

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens

Langversion 1.1 – Februar 2020
AWMF-Registernummer: 043/049OL

Leitlinie (Langversion)

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 1. Informationen zu dieser Leitlinie..... | 9 |
| 1.1. Herausgeber | 9 |
| 1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)..... | 9 |
| 1.3. Finanzierung der Leitlinie | 9 |
| 1.4. Kontakt..... | 9 |
| 1.5. Zitierweise | 9 |
| 1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1 | 9 |
| 1.7. Besonderer Hinweis | 10 |
| 1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie | 10 |
| 1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie | 11 |
| 1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe | 11 |
| 1.10.1. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen..... | 12 |
| 1.10.2. Patientenbeteiligung | 15 |
| 1.10.3. Methodische Begleitung | 15 |
| 1.10.4. Experten..... | 15 |
| 1.10.5. Zusätzliche Unterstützung | 15 |
| 1.11. Verwendete Abkürzungen | 16 |
| 2. Einführung | 18 |
| 2.1. Geltungsbereich und Zweck..... | 18 |
| 2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung..... | 18 |
| 2.1.2. Adressaten..... | 18 |
| 2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren..... | 19 |
| 2.2. Grundlagen der Methodik | 19 |
| 2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung | 19 |
| 2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung..... | 21 |
| 2.2.3. Statements..... | 21 |
| 2.2.4. Expertenkonsens (EK) | 22 |
| 2.2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte | 22 |
| 3. Versorgungsqualität..... | 23 |

| | |
|---|-----------|
| 4. Epidemiologie, Risikofaktoren, Screening, Prävention..... | 25 |
| 4.1. Epidemiologie | 25 |
| 4.2. Risikofaktoren..... | 27 |
| 4.3. Screening | 29 |
| 4.4. Präventive Maßnahmen..... | 30 |
| 5. Pathologische Klassifikation | 31 |
| 5.1. WHO–Klassifikation 2016 | 31 |
| 6. Diagnostik, Stadien und Klassifikationssysteme | 33 |
| 6.1. Diagnostik | 33 |
| 6.1.1. Symptome und klinische Untersuchung | 33 |
| 6.1.2. Bildgebende Verfahren im Rahmen der lokalen Diagnostik und/oder der Ausbreitungsdiagnostik | 34 |
| 6.1.3. Serumtumormarker (Primär- und Ausbreitungsdiagnostik)..... | 37 |
| 6.1.4. Operative Diagnostik/inguinale Exploration des Hodens (inkl. Organerhalt)..... | 39 |
| 6.1.4.1. Organerhaltende Tumorresektion beim Keimzelltumor | 40 |
| 6.1.5. Pathologische Untersuchung des Hodengewebes (inkl. GCNIS) | 42 |
| 6.2. Fertilität und Kryokonservierung von Spermien | 45 |
| 6.3. Ausbreitungsdiagnostik und Stadieneinteilung..... | 47 |
| 6.3.1. Stadieneinteilung | 47 |
| 6.3.2. Prognostische Einteilung der metastasierenden Keimzelltumoren (IGCCCG)..... | 50 |
| 7. Prognose..... | 51 |
| 7.1. Stadienabhängige Prognose..... | 51 |
| 7.1.1. Gesamt- und krebsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten..... | 52 |
| 7.2. Prognostische Faktoren im Stadium I | 52 |
| 8. Primär- und Erstlinientherapie..... | 54 |
| 8.1. Inguinale Freilegung..... | 54 |
| 8.2. Therapie der Keimzelltumorene in situ (GCNIS) | 54 |
| 8.2.1. Überwachungsstrategie der Keimzelltumorene in situ | 57 |
| 8.2.2. Systemische Chemotherapie der Keimzelltumorene in situ | 57 |
| 8.2.3. Therapie der Keimzelltumorene in situ durch Ablatio testis | 58 |

| | |
|---|----|
| 8.2.4. Lokale Strahlentherapie | 59 |
| 8.3. Seminom im nicht metastasierten klinischen Stadium I (cSI) | 60 |
| 8.3.1. Einleitung..... | 61 |
| 8.3.2. Risikoadaptierte Therapiestrategien..... | 62 |
| 8.3.3. Überwachungsstrategie | 62 |
| 8.3.4. Adjuvante Therapie bei Seminom cSI | 63 |
| 8.3.4.1. Adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin | 63 |
| 8.3.4.2. Carboplatin Chemotherapie versus Überwachung | 64 |
| 8.3.4.3. Adjuvante Strahlentherapie | 64 |
| 8.3.4.4. Adjuvante Strahlentherapie versus Überwachung | 65 |
| 8.3.4.5. Adjuvante Strahlentherapie versus Carboplatin | 65 |
| 8.3.4.6. Adjuvante Strahlentherapie versus Carboplatin versus Überwachung | 66 |
| 8.3.4.7. Adjuvante Strahlentherapie – therapeutische Ratio..... | 66 |
| 8.3.4.8. Adjuvante Strahlentherapie – Durchführung | 66 |
| 8.4. Nichtseminomatöser Keimzelltumor im nicht metastasierten klinischen Stadium (cSI)..... | 67 |
| 8.4.1. Einleitung..... | 68 |
| 8.4.2. Einteilung in Niedrig- und Hoch–Risikogruppe der nichtseminomatösen Keimzelltumoren ... | 68 |
| 8.4.3. Risikoadaptierte Therapieoptionen beim nichtseminomatösen Keimzelltumor cSI | 68 |
| 8.5. Metastasierte Keimzelltumore des Hodens | 73 |
| 8.5.1. Stadium I mit erhöhten Serumtumormarkern (cSIS) | 73 |
| 8.5.1.1. Serumtumormarkeranstieg nach Ablatio testis..... | 74 |
| 8.5.2. Stadium IIA/B | 75 |
| 8.5.2.1. Stadium IIA/B Seminom..... | 75 |
| 8.5.2.1.1. Stadiendefinition und Limitationen | 76 |
| 8.5.2.1.2. Studienlage und Evidenzqualität zur Gruppe der cSII..... | 76 |
| 8.5.2.1.3. Therapieziele und –auswahl | 77 |
| 8.5.2.1.4. Therapiedurchführung | 78 |
| 8.5.2.1.5. Zusammenfassung | 79 |
| 8.5.2.2. Stadium IIA/B nichtseminomatöser Keimzelltumor..... | 80 |
| 8.5.2.2.1. cSIIA, Serumtumormarker–negativ..... | 81 |
| 8.5.3. Stadium IIC/III | 83 |
| 8.5.3.1. Chemotherapie | 84 |
| 8.5.3.1.1. Indikationen zur primären Chemotherapie und anschließender Ablatio testis in den metastasierten Stadien IIC/III..... | 85 |
| 8.5.3.2. Prognosegruppe gute Prognose – Seminom | 86 |
| 8.5.3.3. Prognosegruppe intermediäre Prognose – Seminom..... | 87 |
| 8.5.3.4. Prognosegruppe gute Prognose – nichtseminomatöse Keimzelltumoren..... | 88 |
| 8.5.3.5. Prognosegruppe intermediäre Prognose – nichtseminomatöse Keimzelltumoren | 89 |
| 8.5.3.6. Prognosegruppe schlechte Prognose – nichtseminomatöse Keimzelltumoren | 90 |

| | |
|---|------------|
| 8.5.3.6.1. Ausnahmepopulationen der Prognosegruppe schlechte Prognose – nichtseminomatöse Keimzelltumoren | 92 |
| 8.5.3.7. Spezielle Aspekte..... | 95 |
| 8.5.3.7.1. Primär cerebral metastasierte Keimzelltumoren | 95 |
| 8.5.3.7.2. Primär ossär metastasierte Keimzelltumoren | 97 |
| 8.5.3.7.3. Primär mediastinal metastasierte Keimzelltumoren – nichtseminomatöse Keimzelltumoren | 98 |
| 8.5.3.7.4. Therapie von Patienten mit Teratom und maligner somatischer Transformation | 98 |
| 8.5.3.7.5. Kontraindikationen für die Bleomycin-Therapie | 99 |
| 8.5.3.7.6. Therapie von Patienten mit metastasierter Erkrankung und eingeschränkter Nierenfunktion..... | 100 |
| 8.5.3.7.7. Therapie HIV–positiver Patienten mit metastasierter Erkrankung..... | 101 |
| 8.5.3.7.8. Therapie fortgeschrittenener Keimzelltumoren an Zentren mit ausgewiesener Erfahrung | 102 |
| 8.5.3.8. Therapie der extragonadalen Keimzelltumoren..... | 102 |
| 8.6. Restaging und Therapie der Residualtumorerkrankung | 103 |
| 8.6.1. Primäre Chemotherapie vor inguinaler Ablatio testis | 103 |
| 8.6.2. Seminom nach Chemotherapie | 104 |
| 8.6.3. Nichtseminomatöse Keimzelltumoren nach Chemotherapie..... | 106 |
| 8.6.4. Operatives Management von Residualtumoren | 106 |
| 8.6.4.1. Residualtumor nach Chemotherapie von nichtseminomatösen Keimzelltumoren | 107 |
| 8.6.4.2. Residualtumorresektion nach Chemotherapie des nichtseminomatösen Keimzelltumors an Lunge und Mediastinum | 108 |
| 8.6.5. Strategie und Qualität der Residualtumorchirurgie | 110 |
| 8.6.6. Weitere Therapie bei vitalem Tumor in der RTR | 112 |
| 8.6.7. Residualtumorchirurgie nach Chemotherapie eines Rezidivs | 112 |
| 9. Rezidive und therapierefraktäre Tumoren..... | 114 |
| 9.1. Rezidive nach initialem Stadium I..... | 114 |
| 9.1.1. Rezidive nach initialem Stadium I..... | 114 |
| 9.1.1.1. Therapie bei Rezidiv eines Seminoms nach Stadium I..... | 114 |
| 9.1.1.2. Nichtseminomatöses Keimzelltumor-Rezidiv nach Stadium I..... | 114 |
| 9.1.1.2.1. Therapie bei Rezidiv eines nichtseminomatösen Keimzelltumors nach Stadium I..... | 115 |
| 9.2. Rezidive nach Therapie eines metastasierten Tumorstadiums | 116 |
| 9.2.1. Prognosefaktoren im metastasierten Tumorstadium | 116 |
| 9.2.1.1. Salvagetherapie-Optionen..... | 116 |
| 9.2.1.1.1. Salvagetherapie-Optionen..... | 117 |
| 9.2.1.1.2. Auswahl des Hochdosis-Chemotherapie-Regimes | 119 |
| 9.2.1.2. Zweite- oder nachfolgende Salvage-Therapie | 119 |

| | |
|--|------------|
| 9.2.1.3. Residualtumorresektion nach Salvage-Chemotherapie..... | 120 |
| 9.2.1.4. Zusammenfassung Salvage-Therapie | 120 |
| 9.2.2. Patienten mit Knochenmetastasen im Rezidiv..... | 121 |
| 9.2.3. ZNS-Metastasen im Rezidiv | 123 |
| 9.2.4. Spätrezidive | 125 |
| 9.2.4.1. Lokalisation Spätrezidive..... | 125 |
| 9.2.4.2. Risikofaktoren für ein Spätrezidiv. | 125 |
| 9.2.4.3. Therapie eines Spätrezidivs..... | 126 |
| 9.2.4.4. Prognosefaktoren | 127 |
| 9.3. Therapierefraktäre und mehrfach rezidierte Keimzelltumoren | 127 |
| 9.3.1. Chemotherapeutische Optionen bei refraktärer Erkrankung | 127 |
| 9.3.1.1. Einzelsubstanzen..... | 127 |
| 9.3.1.2. Kombinationschemotherapien | 128 |
| 9.3.2. Residualtumorresektion bei refraktärer Erkrankung | 129 |
| 9.3.3. „Desperation Surgery“..... | 129 |
| 9.4. Sonderfälle..... | 130 |
| 9.4.1. „Growing Teratoma Syndrome“ | 131 |
| 9.4.2. Maligne somatische Transformation | 133 |
| 10. Sonderformen..... | 136 |
| 10.1. Spermatocytischer Tumor..... | 138 |
| 10.2. Extragonadale Keimzelltumoren | 139 |
| 10.3. „Ausgebrannter“ Tumor/unklassifizierbarer Tumor | 142 |
| 10.4. Abgrenzung zu den präpubertären Keimzelltumoren | 142 |
| 10.5. Stromatumoren (Leydigzelltumor, Sertolizelltumor) | 142 |
| 10.5.1. Leydigzelltumoren | 142 |
| 10.5.2. Sertolizelltumoren | 143 |
| 10.5.3. Therapie von Leydigzelltumoren und Sertolizelltumoren..... | 144 |
| 10.6. Andere nicht-germinale Hodentumore..... | 145 |
| 11. Nachsorge nach kurativer Therapie..... | 146 |
| 11.1. Tumorspezifische Nachsorge..... | 146 |
| 11.2. Toxizitätsspezifische Nachsorge..... | 155 |
| 12. Toxizität, Management der Toxizität und supportive Maßnahmen .. | 156 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 12.1. | Akut-Toxizität der Therapie | 157 |
| 12.2. | Fertilität | 157 |
| 12.3. | Hypogonadismus | 159 |
| 12.4. | Sekundärmalignome | 159 |
| 12.5. | Leukämie | 159 |
| 12.6. | Kardiovaskuläre Toxizität und thromboembolische Ereignisse | 160 |
| 12.7. | Infektionen | 161 |
| 12.8. | Pulmonale Komplikationen | 161 |
| 12.9. | Raynaud Phänomen | 161 |
| 12.10. | Neurotoxizität | 161 |
| 12.11. | Ototoxizität | 162 |
| 12.12. | Nephrotoxizität | 162 |
| 12.13. | Fatigue | 162 |
| 12.14. | Langzeittoxizitäten unter verschiedenen Therapieregimen | 163 |
| 12.14.1. | Nichtseminomatöser Keimzelltumor cSI: Risikoadaptiert versus nicht-risikoadaptiert | 163 |
| 12.14.2. | Seminom cSI – Carbo Monotherapie versus Surveillance | 163 |
| 12.14.3. | Metastasierte Keimzelltumoren: Chemotherapie versus Strahlentherapie | 164 |
| 12.14.4. | Metastasierte Keimzelltumoren: Standard Chemotherapie versus dosismodifizierte Chemotherapie | 164 |
| 12.15. | Supportive Maßnahmen | 165 |
| 13. | Lebensqualität und Rehabilitation | 166 |
| 13.1. | Lebensqualität | 166 |
| 13.2. | Rehabilitation | 167 |
| 13.3. | „Cancer-Survivorship“-Programme | 168 |
| 14. | Palliativmedizin, Psychoonkologie, supportive Therapie | 169 |
| 14.1. | Supportive Therapie | 172 |
| 15. | Qualitätsindikatoren | 172 |
| 16. | Forschungslücken | 178 |

| | |
|---|------------|
| 17. Anhang | 179 |
| 17.1. Übersicht der Prognosefaktoren zum nichtseminomatösen KZT Stadium I | 179 |
| 17.2. Tabellen zur Erfassung der Nachsorge | 181 |
| 17.2.1. Seminom Stadium I: Überwachung | 181 |
| 17.2.2. Seminom Stadium I: nach adjuvanter Carboplatin–Gabe..... | 182 |
| 17.2.3. Seminom Stadium I: nach adjuvanter Strahlentherapie | 183 |
| 17.2.4. Seminom Stadium IIA und IIB: nach Strahlentherapie | 184 |
| 17.2.5. Seminom Stadium IIB/C-III: Gute Prognose Gruppe nach Chemotherapie (CR oder Residuen <3cm oder Residuen > 3cm aber PET-negativ)..... | 185 |
| 17.2.6. Nichtseminom Stadium I niedriges Risiko: Überwachung | 186 |
| 17.2.7. Nichtseminom Stadium I hohes Risiko: Überwachung | 187 |
| 17.2.8. Nichtseminom Stadium I hohes Risiko: nach adjuvanter Chemotherapie | 188 |
| 17.2.9. Nichtseminom Stadium II-III Gute Prognose–Gruppe: kompl. Remission nach Chemotherapie allein oder kompl. Remission nach Chemotherapie gefolgt von der Resektion von Residualtumoren | 189 |
| 17.3. Muster-Fragebogen EORTC QLQ-TC26 | 190 |
| 18. Abbildungsverzeichnis | 191 |
| 19. Tabellenverzeichnis | 191 |
| 20. Literatur..... | 193 |

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)



Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch:
German Testicular Cancer Study Group (GTCSG)



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, Langversion 1.1, 2020, AWMF-Registernummer: 043/049OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ).

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1

Februar 2020: Version 1.1: Ergänzung von Seminom IIA im Nachsorgeschema Gruppe 2 ([Tabelle 24](#)), Ergänzung der Anhänge in Kapitel [17.2](#) und [17.3](#).

1.7. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissenstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Waren Namen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen

und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentrren.

1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, welche über folgende Seiten zugänglich ist:

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren>)

Neben der Langversion wird es die folgenden ergänzende Dokumente geben:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Leitlinienreport zur Leitlinie
- Patientenleitlinie (Laienversion)
- Englische Version

1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Tabelle 1: Koordination und Redaktion

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | Koordination und Redaktion |
|--|------------------------------|
| Koordinatorin | Prof. Dr. Sabine Kliesch |
| Koordinator (Stellvertreter) | Prof. Dr. Peter Albers |
| UroEvidence | Dr. Stefanie Schmidt |
| UroEvidence | Dr. Doris Wilborn |
| Leitliniensekretariat | Janine Weiberg |
| AG-Leiter | Prof. Dr. Jens Bedke |
| AG-Leiter | PD Dr. Jonas Busch |
| AG-Leiterin | PD Dr. Julia Heinzelbecker |
| AG-Leiter | Prof. Dr. David Pfister |
| AG-Leiter | PD Dr. Christian Ruf |
| AG-Leiter | Dr. Christian Winter |
| AG-Leiter | PD Dr. Friedemann Zengerling |

1.10.1. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 2:Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | Mandatsträger |
|---|--|
| Berufsverband Deutscher Pathologen (BVP) | Prof. Dr. Glen Kristiansen (Stellvertreter Prof. Dr. Stefan Schweyer) |
| Berufsverband Deutscher Urologen (BvDU) | Dr. Bernt Göckel-Beining (Stellvertreter Dipl. Med. Roger Zillmann) |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemein und Viszeralchirurgie (DGAV) | Prof. Dr. Marko Kornmann |
| Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA) | Prof. Dr. Hans Schmelz (Stellvertreterin Prof. Dr. Kathleen Herkommер*) |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) | Prof. Dr. Anja Lorch (Stellvertreter Dr. Christoph Oing) |
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) | Prof. Dr. Jörg Kotzerke |
| Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) | Dr. Matthias Gockel |
| Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) | Prof. Dr. Stefan Schweyer (Stellvertreter Prof. Dr. Glen Kristiansen) |
| Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP) | Heinrich Recken, B.A. (Stellvertreterin Prof. Dr. Stefanie Seeling*) |
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) | Prof. Dr. Johannes Claßen (Stellvertreter Prof. Dr. Rainer Souchon) |
| Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) | Prof. Dr. Clemens Aigner |
| Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) | Prof. Dr. Susanne Krege (Stellvertreterin Prof. Dr. Sabine Kliesch) |
| Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) | PD Dr. Dirk Beyersdorff (Stellvertreter PD Dr. Sascha Kaufmann) |
| Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU) | PD Dr. Walter Albrecht (Stellvertreterin Dr. Renate Pichler*) |
| Schweizerische Gesellschaft für Urologie (SGU) | Dr. Thomas Hermanns |
| AK Rehabilitation urologische & nephrologische Erkrankungen (AKR) | Prof. Dr. Ullrich Otto (Stellvertreter Prof. Dr. Dirk-Henrik Zermann) |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | Mandatsträger |
|---|--|
| AK Schmerztherapie, Supportivtherapie, Lebensqualität und Palliativmedizin | Dr. Matthias Beintker (Stellvertreter Prof. Dr. Oliver Hakenberg) |
| Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) | Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Stellvertreterin Dr. Annette Dieng) |
| Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (AOP) | Prof. Dr. Christian Wittekind |
| Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie (AOT) | Prof. Dr. Joachim Schirren |
| Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM) | Prof. Dr. Karin Oechsle |
| Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO) | Dr. Ivonne Rudolph |
| Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) | Prof. Dr. Heinz Schmidberger (Stellvertreter PD Dr. Arndt-Christian Müller) |
| Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) | Prof. Dr. Oliver Rick (Stellvertreterin Prof. Dr. Maike de Wit) |
| Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO) | Prof. Dr. Christian Wittekind |
| Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) | Prof. Dr. Mark Schrader (Stellvertreter Prof. Dr. Axel Heidenreich) |
| Arbeitskreis Andrologie (AKA) | PD Dr. Thorsten Diemer (Stellvertreterin PD Dr. Kathleen Herkommmer*) |
| Arbeitskreis Onkologie (AKO) | Prof. Dr. Oliver Hakenberg (Stellvertreter PD Dr. Jonas Busch) |
| German Testicular Cancer Study Group (GTCSCG) | Prof. Dr. Klaus Peter Dieckmann (Stellvertreter PD Dr. Christian Ruf) |
| Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der DKG (PSO) | Dipl.-Psych. Uwe Hözel (bis März 2018) |

* Nicht aktiv an der Leitlinienentwicklung beteiligt.

Tabelle 3: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

| AG-Leitungen/Stellvertreter | Mitglieder der Arbeitsgruppe |
|--|--|
| AG 1 Epidemiologie und Sonderformen Dr. Christian Winter (Stellvertreter Prof. Dr. Stefan Schweyer) | PD Dr. Walter Albrecht Prof. Dr. Klaus Peter Dieckmann Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Glen Kristiansen Timur Ohloff, B.A. Dr. Ivonne Rudolph |
| AG 2 Versorgungsqualität, pathologische Klassifikation, Diagnose, Prognose PD Dr. Friedemann Zengerling (Stellvertreter PD Dr. Dirk Beyersdorff) | PD Dr. Walter Albrecht PD Dr. Thorsten Diemer PD Dr. Sascha Kaufmann Prof. Dr. Jörg Kotzerke Timur Ohloff, B.A. Prof. Dr. Mark Schrader Prof. Dr. Christian Wittekind |
| AG 3 Primär- und Erstlinientherapie PD Dr. Christian Ruf (Stellvertreterin Prof. Dr. Karin Oechsle) | Prof. Dr. Johannes Claßen Prof. Dr. Klaus Peter Dieckmann Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Susanne Krege PD Dr. Arndt-Christian Müller Prof. Dr. Stefan Schweyer |
| AG 4 Therapie metastasierte Stadien PD Dr. Julia Heinzelbecker (Stellvertreter Dr. Christoph Oing) | Prof. Dr. Carsten Bokemeyer Dr. Annette Dieng Prof. Dr. Oliver Hakenberg Prof. Dr. Anja Lorch Prof. Dr. Hans Schmelz Prof. Dr. Heinz Schmidberger |
| AG 5 Restaging und Therapie Residualtumorerkrankung Prof. Dr. Jens Bedke (Stellvertreter Prof. Dr. Joachim Schirren) | Prof. Dr. Clemens Aigner Prof. Dr. Peter Albers Dr. Thomas Hermanns Prof. Dr. Marko Kornmann Prof. Dr. Jörg Kotzerke Dr. Ekkehard Ost Prof. Dr. Rainer Souchon |
| AG 6 Therapierefraktäre Tumoren und Rezidive Prof. Dr. David Pfister (Stellvertreterin Prof. Dr. Anja Lorch) | Prof. Dr. Clemens Aigner Prof. Dr. Carsten Bokemeyer Dr. Matthias Gockel Prof. Dr. Axel Heidenreich PD Dr. Arndt-Christian Müller Prof. Dr. Karin Oechsle Dr. Ekkehard Ost Prof. Dr. Joachim Schirren |
| AG 7 Nachsorge, Toxizität, Lebensqualität, Palliativmedizin PD Dr. Jonas Busch (Stellvertreter Prof. Dr. Oliver Rick) | Prof. Dr. Johannes Claßen PD Dr. Thorsten Diemer Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Karin Oechsle Timur Ohloff, B.A. Prof. Dr. Ullrich Otto Heinrich Recken, B.A. Dr. Ivonne Rudolph Prof. Dr. Heinz Schmidberger Dipl. Med. Roger Zillmann |

| AG-Leitungen/Stellvertreter | Mitglieder der Arbeitsgruppe |
|---|---|
| AG 8 Qualitätsindikatoren | PD Dr. Simone Wesselmann MBA (DKG) Dr. Hennig Adam (DKG) Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Peter Albers Prof. Dr. Mark Schrader Timur Ohloff, B.A. Dr. Constanze Schneider Dr. Bernd Hoschke Dr. Monika Nothacker Dr. Markus Follmann |
| AG 9 Patientenleitlinie Dr. Stefanie Schmidt (DGU) | Prof. Dr. Sabine Kliesch Dr. Bernt Göckel-Beining Timur Ohloff, B.A. Prof. Dr. Rainer Souchon Dipl. med. Roger Zillmann Prof. Dr. Carsten Bokemeyer Corinna Schäfer, M.A. (ÄZQ) |

1.10.2. Patientenbeteiligung

Die Patientenbeteiligung wurde durch Herrn Timur Ohloff von der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs übernommen.

1.10.3. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. Markus Follmann, MPH MSc (DKG, OL-Office)
- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (DKG, OL-Office)
- Dr. Monika Nothacker, MPH (AWMF-IMWi)

Durch externe Auftragnehmer:

- PD Dr. med. Simone Wesselmann, MBA und Dr. Henning Adam (Bereich Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft) - Erstellung der Qualitätsindikatoren

1.10.4. Experten

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich. Die Erarbeitung des Kapitels Epidemiologie wurde durch Dr. Klaus Kraywinkel vom Robert Koch-Institut unterstützt.

1.10.5. Zusätzliche Unterstützung

Wir danken Prof. Rainer Souchon für die redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung der finalen Leitlinienversion.

1.11. Verwendete Abkürzungen

Tabelle 4: Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|----------------|---|
| 18F-FDG PET-CT | Fluorine-18-Fluorodesoxyglucose Positron-Emissionstomographie |
| AFP | α -Fetoprotein |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| AMNOG | Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz |
| BEP/PEB | Bleomycin, Etoposid, Cisplatin |
| CE | Carboplatin, Etoposid |
| CEC | Carboplatin, Etoposid, Cyclophosphamid |
| CEI | Carboplatin, Etoposid, Ifosfamid |
| cSI | klinisches Stadium I (<i>clinical stage I</i>) |
| CSS | krebspezifisches Überleben (<i>cancer specific survival</i>) |
| CT | Computertomographie |
| DGU | Deutsche Gesellschaft für Urologie |
| DKH | Deutsche Krebshilfe |
| DKG | Deutsche Krebsgesellschaft |
| EP | Cisplatin, Etoposid |
| EAU | <i>European Association of Urology</i> |
| EGCCCG | <i>European Germ Cell Cancer Consensus Group</i> |
| EK | Expertenkonsens |
| EORTC | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> |
| ESMO | <i>European Society of Medical Oncology</i> |
| GCNIS | Keimzellneoplasie in situ (<i>Germ cell neoplasia in situ</i>) |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (<i>granulocyte colony-stimulating factor</i>) |
| GOP | Gemcitabin, Oxaliplatin, Paclitaxel |
| GRADE | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> |
| GTCSG | <i>German Testicular Cancer Study Group</i> |
| Beta-hCG | humanes Choriongonadotropin |
| HDCT | Hochdosis-Chemotherapie (<i>high-dose chemotherapy</i>) |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HR | Hazard Ratio |
| HTA | <i>Health Technology Assessment</i> |
| ICD | <i>International Classification of Diseases</i> |
| IGCCCG | <i>International Germ Cell Cancer Collaborative Group</i> |
| KCE | <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> |
| KI | Konfidenzintervall |
| KZT | Keimzelltumoren |
| LDH | Laktatdehydrogenase |

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------|---|
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| LoE | Evidenzlevel (<i>Level of Evidence</i>) |
| LVI | lymphovaskuläre Invasion |
| miR | micro RNA (Ribonukleinsäure/ <i>ribonucleic acid</i>) |
| MRT | Magnet-Resonanz-Tomographie |
| MST | Maligne somatische Transformation |
| mSv | millisievert |
| MV | Megavolt |
| n | Anzahl (<i>number</i>) |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| OR | Odds Ratio |
| OS | Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>) |
| PC-RPLND | postchemotherapeutische retroperitoneale Lymphknotenentfernung |
| PEI | Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid |
| PLAP | Plazentare alkalische Phosphatase |
| PNET | Primitiver neuroektodermaler Tumor |
| RCT | randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomised controlled trial</i>) |
| RLA | Retrograde Lymphadenektomie |
| RoB | Risiko für Bias (<i>risk of bias</i>) |
| RPLND | Retroperitoneale Lymphknotenentfernung |
| RR | Relatives Risiko |
| RTI | Rete testis Invasion |
| RTR | Residualtumorresektion (<i>residual tumor resection</i>) |
| SEER | <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> |
| SIGN | <i>Scottish Intercollegiate Guideline Network</i> |
| SIR | standardisiertes Inzidenzverhältnis (<i>standardized incidence ratio</i>) |
| T-BEP | Paclitaxel, Bleomycin, Etoposid, Cisplatin |
| TEE | Thromboembolisches Ereignis (<i>thrombo embolic event</i>) |
| TESE | Testikuläre Spermienextraktion |
| TIN | Testikuläre intraepitheliale Neoplasie |
| TIP | Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin |
| TM | Testikuläre Mikrolithiasis |
| TNM | Klassifikation maligner Tumoren |
| VIP | Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid |

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser Leitlinie ist es, die aktuelle Evidenz für die Diagnose, Behandlung und Nachsorge von Patienten mit Keimzelltumoren (KZT) des Hodens systematisch zusammenzufassen und zu bewerten. Weiterhin sollten auf dieser Basis Handlungsempfehlungen erstellt werden, die den an der Behandlung beteiligten Ärztinnen und Ärzten, Personen nichtärztlicher Gesundheitsberufe sowie den Patienten dienlich sind.

Spezifisches Ziel ist die Erstellung einer evidenzbasierten Diagnostik und Versorgung anhand wissenschaftlich gestützter Informationen (Behandlungsstandard), welche an den Strukturen des deutschen Gesundheitssystems angepasst sind. Neben der Regulierung von Über- oder Fehlversorgung soll auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Leistungserbringer verbessert werden. Weiterhin sollen in den frühen Stadien die Reduktion der Toxizität und damit die Verbesserung der Lebensqualität und eine Minderung der Spättoxizität der Therapie erreicht werden. In den höheren Erkrankungsstadien sollen die Verbesserungen der Therapie und damit der Überlebenswahrscheinlichkeit erreicht werden.

Dabei ist zu betonen, dass diese klinische Leitlinie mit ihren Inhalten als Handlungsempfehlung zu sehen ist. Leitlinien können nie die klinische Expertise von Ärztinnen und Ärzten ersetzen. Die individuellen Behandlungsentscheidungen beinhalten im Sinne der evidenzbasierten Medizin auch die Integration und Berücksichtigung der persönlichen Werte und Präferenzen des Patienten sowie die Expertise der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes. Nur die Kombination dieser drei Ansätze führt zum optimalen Behandlungserfolg und hoher Patientenzufriedenheit.

2.1.2. Adressaten

Primäre Adressaten der Leitlinie sind Ärztinnen und Ärzte und andere medizinische Leistungserbringer, die an der Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patienten mit einem Keimzelltumor beteiligt sind (alle Stadien; ambulante und stationäre Versorgung sowie Rehabilitation). Auch Patienten und Angehörige gelten als primäre Adressaten dieser Leitlinie und werden im spezifischen Format einer laienverständlichen Patientenleitlinie berücksichtigt.

Die Leitliniengruppe setzt sich aus einem interdisziplinären Expertenkomitee zusammen. Damit wurden alle an der Versorgung beteiligten Leistungserbringer sowie Patientenvertreter bei der inhaltlichen Mitarbeit an der Leitlinie berücksichtigt.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf fünf Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen. Die Notwendigkeit von Ergänzungen oder Änderungen der Leitlinie wird durch die Steuerungsgruppe geprüft. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden:

hodentumoren@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org>) frei verfügbar.

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung

Die Evidenzgraduierung der Prognose- und Diagnostikstudien erfolgte nach den Oxford Kriterien. Für die Qualitätsbewertung der Evidenz der Therapiestudien wurde die GRADE-Methodik [Guyatt et al. 2013; Guyatt et al. 2008] verwendet (siehe [Tabelle 6](#)).

Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford* (Version März 2009)

| Evidenzgrad | Diagnostikstudien | Studien zu Therapie/Prävention/ Ätiologie |
|-------------|--|--|
| 1a | Systematische Übersichtsarbeit mit Level 1 Diagnostik (mit hohem Homogenitätsgrad), diagnostische Entscheidungsregel begründet auf Ib Studien, validiert in verschiedenen klinischen Zentren | Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit randomisierten klinischen Studien (RCTs) |
| 1b | Validierungs-Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder diagnostische Entscheidungsregel, validiert in einem Zentrum | Einzelner RCT (mit engem Konfidenzintervall) |
| 1c | Alle-oder-Keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts) | Alle-oder-Keiner-Prinzip |
| 2a | Systematische Übersichtsarbeit mit Level > 2 Diagnostikstudien (mit hohem Homogenitätsgrad). | Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit Kohortenstudien |
| 2b | Explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard, diagnostische Entscheidungsregel nach Herleitung oder nur validiert nach split-sample oder Datenbanken | Einzelne Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität |
| 2c | | Wirkungsstudien, ökologische Studien |

| Evidenzgrad | Diagnostikstudien | Studien zu Therapie/Prävention/ Ätiologie |
|-------------|---|---|
| 3a | Systematische Übersicht mit Level 3 Diagnostikstudien | Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit Fall-Kontroll-Studien |
| 3b | Nicht-konsekutive Studie; oder Studie ohne Konsistenz der angewendeten Referenz-standards | Eine Fall-Kontrollstudie |
| 4 | Fall-Kontrollstudie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards | Fallserien oder Kohorten- und Fall-Kontroll-studien minderer Qualität |
| 5 | Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung | Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung |

* Übersetzung ins Deutsche durch UroEvidence.

Tabelle 6: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

| Qualität der Evidenz | Beschreibung | Symbol |
|------------------------------|---|--------|
| Hohe Qualität | Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt. | ⊕⊕⊕⊕ |
| Moderate Qualität | Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist. | ⊕⊕⊕⊖ |
| Geringe Qualität | Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein. | ⊕⊕⊖⊖ |
| Sehr geringe Qualität | Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer. | ⊕⊖⊖⊖ |

2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [AWMF 2012]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.10) formal abgestimmt. Die meisten Empfehlungen und Statements wurden online vorabgestimmt. In der Konsensuskonferenz wurden dann nur Empfehlungen und Statements mit Zustimmung $\leq 95\%$ und Diskussionsbedarf (relevante inhaltliche Anmerkungen) besprochen und konsentiert. Die Konsensuskonferenz wurde durch zwei AWMF-zertifizierte Leitlinienberater (Dr. Nothacker MPH, Dr. Follmann MPH MSc) moderiert.

Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind den Empfehlungen zugeordnet und entsprechen den in [Tabelle 8](#) dargestellten Kategorien.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe folgendes Kapitel) und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe Kapitel 2.2.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe die folgende Tabelle), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Ausdrucksweise |
|-----------------|---------------------|---------------------|
| A | Starke Empfehlung | soll/soll nicht |
| B | Schwache Empfehlung | sollte/sollte nicht |
| 0 | Offene Empfehlung | kann |

Tabelle 8: Konsenssstärke

| Konsensstärke | Prozentuale Zustimmung |
|--------------------------|---------------------------------|
| Starker Konsens | > 95 % der Stimmberechtigten |
| Konsens | > 75–95 % der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung | > 50–75 % der Stimmberechtigten |
| Dissens | < 50 % der Stimmberechtigten |

2.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen

Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen für deren zugrundliegende Fragestellung eine Bearbeitung ohne systematische Aufarbeitung der Literatur oder Leitlinienadaptation beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Für die Empfehlungsgraduierung dieser Empfehlungen werden in den Empfehlungskästen die Empfehlungsgrade nicht explizit (A/B/0) dargestellt. Die Empfehlungsstärke ergibt sich hier aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 7](#).

2.2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Beim Kick-off-Treffen wurde beschlossen, dass eine Arbeitsgruppe geschaffen wird, welche die Interessenkonflikte sichten und ein Management zum Umgang von Interessenkonflikten innerhalb der Leitlinie vorschlagen sollte (Mitglieder: Dr. Follmann, Dr. Nothacker, T. Langer, ein Vertreter des MDK, Prof. Kliesch, Dr. Schmidt). Die Interessenkonflikte der Leitliniengruppenmitglieder wurden mit dem AWMF-Formblatt erhoben. Diese wurden von der Arbeitsgruppe gesichtet und in einer Telefonkonferenz wurden Definitionen vorgeschlagen, auf deren Grundlage das Management erfolgen sollte. Die offengelegten Angaben zu Interessenkonflikten können im Leitlinienreport eingesehen werden.

Folgende Kriterien zum Management der Interessenkonflikte wurden von der Leitliniengruppe beschlossen: Als GERING wurden bezahlten Vorträge, industrielle Drittmittelforschung und bezahlte Vorträge bis <10.000€ pro Jahr pro Firma eingeordnet. Als MODERAT wurden eine Advisory Board-Tätigkeit oder bezahlte Gutachtertätigkeiten eingeordnet. Als HOCH wurden eingestuft, wenn das Haupteinkommen aus Medizinprodukten-/Pharma industrie stammt oder Patent- oder Aktienbesitz vorliegt.

Die Bewertung der Formulare ergab, dass hinsichtlich der Leitlinieninhalte Interessenkonflikte mit geringer Relevanz in der Leitliniengruppe vorlagen. Ein Interessenkonflikt mit hoher Relevanz wurde bzgl. des Themas ‚Tumormarker miRNA‘ identifiziert. Dieses Thema war jedoch nicht Gegenstand dieser Leitlinienversion.

3. Versorgungsqualität

| 3.1. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einem metastasierten KZT der schlechten Prognosegruppe nach IGCCCG sollen an Zentren mit ausgewiesener Erfahrung behandelt werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Collette et al. 1999],[Albany et al. 2018] |
| | Konsensstärke 100% |

| 3.2. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Patienten mit KZT mit postchemotherapeutischen Residualtumoren sollen nur nach vorheriger multidisziplinärer Abstimmung an Zentren mit ausgewiesener Erfahrung und den Voraussetzungen für multidisziplinäre chirurgische Eingriffe eine RTR erhalten. |
| | Konsensstärke 95,6% |

Das „Belgian Health Care Knowledge Centre“ hat nach einer systematischen Literaturrecherche und nachfolgender Expertenbewertung zwölf Qualitätsindikatoren für die Behandlung von Patienten mit KZT identifiziert [Vlaijen et al. 2012]. Neben der Beurteilung des krankheitsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens messen diese Qualitätsindikatoren die Güte der Diagnostik und Durchführung einer KZT-Behandlung.

Für die Behandlung von Patienten mit KZT sind folgende Aspekte der Versorgungsqualität von Bedeutung: Patienten mit einem metastasierten KZT der schlechten Prognosegruppe nach IGCCCG [IGCCCG 1997] haben eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, wenn sie an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung behandelt werden [Collette et al. 1999; Cost et al. 2016; Jeldres et al. 2014]. In der EORTC/MRC 30895/TE 13 Studie hatten Patienten der schlechten Prognosegruppe eine signifikant höhere Überlebensrate (HR 1,85 (95% KI 1,16–2,03)), wenn sie an einem Zentrum behandelt wurden, das mindestens fünf Patienten in die Studie eingebracht hatte [Collette et al. 1999]. Oberhalb dieses Cut-offs konnten in den anderen Gruppen (5-9, 10-19, ≥ 20 Patienten) keine Unterschiede im rezidivfreien- oder Gesamtüberleben festgestellt werden [Collette et al. 1999]. Retrospektive Daten aus einem Zentrum für metastasierte KZT mit ausgewiesener Erfahrung (Indiana University, Indianapolis) zeigen deutlich bessere Ergebnisse bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit, als dies nach der IGCCCG-Klassifikation zu erwarten wäre, was für eine erfolgreichere Behandlung von KZT-Patienten an diesen Zentren spricht [Albany et al. 2018].

Eine retrospektive Analyse der National Cancer Database in den USA zeigt, dass Patienten mit einem KZT, wenn sie an einer Klinik mit hoher jährlicher Fallzahl (> 26,1 Fälle/Jahr, > 99. Perzentile) behandelt wurden, im Vergleich zu einer Behandlung an Kliniken mit sehr geringer jährlicher Fallzahl (< 1,8 Fälle/Jahr, < 25. Perzentil) ein signifikant höheres 5-Jahres Gesamtüberleben aufweisen (HR 1,83 (p < 0,05)). Dies war vor

allem für metastasierte nichtseminomatöse KZT unabhängig von ihrer IGCCCG-Prognosegruppe der Fall (5-Jahres Gesamtüberleben klinisches Stadium II: 98% versus 78% / klinisches Stadium III: 77% versus 67%), während sich bei metastasierten Seminomen (5-Jahres Gesamtüberleben klinisches Stadium II 97% versus 87% / klinisches Stadium III: 88% versus 69%) und bei KZT im klinischen Stadium I (5-Jahres Gesamtüberleben Seminom: 98% versus 97% / nichtseminomatöse KZT 96% versus 90%) kein signifikanter Zusammenhang von Fallzahl und Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte [Woldu et al. 2018].

Patienten mit einer postchemotherapeutischen Residualtumoroperation weisen eine geringere perioperative Mortalität und eine höhere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit auf, wenn sie an einer Klinik mit einer hohen Anzahl an durchgeführten Residualtumoroperationen behandelt werden. Dies geht aus einer SEER-Datenbankanalyse hervor, die bei Patienten, die an verschiedenen Kliniken in den USA eine postchemotherapeutische Residualtumoroperation erhalten hatten, eine 90-Tages Mortalitätsrate von 6,0% aufzeigt [Capitanio et al. 2009]. Im Vergleich dazu ist die Mortalitätsrate an einem Expertenzentrum der Indiana University (Indianapolis) bei 0,6% als deutlich niedriger beschrieben [Baniel et al. 1995]. Zahlreiche internationale Leitlinien empfehlen, dass diese Patienten an einer Klinik mit einer hohen Expertise und Interdisziplinarität in der Residualtumoroperation von KZT behandelt werden sollen [EAU 2018b; NCCN 2018b; SIGN 2011]. Eine retrospektive Analyse aus Frankreich zeigte, dass die Rezidivfreiheitsrate von Patienten nach einer Residualtumoroperation positiv mit der Erfahrung bzw. der Anzahl der durchgeführten Eingriffe des Operateurs korreliert [Flechon et al. 2010].

Trotz der Standardisierung der KZT-Behandlung durch internationale Leitlinien ist deren Implementierung in die klinische Praxis unzureichend [Paffenholz et al. 2017; Schrader et al. 2010]. Durch die Möglichkeit, einen erfahrenen Zweitmeinungsarzt des nationalen Zweitmeinungsprojektes „testikuläre Keimzelltumoren“ <https://hodentumor.zweitmeinung-online.de/> zu kontaktieren, sollen die Adhärenz und Implementierung der aktuellen Behandlungsleitlinien verbessert werden [Schrader et al. 2010; Schrader et al. 2016; Zengerling et al. 2014].

4. Epidemiologie, Risikofaktoren, Screening, Prävention

4.1. Epidemiologie

| 4.1. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|--|
| Level of Evidence 2b | Bei Männern zwischen 20 und 44 Jahren ist ein KZT mit einem Anteil von etwa 25% die häufigste bösartige Tumorerkrankung. |
| | Quellen: [Bertz et al. 2017] |
| | Konsensstärke 100% |

| 4.2. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|--|
| Level of Evidence 2b | Die Inzidenz der KZT ist in allen industrialisierten Ländern, auch in Deutschland, langfristig angestiegen und liegt aktuell in Deutschland bei 10 von 100.000 Männern (rohe Erkrankungsrate). |
| | Quellen: [Bertz et al. 2017] |
| | Konsensstärke 96,6% |

| 4.3. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|---|
| Level of Evidence 2b | Der KZT gehört zu den Tumorerkrankungen mit den höchsten Überlebenswahrscheinlichkeiten. Die Prognose der Patienten hängt im Wesentlichen von der Histologie, dem Tumorstadium, dem Alter und der Qualität der Versorgung ab. |
| | Quellen: [Bertz et al. 2017], [Albany et al. 2018] |
| | Konsensstärke 100% |

| 4.4. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|---|
| Level of Evidence 2b | Anerkannte Risikofaktoren für die Entstehung von KZT sind: Vorerkrankung mit einseitigem KZT, Maldezensus testis, familiäre positive Anamnese und Infertilität. |
| | Quellen: [Behre et al. 1995; Dieckmann et al. 2008; Latif et al. 2017; Lerro et al. 2010; Olesen et al. 2017; Raman et al. 2005] |
| | Konsensstärke 91,3% |

| 4.5. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Ein allgemeines Screening auf das Vorliegen eines KZT soll nicht durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 5 | Quellen: [EAU 2018b; Ilic et al. 2011; USPSTF 2011] |
| | Konsensstärke 96% |
| 4.6. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Eine regelmäßige Selbstuntersuchung der Hoden sollte insbesondere jungen Männern empfohlen werden, da sie zu einer frühzeitigen Diagnosestellung führen kann. |
| | Konsensstärke 96% |
| 4.7. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei Vorhandensein von Risikofaktoren sollte das Vorliegen eines KZT abgeklärt werden. |
| | Konsensstärke 84% |

Die epidemiologischen Zahlen in Deutschland entstammen der Statistik des Robert Koch-Institutes (RKI). Die Krebsregister sind eine verfügbare Quelle für aktuelle und flächen-deckende Informationen zu diesem Thema. Die Daten zu den KZT werden in den Registern unter der Klassifizierung C62 der ICD 10 (bösertiger Tumor des Hodens) gelistet [DIMDI 2017]. Im Folgenden nutzen wir die Bezeichnung KZT und setzen publizierte Ergebnisse für bösertige Hodentumorene den Ergebnissen für KZT gleich, auch wenn ein kleiner Anteil (< 10%) der bösertigen Hodentumorene nicht zu den KZT gehört (u.a. Karzinome, Sarkome).

Inzidenz

Im Jahr 2014 erkrankten rund 4.100 Männer neu an einem KZT [RKI 2017]. Die rohe Inzidenzrate beträgt dabei 10,3 pro 100.000 Personen [RKI 2017]. Der Anteil dieser Tumorentität an allen Krebserkrankungen wird mit 1,6% beziffert [Bertz et al. 2017]. Damit gehört diese Tumorerkrankung bei Männern zu den selteneren Krebskrankheiten. Im Unterschied zu anderen Tumoren betrifft der KZT vor allem jüngere Männer. Bei mehr als 80% der Betroffenen wird die Diagnose vor dem Erreichen des 50. Lebensjahres gestellt. Seit einigen Jahrzehnten wird allerdings eine Verschiebung des Altersgipfels in Richtung zunehmenden Alters beobachtet [Ruf et al. 2014]. Bei Männern zwischen 20 und 44 Jahren ist ein KZT mit einem Anteil von etwa 25% die häufigste bösertige Tumordiagnose. Bei etwa 1% der Männer liegt ein synchroner Befall in beiden Hoden vor. Zwischen 2,5% und 5% der Patienten mit einem einseitigen KZT entwickeln einen kontralateralen metachronen KZT [Harland et al. 1993]. Die Inzidenz der KZT war in allen industrialisierten Ländern über mehrere Jahrzehnte ansteigend [Bertz et al. 2017; Ghazarian et al. 2015 ; Le Cornet et al. 2013; Nigam et al. 2015; Znaor et al. 2014],

allerdings ist zuletzt in einigen Ländern, auch in Deutschland, eine Stabilisierung der Raten zu beobachten. Die Gründe für diese Entwicklung sind zurzeit nicht bekannt. Auffallend sind geographische Unterschiede mit den höchsten Inzidenzraten in den nordischen Ländern [Bray et al. 2006; Mikuz 2014].

Prävalenz

Eine aktuelle Schätzung ergibt, dass in Deutschland derzeit fast 40.000 Männer leben, die innerhalb der zurückliegenden 10 Jahre an einem KZT erkrankt sind. Von diesen ist fast jeder Dritte jünger als 35 Jahre [Bertz et al. 2017].

Mortalität

Die krankheitsspezifische Sterblichkeit geht in Deutschland seit 1970 kontinuierlich zurück. Zuletzt starben in Deutschland jährlich rund 150 Männer an dieser Erkrankung [RKI 2017]. Bemerkenswert ist hierbei jedoch eine persistierend höhere Mortalität in den östlichen im Vergleich zu den westlichen Bundesländern [Stang et al. 2015].

Überleben

Bei Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach fünf Jahren erkennt man, dass im Vergleich zur männlichen Allgemeinbevölkerung gleichen Alters etwa 96% der Patienten überleben. Auch nach zehn Jahren liegt dieser Anteil immer noch bei 95% [Bertz et al. 2017]. Damit gehört die Erkrankung zu den Tumorerkrankungen mit den höchsten Überlebenswahrscheinlichkeiten. Die Prognose der Patienten hängt im Wesentlichen von der Histologie, dem Tumorstadium und vom Alter ab. Das Überleben der Tumorerkrankung wird ebenfalls beeinflusst von den Früh- und Spättoxizitäten der durchgeführten Therapien, wie zum Beispiel die Entwicklung von Zweitmalignomen durch eine Strahlentherapie [Kvammen et al. 2016].

Verteilung Histologie

Die aktuellen Zahlen aus den deutschen Krebsregistern der Diagnosejahre 2009-2013 zeigen einen Anteil von KZT-Erkrankungen von ca. 93% an der Gesamtzahl aller bösartigen Hodentumoren [RKI 2017]. Mehrere klinische Studien ergaben eine relative Häufigkeit für KZT von 90% [Dieckmann 2014]. Etwa 60% der KZT sind reine Seminome, deren relativer Anteil an der Gesamtzahl der KZT seit Jahren zunimmt [Ruf et al. 2014]. Die Seminom-Patienten weisen mit einem Altersmedian von 41 Jahren ein etwa zehn Jahre höheres medianes Erkrankungsalter auf als Patienten mit nichtseminomatösem KZT. Auch die meisten der seltenen nichtgerminalen KZT treten eher im höheren Alter auf [Banerji et al. 2016; Conkey et al. 2005].

4.2.

Risikofaktoren

Die Ätiologie der KZT ist nicht geklärt. Die Ursachenforschung ist durch das Fehlen eines Tiermodells und durch die relative Seltenheit dieser Tumoren erschwert. Sie stützt sich daher vornehmlich auf klinische Beobachtungen und epidemiologische Untersuchungen. Dabei wurden verschiedene klinische Risikofaktoren identifiziert, die signifikant mit dem Auftreten von KZT assoziiert sind [Dieckmann et al. 2004].

Die gesicherten Risikofaktoren für die Entstehung von KZT sind:

Vorerkrankung mit einseitigem KZT

Ein bereits auf einer Seite aufgetretener KZT stellt den höchsten Risikofaktor für die Entwicklung eines Zweittumors auf der Gegenseite dar. Dabei entwickeln zwischen 2,5% und 5% der Patienten mit einem einseitigen KZT einen kontralateralen KZT [Harland et al. 1993].

Maldeszensus testis

Der am längsten bekannte Risikofaktor für die Entstehung eines KZT ist der Maldeszensus testis [Cook et al. 2010; Lip et al. 2013]. Das Erkrankungsrisiko wird in aktuellen Metaanalysen mit einem RR von 2,90 (95% KI 2,21–3,82) [Lip et al. 2013] bzw. OR von 4,30 (95% KI 3,62–5,11) [Cook et al. 2010] angegeben. Es wird vermutet, dass auch der kontralaterale (normal deszendierende) Hoden ein erhöhtes Risiko trägt [Giwercman et al. 1987; Moller et al. 1996] und dass ein abdominaler Maldeszensus testis ein höheres Risiko als ein inguinaler Maldeszensus testis birgt [Abratt et al. 1992; Batata et al. 1982]. Nicht endgültig geklärt ist die Frage, ob eine frühzeitige operative Korrektur des mal-deszendierten Hodens vor einem KZT schützt [Pike et al. 1986]. Zumindest ergeben sich Hinweise darauf, dass bei einer Operation vor Ende des ersten Lebensjahres signifikant weniger Fälle von KZT auftreten als nach einer später durchgeführten Korrektur [Banks et al. 2012; Chan et al. 2014; Pettersson et al. 2007].

Familiäre Disposition

Familiäre Häufungen sind beim KZT weitaus häufiger als bei den meisten anderen Krebs-erkrankungen [Mai et al. 2010]. In einer skandinavischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei der Erkrankung des Vaters ein RR von 2,0 (95% KI 1,7–2,4) besteht, bei Erkrankung eines Bruders ein RR von 4,1 (95% KI 3,6–4,6), bei Erkrankung von mehr als einem Familienangehörigen ein RR von 17 (95% KI 10–26) und bei Erkrankung eines Zwillings-bruders ein RR von 20 (95% KI 13–31) [Kharazmi et al. 2015]. Genom-weite Assoziationsstudien konnten insgesamt 19 Gen-loci (SNPs) identifizieren, die mit der Erkrankung eines KZT assoziiert sind [Litchfield et al. 2015]. Aktuell wird ein polygenes Pathogene-semodell favorisiert, bei dem mehrere Gene mit geringer Penetranz die Erkrankungs-wahrscheinlichkeit triggern [Greene et al. 2015].

Infertilität

Die Inzidenz des KZT ist bei Patienten mit Infertilität auf 1:200 Männer erhöht [Behre et al. 1995; Olesen et al. 2017; Raman et al. 2005]. Der Tumor entwickelt sich beim Seminom und nichtseminomatösen KZT aus der prämalignen Vorläuferzelle, der Keimzellneoplasmie in situ (GCNIS) und stört die normale Spermatogenese mit nachfolgenden Ein-schränkungen der Samenqualität. Insbesondere schwere Formen der Fertilitätsstörung sind signifikant mit einem erhöhten Risiko für den KZT assoziiert [Latif et al. 2017].

Körpergröße

Mehrere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Körpergröße und Erkrankungs-wahrscheinlichkeit [Lerro et al. 2010]. Insbesondere Männer mit einer Körperlänge > 195 cm scheinen ein deutlich erhöhtes KZT-Risiko (OR 3,35) zu haben [Dieckmann et al. 2008]. Im Gegensatz dazu zeigt eine aktuelle Untersuchung aus dem Jahr 2017 keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Körpergröße und einem erhöhten Risiko für eine KZT-Entwicklung [Levy et al. 2017].

Mikrolithiasis

Die Mikrolithiasis testis (MLT) ist signifikant mit einem KZT assoziiert. Aktuelle Metaana-lysen erbringen ein RR von 8,5 (95% KI 4,5–16,1) bzw. 12,0 (95% KI 8,18–19,71), aller-dings beschreiben diese Daten lediglich das zum Zeitpunkt der Diagnostik bestehende

simultane KZT-Risiko [Tan et al. 2010], nicht jedoch das Risiko einer KZT-Entwicklung im Verlauf [Marte et al. 2017; Wang et al. 2015]. In der größten MLT-Nachbeobachtungsstudie kam es nur bei zwei von 442 Patienten (0,5%) zur Entwicklung eines KZT. Beide Patienten hatten weitere simultane Risikofaktoren für KZT [Patel et al. 2016]. In einer vergleichenden Literatürübersicht bei 5.899 Patienten mit Fertilitätsstörungen entwickelten mit einer MLT (139 Patienten) im Verlauf 4% (17 Patienten) einen KZT im Vergleich zu 1% der Patienten mit MLT ohne weitere Risikofaktoren (87 MLT bei 1.702 Kontrollpatienten) [van Casteren et al. 2009]. Aufgrund dieser Beobachtungen ist die MLT nur in Kombination mit weiteren gesicherten Risikofaktoren zu beachten [Richenberg J et al. 2015]. Die Bedeutung der MLT als unabhängiger Risikofaktor wird zunehmend in Frage gestellt [Pedersen et al. 2016], weil fast stets zusätzliche Risikofaktoren vorliegen.

Weitere diskutierte Risikofaktoren wie Cannabiskonsum [Callaghan et al. 2017; Gurney et al. 2015], Down-Syndrom und pränataler Östrogenüberschuss [Strohsnitter et al. 2001] sind in der Literatur nicht ausreichend belegt. Ob und gegebenenfalls mit welchem Anteil weitere Faktoren mit der Entstehung von KZT assoziiert sind, ist derzeit unklar.

Testikuläres Dysgenesie-Syndrom (TDS)

Die Theorie vom „Testikulären Dysgenesie-Syndrom“ (TDS) versucht, die bisher vermuteten ätiologischen Faktoren in ein Gesamtkonzept einzubinden [Skakkebaek 2004], bei der das TDS als eine Grunderkrankung verschiedener Reproduktionsstörungen angesehen wird. Es entstehen funktionelle Störungen der Spermatogenese, anatomische Fehlentwicklungen wie Hypospadie und Kryptorchismus, histopathologische Veränderungen sowie Differenzierungsstörungen von Keimzellen bis hin zur Keimzellneoplasie, die zur Entstehung von KZT beitragen können. Trotz des insgesamt attraktiven Charakters dieser Vorstellung ist die Evidenzlage für dieses Konzept unklar.

4.3. Screening

Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2011 stellte das Fehlen von aussagekräftigen randomisierten kontrollierten Studien zum Screening mittels ärztlicher Untersuchung oder Selbstuntersuchung fest [Bueno et al. 2017; Ilic et al. 2011]. Eine neuere Übersichtsarbeit bestätigt dies [Bueno et al. 2017]. Die aktuell vorliegenden Studien zum Thema der Selbstuntersuchung liefern stattdessen Ergebnisse zum Wissen und zur Haltung von jungen Männern gegenüber dieser Art der Früherkennung (siehe Kapitel [4.4 Präventive Maßnahmen](#)).

Auch in internationalen Leitlinien [Albers et al. 2017; USPSTF 2011] werden Screeningprogramme für Männer nicht empfohlen. Die Mitglieder der U.S. Preventive Services Task Force 2011 begründen dies vor allem mit der geringen Inzidenz des KZT bei guten Behandlungsergebnissen auch für Patienten, die in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden. Somit scheint auch theoretisch kein oder allenfalls ein minimaler Nutzen für Männer möglich, während auf der anderen Seite neben dem erheblichen Aufwand auch mögliche Nachteile (falsch-positive Ergebnisse, Ängste der Männer und Schäden durch diagnostische Testverfahren) zu berücksichtigen sind.

Zu einer weiteren Screening-Maßnahme mittels Bestimmung von Serumtumormarkern von asymptomatischen Männern wurde von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in 2010 festgehalten, dass ein Screening mit diesem Verfahren mangels ausreichender Evidenz für einen Nutzen nicht empfohlen wird [Gilligan et al. 2010].

4.4. **Präventive Maßnahmen**

Vorhandene systematische Übersichtsarbeiten, die präventive Maßnahmen untersuchten, fokussieren sich auf Interventionen wie das Verteilen von Broschüren, das Anschauen von Informationsvideos oder das praktische Üben der Selbstuntersuchung. Diese Interventionen wurden in prospektiven, randomisierten und nicht-randomisierten Studien bei jungen Männern getestet. Die Studien zeigen, dass die Aufmerksamkeit, das Wissen und die Haltung gegenüber der Selbstuntersuchung positiv beeinflusst werden können [de Souza et al. 2011; Rovito et al. 2015; Saab et al. 2016].

5. Pathologische Klassifikation

5.1. WHO-Klassifikation 2016

| 5.1. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|---|
| EK | Die histopathologische Beurteilung der KZT soll auf Grundlage der WHO Klassifikation von 2016 erfolgen. |
| | Konsensstärke 100 % |

Für den KZT wird die Klassifikation der WHO 2016 zugrunde gelegt [Moch et al. 2016]. Die folgende Tabelle gibt die englische Bezeichnung der Originalklassifikation der WHO wieder. Die Übersetzung der Klassifikation aus dem Englischen wurde den Publikationen von Mikuz [Mikuz 2017] und Lorch et al. [Lorch et al. 2016] entnommen.

