Krankheitsstadien uro-onkologischer KZT-Fälle vergleichbar der IGCCCG-Kohorte von 1997 behandelt ²⁹. Bei den 13 Patienten aus dem beteiligten Krankenhaus in Chur, die ausschließlich in die Gruppe mit „guter“ IGCCCG-Prognose gehörten, konnte erwartungsgemäß nur eine sehr niedrige Ereignisrate von 5 Rezidiven und kein Todesfall im Verlauf der Studie beobachtet werden, sodass sich hier eine gesonderte Überlebensanalyse erübrigte.

5.8 Molekulare Aspekte des Teratoms

Neben der statistischen Auswertung der Patientendaten sollte ursprünglich in einem weiteren Schritt die Analyse der vier Transkriptionsfaktoren LIN28, NANOG, OCT3/4 und SOX2 an Orchiektomiepräparaten der behandelten Patienten durchgeführt werden, denen eine zentrale Funktion zur Steuerung der Pluripotenz von Stammzellen zugeschrieben wird ²⁰. Mittels Immunfluoreszenz kann das typische Färbemuster molekularer Zielstrukturen der einzelnen NSKZT-Komponenten bereits zur Diagnostik eingesetzt werden und kommt dabei insbesondere zur näheren Charakterisierung von unklaren Befunden zum Einsatz ¹⁰⁸. Typischerweise zeigt sich dabei keine Expression der vier Marker in gesundem Hodengewebe und in Bereichen von Teratomgewebe ¹⁰⁹. Die Negativität unterstreicht den hohen Differenzierungsgrad dieser Gewebe und kann als Ausdruck eines fehlenden bzw. geringen Malignitätspotentials gedeutet werden ¹¹⁰. Eine starke Positivität kann dagegen in Tumoren aus embryonalem Karzinom und Seminom nachgewiesen werden, die eine starke Expression im Zellkern aufweisen ²⁰. Die nukleäre Lokalisation der vier Marker lässt sich durch deren Funktion als Transkriptionsfaktor erklären, die modulierend die Transkription der DNA im Zellkern beeinflussen ¹¹¹. Aufgrund der Größe des Kollektivs und der vergleichbar niedrigen Ereignisrate von Rezidiven und Todesfällen bei dieser Tumorentität, erübrigte sich jedoch die Analyse der Markerexpression im Verhältnis zum klinischen Verlauf der Patienten, da kaum statistisch valide Daten zu erwarten waren. Von einem Antrag bei der zuständigen Ethikkommission für dieses Studienvorhaben wurde daher abgesehen. In der Literatur wurde bereits der Verlust von Pluripotenzmarker in den nicht-teratomatösen NSKZT-Komponenten von teratomhaltigen Mischtumoren beschrieben und mit der Entwicklung einer Chemoresistenz und damit als Erklärung für die in der entsprechenden Arbeit einhergehenden schlechteren Prognose von Patienten mit Teratom im Primärtumor vorgeschlagen ^{85,112}. Da

sich in der vorliegenden Studie allerdings kein negativer Einfluss von Teratombgewebe im Primärtumor auf das Gesamtüberleben zeigen ließ, sondern im Gegenteil eher mit einer günstigeren Prognose bei Patienten mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien verbunden war, kann hier ein möglicher Verlust der Pluripotenz-assoziierten Marker nicht als Ursache für die Entwicklung von Chemoresistenz und einer schlechteren Prognose angenommen werden und wurde daher nicht durchgeführt. Übereinstimmend zu dieser Einschätzung konnte 2003 bereits in einer der ersten Arbeiten zur Bedeutung von OCT3/4 bei KZT gezeigt werden, dass kein Unterschied in der immunhistochemischen Färbung zwischen chemosensitiven und chemoresistenten KZT-Zellen gefunden werden konnte ¹¹³.