Tabelle 9: WHO-Klassifikation

| WHO Klassifikation 2016 von Moch et al. 2016 | ICD-O [DIMDI 2013] | Deutsche Übersetzung der WHO Klassifikation 2016 nach Mikuz 2017 und Lorch et al. 2016 |
|---|--------------------|--|
| Germ cell tumours derived from germ cell neoplasia in situ | | KZT, die aus einer Keimzellneoplasie in situ hervorgehen |
| <i>Non-invasive germ cell neoplasia</i> | | <i>Nichtinvasive KZT</i> |
| Germ cell neoplasia in situ | 9064/2 | Keimzellneoplasie in situ |
| Specific forms of intratubular germ cell neoplasia | | Spezifische Formen von intratubulären Keimzellneoplasien |
| <i>Tumours of a single histological type (pure forms)</i> | | <i>Tumoren von einem histologischen Typ (reine Formen)</i> |
| Seminoma | 9061/3 | Seminom |
| Seminoma with syncytiotrophoblast cells | | Seminom mit syncytiotrophoblastären Riesenzellen |
| <i>Non-seminomatous germ cell tumours</i> | | <i>Nichtseminomatöse KZT</i> |
| Embryonal carcinoma | 9070/3 | Embryonales Karzinom |
| Yolk sac tumour, postpubertal-type | 9071/3 | Dottersacktumor vom postpubertären Typ |
| Trophoblastic tumours | | Trophoblastische Tumoren |
| Choriocarcinoma | 9100/3 | Chorionkarzinom |
| Non-choriocarcinomatous trophoblastic tumours | | Nichtchorionkarzinomatöse trophoblastische Tumoren |
| Placental site trophoblastic tumour | 9104/1 | Trophoblastischer Plazentatumor |
| Epithelioid trophoblastic tumour | 9105/3 | Epithelioider trophoblastischer Tumor |
| Cystic trophoblastic tumour | | Zystischer trophoblastischer Tumor |
| Teratoma, postpubertal-type | 9080/3 | Teratom vom postpubertären Typ |

| | | |
|---|---------------|--|
| Teratoma with somatic-type malignancy | 9084/3 | Teratom mit Entwicklung somatischer Neoplasien |
| <i>Non-seminomatous germ cell tumours of more than one histological type</i> | | <i>Nichtseminomatöse KZT von mehr als einem histologischen Typ</i> |
| Mixed germ cell tumours | 9085/3 | Keimzellmischtumoren |
| <i>Germ cell tumours of unknown type</i> | | <i>KZT vom unbekannten Typ</i> |
| Regressed germ cell tumours | 9080/1 | Zurückgebildete Keimzelltumoren |
| Germ cell tumours unrelated to germ cell neoplasia in situ | | KZT, die nicht aus einer Keimzellneoplasie in situ hervorgehen |
| Spermatocytic tumour | 9063/3 | Spermatozytischer Tumor |
| Teratoma, prepubertal-type | 9084/0 | Teratom vom präpubertären Typ |
| Dermoid cyst | | Dermoidzyste |
| Epidermoid cyst | | Epidermoidzyste |
| Well-differentiated neuroendocrine tu- mour (monodermal teratoma) | 8240/3 | Hochdifferenzierter neuroendokriner Tu- mor (monodermale Teratom) |
| Mixed teratoma and yolk sac tumour, pre- pubertal-type | 9085/3 | Mischtumor: Teratom mit Dottersacktumor vom präpubertären Typ |
| Yolk sac tumour, prepubertal-type | 9071/3 | Dottersacktumor vom präpubertären Typ |
| Sex cord-stromal tumours | | Keimstrang-/Stroma-Tumoren |
| <i>Pure tumours</i> | | <i>Reine Tumore</i> |
| Leydig cell tumour | 8650/1 | Leydigzelltumor |
| Malignant Leydig cell tumour | 8650/3 | Maligner Leydigzelltumor |
| Sertoli cell tumour | 8640/1 | Sertolizelltumor |
| Malignant Sertoli cell tumour | 8640/3 | Maligner Sertolizelltumor |
| Large cell calcifying Sertoli cell tumour | 8642/1 | Großzelliger kalzifizierender Sertolizelltu- mor |
| Intratubular large cell hyalinizing Sertoli cell neoplasia | 8643/1 | Intratubuläre großzellige hyalinisierende Sertolizell-Neoplasie |
| Granulosa cell tumour | | Granulosazelltumor |
| Adult granulosa cell tumour | 8620/1 | Adulter Granulosazelltumor |
| Juvenile granulosa cell tumour | 8622/1 | Juveniler Granulosazelltumor |
| Tumours in the fibroma-thecoma group | 8600/0 | Tumoren der Fibrom-Thekom-Gruppe |
| <i>Mixed and unclassified sex cord-stromal tu- mours</i> | | <i>Gemischte und unklassifizierte Stromatumo- ren</i> |
| Mixed sex cord-stromal tumour | 8592/1 | Gemischte Stromatumoren |
| Unclassified sex cord-stromal tumour | 8591/1 | Unklassifizierte Stromatumoren |
| Tumour containing both germ cell and sex cord-stromal elements | | Tumoren, die Keimzellen und Keimstrangan- teile enthalten |
| Gonadoblastoma | 9073/1 | Gonadoblastome |

6. Diagnostik, Stadien und Klassifikationssysteme

6.1. Diagnostik

Hinweis: In diesem Kapitel wird zwischen Primärdiagnostik und Ausbreitungsdiagnostik unterschieden. Unter Primärdiagnostik verstehen die Autoren Untersuchungen, die zur Diagnosefindung eines KZT beitragen können. Die Ausbreitungsdiagnostik hingegen bezeichnet Untersuchungen, die eine Metastasierung bei bereits gesicherter oder hochwahrscheinlicher Diagnose eines KZT erkennen soll.

6.1.1. Symptome und klinische Untersuchung

Symptome

Der KZT ist meistens ein einseitiger Befund, er betrifft den rechten Hoden etwa gleich häufig wie den linken und kommt in circa 1% der Fälle synchron in beiden Hoden vor [Germa-Lluch et al. 2002]. Er wird in etwa 90% der Fälle als Größenzunahme des betroffenen Hodens klinisch auffällig [Germa-Lluch et al. 2002], in seltenen Fällen auch als Verkleinerung des Hodens [SIGN 2011]. Ein KZT kann durch die Selbstuntersuchung des Patienten, durch die Palpationsuntersuchung des Hodens beim Arzt oder als Zufallsbefund während einer Skrotalsonographie erstmals auffallen. In Fallserien werden in 26-50% der Fälle Schmerzen im betroffenen Hoden beschrieben sowie in 5-19% der Fälle Symptome einer Metastasierung [Moul 2007]. Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen können zu Rücken-/Flankenschmerzen, mediastinale Lymphknotenmetastasen zu Husten oder Schluckbeschwerden, Lungenmetastasen zu Hämoptysen oder Atembeschwerden und Hirnmetastasen zu neurologischen Ausfällen führen. Eine ein- oder beidseitige Gynäkomastie oder ein Spannungsgefühl in der Brust als Ausdruck einer durch den KZT hervorgerufenen hormonellen Dysregulation (z.B. durch eine Beta-hCG-Erhöhung) werden in circa 1-5% der Fälle beschrieben [Moul 2007].

Klinische Untersuchung

Zur klinischen Untersuchung gehört neben der visuellen Einschätzung die Palpation der Hoden in bimanueller Technik, um Raumforderungen und Verhärtungen zu erfassen. Die klinische Untersuchung schließt die Palpation der supraklavikulären Lymphknoten, der Brustdrüsen, des Abdomens und der inguinalen Lymphknoten (zur Abklärung einer atypischen Lymphknotenmetastasierung) ein. Bei Verdacht auf Vorliegen eines KZT sind neben der klinischen Untersuchung weitere diagnostische Verfahren (siehe Kapitel [6 Diagnostik, Stadien und Klassifikationssysteme](#)) obligat.

6.1.2. Bildgebende Verfahren im Rahmen der lokalen Diagnostik und/oder der Ausbreitungsdiagnostik

| | |
|-------------------------------|--|
| 6.1. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei klinischem Verdacht auf einen KZT sollen umgehend eine körperliche Untersuchung sowie eine beidseitige Hodensonographie mit mind. 7,5 MHZ Schallkopf erfolgen. |
| | Konsensstärke 100% |
| 6.2. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Männer mit neu diagnostiziertem KZT sollen zur Ausbreitungsdiagnostik eine kontrastmittelgestützte CT von Abdomen/Becken und Thorax erhalten. |
| Level of Evidence 5 | Quellen: [KCE 2010; SIGN 2011] |
| | Konsensstärke 100% |
| 6.3. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Die MRT des Abdomens/Beckens soll bei Männern mit neu diagnostiziertem KZT anstelle der CT bei Kontraindikationen gegen die Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel, wie Allergie, eingeschränkter Nierenfunktion oder Schilddrüsenfunktionsstörungen eingesetzt werden. |
| B | Zudem sollte bei den genannten Kontraindikationen eine CT des Thorax ohne Kontrastmittel zur Abklärung einer pulmonalen Beteiligung erfolgen. |
| Level of Evidence 5 | Quellen: [KCE 2010] |
| | Konsensstärke 100% |
| 6.4. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten der schlechte Prognose-Gruppe nach IGCCCG sowie bei Patienten mit exzessiver Beta-hCG-Wert-Erhöhung, multiplen pulmonalen Metastasen oder neurologischen Symptomen sollte die Ausbreitungsdiagnostik um eine MRT des Schädelns ergänzt werden. |
| Level of Evidence 5 | Quellen: [EAU 2018b] |
| | Konsensstärke 100% |

| 6.5. | | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|-----------------------------------|
| Empfehlungsgrad A | Die FDG-PET/CT soll in der primären Ausbreitungsdiagnostik nicht routinemäßig eingesetzt werden. | |
| Level of Evidence 1a | Quellen: [Zhao et al. 2014] | |
| | Konsensstärke 100% | |
| 6.6./8.65. | | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad 0 | Die FDG-PET/CT kann bei Seminom-Patienten, die nach abgeschlossener Therapie bei normalen oder normalisierten Serumtumormarkern Residualtumoren mit einem Durchmesser größer als 3 cm aufweisen, eingesetzt werden. | |
| EK | Die CT im Rahmen der FDG-PET/CT Untersuchung sollte vorzugsweise als Kontrastmittel-CT durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 1a | Quellen: [Zhao et al. 2014] | |
| | Konsensstärke 100% | |
| 6.7./8.66. | | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Der Zeitpunkt der FDG-PET/CT zur Beurteilung von Serumtumormarker-negativen Residualtumoren bei Patienten mit einem Seminom soll frühestens sechs Wochen nach dem Ende des letzten Zyklus der Chemotherapie liegen. | |
| | Konsensstärke 96% | |
| 6.8. | | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Die FDG-PET/CT soll bei Patienten mit einem nichtseminomatösen KZT nicht zum Einsatz kommen. | |
| | Konsensstärke 88% | |

Sonographie

Hodensonographie (lokale Diagnostik)

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines KZT wird die Sonographie des Hodens zur Abklärung eines Befundes durchgeführt. Die Sonographie-Untersuchung ist eine kostengünstige nicht-invasive Untersuchungsmethode und wird auch bei klinisch offensichtlichen KZT empfohlen. Eine beidseitige Untersuchung wird empfohlen [KCE 2010]. Die Sonographie wird mit einem planaren Schallkopf (mindestens 7,5 MHz) durchgeführt. Die

Sonographie-Untersuchung hat eine gute Sensitivität von 90-100% und eine mäßige Spezifität von 44-99% für die Diagnosestellung eines gonadalen KZT [EAU 2018b; KCE 2010]. Die Anwendung der Sonographie erlaubt eine sichere Differenzierung zwischen extra- und intratestikulären Raumforderungen [Behre et al. 1995]; [EAU 2018b]. Die meisten KZT fallen sonographisch durch eine umschriebene Störung des ansonsten homogen zur Darstellung kommenden Reflexmusters des Hodenparenchyms auf. Unsicherheiten können sich bei großen, den gesamten Hoden durchsetzenden Tumoren mit einem homogenen sonographischen Bild ergeben. Im seltenen Fall eines sogenannten „Burned-out-Tumors“ oder „ausgebrannten Tumors“ führt die Sonographie nicht immer zur Diagnosestellung und es lassen sich gegebenenfalls im betroffenen Hoden sonographisch nur Veränderungen in Form kleiner umschriebener Mikrokalzifizierungen nachweisen [El Sanharawi et al. 2016]. Die Sonographie des kontralateralen Hodens wird empfohlen, um das Vorliegen eines bilateralen gonadalen KZT (in ca. 1% der Fälle); [Akdogan et al. 2007; Campobasso et al. 2017; Coogan et al. 1998] oder eine Mikrolithiasis zu erkennen. Die Mikrolithiasis testis weist eine Assoziation mit einer GCNIS des Hodens auf [Winter et al. 2016].

Abdomensonographie (lokale Diagnostik und Ausbreitungsdiagnostik)

Sonographie-Untersuchungen des Abdomens und des Beckens zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen oder Organmetastasen liefern aufgrund der Abhängigkeit vom Untersucher weniger zuverlässige Ergebnisse im Vergleich zur CT oder MRT und sind daher als alleinige Untersuchung zur Ausbreitungsdiagnostik nicht geeignet [Yacoub et al. 2016]. Mit der Abdomensonographie können insbesondere im Rahmen der Erstdiagnostik orientierende Befunde und Sekundärfolgen der Erkrankung, wie z.B. eine Harnstauungsniere, diagnostiziert werden.

Röntgen (Ausbreitungsdiagnostik)

Die Bedeutung der Thorax-Röntgen-Untersuchung ist vor allem orientierend zur Identifizierung von Lungenmetastasen. In der primären Ausbreitungsdiagnostik der KZT erreicht sie eine geringe Sensitivität, weshalb die Thorax-CT hier obligat ist [NCCN 2018b].

Computertomographie (Ausbreitungsdiagnostik)

Die CT erlaubt eine Beurteilung der retroperitonealen und mediastinalen Lymphknoten sowie anderer potentiell von einer Metastasierung betroffener Organe wie zum Beispiel Lunge und Leber. In der Thoraxbildgebung zeigt die Thorax-CT in bis zu 10% der Fälle kleine subpleurale Knoten, die übersichtsradiographisch (im Thorax-Röntgen) nicht sichtbar sind [See et al. 1993]. Pathologisch vergrößerte supraclavikuläre Lymphknoten werden in der Thorax-CT nicht regelmäßig erfasst, weshalb bei klinischem Verdacht eine Erweiterung des Untersuchungsfeldes nach kranial erforderlich ist. Für die Bildgebung des Abdomens hängt die diagnostische Genauigkeit von der Größe und Ausprägung der Läsionen ab. Die mit Einzeilen-CT-Geräten erhobenen Sensitivitätswerte reichen von 65-96% [EAU 2018b; Yacoub et al. 2016], die Spezifitätswerte von 81-100%. Die CT liefert wiederholbare Ergebnisse und hat eine gute Bildqualität im Bereich der retroperitonealen und mediastinalen Lymphknoten. Bei sehr schlanken jungen Männern ist die Abgrenzbarkeit der Lymphknoten zur Umgebung erschwert. Der Schwellenwert für einen pathologisch zu bewertenden Lymphknoten wird kontrovers diskutiert. Die beste Spezifität ergibt sich ab einem Kurzachsendurchmesser von ≥ 10 mm, was jedoch mit einer geringen Sensitivität einhergeht. Für die Einteilung des N-Staging wird der größte axiale Durchmesser berücksichtigt [Coursey Moreno et al. 2015].

MRT (lokale Diagnostik und Ausbreitungsdiagnostik)

In der präoperativen lokalen Diagnostik ist eine MRT des Hodens nur in Einzelfällen der Sonographie überlegen. Wenn die Sonographie einen unklaren Befund ergeben hat, kann z.B. in der Abgrenzung zu testikulären Lymphomabsiedlungen, benignen Läsionen oder traumatischen Veränderungen eine MRT ergänzende Hinweise liefern [Yacoub et al. 2016].

Die MRT liefert in der Bildgebung des Abdomens im Vergleich zur CT hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit vergleichbare Ergebnisse mit dem Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung [Ellis et al. 1984; Sohaib et al. 2009]. Sie kann auch bei Kontraindikationen gegen die Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel, wie Allergie, eingeschränkter Nierenfunktion oder Schilddrüsenfunktionsstörungen eingesetzt werden [KCE 2010]. Ihre Nachteile liegen jedoch in der im Vergleich zur CT längeren Untersuchungszeit, der geringeren Verfügbarkeit sowie in den höheren Kosten. Der Einsatz der MRT in der primären Ausbreitungsdiagnostik wird deshalb nicht routinemäßig empfohlen. In der Bildgebung des Thorax hat die MRT bisher noch keinen Stellenwert in der Behandlungsroutine. Eine kontrastmittelgestützte Schädel-MRT wird von internationalen Leitlinien bei Patienten der schlechten Prognose-Gruppe nach IGCCCG sowie bei Patienten mit exzessiver Beta-hCG-Wert-Erhöhung oder multiplen pulmonalen Metastasen oder bei Patienten mit neurologischen Symptomen empfohlen [EAU 2018b; Yacoub et al. 2016].

Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET/CT) (Ausbreitungsdiagnostik)

Es gibt nur eine geringe Evidenz für den Einsatz der FDG-PET/CT zur primären Ausbreitungsdiagnostik [Poon 2016; Wild et al. 2015]. Die Metaanalyse von Zhao et al. (16 Primärstudien) zeigt zwar eine diagnostische Genauigkeit des FDG-PET/CT von 0,75 (95% KI 0,70-0,80) (Sensitivität) und 0,87 (95% KI 0,84-0,89) (Spezifität) zur korrekten Ausbreitungsdiagnostik eines KZT im Vergleich zur histopathologischen Untersuchung, jedoch bewerten die Autoren die PET-Diagnostik eher als ergänzendes Verfahren zur CT und MRT aufgrund der hohen Zahl an falsch-positiven Befunden [Zhao et al. 2014]. Die PET-Untersuchung hat eine besondere Wertigkeit in der Beurteilung der Resttumorerkrankung bei Seminomen nach Chemotherapie (siehe Kapitel [8.6 Restaging und Therapie der Residualtumorerkrankung](#)) Restaging und Therapie der Residualtumorerkrankung).

6.1.3. Serumtumormarker (Primär- und Ausbreitungsdiagnostik)

| | |
|-----------|--|
| 6.9. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei Patienten mit Verdacht auf einen KZT sollen vor der Ablatio testis die Serumtumormarker AFP, Beta-hCG und LDH bestimmt werden. |
| | Konsensstärke 100% |
| 6.10. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Postoperativ sollen bei Patienten mit präoperativ erhöhten Werten die Serumtumormarker AFP, Beta-hCG und LDH alle 5-7 Tage bis zum Erreichen des Normalwertes/des jeweiligen Nadirs beziehungsweise bis zum Serumtumormarkeranstieg kontrolliert werden. |
| | Konsensstärke 100% |

Die Serumtumormarker AFP, Beta-hCG und LDH werden in der Primärdiagnostik (vor einer Ablatio testis) sowie bei präoperativ erhöhten Werten am ersten postoperativen Tag, danach alle fünf bis sieben Tage bis zum Erreichen des Serumtumormarkernadirs zur Festlegung des S-Stadiums bestimmt [Alberta-Health-Services 2016; EAU 2018b; NCCN 2018b]. Der postoperative Nadir der Serumtumormarker (und nicht die Höhe der präoperativ bestimmten Serumtumormarkerspiegel) werden für die UICC-Stadieneinteilung sowie bei metastasierten Tumoren für die IGCCCG-Klassifikation verwendet (siehe Kapitel [6.3 Ausbreitungsdiagnostik und Stadieneinteilung](#)).

Eine Besonderheit stellt das Stadium cSIS dar, welches durch eine persistierende Erhöhung der postoperativ bestimmten Serumtumormarker bei unauffälligem kontralateralen Hoden und gleichzeitigem Fehlen von radiologischen Befunden einer Metastasierung gekennzeichnet ist. Dieses Stadium nimmt eine Sonderstellung in der Therapie der KZT ein (siehe Kapitel [8.5.1 Stadium I mit erhöhten Serumtumormarkern \(cSIS\)](#)).

Bei etwa jedem zweiten Patienten mit einem KZT sind präoperativ die Serumtumormarker erhöht [EAU 2018b; Germa-Lluch et al. 2002]. Eine AFP-Werterhöhung wird bei Patienten mit nichtseminomatösem KZT in 40-60% der Fälle nachgewiesen. Erhöhte Beta-hCG-Werte treten bei Patienten mit nichtseminomatösem KZT in 40-60% der Fälle und bei Patienten mit Seminomen in 10-25% der Fälle auf. Eine sehr starke Beta-hCG-Erhöhung weist auf das Vorliegen eines (metastasierten) Chorionkarzinoms hin. Chorionkarzinome produzieren nahezu ausnahmslos Beta-hCG. Bei reinen Seminomen und bei reinen Chorionkarzinomen werden erhöhte AFP-Werte nicht nachgewiesen [Yacoub et al. 2016].

Die im Serum bestimmte Lactatdehydrogenase (LDH) ist ein für KZT unspezifischer Marker, die Höhe der LDH korreliert jedoch mit dem Tumorvolumen bzw. der Proliferation und ist Teil der IGCCCG-Klassifikation metastasierter KZT (siehe Kapitel [6.3.1 Stadieneinteilung](#)). Die LDH ist bei ca. 80% der Patienten im metastasierten fortgeschrittenen Stadium erhöht.

Bei leichtgradiger AFP-Werterhöhung kommen differentialdiagnostisch auch eine Freisetzung von AFP aus der Leber, z.B. durch benigne oder maligne Lebererkrankungen, Biotineinnahme und Kreuzantikörper in Frage. Leichte Erhöhungen des Beta-hCG-Wertes können durch regelmäßigen Cannabiskonsum oder das Vorliegen eines Hypogonadismus verursacht werden [Takizawa et al. 2018].

Ein weiterer neuer Serumtumormarker ist die MicroRNA miR-371a-3p, welcher sich noch in der klinischen Erprobung befindet. Die Sensitivität der miR-371a-3p für die Diagnose eines Keimzelltumors lag in einer prospektiven Studie bei 88,7% [Dieckmann et al. 2017]. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass die miR-371a-3p sensitiver und spezifischer sein könnte als die klassischen Serumtumormarker. Die miR-371a-3p Werte korrelieren nach ersten Ergebnissen mit der Tumorlast und mit dem Therapieergebnis, eignen sich jedoch nicht für die Detektion von reinen Teratomen oder einer reinen GCNIS [Dieckmann et al. 2017; Radtke et al. 2017]. Vor einer möglichen Implementierung des Markers in die Routinediagnostik bleiben dessen Validierung in der AUO-Studie Nr. AH 14/15 und die kommerzielle Verfügbarkeit abzuwarten [Dieckmann et al. 2017].

6.1.4. Operative Diagnostik/inguinale Exploration des Hodens (inkl. Organerhalt)

| 6.11. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Bei Verdacht auf einen KZT sollen eine inguinale Hodenfreilegung und bei Nachweis eines malignen Tumors eine Ablatio testis erfolgen. |
| Level of Evidence 5 | Quellen: [EAU 2018b; ESMO 2013] |
| | Konsensstärke 95,8% |

| 6.12. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Bei Vorliegen eines gesunden kontralateralen Hodens soll keine organerhaltende Exzision bei Vorliegen eines malignen KZT (mit Ausnahme eines Teratoms ohne begleitende GCNIS) durchgeführt werden. |
| | Konsensstärke 100% |

| 6.13. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|---|
| EK | Bei Patienten mit bilateralem KZT, Tumor im Einzelhoden, Stromatumoren oder anderen benignen Tumoren (Epidermoidzyste, monodermale Teratom) soll eine organerhaltende Tumorexzision in Betracht gezogen werden. |
| | Konsensstärke 100% |

Bei Verdacht auf einen KZT erfolgt die (inguinale) operative Freilegung des Hodens. Bezuglich der korrekten operativen Vorgehensweise existiert keine hinreichende Evidenz bezüglich einzelner notwendiger oder prognoseverändernder Operationsschritte. Der Eingriff erfolgt somit nach der gängigen chirurgischen Praxis. Liegt klinisch keine eindeutig maligne Raumforderung des Hodens vor, erfolgen im Rahmen der operativen Hodenfreilegung eine diagnostische Tumoriopsie des Hodens oder bei kleinen Befunden eine komplette Enukleation mit intraoperativer histologischer Schnellschnittuntersuchung. Bei Bestätigung der Diagnose eines malignen KZT erfolgt die Entfernung des Hodens und seiner Anhangsgebilde einschließlich des Samenstrangs (inguinale Ablatio testis) [EAU 2018b]. Falls der Patient im Rahmen der präoperativen Beratung für den Fall einer Ablatio testis ein Hodenimplantat wünscht, wird diese über den operativen Zugangsweg im Skrotum platziert und fixiert.

Die Ablatio testis sollte in den meisten Fällen der erste therapeutische Schritt nach Diagnose eines KZT auch im metastasierten Stadium sein. Nur im seltenen Fall bei Vorliegen einer ausgedehnten und lebensbedrohlichen Metastasierung wird noch vor einer Operation mit einer systemischen Chemotherapie begonnen. Eine Ablatio testis wird dann nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie beziehungsweise in Kombination mit der Resektion von Residualtumoren im Abdomen oder Thorax durchgeführt [EAU

2018b]. Bereits vor der primären Hodenoperation, jedoch spätestens vor Einleitung einer Chemotherapie, sind die Empfehlungen zur Fertilitätssicherung zu beachten (siehe Kapitel [6.2 Fertilität und Kryokonservierung von Spermien](#)).

6.1.4.1. Organerhaltende Tumorresektion beim Keimzelltumor

| 6.14. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Zur Eradikation der GCNIS nach organerhaltender Therapie bei Einzelhoden soll eine adjuvante Bestrahlung des betroffenen Hodens mit 18-20 Gy erfolgen. Da das Auftreten eines manifesten KZT einige Jahre dauern kann, soll bei Kinderwunsch des Patienten eine regelmäßige sonographische Kontrolle besprochen werden. |
| | Konsensstärke 95,8% |

| 6.15. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Ablatio testis ein erhöhtes Risiko für eine GCNIS im kontralateralen Hoden haben, soll nach Aufklärung eine kontralaterale Biopsie durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Dieckmann et al. 2007] |
| | Konsensstärke 78,2% |

Patienten mit bilateralem KZT, Tumor im Einzelhoden, Stromatumoren oder anderen (benignen) KZT (Epidermoidzyste, monodermale Teratom) kommen für eine organerhaltende Tumorexzision in Betracht (siehe Kapitel [10.6 Andere nicht-germinale Hodentumore](#)).

Nicht tastbare Läsionen mit negativen Serumtumormarkern sind zu mehr als 80% benigne [EAU 2018b; Giannarini et al. 2010]. Bei diesen Befundkonstellationen und/oder negativen Serumtumormarkern ist eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik erforderlich. Bei der Exzision des Tumors sind Biopsien des Tumorbettes zur Abklärung einer möglichen begleitenden GCNIS [EAU 2018b; Giannarini et al. 2010] nötig. Bei Nachweis eines Malignoms und unauffälligem kontralateralen Hoden wird eine Ablatio testis durchgeführt [EAU 2018b], gegebenenfalls ist dies bei inkonklusiver Schnellschnittdiagnostik erst nach Erhalt des endgültigen histopathologischen Befundes möglich.

Da in > 80% der Fälle bei malignen KZT eine begleitende GCNIS vorliegt, soll eine adjuvante lokale Strahlentherapie des Hodens mit vorzugsweise 18-20 Gy in zehn Einzelfraktionen durchgeführt werden. Diese führt zur permanenten Azoospermie bzw. Infertilität und zu einer möglichen Leydigzellinsuffizienz [Petersen et al. 2002; Sedlmayer et al. 2001a]. Eine verzögerte Durchführung der Therapie (Strahlentherapie oder sekundäre Ablatio testis) bei aktuellem Kinderwunsch, erhaltener Spermatogenese und guter Compliance des Patienten ist möglich [Dieckmann et al. 2013a; Heidenreich et al. 2001], erhöht aber langfristig das Risiko für das Auftreten eines lokalen Rezidivs. Daten zur Therapiesicherheit einer verzögert durchgeföhrten Strahlentherapie liegen nicht vor.

Patienten mit organerhaltender Tumorresektion und anschließender Strahlentherapie des Resthodens mit mindestens 18 Gy haben kein höheres Risiko für Lymphknoten- oder Fernmetastasen im weiteren Krankheitsverlauf im Vergleich zu Patienten, bei denen eine Ablatio testis durchgeführt wurde. Dies geht aus einer systematischen Übersichtsarbeit hervor [Giannarini et al. 2010]. Sie schloss eine Fallserie von 101 Patienten mit Seminom oder nichtseminomatösen KZT ein, welche einer organerhaltende Tumorresektion und bei Nachweis einer GCNIS eine adjuvante Strahlentherapie erhalten hatten [Heidenreich et al. 2001]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten lag das krankheitsspezifische Überleben bei 99%; sechs von 101 Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv, von denen jedoch wiederum vier Patienten die adjuvante Radiotherapie abgelehnt hatten.

Kontralaterale Biopsie

Eine kontralaterale Biopsie zur Detektion einer GCNIS (die in 9% der Patienten diagnostiziert werden kann) soll bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für einen KZT im kontralateralen Hoden haben, durchgeführt werden. Die Definition dieser Patientengruppe fällt in verschiedenen internationalen Leitlinien unterschiedlich aus. Als Risikofaktoren werden das Alter (< 30 Jahre), ein volumenverminderter (< 12 ml) kontralateraler Hoden, ein Kryptorchismus in der Vorgeschichte sowie eine Spermatogenesestörung mit einem Johnson Score von 1-3 beschrieben [EAU 2018b; SIGN 2011]. Die Biopsie wird als Doppelbiopsie des Hodens durchgeführt, um die größte diagnostische Sicherheit zu erzielen (Detektionsrate > 99%) [Dieckmann et al. 2007; Kliesch et al. 2003]. Da eine GCNIS heute überwiegend immunhistochemisch nachgewiesen wird, ist eine Fixierung der GCNIS-Proben in Speziallösungen, wie der Bouinschen- oder Stieve-Lösung, in der Regel nicht mehr notwendig. Im Zweifelsfall sollte vorab eine Abstimmung mit der zuständigen Pathologie erfolgen, welche Fixierungsmethode für die spätere Aufarbeitung durch das jeweilige Institut am geeignetsten ist.

Testikuläre Mikrolithiasis und Biopsie

Bei Patienten mit einer Mikrolithiasis, die eine Infertilität aufweisen, eine vorangegangene Tumorerkrankung des Hodens, einen erstgradigen Verwandten mit bekanntem KZT, einen Maldescensus testis in der Vorgeschichte oder einen volumenreduzierten kontralateralen Hoden haben, kann eine Biopsie durchgeführt werden [Richenberg J et al. 2015; Tan et al. 2010]. Diese Patienten weisen ein stark erhöhtes Risiko für eine GCNIS auf.

6.1.5. Pathologische Untersuchung des Hodengewebes (inkl. GCNIS)

| 6.16. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit Mikrolithiasis im sonographischen Befund ohne weitere Risikofaktoren soll keine Hodenbiopsie durchgeführt werden. |
| 0 | Bei Patienten mit Mikrolithiasis mit zusätzlich einem der folgenden Parameter: Infertilität, vorangegangene Tumorerkrankung des Hodens, erstgradiger Verwandter mit KZT, anamnestisch Maldescensus testis oder Hodenatrophie mit sonographischem Hodenvolumen <12 ml, kann eine Hodenbiopsie empfohlen werden. |
| Level of Evidence 2a | Quellen: [Tan et al. 2010] |
| | Konsensstärke 100% |

| 6.17. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|---|
| EK | <p>Der pathohistologische Befundbericht des Hodenpräparates soll folgende Aussagen beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angabe von Seite, • Größe des Hodens, • maximale Tumorgröße (in 3 Dimensionen), • makroskopische Merkmale des Nebenhodens, • Samenstranges und der Tunica vaginalis, • Tumor im Absetzungsrand (ja/nein), • histologischer Typ mit Spezifizierung individueller Komponenten und prozentualer Bestimmung gemäß WHO 2016, • peritumorale venöse und/oder lymphatische Invasion (ja/nein), • Invasion der Tunica albuginea (ja/nein), • Tunica vaginalis (ja/nein), • Rete testis (ja/nein), • Weichgewebe des Hilus, • des Nebenhodens oder des Samenstranges (ja/nein), • Germ cell neoplasia in situ im nicht-tumorösen Parenchym (ja/nein), • pT Kategorie gemäß der TNM Klassifikation von 2017. |
| | Konsensstärke 96,9% |

Die pathologische Untersuchung sollte folgende Punkte berücksichtigen (modifiziert nach [EAU 2018b]):

Makroskopische Merkmale: Seite, Größe des Hodens, maximale Tumorgröße (in drei Dimensionen), Gewicht, makroskopische Merkmale des Nebenhodens, Samenstranges und der Tunica vaginalis.

Stichprobe: Ein 1 cm² großer Abschnitt für jeden cm des maximalen Tumordurchmessers, inkl. normales makroskopisches Parenchym (falls vorhanden), Tunica albuginea und Nebenhoden, mit der Auswahl von verdächtigen Gebieten.

- Mindestens einen proximalen (Absetzungsrand) und einen distalen Ausschnitt des Samenstranges plus jegliches verdächtiges Gebiet

- Mikroskopische Merkmale und Diagnose: Histologischer Typ mit Spezifizierung individueller Komponenten und prozentualer Bestimmung gemäß WHO 2016
- Lymphovaskuläre Invasion: ja/nein
- Perineuralscheideninvasion: ja/nein
- Invasion der Tunica albuginea, Tunica vaginalis, Rete testis (Angabe, ob pagetoid Ausbreitung oder Stromainvasion des Rete testis), des Nebenhodens, der Weichgewebe des Hilus oder des Samenstranges: ja/nein
- Germ cell neoplasia in situ (GCNIS) im nichttumorösen Parenchym: ja/nein
- pT Kategorie gemäß TNM 2017
- Immunhistochemische Untersuchungen: AFP und Beta-hCG
- empfohlene immunhistochemische Marker in diagnostischen Zweifelsfällen (Ulbright 2014):
 - bei Seminomen: Oct3/4, CD117, D2-40, CD30 (alternativ Podoplanin, SOX17, AE1/3, SOX2)
 - bei Embryonalen Karzinomen: OCT 3/4, CD117, CD30 (alternativ Podoplanin, SOX17, AE1/3, SOX2)
 - bei Dottersacktumoren: OCT3/4, Glycan-3, AFP, Beta-hCG, PLAP
 - bei spermatocytischen Tumoren: OCT3/4, Glycan-3, AFP, Beta-hCG, PLAP,
 - bei Chorionkarzinomen: OCT3/4, Glycan-3, AFP, Beta-hCG, PLAP
 - in GCNIS: PLAP, c-kit
 - andere empfohlene Marker: Chromogranin A (Cg A), Ki-67 (MIB-1).

Tabelle 10: Empfohlene Untersuchungen zur primären Stadiendiagnostik

| Test | Patienten |
|---|--|
| Körperliche Untersuchung | alle Patienten |
| Sonographie des Hodens (bilateral) | alle Patienten |
| Serumtumormarker: AFP Beta-hCG LDH | alle Patienten |
| Thorax-Abdomen-Becken-CT | alle Patienten |
| Schädel-MRT | Patienten mit Symptomen und bei Patienten der schlechten Prognose Gruppe nach IGCCCG oder Patienten mit multiplen Lungenmetastasen und/oder hohen Beta-hCG-Werten (> 5.000 IU/l) |
| Weitere Untersuchungen Fertilitätsuntersuchungen Testosteron LH FSH Spermienanalyse | Patienten mit nicht abgeschlossener Familienplanung bzw. aktivem oder späterem Kinderwunsch sowie zum Ausschluss / Nachweis eines Hypogonadismus |
| Mit allen Patienten soll vorzugsweise vor der primären Ablatio testis über das Kryokonservieren von Spermien gesprochen und gegebenenfalls eine Beratung bei einem Andrologen oder einem Kinderwunschzentrum vereinbart werden. | |

6.2. Fertilität und Kryokonservierung von Spermien

| | |
|-------------------------------|---|
| 6.18. | Konsensbasiertes Statement |
| EK | Die Therapie des KZT schädigt je nach Therapieregime und Ausgangssituation die Fertilität des Patienten in unterschiedlich hohem Ausmaß. |
| | Konsensstärke 95,8% |
| 6.19. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Bei Verdacht auf einen KZT soll vor Therapiebeginn dem Patienten (vor Ablatio testis, spätestens vor einer Chemo- oder Strahlentherapie) eine Kryokonservierung von Spermatozoen angeboten werden. |
| Level of Evidence 5 | Quellen: [DGGG et al. 2017; EAU 2018b] |
| | Konsensstärke 100% |
| 6.20. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einer Azoospermie zum Zeitpunkt der geplanten Kryokonservierung vor Therapie soll eine bilaterale testikuläre Spermienextraktion (TESE) (möglichst zeitgleich mit der Ablatio testis) angeboten werden. |
| Level of Evidence 5 | Quellen: [DGGG et al. 2017] |
| | Konsensstärke 100% |

Fertilität

Patienten mit einem KZT sind häufig bereits vor Therapiebeginn subfertil [Djaladat et al. 2014]. Die möglicherweise nachfolgenden Behandlungen, wie Chemotherapie, Strahlentherapie oder chirurgische Eingriffe, können die Fertilität weiter einschränken, wobei eine Erholung der Spermatogenese im Einzelfall nicht vorhergesagt werden kann.

Bei Vorliegen eines gonadalen KZT sind die Spermatogenesefähigkeit und damit die Fertilität in bis zu 3/4 der Patienten erheblich beeinträchtigt [Rives et al. 2012; Suzuki et al. 2015; van Casteren et al. 2010; Williams et al. 2009]. Eine uneingeschränkte Ejakulatqualität ist nur bei 25% der Patienten mit KZT bei Diagnosestellung dokumentiert und damit sehr viel seltener als bei anderen Malignomerkrankungen [van der Kaaij et al. 2009; Williams et al. 2009]. Eine Azoospermie wird bei 15% der KZT bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dokumentiert [Kliesch et al. 1996; Kliesch et al. 2009]. Eine vorbestehende Einschränkung der Samenqualität führt durch die anschließende KZT-Therapie fast immer zu einer dauerhaften Infertilität [Kliesch et al. 2003].

Die lokale Strahlentherapie nach einseitiger Ablatio testis und kontralateraler organerhaltender Tumorexzision beim bilateralen KZT oder bei kontralateraler GCNIS bei einseitigem invasiven KZT führen langfristig zum Fertilitätsverlust [Kliesch et al. 1997].

Das Ausmaß der Schädigung der Spermatogenesefähigkeit durch eine Chemotherapie hängt vom Alter der Patienten sowie von der Art, der Dosis und der Dauer der medikamentösen Therapie ab. Wenngleich auch nach zwei Zyklen PEB gute Erholungsraten der Samenzellbildung bei vorbestehender Normozoospermie beschrieben sind, ist eine sichere Voraussage aufgrund der Variabilität der Befunde nicht möglich. Nach Behandlung mit Carboplatin ist die Wahrscheinlichkeit für eine Erholung der Spermatogenesefähigkeit etwas höher, aber auch hier werden posttherapeutische Azoospermien beschrieben [Lampe et al. 1997].

Irreversibel wird die Spermatogenesefähigkeit geschädigt, wenn die Strahlentherapie eine Gesamtdosis von 2,5 Gy überschreitet. Dies ist bei einer Strahlentherapie wegen GCNIS eines Einzelhodens der Fall [Classen et al. 2003a; Classen et al. 2003b; Classen et al. 2003c; Dieckmann 2015; Zhang et al. 2006]. Eine Einzeldosis von > 6 Gy führt zur permanenten Azoospermie [Meistrich 2013]. Eine Erholung der Spermatogenese wird frühestens neun Monate nach Ende einer Strahlentherapie einsetzen, wenn maximal eine gonadale Dosis von 0,5-0,8 Gy erreicht wurde. Diese verlängert sich auf mindestens 14-26 Monate bei einer Dosis von etwa 1,7 Gy [Meistrich 2013; Silber 1997].

Zusätzlich kann die Fertilität durch operative Maßnahmen im Bereich des Retroperitoneums gefährdet werden: Bei der primären modifizierten retroperitonealen RLA bei Patienten mit nichtseminomatösem KZT im klinischen Stadium I zeigte sich in Studien bei 7% der operierten Patienten ein Verlust der antegraden Ejakulation [Heidenreich et al. 2003; Steiner et al. 2008]. Das Problem der retrograden oder der Anejakulation nimmt mit steigender Therapieintensität zu: Bis zu einem Drittel der Patienten sind bei der nervenschonenden RLA im metastasierten Stadium bzw. bei der postchemotherapeutischen RTR durch eine Schädigung des Nervus sympathetic von Ejakulationsstörungen betroffen [Heidenreich et al. 2009; Pettus et al. 2009]. Die radikale RLA führt nahezu ausnahmslos zum Verlust der antegraden Ejakulation.

Kryokonservierung von Spermien

Zur Kryokonservierung von Spermien sei generell auf die S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt in der Onkologie verwiesen [DGGG et al. 2017]. Patienten mit KZT soll vor der Primärtherapie (inguinale Hodenfreilegung bzw. Ablatio testis) eine Kryokonservierung angeboten werden [DGGG et al. 2017; Kliesch et al. 2009]. Bei Patienten mit KZT und einer Azoospermie oder einer fehlenden antegraden Ejakulationsfähigkeit vor Therapiebeginn kann die Kryokonservierung von Spermien aus dem Hoden mittels testikulärer Spermienextraktion (TESE) idealerweise in Kombination mit der Ablatio testis erfolgen. Eine multifokale oder mikrochirurgische TESE ist mit besseren Erfolgsaussichten verbunden als eine unilokuläre TESE [DGGG et al. 2017] [EAU 2018a].

6.3. Ausbreitungsdiagnostik und Stadieneinteilung

| | |
|-----------|--|
| 6.21. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Für die Bestimmung der anatomischen Ausbreitung des KZT soll die aktuelle TNM-Klassifikation verwendet werden. |
| | Konsensstärke 100% |

6.3.1. Stadieneinteilung

Nach Diagnose eines KZT erfolgt die Feststellung der anatomischen Ausbreitung mittels der TNM-Klassifikation von 2017 [Wittekind 2017]. Bei metastasierten KZT erfolgt eine Prognoseabschätzung mittels der IGCCCG-Klassifikation von 1997 [IGCCCG 1997]. Auf Basis der Werte der Serumtumormarker, der histologischen Untersuchung und bildgebenden Verfahren erfolgt die individuelle Stadienzuordnung des Patienten in das jeweilige Stadium der Klassifikationen.

TNM: Klinische Klassifikation [Wittekind 2017]

T – Primärtumor

Ausgenommen bei pTis und pT4, bei denen eine radikale Ablatio testis nicht notwendig für die Klassifikation ist, wird die Ausdehnung des Primärtumors nach radikaler Ablatio testis bestimmt (s. pT). Falls keine radikale Ablatio testis vorgenommen wurde, wird TX verschlüsselt.

N – Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats oder in (solitärem oder multiplen) Lymphknoten, jeweils nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
- N2 Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats oder in multiplen Lymphknoten, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- N3 Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

M – Fernmetastasen

- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen
 - M1a Nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastase(n)
 - M1b Andere Fernmetastase(n)

pTNM: Pathologische Klassifikation

pT – Primärtumor

- pTX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT0 Kein Anhalt für Primärtumor (z. B. histologische Narbe im Hodengewebe)

- pTis Keimzellneoplasie in situ (GCNIS)
- pT1 Tumor begrenzt auf Hoden (eingeschlossen Invasion des Rete testis), ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion
- pT2 Tumor begrenzt auf Hoden (eingeschlossen Invasion des Rete testis), mit Blut-/Lymphgefäßinvasion oder Tumor mit Invasion des hilären Weichgewebes, des Nebenhodens oder mit Penetration des Mesothels über der äußeren Oberfläche der Tunica albuginea mit Befall der Tunica vaginalis
- pT3 Tumor infiltriert Samenstrang (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)
- pT4 Tumor infiltriert Skrotum (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)

pN – Regionäre Lymphknoten

- pNX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN1 Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, oder fünf oder weniger positive Lymphknoten, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
- pN2 Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder mehr als fünf positive Lymphknoten, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder extranodale Tumorausbreitung
- pN3 Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pM – Fernmetastasen

- pM1 Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt

S – Serumtumormarker

- | | | | |
|-------|--|--|--|
| SX | Werte der Serumtumormarker nicht verfügbar oder entsprechende Untersuchungen nicht vorgenommen | | |
| S0 | Serumtumormarker innerhalb der normalen Grenzen | | |
| S1-S3 | Wenigstens einer der Serumtumormarker erhöht | | |

| | LDH | HCG [mIU/ml] | AFP [ng/ml] |
|----|---------------|------------------|-------------|
| S1 | <1,5 N und | < 5000 und | <1000 |
| S2 | 1,5-10 N oder | 5000-50.000 oder | 1000-10.000 |
| S3 | >10 N oder | >50.000 oder | >10.000 |

(N = obere Grenze des Normwertes für LDH)

Tabelle 11: Prognostische Gruppeneinteilung

| Stadien | | | | |
|----------------|-------------|---------|---------|---------|
| Stadium 0 | pTis | N0 | M0 | S0, SX |
| Stadium I | pT1-T4 | N0 | M0 | SX |
| Stadium IA | pT1 | N0 | M0 | S0 |
| Stadium IB | pT2-pT4 | N0 | M0 | S0 |
| Stadium IS | Jedes pT/TX | N0 | M0 | S1-3 |
| Stadium II | Jedes pT/TX | N1-N3 | M0 | SX |
| Stadium IIA | Jedes pT/TX | N1 | M0 | S0 |
| | Jedes pT/TX | N1 | M0 | S1 |
| Stadium IIB | Jedes pT/TX | N2 | M0 | S0 |
| | Jedes pT/TX | N2 | M0 | S1 |
| Stadium IIC | Jedes pT/TX | N3 | M0 | S0 |
| | Jedes pT/TX | N3 | M0 | S1 |
| Stadium III | Jedes pT/TX | Jedes N | M1, M1a | SX |
| Stadium IIIA | Jedes pT/TX | Jedes N | M1, M1a | S0, S1 |
| Stadium IIIB | Jedes pT/TX | N1-N3 | M0 | S2 |
| | Jedes pT/TX | Jedes N | M1, M1a | S2 |
| Stadium IIIC | Jedes pT/TX | N1-N3 | M0 | S3 |
| | Jedes pT/TX | Jedes N | M1, M1a | S3 |
| | Jedes pT/TX | Jedes N | M1b | Jedes S |

6.3.2. Prognostische Einteilung der metastasierenden Keimzelltumoren (IGCCCG)

Tabelle 12: Prognostische Einteilung der metastasierenden KZT (IGCCCG 1997)*

| Gruppe Gute Prognose | |
|---------------------------------------|--|
| Nichtseminomatöse KZT (56% der Fälle) | <p>Alle folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärtumor Hoden/ retro-peritoneal • Keine extrapulmonalen viszeralen Metastasen • AFP < 1,000 ng/ml • hCG < 5,000 IU/l (1,000 ng/mL) • LDH < 1.5 x ULN |
| Seminome (90% der Fälle) | <p>Alle folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede Primärtumorlokalisation • Keine extrapulmonalen viszeralen Metastasen • Normale AFP-Werte • Alle Beta-hCG-Werte • Alle LDH-Werte |
| Gruppe Intermediäre Prognose | |
| Nichtseminomatöse KZT (28% der Fälle) | <ul style="list-style-type: none"> • Primärtumor Hoden/ retroperitoneal • Keine extrapulmonalen viszeralen Metastasen <p>Eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AFP 1,000 - 10,000 ng/ml oder • Beta-hCG 5,000 - 50,000 IU/l oder • LDH 1.5 - 10 x ULN |
| Seminome (10% der Fälle) | <p>Alle der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • extrapulmonale viszerale Metastasen • Normale AFP-Werte • Alle Beta-hCG-Werte • Alle LDH-Werte |
| Gruppe Schlechte Prognose | |
| Nichtseminomatöse KZT (16% der Fälle) | <p>(Mindestens) eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primär mediastinal • extrapulmonale viszerale Metastasen • AFP > 10,000 ng/ml or • Beta-hCG > 50,000 IU/l (10,000 ng/ml) or • LDH > 10 x ULN |
| Seminome | Keine Einordnung in die schlechte Prognosegruppe |

* Für die Stadieneinteilung sind die unmittelbar vor Beginn der Chemotherapie (am gleichen Tag) bestimmten Serumtumormarker maßgeblich.

7. Prognose

7.1. Stadienabhängige Prognose

Die Vorhersage über den Krankheitsverlauf erfolgt anhand von Zuordnungen zu Prognosegruppen, die sich aus der Tumorphistologie, dem Tumorstadium und prognostischen Faktoren (siehe Kapitel [7.2 Prognostische Faktoren im Stadium I](#), Kapitel [6.3.2 Prognostische Einteilung der metastasierenden Keimzelltumoren \(IGCCCG\)](#)) ergeben.

| 7.1. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|---|
| Level of Evidence 2b | Die stadienunabhängige 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem KZT liegt in Deutschland für Seminome bei 97,9% und für nichtseminomatöse KZT bei 94,9%. |
| | Quellen: [Bertz et al. 2017] |
| | Konsensstärke 100% |

| 7.2. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|--|
| Level of Evidence 2b | Für Patienten mit einem KZT im Stadium I liegen die krebsspezifische 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit bei 99,7% sowie die 10-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei 95-99%. |
| | Quellen : [Kollmannsberger et al. 2015] |
| | Konsensstärke 96,6% |

| 7.3. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|--|
| Level of Evidence 2b | Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten liegen beim metastasierten KZT für Patienten der guten Prognosegruppe zwischen 86 und 95%, für Patienten der intermedien Prognosegruppe zwischen 72 und 85% und für Patienten der schlechten Prognosegruppe zwischen 48 und 64%. |
| | Quellen: [IGCCCG 1997; Kier et al. 2017] |
| | Konsensstärke 96,6% |

| 7.4. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|---|
| Level of Evidence 2b | Beim nichtseminomatösen KZT ist die lymphovaskuläre Invasion (LVI+) der einzige prospektiv multivariat validierte Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven bei Patienten im klinischen Stadium I. |
| 1b | Beim Seminom korreliert die Tumogröße positiv mit dem Auftreten von Rezidiven bei Patienten im klinischen Stadium I. Die diesbezüglichen Daten zur stromalen Rete testis-Infiltration sind uneinheitlich. Bei einer Tumogröße unter 4 cm und fehlender stromalen Rete testis-Infiltration ist das Rezidivrisiko minimal (< 5%). |
| | Quellen: [Albers et al. 2003; Daugaard et al. 2014; Dong et al. 2013; Howard et al. 2014; Li et al. 2015; Nicolai et al. 2010; Williams et al. 2011; Zengerling et al. 2017] |
| | Konsensstärke 95,6% |

| 7.5. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Die Einteilung der metastasierten KZT soll nach den Prognosekriterien der IGCCCG erfolgen. |
| | Konsensstärke 100% |

Die stadienunabhängige 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem KZT liegt nach den Daten des Robert Koch-Institutes in Deutschland für Seminome bei 97,9% und für nichtseminomatöse KZT bei 94,9% [Bertz et al. 2017].

7.1.1. Gesamt- und krebsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten

Für Patienten mit KZT im Stadium I wird ein krebsspezifisches 10-Jahres-Überleben von 99,7% sowie ein 10-Jahres-Gesamtüberleben von 95-99% beschrieben [Kollmannsberger et al. 2015].

Bei metastasierten Tumoren (Stadium \geq II) kann das 5-Jahres-Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Prognosegruppe nach der IGCCCG abgeschätzt werden ([Tabelle 11](#) in Kapitel [6.3.2 Prognostische Einteilung der metastasierenden Keimzelltumoren \(IGCCCG\)](#) [IGCCCG 1997]).

Gegenüber der Allgemeinbevölkerung zeigen Patienten mit einem KZT eine geringere relative Überlebenswahrscheinlichkeit von 81,8-95,2% nach zehn Jahren, 75,8-93,0% nach 20 Jahren und 62,4-89,4% nach 30 Jahren [Kvammen et al. 2016]. Neben der krebsbedingten Mortalität werden als Ursache hierfür vor allem Langzeittoxizitäten der Chemo- und Strahlentherapie vermutet (siehe Kapitel [12 Toxizität, Management der Toxizität und supportive Maßnahmen](#)).

7.2. Prognostische Faktoren im Stadium I

Sowohl bei Patienten mit einem Seminom als auch bei Patienten mit einem nichtseminomatösen KZT ist die Anwendung einer adjuvanten Therapie mit einem hohen Risiko der Übertherapie verbunden, da mehr als die Hälfte dieser Patienten auch ohne adjuvante Therapie rezidivfrei bleibt. Durch eine risikoadaptierte adjuvante Therapie soll dieses

Risiko gesenkt werden. Hierzu sind prognostische Faktoren für die Vorhersage eines Rezidivs von besonderer Bedeutung, anhand derer eine Stratifizierung des individuellen Rezidivrisikos ermöglicht werden soll.

Seminom Stadium I

Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit mit Evidenzlevel 2a fasst den Stand zu den prognostischen Faktoren beim Seminom im Stadium I unter Überwachung zusammen [Zengerling et al. 2017]: In dieser Arbeit war die Tumogröße in zehn der 14 eingeschlossenen Studien positiv mit dem Auftreten eines Rezidivs assoziiert. Ein eindeutiger Cut-off-Wert für die Tumogröße konnte nicht ermittelt werden. Die Anwendung wurde als kontinuierliche Variable empfohlen [Chung et al. 2015; Mortensen et al. 2014]. Die Effektgröße für das Auftreten eines Rezidivs lag in den einzelnen Studien bei einer HR von 1,33 (95% KI 1,14-1,56) bis 3,17 (95% KI 1,08-9,26). Die Rete testis-Infiltration war in vier von zwölf der eingeschlossenen Studien mit dem Auftreten eines Rezidivs assoziiert. Die Effektgrößen lagen bei einer HR von 1,18 (95% KI 0,92-1,51) bis 1,36 (95% KI 0,81-2,28). In einer weiteren aktuellen systematischen Übersichtsarbeit wurden die Tumogröße (dichotomisiert bei 4 cm) und die Rete testis-Invasion hinsichtlich ihrer Assoziation mit dem Auftreten eines Rezidivs untersucht [Boormans et al. 2017]. In dieser Arbeit ergab sich für beide prognostische Faktoren keine ausreichende Evidenz, sodass die Autoren ihren routinemäßigen klinischen Einsatz nicht empfehlen.

Weitere histopathologische oder klinische Parameter zeigten keine prognostische Aussagekraft [Zengerling et al. 2017]. Die immunhistochemische Expression der DNA-Methyltransferase 3B (DNMT3B) und der Core 2 N-acetylglucosaminyltransferase-1 (C2GnT-1) waren jeweils mit dem Auftreten eines Rezidivs assoziiert [Arai et al. 2012a; Hatakeyama et al. 2010]. Diese Ergebnisse wurden an relativ kleinen Patientengruppen ($n=70$ bzw. $n=43$) untersucht und bislang nicht prospektiv validiert.

Nichtseminomatöser Keimzelltumor im Stadium I

Für Patienten mit nichtseminomatösem KZT im Stadium I konnte die Invasion der Blut- oder Lymphgefäß im Primärtumorpräparat (lymphovaskuläre Invasion) als prognostischer Faktor für ein Rezidiv identifiziert werden [Albers et al. 2003]. Patienten mit lymphovaskulärer Invasion (LVI+) haben demnach ein Rezidivrisiko von 44,3%, bei Patienten ohne lymphovaskuläre Invasion (LVI-) beträgt das Rezidivrisiko 14,1% [Kollmannsberger et al. 2015]. Die lymphovaskuläre Invasion ist der wichtigste prognostische Faktor für eine risikoadaptierte Therapie beim nichtseminomatösen KZT im Stadium I (siehe Kapitel [8.4.2 Einteilung in Niedrig- und Hoch-Risikogruppe der nicht-seminomatösen Keimzelltumoren](#), [8.4.3 Risikoadaptierte Therapieoptionen beim nicht-seminomatösen Keimzelltumor cSI](#)). Als weitere prognostische Faktoren wurden eine Proliferationsrate im Primärtumorpräparat von > 70% und ein Anteil an embryonalem Karzinomgewebe > 50% beschrieben [Albers et al. 1996] [Albers et al. 2003].

Die aktuelle Literatur bestätigt die Bedeutung der Faktoren „lymphovaskuläre Invasion“ und „Anteil an embryonalem Karzinomgewebe“ [Daugaard et al. 2014; Dong et al. 2013; Howard et al. 2014; Li et al. 2015; Nicolai et al. 2010; Williams et al. 2011]. Darüber hinaus wurden weitere histopathologische und klinische Faktoren identifiziert ([siehe Übersicht der Prognosefaktoren zu nichtseminomatösen KZT Stadium I im Anhang](#)).

8. Primär- und Erstlinientherapie

8.1. Inguinale Freilegung

Bei einer Raumforderung des Hodens ist die operative inguinale Freilegung des Hodens sowohl Teil der Diagnostik als auch der Therapie. Sie erfolgt mit oder ohne schnell-schnittgesteuerte Sicherung der Dignität des Tumors als organerhaltende Entfernung des Tumors (Enukleation) oder vollständige Entfernung des Hodens (Ablatio testis) inklusive Samenstrang in Abhängigkeit vom Ausgangsbefund (siehe Kapitel [6.1.4 Operative Diagnostik/inguinale Exploration des Hodens \(inkl. Organerhalt\)](#)). Bei lebensbedrohlicher Erkrankung mit ausgeprägter Metastasierung kann die Ablatio testis auch im Verlauf erfolgen.

Eine Ausnahme vom inguinalen Zugangsweg stellen die seltenen Riesentumoren dar (so genannte „Giant tumors“) mit Tumorgrößen von über 10 cm. In diesen Fällen sollte primär ein inguino-skrotaler Zugang unter Mitnahme einer skrotalen Hautmanschette gewählt werden, da solche großvolumigen Tumoren nicht in der üblichen Technik exploriert werden und durch das inguino-skrotale Vorgehen primär unnötige Druckmanipulationen am Tumor vermieden werden können [Lo et al. 2001].

Es gibt keine Daten, die eine skrotale Ablatio testis als Ausschlusskriterium für eine Überwachungsstrategie rechtfertigen würden.

Eine Kryokonservierung von Spermien sollte vor dem ersten therapeutischen Schritt, in der Regel der Ablatio testis, durchgeführt werden (siehe Kapitel [6.2 Fertilität und Kryokonservierung von Spermien](#)).

Die Implantation eines Silikon-Implantates im Rahmen der Ablatio testis sollte mit dem Patienten besprochen und angeboten werden. Sie geht nicht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Die chirurgische Komplikationsrate liegt bei etwa 7% [Herrinton et al. 2003]. Die Zufriedenheitsraten (ermittelt mit strukturierten Patienteninterviews) liegen bei diesen Patienten weit über 80% [Dieckmann et al. 2015; Robinson et al. 2016]. Mehrere systematische Übersichtsarbeiten konnten keine gesicherte Evidenz für vermehrte systemische oder chronische Erkrankungen als Folge von Brust-Silikonimplantaten erbringen [Balk et al. 2016; Lipworth et al. 2004]. Zwar liegen keine gezielten Langzeituntersuchungen bei Patienten mit Testikular-Implantaten vor, jedoch erscheint aufgrund der identischen chemisch-technischen Beschaffenheit von Brust- und Testikular-Implantaten ein Analogieschluss gerechtfertigt.

8.2. Therapie der Keimzellneoplasie in situ (GCNIS)

| 8.1. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|--|
| Level of Evidence 2b | Bei GCNIS im Einzelhoden führt die lokale Strahlentherapie mit 18-20 Gy in über 95% der Fälle zu einer Eradikation der GCNIS-Zellen. |
| | Quellen: [Bang et al. 2009; Dieckmann et al. 2013a] |
| | Konsensstärke 95,5% |

| | |
|---------------------------------|---|
| 8.2. | Konsensbasiertes Statement |
| EK | Bei abwartender Beobachtung der GCNIS entwickelt sich in 50% der Fälle innerhalb von fünf Jahren ein invasiver KZT. |
| | Konsensstärke 95,5% |
| 8.3. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei einseitiger GCNIS und gesundem Gegenhoden sollen entweder die Ablatio testis oder die sonographische Kontrolle (aktive Überwachung) erfolgen. |
| | Konsensstärke 100% |
| 8.4. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei bilateraler GCNIS sollte eine Bestrahlung beider Hoden erfolgen. |
| | Konsensstärke 96,5% |
| 8.5. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad B | Nach adjuvanter Chemotherapie gehen über 50% der Fälle mit einer GCNIS in einen manifesten Tumor über. Es sollte eine zusätzliche Strahlentherapie durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Brabrand et al. 2012; Dieckmann et al. 2013a] |
| | Konsensstärke 95,8% |
| 8.6. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Die Strahlentherapie bei GCNIS führt zur Sterilität. Die Kryokonservierung von Spermien (aus dem Ejakulat oder bei Vorliegen einer Azoospermie mittels einer TESE) soll dem Patienten angeboten werden. |
| | Konsensstärke 96,5% |

| 8.7. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Nach lokaler Strahlentherapie mit 18-20 Gy kann in 30% der Fälle langfristig ein Hypogonadismus entstehen. Regelmäßige Kontrollen des Testosteronspiegels sollen durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Bang et al. 2009; Dieckmann et al. 2013a] |
| | Konsensstärke 96,5% |
| 8.8. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad B | Cisplatinhaltige Chemotherapie mit drei oder mehr Zyklen führt in 60-70% der Fälle zur Eradikation der GCNIS. Eine Kontrollbiopsie sollte vor einer Strahlentherapie oder, wenn das weitere Vorgehen von dem Ergebnis abhängig ist, frühestens zwei Jahre nach Chemotherapie erfolgen. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Brabrand et al. 2012; Dieckmann et al. 2013a] |
| | Konsensstärke 95,8% |

Allgemeine Vorbetrachtungen

Die histogenetische Vorstufe der testikulären KZT hat seit der Erstbeschreibung durch Skakkebaek 1972 eine große Vielzahl an Namen erhalten [Dieckmann et al. 1999; Skakkebaek 1972; Spiller et al. 2017]. Die Termini „Carcinoma in situ“ (CIS), „Testikuläre intraepitheliale Neoplasie“ (TIN) und „Intratubular germ cell neoplasia unspecified“ (IGCNU) wurden 2016 von der WHO durch den Begriff „Germ cell neoplasia in situ“ (GCNIS) abgelöst [Berney et al. 2016]. Ins Deutsche übersetzt lautet die Bezeichnung „Keimzellneoplasie in situ“. Die Diagnostik dieser Läsion wird in Kapitel [6.1.5 Pathologische Untersuchung des Hodengewebes \(inkl. GCNIS\)](#) beschrieben.

Die Therapie der GCNIS kann mittels aktiver Überwachung oder einer aktiven Therapie erfolgen, bei der drei klinische Konstellationen gesondert betrachtet werden müssen:

Konstellation 1: GCNIS im Solitärhoden; der Gegenhoden wurde entfernt oder fehlt anlagebedingt

Konstellation 2: GCNIS in einem Hoden bei vorhandenem gesunden Gegenhoden

Konstellation 3: GCNIS in beiden Hoden

8.2.1. Überwachungsstrategie der Keimzellneoplasie in situ

Nur 50-70% aller Patienten mit GCNIS entwickeln innerhalb von fünf bis sieben Jahren einen invasiven KZT [Brabrand et al. 2012; Dieckmann et al. 2013a; Hoei-Hansen et al. 2005; Rorth et al. 2000; Skakkebaek et al. 1981]. Daher ist eine aktive Überwachungsstrategie mit Einleitung einer kurativen Therapie erst im Progressionsfall bei Verzicht auf eine sofortige proaktive Therapie gerechtfertigt [Albers et al. 2015; EAU 2018b; Mortensen et al. 2011]. Diese Option ist vor allem bei Männern mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung sinnvoll, da die invasiven Therapien (insbesondere Ablation testis und lokale Strahlentherapie) zu einer Zerstörung bzw. zu einem Verlust der meist bereits bei Diagnosestellung eingeschränkten Spermatogenese führen wird mit der Folge einer definitiven Infertilität [Kliesch et al. 1997] [Dieckmann et al. 2007; Petersen et al. 1999; Skakkebaek et al. 2016]. Eine Überwachungsstrategie der GCNIS erscheint vor allem dann sinnvoll, wenn im Spermogramm noch keine Azoospermie vorliegt. Einzelfallbeschreibungen von natürlicher Konzeption bei Patienten mit GCNIS unterstützen dieses Konzept [Dieckmann et al. 1993; Heidenreich et al. 1997b; Houlgate et al. 1999]. Wegen der zumeist eingeschränkten Fertilität sollten frühzeitig auch alle Optionen der assistierten Konzeption einschließlich Kryospermadepot oder bei Vorliegen einer Azoospermie die TESE und Kryokonservierung besprochen werden [Kliesch et al. 2009] [Kliesch et al. 1997]. Die Progression einer GCNIS zum manifesten KZT unter aktiver Überwachung erfolgt meist innerhalb von ca. sieben Jahren [Dieckmann et al. 1999; Hoei-Hansen et al. 2005; Skakkebaek et al. 1981]. In Einzelfällen können auch späte Progressionen nach mehr als zehn Jahren auftreten [Brabrand et al. 2012; Dieckmann et al. 2013a]. Das Auftreten von kontralateralen Zweittumoren nach einem Intervall von mehr als 20 Jahren [Andreassen et al. 2011] in mehr als 20 Fällen bestätigt dies, da nach heutiger Pathogenese-Theorie in diesen Fällen jeweils eine GCNIS im kontralateralen Hoden vorausgegangen sein muss [Dieckmann et al. 2013b]. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass in Einzelfällen das Fortschreiten zum invasiven KZT ausbleibt. Entsprechend dieser unvollständigen Datenlage gibt es auch keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen. Unerlässlich ist eine umfangreiche Information des Patienten mit Anleitung zu Selbstuntersuchungen im Vierteljahresintervall. Halbjährlich sollten sonographische Kontrolluntersuchungen des betroffenen Hodens erfolgen. Da auch noch nach Ablauf von fünf Jahren eine Progression eintreten kann, sollten ab dem sechsten Nachsorgejahr jährlich einmal eine klinische Untersuchung sowie die skrotale Sonographie erfolgen.

8.2.2. Systemische Chemotherapie der Keimzellneoplasie in situ

Die systemische Chemotherapie mit Cisplatin-haltigen Kombinationen hat aufgrund der Blut-Hoden-Schanke eine deutlich geringere zytostatische Wirksamkeit als im übrigen Körper. Wahrscheinlich besteht darüber hinaus noch eine gewisse primäre Chemotherapie-Resistenz, weil die GCNIS-Zellen eine deutlich geringere Teilungsrate aufweisen als die Zellen des Seminoms und der anderen malignen KZT. Patienten mit KZT und kontralateraler GCNIS können daher einen manifesten Zweittumor entwickeln, auch wenn eine zytostatische Therapie zur Abheilung aller Metastasen an anderen Körperstellen geführt hat [Kier et al. 2015].

Die verbliebenen vitalen GCNIS-Zellen können dann zum Ausgangspunkt eines neuen KZT werden. Durch Kontrollbiopsien nach Chemotherapie wurde eine Persistenz der GCNIS-Zellen in über 30% der Fälle gezeigt [Mortensen et al. 2011]. Die Progressionsrate von der GCNIS zum KZT ist signifikant von der Gesamtdosis der Chemotherapie abhängig [Brabrand et al. 2012]. Die Intensität der Chemotherapie beeinflusst offensichtlich auch die Geschwindigkeit der Progression von der GCNIS zum KZT, denn nach Carboplatin beträgt die mediane ereignisfreie Zeit nur 0,9 Jahre, während diese nach zwei Zyklen

Chemotherapie drei Jahre beträgt und nach intensiverer Chemotherapie 9,8 Jahre [Dieckmann et al. 2013a]. Die große Bedeutung der Latenzzeit wird auch in einer retrospektiven dänischen Studie bestätigt, denn hier finden sich maligne Ereignisse nach Chemotherapie mit einer kumulativen Häufigkeit von 21% nach fünf Jahren und von 42% nach zehn Jahren [Christensen et al. 1998].

Die prinzipiell geringe Effektivität der Chemotherapie zur Eradikation der GCNIS wird auch durch das Auftreten von sequentiellen bilateralen Hodentumoren trotz Applikation von Chemotherapie anlässlich des ersten Tumors belegt. Dieses Phänomen trifft auf ca. 20-30% aller Zweittumoren zu [Fossa et al. 2003a; Henrich et al. 2005; Pamenter et al. 2003; Zequi et al. 2012]. Gleichartige Beobachtungen wurden bei primär extragonadal KZT gemacht, bei denen in ca. 30% eine GCNIS nachzuweisen ist [Fossa et al. 2003a]. Trotz erfolgreicher kurativer Therapie der extragonadal Tumormassen mit Cisplatin-haltigen Protokollen findet sich ein kumulatives Risiko von 10-14% zur Entwicklung von testikulären KZT im Langzeitverlauf [Hartmann et al. 2001]. Auch bei sekundärer Ablatio testis, d.h. Hodenentfernung erst nach induktiver Chemotherapie, wurden häufig GCNIS-Zellen im Resektaat gefunden [Dieckmann et al. 1995; Ramani et al. 2008; Ramsey et al. 2013].

Zusammenfassend führt die Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht zu einer sicheren Eradikation der GCNIS. Besteht bei einem Patienten mit GCNIS aus onkologischen Gründen die Indikation zur Chemotherapie (z.B. metastasierter KZT, „Konstellation 1“), dann soll mit dem Patienten besprochen werden, dass diese Therapie – je nach Gesamtdosis der Chemotherapie – in 20-50% der Fälle nicht ausreicht, um die GCNIS zu beseitigen. Falls der Patient nach primärer Diagnose einer GCNIS die Sicherheit der Diagnose nach Chemotherapie wünscht, kann ca. zwei Jahre nach Ende der Chemotherapie eine Doppel-Biopsie des Hodens zum Nachweis oder zum Ausschluss einer GCNIS durchgeführt werden.

8.2.3. Therapie der Keimzellneoplasie in situ durch Ablatio testis

Bei der Konstellation 1 (GCNIS im Einzelhoden) kommen neben der besprochenen aktiven Überwachung die Ablatio testis sowie die lokale Strahlentherapie in Betracht [Mortensen et al. 2011]. Die operative Entfernung des GCNIS-befallenen Hodens ist einerseits die sicherste Behandlung, aber zugleich die Therapie mit den weitreichendsten Therapiefolgen. Der Patient verliert bei dieser Therapieform nicht nur das möglicherweise vorhandene restliche Fertilitätspotential, sondern auch die entscheidende Produktionsstätte des Testosterons. Hinzu kommt der psychologisch im Einzelfall schwer einzuschätzende Verlust des restlichen Hodens. Der Ersatz des verlorenen Organs durch ein Silikon-Implantat ist möglich, jedoch ist das kosmetische Ergebnis nicht in jedem Fall zufriedenstellend. Zwar kann Testosteron als transdermale tägliche Anwendung oder als intramuskuläre Langzeit-Depotinjektion klinisch sicher substituiert werden, jedoch ist der Patient auf eine lebenslange Ersatztherapie angewiesen. Diese Aspekte müssen bei der Indikationsstellung zur Ablatio testis bedacht und besprochen werden. Dennoch ist die Ablatio testis in speziell gelagerten Fällen, wie z.B. bei stark atrophiertem Hoden, bei chronischen Schmerzzuständen oder bereits bestehendem therapiebedürftigen Hypospadiasmus, in Betracht zu ziehen.

Im Falle eines kontralateralen gesunden Hodens (Konstellation 2) ist die aktive Überwachung oder Ablatio testis die Therapie der Wahl, da der kontralaterale gesunde Hoden keiner Toxizität ausgesetzt wird.

8.2.4. Lokale Strahlentherapie

Eine alternative Behandlung der GCNIS (im Einzelhoden, Konstellation 1, oder in beiden Hoden, Konstellation 2) ist die lokale Strahlentherapie des betroffenen Hodens. Die Rationale dieser Therapie ist die selektive Vernichtung der GCNIS-Zellen bei gleichzeitigem Funktionserhalt der weniger strahlensensiblen Leydigzellen und einem unveränderten skrotalen Phänotyp [Giwercman et al. 1994]. Es resultiert eine definitive Infertilität des Patienten. Bei einer Bewertung dieses Folgezustandes ist allerdings die in den meisten Fällen bereits zuvor bestehende Infertilität dieser Patienten zu berücksichtigen (vide supra).

Eine optimale Bestrahlungsdosis in Hinblick auf die lokale Vernichtung der GCNIS-Zellen und das Nebenwirkungspotential der Bestrahlung an den Leydigzellen andererseits konnten bisher nicht etabliert werden. Mit einer Gesamtdosis von 20 Gy in 10 Fraktionen innerhalb von zwei Wochen können fast alle Patienten geheilt werden [Bang et al. 2009; Petersen et al. 2002], jedoch sind in Einzelfällen Tumorentwicklungen trotz Strahlentherapie beschrieben worden [Dieckmann et al. 2002; Dieckmann et al. 2013a; Tandstad et al. 2014]. In Anbetracht dieser hohen Erfolgsrate sind Kontrollbiopsien nach 20 Gy Bestrahlung nicht erforderlich, es genügen klinische und sonographische Kontrollen.

Die Strahlentherapie mit 20 Gy führt zu einem mittleren Abfall des Testosteronwertes um jährlich 9% [Bang et al. 2009]. Innerhalb von fünf Jahren nach einer Strahlentherapie mit 20 Gy kommt es in 30-57% der Fälle zu einem klinisch relevanten Hypogonadismus [Bang et al. 2009; Dieckmann et al. 2013a]. Aufgrund dieser erheblichen Nebenwirkung wurden Dosisreduktions-Studien durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass eine Reduktion der Strahlendosis auf 16 Gy mit einer signifikant geringeren Beeinträchtigung der Androgensynthese einherging [Bang et al. 2009]. Lokale Rezidive oder Keimzellpersistenz wurden bei geringerer Dosis von 16 und 18 Gy [Classen et al. 2003b; Mortensen et al. 2011] beobachtet. Der Behandlungsansatz, die Standarddosis auf bis zu 1,3 Gy/Fraktion bei gleichbleibender Zahl der Bestrahlungssitzungen zu reduzieren, wurde bislang nur an einem kleinen Patientenkollektiv untersucht und die finalen Ergebnisse dieser Studie stehen immer noch aus [Sedlmayer et al. 2001b]. In der Nachsorge nach der Strahlentherapie sind regelmäßige Messungen des Testosteronspiegels deshalb unerlässlich.

Bei Vorliegen eines GCNIS-befallenen Hodens und eines gesunden kontralateralen Hodens (Konstellation 2) ist die Strahlentherapie nur in ganz speziellen Ausnahmefällen indiziert, weil die unvermeidliche Streustrahlung zu einer signifikanten und irreversiblen Schädigung des gesunden Hodens führt.

8.3. Seminom im nicht metastasierten klinischen Stadium I (cSI)

| 8.9./7.4. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|---|
| Level of Evidence 2a | Beim Seminom korreliert die Tumogröße positiv mit dem Vorhandensein okkulter Metastasen im klinischen Stadium I. Die diesbezüglichen Daten zur stromalen Rete testis-Infiltration sind uneinheitlich. Bei einer Tumogröße < 4 cm und fehlender stromalen Rete testis-Infiltration ist das Risiko des Vorhandenseins okkulter Metastasierung minimal (< 5%). |
| | Quellen: [Zengerling et al. 2017] |
| | Konsensstärke 95,6% |

| 8.10. | Evidenzbasiertes Statement |
|----------------------------------|--|
| GRADE ⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (CSS) | Alle Therapieoptionen (Überwachung, adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin, adjuvante Strahlentherapie) erreichen die gleichen Überlebensraten, wenn im Fall eines Rezidivs dieses stadiengerecht behandelt wird. |
| | Quellen: [Chau et al. 2015; Detti et al. 2011; Haugnes et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2011; Serdar et al. 2015; Soper et al. 2014; Tandstad et al. 2011; Tandstad et al. 2016] |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.11. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|---|
| EK | Alter, Komorbiditäten, Patientenwunsch und Patientencompliance sollen bei der Therapiewahl berücksichtigt werden. |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.12. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|----------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit Seminom im cSI sollen mit der Überwachungsstrategie nachbeobachtet und im Falle eines Rezidivs stadiengerecht therapiert werden. |
| GRADE ⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (CSS) | Quellen: [Cummins et al. 2010; Haugnes et al. 2014; Kamba et al. 2010; Kollmannsberger et al. 2011; Leung et al. 2013; Mortensen et al. 2014; Soper et al. 2014] |
| | Konsensstärke 96,5% |

| 8.13. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei Patienten mit einem Tumordurchmesser > 4 cm kann im Einzelfall eine adjuvante Therapie erwogen werden; insbesondere, wenn Compliance-Gründe oder psychologische Belastungen des Patienten dafürsprechen. Als adjuvante Therapie kommen 1-2 Zyklen Carboplatin (dosiert nach AUC 7) oder alternativ eine Strahlentherapie der Paraortalregion mit 20 Gy in Frage. Die jeweiligen Therapiemodalitäten bieten Vor- und Nachteile, die mit dem Patienten ausführlich besprochen werden sollen. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Aparicio et al. 2011; Tandstad et al. 2016] |
| | Konsensstärke 95,8% |

8.3.1. Einleitung

Etwa 55% aller malignen KZT sind Seminome. Von diesen werden 70-80% als Seminom im klinischen Stadium I (cSI) diagnostiziert. Patienten mit auf den Hoden begrenzter Erkrankung sind durch die Ablatio testis geheilt. Allerdings besteht bei 5-30% der Patienten eine okkulte Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Seminoms im cSI. Diese Patienten bedürfen einer weiteren kurativ intendierten Therapie. Zwar sind Prognosefaktoren für das Vorliegen einer okkulten Metastasierung beschrieben (siehe Kapitel [7.2 Prognostische Faktoren im Stadium I](#)), aber eine individuelle Vorhersage für ein Rezidiv ist bislang nicht sicher möglich.

Für die Seminom-Patienten im Stadium cSI sind daher nach der Ablatio testis entweder eine Überwachung mit kurativer Therapie im Falle eines Rezidivs oder eine adjuvante Therapie zur Behandlung potentieller Mikrometastasen möglich. Als adjuvante Therapieoptionen werden sowohl die Chemotherapie mit einem (oder zwei) Zyklen Carboplatin oder die Strahlentherapie des Retroperitoneums durchgeführt und in Leitlinien empfohlen [EAU 2018b; Krege et al. 2008b; Krege et al. 2008a]. Es existieren keine prospektiven randomisierten kontrollierten Studien zum direkten Vergleich der Wirksamkeit der Überwachung gegenüber einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin oder einer paraortalen Strahlentherapie für Seminom-Patienten im klinischen Stadium I. Jedoch liegt ein randomisierter Vergleich von adjuvanter Strahlentherapie und Carboplatin-Monotherapie vor [Mead et al. 2011].

Eine alternative chemotherapeutische Option mit einem Zyklus nach dem PEB Schema wird aktuell in der prospektiven ABC-Studie [Tandstad et al. 2017] untersucht und soll bislang außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden. Die Datensammlung erfolgt noch bis Ende Dezember 2020.

Aufgrund der heute mit den verfügbaren Strategien erreichbaren Heilungsraten von nahezu 100% besteht das Behandlungsziel nicht (mehr) ausschließlich darin, die rückfallfreie Überlebensrate zu steigern. Der therapeutische Anspruch ist zunehmend auf die Verhinderung des Auftretens bzw. die Minderung therapieassozierter Morbidität ausgerichtet.

Vor Einleitung einer adjuvanten Therapie ist die Beratung bzgl. fertilitätsprotektiver Maßnahmen geboten (siehe Kapitel [6.2 Fertilität und Kryokonservierung von Spermien](#)).

8.3.2. Risikoadaptierte Therapiestrategien

Basierend auf den Daten einer zusammengefassten retrospektiven Analyse mit 638 Patienten wurden 2002 die (i) Tumogröße > 4 cm und/oder das (ii) Vorliegen einer stromalen Rete testis-Invasion als Risikofaktoren für eine okkulte Metastasierung beschrieben (siehe Kapitel [7.2 Prognostische Faktoren im Stadium I](#)). Die Daten wurden von einer großen prospektiven, populationsbasierten Kohortenstudie der SWENOTECA bestätigt [Tandstad et al. 2016; Warde et al. 2002]. Bei Fehlen beider Faktoren beträgt das Rezidivrisiko 4% bzw. 6% in prospektiven Kohortenstudien [Aparicio et al. 2011; Tandstad et al. 2016]. Bei Vorliegen eines Risikofaktors betrug das Rezidivrisiko unter Überwachung 13,6% für Tumoren > 4 cm und 20% bei Rete testis-Invasion [Aparicio et al. 2011]. Mortensen et al. beschreiben in der bislang größten retrospektiven Studie mit 1.954 Seminom-Patienten, die eine Überwachung erhielten, eine Rezidivrate von 18,9% ungethakt von Risikofaktoren. Zusätzlich fanden diese Autoren die Gefäßinvasion als unabhängigen Risikofaktor neben der Tumogröße und der Rete testis-Invasion, die in der multivariaten Analyse von Warde keine Signifikanz erreicht hatte [Warde et al. 2002]. Ein Update der Analyse aus 2002 zeigte bei 687 Patienten zwar einen Zusammenhang mit der Tumogröße (jedoch nicht der Schwellenwert von 4 cm, sondern als kontinuierliche Variable) und keinen Zusammenhang mit der Rete testis-Invasion [Chung et al. 2015]. Die Tumogröße ist der wichtigste Faktor, Rete testis-Invasion und Gefäßinvasion erreichten lediglich statistische Signifikanz bei Ausschluss des jeweils anderen Parameters [Mortensen et al. 2014]. In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit zu Prognosefaktoren zeigen die Daten der Metanalyse von Zengerling et al., dass in zehn der 14 eingeschlossenen Studien die Tumogröße signifikant mit dem Auftreten eines Rezidivs assoziiert ist (HR 1,33 (95% KI 1,14–1,56)) bis 3,17 (95% KI 1,08–9,26) [Zengerling et al. 2017]. In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit berechneten Boormans et al. für die Assoziation zwischen Tumogröße > 4 cm und dem rezidivfreien Überleben HR Werte von 1,59 (95% KI 1,31–1,92) – 2,8 (95% KI 1,2–6,6) [Boormans et al. 2017].

Im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie (SWENOTECA) mit insgesamt 897 Patienten erhielten Patienten mit einem oder zwei Risikofaktoren eine adjuvante Chemotherapie mit einem Zyklus Carboplatin AUC7. Die Rezidivrate in dieser Patientengruppe betrug 9,3%. Die deutsche NSR-Studie [Dieckmann et al. 2016] sowie eine kleine slowakische Patientenserie [Ondrusova et al. 2015] dokumentierten ähnlich hohe Rezidivraten nach 1x Carboplatin, so dass Zweifel an der Effektivität der einmaligen Carboplatintherapie bei Hochrisikopatienten aufkamen. Die Applikation von zwei Zyklen Carboplatin AUC7 bei Vorliegen von Risikofaktoren ging mit Rezidivraten von 1,4% (bei beiden Risikofaktoren) bzw. 1,5% (1-2 Risikofaktoren) in zwei prospektiven Kohortenstudien mit einer Nachbeobachtung von drei bzw. fünf Jahren einher [Aparicio et al. 2011; Dieckmann et al. 2016]. Die Toxizität des Zwei-Zyklus Regimes ist gering mit etwa 50% Thrombozytopenie (Grad 1-2) und Leukopenie (Grad 1-2) in 37% der Fälle; neutropenische Fieber-Episoden wurden nicht beobachtet [Steiner et al. 2011].

8.3.3. Überwachungsstrategie

Die Evidenz zur Überwachung wird aus prospektiven und retrospektiven nicht-interventionellen Vergleichsstudien abgeleitet. Rezidive treten bei 5-30% der Patienten auf. Das krebsspezifische Überleben beim Seminom erreicht auch mit Überwachung nahezu 100% [Groll et al. 2007]. In einer prospektiven Kohortenstudie (SWENOTECA) war das Rezidivrisiko unter Überwachung (Rezidivrate 14,3%) 3,9x höher als nach einer adjuvanten Therapie mit einem Zyklus Carboplatin AUC7 (Rezidivrate 3,9%). Es wurde kein Risikofaktor

identifiziert, der ein erhöhtes Rezidivrisiko unter Überwachung zeigte. Das krebspezifische Überleben nach fünf Jahren betrug 99,8% unter Überwachung und 100% nach adjuvanter Bestrahlung oder Chemotherapie [Tandstad et al. 2011]. In einer zweiten prospektiven Untersuchung von 725 Patienten, die je nach Empfehlung des behandelnden Arztes eine adjuvante Behandlung erhielten oder nicht, zeigte sich ebenfalls ein krebspezifisches Überleben von 100% ungeachtet einer adjuvanten Therapie; die Rezidivrate lag hier bei 8,2% unter Überwachung. Auch hier konnte in der Gruppe der Patienten, die überwacht wurden, kein prädiktiver Risikofaktor für ein Rezidiv identifiziert werden [Dieckmann et al. 2016]. Untersuchungen zur Lebensqualität unter Überwachung fehlen.

Weitere retrospektive Kohortenstudien beschreiben ebenfalls Rezidivraten in unselektierten Seminom-Kohorten von 11-21% für die Überwachung [Cummins et al. 2010; Haugnes et al. 2014; Kamba et al. 2010; Kollmannsberger et al. 2011; Leung et al. 2013; Mortensen et al. 2014; Soper et al. 2014]. Auch hier erreicht das krebspezifische Überleben nahezu 100% in allen Analysen. Die Überwachung ist damit eine sichere Therapie für alle Seminom-Patienten im klinischen Stadium I. Eine adjuvante Therapie stellt für 80-95% der Patienten eine Übertherapie dar, deren Vor- und Nachteile im Einzelfall abgewogen werden müssen.

8.3.4. Adjuvante Therapie bei Seminom cSI

8.3.4.1. Adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin

Die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie mit einem Zyklus Carboplatin AUC7 werden in mehreren retrospektiven und prospektiven ein- oder mehrarmigen Studien untersucht. In den größten unselektionierten Studien wird das 5-Jahres-Rezidivrisiko nach einem Zyklus Carboplatin mit ca. 2-5% angegeben [Chau et al. 2015; Dieckmann et al. 2016; Kollmannsberger et al. 2011; Tandstad et al. 2011].

Eine Intensivierung der adjuvanten Chemotherapie durch Applikation von zwei Zyklen Carboplatin reduziert das Rezidivrisiko gegenüber einem Zyklus um etwa 50%. Zwei Zyklen Carboplatin wurden in jeweils zwei prospektiven und vier retrospektiven Kohortenstudien evaluiert [Aparicio et al. 2011; Argirovic 2005; Dieckmann et al. 2016; Koutsoukos et al. 2016; Reiter et al. 2001; Steiner et al. 2011]. Dieckmann et al. berichten eine Reduktion des Rezidivrisikos nach fünf Jahren von 5% mit einem Zyklus Carboplatin AUC7 auf 1,5% nach einem zweiten Zyklus der Chemotherapie [Dieckmann et al. 2016]. Das Toxizitätsprofil von zwei Zyklen Carboplatin AUC7 ist günstig mit folgenden (Grad 3-4) Nebenwirkungen: Thrombozytopenie (8%), afebrile Neutropenie (4%), Anämie (2%) und Erbrechen (2%) [Aparicio et al. 2011]. Geringere Dosierungen sind möglicherweise weniger effektiv [Cathomas et al. 2014]: Mit einer Dosierung von 2x 400mg/m² beträgt die Rezidivrate nach fünf Jahren 1,9% und nach zehn Jahren 6,1% ungeachtet von Risikofaktoren [Steiner et al. 2011]. Zweitmalignome traten bei 1,9% (5/263) und kardiovaskuläre Ereignisse bei 2,3% (6/263) der Patienten auf (es liegt jedoch kein Vergleich mit der Normalbevölkerung vor) [Steiner et al. 2011]. Mit einer Dosierung von zweimal Carboplatin AUC6 betrug die Rezidivrate nach fünf Jahren 3,2% [Koutsoukos et al. 2016].

Die Akuttoxizität einer Einmalgabe von Carboplatin AUC 7 wurde in zwei retrospektiven einarmigen Studien untersucht [Diminutto et al. 2016; Koutsoukos et al. 2016]. Eine Thrombopenie (Grad 3-4) erlitten 5,2%, eine Neutropenie (Grad 3) erlitten 2,1-2,6% von 115 Patienten. Häufiger waren Fatigue Grad 1-2 (40%), Übelkeit/Erbrechen Grad 1-2 (41,7%) und Anämie Grad 1 (20%). Nephrotoxizität oder infektiöse Komplikationen traten nicht auf. Die Langzeit-Nebenwirkungen einer Monotherapie mit Carboplatin wurden in

einer prospektiven, populationsbasierten, einarmigen Studie an 199 Patienten untersucht [Powles et al. 2008]. Es zeigte sich keine erhöhte Mortalität durch kardiovaskulär bedingte Zweiterkrankungen oder nicht-gonadale Zweitumoren im Vergleich mit der Normalbevölkerung (mediane Nachbeobachtung neun Jahre). Auch eine österreichische Langzeitstudie (406 Seminom-Patienten, mediane Nachbeobachtung 8,6 Jahre) fand keine Häufung von kardiovaskulären Ereignissen im Langzeitverlauf nach Carboplatin (n=37) [Torbuch et al. 2017].

8.3.4.2.

Carboplatin Chemotherapie versus Überwachung

Es existieren keine prospektiven randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich der Carboplatin-Monotherapie mit der Überwachung als Therapieoptionen. Es stehen jedoch Daten zu Überlebenswahrscheinlichkeiten und Rezidivraten aus hauptsächlich mehrarmigen prospektiven Kohortenstudien zur Verfügung.

Die krankheitsfreie 3-Jahres-Überlebensrate liegt für die Carboplatin-Monotherapie bei 98,0% (95% KI 94,0-100%) und bei Patienten mit Überwachung bei 88,1% (95% KI 82,3-93,9%) [Aparicio et al. 2011].

Es zeigen sich niedrigere Rezidiv-Raten von 0,0-5,2% für Carboplatin im Vergleich zu 8,2-22,3% bei Überwachung [Bilici et al. 2015; Dieckmann et al. 2016; Diminutto et al. 2016; Haugnes et al. 2014; Tandstad et al. 2011].

Nur eine Studie zeigte eine höhere Rezidivrate von 12,5% bei 1x Carboplatin, allerdings für Patienten mit hohem Risiko im Vergleich zu 9,5% bei Überwachung für Patienten mit niedrigem Risiko [Ondrusova et al. 2015].

Die niedrigeren Rezidivraten führen aber zu kaum einem Unterschied in den Überlebensraten (gesamt- und krebsspezifisch) nach fünf und zehn Jahren. Diese liegen in der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate zwischen 98,9-99,2% für Carboplatin und zwischen 98,4-99,2% für Überwachung [Tandstad et al. 2011; Tandstad et al. 2016]. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten liegen bei mit Carboplatin behandelten Patienten bei 98,5% und bei 96,8% bei Patienten unter Überwachung [Tandstad et al. 2016]. Krebsspezifische Zahlen zeigen für den 5-Jahreszeitraum nahezu 100% für beide Behandlungsoptionen [Dieckmann et al. 2016; Tandstad et al. 2011; Tandstad et al. 2016].

Die Überlebensraten könnten durch einen Selektionsbias in den beiden Studien von Tandstad 2011 und 2016 verzerrt sein (zu günstig), weil die Patienten ihre Therapie wählen konnten, auch wenn die Empfehlung durch die behandelnden Mediziner anders lautete. So hatten in der 2016er Studie nur 11% der eingeschlossenen Patienten wirklich zwei Risikofaktoren und sollten daher mit Carboplatin laut Protokoll therapiert werden, 53% der Patienten entschieden sich auch ohne Vorliegen von Risikofaktoren für die Carboplatintherapie.

8.3.4.3.

Adjuvante Strahlentherapie

Das Seminom ist ein sehr strahlensensibler Tumor [Bamberg et al. 1999a; Bamberg et al. 1999b]. Zur Vernichtung einer mikroskopischen Aussaat im typischen lymphogenen Ausbreitungsgebiet (paraaortal, retroperitoneal) ist eine niedrige Strahlendosis ausreichend [Classen et al. 2004; Jones et al. 2005]. In den größten unselektionierten Studien wird das 5-Jahres-Rezidivrisiko nach adjuvanter Strahlentherapie mit ca. 0,8-2,4% angegeben [Dieckmann et al. 2016; Kollmannsberger et al. 2011; Tandstad et al. 2011].

8.3.4.4.**Adjuvante Strahlentherapie versus Überwachung**

Es existieren keine prospektiven randomisierten kontrollierten Studien zum direkten Vergleich der Wirksamkeit der Überwachung und einer adjuvanten Bestrahlung der retroperitonealen Lymphabflusswege für Seminom-Patienten im klinischen Stadium I.

Eine retrospektive, zweiarmige Kohortenstudie untersuchte die Wirksamkeit der Überwachung gegenüber einer adjuvanten Strahlentherapie an 473 Seminom-Patienten mit einer Primärtumogröße von ≥ 6 cm [Mortensen et al. 2017]. Durch eine adjuvante Strahlentherapie reduzierte sich die Inzidenz eines Rückfalls nach zehn Jahren von 32% auf 2,8%. Es zeigten sich keine Unterschiede im 10-Jahres-Gesamtüberleben (92,4% Überwachung versus 94,2% Bestrahlung) oder dem Auftreten von Zweittumoren (15-Jahres-Inzidenz: 6,5% Überwachung versus 9,9% Bestrahlung). Die Auswertung der amerikanischen SEER-Datenbank ergab ein besseres Gesamtüberleben für die Strahlentherapie nach durchschnittlich 7,6 Jahren sowie nach fünf und zehn Jahren, aber ein schlechteres nach 20 Jahren. Das krebsspezifische Überleben lag in der Strahlentherapiegruppe nach fünf, zehn und 20 Jahren höher als in der Überwachungsgruppe. Berücksichtigt werden müssen bei dieser Arbeit die unterschiedliche Gruppengröße mit über 5.200 bestrahlten Patienten gegenüber 1.500 Patienten unter Überwachung, dass es keine Angaben über die Strahlendosis und die Bestrahlungsfelder gibt, sowie ein durchschnittlicher Nachbeobachtungszeitraum von 7,6 Jahren, wobei die Rate an Sekundärmalignomen nach mehr als zehn Jahren steigt [Jones et al. 2013].

8.3.4.5.**Adjuvante Strahlentherapie versus Carboplatin**

Die beiden Therapieoptionen, Carboplatin-Chemotherapie versus Strahlentherapie, wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie (TE19) an 1.477 Patienten miteinander verglichen [Oliver et al. 2005]; [Oliver et al. 2011]. Die Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit beider adjuvanter Therapieverfahren bei unselektierten Seminom-Patienten im klinischen Stadium I (61 Monate Nachbeobachtung). Das krebsspezifische Überleben nach fünf Jahren betrug 100% im Chemotherapie-Arm und 99,9% im Bestrahlungs-Arm. Die Rezidivraten nach fünf Jahren waren mit 5,3% nach Carboplatin leicht höher als nach Bestrahlung mit 4,0%.

In der randomisierten Studie (TE18) wurden 625 Patienten entweder mit 30 Gy Gesamtdosis über 15 Fraktionen oder 20 Gy Gesamtdosis über 10 Fraktionen bestrahlt [Jones et al. 2005] (Deeskalation der Strahlentherapie). Binnen fünf Jahren Nachbeobachtung traten Rezidive bei 2% im 30 Gy-Arm und 3% im 20 Gy-Arm auf (Unterschied statistisch nicht signifikant). Die häufigsten akuten Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen (Grad 3-4: 19,7% (30 Gy), 18,4% (20 Gy); $p = 0,06$) und Neutropenie (alle Grade 18,3% ((30 Gy) versus 14,1% (20 Gy)). Patienten mit der höherdosierten Bestrahlungsmodalität beklagten signifikant häufiger ausgeprägte Lethargie (20% versus 5%) und Arbeitsunfähigkeit (48% versus 28%). Zwölf Wochen nach Therapieende konnte kein Unterschied mehr in der Lebensqualität festgestellt werden. Zweitmalignome traten bei sechs Patienten auf, allesamt aus dem 30 Gy-Arm. Weitere 469 Patienten wurden nach Schließung der TE18-Studie in die TE19-Studie eingeschlossen und somit insgesamt 1.094 Patienten zwischen 30 Gy und 20 Gy Gesamtdosis randomisiert. Mit einer kürzeren Nachbeobachtung zeigte sich für alle Patienten eine Reduktion der Rezidivrate um 1,3% zugunsten der geringeren Strahlengesamtdosis. Auch in einer retrospektiven Langzeitstudie (mediane Gesamtdosis 25,5 Gy, Strahlentherapie bei 74% paraortal und ipsilateral pelvin) der MAYO-Clinic fand sich eine Rezidivrate von 1% nach zehn Jahren und 2% nach 20 Jahren im cSI [Hallemeier et al. 2014].

8.3.4.6.

Adjuvante Strahlentherapie versus Carboplatin versus Überwachung

Bei Vergleich aller drei Therapieoptionen ist die adjuvante Strahlentherapie entweder der einmaligen Carboplattingabe gleichwertig (5-Jahres-Rezidivrate: 2-2,4 versus 2-5% nach Carboplatin) [Dieckmann et al. 2016; Kollmannsberger et al. 2011] oder überlegen (5-Jahres-Rezidivrate nach Strahlentherapie: 0,8% versus 3,9% nach Carboplatin; $p=0,03$) [Tandstad et al. 2011]. Gegenüber der Überwachung waren Strahlen- und Chemotherapie klar überlegen (5-Jahres Rezidivrate nach Überwachung: 8,2%/19,7%/14,3% [Dieckmann et al. 2016; Kollmannsberger et al. 2011; Tandstad et al. 2011] (siehe Kapitel [12.14.3 Metastasierte Keimzelltumoren: Chemotherapie versus Strahlentherapie](#)). Das Gesamt- und das krankheitsspezifische Überleben waren jedoch nach fünf Jahren gleich [Tandstad et al. 2011]).

8.3.4.7.

Adjuvante Strahlentherapie – therapeutische Ratio

Die geringen Rezidivraten nach adjuvanter Strahlentherapie belegen deren hohe Effektivität. Das Akuttoxizitätsprofil ist unter antiemetischer Prophylaxe günstig. Dies bestätigen neben den randomisierten Studien (s.o.) drei weitere einarmige Studien [Detti et al. 2011; Gamulin et al. 2011; Serdar et al. 2015]. Eine der wenigen Kohorten-Studien mit Bestrahlungsdosen < 30 Gy (24-26 Gy) bei jedoch größeren Bestrahlungsfeldern (Hockey-Stick) im cSI zeigte nach 15 Jahren keine erhöhte Zweitkarzinomrate [Mortensen et al. 2017]. Die einzige Studie mit 20 Gy paraaortaler Strahlentherapie berichtet nach median 5,1 Jahren keine Zweitkarzinome bei Bestrahlung mit dem heutigen Standard [Jones et al. 2005].

Damit relativieren sich Befürchtungen bezüglich möglicher radiogener Induktionen von Zweitmalignomen wie sie aus älteren Daten von vier retrospektiven Studien [Horwich et al. 2014; Jones et al. 2013; Kier et al. 2016; Lewinstein et al. 2012] abgeleitet wurden. Bei diesen wurden deutlich größere Bestrahlungsvolumina (u.a. gesamtes Abdomen, Mediastinum, Halslymphknoten) und höhere Bestrahlungsdosen (bis 46 Gy) verwendet, die heute als obsolet angesehen werden. Darüber hinaus sind die Arbeiten limitiert durch das Fehlen von Angaben zur Verteilung von kanzerogenen Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol, Begleiterkrankungen und weitere). Des Weiteren belegt die Arbeit mit der längsten Nachsorgedauer (21,8 Jahre, Behandlungszeitraum 1960-1992, Strahlendosis 30-40 Gy) von Horwich 2014, dass bei Beschränkung des Zielvolumens auf die Paraortalregion die Zweitmalignomrate nicht erhöht war ($SIR=0,91$) [Horwich et al. 2014].

8.3.4.8.

Adjuvante Strahlentherapie – Durchführung

Die Indikationsstellung erfolgt in Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Patienten, die keine Überwachung zugunsten einer adjuvanten Therapie im Wissen um gute Salvage-Optionen wünschen. Nach Abschluss der Wundheilung kann die 3D-geplante Strahlentherapie beginnen. Wesentliche Vorbereitungen beinhalten eine seitengetrennte Nierenclearance (falls Niere im Feld zur optimalen Schonung der besseren Niere), Planungs-CT in Rückenlage mit Hodenkapsel (bei Resthoden) und eine antiemetische Prämedikation gegebenenfalls mit Magenschutz. Das Zielvolumen umfasst die Paraortal-Region (Oberkante BWK11, Unterkante LWK5 unter sicherem Einschluss der Aortenbifurkation), lateral wird entsprechend des Gefäßverlaufes (Aorta/Cava) der Lymphabfluss (paraortal, paracaval, interaortocaval, präortal) mit dem ipsilateralen Nierenstiel erfasst. Zur Orientierung dient die klassische Feldbreite von ca. 10 cm bzw. bis zu den Querfortsätze. Die Dosis beträgt $5 \times 2,0$ Gy pro Woche bis zur Gesamtdosis von 20 Gy mit ≥ 6 MV Photonen. Die Wahl der Bestrahlungstechnik erfolgt individuell unter Berücksichtigung einer minimalen Integraldosis und Minimierung der Risikoorgandosen [Bentzen et al. 2010]. Eine engmaschige Verifikation (z.B. täglich) ist zu beachten (Nieren schonung).

8.4. Nichtseminomatöser Keimzelltumor im nicht metastasierten klinischen Stadium (cSI)

| 8.14. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|---|
| Level of Evidence 2b | Die lymphovaskuläre Invasion von Tumorzellen im Primärtumor ist der wichtigste Risikofaktor für eine okkulte retroperitoneale Metastasierung. In der Niedrigrisiko-Situation (ohne lymphovaskuläre Invasion) beträgt das Risiko einer okkulten Metastasierung etwa 15%, in der Hochrisiko-Situation (mit lymphovaskulärer Invasion) bis zu 50%. |
| | Quellen: [Albers et al. 2003; Daugaard et al. 2014; Dong et al. 2013; Howard et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2015; Li et al. 2015; Nicolai et al. 2010; Read et al. 1992; Williams et al. 2011] |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.15. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | In der Niedrigrisiko-Situation soll die Überwachung favorisiert werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Maroto et al. 2005; Oliver et al. 2004; Ondrus et al. 2015] |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.16. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|---------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B/A | <ul style="list-style-type: none"> a) In der Hochrisiko-Situation <u>sollten</u> die Therapiemodalitäten ein Zyklus PEB versus Überwachung mit dem Patienten besprochen werden. Ein Zyklus PEB reduziert das Rezidivrisiko von 50 % auf 3 %. Das Gesamtüberleben beider Gruppen unterscheidet sich nicht. b) Bei individuellen patientenbezogenen Gründen, die gegen Überwachung und adjuvante Chemotherapie sprechen, oder bei Kontraindikation gegenüber Chemotherapie <u>sollte</u> alternativ eine primäre nervschonende RLA in modifizierten Feldgrenzen erwogen werden. Dieser Eingriff <u>soll</u> ausschließlich an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung erfolgen. |
| GRADE ⊕⊖⊖⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (OS) | <p>Quellen: [Albers et al. 2008; Ondrus et al. 2015; Tandstad et al. 2014]</p> <p>Beobachtungsstudien RCT</p> |
| | <ul style="list-style-type: none"> a) Konsensstärke 87,5% b) Konsensstärke 95,8% |

8.4.1. Einleitung

Der nichtseminomatöse KZT kann sich histologisch aus verschiedenen Komponenten zusammensetzen. Hierzu gehören Embryonalzellkarzinom, Teratokarzinom, Chorionkarzinom, Dottersacktumor, Seminom und Teratom. Bezuglich der Serumtumormarker können sowohl AFP wie auch Beta-hCG erhöht sein. Von einem klinischen Stadium I (cSI) spricht man, wenn nach einer Ablatio testis die Serumtumormarker nicht (mehr) erhöht sind, in der körperlichen Untersuchung und in der Bildgebung (CT-Thorax/Abdomen/Becken) kein Hinweis auf eine Metastasierung besteht. Allerdings lassen sich okkulte retroperitoneale Metastasen selbst mit der modernsten Bildgebung nicht erkennen. Die Rezidivrate ohne Berücksichtigung von Risikofaktoren liegt zwischen 20 und 30% und kann je nach Risikokonstellation 15% (niedriges Risiko) bis 50% (hohes Risiko) betragen [Daugaard et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2010b; Kollmannsberger et al. 2015; Sturgeon et al. 2011]. Dies ist bei der Therapieempfehlung zu berücksichtigen.

8.4.2. Einteilung in Niedrig- und Hoch-Risikogruppe der nichtseminomatösen Keimzelltumoren

Um die Wahrscheinlichkeit einer okkulten retroperitonealen Metastasierung zu erfassen, werden verschiedene Faktoren analysiert [Albers et al. 2003; Albers et al. 1996; Bohlen et al. 1999; Heidenreich et al. 1997a; Klepp et al. 1997; Madej et al. 1991; Ondrus et al. 1998; Pont et al. 1990; Read et al. 1992; Sogani et al. 1998]. Als entscheidender prospektiv validierter Faktor erweist sich die lymphovaskuläre Invasion im Primärtumor [Read et al. 1992]. Weitere wichtige Faktoren stellen der Anteil an Embryonalzellkarzinom und die Proliferationsrate dar [Albers et al. 1996; Heidenreich et al. 1997a; Ondrus et al. 1998; Read et al. 1992]. In der multivariaten Analyse sind sie jedoch der lymphovaskulären Invasion unterlegen.

Heute unterscheidet man beim nichtseminomatösen KZT im cSI abhängig vom Vorliegen einer lymphovaskulären Invasion zwei Risikogruppen: Patienten ohne lymphovaskuläre Invasion bezeichnen das pathologische Stadium pT1 und stellen das klinische Stadium Ia bzw. die Niedrig-Risikogruppe dar. Patienten mit lymphovaskulärer Invasion werden als pathologisches Stadium pT2 und klinisches Stadium Ib kategorisiert bzw. stellen die Hoch-Risikogruppe dar. Bei Letzterer liegt das Rezidivrisiko ohne adjuvante Therapie bei 27-50%, während es in der Niedrig-Risikogruppe nur 12-19% beträgt [Daugaard et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2010b; Kollmannsberger et al. 2015; Sturgeon et al. 2011] (siehe auch Kapitel [7.2 Prognostische Faktoren im Stadium I](#)).

8.4.3. Risikoadaptierte Therapieoptionen beim nichtseminomatösen Keimzelltumor cSI

Grundsätzlich stehen drei therapeutische Strategien für Patienten mit nichtseminomatösem KZT im cSI zur Verfügung: Die Überwachung, die adjuvante Chemotherapie oder eine nervschonende RLA [Beyer et al. 2013; ESMO 2013; Krege et al. 2008b; Krege et al. 2008a]. Die Abwägung der verschiedenen Strategien sollte immer auf Basis eines individuellen Beratungsgesprächs mit dem Patienten erfolgen, das entsprechend des individuellen Risikoprofils die Vor- und Nachteile der verschiedenen Strategien umfasst und die individuelle Lebenssituation des einzelnen Patienten berücksichtigt. Vor Einleitung einer adjuvanten Therapie ist die Beratung bzgl. fertilitätsprotektiver Maßnahmen geboten (siehe Kapitel [6.2 Fertilität und Kryokonservierung von Spermien](#)).

Die drei Therapieoptionen unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Gesamtüberlebens, das zwischen 98 und 99% liegt [Daugaard et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2015; Sturgeon et al. 2011]. Unterschiede gibt es allerdings hinsichtlich der Rezidivraten, was

dementsprechend bedeutet, dass ein unterschiedlich hoher Anteil der Patienten eine Salvage-Therapie, in der Regel drei bis vier Zyklen PEB, benötigt. Im Folgenden sind die wichtigsten Studien zur Therapie des nichtseminomatösen KZT im cSI aufgeführt. Hierbei spiegeln sich zudem die Trends über die Zeit wider.

Nachdem in den 90er Jahren zahlreiche Studien zur Ermittlung von Risikofaktoren für eine erhöhte Rate an okkulten Metastasen durchgeführt wurden, folgten ebenso zahlreich kleinere Studien, in denen Hochrisiko-Patienten zwei Zyklen PEB erhielten.

Bereits 1993 zeigte eine prospektive Studie mit 43 Hochrisiko-Patienten durch zwei Zyklen Cisplatin-basierter Chemotherapie eine Reduktion des Rezidivrisikos auf 2,5% [Studer et al. 1993]. Cullen et al. berichteten 1996 in einer Fallserie mit 114 Patienten sogar über eine Senkung der Rezidivrate nach 2 Zyklen PEB von unter 2% [Cullen et al. 1996]. In einer weiteren Studie mit 42 Patienten, die 2 x PEB erhielten, lag die Rezidivrate bei 4,8% [Pont et al. 1996]. In einer Studie von 1999, in der zwei Zyklen PVB bei Hochrisiko-Patienten verabreicht wurden, kam es nur bei einem von 58 Patienten zu einem Rezidiv, das ausschließlich aus reifem Teratom bestand [Bohlen et al. 1999]. In einer französischen Serie mit Hoch-Risiko-Patienten rezidierte keiner der 40 Patienten nach zwei Zyklen PEB [Chevreau et al. 2004], und in einer griechischen Serie war ein Rezidiv bei 142 Patienten [Bamias et al. 2011] } zu verzeichnen. Es ist aber zu berücksichtigen, dass die Definition von „Hoch-Risiko-Patient“ in diesen Serien unterschiedlich war und auch noch weitere Risikofaktoren, die heute nicht mehr akzeptiert sind, zusätzlich zur Gefäßinvasion Einfluss nahmen [Bamias et al. 2011; Bohlen et al. 1999; Chevreau et al. 2004; Studer et al. 1993].

Tabelle 13: Rezidivraten in Studien mit nichtseminomatösen KZT Patienten im cSI

| n | Therapie | Rezidivrate (%) | Literatur |
|-----|----------|-----------------|---|
| 43 | 2xPEB | 2,5 | [Studer et al. 1993] mittlere Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten |
| 114 | 2xPEB | 1,7 | [Cullen et al. 1996] mittlere Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten |
| 42 | 2xPEB | 4,8 | [Pont et al. 1996] mittlere Nachbeobachtungszeit von 79 Monaten |
| 58 | 2xPEB | 1,7 | [Bohlen et al. 1999] mittlere Nachbeobachtungszeit von 93 Monaten |
| 40 | 2xPEB | - | [Chevreau et al. 2004] mittlere Nachbeobachtungszeit von 113,2 Monaten |
| 142 | 2xPEB | 0,7 | [Bamias et al. 2011] mittlere Nachbeobachtungszeit von 79 Monaten |

Oliver et al. stellten die im britischen Hodentumorregister erfassten nichtseminomatösen KZT Patienten im cSI zusammen. Von 1978-1986 wurden diese mittels Überwachung verfolgt, ab 1986 erhielten sie zunehmend ein oder zwei Zyklen PEB [Oliver et al. 2004]. Das Risiko-adaptierte Vorgehen setzte sich im Weiteren zunehmend durch, wobei für Patienten der Niedrig-Risikogruppe eine Überwachung und für solche in der Hoch-Risikogruppe eine adjuvante Chemotherapie empfohlen wurde. In einer prospektiven Studie der spanischen Kollegen lag das Rezidivrisiko bei 231 Patienten mit Gefäßinvasion nach 2xPEB unter 1%, während es in der Niedrig-Risikogruppe mit 358 Patienten bei 19% lag [Maroto et al. 2005]. Die SWENOTECA-Gruppe legte zwei prospektive Studien zum Risiko-adaptierten Vorgehen auf: Eine mit Überwachung versus ein Zyklus adjuvanter Chemotherapie mit CVB bei Patienten ohne Gefäßinvasion sowie eine weitere mit zwei Zyklen CVB bei Patienten mit Gefäßinvasion. Die Daten der Studien wurden gepoolt. Es konnte gezeigt werden, dass die Rezidivrate bei Patienten ohne Risikofaktoren nach einem Zyklus CVB nicht besser war als unter Überwachung, aber zwei Zyklen CVB bei Patienten mit hohem Risiko das Rezidivrisiko im Vergleich zur Überwachung um > 90% senkten (die Anzahl der Rezidive in der Überwachungsgruppe lag bei n=16, in der 2xCVB-Gruppe bei n=1) [Tandstad et al. 2010]. In einer weiteren prospektiven, nicht-randomisierten Risiko-adaptierten Studie der SWENOTECA-Gruppe erhielten Patienten mit Gefäßinvasion 1xPEB, die ohne konnten zwischen 1xPEB oder Überwachung wählen. Für die Gesamtheit der Patienten, die einen Zyklus PEB erhielten, lag die Rezidivrate bei 2,3%. Für Patienten mit Gefäßinvasion betrug sie 3,2% im Vergleich zu 1,6% der Patienten ohne Gefäßinvasion [Tandstad et al. 2014]. Ein polnisches Studienkollektiv wurde Risiko-adaptiert mit Überwachung (n=287) oder 2xPEB (n=167) behandelt. Die Rezidivraten lagen bei 16,7 und 1,2% [Ondrus et al. 2015].

Insgesamt scheint sich durch die Reduktion auf einen Zyklus PEB das Nutzen-Risiko-Profil für die Patienten zu verbessern: eine geringere Toxizität bei gleichzeitig weiterhin niedrigem Rezidivrisiko.

Tabelle 14: Rezidivraten und Chemotherapien versus Überwachung in Studien mit nichtseminomatösen KZT Patienten im cSI

| n | Therapie | Rezidivrate (%) | Literatur |
|-----|---------------------------|-----------------|------------------------|
| 234 | Überwachung | 30,0 | [Oliver et al. 2004] |
| 148 | 1-2 x PEB | 4,0 (6,5 + 3,6) | |
| 231 | 2 x PEB (hr) | 0,8 | [Maroto et al. 2005] |
| 358 | Überwachung (lr) | 19,0 | |
| 60 | 2 x CVB (hr) | 1,6 | [Tandstad et al. 2010] |
| 124 | Überwachung/ | 12,9 | |
| 40 | 1 x CVB (lr) | 10,0 | |
| 258 | 1 x PEB (hr) | 3,1 | [Tandstad et al. 2014] |
| 255 | 1 x PEB/ Überwachung (lr) | 1,6 | |
| 167 | 2 x PEB (hr) | 1,2 | [Ondrus et al. 2015] |
| 287 | Überwachung (lr) | 16,7 | |

hr = high risk, lr = low risk

In einer deutschen Phase III-Studie wurde in einem Studienarm 1xPEB gegen eine diagnostische RLA randomisiert, allerdings unabhängig vom Risikoprofil [Albers et al. 2008]. In einer weiteren Studie wurde bei Patienten mit niedrigem Risiko die Überwachung mit der RLA verglichen [Fan et al. 2015].

Tabelle 15: Rezidivraten und RLA versus Überwachung oder Chemotherapie in Studien mit nichtseminomatösen KZT Patienten im cSI

| n | Therapie | Rezidivrate (%) | Literatur |
|-----|-------------|-----------------|----------------------|
| 191 | RLA | 7,8 | [Albers et al. 2008] |
| 191 | 1 x PEB | 1,0 | |
| 54 | Überwachung | 10,2 | [Fan et al. 2015] |
| 27 | RLA | 13,0 | |

Bei Patienten mit Teratomen und somatischer Transformation des Primärtumors ist die nervschonende retroperitoneale Lymphadenektomie die bevorzugte Therapie [Heidenreich et al. 2003; Neyer et al. 2007]. Wichtig ist, dass die nervschonende RLA von einem erfahrenen Chirurgen in einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung durchgeführt wird [EAU 2018b; Heidenreich et al. 2003; Neyer et al. 2007].

Da es zunehmend Berichte über Langzeittoxizitäten nach Chemotherapie gibt, wurden einige große Auswertungen zur Überwachung unabhängig von Risikofaktoren publiziert [Daugaard et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2015; Sturgeon et al. 2011], wobei im Nachhinein der Endpunkt stratifiziert nach Risikofaktoren ermittelt wird. Sturgeon et al.

betrachteten dabei zudem zwei Zeiträume, 1988-1992 und 1993-2005 [Sturgeon et al. 2011].

Hinsichtlich der Nebenwirkungen nach einer Chemotherapie ist einschränkend zu sagen, dass es nur wenige Daten zu den Langzeittoxizitäten bzw. Sekundärmalignomen nach einem oder zwei Zyklen PEB gibt. Vidal et al. berichteten über eine Langzeitauswertung 15 Jahre nach Gabe von 1xPEB bei 40 Patienten mit einem Hochrisiko-nichtseminomatösen KZT im cSI. Ein Patient (2,5%) entwickelte ein pulmonales Rezidiv und erhielt eine Salvage-Therapie mit drei weiteren Zyklen PEB. Er verstarb letztendlich an einem gastrointestinalen Zweittumor. Drei Patienten (7,5%) entwickelten einen metachronen KZT. Ebenfalls drei Patienten (7,5%) erlitten einen Zweittumor, worunter sich der bereits genannte befand. Neben einem weiteren gastrointestinalen Tumor trat eine Leukämie auf. Dieser Patient wies allerdings ein Philadelphia-Chromosom auf, so dass als möglicher Zweittumor nach der adjuvanten Gabe von einem Zyklus PEB maximal ein gastrointestinaler Tumor gezählt werden kann [Vidal et al. 2015].

Tabelle 16: Rezidivraten in Studien mit nichtseminomatösen KZT Patienten im cSI vor 1992 und nach 1993

| n | Therapie | Rezidivrate (%) | Literatur |
|-----------------|----------|-----------------|-------------------------------|
| 371 (gesamt) | | 28,0 | [Sturgeon et al. 2011] |
| 157 (1988-1992) | lr | 18,7 | |
| | hr | 54,5 | |
| 214 (1993-2005) | lr | 14,2 | [Sturgeon et al. 2011] |
| | hr | 49,2 | |
| 1.226 (gesamt) | | 30,6 | [Daugaard et al. 2014] |
| | lr | 12,0 | |
| | hr | 50,0 | |
| 1.139 (gesamt) | | 19,0 | [Kollmannsberger et al. 2015] |

hr = high risk, lr = low risk

In den letzten beiden Jahrzehnten nahm der Anteil an Patienten unter einer Überwachung zu, insbesondere im Stadium cSIA. Weiner et al. berichteten über die Therapiewahl bei 4.080 cSIA- und 2.580 cSIB-Patienten. Die Überwachung wurde bei 70 bzw. 46% angewandt, eine adjuvante Chemotherapie bei 13 bzw. 34% sowie eine diagnostische RLA bei 13 bzw. 20% [Weiner et al. 2017]. Yap et al. verglichen bei 3.961 Patienten, wie sich zwischen 1988 und 2010 die Therapiewahl änderte. Insgesamt ergab sich folgende Verteilung: Überwachung (1988: 35% - 2010: 61%), RLA (1988: 44% - 2010: 10%), Chemotherapie (1988: 28% - 2010: 29%) [Yap et al. 2017].

8.5. Metastasierte Keimzelltumoren des Hodens

8.5.1. Stadium I mit erhöhten Serumtumormarkern (cSIS)

| | |
|-----------|---|
| 8.17. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei Patienten mit Markerpersistenz nach Ablatio testis sollen nicht-KZT bedingte Ursachen einer Serumtumormarkererhöhung ausgeschlossen werden. |
| | Konsensstärke 100% |

| | |
|-----------|--|
| 8.18. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei Patienten mit Markerpersistenz nach Ablatio testis, negativer Bildgebung und Ausschluss anderer Ursachen der Serumtumormarkererhöhung sollten engmaschig Kontrollen durchgeführt werden, bis entweder ein eindeutiger kontinuierlicher Markeranstieg von AFP oder Beta-hCG oder eine bildgebend nachweisbare Läsion auftreten, bevor eine Therapieentscheidung getroffen wird. |
| | Konsensstärke 84% |

Nach erfolgter Ablatio testis mit initial erhöhten Serumtumormarkern und gleichzeitig unauffälliger Bildgebung sind die Serumtumormarker postoperativ engmaschig bis zur vollständigen Normalisierung zu kontrollieren. Der Zeitraum für einen Markerabfall richtet sich dabei nach dem Ausmaß der ursprünglichen Markererhöhung und der Eliminationshalbwertzeit des jeweiligen Serumtumormarkers (AFP: 5 Tage, Beta-hCG: 1,5 Tage). Bei einem Stadium I mit präoperativer Serumtumormarkererhöhung muss diese sich nach der Ablatio testis immer normalisieren.

Erfolgt hingegen keine Normalisierung (Markerpersistenz) sollten zunächst andere Ursachen für grenzwertige oder geringfügige Überschreitungen des oberen Normgrenzwertes von Beta-hCG oder AFP geprüft und nach Möglichkeit ausgeschlossen werden. Eine geringfügige LDH-Erhöhung kann vielfältige andere Ursachen haben, daher ist die klinische Relevanz eines postoperativ erhöhten LDH-Wertes unklar.

Bei fortdauernder Markerpersistenz sollte zunächst eine Wiederholung der Bildgebung sechs bis acht Wochen nach der Ablatio testis erfolgen [Tandstad et al. 2009]. Aufgrund ihrer geringen Sensitivität ist die Durchführung einer PET-CT in dieser Situation nicht indiziert [Krege et al. 2008b; Krege et al. 2008a].

Bei weiterhin bestehender Markerpersistenz in fortlaufenden Kontrollen ohne eindeutigen Nachweis einer Metastasierung ist die Vorgehensweise kontrovers. Zum einen kann in dieser Situation weiter abgewartet werden, zum anderen eine systemische Chemotherapie erwogen werden. Alternativ ist in dieser Situation auch die Durchführung einer diagnostischen RLA möglich, die bei Nachweis einer lymphatischen Mikrometastasierung gleichzeitig auch therapeutischen Wert hat. Die Autoren der NCCN-Leitlinie vertreten den Standpunkt, dass grundsätzlich bei Markerpersistenz und negativer Bildgebung das Risiko erhöht ist, dass eine Metastasierung außerhalb des retroperitonealen Lymphknotengebietes vorliegt und geben der systemischen Therapie den Vorzug [NCCN

2018b]. Bei der Entscheidungsfindung Systemtherapie versus RLA können auch die histologischen Prognosefaktoren im Primärtumor für eine okkulte Metastasierung mit einbezogen werden (siehe Kapitel [7 Prognose](#)) [Boormans et al. 2017; Cline et al. 1996; Davis et al. 1994; Krege et al. 2008b; Krege et al. 2008a; Rajpert-De Meyts et al. 2016; Zengerling et al. 2017]. Das definitive Vorgehen richtet sich insgesamt nach der Markerkonstellation und -höhe des Plateaus. Patienten sollten in diesen speziellen Fällen immer an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung vorgestellt werden.

8.5.1.1.

Serumtumormarkeranstieg nach Ablatio testis

Kommt es im Verlauf der postoperativen Serumtumormarkerkontrollen zu einem eindeutigen, durch wiederholte Messungen bewiesenen erneuten Ansteigen der Serumtumormarker, liegt unabhängig vom Ausmaß der präoperativen Serumtumormarkererhöhung und auch ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen ein metastasierter KZT vor, der entsprechend den Empfehlungen für metastasierte KZT zu behandeln ist [SIGN 2011] (siehe Kapitel [8.5.3 Stadium IIC/III](#)). Denkbar ist prinzipiell auch ein kontralateraler Zweittumor, der durch Sonographie ausgeschlossen werden sollte. Vor Therapiebeginn ist eine Wiederholung der Bildgebung erforderlich.