Die Bestimmung der Serumentumormarker AFP, β -HCG und LDH sowohl bei Verdacht auf einen KZT als auch im Verlauf der Behandlung spielt bereits heute eine große Rolle bei der Klassifikation und Therapie dieser Tumorerkrankung ²⁷. Allerdings haben diese etablierten Marker den Nachteil einer geringen Sensitivität von etwa 70% bei NSKZT und lediglich 30% bei reinen Seminomen und sind damit bei alleiniger Berücksichtigung durch falsch-positive und falsch-negative Befunde mit Unsicherheiten im klinischen Alltag behaftet ¹¹⁴. Zudem produzieren Teratome keine der Tumormarker und stellen damit eine diagnostische Lücke dar, die auch die neu untersuchten microRNAs nicht zu überbrücken können scheinen ¹¹⁵. Tumormarker im Urin konnten bisher zur Diagnose von Hodentumoren nicht identifiziert werden, haben aber aufgrund der unkomplizierten Uringewinnung ein interessantes Potential für ein nicht-invasives Verfahren für die therapeutischen Versorgung von Patienten mit KZT ¹¹⁶. Eine denkbare Erklärung für den bisher fehlenden Nachweis wäre in der molekularen Proteinstruktur der Transkriptionsmarker und den möglicherweise beteiligten Transportmechanismen in der Blut-Hoden-Schranke zu finden, die eine Barriere zwischen der Keimzellproduktion in den Tubuli seminiferi und der Blutzirkulation darstellt und den Übertritt und damit konsekutiven Nachweis dieser potentiellen Marker im Sinne einer „Liquid Biopsy“ bisher erschwert haben könnte ^{117,118}.

Ebenso fehlt bisher aufgrund mangelnder Abhängigkeit der Markereexpression im Serum als auch im Urin der Patienten bei Probengewinnung vor einer pcRTR ein molekular-basiertes Testverfahren, um die Histologie im Resektionspräparat zuverlässig vorhersagen zu können und damit zur Optimierung der Indikationsstellung für diese Eingriffe beizutragen ¹⁰². Aufgrund dieses Sachverhaltes wäre eine systematische Vergleichsuntersuchung von Biomaterial wie z.B. Urin- und Blutproben vor und nach Orchiektomie sowie im Verlauf des weiteren Therapiemodalitäten in einem großen Kollektiv mit vollständigem klinischem Follow-up zur Optimierung der molekular-basierten Diagnostik und Therapie von Patienten mit teratomhaltigen KZT erforderlich.

6. Literaturverzeichnis

1. Bertz J, Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie bösartiger Hodentumoren in Deutschland. *Der Onkologe* 2017; **23**(2): 90-6.
2. Koch-Institut R, e.V. GdeKiD. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019.
3. Borski AA. Proceedings: Diagnosis, staging, and natural history of testicular tumors. *Cancer* 1973; **32**(5): 1202-5.
4. Stat bite: Average years of life lost from cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; **93**(5): 341.
5. Wengler A, Rommel A, Plass D, et al. Years of Life Lost to Death A Comprehensive Analysis of Mortality in Germany Conducted as Part of the BURDEN 2020 Project. *Dtsch Arztebl Int* 2021; **118**(Forthcoming).
6. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**(37): e12390.
7. Gurney JK, Florio AA, Znaor A, et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol* 2019; **76**(5): 615-23.
8. Institute NC. Cancer Stat Facts: Testicular Cancer. 2018 (accessed 30.07.2022 2022).
9. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; **337**(4): 242-53.
10. Lip SZ, Murchison LE, Cullis PS, Govan L, Carachi R. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child* 2013; **98**(1): 20-6.
11. Greene MH, Kratz CP, Mai PL, et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer* 2010; **17**(2): R109-21.
12. Lutke Holzik MF, Rapley EA, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Nolte IM, Sijmons RH. Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. *Lancet Oncol* 2004; **5**(6): 363-71.
13. Kharazmi E, Hemminki K, Pukkala E, et al. Cancer Risk in Relatives of Testicular Cancer Patients by Histology Type and Age at Diagnosis: A Joint Study from Five Nordic Countries. *Eur Urol* 2015; **68**(2): 283-9.
14. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004; **22**(1): 2-14.
15. Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* 2014; **32**(1): 33 e1-6.
16. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology* 2017; **70**(3): 335-46.
17. Woldu SL, Amatruda JF, Bagrodia A. Testicular germ cell tumor genomics. *Curr Opin Urol* 2017; **27**(1): 41-7.
18. Cheng L, Albers P, Berney DM, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2018; **4**(1): 29.
19. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005; **5**(3): 210-22.
20. Boccellino M, Vanacore D, Zappavigna S, et al. Testicular cancer from diagnosis to epigenetic factors. *Oncotarget* 2017; **8**(61): 104654-63.
21. Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H, Biermann K, Oosterhuis JW. Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int J Androl* 2011; **34**(4 Pt 2): e234-51.
22. Farci F, Shamsudeen S. Testicular Teratoma. StatPearls. Treasure Island (FL); 2021.
23. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002; **42**(6): 553-62; discussion 62-3.
24. Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am* 2007; **34**(2): 109-17; abstract vii.
25. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens; 2020.

26. Heidenreich A, Seelemeyer F, Altay B, Laguna MP. Testis-sparing Surgery in Adult Patients with Germ Cell Tumors: Systematic Search of the Literature and Focused Review. *Eur Urol Focus* 2023; **9**(2): 244-7.
27. Brierley J.D. GMK, and Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8 Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2017.
28. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010; **28**(20): 3388-404.
29. 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.
30. Zengerling F, Kregge S, Schrader AJ, Schrader M. [National second opinion network for testicular cancer patients - transferring guidelines into practice!]. *Aktuelle Urol* 2014; **45**(6): 454-6.
31. Hanna N, Einhorn LH. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *J Clin Oncol* 2014; **32**(28): 3085-92.
32. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* 1965; **205**: 698-9.
33. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer--discoveries and updates. *N Engl J Med* 2014; **371**(21): 2005-16.
34. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015; **33**(1): 51-7.
35. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; **64**(3): 182-97.
36. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2018; **73**(3): 394-405.
37. Blok JM, Pluim I, Daugaard G, et al. Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2020; **125**(3): 355-68.
38. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol* 2015; **68**(6): 1054-68.
39. Ku K, Ibrahim S, Adra N, et al. A retrospective analysis of patients with metastatic germ cell tumor (GCT) treated at Indiana University (IU) from 2000 to 2012. *Journal of Clinical Oncology* 2015; **33**(15_suppl): 4539-.
40. Gillessen S, Sauve N, Collette L, et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021; **39**(14): 1563-74.
41. Beyer J, Collette L, Daugaard G, et al. Prognostic factors in advanced seminoma: An analysis from the IGCCCG Update Consortium. *Journal of Clinical Oncology* 2020; **38**(6_suppl): 386-.
42. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2015; **26**(4): 657-68.
43. Paly JJ, Lin CC, Gray PJ, et al. Management and outcomes of clinical stage IIA/B seminoma: Results from the National Cancer Data Base 1998-2012. *Pract Radiat Oncol* 2016; **6**(6): e249-e58.
44. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 2011; **29**(6): 719-25.
45. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol* 2005; **174**(2): 557-60; discussion 60.

46. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**(35): 5597-602.
47. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987; **317**(23): 1433-8.
48. Cary C, Jacob JM, Albany C, et al. Long-Term Survival of Good-Risk Germ Cell Tumor Patients After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection: A Comparison of BEP x 3 vs. EP x 4 and Treating Institution. *Clin Genitourin Cancer* 2018; **16**(2): e307-e13.
49. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998; **16**(4): 1287-93.
50. Loehrer PJ, Sr., Birch R, Williams SD, Greco FA, Einhorn LH. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol* 1987; **5**(8): 1212-20.
51. Hofmockel G, Gruss A, Theiss M. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int* 1996; **57**(1): 38-42.
52. Cathomas R, Klingbiel D, Bernard B, et al. Questioning the Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Residual Lesions After Chemotherapy for Metastatic Seminoma: Results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. *J Clin Oncol* 2018: JCO1800210.
53. Heidenreich A. Residual tumour resection following inductive chemotherapy in advanced testicular cancer. *Eur Urol* 2007; **51**(2): 299-301.
54. Pfannenberger AC, Oechsle K, Bokemeyer C, et al. The role of [(18)F] FDG-PET, CT/MRI and tumor marker kinetics in the evaluation of post chemotherapy residual masses in metastatic germ cell tumors--prospects for management. *World J Urol* 2004; **22**(2): 132-9.
55. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer* 2002; **94**(6): 1668-76.
56. Heidenreich A, Paffenholz P, Nestler T, Pfister D. Primary and Postchemotherapy Retroperitoneal Lymphadenectomy for Testicular Cancer. *Oncol Res Treat* 2018; **41**(6): 370-8.
57. Daneshmand S, Albers P, Fossa SD, et al. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. *Eur Urol* 2012; **62**(5): 867-76.
58. Heidenreich A, Paffenholz P, Nestler T, Pfister D. Management of residual masses in testicular germ cell tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; **19**(4): 291-300.
59. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, Aass N, Waehre H, Fossa SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003; **21**(17): 3310-7.
60. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol* 2010; **28**(4): 531-6.
61. Flechon A, Tavernier E, Boyle H, Meeus P, Rivoire M, Droz JP. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int* 2010; **106**(6): 779-85.
62. Jeldres C, Pham KN, Daneshmand S, et al. Association of higher institutional volume with improved overall survival in clinical stage III testicular cancer: Results from the National Cancer Data Base (1998-2011). *Journal of Clinical Oncology* 2014; **32**(15_suppl): 4519-.
63. Albers P, Winter C, Zaum M, Gerbault L, Lusch A. Residualtumorresektion nach Chemotherapie. *Der Onkologe* 2017; **23**(2): 107-14.
64. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of

- postsurgery chemotherapy--results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001; **19**(10): 2647-57.
65. Miki T, Mizutani Y, Nakamura T, et al. Post-chemotherapy nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced germ cell tumor. *Int J Urol* 2009; **16**(4): 379-82.
66. Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, Thuer D, Albers P. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009; **55**(1): 217-24.
67. Carver BS, Shayegan B, Serio A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol* 2007; **25**(9): 1033-7.
68. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; **50**(8): 1629-35.
69. Andre F, Fizazi K, Culine S, et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* 2000; **36**(11): 1389-94.
70. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; **67**(1): 7-30.
71. Berger LA, Bokemeyer C, Lorch A, et al. First salvage treatment in patients with advanced germ cell cancer after cisplatin-based chemotherapy: analysis of a registry of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; **140**(7): 1211-20.
72. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007; **357**(4): 340-8.
73. Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al. The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 1990; **66**(12): 2476-81.
74. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18**(12): 2413-8.
75. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998; **16**(7): 2500-4.
76. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2012; **30**(8): 800-5.
77. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; **16**(7): 1152-9.
78. International Prognostic Factors Study G, Lorch A, Beyer J, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; **28**(33): 4906-11.
79. Lorch A, Rick O, Wundisch T, Hartmann JT, Bokemeyer C, Beyer J. High dose chemotherapy as salvage treatment for unresectable late relapse germ cell tumors. *J Urol* 2010; **184**(1): 168-73.
80. Tröbs R-B. Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen. In: von Schweinitz D, Ure B, eds. *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019: 779-96.
81. Hajdu SI. A note from history: Rudolph Virchow, pathologist, armed revolutionist, politician, and anthropologist. *Ann Clin Lab Sci* 2005; **35**(2): 203-5.
82. Farci F, Shamsudeen S. Testicular Teratoma. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2022.
83. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005; **18** Suppl 2: S61-79.
84. Taza F, Chovanec M, Snaveley A, et al. Prognostic Value of Teratoma in Primary Tumor and Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection Specimens in Patients With Metastatic Germ Cell Tumor. *J Clin Oncol* 2020; **38**(12): 1338-45.