8.5.2. Stadium IIA/B

8.5.2.1. Stadium IIA/B Seminom

| 8.19. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit Seminom im Stadium cSIIA sollen entweder eine Strahlentherapie oder eine Chemotherapie mit drei Zyklen PEB (alternativ vier Zyklen EP bei Kontraindikation gegen Bleomycin) erhalten. Das Fehlen prospektiv randomisierter kontrollierter Studien zum direkten Vergleich von Strahlen- versus Chemotherapie für Seminome im Stadium cSIIA/B lässt eine valide Aussage bezüglich der Überlegenheit eines der beiden Therapieverfahren oder deren Gleichwertigkeit hinsichtlich der onkologischen Effektivität nicht zu. Der Patient soll über die Vor- und Nachteile beider Therapieoptionen aufgeklärt werden. |
| GRADE ⊕⊖⊖⊖ (OS, CCS) | Quellen: [Ahmed et al. 2015; Domont et al. 2013; Giannatempo et al. 2015; Hallemeier et al. 2013; Paly et al. 2016] |
| | Konsensstärke 96% |

| 8.20. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit Seminom im Stadium cSIIB sollen eine Chemotherapie mit drei Zyklen PEB oder bei Kontraindikationen gegen Bleomycin vier Zyklen EP erhalten. Alternativ kann eine Strahlentherapie durchgeführt werden. Das Fehlen prospektiv randomisierter kontrollierter Studien zum direkten Vergleich von Strahlen- versus Chemotherapie für Seminome im Stadium cSIIB lässt eine valide Aussage bezüglich der Überlegenheit eines der beiden Therapieverfahren oder deren Gleichwertigkeit hinsichtlich der onkologischen Effektivität nicht zu. Der Patient soll über die Vor- und Nachteile beider Therapieoptionen aufgeklärt werden. |
| GRADE ⊕⊖⊖⊖ (OS, CCS) | Quellen: [Ahmed et al. 2015; Domont et al. 2013; Hallemeier et al. 2013; Paly et al. 2016] |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.21. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Eine Strahlentherapie bei Patienten mit Seminom im Stadium cSIIA soll mit 30 Gy Gesamtdosis und im Stadium cSIIB mit 36 Gy Gesamtdosis erfolgen. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Ahmed et al. 2015; Domont et al. 2013; Paly et al. 2016] |
| | Konsensstärke 96,5% |

| 8.22. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|---|
| EK | Zwei bis drei Monate nach einer Strahlentherapie soll eine Abdomen-/Becken-CT zur Kontrolle erfolgen. Analog soll nach Chemotherapie verfahren werden. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist zugleich Ausgangspunkt für die weitere Nachsorge. |
| | Konsensstärke 92,5% |

8.5.2.1.1.

Stadiendefinition und Limitationen

Testikuläre Seminome weisen eine hohe Empfindlichkeit gegenüber ionisierender Strahlung und platinhaltiger Chemotherapie auf. Ferner metastasieren Seminome typischerweise lymphogen und lediglich in etwa 3% hämatogen [Borski 1973; Busch et al. 1965; Ray et al. 1974]. Somit ist das begrenzt lymphogen metastasierte Seminom durch eine lokale Strahlentherapie heilbar. Es gibt jedoch keinen direkten Vergleich, bis zu welcher Größenausdehnung der lymphogenen Metastasierung eine lokalisierte Strahlentherapie zu bevorzugen ist und ab welcher Lymphknotengröße das Risiko einer systemischen Tumoraussaat so relevant wird, dass anstatt der Strahlentherapie eine Chemotherapie erfolgen soll.

Die lokoregionale lymphogene Metastasierung erfolgt im iliocal-communen und retroperitonealen para- und präcavalen, interaortocavalen und präaortalen Lymphabflussgebiet bis in Höhe der Arteria mesenterica inferior. Als erste Station sind typischerweise Lymphknoten an den Einmündungen der V. testiculares an der V. cava inferior bei Befall des rechten Hodens bzw. der V. renalis sinistra bei Befall des linken Hodens vorzufinden. Anzahl und Größe der als pathologisch bewerteten Lymphknotenmetastasen bestimmen die Einteilung zum jeweiligen N-Stadium (siehe Kapitel [6.3.1 Stadieneinteilung](#)) [Brierley et al. 2017; Wittekind 2017].

Zur exakten Stadienzuordnung des metastasierten Seminoms wird eine kontrastmittelgestützte CT oder bei Kontraindikation gegen Kontrastmittel eine MRT-Untersuchung der infradiaphragmalen Lymphknoten durchgeführt (siehe Kapitel [6.1.2 Bildgebende Verfahren im Rahmen der lokalen Diagnostik und/oder der Ausbreitungsdiagnostik](#)). Die Wertung als pathologischer Befall erfolgt aufgrund der Größe und der Anzahl der Lymphknoten: Stadium IIA bei einem einzelnen Lymphknoten bis zu 2 cm, Stadium IIB bei mehreren Lymphknoten bis zu einer Größe von 2 cm oder ein einzelner 2-5 cm großer Lymphknoten (siehe Kapitel [6.3.1 Stadieneinteilung](#)). Der untere Schwellenwert für die Abgrenzung zu nicht pathologischen Lymphknoten liegt zwischen 8 und 10 mm [Kreydin et al. 2013; Krug et al. 1999; Leibovitch et al. 1998; Leibovitch et al. 1995]. Im Stadium cSIIA sollte dabei bedacht werden, dass es eine gewisse diagnostische Unsicherheit gibt, da prinzipiell auch ein falsch-positives Ergebnis in Bezug auf die Lymphknotengröße und damit das Stadium cSIIA vorliegen kann. Gleichzeitig ist mittels CT-Thorax ein supradiaphragmaler Befall auszuschließen.

8.5.2.1.2.

Studienlage und Evidenzqualität zur Gruppe der cSII

Der Anteil von Seminomen im Stadium cSII beträgt etwa 10-15% aller KZT mit etwa 7% im Stadium cSIIA und 3,5% im Stadium cSIIIB und ist über die letzten Jahrzehnte weitgehend konstant geblieben [Classen et al. 2003c; Milosevic et al. 1999; Patterson et al. 2001; von der Maase 2001; Wortel et al. 2015].

Diese geringe Häufigkeit der Stadien cSII ist der wesentliche Grund für das Fehlen prospektiv randomisierter kontrollierter Studien von Strahlen- versus Chemotherapie [Giannatempo et al. 2015]. Dementsprechend ist eine Aussage mit hohem Evidenzlevel

bezüglich der Überlegenheit eines der beiden Therapieverfahren oder deren Gleichwertigkeit für die Stadien cSIIA/B nicht möglich. Giannatempo et al. erstellten auf Basis von vier prospektiven und neun retrospektiven Studien bzw. Fallserien mit Daten von 607 strahlentherapierten und 283 systemisch zytostatisch behandelten Patienten eine systematische Übersichtsarbeit und eine daraus abgeleitete Metaanalyse mit dem Ergebnis einer vergleichbaren Effektivität beider Therapiemodalitäten und Hinweisen auf möglicherweise differente Langzeittoxizitäten der Chemotherapie gegenüber der Strahlentherapie. Sie wiesen dabei jedoch explizit auf die Limitationen ihrer Bewertungen infolge der geringen Fallzahlen in den jeweiligen Studien und deren begrenzter Qualität aufgrund der retrospektiv erhobenen, z.T. lückenhaften Daten und dem Fehlen vergleichender Auswertungen hin [Giannatempo et al. 2015].

Die hier vorgenommenen Bewertungen der unterschiedlichen Behandlungsverfahren resultieren aus den Daten von mehrheitlich retrospektiven Studien, welche im Suchzeitraum von 2010-2018 gefunden wurden. Von diesen sind sechs Studien mehrarmig und drei einarmig konzipiert. Daten zu den Endpunkten Lebensqualität oder Langzeittoxizität wurden in den Studien nicht erhoben [Ahmed et al. 2015; Domont et al. 2013; Hallemeier et al. 2013; Kollmannsberger et al. 2011; Paly et al. 2016; Tandstad et al. 2016; Tookman et al. 2013; Wortel et al. 2015]. Somit kann aus den vorliegenden, zumeist retrospektiv ausgewerteten Studiendaten maximal eine Evidenzstufe von LoE 2b abgeleitet werden, auch wenn durch das Vorliegen eines systematischen Reviews und einer daraus abgeleiteten Metaanalyse formal die Kriterien eines LoE 2a erfüllt sind [Giannatempo et al. 2015].

8.5.2.1.3.

Therapieziele und -auswahl

Da Patienten mit seminomatösen KZT im Stadium der lokoregionalen lymphogenen Metastasierung < 5cm eine nahe bei 100% liegende Heilungschance haben, sind bei vergleichbar hocheffektiven Therapien für die Therapieauswahl mögliche Akutnebenwirkungen und Spätfolgen, sowohl der Primärtherapie als auch einer möglichen Salvage-Therapie, von hoher Bedeutung.

Im gesicherten cSIIA stellt die Strahlentherapie der retroperitonealen Lymphknotenstationen mit Applikation von 30 Gy Gesamtdosis die Standardtherapie dar. Alternativ kann gegebenenfalls auch eine Chemotherapie mit drei Zyklen PEB oder bei Kontraindikationen gegen Bleomycin mit vier Zyklen EP als gleichwertige Therapie durchgeführt werden [Tandstad et al. 2011]. Das krankheitsspezifische Überleben nach fünf Jahren beträgt mehr als 90%.

Kontrovers wird die Behandlung des Stadiums cSIIIB diskutiert: Die perkutane Strahlentherapie des lokoregionalen Lymphabflusses mit Applikation von 36 Gy Gesamtdosis galt im cSIIIB lange Zeit als alleiniger Therapiestandard [Glaser et al. 2016]. In einer Studie der Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (SGCCCG) wird eine Cisplatin-basierte Chemotherapie als mögliche Alternative zur Strahlentherapie untersucht [Garcia-del-Muro et al. 2008]. Deren Ergebnisse waren hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens der Strahlentherapie vergleichbar. Die Toxizität wurde allerdings nicht vergleichend untersucht [Ahmed et al. 2015; Paly et al. 2016]. Diese Studie führte in vielen aktuellen Leitlinienempfehlungen zu einer Neubewertung der Therapieoptionen für das Stadium cSIIIB [Garcia-del-Muro et al. 2008]. Eine Cisplatin-basierte Chemotherapie wird heute als gleichwertig zur Strahlentherapie bezüglich des Therapieerfolgs beurteilt [EAU 2018b; ESMO 2010, 2018; Krege et al. 2008b; Krege et al. 2008a; NCCN 2016, 2018b; SIGN 2011; Wood et al. 2010].

Diese kann – analog zum Vorgehen im Stadium cSIIC (siehe Kapitel [8.5.3 Stadium IIC/III](#)); [Detti et al. 2009; Domont et al. 2013; Kier et al. 2017] – entweder mit drei Zyklen nach PEB-Schema (Cisplatin, Etoposid und Bleomycin) oder mit vier Zyklen nach EP-Schema (Etoposid, Cisplatin) vorgenommen werden.

Die Erfahrungen der Schwedisch-Norwegischen Arbeitsgruppe für Hodentumoren (SWE-NOTECA) bei Patienten mit Stadium cSII Seminomen wurden 2011 publiziert [Tandstad et al. 2011]. Die Autoren plädierten für den Verzicht auf eine Strahlentherapie bei Patienten mit Stadium cSIIA/B Seminomen. Mehr als 10% (3/29) ihrer Patienten mit cSIIA Seminomen, die eine Strahlentherapie erhielten, entwickelten ein Rezidiv. Die 73 Patienten im cSIIA/B, die mit einer PEB-Chemotherapie behandelt wurden, blieben hingegen alle krankheitsfrei. Diese Rückschlüsse müssen dennoch mit Vorsicht betrachtet werden. Die Strahlendosis bei den Patienten in der o.g. Studie im Stadium cSIIA betrug lediglich 27 Gy Gesamtdosis, verabreicht in Fraktionen von 1.8 Gy/d, was ca. 26 Gy normofraktionsärmer Strahlentherapie entspricht ($\alpha/\beta=10$), und lag damit im suboptimalen Bereich. Andererseits wurde die PEB-Chemotherapie bei Patienten mit „hoher Tumorlast“ oder inadäquatem Ansprechen in der Bildgebung auf nicht nur drei PEB Zyklen begrenzt, sondern auf vier Zyklen ausgeweitet bzw. durch die Gabe von Ifosfamid ergänzt, was wiederum einer deutlich intensiveren Therapie entspricht [Tandstad et al. 2011]. Diese Studie unterstützt aber die hohe Effektivität der Chemotherapie in diesem Tumorstadium. Während Akuttoxizitäten unter der Chemotherapie überwiegend hämatologisch sind, sind die unter der Strahlentherapie auftretenden zumeist intestinalen Ursprungs (Übelkeit, Erbrechen). Bezuglich möglicher therapiemodalitätsabhängiger Langzeitfolgen, insbesondere die Induktion von nicht-testikulären Sekundärmalignomen, aber auch kardiovaskuläre Komplikationen oder metabolische Funktionseinschränkungen, sind deren behandlungsspezifische Verursachung und klinische Relevanz aufgrund unzureichender Daten weitgehend unklar (siehe Kapitel [12 Toxizität, Management der Toxizität und supportive Maßnahmen](#)) [Giannatempo et al. 2015].

Die Mehrzahl der nicht-testikulären Sekundärmalignome nach einer Strahlentherapie traten innerhalb der bestrahlten Regionen auf [Giannatempo et al. 2015].

Eine alleinige Carboplatin-Monotherapie (AUC 7) beim Seminom im lokoregional begrenzt metastasierten Stadium mit drei Zyklen im Stadium cSIIA und vier Zyklen im Stadium cSIIIB erwies sich in einer prospektiven Phase II-Studie der GTCSC mit einem Therapieversagen bei 19 von 108 Patienten als nicht ausreichend effektiv [Krege et al. 2006] und ist somit geringer wirksam als die Strahlentherapie oder die Chemotherapie mit PEB [Krege et al. 2008b; Krege et al. 2008a; Krege et al. 2006] (siehe Kapitel [8.5.3 Stadium IIC/III](#)).

8.5.2.1.4.

Therapiedurchführung

Strahlentherapie

Im Vergleich zum Stadium cSI werden bei der kurativen perkutanen Strahlentherapie der Stadien cSIIA und IIB die Bestrahlungsvolumina auf die ipsilateralen iliacaen Lymphabflussgebiete ausgeweitet bei identischer Erfassung der retroperitonealen paraaortalen/-cavalen Lymphstation. Die verordnete Dosis richtet sich nach der Tumorzelllast [EAU 2018b; Krege et al. 2008b; Krege et al. 2008a; NCCN 2018b; Schmoll et al. 2004b; SIGN 2011; Souchon et al. 2000; Wood et al. 2010].

Die Strahlentherapie erfolgt als perkutane Strahlentherapie mit Photonen des Linearbeschleunigers der Primärenergie > 10 MV nach CT-gestützter Planung in Einzeldosen von zwei Gy bei fünf Fraktionen/Woche bis 30 Gy Gesamtdosis im Stadium cSIIA bzw. 36 Gy im Stadium cSIIIB unter Erfassung der retroperitonealen paraaorto und -cavalen sowie

der ipsilateralen iliacaalen Lymphabflussregion [NCCN 2018b]. Neuere Konzepte sehen eine Homogenbestrahlung dieser Lymphabflussregion bis 20 Gy Gesamtdosis mit anschließender Aufsättigungsbestrahlung (Boost-Strahlentherapie), beschränkt auf die pathologisch vergrößerten Lymphknoten auf resultierend 30 Gy Gesamtdosis im Stadium cSIIA und 36 Gy Gesamtdosis Stadium cSIIB vor [EAU 2018b]. Hierdurch können die radiogenen Toxizitäten, mit Dosisreduktionen von 33% im Stadium cSIIA und 44% im Stadium cSIIB in großen Teilen des Zielvolumens, in denen makroskopisch keine Lymphome nachweisbar sind, deutlich gemindert werden. Anders als die NCCN 2018, empfiehlt die aktuelle EAU-Leitlinie die o.a. Homogenbestrahlung bis 30 Gy Gesamtdosis und nur für das Stadium cSIIB die nachfolgende Boost-Bestrahlung auf resultierend 36 Gy Gesamtdosis [EAU 2018b; NCCN 2018b].

Im Unterschied zum Stadium cSI ist bei Bestrahlungsbehandlungen im Stadium cSII das Anlegen einer abschirmenden Kapsel um den verbliebenen Hoden zur Minderung des Risikos einer radiogenen Infertilität durch eine Streustrahlenbelastung aufgrund der Nähe zum kaudalen Feldrand obligat [Lieng et al. 2018; Schmoll et al. 2004b; Souchon et al. 2000]. Zwei (bis drei) Monate nach abgeschlossener Strahlentherapie sind die Lymphommanifestationen mittels Abdomen-/Becken-CT zu kontrollieren. Das Ergebnis dient zugleich als Ausgangspunkt für die weitere Nachsorge (siehe Kapitel [11 Nachsorge nach kurativer Therapie](#) und [12 Toxizität, Management der Toxizität und supportive Maßnahmen](#)).

Chemotherapie

Die Chemotherapie wird mit drei Zyklen PEB oder vier Zyklen EP bei Vorliegen von Kontaindikation gegenüber Bleomycin durchgeführt (siehe Kapitel [8.5.3 Stadium IIC/III](#)).

Neue Therapiekonzepte (nur in Studien durchzuführen):

Derzeit wird das Konzept einer sequentiellen Chemo-Strahlentherapie mit Applikation von einem Zyklus Carboplatin (AUC 7) und nachfolgender perkutaner auf die initial vergrößerten Lymphknoten beschränkter („Involved-Node“) Bestrahlungsbehandlung in einer klinischen Phase II-Studie eingesetzt (SAKK 01/10-Studie, NCT01593241). Geprüft wird hierbei, ob die Deeskalation der Intensität beider Therapiemodalitäten ein äquieffektives, aber nebenwirkungsärmeres Behandlungsschema im Vergleich zu den o.a. Standardtherapien ergibt.

In einem weiteren therapeutischen Ansatz wird in der einarmigen klinischen Phase II-Studie (PRIMETEST, NCT02797626) bei Patienten mit seminomatösem KZT im cSIIA oder cSIIB nach primärer RLA das progressionsfreie Überleben untersucht.

8.5.2.1.5.

Zusammenfassung

Derzeit gibt es keinen sicheren Beleg dafür, dass die in den »modernen« Bestrahlungsprotokollen dokumentierten Ergebnisse der alleinigen Strahlentherapie bei den Stadien IIA/B durch alleinige Systembehandlung [Krege et al. 2008b; Krege et al. 2008a; Krege et al. 2006; Paly et al. 2016; Tandstad et al. 2011; Tookman et al. 2013] oder durch kombinierte sequentielle Chemo-Strahlentherapie (s.o. SAKK 01/10-Studie) hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und des Langzeitüberlebens verbessert werden. Die Strahlentherapie ist im Stadium cSIIA die Therapie der Wahl. Ob im Stadium cSIIB eine Chemotherapie mit drei Zyklen PEB oder mit vier Zyklen EP gegenüber einer Strahlentherapie hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens gleichwertig ist, lässt sich aufgrund fehlender Evidenz weiterhin nicht ausreichend beurteilen. Aufgrund des Fehlens von neueren Daten zur Lebensqualität, zur Langzeittoxizität oder zur Induktion von Sekundärmalignomen unter den heutigen Bedingungen der Strahlentherapie mit definierten Qualitätsstandards und optimierten Techniken bleibt außerdem unklar, welche Therapie

individuell die beste Nutzen-Risiko Relation aufweist [Giannatempo et al. 2015; Hauptmann et al. 2016; Hauptmann et al. 2015].

8.5.2.2. Stadium IIA/B nichtseminomatöser Keimzelltumor

| 8.23. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit gesichertem nichtseminomatösen KZT im cSIIA/B sollen analog der IGCCCG-Prognosegruppe mittels Chemotherapie (drei bis vier Zyklen PEB) und bei Vorhandensein eines Residualtumors mit RTR behandelt werden. Ausnahme: Initial im Orchietomiepräparat als 100% Teratom klassifizierte KZT ohne Markererhöhung sollen mittels RLA behandelt werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Stephenson et al. 2005; Stephenson et al. 2007] |
| | Konsensstärke 96% |

| 8.24. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten mit Serumtumormarker-negativem nichtseminomatösen KZT im cSIIA sollte zunächst eine Überwachung (Serumtumormarkerkontrollen, Wiederholung der Bildgebung nach sechs bis acht Wochen) oder alternativ eine diagnostische RLA erfolgen. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Stephenson et al. 2005; Stephenson et al. 2007] |
| | Konsensstärke 96% |

| 8.25. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten nach primärer RLA beim Serumtumormarker-negativen cSIIA nichtseminomatösen KZT mit pN1-Befund (PS IIA) im R0-Status soll eine alleinige Überwachung erfolgen. |
| 0 | Alternativ kann, außer es handelt sich um ein reines Teratom, auch die Gabe von zwei Zyklen EP erfolgen. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Kondagunta et al. 2004; Motzer et al. 1995; Sheinfeld et al. 2003; Stephenson et al. 2005; Williams et al. 1987] |
| | Konsensstärke 92% |

| 8.26. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten nach primärer RLA beim Serumtumormarker-negativen cSIIA nichtseminomatösen KZT mit pN2-Befund (PS IIB) sollte im R0 Status eine Überwachung erfolgen. |
| 0 | Alternativ kann, sofern kein reines Teratom vorliegt, die Gabe von zwei Zyklen PEB oder EP erfolgen. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Kondagunta et al. 2004; Motzer et al. 1995; Stephenson et al. 2005; Vogelzang et al. 1983; Williams et al. 1987] |

Definitionen:

pN0= PS (Pathologisches Stadium) I

pN1= PS (Pathologisches Stadium) IIA

pN2= PS (Pathologisches Stadium) IIB

(siehe Kapitel [5 Pathologische Klassifikation](#))

Patienten mit nichtseminomatösem KZT und einem histologisch und/oder über eine Serumtumormarkererhöhung gesicherten Stadium IIA/B fallen vorwiegend in die gute Prognosegruppe und werden mit drei Zyklen PEB behandelt [Horwich et al. 1994; Stephenson et al. 2005; Stephenson et al. 2007]. Bei entsprechend erhöhten Serumtumormarkern fallen sie analog der IGCCCG in die intermediaire Prognosegruppe und erhalten vier Zyklen PEB. Bei Vorliegen eines Residualtumors nach Ende der Chemo-therapie erfolgt die weitere Therapie analog (siehe Kapitel [8.6 Restaging und Therapie der Residualtumorerkrankung](#)). Einzige Ausnahme ist das reine Teratom, welches mittels RLA therapiert wird.

8.5.2.2.1.

cSIIA, Serumtumormarker-negativ

Eine komplexe Situation bieten Serumtumormarker-negative nichtseminomatöse KZT im fraglichen Stadium IIA (=Lymphknoten $\leq 2\text{cm}$). Hier besteht eine diagnostische Unsicherheit, da die Größe der Läsion noch keinen eindeutigen Krankheitsbefall beweist und gleichzeitig die sonst typischen Tumormarker negativ sind. So kann entweder ein radiologisch falsch-positives Ergebnis in Bezug auf das Stadium IIA, ein reines Teratom oder andere vitale Tumorkomponenten, wie insbesondere ein Embryonalzellkarzinom, welches in ca. 30-40% der Fälle marker-negativ sein kann, vorliegen. Prinzipiell kann es sich auch um eine inflammatorische Reaktion nach Ablatio testis im Lymphabflussgebiet handeln. Entsprechend kommen als individuelle Therapieoptionen die Überwachung des Befundes (engmaschige Markerkontrollen, kurzfristige bildgebende Kontrolle nach sechs bis acht Wochen) und Therapie erst bei eindeutiger Progression, oder als Alternative dazu die primäre RLA mit diagnostischem und therapeutischem Charakter in Frage.

Eine RLA kann prinzipiell auf unterschiedliche Arten erfolgen: Als bilaterales, unilaterales bzw. modifiziertes „Template“. Eine Entfernung nur der bildmorphologisch auffälligen Lymphknoten ist nicht ausreichend [Donohue et al. 1982; Ray et al. 1974; Weissbach et al. 1987]. Im Falle einer primären RLA sollte diese ejakulationsprotektiv unter Schonung des paravertebral gelegenen vegetativen Nervensystems, das sich dorsal der V. cava inferior und ventral der Aorta befindet, erfolgen. Für pN1 (Pathologisches Stadium (PS) IIA) Patienten liegt die Rezidivrate bei Verwendung eines unilateralen modifizierten „Templates“ bei 1-11% [Eggener et al. 2007b]. Ein unilaterales „Template“ reicht immer von den ipsilateralen Lymphknoten unterhalb des Nierenhilus bis nach kaudal zur Bifurkation der A. iliaca communis. Bei Miteinbeziehung im rechtsseitigen „Template“ der Lymphknotenregionen präortal, paraortal und im Bereich der A. iliaca communis, sowie im linksseitigen „Template“ der Lymphknotenregionen interaortocaval, präcaval, paracaval und der A. iliaca communis links, kann das Rezidivrisiko auf 2-3% gesenkt werden [Eggener et al. 2007b].

Nach erfolgter primärer RLA hängt die Wahl der weiteren Therapie vom histologischen Ergebnis des RLA-Präparates ab.

Laut Datenlage findet sich bei etwa 48% der Serumtumormarker-negativen cSIIA Patienten in der RLA ein pNO (= PS I) Stadium und in 17 % liegt ein Teratom vor [Stephenson et al. 2005; Stephenson et al. 2007]. Patienten ohne Nachweis von Tumorgewebe oder Teratom (pNO= PS I) sollten wie ein Stadium I nichtseminomatöser KZT nachbeobachtet werden und zwar unabhängig vom Status der Lymphgefäßinvasion im Hodentumorpräparat (siehe Kapitel [11 Nachsorge nach kurativer Therapie](#)).

Bei den Serumtumormarker-negativen cSIIA Patienten mit Tumorgewebe oder Teratom im RLA-Präparat liegt in etwa 2/3 der Fälle ein pN1 (=PS IIA) Befund vor [Stephenson et al. 2005; Stephenson et al. 2007]. Für Patienten mit pN1 (=PS IIA) oder pN2 (=PS IIB) Befund kommen prinzipiell eine Überwachung oder eine adjuvante Chemotherapie in Frage. Ohne adjuvante Chemotherapie bleiben 60-90% der pN1 (=PS IIA) Patienten tumorfrei [Sheinfeld et al. 2003; Stephenson et al. 2005; Williams et al. 1987]. PN2 Patienten haben ein Rezidivrisiko von über 50% [Stephenson et al. 2005; Vogelzang et al. 1983; Williams et al. 1987]. Für pN1/pN2-Patienten kann das Rezidivrisiko durch zwei Zyklen adjuvante Chemotherapie mit PEB oder EP auf < 2% reduziert werden [Behnia et al. 2000; Kondagunta et al. 2004; Motzer et al. 1995; Stephenson et al. 2005]. In der Studie von Behnia et al. bei 86 Patienten mit pN1 (57%) und pN2 (43%) Befunden in der RLA, die zwei Zyklen adjuvante PEB-Chemotherapie (alle 28 Tage) erhielten, zeigte ein Patient ein Rezidiv eines zervikalen Lymphknotens im Sinne eines Teratoms [Behnia et al. 2000]. Andere Studien im adjuvanten Setting nach RLA verwendeten zwei Zyklen EP alle 21 Tage. Motzer et al. zeigten bei pN2/pN3 Patienten (n=50) eine Rezidivrate von 0% nach zwei Jahren, Stephenson et al. bei pN1/pN2 Patienten (n=56) ebenfalls eine 0% Rezidivrate und Kondagunta et al. bei 87 pN1 (11%), 73 pN2 (84%) und vier pN3 (5%) Patienten ein 5-Jahres-rezidivfreies Überleben von 98% unter zweimal EP [Kondagunta et al. 2004; Motzer et al. 1995; Stephenson et al. 2005]. Aufgrund des niedrigeren Toxizitätsprofils bei vergleichbarer Wirksamkeit der einarmigen Studien kann anstatt zweimal PEB auch zweimal EP im adjuvanten Setting nach RLA eingesetzt werden.

Die Entscheidung für das weitere Vorgehen sollte vor diesem Hintergrund gemeinsam mit dem Patienten unter Abwägung des individuellen Rezidivrisikos getroffen werden. Im Falle eines Rezidivs müssten im Gegensatz zu einer Chemotherapie mit zwei Zyklen dann drei bis vier Zyklen appliziert werden.

8.5.3. Stadium IIC/III

| 8.27. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|---|
| Level of Evidence 1b | Das Standardregime der Polychemotherapie für die metastasierte Erkrankung stellt die Kombination aus Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) dar. |
| | Quelle : [Williams et al. 1987] |
| | Konsensstärke 100% |
| 8.28. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad B | Wachstumsfaktoren sollten bei PEB als Sekundärprophylaxe nach vorangegangenem neutropenen Fieber im vorherigen Zyklus eingesetzt werden. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Fossa et al. 1998; Williams et al. 1987] |
| | Konsensstärke 96% |
| 8.29. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Bei Einsatz des PEI-Regimes soll ein myeloischer Wachstumsfaktor (G-CSF) primär prophylaktisch eingesetzt werden. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Cullen et al. 2005; Fossa et al. 1998] |
| | Konsensstärke 96,5% |
| 8.30. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit metastasiertem KZT im Stadium IIC/III der guten Prognosegruppe gemäß IGCCCG sollen eine Polychemotherapie mit drei Zyklen PEB mit Applikation von Cisplatin und Etoposid über fünf Tage erhalten. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Toner et al. 2001] [Culine et al. 2007; Grimison et al. 2010] |
| | Konsensstärke 100% |

8.5.3.1.

Chemotherapie

Seit 1977 ist Cisplatin fester Bestandteil der Therapie metastasierter KZT [Einhorn et al. 1977]. Im Vergleich zur initial eingesetzten Kombination Vinblastin, Bleomycin und Cisplatin (PVB) hat sich die Therapie mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (PEB) als besser wirksam und auch verträglicher hinsichtlich gastrointestinaler Toxizität erwiesen [Williams et al. 1987] und ist seither Standardregime für die metastasierte Erkrankung. Bei Kontraindikationen gegen Bleomycin kann in bestimmten Situationen (siehe Kapitel [8.5.3.7.5 Kontraindikationen für die Bleomycin-Therapie](#)) Etoposid und Cisplatin ohne Bleomycin bei verlängerter Therapiedauer (vier statt drei Therapiezyklen) gegeben werden [de Wit 2007; Fizazi et al. 2014a; Kondagunta et al. 2005; Thibault et al. 2014]. Bei Notwendigkeit von vier Therapiezyklen und (pulmonalen) Kontraindikationen gegen Bleomycin kann es durch Ifosfamid (PEI) unter Inkaufnahme höherer Hämatotoxizität ersetzt werden [de Wit et al. 1998]. Die Therapie sollte stets in voller Dosierung und unter konsequenter Einhaltung der Intervalle appliziert werden, da sonst mit einem Verlust an Effektivität gerechnet werden muss. Mehrere Studien untersuchten die Verkürzung der Zyklen auf drei Tage mit erhöhter Dosisdichte. Dies erwies sich entweder als toxischer – vermehrte Oto- und Nephrotoxizität [de Wit et al. 2001] - oder als weniger wirksam [Grimison et al. 2010; Toner et al. 2001] und kann daher nicht empfohlen werden. Der Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) wird nicht als Primärprophylaxe, jedoch nach Auftreten von infektiösen Komplikationen als Sekundärprophylaxe für PEB empfohlen. Für PEI sollen G-CSF in der Primärprophylaxe eingesetzt werden [Cullen et al. 2005; Fossa et al. 1998; Leitlinienprogramm Onkologie 2017c].

Grundsätzlich sollte eine Polychemotherapie, wie sie in diesen Fällen indiziert ist, möglichst in einem Zentrum durchgeführt werden, die ausgewiesene Erfahrung mit der Therapie solcher Patienten hat, da die Anzahl der behandelten Fälle mit der Behandlungsqualität und letztlich mit dem Endpunkt korreliert [Feuer et al. 1999; Woldu et al. 2018].

Tabelle 17: PEB-Schema

| Wirkstoff | Dosierung | Applikation |
|---------------------|------------------------------------|--------------|
| Cisplatin | 20 mg/m ² (1h i.v.) | Tag 1-5 |
| Etoposid | 75-100 mg/m ² (1h i.v.) | Tag 1-5 |
| Bleomycin | 30 mg (Bolus i.v.) | Tag 1, 8, 15 |
| Wiederholung Tag 22 | | |

Tabelle 18: EP-Schema

| Wirkstoff | Dosierung | Applikation |
|---------------------|---------------------------------|-------------|
| Etoposid | 100 mg/m ² (1h i.v.) | Tag 1-5 |
| Cisplatin | 20 mg/m ² (1h i.v.) | Tag 1-5 |
| Wiederholung Tag 22 | | |

Tabelle 19: PEI-Schema

| Wirkstoff | Dosierung | Applikation |
|---------------------|----------------------------------|-------------|
| Cisplatin | 20 mg/m ² (1h i.v.) | Tag 1-5 |
| Etoposid | 100 mg/m ² (1h i.v.) | Tag 1-5 |
| Ifosfamid | 1200 mg/m ² (2h i.v.) | Tag 1-5 |
| Wiederholung Tag 22 | | |

8.5.3.1.1. Indikationen zur primären Chemotherapie und anschließender Ablatio testis in den metastasierten Stadien IIC/III

| | |
|-----------|---|
| 8.31. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei Patienten in akut lebensbedrohlichen Tumorstadien eines metastasierten gonadalen KZT soll die primäre Chemotherapie ohne vorherige Ablatio testis erfolgen. |
| | Konsensstärke 100% |

| | |
|-------------------------------|---|
| 8.32. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Nach Abschluss der Chemotherapie soll beim gonadalen KZT eine Ablatio testis des initial befallenen Hodens durchgeführt werden, wenn diese wegen akuter Lebensgefahr durch fortgeschrittene Metastasierung bei Diagnosestellung aufgeschoben wurde. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Geldart et al. 2002; Leibovitch et al. 1996; Ondrus et al. 2001; Ramani et al. 2008] |
| | Konsensstärke 100% |

Bei weit fortgeschrittenen, akut lebensbedrohlichen KZT (z.B. Luftnot wegen multipler Lungenmetastasen mit drohender pulmonaler Insuffizienz, extrem hoher Tumorlast, sehr hoher Markerkonstellation insbesondere des Beta-hCGs) ist die unverzügliche Gabe einer Chemotherapie ohne vorherige Ablatio testis indiziert. Die Diagnosesicherung KZT erfolgt dann alleine aufgrund der erhöhten Serumtumormarker. Nach Abschluss der Chemotherapie ist sekundär die radikale Ablatio testis durchzuführen, da die zytostatische Wirkung auf den Primärtumor des Hodens nicht ausreichend ist. In 10-25% der postchemotherapeutischen Orchiektomiepräparate findet sich noch vitales Tumorgewebe [Geldart et al. 2002; Leibovitch et al. 1996; Ramani et al. 2008]. In 18-40% findet sich Teratomgewebe [Geldart et al. 2002; Leibovitch et al. 1996; Ondrus et al. 2001; Ramani et al. 2008] und in 8-12% eine Keimzellneoplasie in situ (GCNIS) [Geldart et al. 2002; Ramani et al. 2008].

8.5.3.2. Prognosegruppe gute Prognose – Seminom

| 8.33. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einem metastasierten Seminom im Stadium IIC/III und guter Prognose sollen drei Zyklen PEB Chemotherapie erhalten. |
| Level of Evidence 1a | Quellen: [[Bokemeyer et al. 2004]] |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.34. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einem metastasierten Seminom im Stadium IIC/III und guter Prognose sollen bei Kontraindikation für Bleomycin vier Zyklen EP Chemotherapie erhalten. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [de Wit 2007; Kondagunta et al. 2005] |
| | Konsensstärke 100% |

Für die Gruppe der metastasierten Seminome ab Stadium IIC mit guter Prognose nach IGCCCG (siehe Kapitel [6.3.2 Prognostische Einteilung der metastasierenden Keimzelltumoren \(IGCCCG\)](#)) gibt es wenig spezifische Daten. In einer gepoolten Analyse von 361 Patienten aus zwei randomisierten europäischen Studien wurden 177 Patienten, die mit Carboplatin allein therapiert wurden, mit 184 Patienten, die mit einer Cisplatin-haltigen Polychemotherapie behandelt wurden, verglichen. Für die Carboplatin Monotherapie war das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben signifikant schlechter (72% versus 92%, p= 0.0001) als für die Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie. Das Gesamtüberleben war ebenfalls schlechter (89% versus 94%), erreichte allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied. Entsprechend ist eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie als wirksamer anzusehen als die Carboplatin Monotherapie und soll daher primär eingesetzt werden [Bokemeyer et al. 2004]. Der Standard für diese Patienten ist eine Polychemotherapie mit drei Zyklen Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB). Die Therapie mit vier Zyklen Etoposid plus Cisplatin (EP) ist gleich wirksam wie das vorgenannte Vorgehen und kann daher bei Kontraindikationen für Bleomycin alternativ eingesetzt werden [[Alberta-Health-Services 2016; Calabro et al. 2012; de Wit 2007; EAU 2018b; ESMO 2013; Grimison et al. 2010; Kondagunta et al. 2005; SIGN 2011]].

8.5.3.3. Prognosegruppe intermediäre Prognose – Seminom

| 8.35. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einem metastasierten Seminom und intermediärer Prognose sollen vier Zyklen PEB Chemotherapie erhalten. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Beyer et al. 2004; de Wit et al. 2012] |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.36. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einem metastasierten Seminom und intermediärer Prognose sollen bei Kontraindikationen gegen Bleomycin vier Zyklen PEI Chemotherapie erhalten. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [de Wit et al. 1998] |
| | Konsensstärke 100% |

Für die Subgruppe der Seminome mit intermediärer Prognose (siehe Kapitel [6.3.2 Prognostische Einteilung der metastasierenden Keimzelltumoren \(IGCCCG\)](#)) liegen keine separaten randomisierten Studien vor. Sie werden in der Regel gemeinsam mit den nicht-seminomatösen KZT betrachtet (siehe Kapitel [8.5.3.5 Prognosegruppe intermediäre Prognose – nichtseminomatöse Keimzelltumoren](#)). Für Patienten mit intermediärer Prognose wird eine Therapie mit vier Zyklen PEB empfohlen [Beyer et al. 2004; de Wit et al. 2012]. Eine randomisierte Studie mit vier Zyklen Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (PEI) zeigte vergleichbare Ergebnisse bei jedoch höherer Hämatotoxizität [de Wit et al. 1998]. Eine große internationale retrospektive Analyse von über 700 Patienten ergab kürzlich Hinweise darauf, dass für Patienten mit KZT mit intermediärer Prognose möglicherweise drei Zyklen PEB ausreichend sein könnten [Seidel et al. 2018]. Für eine Empfehlung zur Reduktion der Zyklenzahl reicht diese Evidenz jedoch nicht aus. Insgesamt scheint aber die Prognose des 5 - Jahres Überlebens für diese Patientengruppe heute eher bei 90 % als bei 80 % zu liegen. Entsprechend ist eine Chemotherapie mit vier Zyklen PEB weiterhin der Standard für metastasierte Seminome mit intermediärer Prognose.

8.5.3.4. Prognosegruppe gute Prognose – nichtseminomatöse Keimzelltumoren

| 8.37. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| A | Patienten mit einem metastasierten nichtseminomatösen KZT im Stadium IIC/III und guter Prognose sollen drei Zyklen PEB Chemotherapie erhalten. |
| 1b | Quellen: [Culine et al. 2007] |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.38. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| B | Patienten mit einem metastasierten nichtseminomatösen KZT Stadium IIC/III und guter Prognose sollten bei Kontraindikationen gegen Bleomycin vier Zyklen EP Chemotherapie erhalten. |
| 1b | Quellen: [Cary et al. 2018; Cary et al. 2015; Culine et al. 2007] |
| | Konsensstärke 96,6% |

Patienten mit einem nichtseminomatösen KZT ab Stadium IIC und guter Prognose (siehe Kapitel [6.3.2 Prognostische Einteilung der metastasierenden Keimzelltumoren \(IGCCCG\)](#)) erhalten standardmäßig drei Zyklen PEB Chemotherapie. In einer prospektiv randomisierten Untersuchung mit 257 Patienten mit nichtseminomatösen KZT mit guter Prognose wurden drei Zyklen PEB mit vier Zyklen EP verglichen. Die 4-Jahres-Rezidivfreiheit zeigte lediglich einen Trend zugunsten von drei Zyklen PEB (91% versus 86%, p= 0,05). Dasselbe zeigt sich für das 4-Jahres-Gesamtüberleben mit fünf versus zwölf Todesfällen (p= 0,09). In der vier Zyklen EP Gruppe zeigten sich zudem mehr partielle Ansprechraten (21% versus 12%), in der vier Zyklen EP Gruppe gab es mehr Rezidive (11,5% versus 4,8%) und häufiger vitales Tumorgewebe in den retroperitonealen Lymphknoten (6% versus 2%) [Culine et al. 2007]. Eine neuere retrospektive Analyse bestätigt die bessere Wirksamkeit von drei Zyklen PEB im Vergleich zu drei Zyklen EP. Nach EP fand sich mehr vitaler Tumor in den retroperitonealen Lymphknoten [Cary et al. 2015]. Beide Studien lassen jedoch keine endgültigen Schlüsse zu, wie auch die kürzlich veröffentlichte Studie von Cary et al. 2018 [Cary et al. 2018], sodass weiterhin drei Zyklen PEB die Therapie der Wahl für gute Prognose metastasierte KZT-Patienten sind [Culine et al. 2007]. Jedoch kann bei Kontraindikationen gegen Bleomycin auch bei diesen Patienten die Gabe von vier Zyklen EP, alternativ mit unterschiedlichem Toxizitätsprofil drei Zyklen PEI erfolgen.

Der Ersatz von Cisplatin durch das weniger toxische Carboplatin sollte nicht erfolgen, da PEB in mehreren randomisierten Studien einem Carboplatin, Etoposid, Bleomycin (CEB) Schema etwa 10 % hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen war [Horwich et al. 1997].

8.5.3.5. Prognosegruppe intermediäre Prognose – nichtseminomatöse Keimzelltumoren

| 8.39. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einem metastasierten nichtseminomatösen KZT und intermediärer Prognose sollen vier Zyklen PEB Chemotherapie erhalten. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [de Wit et al. 1998] |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.40. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einem metastasierten nichtseminomatösen KZT und intermediärer Prognose sollen bei Kontraindikationen gegen Bleomycin vier Zyklen PEI Chemotherapie erhalten. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [de Wit et al. 1998] |
| | Konsensstärke 96,5% |

Für Patienten mit einem nichtseminomatösen KZT und intermediärer Prognose (siehe Kapitel [6.3.2 Prognostische Einteilung der metastasierenden Keimzelltumoren \(IGCCCG\)](#)) sind vier Zyklen PEB der Standard. Eine randomisierte Studie mit vier Zyklen PEI zeigte vergleichbare Ergebnisse bei höherer Hämatotoxizität des PEI-Schemas [de Wit et al. 1998]. Daher sollte dieses Schema Patienten mit Kontraindikationen für PEB vorbehalten bleiben. Eine Erweiterung des PEB-Schemas durch Zugabe von Paclitaxel erbrachte im randomisierten Vergleich mit PEB (jeweils vier Zyklen) keine Verbesserung des Gesamtüberlebens [de Wit et al. 2012] und kann daher nicht als Standardtherapie empfohlen werden.

8.5.3.6. Prognosegruppe schlechte Prognose – nichtseminomatöse Keimzelltumoren

| 8.41. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einem metastasierten nichtseminomatösen KZT und schlechter Prognose sollen vier Zyklen PEB Chemotherapie erhalten. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Williams et al. 1987] |

| |
|--------------------|
| Konsensstärke 100% |
|--------------------|

| 8.42. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einem metastasierten nichtseminomatösen KZT und schlechter Prognose sollen bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Bleomycin vier Zyklen PEI Chemotherapie erhalten. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Nichols et al. 1998] |

| |
|---------------------|
| Konsensstärke 96,5% |
|---------------------|

| 8.44. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|---|
| EK | Die Evaluation der Therapieintensivierung soll an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung erfolgen. |
| | Konsensstärke 96,5% |

| 8.45. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Eine generelle Intensivierung der Primärtherapie im Sinne einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation für die unselektierte Gruppe aller KZT-Patienten mit schlechter Prognose soll nicht durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Daugaard et al. 2011; Droz et al. 2007; Motzer et al. 2007] |
| | Konsensstärke 100% |

Für Patienten mit einem nichtseminomatösen KZT und schlechter Prognose (siehe Kapitel [6.3.2 Prognostische Einteilung der metastasierenden Keimzelltumoren \(IGCCCG\)](#)) ist das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 48% eher ungünstig (IGCCCG 1997). Eine aktuelle retrospektive Analyse von 223 Patienten mit schlechter Prognose berichtet bessere Raten des progressionsfreien und Gesamtüberlebens nach fünf Jahren von 55% und 64% nach Standardchemotherapie mit PEB [Kier et al. 2017].

Vier Zyklen PEB stellen bisher den Therapiestandard ungeachtet weiterer Risikofaktoren in dieser Patientengruppe dar [Williams et al. 1987] (siehe Kapitel [8.6 Restaging und Therapie der Residualtumorerkrankung](#)). Wie bereits in Kapitel 9.5.3.5. Prognosegruppe intermediäre Prognose - nichtseminomatöse Keimzelltumore ist auch bei Patienten der schlechten Prognosegruppe eine Chemotherapie mit vier Zyklen PEI im randomisierten Vergleich mit der Standardtherapie aus vier Zyklen PEB äquivalent wirksam, jedoch zeigte sich eine stärkere Hämatotoxizität, weshalb auch eine Primärprophylaxe mit der Applikation von myeloischen Wachstumsfaktoren (G-CSF) empfohlen wird [Nichols et al. 1998].

Eine matched-pair-Analyse, die eine konventionelle Cisplatin-basierte Chemotherapie gegen eine primäre sequentielle Hochdosis-Therapie mit Hochdosis (HD) PEI plus autologem Stammzellersatz verglich, hatte einen Überlebensvorteil durch eine dosisintensierte Primärtherapie ergeben [Bokemeyer et al. 1999b]. Aus diesem Grund wird versucht, die Therapieerfolge durch eine intensivierte primäre Systemtherapie mittels dosisintensivierter Regime oder eine primäre Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation in prospektiven randomisierten klinischen Studien zu evaluieren. Im Rahmen von drei randomisierten klinischen Studien konnte im unselektierten Patientenkollektiv mit schlechter Prognose jeweils keine signifikante Verbesserung des Therapieerfolgs durch die primäre Hochdosis-Chemotherapie erzielt werden [Daugaard et al. 2011; Droz et al. 2007; Motzer et al. 2007]. Diese ist daher weiterhin kein Standard in der Erstlinienbehandlung.

Für Patienten mit nichtseminomatösem KZT mit besonders schlechter Prognose [inadäquatem Markerabfall nach ein bis zwei Zyklen konventioneller Chemotherapie mit PEB oder PEI (s.u.), primär mediastinaler Erkrankung (siehe Kapitel [10 Sonderformen](#)) sowie primär vorhandenen Hirn- (siehe Kapitel [8.5.3.7.1 Primär cerebral metastasierte Keimzelltumoren](#)) und/oder Knochenmetastasen (siehe Kapitel [8.5.3.7.2 Primär ossär metastasierte Keimzelltumoren](#))] hingegen ist individuell durch ein Expertenteam zu prüfen, ob eine Therapieintensivierung in der Erstlinie sinnvoll und möglich ist.

8.5.3.6.1. Ausnahmepopulationen der Prognosegruppe schlechte Prognose – nichtseminomatöse Keimzelltumoren

| 8.46. Evidenzbasierte Empfehlung | |
|---|---|
| Empfehlungsgrad A | Nach ein, spätestens nach zwei Zyklen Standarddosis-Chemotherapie soll der Serumtumormarkerabfall analysiert werden, um das Therapieansprechen zu beurteilen. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Fizazi et al. 2014b; Motzer et al. 2007] |
| | Konsensstärke 96,4% |

| 8.47. Evidenzbasierte Empfehlung | |
|---|--|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten mit einem inadäquaten Abfall der Serumtumormarker nach ein bis zwei Zyklen einer Cisplatin-basierten Erstlinientherapie sollte eine Intensivierung der Chemotherapie individuell erwogen werden. |
| GRADE (OS, PFS) ⊕⊕⊕○ | Quellen: [Fizazi et al. 2014b] |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.48. Evidenzbasierte Empfehlung | |
|---|---|
| Empfehlungsgrad B | Bei Intensivierung der Chemotherapie in Form einer primären Hochdosis-Therapie sollte eine sequenzielle Therapie mit drei Zyklen Hochdosis-PEI mit jeweils nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erfolgen. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Daugaard et al. 2011; Schmoll et al. 2003] |
| | Konsensstärke 96,5% |

Einige Patienten innerhalb der schlechten Prognosegruppe haben prognostisch besonders ungünstige Charakteristika. Hierzu zählen:

- (i) ein inadäquater Abfall initial erhöhter Serumtumormarker (Beta-hCG und/oder AFP) nach den ersten ein bis zwei Zyklen einer Cisplatin-basierten Erstlinienchemotherapie [Fizazi et al. 2014a],
- (ii) ein mediastinaler Primärtumor [Bokemeyer et al. 2002] (siehe Kapitel [10 Sonderformen](#)) und/oder
- (iii) das Vorhandensein cerebraler oder ossärer Metastasen [Feldman et al. 2016; Oing et al. 2017] (siehe Kapitel [8.5.3.7.1 Primär cerebral metastasierte Keimzelltumoren](#)) und Kapitel [8.5.3.7.2 Primär ossär metastasierte Keimzelltumoren](#)).

Inadäquater Abfall der Serumtumormarker – nichtseminomatöse Keimzelltumoren

Der inadäquate Markerabfall ist der bisher einzige prospektiv validierte Risikofaktor für eine besonders ungünstige Prognose [Fizazi et al. 2004b; Fizazi et al. 2014a]. Zur Beurteilung der Serumtumormarkerkinetik existieren verschiedene Algorithmen wie die Berechnung der Markerhalbwertszeit (HWZ) [Toner et al. 1990] und die Methode der Zeit bis zur Normalisierung („time to normalisation“ (TTN)) [Fizazi et al. 2004b]. Bei der Berechnung der Markerhalbwertszeit (HWZ) liegt das Augenmerk auf den ersten beiden Werten von AFP und Beta-hCG nach dem 7. Tag der Behandlung. Eine prolongierte HWZ wird dabei definiert als eine HWZ von > 7 Tagen für AFP und > 3 Tagen für Beta-hCG. Dabei reicht die prolongierte HWZ bereits eines Markers als Definition für eine generell prolongierte HWZ aus. Ein zufriedenstellender Markerabfall liegt vor, wenn die HWZ von $\text{AFP} \leq 7$ Tage und die von $\text{beta-hCG} \leq 3$ Tage beträgt oder wenn einer der beiden ersten Werte sieben Tage nach Beginn der Behandlung, sich bereits normalisiert hat [Toner et al. 1990].

Im Gegensatz dazu berücksichtigt die Methode der Zeit bis zur Normalisierung („time to normalisation“ (TTN)) [Fizazi et al. 2004b] zusätzlich das Ausmaß der Serumtumormarkererhöhung bei Erstdiagnose. Die TTN jedes Markers (AFP und Beta-hCG) berechnet sich aus zwei Werten: dem Basiswert (M_0) und dem Wert nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie (Tag 21, M_1). Die Abfallrate wird dabei mit Hilfe einer logarithmischen Transformation berechnet:

$$\text{TTN}_M = 3 \frac{\log(M_0) - \log(M_1)}{b}$$

$$a = \log(M_0) - \log(M_N), b = \log(M_0) - \log(M_1), M_N = \text{Normalwert jedes Tumormarkers } M$$

Die Ergebnisse werden dann in vier Kategorien eingeteilt:

A_M : normale Tumormarkerwerte an M_0 und M_1

B_M : erhöhte Werte an M_0 und normale Werte an M_1

C_M : erhöhte Werte an M_0 und $\text{TTN}_M < T_M$

D_M : erhöhte Werte an M_0 und $\text{TTN}_M \geq T_M$ oder erhöhte Werte an M_0 und angestiegener Wert an Tag 21.

Die Cut-Off Werte für T_M waren dabei wie folgt festgesetzt: $T_{\text{HCG}} = 6$ Wochen, $T_{\text{AFP}} = 9$ Wochen. Ein günstiger Markerabfall wird angenommen, wenn sowohl Beta-hCG als auch AFP in die Kategorien A, B oder C fallen. Ein ungünstiger Markerabfall liegt vor, wenn entweder Beta-hCG oder AFP in die Kategorie D fallen.

Auf der folgenden Webseite <https://www.gustaveroussy.fr/calculation-tumor/NSGCT.html> findet man den Algorithmus als Excel-Tabelle und einen Verweis auf eine App zur Berechnung.

Bei Bestimmung der TTN ist zu beachten, dass im Gegensatz zur Verwendung der Markerhalbwertszeit häufiger ein inadäquater Markerabfall angezeigt wird. Generell besteht ein inadäquater Markerabfall, wenn sich der Beta-hCG-Wert erst nach mehr als 72 Stunden und der AFP-Wert nach mehr als sieben Tagen halbiert. Diese Abfallkinetik scheint zudem auch beim nichtseminomatösen KZT mit intermediärer Prognose ungünstigere Erkrankungsverläufe anzudeuten [Seidel et al. 2018]. Bei 50-80% der Patienten mit schlechter Prognose ist mindestens einer der klassischen Serumtumormarker bei Erstdiagnose erhöht, bei 30-50% der Patienten findet sich ein inadäquater Abfall nach ein bis zwei Zyklen Cisplatin-basierter Standardchemotherapie [Fizazi et al. 2014a; Mazumdar et al. 2001].

In der randomisierten französischen Studie GETUG 13 (254 Patienten mit schlechter Prognose nach IGCCCG) zeigten 80% der Patienten einen inadäquaten Markerabfall in der Berechnung der TTN. Durch eine dosisintensierte Polychemotherapie mit sechs verschiedenen Zytostatika, jedoch ohne Stammzelltransplantation konnten das 5-Jahres-progressionsfreie und das Gesamtüberleben bei 105 Patienten im randomisierten Vergleich gegen vier Zyklen PEB, welche 98 Patienten erhielten, um 9% auf 70% (Gesamtüberleben, nicht signifikant) bzw. um 13% auf 60% (progressionsfreies Überleben; $p = 0,03$) verbessert werden [Fizazi et al. 2014a]. Eine nachträgliche Subgruppenanalyse einer randomisierten Phase III-Studie des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers zeigt ebenfalls die prognostische Bedeutung eines inadäquaten Abfalls der Serumtumormarker, jedoch konnte durch eine primäre Hochdosis-Chemotherapie mit zwei Zyklen PEB gefolgt von zwei Zyklen mit hochdosiertem Carboplatin, Etoposid und Cyclophosphamid kein Überlebensvorteil mit der Hochdosis-Therapie erzielt werden [Motzer et al. 2007].

Das optimale Regime zur intensivierten Therapie wurde jedoch bisher nicht definiert. Standard in Deutschland ist das in einer Phase II-Studie der deutschsprachigen Hodentumorstudiengruppe etablierte und im Rahmen einer Phase III-EORTC-Studie randomisiert gegen PEB vergleichende Hochdosis-PEI-Regime bestehend aus einem Zyklus PEI mit erhöhter Etoposiddosis mit anschließender Stammzellapherese gefolgt von drei konsekutiven Zyklen hochdosiertem PEI mit anschließender autologer Stammzelltransplantation [Daugaard et al. 2011; Schmoll et al. 2003]. In der multizentrischen einarmigen Pilotstudie wurden ein erkrankungsspezifisches Überleben von 73% und ein progressionsfreies Überleben von 68% nach 5 Jahren erreicht [Schmoll et al. 2003]. In der nachfolgenden Phase III-Studie der EORTC hatte sich durch die Hochdosis-Therapie verglichen mit der Standardchemotherapie eine signifikante Verbesserung der Progressionsfreiheit um 13% auf 58% und des Gesamtüberlebens um 7% auf 73% (nicht signifikant) nach zwei Jahren gezeigt. Die Studie wurde vor Erreichen des Rekrutierungsziels aus organisatorischen Gründen geschlossen [Daugaard et al. 2011]. Eine matched pair-Analyse hatte einige Jahre zuvor bereits Hinweise auf eine Überlegenheit der primären Hochdosis-Therapie bei Patienten der ungünstigen Prognosegruppe ergeben [Bokemeyer et al. 1999b].

Tabelle 20: Hochdosis-PEI-Schema

| PEI | | |
|---|---|---------|
| Cisplatin | 20 mg/m ² (1h i.v.) | Tag 1-5 |
| Etoposid | 75-100 mg/m ² (30min- 1h i.v.) | Tag 1-5 |
| Ifosfamid | 1200 mg/m ² (2h i.v.) | Tag 1-5 |
| HD-PEI | | |
| Cisplatin | 20 mg/m ² (1h i.v.) | Tag 1-5 |
| Etoposid | 300 mg/m ² (30min- 1h i.v.) | Tag 1-5 |
| Ifosfamid | 2000 mg/m ² (2h i.v.) | Tag 1-5 |
| HD-PEI: Stammzell-Re-Infusion an Tag 7 | | |
| Quelle: Schmoll et al. 2003; Daugaard et al. 2011 | | |

8.5.3.7. Spezielle Aspekte

8.5.3.7.1. Primär cerebral metastasierte Keimzelltumoren

| | |
|--------------|---|
| 8.49. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Patienten mit Hirnmetastasen bei Erstdiagnose sollen an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung vorgestellt werden bzw. vor Beginn der Therapie soll mit einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung Rücksprache gehalten werden. |
| | Konsensstärke 100% |

| | |
|--------------------------------|---|
| 8.50. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit Hirnmetastasen bei Erstdiagnose sollen mit vier Zyklen Chemotherapie (PEB, PEI) analog der IGCCCG Klassifikation für schlechte Prognose-Patienten behandelt werden. |
| 0 | Alternativ kann eine primäre Therapieintensivierung erfolgen. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Bokemeyer et al. 1999b; Feldman et al. 2016; Girones et al. 2014; Oechsle et al. 2008b] |
| | Konsensstärke 100% |

| | |
|--------------------------------|---|
| 8.51. | Evidenzbasiertes Statement |
| Level of Evidence 2b | Aufgrund unzureichender Datenlage kann keine sichere Aussage bezüglich des Nutzens einer post-chemotherapeutischen Strahlentherapie und/oder Resektion gemacht werden. Dies sollte im Einzelfall interdisziplinär entschieden werden. |
| | Quellen: [Bokemeyer et al. 1999b; Feldman et al. 2016; Girones et al. 2014; Oechsle et al. 2008b] |

| | |
|--------------------------------|--|
| 8.52. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad B | Aufgrund beschriebener Langzeittoxizitäten nach Radiatio des gesamten Hirnschädels sollte, falls möglich, eine stereotaktische Radiatio angestrebt werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Feldman et al. 2016; Girones et al. 2014; Oechsle et al. 2008b] |
| | Konsensstärke 96,5% |

Das Auftreten von Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS-Metastasen) ist selten [Oechsle et al. 2008b] und liegt bei etwa 1-2% bei Patienten mit fortgeschrittenen KZT. ZNS-Metastasen können entweder synchron bei Primärdiagnose oder im Rezidiv auftreten. Die Prognose ist mit einem 5-Jahres Überleben von etwa 30-50% bei Erstdiagnose insgesamt schlecht [IGCCCG 1997]. Die Therapie von KZT mit ZNS-Metastasen in der Rezidivsituation wird in Kapitel 10 beschrieben (siehe Kapitel [9. Rezidive und therapie-refraktäre Tumoren](#)).

Eine routinemäßige Stadieneinteilung mittels MRT des Neurokraniums wird nur bei Patienten mit entsprechender Klinik bei multiplen Lungenmetastasen und/oder einem sehr hohen Serumtumormarker Beta-hCG-Wert (Chorionkarzinom-Syndrom) empfohlen [Bokemeyer et al. 1997].

Die optimale Behandlung ist auch aktuell noch unklar. Prospektiv erfasste Daten an großen Kollektiven fehlen, die verfügbaren Daten basieren auf retrospektiven Analysen mit begrenzten Fallzahlen und einem inhomogenen Patientenkollektiv [Bokemeyer et al. 1997]. Grundsätzlich scheint die kombinierte Therapie mit Hochdosis-Chemotherapie und Strahlentherapie ohne nennenswerte vermehrte Toxizität in den ersten Jahren möglich zu sein [Kollmannsberger et al. 2000a].

In einer retrospektiven Kohortenstudie, publiziert in 2014, wurden beispielsweise Daten von 32 Patienten mit Hirnmetastasen entweder bei initialer Diagnose (n=19, synchron) oder bei Rezidiv (n=13, metachron) analysiert. Das Gesamtüberleben für alle Patienten liegt bei 1,3 Jahren (95% KI 0,11-2,65). Die primär cerebral metastasierten Patienten werden zunächst alle chemotherapiert, zwei Drittel der Patienten werden zusätzlich bestrahlt, kein Patient erhält eine Resektion. Aufgrund der kleinen Fallzahl kann kein Vergleich zwischen den einzelnen Therapien bezüglich der Wirksamkeit gezogen werden [Girones et al. 2014].

Eine internationale multizentrische retrospektive Studie (n=523) hat hingegen neben der Identifikation von Prognosefaktoren auch die einzelnen Therapiemodalitäten Chemotherapie, Strahlentherapie und Resektion verglichen und die Überlebensraten der Patienten sowohl bei Primärdiagnose als auch im Rezidiv untersucht. Es werden zwei Gruppen separat ausgewertet. Zum einen Patienten mit Hirnmetastasen bei initialer Diagnose (n=228, synchron), zum anderen Patienten mit Hirnmetastasen im Rezidiv (n=295, metachron). Für beide Gruppen können anhand bestimmter Prognosefaktoren Risikogruppen definiert werden. Das 2-Jahres-progressionsfreie Überleben war bei Patienten mit initial cerebraler Metastasierung mit 29% (95% KI 23-35%) signifikant höher im Vergleich zu 21% in der Gruppe der Patienten mit ZNS Befall im Rezidiv (95% KI 16-26%; p=0,05). Das 3-Jahres Gesamtüberleben liegt bei Erstdiagnose bei 48% (95% KI 42-55%) mit einem mittleren Überleben von 29,5 Monaten. Hinsichtlich der Therapiemodalitäten kann die Durchführung einer multimodalen Therapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit ZNS Befall bei Erstdiagnose keinen signifikanten Überlebensvorteil zeigen (HR, 0,71; 95% KI 0,49-1,03; p=0,07) [Feldman et al. 2016]. Der Nutzen einer alleinigen Resektion isolierter Hirnmetastasen ist hingegen nicht belegt, wenngleich dies bei einigen sorgfältig ausgewählten Patienten sinnvoll sein kann [Hardt et al. 2014]. Aufgrund beschriebener Langzeittoxizitäten nach Ganzhirnradiotherapy sollten falls möglich, immer eine stereotaktische Radiotherapy angestrebt werden [Doyle et al. 2008]. Es wird empfohlen, Patienten mit cerebraler Metastasierung immer an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung vorzustellen.

8.5.3.7.2. Primär ossär metastasierte Keimzelltumoren

| 8.53. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit Knochenmetastasen bei Erstdiagnose sollen mit vier Zyklen Chemo-therapie (PEB, PEI) analog der IGCCCG Klassifikation für intermediäre Prognose (Semi-nome) und schlechte Prognose (nichtseminomatöse KZT) behandelt werden. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Oing et al. 2017] |
| | Konsensstärke 96,5% |

| 8.54. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|---|
| EK | Patienten mit Knochenmetastasen bei Erstdiagnose sollen an einem Zentrum mit aus-gewiesener Erfahrung vorgestellt werden bzw. vor Beginn der Therapie soll mit einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung Rücksprache gehalten werden. |
| | Konsensstärke 96,5% |

| 8.55. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad B | Eine primäre Hochdosis-Chemotherapie ist kein Standard, sollte jedoch im individuellen Fall evaluiert und gegebenenfalls empfohlen werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Oechsle et al. 2012] |
| | Konsensstärke 96,5% |

| 8.56. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Im Anschluss an die Chemotherapie soll eine anschließende Lokaltherapie der Kno-chenherde erwogen werden (Resektion oder Bestrahlung, sofern technisch mög-lich). Aufgrund unzureichender Datenlage kann keine sichere Aussage bezüglich des Nut-zens einer post-chemotherapeutischen Strahlentherapie und/oder Resektion residu-eller Knochenläsionen gemacht werden. Dies sollte im Einzelfall evaluiert werden. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Nini et al. 2018; Oing et al. 2017] |
| | |

Erfahrungen zum Management von Patienten mit Knochenmetastasen bei Erstdiagnose liegen im Wesentlichen aus begrenzten Fallserien größerer Studien vor. Insgesamt han-delt es sich um eine seltene Situation. Eine diagnostische Studie konnte zeigen, dass

mittels MRT mehr Knochenmetastasen detektiert werden als mit CT [Froehner et al. 2007]. Eine zweiarmige retrospektive Analyse von 40 schlechte Prognose-Patienten mit Knochenmetastasen bei Erstdiagnose, die in zwei Phase-II-Studien eingeschlossen waren [Cisplatin-basierte Hochdosis-Chemotherapie (PEI plus HD-PEI bzw. PEI plus HD-Tax-PEI)], zeigten ein medianes progressionsfreies Überleben von elf Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 24 Monaten [Oechsle et al. 2012]. Eine komplett Remission erreichten 2%, eine Serumtumormarker-negative teilweise Remission erreichten 50%, eine Serumtumormarker positive teilweise Remission erreichten 33% und eine als stabile Erkrankung bezeichnete Situation erreichten 13% und eine progressive Erkrankung erlebten 2% der Patienten. 20% (n=8) der Patienten erhielten eine weitere Strahlentherapie der Knochenmetastasen, bei 10% (n=4) wurden Operationen an Knochenherden durchgeführt und bei 33% der Patienten (n=13) erfolgte eine RTR. In einer zweiten Arbeit von 19 Patienten mit Knochenmetastasen, entweder bei Erstdiagnose oder beim Rezidiv festgestellt, erzielten 68% der Patienten nach Chemotherapie eine komplett Remission [Jamal-Hanjani et al. 2013]. Im weiteren Verlauf erhielten 32% der Patienten (n=6/19) eine weitere Chemotherapie und 16% (n=3/19) verstarben. Nach einer medianen Nachbeobachtung von knapp einem Jahr sind 32% verstorben und nach 26 Monaten lebten noch 53% der Patienten. Die größte aktuelle Serie umfasst 123 Patienten, davon hatten 61% multiple Knochenherde. Dreiviertel der Patienten hatten einen nichtseminomatösen KZT. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 18 Monaten waren das 2-Jahres-progressionsfreie und das 2-Jahres-Gesamtüberleben 34% und 45%. Seminom-Patienten hatten das beste Ergebnis mit 2-Jahres-progressionsfreien und Gesamtüberlebensraten von 68% und 75% im Vergleich zu 24% und 36% für Patienten mit nichtseminomatösem KZT. Die Resektion von sekundären Herden an allen nicht-ossären Lokalisationen war ein entscheidender prognostischer Faktor, die Resektion residueller Knochenherde hatte jedoch keinen Einfluss auf das Überleben. Die Subgruppe dieser Patienten war allerdings sehr klein [Oing et al. 2017]. Eine aktuelle Studie mit 14 Patienten untersucht speziell die Ergebnisse der Resektion von Knochenherden nach der Chemotherapie. Es wurden acht Patienten inkomplett an Knochenherden operiert und vier Patienten komplett reseziert. Die Histopathologie ergab jeweils ein Teratom bei sechs, vitalen Tumor bei fünf und Nekrose bei drei Patienten. Sieben der 14 Patienten sind am Rezidiv verstorben. Die vollständige Resektion schien von prognostischem Vorteil zu sein [Nini et al. 2018].

Zusammenfassend gehen Knochenmetastasen bei Erstdiagnose eines nichtseminomatösen KZT mit einer ungünstigen Prognose mit Langzeitheilungsraten von 35- 45% einher, so dass die Prognose derartiger Patienten schlechter ist als in der generellen Gruppe der schlechten Prognose-Patienten. Seminom-Patienten mit Knochenmetastasen unterscheiden sich jedoch nicht von anderen Patienten mit intermediärer Prognose.

8.5.3.7.3.

Primär mediastinal metastasierte Keimzelltumoren – nichtseminomatöse Keimzelltumoren

Die Therapie der primär mediastinal metastasierten KZT wird in Kapitel 11 beschrieben (siehe Kapitel [10. Sonderformen](#)).

8.5.3.7.4.

Therapie von Patienten mit Teratom und maligner somatischer Transformation

Teratome mit maligner Transformation somatischer Zellen (MST) als Teil eines KZT, insbesondere in der Primärsituation sind selten. Ein einheitliches Vorgehen zur Behandlung existiert nicht. Die Therapie der Teratome mit MST wird in Kapitel 9 beschrieben (siehe Kapitel [9. Rezidive und therapierefraktäre Tumoren](#)).

8.5.3.7.5.

Kontraindikationen für die Bleomycin-Therapie

Bleomycin ist mit pulmonaler Toxizität und dem Risiko der Lungenfibrose assoziiert. Diese Nebenwirkung kann klinisch bis zu 10% der Patienten betreffen und das Risiko einer tödlichen Lungenfibrose erreicht 1-2% [de Wit et al. 1997; Lauritsen et al. 2016; O'Sullivan et al. 2003]. Diese Problematik ist dosisabhängig. Daher wurde für die Gabe von Bleomycin eine kumulative Gesamtdosis von 400 mg festgelegt, die lebenslang nicht überschritten werden darf (entspricht etwa der Bleomycinmenge von vier Zyklen PEB). Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren leiden mit noch höherer Wahrscheinlichkeit unter einer Bleomycin-assoziierten Lungentoxizität (s.u.). Bleomycin darf nicht bei Überempfindlichkeit gegen Bleomycin, bei akuter Pneumonie oder stark eingeschränkter Lungenfunktion (reduzierte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO)) angewendet werden, außerdem nicht bei Patienten nach Bleomycin-assozierter Lungentoxizität. Patienten mit einem Teleangiektasie-Ataxie-Syndrom dürfen ebenfalls kein Bleomycin erhalten (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/007613>. Zugriff am 27.03.2018).

Auch die folgenden Patientengruppen weisen ein erhöhtes Risiko für Bleomycin-assoziierte Nebenwirkungen auf. Es muss jeweils eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen für:

Patienten nach Bestrahlung der Lunge oder des Mediastinums, mit restriktiven oder obstruktiven Lungenventilationsstörungen bzw. Lungenerkrankungen (inklusive Rauchen), mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance > 80ml/min/1,73m²; Dosisreduktion bei Kreatinin-Clearance < 25-35ml/min/1,73m²), mit Leberfunktionsstörungen, ältere Patienten (> 40 Jahre), Patienten nach hoher kumulativer Bleomycin-Dosis (> 400mg), Patienten unter oder nach Sauerstofftherapie (auch im Rahmen von Narkosen), mit hoher pulmonaler Metastasenlast und gleichzeitiger Behandlung mit Granulozyten stimulierenden Faktoren (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/007613>. Zugriff am 27.03.2018) [Shippee et al. 2016].

Die bedeutsamsten Risikofaktoren sind dabei die Bleomycin-Kumulativdosis, das Alter (> 40 J.), erniedrigtes Testosteron und eine Nierenfunktionsstörung [O'Sullivan et al. 2003] [Haugnes et al. 2009; Haugnes et al. 2015].

Möglichkeiten des Monitorings der pulmonalen Toxizität umfassen regelmäßige Lungenfunktionsprüfungen (DLCO > 15-25%, Vitalkapazität) und Röntgen-Thorax-Untersuchungen. Der Nutzen dieser Monitoringverfahren wird kontrovers diskutiert [Lauritsen et al. 2016; Shippee et al. 2016].

8.5.3.7.6. Therapie von Patienten mit metastasierter Erkrankung und eingeschränkter Nierenfunktion

| | |
|--------------|--|
| 8.57. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Eine tumorbedingte Hydronephrose soll vor Einleitung der Chemotherapie entlastet werden. |
| | Konsensstärke 100% |
| 8.58. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll Cisplatin nicht generell durch Carboplatin ersetzt werden. Die individuelle Therapieentscheidung sollte nach Konsultation eines Zentrums mit ausgewiesener Erfahrung oder des Zweitmeinungspfads getroffen werden. |
| | Konsensstärke 100% |
| 8.59. | Evidenzbasiertes Statement |
| 1b | Eine Carboplatin-basierte Chemotherapie geht mit erhöhten Rezidivraten und erhöhter tumorbedingter Mortalität einher und sollte daher begründeten Einzelfällen vorbehalten bleiben. Quellen: [Bajorin et al. 1993; Bokemeyer et al. 1996b; Horwich et al. 1997] |
| | Konsensstärke 96,5% |

Eine eingeschränkte Nierenfunktion vor Therapiebeginn ist bei der Mehrzahl der Patienten angesichts des überwiegend jungen Alters bedingt durch die Tumorerkrankung mit mechanischer Ureterobstruktion durch retroperitoneale Lymphknotenmetastasen mit konsekutiv postrenalem Nierenversagen verbunden. Bei adäquater Regeneration der Nierenfunktion nach Entlastung der Hydronephrose durch Ureterschienung oder Anlage einer perkutanen Nephrostomie soll die Therapie Cisplatin-basiert in Standarddosierung erfolgen. Bei Patienten mit anhaltend deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30-50ml/min/1,73m²) trotz mechanischer Entlastung der Obstruktion sollte eine Carboplatin-basierte Kombinationschemotherapie eingesetzt werden, insbesondere wenn eine Erholung der Nierenfunktion nach erfolgreicher Behandlung der Tumorerkrankung erwartet wird. Sollte sich die Nierenfunktion unter Carboplatin-basierter Chemotherapie bessern oder normalisieren, sollte eine Vervollständigung der Therapie mit einem Cisplatin-basierten Standardregime erfolgen. Bei einer GFR < 25-35ml/min/1,73m² ist außerdem eine Dosisanpassung von Bleomycin indiziert (siehe Kapitel [8.5.3.7.5 Kontraindikationen für die Bleomycin-Therapie](#)) [Lauritsen et al. 2016]. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht, die einen metastasierten KZT entwickeln, sollte die Therapie ebenfalls Cisplatin-basiert erfolgen, da hier keine erhöhte Toxizität zu erwarten ist. Das Management einer kurativen Therapie an der Dialyse bedarf jedoch einer hohen Expertise und der interdisziplinären Zusammenarbeit mit der Nephrologie.

Eine Carboplatin- statt Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie hat in mehreren randomisierten Studien eine geringere Wirksamkeit gezeigt. Eine randomisierte Studie der EORTC mit 598 Patienten mit günstigem Risikoprofil zeigte eine signifikant erhöhte

Rate an Therapieversagern und Mortalität sowie eine signifikant geringere Ansprechraten für vier Zyklen Carboplatin, Etoposid und Bleomycin (CEB) verglichen mit vier Zyklen PEB [Horwich et al. 1997]. Laut den Ergebnissen einer deutschen randomisierten Studie mit 54 Patienten mit günstigem Risikoprofil waren die Ansprechraten für CEB und PEB zwar vergleichbar, jedoch zeigten sich eine höhere Rezidivrate und eine signifikant erhöhte tumorbedingte Mortalität im Carboplatin-Arm, weshalb die Studie vorzeitig beendet wurde [Bokemeyer et al. 1996b]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine nordamerikanische randomisierte Studie, die vier Zyklen Carboplatin und Etoposid (EC) gegen vier Zyklen Cisplatin und Etoposid (EP) bei 265 Patienten mit günstigem Risikoprofil verglich. Im EC-Arm zeigten sich ein geringeres Ansprechen, eine erhöhte Rezidivrate und ein geringeres ereignisfreies Überleben bei jedoch vergleichbarem Gesamtüberleben [Bajorin et al. 1993].

8.5.3.7.7. Therapie HIV-positiver Patienten mit metastasierter Erkrankung

| | |
|-----------|---|
| 8.60. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Patienten mit aktiver HIV-Erkrankung sollen vor Einleitung einer Chemotherapie eine suffiziente antiretrovirale Therapie erhalten. Die Wahl der antiretroviroalen Therapeutika soll mögliche Wechselwirkungen mit den eingesetzten Zytostatika berücksichtigen. |
| | Konsensstärke 100% |
| 8.61. | Konsensbasiertes Statement |
| EK | Eine aktive HIV-Erkrankung stellt keine Kontraindikation gegen eine stadiengerechte Chemotherapie dar. Eine primärprophylaktische Gabe von G-CSF (abgesehen bei einer Therapie mit PEI) und eine antibiotische Prophylaxe sind nicht erforderlich. |
| | Konsensstärke 100% |
| 8.62. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Vor jedem Chemotherapiezyklus soll eine Bestimmung der CD4-Zellzahl erfolgen. Bei CD4-Zahlen < 200/ μ l sollte eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol erfolgen. |
| | Konsensstärke 93,1% |

Für HIV-positive Patienten zeigte sich ein erhöhtes Risiko der Entwicklung seminomatöser KZT [Goedert et al. 1998; Lyter et al. 1995]. Spätere retrospektive Erhebungen können jedoch für die Zeit nach Einführung antiretroviraler Therapien keine Risikoerhöhung mehr nachweisen [Goedert et al. 2007; Helleberg et al. 2014]. Insgesamt zeigen fünf kleine retrospektive Analysen von zusammen 116 HIV-positiven Patienten mit KZT (40% klinisches Stadium I) aus dem Zeitraum 1983 bis 2001 eine tumorbedingte Mortalität von mehr als 10% und eine Mortalität aufgrund der HIV-Infektion von mehr als 20% [Bernardi et al. 1995; Fizazi et al. 2001a; Henrich et al. 1996; Powles et al. 2003; Timmerman et al. 1995]. Die Fallzahlen der einzelnen Studien waren sehr klein und oft standen moderne antiretrovirale Therapien noch nicht zur Verfügung. Daher sind diese Ergebnisse nicht auf die heutige Behandlungsrealität zu übertragen. Eine britische ret-

rospektive Auswertung von 140 Patienten aus dem Jahr 2004 hatte bereits keinen Unterschied bezüglich der erkrankungsfreien Überlebensraten in einer matched pair-Analyse von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten mehr nachweisen können. Es zeigt sich allerdings eine erhöhte Gesamt mortalität für HIV-positive Patienten, wobei 70% der Todesfälle auf direkte Komplikationen der HIV-Infektion zurückzuführen waren [Powles et al. 2004]. HIV-assoziierte KZT zeigen keine aggressiveren Verläufe als KZT bei immunkompetenten Patienten.

Unter einer zytostatischen Therapie kommt es regelmäßig zur Reduktion der CD4-positiven Zellen, die jedoch nicht zwangsläufig eine prophylaktische Antibiotika-Therapie oder die Gabe von G-CSF erfordert. Lediglich bei Abfall der CD4-positiven Lymphozyten auf unter 200/ μ l sollte eine *Pneumocystis jirovecii* (früher *carinii*) -Pneumonie (PJP)-Prophylaxe mit Cotrimoxazol erfolgen. Die antiretrovirale Medikation eines Patienten sollte vor Einleitung einer Kombinationschemotherapie auf mögliche Interaktionen hin überprüft und gegebenenfalls angepasst werden [Berretta et al. 2016; Makinson et al. 2010], um eine stadiengerechte Kombinationschemotherapie in Standarddosierung durchführen zu können.

8.5.3.7.8. Therapie fortgeschrittener Keimzelltumoren an Zentren mit ausgewiesener Erfahrung

| 8.63. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Patienten mit fortgeschrittener/metastasierter KZT-Erkrankung sollten bevorzugt durch multidisziplinäre Teams an Zentren mit ausgewiesener Erfahrung behandelt werden, um größtmögliche Heilungschancen zu erreichen und therapieassoziierte Nebenwirkungen durch Vermeidung einer Übertherapie zu verhindern. |
| | Konsensstärke 100% |

Prinzipiell sollten alle Patienten mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung vorgestellt und diskutiert werden. Patienten mit intermediärer oder schlechter Prognose nach IGCCCG sollten dann auch bevorzugt an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung in der Therapie dieses Kollektivs behandelt werden. Eine multidisziplinäre Behandlung an diesen Zentrum erhöht nach retrospektiven Erhebungen die Heilungsraten und vermindert die Rate unerwünschter Therapienebenwirkungen durch Übertherapie [Collette et al. 1999]. Eine leitlinienkonforme, multidisziplinäre Behandlung ist essenziell, um die Häufigkeit von Erkrankungsrezidiven zu minimieren [Albany et al. 2018; Paffenholz et al. 2017; Passos-Coelho et al. 2011; Thibault et al. 2014].

8.5.3.8. Therapie der extragonadalen Keimzelltumoren

Die Therapie der extragonadalen Keimzelltumoren wird in Kapitel 11 beschrieben (siehe Kapitel [10 Sonderformen](#)).

8.6. Restaging und Therapie der Residualtumorerkrankung

8.6.1. Primäre Chemotherapie vor inguinaler Ablatio testis

| 8.64. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B | Der unmittelbare Beginn einer Chemotherapie ohne vorherige Ablatio testis sollte bei Patienten nur bei lebensbedrohlichen Symptomen und hohen Serumtumormarkerwerten für AFP und Beta-hCG erfolgen. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Ramsey et al. 2013] |
| | Konsensstärke 91,3% |

Finden sich bei Nachweis ausgedehnter retroperitonealer oder mediastinaler Tumoren mit lebensbedrohlichen Symptomen hohe Serumtumormarkerwerte für AFP und Beta-hCG, kann unmittelbar mit der Chemotherapie begonnen werden, ohne die Histologie durch eine Ablatio testis gesichert zu haben. Bei negativen oder einer nur isolierten Erhöhung von AFP oder Beta-hCG in gleicher Situation ist eine Histologie des Primärtumors oder der Metastasen (z. B. CT-gestützte Biopsie) zum Nachweis eines KZT zu gewinnen.

Der Verzicht auf die Ablatio testis sollte aber diesen Ausnahmefällen vorbehalten bleiben, denn die Information über die primär vorhandenen Tumoranteile hat Einfluss auf spätere Therapieentscheidungen (z. B. Anteil Teratom im Primärtumor). Eine retrospektive Untersuchung von 21 Patienten weist auf ein erhöhtes Risiko für die späte Tumorentstehung bei metastasierten Hodentumorpatienten, welche primär eine Chemotherapie (zwischen drei und neun Zyklen) und eine Ablatio testis im Durchschnitt erst nach sieben Monaten erhielten (Range 3-68 Monate), hin [Ramsey et al. 2013].

Serumtumormarker / Art der Bildgebung

Eine Stadieneinteilung nach einer Chemotherapie (Residualtumorstaging) erfolgt durch bildgebende Untersuchungen und durch die Neubewertung der Serumtumormarker frühestens zwei, spätestens vier Wochen nach Ende der Chemotherapie.

Bei Serumtumormarkernormalisierung und stabiler oder regredienter Tumormanifestation nach einer Chemotherapie (drei oder vier Zyklen, je nach IGCCCG Klassifikation) erfolgt eine bildgebende Stadienneueinteilung mit CT Thorax, Abdomen und Becken (alternativ MRTs) zur Lokalisation und Größenbestimmung der residualen Tumorformationen [Gerl et al. 1993; Murphy et al. 1994; Sheinfeld et al. 1997]. Bei primärem zervikalen, cerebralen, hepatischen oder ossären Befall ist die Stadienneueinteilung entsprechend zu erweitern (CT Hals, MRT Schädel, Kontrastmittelsonographie/Leber-MRT/CT, Knochenszintigraphie).

Die CT/MRT detektiert dabei jedoch nur eine Gewebeveränderung und kann nicht zwischen vitalem Tumorgewebe und fibrotischem Gewebe unterscheiden [Daneshmand et al. 2012; SIGN 2011].

Die FDG-PET CT oder MRT wird nur bei Seminomen nach der Chemotherapie eingesetzt [Treglia et al. 2014], weil teratomatöse Residualtumoren in der PET nicht detektierbar und daher die Sensitivität und Spezifität bei nichtseminomatösen KZT zu gering sind.

8.6.2. Seminom nach Chemotherapie

| 8.65./6.6. Evidenzbasierte Empfehlung | |
|---------------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Die FDG-PET/CT kann bei Seminom-Patienten, die nach abgeschlossener Therapie bei normalen oder normalisierten Serumtumormarkern Residualtumoren mit einem Durchmesser größer als 3 cm aufweisen, eingesetzt werden. |
| EK | Die CT im Rahmen der FDG-PET/CT Untersuchung sollte vorzugsweise als Kontrastmittel-CT durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 1a | Quellen: [Treglia et al. 2014; Zhao et al. 2014] |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.66./6.7. Konsensbasierte Empfehlung | |
|---------------------------------------|---|
| EK | Der Zeitpunkt der FDG-PET/CT zur Beurteilung von Serumtumormarker-negativen Residualtumoren bei Seminom-Patienten soll frühestens sechs Wochen nach dem Ende des letzten Zyklus der Chemotherapie liegen. |
| | Konsensstärke 96% |

| 8.67. Konsensbasierte Empfehlung | |
|----------------------------------|--|
| EK | Bei positiver Stoffwechselaktivität in der FDG-PET/CT sollte eine intensivierte Nachsorge (CT- und Serumtumormarkerkontrollen) erfolgen. |
| | Konsensstärke 95,4% |

| 8.68. Evidenzbasierte Empfehlung | |
|----------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad B | Eine RTR nach Abschluss der Primärtherapie eines metastasierten Seminoms sollte nicht durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Loehrer et al. 1987] |
| | Konsensstärke 100% |

Mit der FDG-PET/CT kann beim Seminom gut zwischen vitalem Residualtumorgewebe und fibrotischem Gewebe unterschieden werden.

Daten für die FDG-PET/CT eines systematischen Reviews mit Metaanalyse weisen für das Seminom nach Chemotherapie eine Sensitivität von 78% (95% KI 67–87%), eine Spezifität von 86% (95% KI 81–89%), einen positiven prädiktiven Wert von 58% (95% KI 48–68%), einen negativen prädiktiven Wert von 94% (95% KI 90–96%), sowie eine Genauigkeit von 84% (95% KI 80–88%) auf [Treglia et al. 2014].

Dabei steigt die diagnostische Genauigkeit bei Residualtumoren > 3cm [De Santis et al. 2004; Treglia et al. 2014]. PET-CTs sollten frühestens zwei Monate [Daneshmand et al. 2012; EAU 2018b] nach erfolgter Chemotherapie eingesetzt werden, da aufgrund posttherapeutischer Entzündungsreaktionen hohe falsch-positive Ergebnisse erzielt werden (bis zu 14%). Falsch-positive Ergebnisse können aber auch nach diesem Zeitfenster auftreten, weshalb bei positiver PET-CT, aber bei regredienter Residualtumormasse bei Patienten mit normalem Beta-hCG eine Wiederholung der PET-CTs empfohlen wird [Daneshmand et al. 2012; EAU 2018b]. Zeigt die PET-CT Hinweise auf vitale Seminomanteile sollte eine Biopsie erfolgen, um die persistierende Erkrankung nachzuweisen, da in ca. 20% bei Residualtumoren > 3cm vitale Tumoranteile detektiert werden [Heidenreich et al. 2009]. In diesen Fällen sollte eine Salvage-Chemotherapie oder gegebenenfalls eine Salvage-Strahlentherapie durchgeführt werden.

Am wichtigsten ist die PET-CT bei Patienten mit Seminom, wenn sie keine Aktivität aufweist (richtig negatives PET-CT). Bei diesen Patienten kann die Frequenz der Bildgebung in der Nachsorge deutlich reduziert werden.

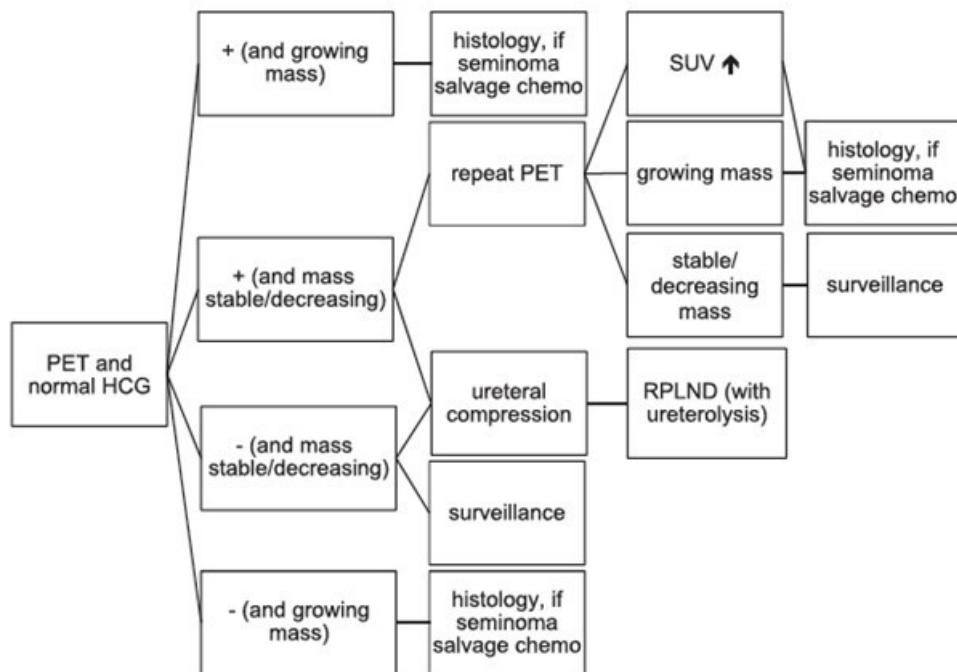


Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Residualtumor > 3cm nach Primärtherapie eines metastasierten Seminoms [Decoene et al. 2015].

Aufgrund der hohen Rate an falsch-positiven Befunden ist die FDG-PET/CT nicht zur routinemäßigen Anwendung bei Patienten mit Seminomen empfohlen [SIGN 2011].

8.6.3. Nichtseminomatöse Keimzelltumoren nach Chemotherapie

| 8.69. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad B | Die Durchführung einer FDG-PET/CT Untersuchung in der Stadienneueinteilung nach primärer Chemotherapie sollte bei Patienten mit einem nichtseminomatösen KZT nicht erfolgen. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Oechsle et al. 2008a; Pfannenberg et al. 2004] |
| | Konsensstärke 100% |

Bei Patienten mit einem nichtseminomatösen KZT nach einer Chemotherapie liegt die Sensitivität der FDG-PET/CT bei nur 40% [Pfannenberg et al. 2004]. Dies und die hohe Rate falsch-negativer Befunde durch eine mangelnde Traceraufnahme von teratomatischen Anteilen im Residualtumor von Patienten mit nichtseminomatösem KZT schränken die Aussagekraft der PET/CTs in dieser Indikation ein [Daneshmand et al. 2012; Kollmannsberger et al. 2002; Oechsle et al. 2008a].

8.6.4. Operatives Management von Residualtumoren

Etwa ein Drittel der Patienten haben nach erfolgreicher Chemotherapie mit Serumtumormarkernormalisierung oder -plateau residuelle Tumoren im Retroperitoneum oder an anderen Metastasenlokalisationen des Primärtumors (pulmonal, zervikal, hepatisch, ossär) [Daneshmand et al. 2012].

Im Folgenden werden die Optionen im Umgang mit diesen Residualtumoren beschrieben.

Residualtumor nach Chemotherapie von Seminomen

Bei Seminomen ist eine Indikation zur routinemäßigen RTR bei bildgebenden Läsionen grundsätzlich nicht gegeben, da mit der PET-CT eine zuverlässige Diagnostik bzgl. der Detektion vitaler Tumoranteile zur Verfügung steht (siehe Kapitel [6.1.2 Bildgebende Verfahren im Rahmen der lokalen Diagnostik und/oder der Ausbreitungsdiagnostik](#)). Auch bei einem positiven PET-CT Befund ist die Indikation zur RTR äußerst zurückhaltend zu stellen, da aufgrund des entzündlich infiltrativen Wachstums mit einer erheblichen desmoplastischen Reaktion bei der RTR bei den Seminomen zu rechnen ist. Aufgrund des Risikos für eine R1/2 Situation und adjunktiver chirurgischer Maßnahmen mit Gefäßersatz, Nephrektomie und der Beteiligung weiterer Organe ist eine multidisziplinäre operative Planung sinnvoll.

Seminom-Patienten mit kompletter Remission nach Chemotherapie (kein Tumor in der Bildgebung) benötigen keine weitere Behandlung und werden nachbeobachtet [Ehrlich et al. 2010; Kollmannsberger et al. 2010a; Treglia et al. 2014].

Bei Residualtumoren eines seminomatösen KZT, unabhängig von der Größe, wird dieser nicht primär reseziert, sondern durch bildgebende Untersuchungen und durch Kontrollen der Serumtumormarker nachgesorgt [Hofmockel et al. 1996; Kamat et al. 1992; Loehr et al. 1987; Motzer et al. 1987; SIGN 2011] (siehe Kapitel [6.1.2 Bildgebende Verfahren im Rahmen der lokalen Diagnostik und/oder der Ausbreitungsdiagnostik](#))

Die Indikation zur Operation bei Seminomen ergibt sich oftmals aus den Sekundärkomplikationen wie z. B. Ureterobstruktion, V. cava-Kompression mit Thrombosen/Embolien. In seltenen Fällen kann es eine Indikation z. B. zur Ureterolyse, zum Ureterersatz oder zur V. cava-Resektion geben, um eine dauerhafte Versorgung mit Ureterschienen oder eine dauerhafte Therapie mit Antikoagulantien zu vermeiden. Diese symptom-orientierten Eingriffe sollten individuell auf die Patientenbedürfnisse abgestimmt sein unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität (siehe Kapitel [13 Lebensqualität und Rehabilitation](#) und Kapitel [14 Palliativmedizin, Psychoonkologie, supportive Therapie](#)).

8.6.4.1. Residualtumor nach Chemotherapie von nichtseminomatösen Keimzelltumoren

| 8.70. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Nach Abschluss der primären Chemotherapie und dem Erreichen einer Markernormalisierung bei Patienten mit einem nichtseminomatösen KZT sollen Residualtumore > 1cm im Retroperitoneum und der Lunge reseziert werden. Der Umgang mit Residuen anderer Lokalisationen soll individuell entschieden werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Hendry et al. 2002] |
| | Konsensstärke 100% |

Alle Patienten mit einem nichtseminomatösen KZT und einer axialen Ausdehnung der residuellen Tumoren von > 1 cm haben eine Indikation zur operativen Entfernung dieser Residuen (RTR) [Hartmann et al. 1997; Hendry et al. 2002; Sheinfeld 2002; Steyerberg et al. 1999].

Circa 70% der metastasierten Patienten, welche sich einer Cisplatin-basierten chemotherapeutischen Erstlinientherapie unterzogen haben, weisen eine komplette Serumtumormarkernormalisierung auf und sind radiographisch betrachtet krankheitsfrei (Komplettremission). Diese Patienten werden nicht operiert, sondern überwacht [Ehrlich et al. 2010; Kollmannsberger et al. 2010a]. Die Rezidivrate liegt in Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum bei 6-9% [Daneshmand et al. 2012]. Nach vollständigem Ansprechen auf die Primärbehandlung haben 9% (12 von 141 Patienten) nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 15,5 Jahren ein Rezidiv entwickelt, nachdem sie vollständig auf die Primärbehandlung angesprochen hatten [Ehrlich et al. 2010].

Daher sollten Patienten mit Residualtumoren < 1 cm ohne RTR nach Erstlinien-Chemotherapie über das lebenslange Rezidivrisiko von circa 10% aufgeklärt werden, bevor die Entscheidung gegen eine RTR erfolgt [Ehrlich et al. 2010; Kollmannsberger et al. 2010b; Rick et al. 2004].

Bei den verbleibenden 30% mit Operationsindikation weisen 10-15% erhöhte Serumtumormarkerwerte auf [Beck et al. 2005; Daneshmand et al. 2012; Ong et al. 2008]. Patienten mit niedriggradig erhöhten, aber stabilen Serumtumormarkern (Plateau) sollten eine RTR erhalten [Albers 2004; Albers et al. 2000; Beck et al. 2007; Beck et al. 2005; Daneshmand et al. 2012; Habuchi et al. 2003; Kobayashi et al. 2006; Ong et al. 2008; Spiess et al. 2006]. Diese Indikation ist insbesondere für Patienten mit isolierter AFP-Erhöhung (Plateau oder sehr geringer Anstieg als Ausdruck eines residuellen Teratoms)

gegeben. Ein persistierendes Beta-hCG ist direkt vor geplanter RTR noch einmal zu kontrollieren, weil diese Patienten (meist mit Chorionkarzinomanteilen im Primärtumor) häufig vor RTR einen Beta-hCG Anstieg zeigen und damit einer Salvage-Chemotherapie zugeführt werden sollen.

Im Falle einer Serumtumormarkernormalisierung, aber wachsenden Metastasen unter Chemotherapie, liegt ein sogenanntes „growing teratoma syndrome“ vor. Die Resektion des wachsenden Teratoms erfolgt erst nach Beendigung der Chemotherapie. Nur bei klinischen Komplikationen (z. B. Cavathrombose) durch das wachsende Teratom ist eine frühzeitige Operation zu diskutieren [Andre et al. 2000].

Die sofortige Salvage-Chemotherapie ist nur bei dokumentiertem Serumtumormarkeranstieg unter oder in den ersten vier Wochen nach Chemotherapie indiziert [Fossa et al. 1999; Zon et al. 1998].

Die Zeitpunkte für die Serumtumormarkerkontrollen sind in Kapitel [11 Nachsorge nach kurativer Therapie](#) angegeben.

8.6.4.2. Residualtumorresektion nach Chemotherapie des nichtseminomatösen Keimzelltumors an Lunge und Mediastinum

| 8.71. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Residualmetastasen in der Lunge mit der Größe über 1 cm sollen operativ entfernt werden. Die bilaterale thorakale RTR soll interdisziplinär und nach Vorliegen der Histologie der ersten Resektionsseite entschieden werden. Die Resektion soll dabei parenchymsparend mit der Möglichkeit zur digitalen Palpation durchgeführt werden |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Liu et al. 1998; Schirren et al. 2012] |
| | Konsensstärke 92% |

Thorakal metastasierte nichtseminomatöse KZT zeigen meist eine synchrone sehr ausgeprägte beidseitige pulmonale Metastasierung. Neben dieser kann auch eine mediastinale Metastasierung, entweder isoliert oder in Kombination mit pulmonalen Metastasen, auftreten. In erster Linie erfolgt hier zunächst eine Platin-basierte Systemtherapie gefolgt von einer RTR [Kesler et al. 2011; Schmoll et al. 2004a]. Inwiefern hierbei eine Kombination mit Bleomycin die Morbidität und Mortalität der pulmonalen Resektion beeinflusst bzw. erhöht, ist nicht abschließend geklärt [Andrade et al. 2004; Saxman et al. 1997].

Bei beidseitig auftretenden Lungenmetastasen gilt es, auf beiden Seiten die Residualtumore zu resezieren. Besse et al. zeigten bei resezierten Nekrosen, dass auch auf der Gegenseite zu 95% eine Nekrose vorherrscht und aus diesem Grund bei vollständiger Nekrose gegebenenfalls auf die RTR verzichtet werden könnte [Besse et al. 2009]. Schirren et al. fanden in ihrem Kollektiv jedoch bis zu 20% divergierende Histologien zwischen beiden Lungen, so dass durchaus die Indikation zur RTR an beiden Lungen besteht [Schirren et al. 2012]. Die Diskordanz zwischen retroperitonealen und pulmonalen Resi-

duen liegt in derselben Größenordnung und lässt auch hier keine präoperativen Rückschlüsse auf die Histologie der pulmonalen Residuen zu [Kesler et al. 2011; Tognoni et al. 1998].

Aufgrund der Zahl der Metastasen und der Rezidivgefahr ist eine parenchymsparende Resektion der Residualtumore wichtig. Des Weiteren sollte ebenfalls aufgrund der Anzahl der Residuen eine offene Palpation der Lunge erfolgen. Hierdurch kann eine komplette Resektion der Residuen in 85-98% der Patienten erreicht werden [Liu et al. 1998; Schirren et al. 2012]. Durch einen thorakoskopischen Zugang ist die Gefahr, Residuen im Thorax zu belassen, erhöht, zusätzlich ist hierbei die oft ausgeprägte mediastinale Resektion erschwert. Kesler et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass eine Kombination von pulmonaler und mediastinaler Resektion bei bis zu 32% ihrer Patienten vorkam [Kesler et al. 2011].

Insgesamt liegen die 5-Jahresüberlebensraten nach thorakaler RTR in der Literatur zwischen 79% und 87%, die 10-Jahresüberlebensraten zwischen 73% und 85%. In diese Analysen sind sowohl Patienten mit pulmonalem als auch mediastinalem Befall eingeschlossen worden [Cagini et al. 1998; Kesler et al. 2011; Liu et al. 1998; Schirren et al. 2012].

Als wichtigstes Kriterium für ein gutes Langzeitüberleben gilt die komplette RTR [Cagini et al. 1998; Fizazi et al. 2001b; Kesler et al. 2011; Pfannschmidt et al. 2010; Schirren et al. 2012].

8.6.5. Strategie und Qualität der Residualtumorchirurgie

| 8.72. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad A | Eine RTR soll an Zentren mit ausgewiesener Erfahrung mit der Möglichkeit zur interdisziplinären operativen Versorgung (z.B. Leberresektionen, Gefäßersatz, spinale Neurochirurgie) durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Capitanio et al. 2009; Jeldres et al. 2014; Mosharafa et al. 2003] |
| | Konsensstärke 92,5% |

| 8.73. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B | Die retroperitoneale RTR sollte vorzugsweise als nervschonende Operation durchgeführt werden. |
| A | Die Feldgrenzen der RTR sollen anhand der Lokalisation des Ausgangstumors festgelegt werden. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Baniel et al. 1995; Carver et al. 2007b; Ehrlich et al. 2010] |
| | Konsensstärke 100% |

| 8.74. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B | Die alleinige Resektion des Tumors (sogenannte Lumpektomie) sollte nicht durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Baniel et al. 1995; Beck et al. 2007; Carver et al. 2007a; Fizazi et al. 2008; Heidenreich et al. 2009] |
| | Konsensstärke 96,1% |

Patienten mit metastasierten KZT können durch ein höheres langfristig krankheitsfreies Überleben profitieren, wenn die Chemotherapie mit einer RTR kombiniert wird.

Nach der Erstlinien-Chemotherapie enthalten 6-10% der Residualtumoren vitales Tumorgewebe, 50% enthalten reifes Teratom und 40% enthalten nekrotisch-fibrotisches Gewebe [Carver et al. 2007c].

Ziel ist es grundsätzlich, alle residuellen Tumoren zu entfernen. Besonders bei Teratomen und vitalen Karzinomanteilen nach Chemotherapie ist eine R0-Resektion direkt mit der langfristigen Rezidivrate korreliert.

Die Operation sollte dabei als nervschonendes Verfahren durchgeführt werden [Baniel et al. 1995; Carver et al. 2007a; Ehrlich et al. 2010]. Eine sogenannte „Template“ Resektion mit kontralateralem Nerverhalt liefert bei ausgewählten Patienten vergleichbare Ergebnisse wie die bilaterale systematische Resektion. Die alleinige Resektion des Residualtumors (sogenannte Lumpektomie) ist nicht durchzuführen [Baniel et al. 1995; Beck et al. 2007; Carver et al. 2007c; Ehrlich et al. 2010; Fizazi et al. 2008; Heidenreich et al. 2009].

Bei Patienten mit ausgedehnten Tumoren ist eine R0-Resektion häufig (bei ca. 30%) nur mit der zusätzlichen Resektion von umliegenden Organen (Niere, V. cava, Aorta) möglich. Die Ausdehnung des Eingriffs ist von der (intraoperativen) Histologie abhängig. Bei sehr großen residuellen Tumoren, die im intraoperativen Schnellschnitt komplett nekrotisch/fibrotisch sind, kann gegebenenfalls der Eingriff auch als R1-Resektion beendet werden, bevor adjunktive Prozeduren, wie Gefäßresektionen oder Nephrektomien, stattfinden.

Die Operation sollte zeitnah nach Ende der Chemotherapie durchgeführt werden. Meist ist dies innerhalb von drei bis vier Wochen nach Chemotherapie (nach Tag 21 des letzten Zyklus) möglich. Direkt vor der RTR sollten die Serumtumormarker erneut kontrolliert werden. Die Bildgebung sollte nicht älter als vier Wochen sein. Grundsätzlich ist bei mehreren Lokalisationen zuerst die Resektion des Residualtumor mit der größten Ausdehnung empfohlen [Hartmann et al. 1997].

Wenn eine RTR indiziert ist, sollte dies in Zentren mit ausgewiesener Erfahrung von erfahrenen Operateuren durchgeführt werden, da das Residualtumorgewebe aufgrund intensiver Fibrose häufig schwer zu entfernen ist [Flechon et al. 2010; Mosharafa et al. 2003]. Zudem steigt bei Residualtumoren > 5 cm im axialen CT-Durchmesser und bei Patienten, die primär in die intermediaire oder schlechte Risikogruppe nach IGCCCG eingruppiert wurden, die Rate an notwendigen Gefäßoperationen auf über 20% an [Winter et al. 2012]. Aus diesem Grund sollten zumindest Patienten mit dieser Risikokonstellation in Kliniken mit entsprechend erforderlichen inter- und multidisziplinären Strukturen (Gefäßchirurgie, Viszeralchirurgie, Thoraxchirurgie, Neurochirurgie, orthopädische Tumorchirurgie und Intensivtherapie) operiert werden. Sind Residuen in der Leber in unmittelbarer Nähe zu großen Gefäßen oder im Knochen zu resezieren, kann dies nur bei einer entsprechend interdisziplinären operativen Versorgung (Leberresektionen, Gefäßersatz, vertebrale Neurochirurgie) stattfinden. Die Operation thorakaler Residuen wird in thoraxchirurgischen Zentren durchgeführt, um einerseits eine mediastinale Lymphadenektomie zu garantieren und andererseits bei diesen jungen, meist kurativ therapierten Patienten die größtmögliche Lungenkapazität zu erhalten.

Patienten, die in Zentren mit ausgewiesener Erfahrung behandelt werden, profitieren von einer signifikanten Verringerung der perioperativen Mortalität von 6% auf 0,8% [Capitanio et al. 2009]. Darüber hinaus können erfahrene urologische Chirurgen die lokale Rezidivrate von 16% auf 3% reduzieren [Flechon et al. 2010].

Die laparoskopische RTR kann in streng selektierten Fällen mit geringem Residualtumorgewebe und sicher möglicher R0-Resektion im „Template“ ähnliche Ergebnisse wie die offene RTR erzielen. Es wird aber nicht empfohlen, dies außerhalb von Zentren mit ausgewiesener laparoskopischer Erfahrung durchzuführen [Arai et al. 2012b; Busch et al. 2012; Calestroupat et al. 2009].

8.6.6. Weitere Therapie bei vitalem Tumor in der RTR

| 8.75. | Konsensbasiertes Statement |
|-----------|--|
| EK | <p>Bei Patienten nach RTR mit vorliegender R0-Resektion ist die Nachsorge empfohlen. Bei Vorliegen von vitalen Tumorzellen ist in Abhängigkeit von der Histologie, den postoperativen Serumtumormarkern und der Morbidität ein individuelles Vorgehen empfohlen, da der Überlebensvorteil einer adjuvanten Chemotherapie derzeit unklar ist.</p> |
| | Konsensstärke 100% |

Die histopathologischen Ergebnisse der RTR und die Resektabilität bestimmen den weiteren Behandlungsverlauf. Bei R0 resezierten Patienten mit Nekrose oder Teratom hat eine bildgebende Nachsorge mit Serumtumormarkerbestimmungen zu erfolgen. Bei Teratomen > 10 cm im axialen Durchmesser liegt die Teratomrezidivrate bei 25%. Einige dieser Patienten zeigen im Verlauf eine Differenzierung und Transformation zu Teratomen mit somatischer Malignität wie Adenokarzinom, primitiv neuroektodermale Tumoren (PNET) oder Sarkomen. Daher ist auch bei der Rezidivchirurgie eine R0 Resektion anzustreben. Nur bei über lange Zeit konstantem Residuum kann in Ausnahmefällen auf die sofortige Resektion verzichtet werden, wenn die Morbidität des Eingriffs zu hoch erscheint.

Finden sich bei der RTR vitale Karzinomanteile, erfolgt bei der R0-Resektion keine weitere Therapie. Bei vitalen Karzinomresten und R1-Situation ist bei einem Serumtumormarkeranstieg und/oder Rezidiv eine Salvage-Chemotherapie geboten [Heidenreich et al. 2009]. Bei R2-Situation mit positiven Serumtumormarkern wird direkt eine Salvage-Chemotherapie angeschlossen. Bei R2-Situation ohne Serumtumormarkeranstieg kann konsolidierend mit zwei Zyklen PEI als Alternative zur weiteren Überwachung [Fizazi et al. 2001b] therapiert werden. Die Datenlage für diese Empfehlung ist allerdings schwach.

8.6.7. Residualtumorchirurgie nach Chemotherapie eines Rezidivs

| 8.76./9.7. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten nach Salvage-Chemotherapie eines retroperitonealen nichtseminomatösen KZT-Rezidivs sollte bei Markernormalisierung eine retroperitoneale RTR bei Tumoren auch < 1 cm durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Rick et al. 2004] |
| | Konsensstärke 95,6% |

Das Gesamtüberleben nach einer Operation und einer Erstlinien-Salvage-Chemotherapie mit taxanhaltigen Regimen liegt nach zehn Jahren bei 70% [Eggner et al. 2007a].

Auch nach einer zweiten oder dritten Salvage-Chemotherapie (dann meist Hochdosis-Chemotherapie) bleibt die RTR eine grundlegende Strategie, um eine dauerhafte und

vollständige Remission bei bis zu 20% der Patienten zu erreichen [Nicolai et al. 2009; Oechsle et al. 2011b].

Bei resektablen Residualtumoren oder chemoresistenter Erkrankung maximiert die chirurgische Intervention die Heilungschance [Daneshmand et al. 2012]. Dabei gibt es keine Indikationsgrenze wie nach einer Erstlinientherapie, auch Residuen < 1 cm werden nach Salvage-Hochdosischemotherapie reseziert, weil hier der Anteil an vitalem Karzinom größtenteils unabhängig bei bis zu 40% liegt und häufig alle Optionen der Chemotherapie ausgereizt sind [Rick et al. 2004]. Auch Serumtumormarker-positive Patienten in der Salvage-Situation profitieren zu etwa 20% von einer Operation. Die in diesem Fall (ansteigenden Serumtumormarker nach (Hochdosis)-Salvage-Chemotherapie) als „Desperation Surgery“ bezeichnete Operation ist in ihrer potentiellen Morbidität gegen die voraussichtliche onkologische Erfolgsrate abzuwägen [Albers et al. 2000]. Die Grenzen der Chirurgie sind bei chemorefraktären Metastasen vitaler KZT (meist Embryonalzellkarzinom, Dottersack oder somatische Malignität) im Knochen erreicht. Sollte es möglich sein, diese präoperativ z. B. durch Biopsie zu sichern, ist eine Operation am Skelettsystem nicht gerechtfertigt [Nini et al. 2018]. Diese Patienten sind frühzeitig palliativ zu versorgen.

9. Rezidive und therapierefraktäre Tumoren

9.1. Rezidive nach initialem Stadium I

Die Entwicklung eines Rezidivs nach einem initialen Stadium I kann von verschiedenen Faktoren abhängen. Bei einem nichtseminomatösen KZT ist dies eine Lymph- und Gefäßinvasion mit einem 50% Risiko für das Vorhandensein einer okkulten Metastasierung. Beim Seminom ist die Tumorgröße (als variabler Faktor) der führende Risikofaktor für eine erhöhte Rezidivrate von insgesamt bis zu 30%.

9.1.1. Rezidive nach initialem Stadium I

Bei Patienten mit einem Seminom im Stadium cSI unter einer Überwachung treten bei 9-15%, bei einer Tumorgröße > 6 cm bis 32% der Patienten Rezidive auf [Aparicio et al. 2011; Mortensen et al. 2017; Tandstad et al. 2011; van de Wetering et al. 2018]. Bei mehr als 90% der Patienten treten diese innerhalb der ersten drei Jahre mit einem medianen Intervall von 14 (2-84) Monaten nach Erstdiagnose auf. Die Rezidive werden hauptsächlich mittels CT (87%) und selten durch erhöhte Serumtumormarker (3%) diagnostiziert. Die Rezidiv-Lokalisation ist abhängig von der Art der Primärbehandlung. Nach paraaortaler Strahlentherapie im Stadium I treten Rezidive nahezu ausschließlich außerhalb des bestrahlten Zielvolumens auf [Classen et al. 2004; Oldenburg et al. 2006b]. Nach adjuvanter Chemotherapie mit Carboplatin sind die Rezidive dagegen häufiger retroperitoneal / paraaortal lokalisiert [Oliver et al. 2005]. Nach Überwachung treten Rezidive ebenfalls meist im Retroperitoneum auf [Aparicio et al. 2011]. Nahezu 100% der Patienten mit einem Rezidiv aus dem klinischen Stadium I sind der guten Prognosegruppe nach den IGCCCG-Kriterien zuzuordnen [Kollmannsberger et al. 2015].

9.1.1.1. Therapie bei Rezidiv eines Seminoms nach Stadium I

| 9.1. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Patienten mit Rezidiv eines Seminoms nach initialem Stadium I sollen entsprechend ihrem Stadium analog zu primär metastasierten Seminomen nach den IGCCCG-Kriterien klassifiziert und therapiert werden. |
| | Konsensstärke 100% |

Die Patienten werden entsprechend der IGCCCG-Kriterien analog der primär metastasierten Seminome klassifiziert und gemäß den Empfehlungen für primär metastasierte Seminome unter Berücksichtigung der primären Vorgehensweise lokal mit einer Strahlen- oder mit einer (erneuten) Chemotherapie behandelt (siehe Kapitel [8.5 Metastasierte Keimzelltumoren des Hodens](#)).

9.1.2. Nichtseminomatöses Keimzelltumor-Rezidiv nach Stadium I

Bei Patienten mit einem initialen nichtseminomatösen KZT im klinischen Stadium I treten Rezidive in 19% auf [Kollmannsberger et al. 2015]. Diese manifestieren sich im Median nach sechs (1-75) Monaten. Bei einer kleinen Patientenzahl (1%) treten die Rezidive allerdings erst nach mehr als drei Jahren auf (siehe Kapitel [9.2.4 Spätrezidive](#)) [Kollmannsberger et al. 2015]. Nahezu alle Patienten können zum Zeitpunkt des Rezidivs

der guten (90%) oder intermediären (8%) Prognosegruppe nach IGCCCG zugeordnet werden. Die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 99% [Kollmannsberger et al. 2015].

9.1.2.1. Therapie bei Rezidiv eines nichtseminomatösen Keimzelltumors nach Stadium I

| 9.2. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Patienten mit Rezidiv eines nichtseminomatösen KZT nach initialem Stadium I sollen entsprechend ihres Stadiums analog zu primär metastasierten nichtseminomatösen KZT nach den IGCCCG Kriterien klassifiziert und therapiert werden. Eine Ausnahme stellen Rezidive < 6 Monate nach adjuvanter Therapie mit zwei Zyklen PEB dar, bei denen alternative Chemotherapieprotokolle in Betracht gezogen werden sollten. |
| | Konsensstärke 100% |

Die Patienten mit Rezidiv eines nichtseminomatösen KZT nach einem initialen Stadium I und erfolgter alleiniger Überwachung oder primärer RLA werden nach entsprechender Ausbreitungsdiagnostik analog der primär metastasierten nichtseminomatösen KZT entsprechend der IGCCCG-Kriterien klassifiziert und therapiert (siehe Kapitel [8.5 Metastasierte Keimzelltumoren des Hodens](#)). Bei den Patienten liegt die krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Chemotherapie und eventueller RTR bei 100% [Kollmannsberger et al. 2010a].

Für Patienten mit Rezidiv nach adjuvanter Chemotherapie mit PEB gibt es wenig Evidenz zum weiteren chemotherapeutischen Vorgehen. Patienten mit Rezidiv, die adjuvant mit PEB behandelt wurden und längerem Intervall bis zum Rezidiv, werden erneut mit PEB – bei guter Prognosegruppe mit drei Zyklen – therapiert [Tandstad et al. 2009] (siehe Kapitel [8.5.3.7.5 Kontraindikationen für die Bleomycin-Therapie](#)). Bei dem seltenen Fall eines Rezidivs < 6 Monate nach adjuvanter Therapie mit zwei Zyklen PEB sollte eine Salvage-Therapie mit anderen Schemata, wie PEI, TIP oder eine Hochdosis-Chemotherapie, diskutiert werden.

9.2. Rezidive nach Therapie eines metastasierten Tumorstadiums

Etwa ein Drittel der Patienten mit initial metastasierter Tumorerkrankung entwickelt im Verlauf ein erneutes Rezidiv. Durch ein erneutes multimodales Vorgehen mit einer Salvage-Kombinationschemotherapie und bei nichtseminomatösen KZT mit vollständiger Resektion aller Residuen von < 1 cm können etwa die Hälfte aller Patienten im Rezidiv nach Erstlinienchemotherapie noch geheilt werden.

9.2.1. Prognosefaktoren im metastasierten Tumorstadium

| 9.3. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|---|
| EK | Patienten mit einem Rezidiv nach Erstlinienchemotherapie für die metastasierte Erkrankung sollen nach der Risiko-Klassifikation der „International Prognostic Factors Study Group“ eingeteilt werden. |
| | Konsensstärke 100% |

Für Patienten mit Rezidiv nach Initialbehandlung der metastasierten Erkrankung konnte von der „International Prognostic Factors Study Group“ basierend auf einer retrospektiven Analyse von etwa 1.600 Patienten eine Risiko-Klassifikation vergleichbar mit der IGCCCG-Klassifikation für primär metastasierte Erkrankungen erstellt werden. Stratifiziert nach sieben verschiedenen Prognosefaktoren werden fünf Risikogruppen unterschieden: „very low“, „low“, „intermediate“, „high“ und „very high risk“. Die sieben Prognosefaktoren umfassen die primäre Histologie, die Primärtumorlokalisation, das Ansprechen auf die primäre Therapie, das progressionsfreie Intervall nach primärer Therapie, nicht-pulmonale viszerale Metastasen zum Zeitpunkt des Rezidivs und eine Serumtumormarker-Erhöhung zum Zeitpunkt des Rezidivs (AFP und Beta-hCG). Hierdurch können das 2-Jahres progressionsfreie Überleben bzw. das 3-Jahres Gesamtüberleben je nach Risikogruppe Gruppe von < 10% bis 75% bzw. < 10% bis knapp 80% variieren [Lorch et al. 2010a; Lorch et al. 2010b].

9.2.1.1. Salvagetherapie-Optionen

Ein kleiner Teil der Patienten mit einem Rezidiv nach primärer Therapie eines metastasierten Stadiums kann alleinig operativ behandelt werden. Zu diesen gehören Patienten aus der Gruppe der Spätrezidive (siehe Kapitel [9.2.4 Spätrezidive](#)) und Patienten mit einem sogenannten „Growing teratoma syndrome“.

Bei der Mehrheit der Patienten mit Rezidiv nach Therapie einer primär metastasierten Erkrankung ist eine Salvage-Chemotherapie notwendig. Als konventionell dosierte Salvage-Chemotherapien sind verschiedene Dreifach-Kombinationsschemata etabliert. Das Grundgerüst bilden Cisplatin und Ifosfamid plus als dritte Substanz entweder Etoposid (PEI = VIP) [Motzer et al. 1990], Paclitaxel (TIP) [Motzer et al. 2000] [Kondagunta et al. 2005] oder heute viel seltener Vinblastin (VeIP) [Loehrer et al. 1998]. Obgleich ein direkter Vergleich nicht erfolgt ist, ist von einer Gleichwertigkeit von PEI und TIP auszugehen. Alle Regime werden über vier Zyklen in 21-tägigem Abstand appliziert.

Das aktuell am häufigsten verwendete Schema stellt hierbei das TIP-Schema dar. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass durch eine konventionelle Salvage-Chemotherapie nach dem TIP-Schema und konsequenter Resektion aller Residualtumore

von < 1 cm bei Patienten mit einem nichtseminomatösen KZT eine komplett Remission bei etwa 70% der Patienten erreicht werden kann. Das 2 Jahres progressionsfreie Überleben liegt bei etwa 65% (95% KI 51-79%) und das 2 Jahres-Gesamtüberleben bei 78% (95% KI 66-90%) [Kondagunta et al. 2005; Kurobe et al. 2015; Mead et al. 2005].

9.2.1.1.1. Salvagetherapie-Optionen

| 9.4. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Patienten mit Rezidiv nach Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie aufgrund einer primär metastasierten Erkrankung können eine konventionell-dosierte Chemotherapie nach dem TIP- oder PEI-Schema erhalten. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Kurobe et al. 2015] |
| | Konsensstärke 92,3% |

| 9.5. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad B | Patienten nach Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie bei primär metastasierter Erkrankung sollten eine primäre Salvage-Chemotherapie mittels sequentieller Hochdosis-Chemotherapie mit drei Zyklen HD-CE (Carboplatin + Etoposid) und autologem Stammzellsupport erhalten. |
| 0 | Alternativ können Patienten mit Rezidiv nach Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie aufgrund einer primär metastasierten Erkrankung eine konventionell-dosierte Chemotherapie nach dem TIP- oder PEI-Schema erhalten. |
| Level of Evidence 1b | Quellen: [Berger et al. 2014; Einhorn et al. 2007; Pico et al. 2005] |
| | Konsensstärke 80% |

| 9.6. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Patienten nach Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie bei primär metastasierter Erkrankung sollten nach Möglichkeit in klinische Studien eingebbracht werden. |
| | Konsensstärke 92,8% |

Der Stellenwert einer konventionell-dosierten Chemotherapie im Vergleich zu einer sequentiellen Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellsupport als primäre Salvage-Therapie ist weiterhin in der Diskussion. Denn es liegen keine prospektiv validierten Risikofaktoren oder randomisierte Studiendaten als Entscheidungsgrundlage vor. In retrospektiven Studien zeigt sich ein Vorteil für die sequentielle HD-Chemotherapie.