85. Funt SA, Patil S, Feldman DR, et al. Impact of Teratoma on the Cumulative Incidence of Disease-Related Death in Patients With Advanced Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 2019; **37**(26): 2329-37.
86. Goel MK, Khanna P, Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int J Ayurveda Res* 2010; **1**(4): 274-8.
87. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**(2): 228-47.
88. Mathoulin-Pelissier S, Gourgou-Bourgade S, Bonnetain F, Kramar A. Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. *J Clin Oncol* 2008; **26**(22): 3721-6.
89. Popper K. *The logic of scientific discovery*: Routledge; 2005.
90. Ioannidis JPA. Why replication has more scientific value than original discovery. *Behavioral and Brain Sciences* 2018; **41**: e137.
91. Nair LM, Krishna KMJ, Kumar A, Mathews S, Joseph J, James FV. Prognostic factors and outcomes of nonseminomatous germ cell tumours of testis-experience from a tertiary cancer centre in India. *Ecancermedicalscience* 2020; **14**: 1145.
92. Heidenreich A, Pfister D, Paffenholz P. Salvage management of patients with relapsing testicular germ cell tumors. *Curr Opin Urol* 2021; **31**(3): 206-13.
93. Heidenreich A, Paffenholz P, Nestler T, Tolkach Y, Pfister D. Targeted Therapy in Patients with Metastatic Male Germ Cell Tumors. *Urol Int* 2021; **105**(7-8): 720-3.
94. Kvammen O, Myklebust TA, Solberg A, et al. Long-term Relative Survival after Diagnosis of Testicular Germ Cell Tumor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; **25**(5): 773-9.
95. Paffenholz P, Nestler T, Maatoug Y, et al. Teratomatous Elements in Orchiectomy Specimens Are Associated with a Reduced Relapse-Free Survival in Metastasized Testicular Germ Cell Tumors. *Urol Int* 2021: 1-7.
96. Groot HJ, van Leeuwen FE, Lubberts S, et al. Platinum exposure and cause-specific mortality among patients with testicular cancer. *Cancer* 2020; **126**(3): 628-39.
97. Spratt DE, Suresh K, Osawa T, et al. Detailed pathologic analysis on the co-occurrence of non-seminomatous germ cell tumor subtypes in matched orchiectomy and retroperitoneal lymph node dissections. *Med Oncol* 2018; **35**(3): 21.
98. Nayan M, Hamilton RJ. Dissecting the Evolving Risk of Relapse over Time in Surveillance for Testicular Cancer. *Adv Urol* 2018; **2018**: 7182014.
99. Dusaud M, Malavaud B, Bayoud Y, et al. Post-chemotherapy retroperitoneal teratoma in nonseminomatous germ cell tumors: Do predictive factors exist? Results from a national multicenter study. *J Surg Oncol* 2016; **114**(8): 992-6.
100. Beck SD, Foster RS, Bihle R, et al. Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in post-chemotherapy nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 2002; **168**(4 Pt 1): 1402-4.
101. Hiester A, Albers P. Surgical treatment of metastatic germ cell cancer. *Asian J Urol* 2021; **8**(2): 155-60.
102. Conduit C, Hong W, Martin F, et al. A meta-analysis of clinicopathologic features that predict necrosis or fibrosis at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in individuals receiving treatment for non-seminoma germ cell tumours. *Front Oncol* 2022; **12**: 931509.
103. Tandstad T, Hellesnes R, Haugnes HS, et al. Late relapses in testicular cancer: Results from a national cohort. *Journal of Clinical Oncology* 2022; **40**(16_suppl): 5008-.
104. Groeben C, Koch R, Nestler T, et al. Centralization tendencies of retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer in Germany? A total population-based analysis from 2006 to 2015. *World J Urol* 2020; **38**(7): 1765-72.
105. Fung CY, Kalish LA, Brodsky GL, Richie JP, Garnick MB. Stage I nonseminomatous germ cell testicular tumor: prediction of metastatic potential by primary histopathology. *J Clin Oncol* 1988; **6**(9): 1467-73.
106. Alexandre J, Fizazi K, Mahe C, et al. Stage I non-seminomatous germ-cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. *Eur J Cancer* 2001; **37**(5): 576-82.