Die bisher einzige randomisierte Phase III-Studie, die eine konventionelle Chemotherapie bestehend aus vier Zyklen VeIP oder vier Zyklen PEI (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) mit drei Zyklen VeIP oder PEI gefolgt von einem Zyklus Hochdosis-Chemotherapie mit CEC (Carboplatin, Etoposid und Cyclophosphamid) verglich, war die „IT-94“ Studie [Pico et al. 2005]. Insgesamt wurden 263 Patienten randomisiert, 128 Patienten in den Standard-Arm und 135 Patienten in den Hochdosistherapiearm. Sowohl die hämatogenen als auch die gastrointestinalen Toxizitäten waren signifikant häufiger unter Hochdosis-Chemotherapie (jeweils $p<0,001$). Therapie-assoziierte Todesfälle traten bei vier Patienten nach konventionell dosierter und neun Patienten nach Hochdosis-Chemotherapie auf. Die objektive Tumoransprechrate war mit 67% nach konventionell dosierter versus 75% nach Hochdosis-Chemotherapie nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,23$). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 85 Monaten war zwar die 3-Jahres-rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit mit 75% versus 55% signifikant höher nach einer Hochdosis-Chemotherapie ($p=0,04$), die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit war aber mit 53% nach fünf Jahren in beiden Armen gleich. Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben waren in der retrospektiven Analyse die primäre Tumormanifestation ($p<0,001$), komplettes initiales Tumoransprechen ($p=0,009$), Abwesenheit von Lungenmetastasen ($p<0,001$), Prognosegruppe analog der IGCCCG-Kriterien ($p<0,001$), Anzahl der Rezidivlokalisationen ($p<0,001$) und eine LDH-Erhöhung ($p<0,001$). Die Art der Therapie (konventionelle versus Hochdosis-Chemotherapie) stellte dabei keinen prognostischen Marker dar ($p=0,92$). Allerdings ist das Konzept der einmaligen HD-Chemotherapie im Rezidiv heute veraltet, und die Studie stammt aus einer Zeit, in der weniger Erfahrung im Umgang mit den Nebenwirkungen der HD-Chemotherapie vorlag, so dass ihre Interpretation sehr eingeschränkt ist.

Den möglichen Vorteil einer Hochdosis-Chemotherapie zeigten bisher vor allem nicht-randomisierte Kohortenstudien und retrospektive Analysen: Eine retrospektive matched-pair-Analyse zeigte dabei einen 10%-igen Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben zu Gunsten der Salvage-Hochdosis-Chemotherapie [Beyer et al. 2002]. Eine amerikanische retrospektive Studie von 135 Patienten zeigte einen 70%-igen Überlebensvorteil für mit sequentieller Hochdosis-Chemotherapie behandelte Patienten unabhängig von einem Risiko-Profil [Einhorn et al. 2007]. Auch eine retrospektive Auswertung der Deutschen Hodentumorstudiengruppe (GTCSG), die 48 Patienten nach konventionell dosierter mit 95 Patienten nach Hochdosis-Chemotherapie verglich, zeigte eine geringere Rezidivrate (44% versus 75%) und ein längeres progressionsfreies Überleben (42 versus 8 Monate) zu Gunsten der Hochdosis-Chemotherapiegruppe [Berger et al. 2014].

Eine einarmige prospektive Studie mit 81 Patienten schlechter Prognose-Konstellation nach den oben beschriebenen Parametern konnte mit einer Salvage-Hochdosis-Chemotherapie eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 50% erreichen [Kondagunta et al. 2007]. Eine aktuellere einarmige prospektive Studie berichtete Raten für krankheitsfreies Langzeitüberleben bei Patienten mit den Hochrisiko-Erkrankungssituationen primär mediastinaler KZT, absolut Platin-refraktäre Erkrankung und progradienten Hirnmetasen von 25%, 33% und 40% [Adra et al. 2017].

In der mit Abstand größten Analyse, der retrospektiven Studie der „International Prognostic Factors Study Group“ erhielten 49% bzw. 52% der Patienten eine konventionell dosierte bzw. eine Hochdosis-Salvage-Chemotherapie. Hier zeigte sich, dass die Patienten über alle Prognosegruppen von einer Hochdosis-Chemotherapie mit einem verbesserten 2-Jahres-progressionsfreies Überleben (HR 0,44 (95% KI 0,39-0,51)) und einem 5-Jahres-Gesamtüberleben (HR 0,65 (95% KI 0,56-0,75)) signifikant profitierten. Lediglich die Subgruppe der Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil zeigte keinen

signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben, erklärbar jedoch durch die geringe Patientenanzahl in dieser Subgruppe (HR 1,0) [Lorch et al. 2011].

Zur abschließenden Klärung der Frage des Stellenwerts einer sequentiellen Hochdosis-versus konventioneller Chemotherapie als erste Salvage-Therapie wird die aktuell randomisierende internationale prospektive Phase-III Studie (TIGER-Studie, NCT02375204) beitragen, die auch in Deutschland ab Mai 2018 Patienten einschließt. Patienten im ersten Rezidiv nach Cisplatin-haltiger Chemotherapie bei initial metastasierter Erkrankung sollten zur Evaluation daher an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung vorgestellt und nach Möglichkeit in Studien eingeschlossen werden.

9.2.1.1.2.

Auswahl des Hochdosis-Chemotherapie-Regimes

Da die kumulative Cisplatin-Dosis nicht relevant über die Gesamtdosis der Primärtherapie hinaus gesteigert werden kann, stellt die Kombination aus Carboplatin und Etoposid seit Ende der 80er Jahre das Grundgerüst einer Salvage-Hochdosis-Chemotherapie dar.

Zur weiteren Verbesserung wurden verschiedene Dreifach-Kombinationen zum Beispiel mit Ifosfamid, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Gemcitabine, Thiotepa und Bevacizumab in Studien untersucht. Alle diese Studien zeigten keine signifikante Verbesserung der Effektivität, aber gleichzeitig eine deutliche Zunahme der Toxizität [Broun et al. 1991; Lotz et al. 2005; Margolin et al. 2005; Motzer et al. 1996; Nieto et al. 2015; Rick et al. 2001; Selle et al. 2014]. Daher wird keine dieser Dreifachkombinationen heute als Standardtherapie-Option empfohlen. Ausnahmen könnten hier Patienten mit zu geringer Stammzellzahl für drei Zyklen oder mit Hirnmetastasen (Aufnahme von Thiotepa in die HD-Therapie) sein.

In einer deutschen randomisierten Studie wurde die sequentielle Therapie mit drei Zyklen HD-CE (Carboplatin/Etoposid) mit einer einmaligen Hochdosis-Chemotherapie mit der Dreifachkombination mit zusätzlich Cyclophosphamid (HD-CEC) verglichen. Diese Studie musste aufgrund der inakzeptablen Toxizität im Arm der Dreifachkombination vorzeitig abgebrochen werden [Lorch et al. 2012; Lorch et al. 2007]. Daher gilt heute in den meisten Zentren weltweit eine sequentielle Hochdosis-Chemotherapie mit zwei bis drei Zyklen der Zweifach-Kombination mit Carboplatin und Etoposid (HD-CE) als Standard [Kondagunta et al. 2007; Lorch et al. 2012; Lorch et al. 2007].

9.2.1.2.

Zweite- oder nachfolgende Salvage-Therapie

Patienten mit einem zweiten oder nachfolgenden Rezidiv nach initial konventionell dosierter Salvage-Chemotherapie kann eine Hochdosis-Chemotherapie als sog. „Second-Salvage-Therapie“ angeboten werden. Allerdings ist die Datenlage schwach, randomisierte prospektive Daten fehlen. Den beiden einzigen retrospektiven Studien dazu folgend scheint die Effektivität einer Hochdosis-Chemotherapie im zweiten oder nachfolgenden Rezidiv geringer zu sein.

In einem retrospektiven Vergleich der Gruppe aus Indiana/USA lag die Rate an krankheitsfreiem Überleben zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung bei 69% für Patienten nach Hochdosis-Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid im ersten Rezidiv und nur noch bei 45% im zweiten Rezidiv [Einhorn et al. 2007]. Eine einarmige retrospektive Auswertung zeigte für Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie im zweiten Rezidiv eine Ansprechrate von 55% mit einer Langzeitüberlebensrate von noch 17% [Lorch et al. 2010b].

Patienten mit zweitem oder nachfolgendem Rezidiv nach konventioneller Chemotherapie sollte eine sequentielle Hochdosis-Chemotherapie angeboten werden. Diese Patienten sollten zur Evaluation immer an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung vorgestellt werden.

9.2.1.3. Residualtumorresektion nach Salvage-Chemotherapie

| 9.7./8.76. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad B | Bei Patienten nach Salvage-Chemotherapie eines retroperitonealen nichtseminomatösen KZT-Rezidivs sollte bei Markernormalisierung eine retroperitoneale RTR bei Tumoren auch < 1 cm durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Rick et al. 2004] |
| | Konsensstärke 95,6% |

Nachdem retrospektive Analysen gezeigt hatten, dass auch nach einer Salvage-Chemotherapie bei bis zu 70% der Patienten in Residualtumoren noch vitales Tumorgewebe nachweisbar ist [Heidenreich et al. 2005; McKiernan et al. 2003; Rick et al. 2004; Schirren et al. 2012; Stephenson et al. 2005], gilt auch nach einer Salvage-Chemotherapie, dass alle Residuen < 1 cm bei Patienten mit nichtseminomatösem KZT reseziert werden sollten, um eine langfristige Remission zu erzielen. Dies gilt auch für jede weitere Salvage-Therapie.

Beim Seminom in der Salvage-Situation verhält es sich vergleichbar bzgl. der Residualtumore nach primärer Chemotherapie (siehe Kapitel [8.5 Metastasierte Keimzelltumoren des Hodens](#) und Kapitel [6 Diagnostik, Stadien und Klassifikationssysteme](#)).

9.2.1.4. Zusammenfassung Salvage-Therapie

Alle Patienten mit rezidivierter Erkrankung nach primärer Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie bei primär metastasierter Erkrankung sollten immer an Zentren mit ausgewiesener Erfahrung evaluiert und nachfolgend behandelt werden.

9.2.2. Patienten mit Knochenmetastasen im Rezidiv

| | |
|-----------|--|
| 9.8. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei Patienten mit ossärer Metastasierung im Rezidiv soll eine systemische Kombinationschemotherapie durchgeführt werden. |
| | Konsensstärke 100% |
| 9.9. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Da eine ossäre Metastasierung im Rezidiv eine Hochrisiko-Situation darstellt, sollte der Patient präferentiell einer Hochdosis-Chemotherapie zugeführt werden. |
| | Konsensstärke 100% |
| 9.10. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Eine lokale Therapiemaßnahme (Resektion oder Strahlentherapie) nach erfolgter systemischer Therapie sollte bei Nachweis eines ossären Rezidivs immer evaluiert werden. Es liegen keine vergleichenden prospektiven Daten zu den beiden Therapieoptionen vor. |
| | Konsensstärke 100% |
| 9.11. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Zur Vitalitätsbeurteilung nach systemischer Chemotherapie kann vor Durchführung einer lokalen Therapie bei Patienten mit ausgedehnten ossären Metastasen eine Biopsie erwogen werden. |
| | Konsensstärke 100% |

Insgesamt ist die Inzidenz von Knochenmetastasen bei Patienten mit rezidiviertem KZT niedrig und wird in den wenigen vorliegenden Studien mit < 10% beschrieben [Hitchens et al. 1988].

Zur Salvage-Therapie von Patienten mit ossärem Rezidiv liegen nur zwei retrospektive Fallserien vor. In der kleineren Fallserie wurden 19 Patienten mit Knochenmetastasen, entweder bei Erstdiagnose (n=13) oder im Rezidiv (n=6) untersucht. Dabei zeigte sich für Patienten mit Knochenmetastasen eine mit 50% (3/6) deutlich höhere Rate als bei Patienten mit primärer ossärer Metastasierung mit 23% (3/13) [Jamal-Hanjani et al. 2013]. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahl konnte keine Empfehlung zur Salvage-Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen abgeleitet werden.

In einer großen internationalen Fallserie wurden 104 Patienten mit Knochenmetastasen im Rezidiv ausgewertet [Oing et al. 2015]. Zum Zeitpunkt des Rezidivs hatten 5% der Patienten ein isoliert ossäres Rezidiv. Bei 39% der Patienten traten die Knochenmetastasen gleichzeitig mit Lungenmetastasen auf, bei 5% mit cerebralen Metastasen, bei 26% mit Lebermetastasen und bei 66% mit lymphogener Metastasierung auf. Die Salvage-

Chemotherapie bestand bei 34% aus einer konventionell dosierten Platin-basierten Kombinationstherapie und bei 66% aus einer Hochdosis-Chemotherapie. Hierbei zeigte sich eine signifikant höhere Ansprechrate für Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie mit 85% im Vergleich zu 43% nach konventioneller Chemotherapie. Auch das mediane progressionsfreie und Gesamtüberleben war nach Hochdosis-Chemotherapie länger als nach konventioneller Therapie mit neun versus fünf Monaten ($p < 0,01$) bzw. 18 versus 13 Monaten ($p = 0,078$). Aussagen zum Stellenwert von Bestrahlung und Operation waren in der heterogenen retrospektiven Fallserie nicht möglich [Oing et al. 2015]. Diese große Analyse lässt vermuten, dass eine Hochdosis-Chemotherapie einer konventionell dosierten überlegen sein könnte.

Ergebnisse über eine operative Resektion von verbliebenen Residuen im Skelettsystem nach primärer oder Salvage-Chemotherapie sind limitiert und müssen diskutiert werden. Es gibt kleine Fallserien, die die Ergebnisse bei kombinierten Resektionen der postchemotherapeutischen Residualtumoren mit der Knochenmetastasenresektion beschreiben [Heidenreich et al. 2017; Nini et al. 2018].

Heidenreich et al. beschreiben eine hohe Rate an signifikanter Histologie mit maligner somatischer Transformation, vitalen KZT-Elementen oder Teratom in den Knochenmetastasen. In drei von fünf (60%) Patienten zeigte sich eine maligne somatische Transformation (zwei Patienten) und in einem Patienten ein Teratom. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 27 (12-43) Monaten lag die Rezidivrate bei 40%. Diese Daten werden von Nini et al. aktuell bestätigt. Bei 14 Patienten mit Knochenmetastasen erfolgte eine RLA mit einer Resektion der Knochen und entsprechendem Ersatz mittels XPandCage. In elf Patienten (78,6%) lag eine Histologie mit vitalem Karzinom oder Teratom vor. Vitales Karzinom war dabei mit einer hohen Rezidivrate assoziiert. Acht Patienten entwickelten ein Rezidiv und sieben Patienten verstarben nachfolgend aufgrund eines Tumorprogresses. Eine lokale Therapiemaßnahme sollte auch in Bezug auf eine lokale Tumorkontrolle in Betracht gezogen werden. Gerade bei Patienten mit ossären Metastasen in der Wirbelsäule besteht die Gefahr eines akuten skelettalen Ereignisses mit maximaler Variante eines Querschnittes. Zur Vermeidung dieses, die Lebensqualität maximal reduzierenden Ereignisses, ist eine operative oder strahlentherapeutische Therapie zu besprechen. Aufgrund fehlender größerer Serien in beiden Therapiearmen kann keine Therapieempfehlung ausgesprochen werden.

9.2.3. ZNS-Metastasen im Rezidiv

| 9.12. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------|---|
| Empfehlungsgrad | |
| B | Bei Patienten mit einer cerebralen Metastasierung im Rezidiv sollte die Hochdosis-Chemotherapie durchgeführt werden. |
| A | Retrospektive Studien weisen auf einen Überlebensvorteil durch eine konsolidierende Strahlentherapie hin. Bei inkompletter Remission soll eine additive Strahlentherapie durchgeführt werden. |
| B | Bei bildgebend kompletter Remission der cerebralen Metastasen nach Salvage-Chemotherapie ist die Situation unklar, und die additive Strahlentherapie sollte in dieser Situation individuell erwogen werden. |
| Level of Evidence | Quellen: [Feldman et al. 2016] |
| 2b | |
| | Konsensstärke 100% |

| 9.13. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|---|
| EK | Bei Patienten mit singulären Residuen nach Salvage-Chemotherapie sollen eine stereotaktische Bestrahlung und/oder neurochirurgische Resektion von Hirnmetastasen durchgeführt werden. |
| | Konsensstärke 100% |

| 9.14. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Bei Patienten mit multiplen Residuen nach Salvage-Chemotherapie soll eine Bestrahlung des gesamten Hirnschädels durchgeführt werden. |
| | Konsensstärke 100% |

Eine ZNS-Metastasierung ist insgesamt ein seltes Ereignis bei Patienten mit KZT, insbesondere in der Rezidsituation.

Patienten mit cerebraler Metastasierung im Rezidiv wurden in einer großen internationalen Analyse retrospektiv untersucht [Feldman et al. 2016]. Die 295 Patienten in dieser Kohorte erreichten ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 27% (95% KI 22-32%) mit einem medianen Überleben von acht Monaten [Feldman et al. 2016]. Dabei variierte das 3-Jahres-Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl weiterer unabhängiger Faktoren für eine schlechte Prognose: Vorliegen multipler ZNS-Metastasen versus singulärer Metastase, synchrone Leber- oder Knochenmetastasen, AFP > 100 ng/ml oder Beta-hCG > 5.000 U/l zwischen 6% und 52% [Feldman et al. 2016].

In einer deutschen Fallserie konnte gezeigt werden, dass alle 19 mit cerebraler Metastasierung im Rezidiv untersuchten Patienten gleichzeitig eine deutliche Beta-hCG-

Erhöhung ($> 27.000 \text{ U/l}$) und multiple Lungenmetastasen aufwiesen [Oechsle et al. 2008a]. In einer kleinen japanische Serie mit 147 Patienten, zeigte sich bei neun Patienten mit metachroner cerebraler Metastasierung ebenfalls eine konstant deutliche Beta-hCG-Erhöhung ($> 50.000 \text{ U/l}$) sowie ein Chorionkarzinom in der Primärhistologie [Kawahara et al. 2016]. Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit war bei solitärer ZNS-Metastasierung höher als bei Vorliegen multipler Filiae [Kawahara et al. 2016].

Eine weitere kleine Fallserie verglich retrospektiv 13 Patienten mit cerebraler Metastasierung im Rezidiv mit 19 Patienten mit primärer cerebraler Metastasierung [Girones et al. 2014]. Dabei fanden sich bei metachroner Metastasierung häufiger erhöhte AFP-Werte, geringere Beta-hCG-Werte und vermehrt embryonales Karzinom in der Primärhistologie als bei synchroner Metastasierung. Zudem waren auch hier solitäre cerebrale Metastasen in der Rezidivsituation mit 54% versus 21% häufiger [Girones et al. 2014]. Ein Unterschied in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit konnte in dieser kleinen Kohorte mit 16 versus 23 Monaten ($p=0,84$) nicht nachgewiesen werden [Girones et al. 2014].

Die sekundäre Analyse einer randomisierten prospektiven Studie zur Dosisintensivierung in der Primärtherapie bei Patienten der schlechten Prognose-Gruppe zeigte dagegen, dass vor allem Patienten mit frühzeitigem und Serumtumormarker-negativem Rezidiv nach dosisintensivierter Primärtherapie zu 54% eine cerebrale Metastasierung im Rezidiv aufwiesen [Loriot et al. 2017].

Aufgrund der Daten aus diesen wenigen Studien sollte bei Patienten mit klinischer Symptomatik im Rezidiv oder bei Patienten mit Rezidiv nach primärer cerebraler Metastasierung sowie bei Patienten mit hohen Beta-hCG-Werten ($> 10.000 \text{ U/l}$) und multiplen Lungenmetastasen oder Chorionkarzinom in der Primärhistologie eine cerebrale Bildgebung mittels MRT durchgeführt werden [ESMO 2013].

In der großen internationalen Kohorte zeigte sich bei den 295 Patienten bei multimodaler Salvage-Therapie ein signifikant besseres Gesamtüberleben als bei Patienten mit unimodaler Therapie (HR 0,51 (95% KI 0,36-0,73); $p<0,001$) [Feldman et al. 2016]. Es erhielten 54% der Patienten eine alleinige Chemotherapie. Bei diesen Patienten zeigte sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach erfolgter Hochdosis-Chemotherapie im Vergleich zu den konventionell behandelten Patienten (HR 0,41 (95% KI 0,24-0,70); $p=0,001$) [Feldman et al. 2016]. Der optimale Einsatz und die Sequenz der multimodalen Therapie (Chemotherapie/Strahlentherapie/Operation) konnten in der Studie hingegen nicht abschließend geklärt werden. Es ist so weiter unklar, ob eine konsolidierende Strahlentherapie bei radiologisch kompletter Remission der cerebralen Metastasen nach Salvage-Chemotherapie erforderlich ist.

Eine Strahlentherapie des gesamten Hirnschädels sollte normofraktioniert (1,8-2,0 Gy) mit Gesamtdosen von 40-45 Gy erfolgen.

Insgesamt scheinen multimodale Therapiekonzepte in der Rezidivsituation überlegen und mit diesen zumindest bei etwa einem Viertel der Patienten ein langfristiges Überleben möglich zu sein. Weiterhin scheint eine Hochdosis-Chemotherapie einer konventionellen Chemotherapie überlegen zu sein, allerdings sollten aufgrund der sehr spärlichen Datenlage die Art und Sequenz der einzusetzenden verschiedenen therapeutischen Modalitäten individuell geprüft und entschieden werden.

Bei symptomatischer, multipler Hirnmetastasierung sollte immer eine konsolidierende Strahlentherapie des gesamten Hirnschädels im Anschluss an die Salvage-Chemotherapie erfolgen. Bei solitärer bzw. Oligometastasierung stehen als lokale

Behandlung eine Radiochirurgie (stereotaktische Strahlentherapie) und/oder neurochirurgische operative Optionen zur Verfügung.

9.2.4. Spätrezidive

Als Spätrezidiv wird ein Rezidiv mehr als zwei Jahre nach einer vollständig durchlaufenen Cisplatin-haltigen systemischen Therapie mit nachfolgender kompletter RTR bezeichnet (siehe Kapitel [9.1 Rezidive nach initialem Stadium I](#)).

Insgesamt ist ein Spätrezidiv selten: so lag in einer populationsbasierten Analyse die Inzidenz der Spätrezidive nach 20 Jahren bei 1,4% (95% KI 0,9-2,0%). Insgesamt ist die Rate an Rezidiven bei nichtseminomatösen KZT höher als bei Seminomen (1,9%, 95% KI 0,9-2,8 versus 0,8%, 95% KI 0,2-1,3%; p=0,047). Das mediane Intervall bis zum Auftreten eines Spätrezidivs liegt zwischen 4,7 und 6,9 Jahren [Oldenburg et al. 2006a].

9.2.4.1. Lokalisation Spätrezidive

Sowohl beim Seminom (55%) als auch beim nichtseminomatösen KZT (51%) ist das Retroperitoneum die häufigste Lokalisation. Während beim Seminom als weitere häufige Rezidivlokalisierungen das Mediastinum (27%) und die Halsregion (14%) angegeben werden, ist bei nichtseminomatösen KZT die Lunge mit 17% die zweithäufigste Lokalisation eines Spätrezidivs [Oldenburg et al. 2006b]. In einer Single-Center-Studie mit 75 Patienten mit Spätrezidiven lag in 53% der Fälle ein singuläres und in 44% ein multitopes Spätrezidiv vor. Bei lediglich zwei Patienten (3%) lag ein alleiniges biochemisches Rezidiv vor [Sharp et al. 2008].

9.2.4.2. Risikofaktoren für ein Spätrezidiv

Die oben genannte Single-Center-Studie untersuchte verschiedene mögliche Prognosemarker in uni- und multivariaten Analysen für das tumorspezifische Überleben. In der univariaten Analyse waren die Histologie (vitaler Tumor versus Teratom/Nekrose 41% versus 88%, p=0,03), eine komplettete Resektion (73% versus 28%, p=0,0003), ein multifokales Rezidiv (28% versus 75%, p=0,0001) und das Vorhandensein von Symptomen (33% versus 81%, p=0,003) signifikante Prognosemarker. In der multivariaten Analyse verblieben nur zwei Parameter als unabhängige Prädiktoren für das tumorspezifische Überleben: bestehende Symptome (HR 4,9; 95% KI 1,6-15,2, p=0,006) und ein multifokales Rezidiv (HR 3,0; 95% KI 1,3-6,8, p=0,007) [Sharp et al. 2008].

Die klinische Relevanz eines Teratommachweises im postchemotherapeutischen Residualtumorresektat für das Auftreten eines Spätrezidivs im Verlauf wird in einer weiteren Studie von Shahidi et al. mit einer HR von 3,4, (95% KI 1,7-6,8) unterstrichen [Shahidi et al. 2002]. Ein weiterer relevanter Risikofaktor ist die nicht adäquate, leitliniengerechte Therapie der primären Erkrankung mit fehlender RTR bei verbliebener Residualtumorerkankung [Shahidi et al. 2002].

9.2.4.3. Therapie eines Spätrezidivs

| 9.15. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit Serumtumormarker-negativem Spätrezidiv, bei denen eine komplette Resektabilität möglich erscheint, soll eine primäre Resektion durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Oldenburg et al. 2006a; Oldenburg et al. 2006b] |
| | Konsensstärke 100% |
| 9.16. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad B | Patienten mit nicht resektablem Spätrezidiv haben eine schlechte Prognose. Bei diesen Patienten sollten primär eine Chemotherapie (entweder konventionell oder als Hochdosis-Chemotherapie) durchgeführt und sekundär die Resektion angestrebt werden. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Lorch et al. 2010b] |
| | Konsensstärke 100% |

Für die Empfehlung einer Therapie bei einem Spätrezidiv sind die primäre Histologie, Seminom oder nichtseminomatöser KZT, sowie die Serumtumormarkerkonstellation, die Vortherapie und die mögliche Resektabilität zu berücksichtigen.

In einer populationsbasierten Studie wurden Patienten mit einem Seminom mit einer Salvage-Chemotherapie behandelt. Demgegenüber wurden 80% der Patienten mit Serumtumormarker-negativem nichtseminomatösem KZT primär operiert, 20% erhielten eine konsolidierende Chemotherapie. Bei erhöhten Serumtumormarkern wurde bei Patienten mit nichtseminomatösen KZT eine Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer Resektion durchgeführt [Oldenburg et al. 2006b].

Geldart et al. untersuchten 20 Patienten mit Spätrezidiv, die alle eine standardisierte Cisplatin-basierte Chemotherapie bei initialer Diagnose erhalten hatten. Im Rezidiv wurde zunächst eine Resektion durchgeführt, wobei 25% der Patienten ein multitopes Rezidiv aufwiesen. Fünf (25%) der Patienten mit erhöhten Serumtumormarkern und potentiell komplexen oder bei Verdacht auf inkomplette Resektionen erhielten eine Salvage-Chemotherapie. Von diesen Patienten verstarben drei trotz initialem Ansprechen auf die Chemotherapie an einem Progress. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten lebten 16 von 20 Patienten (80%) und 15 waren rezidivfrei [Geldart et al. 2006].

Bei einer primär nicht möglichen Resektion (multilokaler Befall und/oder hohe Serumtumormarkerkonstellation) kann aufgrund einer sekundären Analyse von Lorch et al. eine Hochdosis-Chemotherapie mit sekundärer Resektion erwogen werden. In dieser multizentrischen Studie wurde eine einmalige mit einer sequentiellen Hochdosis-

Chemotherapie randomisiert verglichen. In der Subgruppe von 35 Patienten mit einem Spätrezidiv lag bei 31 ein multitopes Tumorstadium vor. Bei 15 dieser 35 Patienten konnte ein operationsfähiges Stadium erreicht werden. Eine komplette Resektion (Retroperitoneum 47%, Lunge/Mediastinum 53%, Hals 13%, kleines Becken 13%) konnte bei zehn von 15 Patienten erreicht werden. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 5,6 Jahren konnten ein 6-Jahres-progressionsfreies Überleben von 15% und ein 6-Jahres Gesamtüberleben von 18% erzielt werden [Lorch et al. 2010b]. Alternativ dazu gibt es retrospektive Daten zum Endpunkt bei primär nicht resektablen Patienten, die mit einer konventionellen Chemotherapie (TIP) behandelt wurden. Eine Serie zeigte bei 19 Patienten ein medianes Überleben von knapp zwei Jahren bei einer Nachbeobachtung von 51 Monaten [Ronnen et al. 2005]. Einen direkten Vergleich zur Effektivität Hochdosis-Chemotherapie versus konventioneller Chemotherapie bei nicht resektablen Spätrezidiven gibt es nicht. Patienten sollten über beide Optionen bei multitoper, nicht resektabler Erkrankung aufgeklärt werden. Im Anschluss sollte immer eine zusätzliche komplettete RTR angestrebt werden.

9.2.4.4.

Prognosefaktoren

Nekrose oder Teratom im Residualtumor eines Spätrezidivs sind verglichen mit vitalem Karzinom mit einer 100% versus 50% tumorspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ($p=0,009$). Neben der Histologie ist auch die komplettete Resektabilität von prognostischer Relevanz. Patienten mit einer kompletten Resektion des Rezidivs hatten ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben verglichen mit Patienten mit einer inkompletten Resektion (79% (95% KI 62-90%) versus 36% (95% KI 19-53%; $p<0,001$) [Sharp et al. 2008]. Außerdem ist eine Symptomatik zum Zeitpunkt der Therapie ein unabhängiger Prognosefaktor für ein Therapieansprechen [Dieckmann et al. 2005]. Das tumorspezifische Überleben der Patienten mit einem Spätrezidiv variiert und liegt zwischen einem 5 Jahres-tumorspezifischen Überleben von 60% [Sharp et al. 2008] und einem 10 Jahres-tumorspezifischen Überleben von 68% (95% KI 48-88%) [Oldenburg et al. 2006a].

9.3.

Therapierefraktäre und mehrfach rezidivierte Keimzelltumoren

Patienten mit einem therapierefraktären KZT können durch eine multimodale Therapie, inklusive einer Kombinationschemotherapie weiterhin prinzipiell geheilt werden.

Als absolut Cisplatin-refraktär werden KZT mit einem Progress unter einer primären Cisplatin-basierten Chemotherapie eingestuft.

9.3.1.

Chemotherapeutische Optionen bei refraktärer Erkrankung

Etwa 10-15% der Patienten mit primär metastasierter Erkrankung und somit etwa 3-5% der Patienten mit einem KZT erleiden auch nach zwei oder mehr vorangegangenen Kombinationschemotherapien, inklusive einer Salvage-Hochdosis-Chemotherapie, weitere Rezidive und sterben meist an ihrer Erkrankung.

9.3.1.1.

Einzelsubstanzen

Bei Patienten mit einem Cisplatin-refraktären KZT konnte in Phase II-Studien für verschiedene Zytostatika als Monotherapie eine Aktivität nachgewiesen werden. Mit oral appliziertem metronomischem Etoposid erreichten von 21 Patienten 14% eine partielle Remission mit einer medianen Therapiedauer bis zum Progress von zwölf Wochen [Miller

et al. 1990]. Mit Temozolamid wurden bei 20 Patienten 10% partielle Remissionen erreicht [Maroto et al. 2011].

Mit Ifosfamid als Monotherapie konnte in einer Studie mit 30 Patienten bei 3% eine komplette und bei 20% eine partielle Remission nachgewiesen werden [Wheeler et al. 1986]. Da Ifosfamid aber meist zuvor mehrfach in der Primär- und Salvage-Therapie (Stammzellmobilisierung mit TI(P) vor HD-CE) eingesetzt wurde, spielt es bei Patienten mit refraktärem KZT heute kaum noch eine Rolle.

Die drei bedeutendsten Substanzen bei Patienten mit refraktärem KZT sind heute Gemcitabin, Paclitaxel und Oxaliplatin, die alle auch bei diesen Patienten als Monotherapie klinische Aktivität aufweisen. Gemcitabin zeigte in zwei Phase II-Studien mit insgesamt 51 Patienten eine Rate von bis zu 5% kompletten und 19% partiellen Remissionen [Bokemeyer et al. 1999a; Einhorn et al. 1999]. Mit Oxaliplatin konnten in zwei weiteren Studien mit insgesamt 40 Patienten partielle Remissionsraten von 13 bzw. 37% erreicht werden [Fizazi et al. 2004a; Kollmannsberger et al. 2002b]. Paclitaxel führte in insgesamt fünf Phase II-Studien mit insgesamt 98 Patienten bei bis zu 10% (0-10%) zu kompletten und bis zu 20% (7-20%) zu partiellen Remissionen [Bokemeyer et al. 1996a; Bokemeyer et al. 1994; Motzer et al. 1994; Nazario et al. 1995; Sandler et al. 1998]. Mit keiner dieser Monotherapien konnte langfristige Krankheitsfreiheit erreicht werden, sodass die Gesamtüberlebenszeit bei maximal sechs Monaten für alle Substanzen liegt.

In den letzten Jahren wurden auch zahlreiche zielgerichtete Substanzen bei Patienten mit refraktären KZT untersucht – allerdings mit meist ernüchternden Ergebnissen. Eine gewisse Effektivität konnte in zwei Phase II-Studie für Sunitinib gezeigt werden mit Krankheitsstabilisierungsraten von 13% (33 Patienten) und 50% (10 Patienten) [Feldman et al. 2010; Oechsle et al. 2011a]. In einer Studie lag das 12-Monatsgesamtüberleben bei 10% [Oechsle et al. 2011b].

9.3.1.2. Kombinationschemotherapien

| 9.17. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------|--|
| Empfehlungsgrad | Patienten mit Erkrankungsrückfall bzw. mit Progress nach mehrfachen Chemotherapien sollen eine Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin, Oxaliplatin +/- Paclitaxel (GOP) angeboten bekommen. Nach Ansprechen auf eine Therapie mit GOP soll eine Resektion aller Residualtumore angestrebt werden. |
| Level of Evidence | Quellen: [Bokemeyer et al. 2008; De Giorgi et al. 2006; De Giorgi et al. 2004; Kollmannsberger et al. 2004; Oechsle et al. 2011b; Pectasides et al. 2004] |
| 4 | Konsensstärke 100% |

In verschiedenen Phase II-Studien wurden unterschiedliche Zweifach-Kombinationen aus den drei Zytostatika Gemcitabin, Paclitaxel und Oxaliplatin, untersucht, die objektive Remissionsraten von 4-46% zeigen konnten. Etabliert hat sich primär die Zweifachkombination aus Gemcitabin und Oxaliplatin (GO-Schema). Für diese Zweifachkombination zeigten drei Phase II-Studien mit insgesamt 71 Patienten Raten von bis zu 14% (6-14%) kompletter Remissionen und Gesamtremissionsraten von bis zu 46% (17-46%) [De Giorgi et al. 2006; Kollmannsberger et al. 2004; Pectasides et al. 2004].

Eine weitere Verbesserung konnte durch die Dreifachkombination aus allen drei Substanzen erzielt werden (GOP-Schema). In zwei Studien mit 30 bzw. 41 Patienten wurden bei 5 bzw. 7% der Patienten eine komplette und bei 30 bzw. 34% der Patienten eine partielle Remission erreicht [Bokemeyer et al. 2008; De Giorgi et al. 2004]. In einer langfristigen Nachbeobachtung der beiden Studien der Deutschen Hodentumorstudiengruppe (GTCSC) zur Therapie mit GO und GOP [Bokemeyer et al. 2008; Kollmannsberger et al. 2004] befanden sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten (Range 2-86 Monate) noch 11% in kompletter Remission: 3% der Patienten nach GO und 17% der Patienten nach GOP. Alle diese Patienten hatten entweder eine komplette Remission durch die Chemotherapie allein oder durch eine anschließende Resektion aller Residualtumore erreicht [Oechsle et al. 2011b]. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch eine Registerstudie der Deutschen Hodentumorstudiengruppe (GTCSC), die bei weiteren 63 Patienten ein medianes progressionsfreies Überleben von vier Monaten und ein Gesamtüberleben von 13 Monaten beobachtete. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 21% [Seidel et al. 2016]. Insgesamt scheint durch eine Kombinationschemotherapie mit GOP auch bei Patienten mit mehrfach rezidivierter Erkrankung noch bei 10-15% ein langfristiges Überleben möglich zu sein. Allerdings ist die komplettte Resektion aller Resttumore dafür entscheidend und sollte daher immer angestrebt werden. Um dieser prognostisch besonders ungünstigen Patientengruppe diese Chancen zu ermöglichen, sollten diese Patienten unbedingt an Zentren mit ausgewiesener Erfahrung behandelt werden. Patienten mit wiederholtem Rezidiv nach mehr als zwei Cisplatin-basierten Kombinations-Chemotherapien und / oder Progress nach Salvage-Hochdosis-Chemotherapie sollten in Abhängigkeit von Tumorausbreitung, Gesamtzustand bzw. vorbestehenden Toxizitäten eine Chemotherapie mit GOP oder GO erhalten. Patienten, deren Tumorausbreitung eine sekundäre Resektabilität nicht ausschließt, sollten bevorzugt GOP erhalten. Bei Patienten, bei denen eine Resektabilität sicher nicht erreicht werden kann, kann in Abhängigkeit von Gesamtzustand bzw. vorbestehenden Toxizitäten zwischen GOP und GO als palliativ intendierte Therapie abgewogen werden.

9.3.2.

Residualtumorresektion bei refraktärer Erkrankung

Der Anteil von vitalem Tumor im Resektat steigt im Vergleich zwischen primärer und folgenden Salvage-Chemotherapien bei weiteren Rezidiven von 33% auf 60% [Cary et al. 2015].

Die Salvage-RTR unterscheidet sich von der primären RLA des Residualtumorgewebes insofern, als dass die Resektion insgesamt als erschwert anzusehen ist und die Operatoren eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit an inkompletten Resektionen (45 versus 7%, p=0,001) beschreiben [Hendry et al. 2002]. Die Cisplatin-Resistenz in der Salvage-Situation wird dadurch unterstrichen, dass eine erhöhte Rate an Teratom und insbesondere vitalen Tumorkomponenten im Salvage-Resektat zu finden ist [Albers et al. 2000; Cary et al. 2015; Hendry et al. 2002]. Eine Salvage-RTR wird signifikant häufiger bei bis zu 65% mit einer erhöhten Serumtumormarker-Konstellation im Vergleich zur primären RTR durchgeführt. In einer multivariaten Analyse waren erhöhte Serumtumormarker nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Die erhöhte Rate an Teratom und vitalem Karzinom und die häufig eingeschränkte komplettte Resektabilität führt im Vergleich zur primären Resektion sowohl zu einem schlechteren progressionsfreien als auch Gesamtüberleben [Hendry et al. 2002].

9.3.3.

„Desperation Surgery“

Die RTR unter einem Serumtumormarkerplateau ist von einer „Desperation Surgery“ abgrenzen. Generell spricht man von einer „Desperation Surgery“ bei steigenden

Serumtumormarkern nach erfolgter Salvage-Chemotherapie ohne weitere sinnvolle und erfolgversprechende Systemtherapieansätze. Bei biochemischem Progress nach oder unter Chemotherapie ist von einer primären oder erworbenen Chemotherapieresistenz auszugehen.

Die Datenlage ist aufgrund kleiner Fallzahlen limitiert. Insgesamt konnten vier retrospektive monozentrische Datenerfassungen identifiziert werden [Albers et al. 2000; Beck et al. 2005; Matveev et al. 2010; Ong et al. 2008]. In den Serien wurden zwischen 30 und 114 Patienten mit zumindest einem erhöhten oder steigenden Serumtumormarker nach Chemotherapie mittels „Desperation Surgery“ behandelt. Hierbei wurden nicht nur retroperitoneale Lymphknoten, sondern auch pulmonale (21-40%) oder extrapulmonale Tumormanifestationen (4,5-43%) reseziert. In keiner der Publikationen ist eine genaue Beschreibung über das Ausmaß des Resektionsfeldes berichtet.

Insgesamt kommt es zu einer Verschiebung der prozentualen Histologieverteilung mit einem hohen Anteil noch vorhandener KZT-Komponentenanteile. Im Vergleich zur postchemotherapeutischen RTR ist die Rate an vitalem Tumor bei erhöhten (steigenden oder stabilen) Serumtumormarkern in einem deutlich höheren Prozentsatz im Residualtumor nachweisbar. Zwischen 34,4-64% und 11-37,1% werden vitale Tumorkomponenten und Teratom beschrieben [Albers et al. 2000; Beck et al. 2005; Matveev et al. 2010; Ong et al. 2008].

Verschiedene Prognosefaktoren für das progressionsfreie- und Gesamtüberleben nach „Desperation Surgery“ konnten in den einzelnen Gruppen herausgearbeitet werden. Unabhängige Prädiktoren in einer multivariaten Analyse für das langfristige Überleben sind die Höhe des AFP-Wertes zum Zeitpunkt der Operation (HR 1,0 95% KI 1,0-1,0; p=0,048), Beta-hCG steigend versus Plateau (HR 5,06, 95% KI 1,36-18,8; p=0,015), Re-Do (erneut durchgeführte) RLA (HR 2,86 95% KI 1,49-5,47; p=0,001) und die Histologie im Resektat mit vitalen Tumorkomponenten (HR 2,65 95% KI 1,25-5,58; p=0,011) [Beck et al. 2005]. Ein entscheidender Faktor ist die komplett Resektabilität der Residuen. Bei der Indikationsstellung zur Operation muss eine komplett Resektion durchführbar sein und angestrebt werden, um einen onkologischen Effekt erzielen zu können [Albers et al. 2000; Beck et al. 2005; Ong et al. 2008]. Dies bezieht eine Resektion von Begleitstrukturen, vornehmlich der Niere (29%), der V. cava (9%) und der Aorta (5,4%) mit ein [Beck et al. 2005].

Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit nach „Desperation Surgery“ von 66 Monaten liegt die 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten durchschnittlich bei 54% [Beck et al. 2005; Matveev et al. 2010; Ong et al. 2008]. Albers et al. haben in der Serie von 30 Patienten mit „Desperation Surgery“ die längste Nachbeobachtungszeit von 120 Monaten. Zum Abschluss der Studie waren 17 Patienten (57%) am Leben [Albers et al. 2000]. Es ist anzumerken, dass die Patienten in diesen alten Serien oft keine derzeit üblichen Systemtherapien erhalten haben und damit die Überlebensraten der „Desperation Surgery“ unter heutigen gängigen Therapien anders zu bewerten wären.

9.4. Sonderfälle

Beim metastasierten nichtseminomatösen KZT gibt es zwei Sonderfälle, die eine besondere Bedeutung für die Therapie und Prognose haben. Während das Growing Teratoma Syndrom (GTS) primär einen langsamen Progress aufweist, kann es im weiteren Verlauf zu einem weiteren Phänomen übergehen, der malignen somatischen Transformation (MST). Beide Verlaufsformen haben eine Inzidenz von jeweils lediglich

5% bezogen auf KZT, müssen aber frühzeitig erkannt und dann richtig behandelt werden.

9.4.1. „Growing Teratoma Syndrome“

| 9.18. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|----------|--|
| A | Bei Patienten mit einem „Growing Teratoma Syndrome“ soll eine komplette Resektion angestrebt werden. |
| 4 | Quellen: [Andre et al. 2000; Maroto et al. 1997; Stella et al. 2012] |
| | Konsensstärke 100% |

Der Begriff „Growing Teratoma Syndrome“ (GTS) geht auf die Definition von Logothetis zurück [Logothetis et al. 1982]. Er beschreibt eine großenprogrediente Metastase unter oder nach Chemotherapie mit einer Normalisierung der Serumtumormarker bei Patienten mit primär teratomatösem nichtseminomatösen KZT. Das Teratom ist eine Differenzierung des KZT mit einer Inzidenz von 3% und kann Gewebe aller drei Keimblätter ausbilden. Im Erwachsenenalter wird ein Teratom als eine komplett ausdifferenzierte Form eines gemischten KZT bezeichnet und ist maligne. Die Therapie richtet sich demnach nach den Stadien-bezogenen Empfehlungen für die KZT-Therapie. In den meisten Fällen handelt es sich um retroperitoneale Lokalisationen. Das GTS tritt mit einer Inzidenz von 2-8% der nichtseminomatösen KZT auf [Jeffery et al. 1991; Tongaonkar et al. 1994; Tonkin et al. 1989].

Das GTS ist primär Chemotherapie-refraktär. Ein Phänomen beim GTS ist die Entwicklung einer malignen somatischen Transformation (MST) (siehe Kapitel [9.4.2 Maligne somatische Transformation](#)). Im Fall einer primär inkompletten Resektion wurde bei erneutem Rezidiv ein signifikant erhöhter Anteil an nichtseminomatösen KZT-Anteilen nachgewiesen ($p=0,01$). Das Rezidivrisiko bei inkompletter Resektion ist bei insgesamt hoher tumorspezifischer Überlebensrate erhöht.

In einer älteren Serie von 1997 konnten Maroto et al. aufzeigen, dass durch eine adäquate Nachresektion ein tumorspezifisches Überleben von 100% bei einer medianen Nachbeobachtung von 110 Monaten vorliegt. Hierfür sind dann aber häufig mehrere Resektionen (24 Eingriffe/Nachresektionen bei elf Patienten) erforderlich. Fünf von elf Patienten hatten zuletzt eine stabile Erkrankung [Maroto et al. 1997]. Das Phänomen der stabilen nicht progredienten Erkrankung wurde auch von Jeffery et al. beschrieben. Bei zwei von 13 Patienten war eine inkomplette Resektion erfolgt. Einer der beiden Patienten war mit einer stabilen Erkrankung nach einer medianen Nachbeobachtung von 28 (1-68) Monaten am Leben, der andere Patient verstarb nach einem weiteren Eingriff im postoperativen Setting [Jeffery et al. 1991].

Für eine komplettete Resektion ist in einem erhöhten Maß das potentielle Risiko für Begleitresektion von Gefäßstrukturen mit jeweiligem Ersatz und für Nachbarorgane zu beachten. Diese werden zwischen 23% und 100% angegeben [Jeffery et al. 1991; Stella et al. 2012] und müssen bei der präoperativen Planung berücksichtigt werden.

Trotz der extensiven Resektion ist das Morbiditätsrisiko gering. In der jüngeren Serie von Stella et al. werden Komplikationen bei lediglich 25% der Patienten beschrieben, allerdings in keinem Fall mit intensivpflichtigen Folgen [Stella et al. 2012]. Die mediane Nachbeobachtung der retrospektiven Fallserien mit mehr als neun Patienten liegt zwischen 13,7 und 110 Monaten.

Therapieempfehlung

Beim GTS soll eine komplette Resektion auch mit der damit eventuell verbundenen Resektion von Begleitstrukturen angestrebt werden. Bei der zu erwartenden erhöhten Komplexität ist der Eingriff in einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung durchzuführen.

Bei einem GTS unter Chemotherapie, z.B. erkannt durch Größenprogress einer Metastase bei einem zeitgerechten Serumtumormarkerabfall, ist die Chemotherapie zunächst wie geplant zu komplettieren. Eine Unterbrechung ist nur gerechtfertigt, wenn eine vitale Bedrohung besteht oder eine komplette Resektion im Anschluss an die Chemotherapie durch einen weiteren Progress dann nicht mehr erreicht werden kann.

Eine konsolidierende Chemotherapie im Anschluss an die Resektion ist abhängig vom pathologischen Befund. Bei einem reinem Teratom ist eine weitere Chemotherapie aufgrund des fehlenden Ansprechens auf eine Chemotherapie nicht indiziert. Bei begleitenden vitalen unreifen Tumoranteilen eines nichtseminomatösen KZT steht eine additive Chemotherapie zur Diskussion.

9.4.2. Maligne somatische Transformation

| | |
|-------------------------------|--|
| 9.19. | Konsensbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten im klinischen Stadium I bei Nachweis einer malignen somatischen Transformation soll eine RLA durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Giannatempo et al. 2016; Rice et al. 2014] |
| | Konsensstärke 96,1% |
| 9.20. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei Patienten im metastasierten Tumorstadium mit Anteilen einer MST soll zunächst eine KZT-basierte Chemotherapie gefolgt von einer RLA durchgeführt werden. |
| | Konsensstärke 100% |
| 9.21. | Konsensbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit einer malignen somatischen Transformation im Rezidiv nach Therapie eines KZT soll sich die Chemotherapie nach der Histologie der somatischen Mutation richten. |
| Level of Evidence 4 | Quellen: [Giannatempo et al. 2016; Necchi et al. 2011; Rice et al. 2014] |
| | Konsensstärke 100% |

Neben erhöhten Inzidenzen für ein „Growing Teratoma Syndrome“ und Spätrezidive hat das Teratom in seltenen Fällen das Potential zur Entwicklung einer malignen somatischen Transformation (MST). Die Gesamtinzidenz der MST wird zwischen 6% und 8% angegeben [Motzer et al. 1998]. In molekulargenetischen Analysen war Isochromosom 12q in 11/12 Patienten mit einer MST assoziiert. Zudem konnten weitere chromosomal Abnormalitäten (Chromosom 2, Chromosom 11q24) in einer MST nachgewiesen werden [Motzer et al. 1998].

Zu einem hohen Prozentsatz kann eine MST bereits im Primärtumor nachgewiesen werden. In 167 (53%) von 320 Patienten mit einer MST wurde diese im Orchiekтомiepräparat diagnostiziert. 130 (40,6%) von diesen Patienten hatten parallel eine klassische KZT-Histologie [Giannatempo et al. 2016].

Im klinischen Stadium I findet man bei etwa 30% der Patienten mit einer primären RLA eine MST. Durch eine alleinige operative Therapie im klinischen Stadium I kann eine hohe Tumorkontrollrate erreicht werden. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten mit einem klinischen Stadium I und einer RLA liegt zwischen 80-89% [Giannatempo et al. 2016; Rice et al. 2014]. Insgesamt ist die Prognose bei Patienten mit einer MST aber schlechter als bei nicht transformierten KZT mit einem 5-Jahres Überleben von knapp

50%. Bei schlechter Prognose im manifest metastasierten Tumorstadium ist im klinischen Stadium I als klinisches Staging und Therapie eine primäre RLA indiziert. Dies soll in einem interdisziplinären Tumorboard in einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung festgelegt werden.

Histologisch entstehen im Rahmen der MST meist Sarkome (Rhabdomyosarkom 25%, Sarkome anderer Spezifizierung 15%, Leiomyosarkom 8%), primitive neuroektodermale Tumore (PNET) (25%) und Adenokarzinome (19%) [Necchi et al. 2011].

Prognosefaktoren bei Patienten mit MST sind das klinische Stadium (Stadium III versus I-II), die Art der durchgeföhrten Operation (inkomplett versus komplett), die Histologie (PNET versus Non-PNET), das Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs, die Differenzierung des Tumors und die Anzahl der durchlaufenen Zyklen an Chemotherapie ($p<0,001$) [Giannatempo et al. 2016; Necchi et al. 2011; Rice et al. 2014].

Zudem haben Patienten, die unter der Therapie ihres KZT eine MST entwickeln, eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit einer primären MST (HR 1,94 (95% KI 1,18-3,19) $p=0,009$) [Giannatempo et al. 2016].

Die primäre Therapie von Patienten mit MST ist aufgrund der nur unzureichenden Datenlage mit wenigen publizierten Fallserien nicht eindeutig definiert.

Necchi et al. berichten, dass von 22 Patienten mit MST acht (36%) nach einer alleinigen operativen Therapie und vier von elf Patienten nach einer operativen und KZT-basierten Chemotherapie im Verlauf verstorben sind. Von acht Patienten nach Chemotherapie gefolgt von einer Resektion der Residualtumoren konnte bei drei Patienten eine komplett Remission erzielt werden [Necchi et al. 2011].

In der größten multizentrischen Studie kam es nach primärer Therapie im Median von 25 Monaten zu einem Rezidiv. Die Art der Systemtherapie war in einer univariaten Analyse mit einem nicht signifikanten Trend zu Gunsten der KZT-basierten Chemotherapie korreliert ($p=0,092$) [Giannatempo et al. 2016].

In der Rezidivsituation ist die Tumorkontrolle mit einer KZT-basierten und einer auf die Histologie ausgerichteten Chemotherapie schlecht [Donadio et al. 2003; El Mesbahi et al. 2007; Ganjoo et al. 2001; Giannatempo et al. 2016; Necchi et al. 2011].

Für die PNET-Subtypen gibt es Daten zu spezifischen Therapien mit größeren Fallzahlen [Al-Hader et al. 2015; Ehrlich et al. 2010]. In den beiden Serien wurden unterschiedliche Schemata angewendet: Cyclophosphamid (1.000 bis 1.200 mg/m²), Doxorubicin (50 bis 75mg/m²), und Vincristin (2 mg) im Wechsel mit Ifosfamid (1,8 g/m²) plus Etoposid (100mg/m²) für fünf konsekutive Tage (CAV/IE) [Al-Hader et al. 2015] und (Cyclophosphamid 1.200 mg/m², Doxorubicin 75 mg/m², und Vincristin 2 mg i.v. im Wechsel mit Ifosfamid 1,8 g/m² x 5 Tage plus Etoposid 100 mg/m² x 5 Tage (CAV/IE) [Ehrlich et al. 2010]. So konnte im metastasierten Tumorstadium eine moderate mittlere Überlebenszeit von 33 Monaten erreicht werden [Al-Hader et al. 2015].

Therapieempfehlung

Die Therapie eines Patienten mit MST sollte sich nach der fühdenden Histologie bzw. der Zusammensetzung der histologischen Subtypen richten und mit einer kompletten Resektion der Residualtumore kombiniert werden. In der Primärsituation ist eine standardisierte KZT Cisplatin-basierte Chemotherapie empfohlen. In der Rezidivsituation und vorhandener Histologie nach operativer RTR ist eine auf die MST abgestimmte Chemotherapie einzuleiten.

Da für diese komplexen Situationen keine generellen Empfehlungen ausgesprochen werden können, sollten diese Patienten einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung zugewiesen werden und in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.

10. Sonderformen

| | |
|-----------|---|
| 10.1. | Konsensbasiertes Statement |
| EK | Der Spermatocytische Tumor - ehemals Spermatocytisches Seminom - ist ein sehr seltener Tumor, der vom klassischen Seminom abzugrenzen ist. Die diagnostischen Maßnahmen unterscheiden sich nicht von denen, die bei gonadalen KZT angewendet werden. |
| | Konsensstärke 100% |
| 10.2. | Konsensbasiertes Statement |
| EK | Der auf den Hoden begrenzte reine Spermatocytische Tumor ist ein Tumor mit guter Prognose, der mit der inguinalen Ablatio testis und Überwachung ausreichend therapiert ist. |
| | Konsensstärke 100% |
| 10.3. | Konsensbasiertes Statement |
| EK | Das Vorhandensein von sarkomatösen Elementen im Spermatocytischen Tumor bedeutet eine hochmaligne Transformation des Tumors mit schlechter Prognose und erfordert ein multimodales Therapiekonzept mit Chemotherapie, RTR und gegebenenfalls Strahlentherapie. Die Abfolge der einzelnen Schritte werden patientenbezogen individuell festgelegt. |
| | Konsensstärke 100% |
| 10.4. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | In der histologischen Analyse des Spermatocytischen Tumors sollen sarkomatöse Komponenten ausgeschlossen werden. |
| | Konsensstärke 100% |
| 10.5. | Konsensbasiertes Statement |
| EK | 95% aller KZT des Mannes treten im Hoden auf, 5% primär extragonadal. |
| | Konsensstärke 96,5% |
| 10.6. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Die Diagnose eines extragonadal KZT soll nur bei fehlender eindeutiger Serumtumormarkerkonstellation histologisch gesichert werden. |
| | Konsensstärke 100% |

| | |
|-------------------|--|
| 10.7. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | <p>Die Bestimmung der Serumtumormarker (AFP, Beta-hCG, LDH) soll im Rahmen der Diagnosestellung, der korrekten Klassifikation nach IGCCCG und zur Verlaufskontrolle der Therapie bei extragonadalen KZT erfolgen.</p> |
| | Konsensstärke 100% |
| 10.8. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| B | <p>Alle Patienten mit einem mediastinalen nichtseminomatösen extragonadalen KZT werden nach IGCCCG-Klassifikation in die schlechte Prognosegruppe (Stadium III) eingestuft.</p> <p>Aufgrund der sehr schlechten Prognose sollte primär eine Hochdosis-Chemotherapie gewählt werden. Bei gutem Ansprechen sollte eine radikale RTR durchgeführt werden.</p> |
| A | Es sollen Zentren mit ausgewiesener Erfahrung in die Therapiedurchführung einbezogen werden. |
| Level of Evidence | Quellen: [IGCCCG 1997] |
| 2b | |
| | Konsensstärke 100% |
| 10.9. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad | Patienten mit einem retroperitonealen nichtseminomatösen extragonadalen KZT sollen entsprechend der Serumtumormarker-Konstellation gemäß IGCCCG-Klassifikation eingeteilt werden. |
| Level of Evidence | Quellen: [IGCCCG 1997] |
| 2b | |
| | Konsensstärke 100% |
| 10.10. | Konsensbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad | <p>Die Therapie der extragonadalen KZT soll analog zu den metastasierten gonadalen KZT gemäß der Histologie und der entsprechenden IGCCCG-Klassifikation erfolgen.</p> <p>Es sollten Zentren mit ausgewiesener Erfahrung in die Therapiedurchführung einbezogen werden.</p> |
| | Konsensstärke 100% |

| | |
|-----------------------------|---|
| 10.11. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei Patienten mit Verdacht auf einen Leydigzelltumor oder Sertolizelltumoren sollen eine Bestimmung von Serumtumormarkern (AFP, Beta-hCG, LDH) sowie eine vollständige endokrinologische Abklärung mit Bestimmung von Testosteron, LH und FSH erfolgen. |
| | Konsensstärke 91,6% |
| 10.12. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Die histologische Sicherung soll schnellschnittgesteuert erfolgen. Bei kleinen Tumoren (< 2 cm) ohne Malignitätskriterien soll primär organerhaltend operiert werden. |
| Level of Evidence 3 | Quellen: [Giannarini et al. 2010] |
| | Konsensstärke 100% |
| 11.13. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei Patienten mit Nachweis von malignen Leydigzell- oder Sertolizelltumoren sollte eine Ablatio testis durchgeführt werden. |
| | Konsensstärke 90,9% |
| 10.13. | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad B | Bei Vorliegen von histologischen Kriterien für die Malignität der Leydigzell- oder Sertolizelltumoren sollte bei Patienten im Stadium I eine RLA durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Banerji et al. 2016; Mosharafa et al. 2003; Nicolai et al. 2015] |
| | Konsensstärke 95,4% |
| 10.14. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Bei malignen Leydigzell- oder Sertolizelltumoren soll bei Patienten im Stadium II eine RLA durchgeführt werden. |
| | Konsensstärke 87,5% |

10.1. Spermatocytischer Tumor

Die neue WHO-Klassifikation aus 2016 hat das „Spermatocytische Seminom“ in „Spermatocytischen Tumor“ (ST) umbenannt, um eine Verwechslung mit dem klassischen Seminom zu vermeiden [Moch et al. 2016].

Der ST macht weniger als 1% (0,04-2 %) der primären KZT im Hoden aus [Assi et al. 2015; Ghazarian et al. 2015]. Seine Inzidenz wird in aktueller Literatur mit 0,3-0,8 auf 1 Million Männer angegeben [Mikuz 2017]. Im Vergleich zum klassischen Seminom ist dieser Tumor etwa 20 bis 25 Mal seltener [Eble 1994]. Der ST tritt im Alter zwischen 19 und 92 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 54 bzw. 56 Jahren auf [Carriere et al. 2007; Ghazarian et al. 2015].

Ein charakteristisches histologisches Merkmal des ST ist eine große Variabilität der Zellgröße, so dass die Tumorzellen grob in drei Typen entsprechend ihrer Kerngröße unterteilt werden: Groß, mittel und klein [Eble 1994; Masson 1946]. Im Gegensatz zum klassischen Seminom, dessen Zellen aus den undifferenzierten Keimzellen stammen, leiten sich die Zellen des ST aus den Spermatogonien ab und repräsentieren deshalb einen differenzierteren Typ der KZT. Der Tumor ist immunhistochemisch negativ für die klassischen Marker OCT4, PLAP, HCG, AFP und Cytokeratin [SIGN 2011].

Die diagnostischen Maßnahmen unterscheiden sich nicht von denen bei z.B. klassischen Seminomen und beinhalten u.a. die klinische Untersuchung inklusive Hodensonographie, Serumtumormarkerbestimmung, die histologische Sicherung mittels operativer Therapie, die radiologische Ausbreitungsdiagnostik und die anschließende Stadienklassifizierung.

Der reine ST wird durch eine Operation (inguinale Ablatio testis) gefolgt von einer Überwachung therapiert. Eine Metastasierung oder Rezidivbildung beim ST ist extrem selten und die Prognose des ST exzellent mit 5-Jahres-Überlebensraten > 99% [Stang et al. 2013].

Das Vorhandensein eines sarkomatösen Elements im Rahmen einer Transformation der Spermatogonien verwandelt den normalerweise harmlosen ST in einen hochaggressiven Tumor [Floyd et al. 1988]. In der histologischen Analyse sollte deshalb immer eine Angabe zum Vorhandensein von sarkomatösen Komponenten gemacht werden. Die Therapie von ST mit sarkomatösen Komponenten ist individuell je nach Ausbreitungsmuster des Tumors durchzuführen. Ein multimodales Therapiekonzept inklusive RLA, Chemotherapie und Strahlentherapie sollte individuell diskutiert werden. Aufgrund der limitierten Datenlage kann bezüglich des Ausmaßes und der Sequenz der Therapieformen keine Aussage gemacht werden.

10.2. Extragonadale Keimzelltumore

Bei 95% der Männer treten KZT im Hoden auf (gonadale KZT), bei etwa 5% sind die Tumoren primär extragonadal lokalisiert (extragonadale KZT). Daher sollte bei allen Männern mit unklarem Primärtumor (z.B. retroperitoneal oder mediastinal) die Differenzialdiagnose gonadaler KZT bzw. extragonadaler KZT in Betracht gezogen werden.

Primäre extragonadale KZT (EGKZT) gelten als besondere Subgruppe der KZT. Sie entstehen durch maligne Transformation von Keimzellen, die entweder im Rahmen der Embryonalentwicklung fehlverteilt wurden, oder von Keimzellen, die natürlicherweise zwecks Steuerung von immunologischen Prozessen oder anderen Organfunktionen an extragonadalen Lokalisationen vorkommen. Die EGKZT sind vor allem mediastinal oder retroperitoneal, aber auch an jeder anderen Stelle entlang der Mittelachse mit Ausnahme der Hoden lokalisiert. Die häufigsten Lokalisationen von EGKZT stellen das vordere Mediastinum (50-70%) und das Retroperitoneum (30-40%) dar [Stang et al. 2012]. Seltener Entstehungsorte für EGKZT sind die Zirbeldrüse (Glandula pinealis), Os sacrum, Prostata, Orbita, Harnblase oder Leber. Epidemiologische Daten aus Deutschland weisen

eine hohe Präferenz für Gehirn, Hypophyse und Zirbeldrüse mit rund 40% der Patienten (61 von 157 Patienten) aus [Rusner et al. 2013].

Prinzipiell liegen bei den EGKZT die gleichen histologischen Subtypen wie bei gonadal lokalisierten KZT (Seminome und nicht seminomatöse KZT) vor. Bei den mediastinalen EGKZT sind häufig seminomatöse Tumoranteile und Teratomanteile nachweisbar [Bokemeyer et al. 2002; Moran et al. 1997]. Es besteht eine erhöhte Inzidenz bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom und es wird eine erhöhte Rate an Dottersackanteilen, erhöhten AFP-Werten und TP53-Aberrationen im Vergleich zu gonadalalen KZT beobachtet [Bagrodia et al. 2016]. Primär mediastinale EGKZT können mit einer Inzidenz von 5-10% Ursprung hämatologischer Neoplasien [Hartmann et al. 2000] sein, die i.d.R. ein Isochromosom 12p enthalten, welches auch bei den meisten KZT nachweisbar und mit einer schlechten Prognose assoziiert ist [Hartmann et al. 2001].

Die Genese der retroperitonealen EGKZT wird kontrovers diskutiert [Scholz et al. 2002]. Sicher ist wohl eine Assoziation zwischen einer prämalignen gonadalalen Läsion und dem retroperitonealen EGKZT. Die Differentialdiagnose zum „ausgebrannten“ KZT des Hodens mit retroperitonealer Metastasierung ist schwierig.

Die Diagnosestellung von EGKZT erfolgt häufig erst in fortgeschrittenen Stadien durch tumorbedingte Symptome, aber sie treten auch als Zufallsbefunde bei Diagnostik oder anderen therapeutischen Eingriffen auf. Das klinische Erscheinungsbild des EGKZT ist sehr unterschiedlich. Bei mediastinalen EGKZT kann es zu Dyspnoe, Brustschmerzen, Husten oder venösen Kompressionssyndromen (inklusive Vena cava superior-Syndrom) kommen. Bei primärer Lokalisation des EGKZT im Retroperitoneum stehen vor allem abdominale Schmerzen, Rückenschmerzen, Gewichtsverlust, Vena-cava-inferior-Thrombose oder Harnstauungsniere als klinisches Erscheinungsbild im Vordergrund.

Eine Diagnose des EGKZT sollte bei Verdacht mittels Sonographie, CT oder MRT erfolgen und bei Nachweis einer suspekten Raumforderung histologisch gesichert werden. Dies kann durch sonographisch- oder CT-gesteuerte Feinnadelbiopsie oder mittels Medianoskopie/Laparoskopie erfolgen. Zudem ist die Bestimmung der Serumtumormarker (AFP, Beta-hCG, LDH) zur korrekten Klassifikation des EGKZT nach IGCCCG erforderlich. Eine Hodensonographie ist selbstverständlich.

Patienten mit einem retroperitonealen nichtseminomatösen EGKZT werden entsprechend der Serumtumormarkerkonstellation gemäß IGCCCG-Klassifikation eingeteilt und analog zu den metastasierten gonadalalen nichtseminomatösen KZT therapiert (siehe Kapitel [8.5 Metastasierte Keimzelltumoren des Hodens](#)).

Retroperitoneale EGKZT sind oft mit einem „ausgebrannten“ Tumor im Hoden vergesellschaftet, mediastinale KZT hingegen äußerst selten [Mikuz 2017]. Die Notwendigkeit einer primären Biopsie eines solchen Befundes wird kontrovers diskutiert. Nach erfolgter Chemotherapie und unauffälligem sonographischen Befund des Hodens ist die Durchführung einer Biopsie oder Ablatio testis möglich, sollte aber kritisch gesehen werden. Als Alternative wäre im Rahmen der Nachsorge eine regelmäßige Sonographie der Hoden sinnvoll, da bei über 10% dieser Patienten spätere Hodentumoren beschrieben worden sind [Hartmann et al. 2001]. Aufgrund der unzureichenden Datenlage bei wenigen Fallzahlen in der Literatur sind keine allgemeinen Aussagen zu treffen, sondern sollten individuelle Entscheidungen über das Vorgehen in Abhängigkeit von den vorliegenden Befunden getroffen werden.

Alle Patienten mit einem mediastinalen nichtseminomatösen EGKZT werden laut IGCCCG-Klassifikation ungeachtet der metastatischen Ausbreitung oder der

Serumtumormarkerwerte in die schlechte Prognose-Gruppe (Stadium III) eingestuft [Kollmannsberger et al. 2000b]. Die Chemosensitivität der primär mediastinalen nichtseminomatösen EGKZT scheint im Vergleich zu gonadalen und/oder retroperitonealen KZT reduziert zu sein, da sich in Resekten postchemotherapeutischer Residuen häufig vitale Karzinomanteile finden [De Latour et al. 2012; Ganjoo et al. 2001]. Dementsprechend ist eine Therapieintensivierung mit Hochdosischemotherapie und chirurgischer Resektion aller sichtbaren Residuen nach Chemotherapie indiziert. Die Therapie dieser Patienten soll an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung erfolgen.

Bei den nichtseminomatösen EGKZT sollte eine RTR analog der Indikationsstellung bei den metastasierten gonadalen KZT nach abgeschlossener Chemotherapie durchgeführt werden. Beim primär mediastinalen nichtseminomatösen EGKZT sollte eine Resektion aller sichtbaren Residuen (auch < 1cm) angestrebt werden, wobei auch postchemotherapeutisch erhöhte Serumtumormarker nicht von einer Operation abhalten sollten.

In wenigen Studien mit geringen Fallzahlen wird über Patienten mit primär mediastinalen nichtseminomatösen KZT berichtet [De Latour et al. 2012; Ganjoo et al. 2001; Rodney et al. 2012]. In der Studie von De Latour et al. wurden alle 21 eingeschlossenen Patienten mit der Erstlinien-Chemotherapie behandelt, bei 52% der Patient musste eine Zweitlinienchemotherapie erfolgen. Es wurde ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten mit Tumoren, die auf das Mediastinum begrenzt sind, von 50% und bei Patienten mit extra-mediastinaler Beteiligung von 27% ermittelt [De Latour et al. 2012]. Ein weiterer Vergleich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens zeigt einen Anteil von 42% bei Patienten mit einer Zweitlinien-Chemotherapie im Vergleich zu 30% ohne eine Zweitlinien-Chemotherapie ($p = 0,61$) [De Latour et al. 2012]. Eine Serie des Memorial Sloan Kettering Cancer Center berichtet über 57 resezierte Patienten mit primär mediastinalen nichtseminomatösen KZT, von denen 54 mit platin-basierter Chemotherapie vorbehandelt wurden. Medianes Gesamtüberleben war 31,5 Monate, und präoperativ normalisierte oder reduzierte Serumtumormarker als Ansprechen auf die Chemotherapie waren die stärksten Prädiktoren eines verbesserten Überlebens [Sarkaria et al. 2011].

Patienten mit einem mediastinal lokalisierten seminomatösen EGKZT werden gemäß der IGCCCG-Klassifikation als „gute Prognose-Gruppe“ deklariert und erhalten dementsprechend eine Chemotherapie mit drei Zyklen PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) oder vier Zyklen PE (Ciplatin, Etoposid). Eine RTR ist nicht erforderlich. In drei retrospektiven Studien von Patienten mit mediastinal lokalisierten seminomatösen EGKZT (Fallzahlen zwischen n=7 und 17) werden 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 71%, 87% und 100% nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten berichtet [Bokemeyer et al. 2001; Dechaphunkul et al. 2016; Liu et al. 2011; Rodney et al. 2012].

Reife Teratome sind die häufigsten KZT, die im Mediastinum lokalisiert sind. Bei klarem histologischen Nachweis eines reifen Teratoms und normwertigen Serumtumormarkern ist eine operative Resektion des EGKZT indiziert. Bei erhöhten Serumtumormarkern wäre analog zu den gonadalen KZT und gemäß der IGCCCG-Klassifikation eine Cisplatin-basierte Polychemotherapie mit anschließender RTR erforderlich.

Nichtseminomatöse mediastinale EGKZT haben eine ungünstige Prognose mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 40–45%, bei insbesondere im Rezidiv schlechten Ansprechraten auf eine Chemotherapie. Die Prognose retroperitonealer EGKZT ist besser und ähnelt der der metastasierten gonadalen KZT.

10.3. „Ausgebrannter“ Tumor/unklassifizierbarer Tumor

In der neuen WHO-Klassifikation der KZT aus dem Jahr 2016 wurde erstmals die Sonderform „zurückgebildete KZT“ in die Klassifikation aufgenommen [Moch et al. 2016]. Dieser Subtyp ist besser unter dem Begriff „ausgebrannter“ Tumor (pT0) bekannt. Histologisch handelt es sich meist um testikuläres Narbengewebe, gelegentlich mit Siderophagen und Schaumzellen, aber auch Verkalkungen. Kleine Tumorreste können noch erhalten bleiben. Oft findet man in den umgebenden Hodenkanälchen eine Keimzellneoplasie *in situ*. Die genaue Häufigkeit zurückgebildeter KZT ist unbekannt. Auch bei einer Metastasierung von KZT ohne Primärtumor gelingt es histologisch nur in etwa 10% der Fälle, im Hoden entsprechende Veränderungen zu finden. Retroperitoneale „extragonadale“ KZT sind fast immer mit einem „ausgebrannten“ Tumor im Hoden vergesellschaftet, mediastinale KZT hingegen äußerst selten [Mikuz 2017]. Aufgrund der unzureichenden Datenlage bei wenigen Fallzahlen in der Literatur sind keine allgemeinen Aussagen zu treffen.

10.4. Abgrenzung zu den präpubertären Keimzelltumoren

KZT sind im Kindes- und Jugendalter selten und heterogen und weisen hinsichtlich Lokalisation und Molekularbiologie charakteristische Unterschiede zu jungen Erwachsenen auf, bei denen Hodentumoren die häufigste maligne Erkrankung des jungen Mannes sind. Die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von präpubertären KZT werden in dieser Leitlinie nicht behandelt.

10.5. Stromatumoren (Leydigzelltumor, Sertolizelltumor)

Der Hoden setzt sich zusammen aus Keimzellen, Gonadenstromazellen und Gerüstbindegewebzellen. Aus jedem dieser testikulären Bestandteile können sich gutartige und maligne Zellen entwickeln. Neben den gonadalen KZT können somit auch nicht-gonadale (nicht-germinale) Tumore und unspezifische stromale Tumore abgegrenzt werden [Eble et al. 2004]. Die WHO-Klassifikation unterscheidet bei den nicht-germinalen Tumoren zwischen insgesamt sieben histologischen Subtypen. Diese heterogene Gruppe der Tumoren umfassen 5-10% aller testikulären Raumforderungen.

10.5.1. Leydigzelltumoren

Leydigzelltumoren machen etwa 1-3% der testikulären Hodentumoren [Kim et al. 1985] aus. Die Ätiologie und Pathogenese der Leydigzelltumore sind weitestgehend unbekannt, eine familiäre Häufung, eine Assoziation zu einem Maldeszenzus testis und eine Kombination mit KZT sind beschrieben worden. Die Leydigzelltumoren können endokrin aktiv sein und Testosteron, Androstendion und Estradiol produzieren.

Bei den Leydigzelltumoren ist eine zweigipflige Häufigkeitsverteilung um das 5. Lebensjahr (3.-9. Lebensjahr) und um das 35. Lebensjahr (30.-60. Lebensjahr) zu verzeichnen. Meist treten die Leydigzelltumore unilateral auf, in 3% ist ein bilaterales Auftreten zu beobachten.

Klinisch zeigten sich meist eine schmerzlose Vergrößerung des Hodens oder ein sonographischer Zufallsbefund. Die endokrine Tumoraktivität bestimmt zumeist die klinischen Symptome. Bei präpubertären Patienten können ein vorzeitiger Eintritt in die Pubertät (Pubertas praecox), ein Hirsutismus und eine Makrogenitosomie beobachtet werden.

Im Erwachsenenalter findet sich oft ein hoher Östrogengehalt im Blut (30% der Patienten). In bis zu 80% der Fälle kommt es zu hormonellen Störungen mit hohen Östrogen- und Estradiolspiegeln, niedrigem Testosteronspiegel und erhöhten Spiegeln von LH und FSH [Suardi et al. 2009]. Diese hormonellen Veränderungen führen zu Symptome wie Gynäkomastie (20%), Infertilität (10%), Libidoverlust und erektile Dysfunktion (10%).

Histologische Charakteristika der Leydigzelltumoren sind der immunhistologische Nachweis von Inhibin und Calretinin sowie die Präsenz von Reinke-Kristallen oder Lipofuszin-Pigmenten. Etwa 10% der Leydigzelltumoren sind als maligne eingestuft und präsentieren sich mit folgenden Eigenschaften: Größe > 5cm, erhöhte mitotische Aktivität, Gefäßinvasion, zytologische Atypien, erhöhte MIB-1-Expression, Nekrosen, gesteigerte Expression von Ki-67 [McCluggage et al. 1998].

Die diagnostischen Maßnahmen bei Verdacht auf einen Leydigzelltumor sollten eine Bestimmung der Serumtumormarker (AFP, HCG, LDH) sowie eine vollständige endokrinologische Abklärung mit Bestimmung des Testosterons, LH und FSH sowie zusätzlich die Bestimmung von Östrogen, Estradiol, Progesteron und Cortisol umfassen.

Bei der sonographischen Untersuchung des Hodens präsentiert sich der Leydigzelltumor als gut definierte echoarme hypervaskularisierte Läsion mit teilweise zystischen Veränderungen, Nekrosen oder Einblutungen. Eine sonographische Abgrenzung zu den KZT ist nicht eindeutig möglich [Maizlin et al. 2004], jedoch lassen eine scharfe Abgrenzung des Tumors zum umliegenden Gewebe, eine dezentrale Lage im Hoden sowie Tumorgröße von < 1cm an die Möglichkeit eines Leydigzelltumors denken [Lock et al. 2014].

Eine histologische Bestätigung bei der Verdachtsdiagnose eines Leydigzelltumors sollte mittels inguinaler Hodenfreilegung erzwungen werden. Bei kleineren Tumoren (< 2cm) ist eine schnellschnittgesteuerte Enukleation des Tumors möglich. Bei fehlendem Hinweis auf Malignität ist eine Organerhaltung möglich. Bei Tumoren, die mehr als ein Drittel des Hodenvolumens einnehmen oder einen Nachweis von Malignitätskriterien in der Schnellschnittanalyse zeigen, sollte eine radikale Ablatio testis durchgeführt werden [Giannarini et al. 2010]. Eine zusätzliche radiologische Untersuchung mittels CT/MRT Abdomens und CT Thorax komplettierten die diagnostischen Maßnahmen zur Stadieneinteilung.

Der Anteil von Metastasen bei Patienten mit Leydigzelltumoren in allen veröffentlichten Fallberichten liegt unter 10%. In drei alten Serien mit langer Nachuntersuchung wurden 18 metastasierte Leydigzelltumore bei insgesamt 83 Fällen gefunden (21,7%) [Cheville et al. 1998; Kim et al. 1985; Matveev et al. 1997], wobei fünf neuere Fallstudien mit langer Nachuntersuchung nur von zwei metastasierenden Leydigzelltumoren bei 156 Patienten (1,3%) berichteten [Bozzini et al. 2013; Di Tonno et al. 2009; Leonhartsberger et al. 2011; Loeser et al. 2009; Suardi et al. 2009].

10.5.2. Sertolizelltumoren

Sertolizelltumoren sind die zweithäufigste Form der nicht-germinalen Tumoren (Stromazelltumoren) und machen weniger als 1% aller Hodentumoren aus. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose liegt bei 45 Jahren, wobei auch sporadische Fälle bei Patienten unter 20 Jahren beschrieben wurden [Young et al. 1998]. In seltenen Fällen können sich diese Tumoren bei Patienten mit Androgeninsensitivitätssyndrom und dem Peutz-Jeghers-Syndrom entwickeln.

Die Sertolizelltumoren sind histomorphologisch sehr heterogen. Mikroskopisch sind die Zellen eosinophil bis blass mit vakuolisiertem Zytoplasma. Die Kerne zeigen sich regelmäßig, Einschlüsse können vorhanden sein. Die Anordnung der Zellen ist röhrenförmig oder fest; ein schnur- oder retiformes Muster sind möglich. Das Stroma ist gut mit Kapillaren durchzogen, in einigen Fällen überwiegt ein sklerosierender Aspekt. Die Tumorzellen exprimieren immunhistochemisch β -Catenin, Vimentin, Zytokeratin und Inhibin [Bremmer et al. 2017; Perrone et al. 2014; Young et al. 1998].

Es existieren drei verschiedene histologische Subtypen: klassischer Sertolizelltumor, sklerosierender Sertolizelltumor und großzelliger kalzifizierender Sertolizelltumor [Giglio et al. 2003].

Die Rate der Malignität liegt zwischen 10% und 22%. Maligne Sertolizelltumoren haben folgende morphologische Charakteristika [Henley et al. 2002]: Größe > 5cm, erhöhte mitotische Aktivität, pleomorphe Kerne mit Nukleolen, Nekrose und Gefäßinvasion.

Aus klinischer Sicht ist eine langsam progrediente schmerzlose Vergrößerung des Hodens charakteristisch für die Sertolizelltumoren. Zum Teil besteht eine endokrine Tumoraktivität mit erhöhten Östrogenwerten mit konsekutiven Symptomen wie Gynäkomastie (30%).

Die Serumtumormarker AFP, Beta-hCG, LDH und PLAP sind immer negativ. Zur weiteren Diagnostik ist eine Hormonbestimmung inklusive Bestimmung von Testosteron, LH und FSH notwendig. Zusätzlich ist ebenfalls eine Bestimmung von Östrogen, Estradiol, Progesteron und Cortisol erforderlich.

In der sonographischen Untersuchung des Hodens erkennt man bei den Sertolizelltumoren eine gut abgrenzbare hypoechogene Raumforderung mit gelegentlich zystischen Anteilen. Eine genaue Unterscheidung zu den gonadal KZT ist nicht möglich. Nur der großzellige, kalzifizierende Sertolizelltumor hat ein charakteristisches Bild mit heller echogener Läsion aufgrund von Verkalkungen [Gierke et al. 1994].

Eine histologische Bestätigung bei der Verdachtsdiagnose eines Sertolizelltumors sollte mittels inguinaler Hodenfreilegung erzwungen werden. Bei kleineren Tumoren (<2cm) ist eine schnellschnittgesteuerte Enukleation des Tumors möglich. Bei fehlendem Hinweis auf Malignität ist dann eine Organerhaltung möglich. Bei großen Tumoren oder Nachweis von malignen Kriterien in der Schnellschnittanalyse sollte eine radikale Ablatio testis durchgeführt werden. Eine Untersuchung mittels CT/MRT Abdomens und CT Thorax komplettierten die diagnostischen Maßnahmen zur Stadieneinteilung.

Eine Metastasierung wurde beim klassischen Sertolizelltumor in 12% der Fälle dokumentiert. Beim Subtyp der sklerosierenden Sertolizelltumoren sind maligne Verläufe äußerst selten [Young et al. 1998].

10.5.3. Therapie von Leydigzelltumoren und Sertolizelltumoren

Asymptomatische, kleinvolumige Stromatumoren können oft nicht von KZT unterschieden werden. Bei Patienten mit hormonellen Störungen, Symptomen wie Gynäkomastie und negativen Serumtumormarkern sollten ein testikulärer Stromatumor in Erwägung gezogen und eine sofortige Ablatio testis vermieden werden. Ein organerhaltendes Verfahren mittels inguinaler Hodenfreilegung und Enukleation mit Schnellschnittanalyse kann bei kleinen intratestikulären Raumforderungen angewendet werden, um eine histologische Diagnose zu erzwingen.

Bei Nachweis von malignen Leydigzell- oder Sertolizelltumoren sollte eine Ablatio testis durchgeführt werden. Eine frühe RLA im Stadium I (keine LK-Vergrößerungen im Retroperitoneum, keine Fernmetastasen) kann eine Option zur Verhinderung von Metastasen sein [Featherstone et al. 2009]. Neuere Studien bestätigten den Nutzen der RLA im Stadium I [Banerji et al. 2016; Mosharafa et al. 2003; Nicolai et al. 2015]. Im Stadium II sollte eine bilaterale RLA durchgeführt werden.

Metastasierte gonadale Stromatumoren zeigen ein schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie oder Strahlentherapie. Analog zu den metastasierten KZT erfolgt bei metastasierten gonadalen Stromatumoren der Einsatz der Cisplatin-haltigen Chemotherapie (BEP- oder PEI-Schema). Die Prognose bei metastasierten gonadalen Stromatumoren mit einer mittleren Überlebensrate von zwei Jahren ist schlecht [Mosharafa et al. 2003].

10.6. **Andere nicht-germinale Hodentumore**

In der aktuellen WHO-Klassifikation werden bei den nicht-germinalen Tumoren sieben histologische Subtypen unterschieden. Insgesamt fallen ca. 5-10% aller Hodentumore in diese sehr heterogene Gruppe. Neben den Stromatumoren (Leydig- und Sertolizelltumore) existieren verschiedene andere verschiedenartige nicht-germinale Hodentumore.

Hervorzuheben wäre als Vertreter der hämatopoetischen Tumoren das maligne Non-Hodgkin-Lymphom des Hodens, welches bei Männern im Alter über 60 Jahren der häufigste Hodentumor ist und in der Regel als Subtyp eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms auftritt [Horne et al. 2011]. Das maligne Non-Hodgkin-Lymphom des Hodens stellt eine maligne Systemerkrankung dar, die stets nach einer operativen Therapie (Ablatio testis) mit einer Chemotherapie therapiert wird.

Des Weiteren wäre das sehr seltene Adenokarzinom des Rete testis zu nennen, das meist mit einer schlechten Prognose einhergeht. Insgesamt wurden bislang weltweit nur ca. 80 Fälle eines Rete-testis-Adenokarzinoms beschrieben [Maganty et al. 2018].

Nach der aktuellen WHO Klassifikation wird die Epidermoidzyste als präpubertaler Typ eines Teratoms klassifiziert [Moch et al. 2016]. Der präpubertale Typ eines Teratoms ist dadurch gekennzeichnet, dass morphologisch Derivate aller drei Keimblätter auftreten können. Im Unterschied zum postpubertalen Typ eines Teratoms als klassischer Vertreter eines malignen KZT zeigen präpubertale Typen eines Teratoms keine Vorläuferläsion (GCNIS), dysgenetischen Parenchymveränderungen oder genomische Alterationen [Dieckmann et al. 1994; Semjen et al. 2014; Zhang et al. 2013]. Da teilweise eine sichere Abgrenzung der zystischen Raumforderung mittels Bildgebung zu KZT nicht möglich ist, erfolgen in der Regel eine inguinale Hodenfreilegung und eine Enukleation des Tumors mit Schnellschnittanalyse. Die organerhaltende Resektion der Epidermoidzyste ist Therapie der Wahl.

Als weitere sehr seltene Erscheinungsformen von nicht-germinalen Hodentumoren sind das paratestikuläre/testikuläre Rhabdomyosarkom, das testikuläre Karzinoid und testikuläre Metastasen anderer maligner Tumore (z.B. Prostatakarzinom, Bronchialkarzinom, Melanom) zu nennen. Aufgrund der extremen Unterschiedlichkeit der nicht-germinalen Tumoren hinsichtlich ihrer Histologie und des biologischen Verhaltens existieren keine einheitlichen Standards für Therapie und Nachsorge. Die Erfahrungen beruhen aufgrund der Seltenheit der Tumoren nicht auf prospektiven kontrollierten Studien, sondern ausschließlich auf wenigen Fallbeschreibungen und retrospektiven Analysen.

11. Nachsorge nach kurativer Therapie

| | |
|-----------|--|
| 11.1. | Konsensbasiertes Statement |
| EK | Die MRT Abdomen/Becken sollte die CT Abdomen/Becken im Rahmen der Nachsorge von Patienten mit KZT ersetzen, wenn diese an Zentren mit ausgewiesener Erfahrung durchgeführt wird. Damit wird die Strahlenbelastung gemindert. Zur Auswertung sind erfahrene Radiologen notwendig. |
| | Konsensstärke 92,3% |

11.1. Tumorspezifische Nachsorge

Hinsichtlich der Nachsorgeempfehlungen von Patienten mit KZT in Vollremission nach kurativer Therapie gibt es international keinen Konsens. Verschiedene Fachgesellschaften publizieren im Detail durchaus unterschiedliche Leitlinien: EAU („European Association of Urology“) [EAU 2018b], „German Testicular Cancer Study Group“ [Souchon et al. 2002], amerikanische Leitlinie des „National Cancer Comprehensive Network“ [NCCN 2018b] und europäische ESMO-Leitlinie („European Society for Medical Oncology“ [ESMO 2010]{ESMO, 2018 #682}. Hierbei bestehen deutliche Unterschiede bei Frequenz und Art der bildgebenden Verfahren.

Zuletzt erfolgten eine Reihe von Publikationen zu Nachsorgeuntersuchungen, die gemäß der jeweiligen Situation risikoadaptiert sind [Cathomas et al. 2010; Souchon et al. 2011; van As et al. 2008]. Je nach Risikoeinschätzung sollen im Rahmen einer idealen Nachsorge frühzeitig Rezidive bei gleichzeitigem Schutz vor unnötiger Strahlenbelastung identifiziert werden.

Neben der Erkennung von Rezidiven sollen auch Spätschäden/-folgen der vorangegangenen Behandlung(en) frühzeitig erkannt und behandelt werden (siehe Kapitel [12 Toxizität, Management der Toxizität und supportive Maßnahmen](#)).

Angemerkt sei jedoch, dass bislang für keines der Krankheitssituations-adaptierten Nachsorgeschemata ein Vorteil in der Überlebensrate oder der Zeit bis zum Aufdecken eines Rezidivs gegenüber einem einheitlichen Standardnachsorgeschema gezeigt wurden. Die Modifikationen dienen am ehesten dazu, mögliche Langzeitfolgen intensiver bildgebender Verfahren auf der Basis sinnvoller medizinischer Annahmen soweit wie möglich zu vermeiden.

Die in den nachfolgenden Abschnitten genannten Empfehlungen orientieren sich an den folgenden Arbeiten: [Cathomas et al. 2011; Hartmann et al. 2011; Souchon et al. 2011]. Sie decken die häufigsten klinischen Situationen ab und erfordern gegebenenfalls eine Anpassung bei individuellen Patienten und Situationen oder auch eine Vorstellung in spezialisierten Zentren (siehe Kapitel [3 Versorgungsqualität](#)).

Modalitäten der Nachsorge

Zu einer Nachsorgeuntersuchung bei Patienten mit KZT nach kurativer Therapie gehört neben der klinischen Untersuchung mit Bestimmung des Body Mass Indexes die Messung von Puls- und Blutdruckwerten, eine Ultraschalluntersuchung des verbliebenen Hodens, insbesondere, wenn bei jüngeren Patienten (< 30 Jahre) und kleinem Hodenvolumen (< 12 ml) keine kontralaterale Hodenbiopsie erfolgt ist. Auch bei einem organerhal-

tenden Vorgehen nach Tumorenukleationsresektion ist die Sonographie des Resthodenparenchyms obligat. Systematische Untersuchungen zur Frequenz der Hodensonographie in der Nachsorge beim KZT liegen nicht vor.

Des Weiteren werden eine Kontrolle der Serumtumormarker, eine Röntgenbildgebung des Thorax sowie eine Schnittbildgebung des Abdomens und Beckens empfohlen. Der Stellenwert der Thoraxröntgenuntersuchung ist insbesondere im Stadium I nicht abschließend gesichert. Diese Untersuchung wird daher aktuell und nicht zuletzt auch wegen der damit verbundenen radiogenen Belastung zunehmend in Frage gestellt [DeLa-Pena et al. 2017]. Zudem sollte einmal jährlich ein erweitertes Blutbild mit Bestimmung von Testosteron, LH und Lipidwerten erfolgen [Dohle et al. 2018]. Gegebenenfalls können weitere Untersuchungen je nach individuellem Befund veranlasst werden.

Zur Frage, ob die MRT in der Nachsorge des KZT zur Rezidivdetektion als Alternative die CT ersetzen kann, gibt es keine neueren prospektiven randomisierten kontrollierten Studien.

Zur Bewertung der diagnostischen Genauigkeit kann eine prospektive Kohortenstudie mit 52 Teilnehmern herangezogen werden, in welcher die Sensitivität der CT und der MRT miteinander verglichen wurden [Sohaib et al. 2009]. Bei 33 Patienten diente die Bildgebung zur Stadieneinteilung, bei zehn Patienten zur Evaluation der Therapie und bei neun Patienten zur Stadienneueinteilung. Drei Radiologen bewerteten unabhängig voneinander die CT- und MRT-Aufnahmen, wobei zwei der Radiologen mehr als 10 Jahre Erfahrung und der dritte erst ein Jahr Erfahrung hatten. Bei den beiden erfahrenen Radiologen zeigte sich eine Sensitivität der MRT-Auswertungen im Vergleich zur CT von 97% (95% KI 80-100%). Die Sensitivität der MRT-Auswertungen des unerfahrenen Radiologen lag bei 80% (95% KI 61-92%) [Sohaib et al. 2009]. Auf der Pro-Knoten-Basis verglichen zeigte sich bei den erfahrenen Radiologen eine Sensitivität von 92-96%.

Des Weiteren untersucht aktuell eine vierarmige randomisierte kontrollierte Studie von Joffe et al. [TRISST 2010] (NCT00589537), ob ein reduzierter CT- oder MRT-Plan als sichere und effektive Alternative zur Standard-CT-basierten Überwachung von Stadium I Seminom-Patienten genutzt werden kann. Die Rekrutierung der Studie wurde in 2014 beendet. Die Ergebnisse wurden jedoch bisher nicht publiziert.

Definition der Nachsorgegruppen

Die Lokalisation von Erkrankungsrückfällen ist zumindest für die Frühstadien von KZT abhängig davon, ob eine Überwachung, eine (adjuvante) systemische oder eine lokale Therapie erfolgten. Im Stadium cSI treten unter Überwachung, nach Carboplatin- oder operativer Therapie Rezidive zumeist retroperitoneal auf, nach einer Strahlentherapie außerhalb („ex field“) der bestrahlten Lymphabflussregion. Dementsprechend berücksichtigen die Nachsorgeempfehlungen die jeweils unterschiedlichen individuellen Konstellationen. Dazu erfolgt eine Einteilung der Patienten mit KZT in drei Gruppen mit vier entsprechenden Nachsorgeempfehlungen. Hierfür werden Patienten unterschieden, bei denen eine lokale Therapie im Bereich des Retroperitoneums durchgeführt wurde oder nicht (Gruppen 1 und 2) oder ob beim Stadium I eine Überwachung durchgeführt wird (Gruppen 3A und 3B). Daraus ergeben sich die drei folgenden Überwachungs- und Nachsorgegruppen (siehe [Tabelle 21](#), [Tabelle 23](#), [Tabelle 25](#)).

Bei fortgeschrittenen, d.h. metastasierten KZT gelten die genannten Empfehlungen aus Gruppe 1 und 2 nur für Patienten der guten Prognosegruppe gemäß der Einteilung der IGCCCG [IGCCCG 1997]. Zusätzlich müssen sich die Patienten in kompletter Remission befinden, d.h. bei nichtseminomatösen KZT nach Resektion aller Restbefunde, beim Se-

minom hat im Fall von Restbefunden > 3 cm ein negatives PET-CT vorzuliegen. Andernfalls sollten Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit einem in der Behandlung von KZT erfahrenen Zentrum besprochen und nach dem individuellen Metastasierungsmuster nachkontrolliert werden (siehe Kapitel [3 Versorgungsqualität](#)).

Als Alternative zu den folgenden zusammengefassten Nachsorgetabellen können auch Tabellen für jedes einzelne Tumorstadium und jede Therapiesituation aus der Arbeit von Cathomas et al. [Cathomas et al. 2010] verwendet werden. Diese finden sich in [Anhang 17.2](#).

Nachsorgegruppen und -tabellen

Tabelle 21: Gruppe 1: Patienten mit lokaler Therapie im Retroperitoneum

| Gruppe 1: Patienten mit lokaler Therapie im Retroperitoneum | | | | | |
|--|-----------------------|-----------------|------------------------|--------------------------|--|
| Histologie | Stadium | Therapie | Rezidivrate (%) | Auftreten Rezidiv | |
| Seminom | I | 20 Gy | 3-5 | 1. bis 3. Jahr | |
| Seminom | IIA | 30 Gy | 5-10 | 1. bis 4. Jahr | |
| Seminom | IIB | 36 Gy | 10-15 | 1. bis 4. Jahr | |
| Nichtseminomatöser KZT | IIA/B | 3-mal PEB + RTR | 2-5 | 1. bis 3. Jahr | |
| Nichtseminomatöser KZT | IIC/III gute Prognose | 3-mal PEB + RTR | 11-18 | 1. bis 4. Jahr | |

In Gruppe 1 fallen alle Patienten mit KZT mit lokaler Therapie im Retroperitoneum nach adjuvanter Strahlentherapie beim Seminom im Stadium I, nach kurativer Strahlentherapie beim Stadium IIA- und -IIB-Seminom sowie Patienten mit metastasiertem nichtseminomatösen KZT und Residualtumorresektion nach kurativer Chemotherapie ([Tabelle 21](#)). Bei niedriger Rezidivwahrscheinlichkeit im Retroperitoneum erfolgen in der Nachsorge nur insgesamt zwei CT des Abdomens ([Tabelle 22](#)). Es gelten zwei Ausnahmen: Patienten mit Seminom im Stadium I mit adjuvanter Strahlentherapie gemäß Konsensus (keine „Dog-leg-Technik“) erhalten neben der Abdomen-CT zusätzlich eine CT des Beckens. Bei Patienten mit initial supradiaphragmal metastasiertem nichtseminomatösen KZT wird die konventionellen Thorax-Röntgenuntersuchung nach 6, 12 und 24 Monaten durch eine Thorax-CT ersetzt. Die Nachsorge soll für mindestens fünf Jahre durchgeführt werden.

Tabelle 22: Nachsorgeschema Gruppe 1: Patienten mit lokaler Therapie im Retroperitoneum

| Nachsorgeschema Gruppe 1 Patienten mit lokaler Therapie im Retroperitoneum | | | | | | |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Jahr | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | > 6 |
| Nachsorgerhythmus (jährliche Anzahl der Termine) | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| CT Abdomen (Monat) | 12 | 24 | - | - | - | - |
| Ultraschall Abdomen (Monat) | 6 | 18 | 36 | 48 | 60 | - |
| Ultraschall Hoden | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr |
| Röntgen Thorax (Monat) | 6+12 | 18+24 | 36 | 48 | 60 | - |
| Klinische Untersuchung RR/BMI/Marker | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Erweitertes Labor Hormone/Lipide | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr |
| Erfassung Spättoxizität* | mind. 1x/Jahr |
| Inklusive CT Becken bei Seminom Stadium I nach Radiotherapie. Bei nichtseminomatösen KZT mit initial supradiaphragmalem Befall (Stadium III) anstelle von Thoraxröntgen: CT Thorax; Monat 6, 12 und 24. | | | | | | |
| *Intervalle müssen an die jeweilige Therapie angepasst werden | | | | | | |

Tabelle 23: Gruppe 2: Patienten ohne lokale Therapie im Retroperitoneum

| Gruppe 2: Patienten ohne lokale Therapie im Retroperitoneum | | | | | |
|---|-----------------------------|---|-----------------|-------------------|--|
| Histologie | Stadium | Therapie | Rezidivrate (%) | Auftreten Rezidiv | |
| Seminom | I | Carbo-Mono | 3-5 | 1. bis 3. Jahr** | |
| Seminom* | IIB/IIC/III gute Prognose | 3-mal PEB/4 EP | 11-18 | 1. bis 4. Jahr | |
| nichtseminomatöser KZT | I hohes Risiko | 1-mal PEB (oder 2-mal PEB nach alter Empfehlung) | 3-5 | 1. bis 5. Jahr | |
| nichtseminomatöser KZT | IIA/B/IIC/III gute Prognose | 3-mal PEB | 8-18 | 1. bis 3. Jahr | |

*Komplette Remission oder Resttumor < 3 cm oder > 3 cm PET-negativ.
** 15% der Seminomrezidive treten auch nach dem 3. Nachsorgejahr auf (Fischer et al. 2017)

Die Empfehlungen in Gruppe 2 gelten für alle Patienten, die keine lokale Therapie im Retroperitoneum erhalten haben ([Tabelle 23](#)). Hierunter fallen alle Patienten mit Seminom oder nichtseminomatösen KZT, bei denen eine systemische Chemotherapie durchgeführt wurde. Auch in dieser Gruppe sind die Rezidivraten niedrig und treten vor allem in den ersten beiden Jahren auf. Aufgrund der häufigeren Rezidivlokalisierung im Retroperitoneum wird eine zusätzliche CT des Abdomens nach sechs Monaten empfohlen ([Tabelle 24](#)). Neuere Daten für Seminom-Patienten im Stadium I, die mit der Carboplatin-Monotherapie behandelt wurden, zeigen, dass 15% der Rezidive auch noch > 3 Jahren auftraten. Dies ist bei der Nachsorge zu berücksichtigen [Fischer et al. 2017].

Ausgenommen sind dabei Patienten mit nichtseminomatösen KZT oder Seminom im Stadium I nach Chemotherapie mit sehr niedrigem Rezidivrisiko. Bei initial supradiaphragmalen Metastasen wird nach 6, 12 und 24 Monaten anstelle eines konventionellen Thoraxröntgen eine Thorax-CT empfohlen. Die Nachsorge soll für mindestens fünf Jahre durchgeführt werden.

Tabelle 24: Nachsorgeschema Gruppe 2: Patienten ohne lokale Therapie im Retroperitoneum

| Nachsorgeschema Gruppe 2 Patienten ohne lokale Therapie im Retroperitoneum | | | | | | |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Jahr | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | > 6 |
| Nachsorgerhythmus (jährliche Anzahl der Termine) | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| CT Abdomen (Monat)* | 6+12 | 24 | - | - | - | - |
| Ultraschall Abdomen (Monat) | (6b) | 18 | 36 | 48 | 60 | - |
| Ultraschall Hoden | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr |
| Röntgen Thorax (Monat) | 6+12 | 18+24 | 36 | 48 | 60 | - |
| Klinische Untersuchung RR/BMI/Marker | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Erweitertes Labor Hormone/Lipide | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr |
| Erfassung Spättoxizität** | mind. 1x/Jahr | mind. 1x/Jahr | mind. 1x/Jahr | mind. 1x/Jahr | mind. 1x/Jahr | mind. 1x/Jahr |
| Keine CT im Monat 6 bei Seminom und nichtseminomatösen KZT Stadium I nach Chemotherapie, dafür Ultraschall Abdomen. Bei nichtseminomatösen KZT mit initial supradiaphragmalem Befall (Stadium III) anstelle von Thoraxröntgen: CT Thorax; Monat 6, 12 und 24. | | | | | | |
| *:15% der Rezidive beim Seminom Stadium I treten auch noch nach drei Jahren auf, so dass die Nachsorge mit CT Abdomen ggfs. anzupassen ist. | | | | | | |
| **:Intervalle müssen an die jeweilige Therapie angepasst werden | | | | | | |

Tabelle 25: Nachsorge Gruppe 3: Patienten unter Überwachung

| Nachsorgeschema Gruppe 3: Patienten unter Überwachung | | | | |
|---|---|-----------------|------------------------|-----------------|
| Gruppe 3A - Seminom Stadium I | | | | |
| Gruppe 3B - nichtseminomatöser KZT im Stadium I ohne vaskuläre Invasion des Primärtumors | | | | |
| Gruppe | Histologie/Stadium | Therapie | Rezidivrate (%) | Zeitraum |
| Gruppe 3A | Seminom I | Keine | 12-31 | 1. und 2. Jahr |
| Gruppe 3B | nichtseminomatöser KZT „niedriges Risiko“ | Keine | 14-22 | 1. und 2. Jahr |

Bei Patienten unter Überwachung ist wegen deutlicher Unterschiede bei Zeitpunkt und Manifestation der Rezidive zwischen Seminomen (Gruppe 3A) und nichtseminomatösen KZT (Gruppe 3B) zu unterscheiden. Die Empfehlungen für die Gruppe 3B gelten nur für nichtseminomatöse KZT der niedrigen Risikogruppe (keine vaskuläre Invasion).

Nachsorge Gruppe 3A: Überwachung bei Seminom Stadium I

Beim Stadium I Seminom beträgt das Rückfallrisiko 12–31% ohne weitere Behandlung {Aparicio, 2014 #702}{Tandstad, 2011 #192}{Mortensen, 2014 #142}{Chung, 2015 #141}{Zengerling, 2017 #140}{Boormans, 2017 #143}.

Das Ausmaß der Bildgebung bei der Überwachung wird kontrovers diskutiert. Aktuell wird eine randomisierte Studie (MRC-Studie: TRISST) [[NCT00589537](#)] durchgeführt, um die Häufigkeit der CT (7 versus 3 CT) sowie deren Wertigkeit gegenüber MRT (7 versus 3 MRT) zu vergleichen [TRISST 2010]. Bis diese Resultate vorliegen, sollten in den ersten beiden Jahren insgesamt vier CT durchgeführt werden. Danach soll die CT durch Ultraschalluntersuchungen ersetzt werden, um bei akzeptabler Modalität die Häufigkeit der Bildgebung zu erhalten und gleichzeitig die Strahlenexposition zu minimieren. Zusätzlich sei an dieser Stelle auf die Empfehlung [11.1.](#) verwiesen. Unter bestimmten Bedingungen kann die MRT die CT Untersuchung ersetzen.

Tabelle 26: Nachsorgeschema Gruppe 3A: Seminom Stadium I unter Überwachung

| Nachsorgeschema Gruppe 3A Seminom Stadium I unter Überwachung | | | | | | |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| Jahr | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 bis 10 |
| Nachsorgerhythmus (jährliche Anzahl der Termine) | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| CT Abdomen (Monat) | 6+12 | 18+24 | - | - | - | - |
| Ultraschall Abdomen (Monat) | 3+9 | 15+21 | 30+36 | 48 | 60 | - |
| Ultraschall Hoden | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr |
| Röntgen Thorax (Monat) | 6+12 | 18+24 | 36 | 48 | 60 | - |
| Klinische Untersuchung RR/BMI/Marker | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Erweitertes Labor z. B. Hormone/Lipide | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr |

Nachsorge Gruppe 3B: Überwachung bei nichtseminomatösen Niedrig-Risiko-Tumoren Stadium I

Bei nichtseminomatösen KZT unterscheidet man im Stadium I Niedrig-Risiko-Tumore mit einem Rezidivrisiko von nur 14–22% von den Hoch-Risiko-Tumoren mit deutlich höherem Rezidivrisiko von 40–50%. Die Einteilung dieser Risikogruppen erfolgt dabei über den Nachweis einer vaskulären Invasion des Primärtumors [Albers et al. 2003; Hoskin et al. 1986]. In [Tabelle 26](#) und [Tabelle 27](#) sind die entsprechenden Nachsorgeempfehlungen dargestellt.

Tabelle 27: Nachsorgeschema Gruppe 3B: NS Stadium I Niedrig-Risiko-Tumoren unter Überwachung

| Nachsorgeschema Gruppe 3B NS Stadium I Niedrig-Risiko-Tumoren unter Überwachung | | | | | | |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| Jahr | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 bis 10 |
| Nachsorgerhythmus (jährliche Anzahl der Termine) | 6 | 6 | 4 | 2 | 2 | 1 |
| CT Abdomen (Monat) | 4+12 | - | - | - | - | - |
| Ultraschall Abdomen (Monat) | - | 24 | 36 | 48 | 60 | - |
| Ultraschall Hoden | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr |
| Röntgen Thorax (Monat) | 6+12 | 18+24 | 30+36 | 48 | 60 | - |
| Klinische Untersuchung RR/BMI/Marker | 6 | 6 | 4 | 2 | 2 | 1 |
| Erweitertes Labor z. B. Hormone/Lipide | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr | 1x/Jahr |

Für die Überwachung hat die Bildgebung eine wichtige Bedeutung, da in 20-25% der Rezidive die Serumtumormarker beim nichtseminomatösen KZT unauffällig sind. Eine große randomisierte Phase-III-Studie [Rustin et al. 2007] liefert Aussagen zur Frequenz der Bildgebung in dieser Situation: Zwei CT-Untersuchungen nach drei und zwölf Monaten sind einer intensiveren Bildgebung mit fünf CT vorzuziehen. Wichtig bleibt dabei jedoch zu beachten, dass die übrigen Kontrollen (klinische Untersuchung, Serumtumormarker und konventionelles Röntgen des Thorax) wie in der Studie in den ersten beiden Jahren engmaschig vorgenommen werden.

Zur Frage, wie sich das rezidivfreie Überleben bzw. das individuelle Rezidivrisiko und das Gesamtüberleben eines KZT Patienten im weiteren Verlauf in Abhängigkeit vom bereits erlebten rezidivfreien Überleben ändern („conditional risk of relapse“, „conditional survival“), liegen drei retrospektive Kohortenstudien vor.

In der Kohortenstudie von Nayan et al. 2017 wurden Daten von 1.239 Patienten im klinischen Stadium I, die in einem Überwachungsprogramm eingeschlossen waren, retrospektiv im Zeitraum von 1980 bis 2014 analysiert [Nayan et al. 2017]. Zum Zeitpunkt der Ablatio testis lag das Risiko für ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren bei 42,4% für nichtseminomatöse Hoch-Risiko-Patienten und bei 17,3% für nichtseminomatöse Niedrig-Risiko-Patienten. Bei den Patienten mit einem Seminom waren es 20,3% für solche mit einer Tumogröße > 3 cm und 12,2% mit einer Tumogröße < 3 cm. Für Patienten ohne Rezidiv in den ersten sechs Monaten der Nachsorge lag das 2-Jahres-Risiko eines Rezidivs für nichtseminomatöse Hoch-Risiko-Patienten bei 10,0%, für nichtseminomatöse Niedrig-Risiko-Patienten bei 13,0%. Für Patienten ohne Rezidiv in den ersten acht Monaten der Nachsorge lag das 2-Jahres-Risiko eines Rezidivs bei Seminom-Patienten mit einer Tumogröße > 3 cm bei 11,8% und bei 7,6% für Seminom-Patienten mit einer Tumogröße < 3 cm. Für Patienten ohne Rezidiv in den ersten beiden Jahren der Nach-

sorge lag das 5-Jahres-Risiko eines Rezidivs für nichtseminomatöse Hoch-Risiko-Patienten bei 0,0%, für nichtseminomatöse Niedrig-Risiko-Patienten bei 1,0% (95% KI 0,3–1,7%). Für Patienten ohne Rezidiv in den ersten beiden Jahren der Nachsorge lag das 5-Jahres-Risiko eines Rezidivs bei Seminom-Patienten mit einer Tumogröße > 3 cm bei 5,6% (95% KI 3,1–8,2%) und bei 3,9% (95% KI 1,4–6,4%) für Seminom-Patienten mit einer Tumogröße < 3 cm [Nayan et al. 2017].

In der retrospektiven Kohortenstudie von Ko et al. 2016 wurden Daten von 942 Patienten mit metastasierten KZT (ab Stadium II) aus fünf Zentren in drei Ländern weltweit und einer mittleren Nachüberwachungszeit von 99 Monaten hinsichtlich des bedingten Gesamtüberlebens und bedingten krankheitsspezifischem Überleben („conditional overall survival“, „conditional disease-free survival“) nach erfolgter Erstlinientherapie (n=879 Chemotherapie, n=54 Strahlentherapie) analysiert [Ko et al. 2016]. Für die Bestimmung der Überlebensdaten erfolgten eine Stratifizierung in die Prognosegruppen der IGCCCG-Klassifikation und eine Unterscheidung in die Gruppen der Patienten mit Seminomen und nichtseminomatösen KZT. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im bedingten Gesamtüberleben und bedingten krankheitsspezifischem Überleben zwischen den Patienten mit Seminom und nichtseminomatösen KZT. Das 2-Jahres-bedingte Gesamtüberleben verbesserte sich in der Gruppe gute Prognose von 97% zum Zeitpunkt der Diagnose auf 99% nach 24 Monaten. Das 2-Jahres-bedingte Gesamtüberleben verbesserte sich in der Gruppe intermediäre Prognose von 94% zum Zeitpunkt der Diagnose auf 99% nach 24 Monaten. Das 2-Jahres-bedingte Gesamtüberleben verbesserte sich in der Gruppe schlechte Prognose von 71% zum Zeitpunkt der Diagnose auf 93% (95% KI 89–98) nach 24 Monaten. Das 2-Jahres-bedingte krankheitsspezifische Überleben verbesserte sich innerhalb von zwölf Monaten für jede Prognosegruppe (gute Prognose: 91% auf 95%, intermediäre Prognose 84% auf 95%, schlechte Prognose 55% auf 85%) [Ko et al. 2016].

Aus der EUNICE-Datenbank (European Network for Indicators on Cancer) liegen 5-Jahres-Überlebensdaten von insgesamt 8.693 Patienten mit einem KZT vor (ohne Differenzierung des klinischen Stadiums, eine Differenzierung erfolgte nach Altersgruppen) [Janssen-Heijnen et al. 2010]. Das bedingte Überleben war in allen Altersgruppen ähnlich und näherte sich den Werten der Gesamtbevölkerung an. Obwohl Patienten mit metastasierter Erkrankung eine deutlich schlechtere Prognose zum Zeitpunkt der Diagnose im Vergleich zu denen mit lokal begrenzter oder regionaler Erkrankung haben, verschwindet dieser Unterschied, sobald die Patienten drei Jahre überlebt hatten. Für die Altersgruppe der 15-29-Jährigen beträgt die bedingte 5-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnose 100%, für die 30-44-Jährigen 99% und die Gruppen von 45-54 und 55-64 Jahren 98%. Für die Altersgruppe der 15-29-Jährigen beträgt die bedingte 5-Jahres-Überlebensrate nach zehn Jahren nach der Diagnose 99%, für die 30-44-Jährigen 100% und die Gruppen von 45-54 Jahre 97% und 55-64 Jahre 98% [Janssen-Heijnen et al. 2010].

11.2. Toxizitätsspezifische Nachsorge

Hinsichtlich möglicher Toxizitäten sei auf das Kapitel [12 Toxizität, Management der Toxizität und supportive Maßnahmen](#) verwiesen. Die Untersuchung auf und die Erfassung von möglichen therapiebedingten Langzeittoxizität sind ein essentieller Bestandteil der Nachsorge. Es ist wichtig, die Patienten zu einer Anpassung ihres Lebensstils (z. B. Nicht-rauchen, Gewichtskontrolle, regelmäßige körperliche Betätigung) zu motivieren, um zusätzlich Risikofaktoren auszuschalten. Kürzlich durchgeführte Untersuchungen zeigen, dass sich das Gesundheitsverhalten von Überlebenden mit KZT von demjenigen einer altersstandardisierten Kontrollgruppe nicht unterscheidet [Shinn et al. 2010].

12. Toxizität, Management der Toxizität und supportive Maßnahmen

| | |
|-----------|---|
| 12.1. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | <p>Auftretende Akuttoxizitäten bei der Therapie sollten systematisch erfasst und geeignete therapeutische Maßnahmen ergriffen werden.</p> <p>An dieser Stelle sei auf die S3 Leitlinie Supportivtherapie verwiesen [Leitlinienprogramm Onkologie 2017c]. [Leitlinienprogramm Onkologie 2017a][Leitlinienprogramm Onkologie 2017a][Leitlinienprogramm Onkologie 2017a]</p> |
| | Konsensstärke 90,9% |
| 12.2. | Konsensbasiertes Statement |
| EK | In der Nachsorge spielen die Untersuchung und gegebenenfalls Behandlung von therapiebedingten Spätfolgen und Langzeittoxizitäten neben der eigentlichen Diagnostik zum Rezidivausschluss eine zentrale Rolle. |
| | Konsensstärke 100% |
| 12.3. | Konsensbasiertes Statement |
| EK | Einschränkungen der Fertilität sind bei KZT Patienten nach Strahlen- oder Chemotherapie im Vergleich zur normalen männlichen Bevölkerung häufig und können als Langzeitfolgen nach Abschluss der Behandlung fortbestehen. |
| | Konsensstärke 96,9% |
| 12.4. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Das Risiko für einen klinisch relevanten Hypogonadismus ist beim Patienten mit KZT vorhanden, sodass das Abfragen von Symptomen und die Bestimmung der Testosteronserum- und LH-Spiegel Bestandteil der Diagnostik, Therapie und Nachsorge sein sollen. |
| | Konsensstärke 93,9% |
| 12.5. | Konsensbasiertes Statement |
| EK | Bei Patienten mit Vorliegen eines Hypogonadismus erfolgt die Therapie entsprechend den Empfehlungen zur Testosteron-Substitutionstherapie. |
| | Konsensstärke: 96,97% |

| 12.6. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--|
| Empfehlungsgrad B | Während der Phase der cisplatinhaltigen Chemotherapie sollte zur Senkung des Risikos für thromboembolische Ereignisse unter Chemotherapie bei metastasierten KZT eine Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erfolgen. |
| Level of Evidence 2b | Quellen: [Gizzi et al. 2016] |
| | Konsensstärke: 95,8% |

12.1. Akut-Toxizität der Therapie

Die Unterscheidung von Therapienebenwirkungen erfolgt in Akut- und Langzeittoxizität je nach Zeitpunkt des Auftretens. Eine genaue Definition zur zeitlichen Grenze zwischen Akut- und Langzeittoxizität erfolgt je nach Studienlage sehr unterschiedlich. Dabei werden als Akuttoxizitäten Nebenwirkungen verstanden, die meist unmittelbar im zeitlichen Zusammenhang einer Therapie entstehen. Toxische Nebenwirkungen, die länger als zwölf Monate fortbestehen oder zwölf Monate nach Therapieende auftreten, werden unter dem Begriff der chronischen Toxizität oder Spättoxizität zusammengefasst. Aufgrund des jungen Erkrankungsalters des Patienten mit einem KZT erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, mögliche Spätfolgen der Therapie auch zu erleben. Einige Langzeittoxizitäten können auch erst Jahre nach erfolgter Therapie auftreten.

Neuere Arbeiten belegen klar die kumulierte Morbidität bei Langzeitüberlebenden. In einer Arbeit von Kerns et al. wurden bei über 1.200 KZT Langzeitüberlebenden umfangreiche Komorbiditäten und die sogenannte kumulative Last der Komorbidität in einem Score erfasst (cumulative burden of morbidity). Risikofaktoren für höhere Scores waren u.a. mehr als drei Zyklen PEB [Kerns et al. 2018].

Im Folgenden werden einzelne Toxizitätsaspekte behandelt. Des Weiteren werden die jeweiligen Instrumente zur Erfassung des Toxizitätsprofils sowie gegebenenfalls der Therapieoptionen beschrieben.

12.2. Fertilität

Das Thema Fertilität bzw. Infertilität hat eine besondere Bedeutung in der Nachsorge von Patienten mit KZT insbesondere bei Kinderwunsch. An dieser Stelle sei auf die Kapitel [6.2 Fertilität und Kryokonservierung von Spermien](#) und [8.1 Inguinale Freilegung](#) in der vorliegenden Leitlinie verwiesen.

Darüber hinaus bietet die aktuelle S2k Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ einen sehr guten Überblick über diese Thematik bei Männern mit KZT [DGGS et al. 2017].

Die Vaterschaftsraten von Langzeitüberlebenden einer KZT-Erkrankung sind um ca. 30% reduziert im Vergleich zur normalen männlichen Bevölkerung. Im Median dauert es 6,6 Jahre nach Abschluss der Therapie, bis eine gewünschte Schwangerschaft eintritt. Eine Erholung der Spermatogenese kann aber auch noch zwölf Jahre nach Therapieabschluss beobachtet werden. Die Ursachen für die reduzierten Vaterschaftsraten bei Patienten mit KZT liegen allerdings nicht nur in der Therapie des KZT. Zum einen ist eine Mehrzahl der

Patienten jung, sodass die Familienplanung zum Zeitpunkt der Erkrankung noch nicht abgeschlossen ist und nur ein Drittel diese erst nach Ende der Therapie zu einem relativ späten Zeitpunkt im klassischen Sinn wieder aufnehmen. Darüber hinaus reduziert die primäre Erkrankung der Keimzellen die Spermatogenesefähigkeit des Hodens stärker als bei anderen nicht testikulären Krebserkrankungen. Die überwiegende Entstehung des KZT aus der Keimzellneoplasie in situ (GCNIS) führt dazu, dass die Spermatogenese vermindert stattfindet und in einer reduzierten Samenqualität resultiert. Aus diesem Grund besteht eine medizinische, aber auch eine rechtliche Notwendigkeit, den Patienten mit KZT bereits bei Diagnosestellung und vor Beginn der Therapie die Möglichkeit der Fertilitätsprotektion durch die Kryokonservierung von Spermien anzubieten (siehe Kapitel [6.2 Fertilität und Kryokonservierung von Spermien](#)). Die Erholungsraten der Spermatogenese variieren stark, zum einen je nach Intensität der durchgeführten Therapie (Zahl der Zyklen, Strahlendosis, operative Therapie), aber auch in Abhängigkeit vom Ausgangsbefund. Eine bereits zum Zeitpunkt der Erkrankung bestehende Einschränkung der Samenqualität führt fast immer und zwar unabhängig von der Therapieform zu einer dauerhaften Einschränkung der Zeugungsfähigkeit, und das Risiko für eine schwere Oligozoospermie oder Azoospermie ist signifikant gegeben [DGGS et al. 2017].

Zusätzlich zur möglichen Einschränkung der Fertilität führen die Diagnose und Therapie eines KZT zu Veränderungen der Sexualität:

Ejakulationsstörungen

Ejakulationsprobleme als Folge einer retroperitonealen RLA werden als retrograde oder Anejakulation klassifiziert. Insbesondere bei der primären modifizierten RLA bei Patienten mit nichtseminomatösem KZT im klinischen Stadium I zeigten sich in Studien exzellente Erhaltungsraten für die antegrade Ejakulation in 93% der operierten Patienten [Heidenreich et al. 2003]. Nach nervschonender RTR im Retroperitoneum ist der Erhalt der antegraden Ejakulation bei bis zu 50% der Patienten beschrieben [Hartmann et al. 1999; Jacobsen et al. 1999]. Prognostisch ungünstig sind die primär rechtsseitige Tumorlokalisierung und eine Residualtumormasse von > 5 cm für den antegraden Ejakulationserhalt, die bei 31% der Patienten (107 von 341 Patienten) erreicht werden konnte [Pettus et al. 2009].

Erektions- und Libidostörungen

Ein variabler, aber signifikanter Anteil der Patienten mit einem KZT erlebt eine Einschränkung der Vita sexualis mit Veränderungen der sexuellen Zufriedenheit, des sexuellen Verlangens und der Aktivität, erektiler Dysfunktion, Orgasmusstörungen, Ejakulationsstörungen [Puehse et al. 2011; Tuinman et al. 2005] und das Auftreten eines Phantomhodensyndroms, das zu einer deutlichen Verstärkung einer sexuellen Beschwerdesymptomatik führen kann [Puehse et al. 2012]. Psychologische Faktoren sind nicht gut untersucht. Auch Faktoren, die den Lebensstil beeinflussen, können hier Einfluss nehmen: Erhöhte Inzidenz depressiver Symptome bei Patienten mit KZT [Shinn et al. 2007], höherer Nikotin- und Alkoholkonsum bei gleichzeitig erhöhter sportlicher Aktivität im Vergleich zu Kontrollkohorten [Shinn et al. 2010].

Ein Testosteronmangel kann die Sexualität zusätzlich negativ beeinflussen, sodass eine Interaktion mit den Spätfolgen der KZT-Erkrankung eine Verschlimmerung der Symptomatik zur Folge haben kann und entsprechend abgeklärt werden sollte.

12.3. Hypogonadismus

Eine testikuläre endokrine Dysfunktion führt zu einer unzureichenden Testosteronproduktion, die bei intakter hypothalamisch-hypophysärer Achse durch einen kompensatorisch erhöhten LH-Serumspiegel begleitet wird. Bei unzureichendem kompensatorischem Anstieg kann der LH-Spiegel auch normal oder reduziert sein. Da Testosteron zahlreiche nachgewiesene Effekte auf das physische und psychische Wohlbefinden des Mannes hat, treten bei einem nicht kompensierten Testosteronabfall Symptome auf, die zum Bild eines Hypogonadismus führen [Dohle et al. 2018]. Ein therapierelevanter Hypogonadismus wird bei einem Gesamttestosteron < 12 nmol/l und klinischen Symptomen angenommen [Dohle et al. 2018]. Die Symptome sind variabel. Häufig führend sind sexuelle Symptome, aber auch Veränderungen der Körperzusammensetzung mit einer Abnahme der Muskel- und einer Zunahme der Fettmasse, Veränderungen der Insulinresistenz, Fettstoffwechselstörungen, Osteopenie, milde Anämie und Stimmungsveränderungen sind in Studien belegt [Dohle et al. 2018]. An einem Hypogonadismus als Langzeitfolge erkranken zwischen 11 und 34% der KZT Patienten [Huddart et al. 2005; Nord et al. 2003; Puehse et al. 2010]. Das Auftreten eines Hypogonadismus ist grundsätzlich bei allen verfügbaren Therapiemodalitäten und -intensitäten nachweisbar [Nord et al. 2003; Puehse et al. 2010; Sprauten et al. 2014a; Vidal et al. 2015]. Eindeutige Risikofaktoren für einen Testosteronmangel sind nicht identifiziert: Reduziertes Hodenvolumen (des gesunden Resthodens, < 12 ml), eine Mikrolithiasis, mehr als zwei Zyklen einer Polychemotherapie und ein vorbestehend erniedrigter Testosteronserumspiegel sind nicht in allen Studien konsistent als Riskofaktoren beschrieben [Eberhard et al. 2008; Puehse et al. 2010]. Das erhöhte Risiko für ein metabolisches Syndrom (mit und ohne gleichzeitig vorliegendem Testosteronmangel) hat sich in Untersuchungen der letzten Jahre herausarbeiten lassen [de Haas et al. 2013; Haugnes et al. 2012]. Aufgrund der Datenlage anderer Patientenpopulationen ist davon auszugehen, dass durch eine adäquate Testosterontherapie des Hypogonadismus eine Verbesserung der Symptome und auch des Metabolismus erzielt werden und damit auch positive Effekte auf die Morbidität und Mortalität der Patienten zu erwarten sind [Dohle et al. 2018].