107. Heidenreich A, Moul JW, McLeod DG, Mostofi FK, Engelmann UH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in mature teratoma of the testis. *J Urol* 1997; **157**(1): 160-3.
108. Gillis AJ, Stoop H, Biermann K, et al. Expression and interdependencies of pluripotency factors LIN28, OCT3/4, NANOG and SOX2 in human testicular germ cells and tumours of the testis. *Int J Androl* 2011; **34**(4 Pt 2): e160-74.
109. Gopalan A, Dhall D, Olgac S, et al. Testicular mixed germ cell tumors: a morphological and immunohistochemical study using stem cell markers, OCT3/4, SOX2 and GDF3, with emphasis on morphologically difficult-to-classify areas. *Mod Pathol* 2009; **22**(8): 1066-74.
110. Tai MH, Chang CC, Kiupel M, Webster JD, Olson LK, Trosko JE. Oct4 expression in adult human stem cells: evidence in support of the stem cell theory of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2005; **26**(2): 495-502.
111. Lambert SA, Jolma A, Campitelli LF, et al. The Human Transcription Factors. *Cell* 2018; **172**(4): 650-65.
112. Mueller T, Mueller LP, Luetzkendorf J, Voigt W, Simon H, Schmoll HJ. Loss of Oct-3/4 expression in embryonal carcinoma cells is associated with induction of cisplatin resistance. *Tumour Biol* 2006; **27**(2): 71-83.
113. Looijenga LH, Stoop H, de Leeuw HP, et al. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. *Cancer Res* 2003; **63**(9): 2244-50.
114. Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, et al. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int* 2019; **2019**: 5030349.
115. Regouc M, Belge G, Lorch A, Dieckmann KP, Pichler M. Non-Coding microRNAs as Novel Potential Tumor Markers in Testicular Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; **12**(3).
116. Konety BR, Getzenberg RH. Urine based markers of urological malignancy. *J Urol* 2001; **165**(2): 600-11.
117. Cheng CY, Mruk DD. The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacol Rev* 2012; **64**(1): 16-64.
118. Mruk DD, Cheng CY. The Mammalian Blood-Testis Barrier: Its Biology and Regulation. *Endocr Rev* 2015; **36**(5): 564-91.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rezidivfreies Überleben entsprechend der IGCCCG-Prognosegruppen	31
Abbildung 2: Rezidivfreies Überleben nach Teratombeteiligung im Primärtumor	32
Abbildung 3: Gesamtüberleben aller Patienten	33
Abbildung 4: Gesamtüberleben nach IGCCCG-Prognose	34
Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Teratombeteiligung im Primärtumor	35
Abbildung 6: Gesamtüberleben der Patienten mit (A) „guter“ und (B) „intermediär“ und „schlechter“ IGCCCG Prognose nach Teratombeteiligung im Primärtumor	36
Abbildung 7: Gesamtüberleben der Patienten mit „intermediärer“ und „schlechter“ Prognose nach Teratombeteiligung und Anzahl der NSKZT-Komponenten	37
Abbildung 8: Gesamtüberleben der Patienten aus (A) Köln und (B) Hamburg nach Teratombeteiligung im Primärtumor	39
Abbildung 9: Gesamtüberleben der Patienten mit „intermediärer“ und „schlechter“ IGCCCG-Prognose aus (A) Köln und (B) Hamburg nach Teratombeteiligung im Primärtumor	40

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM- Klassifikation der Tumorstadien, UICC, 8. Auflage, (²⁷ Brierley 2016)	13
Tabelle 2: UICC-Krankheitsstadien, UICC, 8. Auflage (²⁷ Brierley 2016)	14
Tabelle 3: IGCCCG Prognosegruppen für metastasierte KZT 1997 (²⁹ IGCCCG 1997)	15
Tabelle 4: Basischarakteristika der Patienten	26
Tabelle 5: IGCCCG-Klassifikation und Tumorstadium der Patienten	27
Tabelle 6: Histologie der Primärtumoren	28
Tabelle 7: Initial durchgeführte Therapie nach Orchiektomie	29
Tabelle 8: Postchemotherapeutische Residualtumorresektion mit Histologie	30
Tabelle 9: Todesfälle im Therapieverlauf	35
Tabelle 10: Patienten aus Köln und Hamburg im Vergleich	38

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

nicht erfolgt