12.4. Sekundärmalignome

Behandlungsinduzierte Sekundärmalignome treten in der Regel nach den ersten zehn Jahren auf [Haugnes et al. 2012]. Das Risiko für ein solides Sekundärmalignom steigt mit jüngerem Alter bei Strahlen- oder Chemotherapie und bleibt für mindestens 35 Jahre signifikant erhöht [Hemminki et al. 2010; Richiardi et al. 2007; Travis et al. 2005; van den Belt-Dusebout et al. 2006]. Strahlentherapie-assoziierte Sekundärtumoren sind primär innerhalb oder in der Nähe des Strahlentherapie-Feldes (Kolon, Magen, Pankreas, Blase und Harnwege) lokalisiert [Bokemeyer et al. 1995; Horwich et al. 2014; Richiardi et al. 2007; Travis et al. 2005; van den Belt-Dusebout et al. 2007; Wanderaas et al. 1997]. Hauptmann et al. konnten eine klare Strahlendosis-Beziehung zu Magen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs aufzeigen [Hauptmann et al. 2016; Hauptmann et al. 2015]. Fung et al. zeigten, dass eine moderne Cisplatin-basierte Chemotherapie mit einem um 40% erhöhten Risiko eines soliden Sekundärtumors assoziiert ist [Fung et al. 2013].

12.5. Leukämie

In einer Serie von 40.576 Überlebenden eines KZT betrug das beobachtete versus erwartete Verhältnis 2,6 für die Entwicklung einer Leukämie, hauptsächlich akuter myeloischer (AML) und lymphoblastischer Leukämie [Howard et al. 2008]. Das Risiko einer AML scheint sowohl mit der Dosis von Cisplatin als auch mit Etoposid in Zusammenhang zu stehen. Es wurde gezeigt, dass eine Dosis von Etoposid, die 2 g/m²

überschreitet, das nachfolgende Risiko von AML erhöht [Kollmannsberger et al. 1998a]. Es ist wichtig zu bedenken, dass die Mehrheit der Patienten geringere Dosierungen von Etoposid erhalten, sodass das absolute Risiko einer AML nach drei bis vier BEP-Zyklen sehr gering ist. Bei Patienten, die eine Hochdosis-Chemotherapie mit kumulativer Etoposid-Dosierung erhalten, die diese Schwelle überschreiten, wird berichtet, dass weniger als 1,5% der Patienten eine AML erleiden. Es liegt eine kumulative Dosis-Erkrankungs-Beziehung von Cisplatin und AML vor. Eine Chemotherapie-induzierte Leukämie wird üblicherweise in den ersten zehn Jahren nach der Therapie des KZT diagnostiziert und hat eine sehr schlechte Prognose [Nichols et al. 1993].

12.6. Kardiovaskuläre Toxizität und thromboembolische Ereignisse

Die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei Patienten mit KZT höher als in der Allgemeinbevölkerung [Fossa et al. 2004; Fossa et al. 2007]. Darüber hinaus gibt es häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen bei Chemotherapie-behandelten Patienten als bei denen, die nur operiert wurden [Huddart et al. 2003; van den Belt-Dusebout et al. 2007]. Piketty et al. ermitteln eine Inzidenz von 0,24% schwerer vaskulärer Ereignisse während einer Cisplatin-basierten Chemotherapie [Piketty et al. 2005]. Das metabolische Syndrom ist ein starker Prädiktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung und seine Komponenten (Bluthochdruck, Fettleibigkeit und Hypercholesterinämie) erhöhen sich mit der Behandlungsintensität [Alberti et al. 2005; Haugnes et al. 2007]. Zirkulierendes restliches Serumplatin könnte endothelialen Stress ausüben und dadurch möglicherweise zu Bluthochdruck führen [Rove et al. 2016; Sprauten et al. 2012]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Exposition gegenüber zirkulierendem Platin mit Parästhesien, Hypogonadismus und Hypercholesterinämie assoziiert ist [Rove et al. 2016]. Inhaltlich sollte man die kardiale Toxizität nach akutem kardialem Risko unter der Chemotherapie mit Infarkten und der Langzeitkardiotoxiziät unterscheiden, die durch Platin- und Etoposidgefäßtoxizität entsteht und durch weitere Faktoren (Hypertonus, metabolisches Syndrom) verstärkt werden kann. In einer Studie von Feldman et al. konnte gezeigt werden, dass das kardiovaskuläre Risiko als Langzeitfolge nach KZT Therapie im Wesentlichen nicht von der Anzahl der Chemotherapiezzyklen (3x PEB, 4xPE oder 4xPEB) abhängt, sondern vom Aktivitätsprofil und dem Edukationslevel der Patienten, wenn der Framingham Risk Score für kardiovaskuläre Erkrankungen zu Grunde gelegt wird [Feldman et al. 2018].

Als Risikofaktoren für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen unter einer Cisplatin-basierten Chemotherapie gelten laut aktuellen Untersuchungen ein höheres Tumorstadium nach Lugano bzw. der Durchmesser oder Größe der retroperitonealen Lymphadenopathie [Heidegger et al. 2017; Srikanthan et al. 2015].

Zur Frage, ob das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen bei einer Chemotherapie vom Patienten mit metastasiertem KZT durch begleitende Thromboseprophylaxe mittels Heparinisierung verringert werden kann, lässt sich Folgendes feststellen: Thromboembolische Ereignisse (meistens venöse) erscheinen bei Patienten mit KZT, die mit einer Chemotherapie behandelt werden, häufiger im Vergleich zu anderen jungen Männern, die im Rahmen einer anderen Tumorerkrankung ebenfalls mit Chemotherapie behandelt werden [Piketty et al. 2005].

In der retrospektiven Kohortenstudie von Gizzi et al. an 200 Patienten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse zeigte sich ein Anteil von 9,2% an thromboembolischen Events (TEE) in der Risikogruppe, die „low-molecular-weight-heparin“ (LMWH) erhielten, im Vergleich zu einem Anteil von 16,6% in der Risikogruppe,

die keine LMWH erhielten. Die TEE wurden im Zeitraum vom ersten Chemotherapiezyklus bis sechs Monate nach dem letzten Zyklus erfasst. Als TEE gelten tiefe oder oberflächliche venöse Thrombosen oder jede Art von arterieller thromboembolischer Komplikation. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,23$) [Gizzi et al. 2016].

12.7. Infektionen

Chemotherapie-behandelte Patienten haben ein höheres Risiko, an Infektionen zu sterben, als die Normalbevölkerung (SMR 2,48, 95%-KI 1,70 bis 3,50) [Fossa et al. 2007]. Dies ist möglicherweise auf eine langanhaltende Depression des Knochenmarks zurückzuführen, aber auch Komplikationen einer anschließenden Salvage-Behandlung (die nicht zuverlässig registriert wurde) oder eine ausgedehnte oder nachfolgende chirurgische Behandlung könnten als Ursache in Frage kommen. Darüber hinaus können asymptomatische Lungenfibrosen durch Bleomycin (oder eine heutzutage nicht mehr indizierte mediastinale Strahlentherapie und/oder Bleomycin) Patienten viele Jahre nach der Behandlung anfällig für Pneumonien machen.

12.8. Pulmonale Komplikationen

Chemotherapie-exponierte Patienten haben ein fast dreifach erhöhtes Risiko, an Lungenerkrankungen zu sterben, im Vergleich zur normalen Population [Fossa et al. 2007]. Eine Bleomycin-induzierte Lungentoxizität kann langfristig 7 bis 21% der Patienten betreffen, was zum Tod bei 1-3% führt [O'Sullivan et al. 2003]. Patienten, die mit hohen kumulativen Cisplatin-Dosierungen und/oder Lungenoperationen behandelt werden, haben ein höheres Risiko für eine schlechtere Lungenfunktion als Patienten ohne diese zusätzliche Toxizität [Haugnes et al. 2009]. Langfristige pulmonale Komplikationen waren mit der kumulativen Cisplatin-Dosis und nicht mit der Dosis von Bleomycin assoziiert [Haugnes et al. 2009]. Diese Daten stehen im Widerspruch zu Daten einer Meta-Analyse von 6.498 Patienten, die einen signifikaten Effekt der Bleomycingabe auf alle Grade der pulmonalen Toxizität zeigt [Necchi et al. 2017]. In einer dänischen Kohorte erholte sich die Lungenfunktion über fünf Jahre bei fast allen bewerteten 565 Patienten [Lauritsen et al. 2016]. Zu beachten ist, dass eine Assoziation mit Risikofaktoren wie verminderte Nierenfunktion, Alter, Tabakrauchen und kumulative Chemotherapie nicht mit einer Einschränkung der Lungenfunktion assoziiert waren, sondern mit einer Lungenarterienembolie, einer Lungenoperation und einer schlechten IGCCCG-Prognosegruppe [Lauritsen et al. 2016]. Bei absehbaren pulmonalen Resektionen sollte daher auf Bleomycin-haltige Chemotherapieregime verzichtet werden.

12.9. Raynaud Phänomen

Chemotherapie-bezogene Raynaud-ähnliche Phänomene wurden vor der Einführung von Cisplatin berichtet und werden normalerweise der Anwendung von Bleomycin zugeschrieben [Adoue et al. 1984; Teutsch et al. 1977]. Es wird angenommen, dass Cisplatin zu kälteinduzierten Vasospasmen beiträgt. Vogelzang et al. berichten, dass die Inzidenz des Raynaud-Phänomens nach der Behandlung mit CVB höher war als nach Vinblastin und Bleomycin, 41% versus 21% [Vogelzang et al. 1981].

12.10. Neurotoxizität

Cisplatin induziert eine symmetrische dosisabhängige sensorische, distale, längenabhängige Handschuh- und Strumpfparästhesie, die 29% der Patienten betrifft,

die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhielten, im Gegensatz zu 10% nach einer Ablatio testis allein [Brydoy et al. 2009]. Die Anwendung von fünf oder mehr Zyklen erhöht die Häufigkeit dieses Symptoms auf 46%. Eine Paclitaxel-induzierte akute Neuropathie besteht aus einem akuten Schmerzsyndrom, das sich in der Regel innerhalb von drei Tagen nach der Verabreichung von Paclitaxel oder innerhalb einer Woche entwickelt. Platin ist viele Jahre nach seiner Anwendung im Serum von KZT-Überlebenden messbar, und die Intensität von Parästhesien ist stärker mit dem Platinserumspiegel assoziiert als mit der kumulativen Dosis von appliziertem Cisplatin [Sprauten et al. 2012].

12.11. Ototoxizität

Die Cisplatin-induzierte Ototoxizität umfasst Tinnitus und Hörstörung, insbesondere für Frequenzen von 4.000 Hz und höher, und wird durch Schädigung der äußeren Haarzellen im Innenohr verursacht [Bauer et al. 2005; Bokemeyer et al. 1998; Osanto et al. 1992]. Sowohl die Schwerhörigkeit als auch der Tinnitus sind nach Anwendung von 50 mg/m² Cisplatin über zwei Tage im Vergleich zu 20 mg/m² über fünf Tage (Odds Ratio 5,1 und 7,3) deutlich erhöht, was auf einen höheren Einfluss der Serumspitzenkonzentrationen als auf eine kumulative Dosis hinweist [Brydoy et al. 2009]. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Genotypen der Glutathion-S-Transferasen (GST) und dem Risiko einer Cisplatin-induzierten Ototoxizität wurde nachgewiesen [Oldenburg et al. 2008; Oldenburg et al. 2007]. Eine zunehmende Einsicht in die Pathogenese und Anfälligkeit für diese Komplikation wird in Zukunft hoffentlich zu einer individuelleren Behandlung führen.

12.12. Nephrotoxizität

Eine Cisplatin-basierte Chemotherapie kann bei 20-30% der Patienten zu einer langfristigen Nierenfunktionsstörung führen [Bauer et al. 2005; Bokemeyer et al. 1998; Brydoy et al. 2009; Osanto et al. 1992]. Bei den Patienten kann eine reduzierte renale Eliminierung von Cisplatin und Bleomycin das Risiko anderer Toxizitäten erhöhen, z. B. Bleomycin-bedingte Pneumonie [Bennett et al. 1980; Perry et al. 1982]. Eine Studie von 1.206 dänischen Patienten ergab jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Chemotherapie-bedingten Nierenfunktionsstörung und anderen Toxizitäten [Lauritsen et al. 2015]. Die Erholung der Nierenfunktion war nach fünf oder mehr BEP-Zyklen im Vergleich zu BEP x3 schlecht [Lauritsen et al. 2015].

12.13. Fatigue

Chronische Fatigue wird als subjektives Gefühl emotionaler, körperlicher und/oder kognitiver Müdigkeit beschrieben, das durch Ruhe nicht gelindert wird und länger als sechs Monate anhält. Signifikant höhere Spiegel an C-reaktivem Protein und Interleukin-1-Rezeptorantagonist werden bei Patienten mit Fatigue gemessen [Orre et al. 2008]. Auch wurde eine signifikant höhere Häufigkeit von Fatigue (16%) in einer norwegischen Querschnittsstudie mit Langzeit-Überlebenden bei einem Median von zwölf Jahren nach der KZT-Behandlung im Vergleich zur altersgleichen norwegischen Bevölkerung (10%) berichtet [Fossa et al. 2003b]. Zu beachten ist, dass die Prävalenz von Fatigue im Beobachtungszeitraum von zehn Jahren von 15% auf 27% anstieg [Sprauten et al. 2014b].

12.14. Langzeittoxizitäten unter verschiedenen Therapieregimen

12.14.1. Nichtseminomatöser Keimzelltumor cSI: Risikoadaptiert versus nicht-risikoadaptiert

Zur Frage, ob die Risikostratifizierung in der Behandlung des NS cSI zur Reduktion der Langzeittoxizität führt, lassen sich folgende Daten finden: In der retrospektiven, einarmigen Studie wurden n=142 nichtseminomatöse Patienten mit hohem Risiko über einen Zeitraum von fünf Jahren nachbeobachtet. Sie wurden initial nach der Ablatio testis mit zwei Zyklen BEP behandelt. In dieser Studie wurden keine Fälle von Leukämie oder anderen sekundären Malignomen bei einem kurzen Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren berichtet [Bamias et al. 2011].

In der prospektiven einarmigen Phase-II-Studie von Vidal 2015 wurden im Datenerhebungszeitraum von 1995 und 1999 (n=44) nichtseminomatöse Patienten mit einem KZT im Stadium I mit hohem Risiko (mit vaskulärer Invasion und/oder EC > 50%) mit einem modifizierten BEP Zyklus behandelt. Spätfolgen wurden nach den Kriterien des National Cancer Institute eingestuft. Ein Sekundärmalignom wurde in drei Fällen festgestellt (7,5%): 1x Leukämie (Phi + ALL), 2x kolorektales Karzinom. Im Fall des Patienten mit Leukämie (Phi+ ALL) wurden eine glomerulare Filtrationsrate von 53 ml/min/1,73 m² und ein Nicht-ST-Strecken erhöhter Myokardinfarkt nach 210 Monaten in der Nachbeobachtungszeit diagnostiziert. Ein Patient hatte eine periphere Neuropathie Grad 2 nach zusätzlich drei Zyklen BEP und drei Patienten hatten einen Tinnitus (Grad 1-2). Fälle von Nephrotoxizität, Kardiotoxizität oder pulmonaler Toxizität wurden nicht festgestellt [Vidal et al. 2015].

12.14.2. Seminom cSI - Carbo Monotherapie versus Surveillance

Welche Auswirkungen hat Carboplatin bei Seminom cSI? In einer einarmigen retrospektiven Studie wurden n=517 Patienten mit einem Seminom im Stadium I eingeschlossen, sie alle erhielten einen Zyklus Carboplatin (AUC 7) und wurden durchschnittlich 47,2 Monate nachbeobachtet. Folgende sekundäre Malignome traten unter Carboplatin mit einer Häufigkeit n= 6/517 (1,2%) auf:

- o Plasmocytom
- o Nierenzellkarzinom
- o GIST
- o Rektum-Karzinom
- o malignes Melanom
- o Mantelzell-Lymphom

Der Zeitpunkt des Auftretens der Sekundärmalignome lag bei n=3/6 innerhalb der ersten zwölf Monate nach der adjuvanten Carboplatintherapie (Plasmocytom, Nierenzellkarzinom, GIST), und damit waren diese vermutlich keine Sekundärmalignome durch die Therapie, und bei n=3/6 zwischen sechs und acht Jahren nach der adjuvanten Chemotherapie (Rektumkarzinom, malignes Melanom, Mantelzell-Lymphom) [Chau et al. 2015].

12.14.3. Metastasierte Keimzelltumoren: Chemotherapie versus Strahlentherapie

Zur Frage, ob es Unterschiede beim Auftreten von Langzeit-Toxizitäten bei unterschiedlichen Behandlungsregimen von Patienten mit metastasiertem KZT gibt, lässt sich folgende Arbeit zitieren:

In der systematischen Übersichtsarbeit von Giannatempo 2015 wurden 13 Studien aus dem Zeitraum von 1990 bis 2014 eingeschlossen, die Chemotherapie und Strahlentherapie bei Seminom-Patienten cIII verglichen. In acht Studien (n=950) wurden als Endpunkte Langzeittoxizität und Sekundärmalignome berichtet. Die Autoren berechneten eine Gesamt-Inzidenz von nicht-testikulären Sekundärmalignomen von 0,04% (95% KI 0,001-0,02) in der Strahlentherapiegruppe und von 0,02% (95% KI 0,003-0,04) in der Chemotherapiegruppe [Giannatempo et al. 2015] (Einschluss von RCT, Kohortenstudien und Fallserien).

In der einarmigen retrospektiven Studie mit n=52 Seminom-Patienten im Stadium II, die strahlentherapeutisch behandelt wurden (mediane infradiaphragmatische Dosierung von 30,7 Gy), erlitten 19% (n=10) durchschnittlich 18 Jahre nach der Strahlentherapie ein größeres kardiales Ereignis (Myokardinfarkt, Klappenersatz); sie waren dabei durchschnittlich 53 Jahre alt [Hallemeier et al. 2013]. Insgesamt 10% (n=5) der Patienten hatten eine sekundäre Neoplasie (Ösophagus-Adenokarzinom, periampulläres Adenokarzinom, retroperitoneale undifferenzierte Neoplasie) durchschnittlich nach 27 Jahren [Hallemeier et al. 2013].

In der Analyse von Gilbert et al. wurden retrospektiv Daten von 260 Patienten (86 Fälle/174 Kontrollfälle) zum Risiko eines Sekundär-Magenkarzinoms aus sieben Ländern von Patienten mit KZT gepoolt ausgewertet. Das Risiko, an einem Sekundärkarzinom des Magens nach erfolgter Strahlentherapie zu erkranken, steigt mit der Dosis der Strahlentherapie. Der gepoolte Effektschätzer zeigt ein OR von 0,27 (95% KI 0,054-1,44) [Gilbert et al. 2017].

Als späte unerwünschte Nebenwirkungen der Chemotherapie berichten Domont et al. in seiner mehrarmigen retrospektiven Kohortenstudie mit n=67 Patienten mit Seminom II von Fertilitätsstörungen (n=2), einer Lungenfibrose (n=1) und einer milden Erhöhung der Kreatinin-Werte (n=2) [Domont et al. 2013]. Als späte unerwünschte Nebenwirkungen der Chemotherapie berichten Domont et al. über drei Patienten, die ein kolorektales Karzinom, ein duodenales Karzinom bzw. ein Ösophaguskarzinom nach einem Beobachtungszeitraum von 5-20 Jahren entwickelten [Domont et al. 2013]. Als späte, unerwünschte Nebenwirkung der Strahlentherapie berichten Domont et al. über zwei Seminom-Patienten cIII, die Darmkarzinome entwickelten und über einen Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom nach einem Beobachtungszeitraum von 5-20 Jahren [Domont et al. 2013].

12.14.4. Metastasierte Keimzelltumoren: Standard Chemotherapie versus dosismodifizierte Chemotherapie

Führt die Reduktion der Gesamt-Chemotherapie-Dosis zu einer Reduktion der Langzeit-Toxizität ohne erhöhtes Rezidivrisiko? Das relative Risiko, durch die Standarddosierung von Etoposid an Leukämie zu erkranken, liegt bei 0,5%; es steigt auf 2% an, wenn höhere kumulative Dosen verabreicht werden [Kollmannsberger et al. 1998b]. Cisplatin induziert eine symmetrische Dosis-abhängige sensorische, distale längenabhängige „Handschuh- und Kniestumpf-Parästhesie“, die 29% der Überlebenden betrifft, die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten haben, im Vergleich zu 10% nach der Ablatio-

testis allein [Brydoy et al. 2009]. Die Cisplatin-induzierte Ototoxizität umfasst Tinnitus und Höreinschränkungen, insbesondere Frequenzen von 4.000 Hz und höher, und wird durch die Schädigung der äußeren Haarzellen im Innenohr verursacht [Bauer et al. 2005; Bokemeyer et al. 1998; Osanto et al. 1992].

Sowohl Tinnitus als auch Höreinschränkungen steigen nach der Applikation von 50 mg/m² Cisplatin über zwei Tage im Vergleich zu 20 mg/m² über fünf Tage (OR 5,1 und OR 7,3), was auf einen höheren Einfluss der Serum-Spitzen-Konzentration als auf die kumulative Dosis hinweist [Brydoy et al. 2009].

Die Erholung der Nierenfunktion war nach fünf oder mehr Zyklen der BEP-Chemotherapie im Vergleich zu drei Zyklen der BEP-Chemotherapie schlecht [Lauritsen et al. 2015].

Die Lebensqualität ist vorübergehend durch die Chemotherapie reduziert. In dieser Zeit erleben Patienten beispielsweise Appetitverlust, eine vermehrte Müdigkeit, vermehrte Luftnot und eingeschränkte soziale und physische Funktionen [Fossa et al. 2003b]. Beim Vergleich von drei und vier Zyklen BEP-Chemotherapie bei Patienten mit guter Prognose sind alle Ergebnisse günstiger bei der Verabreichung von drei Zyklen BEP [de Wit et al. 2001], sodass drei Zyklen der Standard für diese Patientengruppe sind.

12.15. **Supportive Maßnahmen**

Zu den Möglichkeiten der supportiven Maßnahmen bei onkologischen Patienten wird auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [Leitlinienprogramm Onkologie 2017a] bzw. Kapitel [14.1 Supportive Therapie](#) dieser Leitlinie verwiesen.

13. Lebensqualität und Rehabilitation

13.1. Lebensqualität

| 13.1. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Bei Patienten mit KZT sollten Daten zur Lebensqualität vor Beginn einer Therapie und im weiteren Verlauf erfasst werden. |
| | Konsensstärke 80,7% |

| 13.2. | Evidenzbasiertes Statement |
|--------------------------------|--|
| Level of Evidence 3b | Für die Erfassung der Lebensqualität existiert der für Patienten mit KZT spezifisch entwickelte Fragebogen EORTC QLQ-TC 26 in deutscher Sprache. |
| | Quellen: [Holzner et al. 2013] |
| | Konsensstärke 96,9% |

Die Evaluation der von den Patienten berichteten Lebensqualität spielt in der Onkologie eine wichtige Rolle. Darunter versteht man ein mehrdimensionales Konstrukt, welches Komponenten des somatischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit umfasst und die subjektiven Erlebnisse im Zusammenhang mit der Krankheit aus Sicht des Patienten wiedergibt [Koller et al. 2009].

In Deutschland ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt seit 2006 im SGB V §35 Abs. 1b aufgeführt und ergänzt damit die Endpunkte Mortalität und Morbidität. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fordert im Rahmen der frühen Nutzenbewertung im AMNOG-Verfahren die Messung der subjektiv empfundenen und vom Patienten berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Evaluation von beabsichtigten und unbeabsichtigten Therapieeffekten (https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).

Messinstrumente

Die Lebensqualität unter und nach der Therapie ist von entscheidender Bedeutung für Männer mit KZT und kann mit generischen oder krankheitsspezifischen Messinstrumenten erfasst werden. Hierfür steht eine Vielzahl von Fragebögen, wie der EORTC-QoL-C30 (European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30) [Aaronson et al. 1993], der Brief Male Sexual Function Inventory for Urology (BMSFIU) [O'Leary et al. 1995], der Short Form Health Survey 36-item (SF-36) [Ware et al. 1993], die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [Zigmond et al. 1983] oder der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) Fragebogen [Cella et al. 1993] zur Verfügung.

Der einzige Fragebogen, der spezifisch für Patienten mit KZT zur Erfassung der Lebensqualität entwickelt wurde, ist der EORTC QLQ-TC 26 [Holzner et al. 2013]. Ziel dieses Fragebogens ist die Erfassung der Lebensqualität unter Therapie sowie in der

Nachsorge. Das Messinstrument erfasst mit 26 Items krankheitsrelevante Themen, wie z.B. Therapienebenwirkungen, Infertilität, Körperbild und Sexualität.

Der EORTC QLQ-TC 26 Fragebogen ist validiert und auf seine psychometrischen Eigenschaften hin getestet [Stoehr et al. 2013]. Eine Version in deutscher Sprache liegt vor [Holzner et al. 2013] und ist der Leitlinie im Anhang [17.3](#) beigefügt.

13.2. Rehabilitation

| | |
|-----------|---|
| 13.3. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | In Abhängigkeit von der Rehabilitationsbedürftigkeit soll allen rehabilitationsfähigen Patienten eine Anschlussrehabilitation (AHB) angeboten werden. |
| | Konsensstärke 92% |

| | |
|-----------|--|
| 13.4. | Konsensbasierte Empfehlung |
| EK | Die Rehabilitation von Patienten mit KZT soll mit onkologischer Kompetenz und unter Verwendung von multimodalen Therapiekonzepten in Rehabilitationskliniken mit alterspezifischem Angebot erfolgen. |
| | Konsensstärke 88,4% |

Eine Rehabilitationsbedürftigkeit besteht immer dann, wenn eine tumor- oder therapiebedingte funktionelle Einschränkung (somatisch und/oder psychisch) vorliegt, die eine nicht nur vorübergehende Beeinträchtigung im täglichen Leben darstellt. Je nach durchgeföhrter Therapie ist mit unterschiedlichen Beeinträchtigungen zu rechnen, die auch zeitlich verzögert auftreten können. Auch psychische Belastungen infolge einer Krebserkrankung (z. B. Rezidivangst, Anpassungsstörungen, Depressivität oder vermindertes Selbstwertgefühl) können einen Rehabilitationsbedarf begründen.

Der Begriff der Rehabilitationsfähigkeit bezieht sich auf die körperliche und psychische Verfassung des Patienten (Motivation und Belastbarkeit) im Hinblick auf die Teilnahme an einer geeigneten Leistung zur Rehabilitation. Die Rehabilitation von Patienten mit KZT sollte in einer ausreichend stabilen Krankheits- bzw. Behandlungsphase erfolgen, sodass für eine medizinische Rehabilitationsleistung eine ausreichende Belastbarkeit gegeben ist.

Die Rehabilitationsprognose ist eine medizinisch begründete Wahrscheinlichkeitsaussage über die Erreichbarkeit eines Rehabilitationserfolges. Eine positive Rehabilitationsprognose setzt somit eine Beeinflussbarkeit der relevanten Folgen von Tumor- und Therapie durch Rehabilitationsleistungen voraus und erwartet das Erreichen eines gewissen Erfolges [Bundesarbeitsgemeinschaft 2013]. Indikationsspezifische Studien zur Bewertung des Nutzens einer Rehabilitationsmaßnahme bei Patienten mit KZT liegen nicht vor. Es kann daher nur ein Rückschluss von anderen Tumorentitäten auf den KZT gezogen werden.

Eine Anschlussrehabilitation (AHB) und/oder das stationäre Heilverfahren nach Ende der akutmedizinischen Behandlung sind heute Teil einer modernen Krebstherapie und schließen sich in aller Regel nahtlos an die akutmedizinische Versorgung an oder sind

als Zwischenintervention genutzt [G-BA 2016]. Sie ist fester Bestandteil unseres Gesundheitsversorgungssystems und sowohl im Sozialgesetzbuch (SGB) V (§27), in Bezug auf die Krankenversicherungen, als auch im SGB VI (§15 und §31) für die Rentenversicherung sowie übergreifend im SGB IX (§6) gesetzlich festgeschrieben [Rick 2017]. Daraus ergibt sich eine besondere Situation für die Rehabilitation, einerseits positiv, da sie nahezu allen Patienten zur Verfügung steht, allerdings auch nachteilig, da gesetzlich verankerte Ansprüche nicht durch randomisierte Studien geprüft werden können. Dennoch stellt die onkologische Rehabilitation eine zusätzliche und ergänzende Maßnahme im Rahmen der Langzeitbetreuung von mehrheitlich jungen Männern mit KZT dar, soll als Startpunkt für Krebsüberlebende genutzt werden und kann die Eigenbehandlung von Langzeittoxizitäten wie Kraft- und Konditionsminderung, zytostatikainduzierte Polyneuropathie, kognitive Dysfunktion, Bewegungsstörungen der Extremitäten oder psychische Alterationen verbessern. Darüber hinaus ist in der Rehabilitation, wie in keiner anderen Versorgungsstruktur, die sozialmedizinische Kompetenz verankert. Im Rahmen der Rehabilitation sollen daher die notwendigen Maßnahmen zur Teilhabe am Erwerbsleben eingesetzt werden, da dies in der ambulanten Versorgungsebene in gleichem Maße nicht erfolgen kann [Rick 2016].

13.3. „Cancer-Survivorship“-Programme

„Survivorship“-Programme sollen einerseits Rezidiven und physischen Langzeittoxizitäten frühzeitig entgegengewirken, aber auch den psychosozialen Problemen und spezifischen Unterstützungsbedürfnissen nach der Hodentumorerkrankung angepasst an die individuelle Lebenssituation begegnen. Neben multidisziplinären medizinischen Angeboten beinhalten „Survivorship“-Programme psychoonkologische Betreuung, sozialrechtliche Beratung, Musik- oder Kunsttherapie oder Yoga, angepasste Sport- und Bewegungsangebote, Ernährungs- und Life-Style-Beratung.

14. Palliativmedizin, Psychoonkologie, supportive Therapie

| 14.1. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|--|
| EK | Zeigt sich im Krankheitsverlauf, dass die Erkrankung nicht mehr heilbar ist, sollen der Patient und bei Bedarf seine Angehörigen frühzeitig über Möglichkeiten der Palliativversorgung informiert werden und der Zugang zu diesen ermöglicht werden. |
| | Konsensstärke 100% |

| 14.2. | Konsensbasierte Empfehlung |
|-----------|---|
| EK | Das niederschwellige Angebot einer psychosozialen Beratung, Begleitung und Behandlung sollte allen Betroffenen und ihren Angehörigen in jeder Phase der Erkrankung, auch langfristig, zur Verfügung stehen. |
| | Konsensstärke 96,9% |

Hintergrund Palliativmedizin

Bisher liegen zur spezifischen Palliativversorgung von Patienten mit KZT keine Entitäts-spezifischen Daten vor. Daher sollten bei Patienten mit mehrfach rezidivierter bzw. refraktärer, unheilbarer KZT-Erkrankung die grundsätzlichen Empfehlungen zur Palliativversorgung von Patienten mit unheilbarer Krebserkrankung gelten.

Die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ empfiehlt, dass allen Patienten nach der Diagnose einer nicht heilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden soll – unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird. Zudem wird empfohlen, dass alle Patienten mit einer Krebserkrankung unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung haben sollen [Leitlinienprogramm Onkologie 2015].

Beide Empfehlungen sind konsensbasiert. Der Konsensus beruht jeweils auf der zunehmenden Anzahl an Evidenz, dass eine frühzeitige und in die tägliche Routine der Versorgung onkologischer Patienten integrierte Mitbegleitung durch die verfügbaren Formen der Palliativversorgung für die Patienten hilfreich und wirksam sein kann [Rabow et al. 2004; Temel et al. 2010; Zimmermann et al. 2014]. Eine frühzeitige Beratung kann auch bei asymptomatischen und relativ unbelasteten Patienten von Nutzen sein [Gaertner et al. 2011; Temel et al. 2010]. Ziele sind dabei, Patienten und ihre Angehörigen über die Möglichkeiten und Erreichbarkeit spezialisierter Palliativversorgungen zu informieren, Schwellenängste zu überwinden und bisher nicht identifizierte oder berücksichtigte Bedürfnisse in das Behandlungskonzept mit aufzunehmen [Gaertner et al. 2017; Gaertner et al. 2011; Iversen et al. 2017; Rabow et al. 2004; Smith et al. 2012; Temel et al. 2010; Zimmermann et al. 2014].

Bei Patienten mit symptomatischen Metastasen (z.B. Schmerzen, Neurologie, Frakturrisiko, Luftnot u.w.) soll entsprechend der allgemeinen palliativen

Behandlungsgrundsätze die Indikation für eine lokale Therapie (Strahlentherapie, operativer Eingriff) geprüft werden. Insbesondere in klinischen Notfallsituationen (z.B. Einflussstauung, spinale Kompression, symptomatische Hirnmetastasierung) ist das enge Zeitfenster für die Therapieeinleitung bei der interdisziplinären Entscheidungsfindung zu beachten.

Hintergrund Psychoonkologie

Für die psychoonkologische Betreuung von Patienten mit KZT sei auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ verwiesen [Leitlinienprogramm Onkologie 2014].

Die folgenden Empfehlungen orientieren sich an der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ [Leitlinienprogramm Onkologie 2017a].

Die psychosoziale Beratung und Behandlung von Patienten mit einer Tumorerkrankung sollte ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge sein und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe aller in der Onkologie beteiligten Berufsgruppen dar [Leitlinienprogramm Onkologie 2014; Weis 2007]. Die psychoonkologischen Maßnahmen sollen in das Gesamtkonzept der onkologischen Behandlung integriert werden.

Hierfür sollte der behandelnde Arzt über psychoonkologische Basiskompetenzen [Leitlinienprogramm Onkologie 2014] verfügen. Darüber hinaus ist die Integration einer psychoonkologisch geschulten Fachkraft in das Behandlungsteam wünschenswert.

Psychosoziale Hilfen beinhalten Maßnahmen zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung, des Umgangs mit fortbestehenden Funktionsstörungen und weiteren krankheits- oder behandlungsassoziierten Einschränkungen, wie auch wirtschaftlichen Schwierigkeiten und Fragen zur Rückkehr ins Erwerbsleben. Diese Hilfen richten sich an Betroffene und Angehörige und betreffen die gesamte Krankheitsphase.

Das Informationsbedürfnis von Patienten mit onkologischen Erkrankungen und ihren Angehörigen gehört zu den häufigsten und wichtigsten, jedoch unerfüllten Bedürfnissen [Kleeberg et al. 2005; Sanson-Fisher et al. 2000]. Patientenzentrierte Aufklärungsgespräche und Informationsmaterialien können sich positiv auf die Krankheitsverarbeitung, Befinden und Lebensqualität auswirken [Baile et al. 2005; de Haes et al. 2005; Fallowfield et al. 2004; Fukui et al. 2008; Keller 2012; Ong et al. 2000]. Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Wünsche, Sorgen und Bedürfnisse des Patienten erfasst und berücksichtigt werden. Wenn verfügbar, sollen unterschiedliche Therapieoptionen im Gespräch vermittelt und eingehend erklärt werden, um eine gemeinsam getragene Therapieentscheidung zu ermöglichen [Jefford et al. 2002; Massie 2004]. Es sollten Informationen bezüglich der Wirksamkeit, Prognose und möglichen Risiken sowie therapieassozierter Nebenwirkungen weitergegeben werden. Hier sollten die multidimensionalen Auswirkungen der Erkrankung auf das Leben des Patienten berücksichtigt und auf entsprechende Unterstützungsmöglichkeiten (beispielsweise die Möglichkeit, eine Zweitmeinung einzuholen,) verwiesen werden.

Die psychoonkologische Betreuung umfasst eine patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychosoziale Diagnostik sowie das frühzeitige und langfristige Angebot einer gezielten psychoonkologischen individualisierten Unterstützung bei der Bewältigung der Erkrankung, der Behandlung und der auftretenden Nebenwirkungen und Folgeprobleme [Adler et al. 2008].

Die diagnostische Abklärung sowie die Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung erwachsener Krebspatienten“ erfolgen [Leitlinienprogramm Onkologie 2014]. Dies beinhaltet, dass der Patient frühzeitig nach Diagnosestellung oder im Behandlungsverlauf über die Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden sollte.

Mit einer Häufigkeit von 20-35% treten über die gesamte Krankheitsdauer einer onkologischen Erkrankung psychische Belastungssituationen und Störungen auf, die therapiebedürftig sind. Gehäuft sind Anpassungs- und depressive Störungen [Keller et al. 2004; Massie 2004; Sharpe et al. 2004; Stark et al. 2002; Zabora et al. 2001; Zwahlen et al. 2008]. Hierbei sind starke Beeinträchtigungen im Alltag, ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium und starke körperliche Beschwerden mit einem höheren Risiko einer psychischen Störung assoziiert [Hartung et al. 2016; Movic et al. 2007; Oechsle et al. 2016; Vehling et al. 2016].

Ein großer Anteil psychischer Störungen bei onkologischen Patienten wird nicht ausreichend diagnostiziert und bleibt unzureichend therapiert, was Nachteile für die Lebensqualität und die Compliance der Betroffenen hat [Fallowfield et al. 2001; Keller et al. 2004; Newell et al. 1998; Sollner et al. 2001]. Daher sollte zur Feststellung der psychosozialen Belastungen im gesamten Krankheitsverlauf regelmäßig eine systematische Erfassung der psychosozialen Situation der Patienten erfolgen.

Neben der klinischen Beurteilung durch Ärzte und Pflegende im Rahmen der Anamneseerhebung sollten standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden, wie beispielsweise die von der Deutschen Krebsgesellschaft empfohlenen Messinstrumente [Herschbach 2010; Holland et al. 2007; NCCN 2018a; Weis et al. 2006; Whooley et al. 1997]. Der Einsatz eines psychoonkologischen Screeninginstruments sollte frühestmöglich erfolgen und in angemessenen Abständen durchgeführt werden:

- wenn klinisch indiziert oder
- bei Veränderungen des Erkrankungsstatus des Patienten, beispielsweise bei Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung [Leitlinienprogramm Onkologie 2014; NCCN 2018b].

Im Falle eines im Screening festgestellten möglichen Bedarfs an psychoonkologischer Betreuung sollte im Sinne des gestuften Vorgehens ein diagnostisches Gespräch [NCCN 2018b, {Sommerfeldt, 2007 #545}] zur weiteren Abklärung angeboten werden. Psychoonkologische Interventionen sind sowohl bei schweren psychischen Belastungen, Paarkonflikten als auch bei psychischen Störungen, insbesondere bei depressiven, Anpassungs- und Angststörungen, indiziert. Neben psychoedukativen und supportiven Interventionen, wie Entspannungsverfahren etc., werden insbesondere Elemente der Einzelpsychotherapie, Familientherapie und Paartherapie eingesetzt [Faller et al. 2013].

Hierbei ist zu beachten, dass sich das weitere Vorgehen immer am individuellen Bedarf und den Wünschen des Patienten orientiert [Northouse et al. 2010], die Angehörigen in die psychosoziale Beratung und Behandlung eingebunden werden [Leitlinienprogramm Onkologie 2014; NCCN 2018b] und psycho-onkologischen Behandlungsmaßnahmen in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.

Ein interdisziplinärer Informationsfluss sollte sichergestellt werden und durch regelmäßige Rückmeldung mit den an der onkologischen Behandlung beteiligten Berufsgruppen optimiert werden. So können möglicherweise notwendige Hilfestellungen oder Interventionen bedarfsgerecht angeboten werden [NCCN 2018b].

14.1. **Supportive Therapie**

Für supportive Therapiemaßnahmen in der Behandlung von Patienten mit KZT sei auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ verwiesen [Leitlinienprogramm Onkologie 2017a].

15. **Qualitätsindikatoren**

Qualitätsindikatoren (QI) sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [(ÄZQ) et al. 2008; Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2009][(ÄZQ) et al. 2008; Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2009][(ÄZQ) et al. 2008; Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2009][Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2009].

Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [Leitlinienprogramm Onkologie 2017b]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe „AG Qualitätsindikatoren“. Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der starken Empfehlungen der Leitlinie (Empfehlungsstärke A, „soll“) und den Ergebnissen der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach einer Präsenzsitzung und einer Telefonkonferenz dieser AG wurden 11 Qualitätsindikatoren in das finale Indikatorenset aufgenommen.

Tabelle 28: Qualitätsindikatoren

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners. Die Qualitätsindikatoren 2,3 und 11 sind nicht mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 10.2018).

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/ weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|--|
|--------------------|---------------------|--|

QI 1: Vorstellung Tumorkonferenz

| | | |
|---|---|---|
| Zähler: Anzahl Patienten, die nach Chemotherapie in einer interdisziplinären Tumorkonferenz* vorgestellt werden Nenner: Alle Patienten mit Keimzelltumor (ICD-10 C62), die nach Chemotherapie einen Residualtumor aufweisen *Teilnehmer Tumorkonferenz: Urologie, Pathologie, Radiologie, Hämatologe, Strahlentherapie, bei Bedarf: Viszeralchirurgie | Empfehlung 4.2 KZT-Patienten mit postchemotherapeutischen Residualtumoren sollen nur nach vorheriger multidisziplinärer Abstimmung sowie an Zentren mit hoher Expertise und den Voraussetzungen für multidisziplinäre chirurgische Eingriffe eine Residualtumorresektion erhalten. | EK Qualitätsziel: Möglichst häufig Therapieempfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz bei Patienten mit Residualtumor nach Chemotherapie |
|---|---|---|

QI 2: Pathologiebericht

| | | |
|---|--|---|
| Zähler: Anzahl Patienten mit sämtlichen der folgenden Angaben im pathohistologischen Befundbericht: <ul style="list-style-type: none"> - Seite - Hodengröße - max. Tumorgröße (in 3 Dimensionen) - makroskopische Merkmale des Nebenhodens, Samenstranges und der Tunica vaginalis - Tumor im Absetzungsrand (ja/nein) - histologischer Typ mit Spezifizierung individueller | Empfehlung 7.17 Der pathohistologische Befundbericht des Hodenpräparates soll folgende Aussagen beinhalten: | EG A, LoE 2a Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständige pathohistologische Befundberichte. |
|---|--|---|

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/ tere Informationen |
|---|---|---|
| <p>Komponenten und prozentualer Bestimmung gemäß WHO 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> -peritumorale venöse und/oder lymphatische Invasion (ja/nein) -Invasion der Tunica albuginea (ja/nein) -Invasion der Tunica vaginalis (ja/nein) -Invasion der Rete testis (ja/nein) -Invasion des Weichgewebe des Hilus, des Nebenhodens oder des Samenstranges (ja/nein) -Germ cell neoplasia in situ im nicht-tumorösen Parenchym (ja/nein) -pT Kategorie gemäß der TNM Klassifikation von 2017 <p>Nenner: Alle Patienten mit der Erstdiagnose Keimzelltumor (ICD-10 C62) und Ablatio Testis</p> | <p>Angabe von Seite, Größe des Hodens, maximaler Tumogröße (in 3 Dimensionen), makroskopische Merkmale des Nebenhodens, Samenstranges und der Tunica vaginalis, Tumor im Absetzungsrand (ja/nein), histologischer Typ mit Spezifizierung individueller Komponenten und prozentualer Bestimmung gemäß WHO 2016, peritumorale venöse und/oder lymphatische Invasion (ja/nein), Invasion der Tunica albuginea (ja/nein), Tunica vaginalis (ja/nein), Rete testis (ja/nein), Weichgewebe des Hilus, des Nebenhodens oder des Samenstranges (ja/nein), Germ cell neoplasia in situ im nicht-tumorösen Parenchym (ja/nein), sowie pT Kategorie gemäß der TNM Klassifikation von 2017.</p> | |

QI 3: Angebot Kryokonservierung

| | | |
|--|--|--|
| <p>Zähler: Anzahl Patienten, denen prätherapeutisch eine Kryokonservierung von Spermatozoen angeboten wurde</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit der Erstdiagnose Keimzelltumor (ICD-10 C62) und Therapie (Operation, Radio- oder Chemo-therapie)</p> | <p>Empfehlung 7.19</p> <p>Bei Verdacht auf einen KZT soll vor Therapiebeginn (vor Ablatio testis, spätestens vor einer Chemo- oder Radiotherapie) eine Kryokonservierung von Spermatozoen angeboten werden.</p> | <p>EG A, LoE 5</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig prätherapeutisches Angebot zur Kryokonservierung von Spermatozoen.</p> |
|--|--|--|

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/ weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|--|
|--------------------|---------------------|--|

QI 4: Anwendung IGCCCG-Prognosekriterien

| | | |
|--|---|---|
| Zähler: Anzahl Patienten mit Einteilung nach den Prognosekriterien der IGCCCG Nenner: Alle Patienten mit metastasiertem Keimzelltumor (ICD-10 C62, ab Stadium II) | Empfehlung 8.5 Die Einteilung der metastasierten KZT soll nach den Prognosekriterien der IGCCCG erfolgen. | EK Qualitätsziel: Möglichst häufig Einteilung nach den IGCCCG-Prognosekriterien bei Patienten mit metastasiertem Keimzelltumor. |
|--|---|---|

Anmerkung:

- IGCCG 1997

QI 5: Aktive Überwachung (Seminom)

| | | |
|---|---|--|
| Zähler: Anzahl Patienten mit aktiver Überwachung Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Seminom (ICD-O-M 9061/3) im Stadium I (pT1-4, N0, M0) | Empfehlung 9.12 Patienten mit Seminom im cSI sollen mit der Überwachungsstrategie (Aktive Überwachung) nachbeobachtet und im Falle eines Rezidivs stadiengerecht therapiert werden. | EG A, LoE 2b Qualitätsziel: Möglichst häufig aktive Überwachung zur Nachbeobachtung bei Seminompatienten im Stadium I. |
|---|---|--|

QI 6: Aktive Überwachung (Nichtseminomatöser Keimzelltumor)

| | | |
|---|--|---|
| Zähler: Anzahl Patienten mit aktiver Überwachung Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose nichtseminomatöser Keimzelltumor* im Stadium IA (pT1, N0, M0, S0) | Empfehlung 9.15 In der Niedrigrisiko - Situation soll die aktive Überwachung favorisiert werden. | EG A, LoE 2b Qualitätsziel: Möglichst häufig aktive Überwachung zur Nachbeobachtung bei nichtseminomatösem Keimzelltumor im Stadium IA. |
|---|--|---|

Anmerkung:

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/ weitere Informationen |
|---|---------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - *ICD-O-Morphologie (3. Ausgabe, 1.Revision): Nichtseminomatöser KZT: 9070/3, 9071/3, 9100/3, 9104/1, 9105/3, 9085/3, 9080/1, 9063/3, 8240/3, 9085/3, 9071/3, 8650/1, 8650/3, 8640/1, 8640/3, 8642/1, 8643/1, 8620/1, 8622/1, 8600/0, 8592/1, 8591/1, 9073/1 | | |

QI 7: Systemtherapie Stadium IIC/III und gute Prognosegruppe

| | | |
|--|--|--|
| Zähler: Anzahl Patienten mit 3 Zyklen PEB (Cisplatin, Bleomycin, Etoposid) über 5 Tage | Empfehlung 9.30 Patienten mit metastasierten KZT im Stadium IIC / III der guten Prognosegruppe gemäß IGCCCG sollen eine Polychemotherapie mit drei Zyklen PEB mit Applikation von Cisplatin und Etoposid über fünf Tage erhalten. | EG A, LoE 1b Qualitätsziel: Möglichst häufig Systemtherapie mit 3 Zyklen PEB über 5 Tage bei Patienten im Stadium IIC/III der guten Prognosegruppe. |
|--|--|--|

Anmerkung:

- Kontraindikationen für Bleomycin sind zu beachten. Für diese Patienten gelten die Empfehlung 9.34 und 9.38.
- IGCCG 1997

QI 8: Systemtherapie metastasiertes Seminom und intermediäre Prognosegruppe

| | | |
|---|---|--|
| Zähler: Anzahl Patienten mit vier Zyklen PEB (Cisplatin, Bleomycin, Etoposid) | Empfehlung 9.35 Patienten mit einem metastasierten Seminom und intermediärer Prognose sollen vier Zyklen PEB Chemotherapie erhalten. | EG A, LoE 1b Qualitätsziel: Möglichst häufig Systemtherapie mit vier Zyklen PEB bei metastasiertem Seminom und intermediärer Prognosegruppe |
|---|---|--|

Anmerkung:

- Kontraindikationen für Bleomycin sind zu beachten. Für diese Patienten gilt die Empfehlung 9.36.
- IGCCG 1997

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/ weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|--|
|--------------------|---------------------|--|

QI 9: Systemtherapie nichtseminomatöser Keimzelltumor und intermediäre Prognosegruppe

| | | |
|--|---|---|
| Zähler: Anzahl Patienten mit vier Zyklen PEB (Cisplatin, Bleomycin, Etoposid) | Empfehlung 9.39 Patienten mit einem metastasierten nichtseminomatösen KZT und intermediärer Prognose sollen vier Zyklen PEB Chemotherapie erhalten. | EG A, LoE 1b Qualitätsziel: Möglichst häufig Systemtherapie mit vier Zyklen PEB bei nichtseminomatösem Keimzelltumor und intermediärer Prognosegruppe. |
| Anmerkung: <ul style="list-style-type: none"> - Kontraindikationen für Bleomycin sind zu beachten. Für diese Patienten gilt die Empfehlung 9.40. - *ICD-O-Morphologie (3. Ausgabe, 1.Revision): Nichtseminomatöser KZT: 9070/3, 9071/3, 9100/3, 9104/1, 9105/3, 9080/3, 9084/3, 9085/3, 9080/1, 9063/3, 9084/0, 8240/3, 9085/3, 9071/3, 8650/1, 8650/3, 8640/1, 8640/3, 8642/1, 8643/1, 8620/1, 8622/1, 8600/0, 8592/1, 8591/1, 9073/1 - IGCCG 1997 | | |

QI 10: Systemtherapie nichtseminomatöser Keimzelltumor und schlechte Prognosegruppe

| | | |
|--|--|--|
| Zähler: Anzahl Patienten mit vier Zyklen PEB (Cisplatin, Bleomycin, Etoposid) | Empfehlung 9.41 Patienten mit einem metastasierten nichtseminomatösen KZT und schlechter Prognose sollen vier Zyklen PEB Chemotherapie erhalten. | EG A, LoE 1b Qualitätsziel: Möglichst häufig Systemtherapie mit vier Zyklen PEB bei nichtseminomatösem Keimzelltumor und schlechter Prognosegruppe. |
| Anmerkung: <ul style="list-style-type: none"> - Kontraindikationen für Bleomycin sind zu beachten. Für diese Patienten gilt die Empfehlung 9.42. - *ICD-O-Morphologie (3. Ausgabe, 1.Revision): Nichtseminomatöser KZT: 9070/3, 9071/3, 9100/3, 9104/1, 9105/3, 9080/3, 9084/3, 9085/3, 9080/1, 9063/3, 9084/0, 8240/3, 9085/3, 9071/3, 8650/1, 8650/3, 8640/1, 8640/3, 8642/1, 8643/1, 8620/1, 8622/1, 8600/0, 8592/1, 8591/1, 9073/1 - IGCCG 1997 | | |

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/ weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|--|
|--------------------|---------------------|--|

QI 11: Residualtumorresektion Lunge und Retroperitoneum

| | | |
|--|---|--|
| Zähler: Anzahl Patienten mit Resektion des Residualtumors Nenner: Alle Patienten mit nichtseminomatösem KZT* und abgeschlossener Chemotherapie mit S 0 (Messzeitpunkt ca. 6 Wo nach Ende Chemotherapie) u Residualtumor >1cm im Retroperitoneum und der Lunge und/oder der Lunge (axialen CT Durchmesser) | Empfehlung 9.70 Nach Abschluss der primären Chemotherapie und dem Erreichen einer Markernormalisierung eines nichtseminomatösen KZT sollen Residualtumore >1cm im Retroperitoneum und der Lunge reseziert werden. Der Umgang mit Residuen anderer Lokalisationen soll individuell entschieden werden. | EG A, LoE 1b Qualitätsziel: Möglichst häufig adäquate Resektion von Residualtumoren nichtseminomatöser Keimzelltumoren nach Chemotherapie und Normalisierung der Serummarker. |
|--|---|--|

Anmerkung:

- *ICD-O-Morphologie (3. Ausgabe, 1.Revision): Nichtseminomatöser KZT: 9070/3, 9071/3, 9100/3, 9104/1, 9105/3, 9080/3, 9084/3, 9085/3, 9080/1, 9063/3, 9084/0, 8240/3, 9085/3, 9071/3, 8650/1, 8650/3, 8640/1, 8640/3, 8642/1, 8643/1, 8620/1, 8622/1, 8600/0, 8592/1, 8591/1, 9073/1

16. Forschungslücken

Forschungslücken im Rahmen dieser Leitlinienarbeit zeigten sich vor allem in der Versorgungsforschung und bezüglich der Risikofaktoren zum Krankheitsgeschehen. Außerdem basieren die Aussagen zur schlechten Prognosegruppe auf einer limitierten Studienlage. Auch eine Überprüfung der Nachsorgeschemata durch Langzeitstudien steht noch aus.

17. Anhang

17.1. Übersicht der Prognosefaktoren zum nichtseminomatösen KZT Stadium I

| Prognostischer Faktor | Outcome | Positiver Zusammenhang | Negativer Zusammenhang |
|---|-------------------|--|---|
| Percentage of embryonal carcinoma (categorical) | Relapse Yes/No | [Williams et al. 2011], LOE 2b; OR 1.02 (95% CI 1.00-1.04) | |
| Embryonal carcinoma (present/absent) | | [Daugaard et al. 2014]; LOE 2b HR 3.00 (95% CI 2.14-4.22) | |
| Lymphovascular invasion (dichotom) | | [Daugaard et al. 2014]; LOE 2b HR 2.62 (95% CI 2.03-3.39) [Dong et al. 2013]; LOE 4 OR 5.02 (95% CI 1.17-21.62) | |
| Epididymis invasion (dichotom) | | [Howard et al. 2014]; LOE 2b OR 8.67 (95% CI 1.38 - 54.37) [Li et al. 2015]; LOE 2b OR 6.52 (95% CI 1.87-22.72) | |
| Invasion of rete testis (dichotom) | | [Daugaard et al. 2014], LOE 2b HR 1.77 (95% CI 1.13-2.76) | |
| Tunica albuginea invasion (dichotom) | | [Daugaard et al. 2014]; LOE 2b HR 1.74 (95% CI 1.37-2.23) | |
| hCG elevated (dichotom) | | [Daugaard et al. 2014]; LOE 2b HR 1.49 (95% CI 1.16-1.90) | |
| Choriocarcinoma (dichotom) | | [Daugaard et al. 2014]; LOE 2b HR 1.42 (95% CI 1.10-1.84) | |
| Yolk sac tumor (dichotom) | | [Daugaard et al. 2014], LOE 2b HR 1.25 (95% CI 1.02-1.54) [Li et al. 2015]; LOE 2b OR 3.53 (95% CI 1.07-11.62) | |
| History of cryptorchidism (dichotom) | | | [Dong et al. 2013]; LOE 4 OR 0.07 (95% CI 0.01-0.34) |

| Prognostischer Faktor | Outcome | Positiver Zusammenhang | Negativer Zusammenhang |
|--|--|--|------------------------|
| Craniocaudal nodal length (cm) (continuous) | | [Howard et al. 2014]; LOE 2b OR 1.15 (95% CI 1.01 - 1.31) | |
| Estimates for every 3-mm increase (continuous) | | [Howard et al. 2014]; LOE 2b OR 1.52 (95% CI 1.03 - 2.25) | |
| Embryonal carcinoma (dichotom) | Relapse-free survival (RFS) time from orchietomy until detection of relapse or death of GCC | [Daugaard et al. 2014], LOE 2b HR 2.73 (95% CI 1.94-3.85) [Sturgeon et al. 2011], LOE 2b HR 1.74 (95% CI 1.10-2.74) | |
| Vascular invasion (dichotom) | | [Daugaard et al. 2014]; LOE 2b HR 1.57 (95% CI 1.22-2.02) [Sturgeon et al. 2011]; LOE 2b HR 3.22 (95% CI 2.17-4.78) | |
| Rete testis invasion (dichotom) | | [Daugaard et al. 2014]; LOE 2b HR 1.30 (95% CI 1.02-1.69) | |

LOE: level of evidence, CI confidence interval, HR hazard ratio, OR odds ratio

17.2. Tabellen zur Erfassung der Nachsorge

17.2.1. Seminom Stadium I: Überwachung

| Monat | Jahr 1 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | | x | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | x | | | | | | x | | | |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 2 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | | x | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | x | | | | | | x | | | |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 3 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | x | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 4 und 5 | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 6-10 | | | | | | | | | | | |
|---|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

Abkürzungen: RR=Blutdruck, BMI=Body Mass Index, Kreat=Serumkreatinin

17.2.2. Seminom Stadium I: nach adjuvanter Carboplatin-Gabe

| Monat | Jahr 1 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|-----|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | | x | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | (x) | | | | | |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 2 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | x | | | | | | |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 3 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | | x | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 4 und 5 | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 6-10 | | | | | | | | | | | |
|---|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

Abkürzungen: RR=Blutdruck, BMI=Body Mass Index, Kreat=Serumkreatinin

17.2.3. Seminom Stadium I: nach adjuvanter Strahlentherapie

| Monat | Jahr 1 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | x | | | | | | |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 2 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | x | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 3 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 4 und 5 | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 6-10 | | | | | | | | | | | |
|---|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

Abkürzungen: RR=Blutdruck, BMI=Body Mass Index, Kreat=Serumkreatinin

17.2.4. Seminom Stadium IIA und IIB: nach Strahlentherapie

| Monat | Jahr 1 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | x | | | | | | |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 2 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | x | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 3 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 4 und 5 | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 6-10 | | | | | | | | | | | |
|---|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

Abkürzungen: RR=Blutdruck, BMI=Body Mass Index, Kreat=Serumkreatinin,

17.2.5. Seminom Stadium IIB/C-III: Gute Prognose Gruppe nach Chemotherapie (CR oder Residuen <3cm oder Residuen > 3cm aber PET-negativ)

| Monat | Jahr 1 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|----------------|---|---|---|----|----|----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | (x) | | | | | | (x) |
| CT Abdomen | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Thorax | | | | | | x ¹ | | | | | | x ¹ |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 2 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | (x) |
| CT Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| CT Thorax | | | | | | | | | | | | x ¹ |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | x | | | | | | |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 3 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 4 und 5 | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 6-10 | | | | | | | | | | | |
|---|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

Abkürzungen: RR=Blutdruck, BMI=Body Mass Index, Kreat=Serumkreatinin
¹nur bei Vorhandensein von supradiaphragmaler Erkrankung bei Präsentation

17.2.6. Nichtseminom Stadium I niedriges Risiko: Überwachung

| Monat | Jahr 1 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | x | | x | | x | | x | | x | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | x | | x | | x | | x | | x | | x | |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | x | | | | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | x | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 2 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | x | | x | | x | | x | | x | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | x | | x | | x | | x | | x | | x | |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | x | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 3 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | x | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 4 und 5 | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | x | | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | x | | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 6-10 | | | | | | | | | | | |
|---|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

Abkürzungen: RR=Blutdruck, BMI=Body Mass Index, Kreat=Serumkreatinin

17.2.7. Nichtseminom Stadium I hohes Risiko: Überwachung

| Monat | Jahr 1 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | |
| CT Thorax | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | x | | x | | | x | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 2 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | x | | x | | x | | x | | x | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | x | | x | | x | | x | | x | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | |
| CT Thorax | | | | | | | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | x | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 3 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | x | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 4 und 5 | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | x | | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 6-10 | | | | | | | | | | | |
|---|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |

Abkürzungen: RR=Blutdruck, BMI=Body Mass Index, Kreat=Serumkreatinin

17.2.8. Nichtseminom Stadium I hohes Risiko: nach adjuvanter Chemotherapie

| Monat | Jahr 1 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | x | | | | | | |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 2 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | x | | | | | | |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 3 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 4 und 5 | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 6-10 | | | | | | | | | | | |
|---|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

Abkürzungen: RR=Blutdruck, BMI=Body Mass Index, Kreat=Serumkreatinin

17.2.9. Nichtseminom Stadium II-III Gute Prognose-Gruppe: kompl. Remission nach Chemotherapie allein oder kompl. Remission nach Chemotherapie gefolgt von der Resektion von Residualtumoren

| Monat | Jahr 1 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|----------------|---|---|---|----|----|----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | (x) | | | | | | (x) |
| CT Abdomen | | | | | | x ² | | | | | | x |
| CT Thorax | | | | | | x ¹ | | | | | | x ¹ |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 2 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | x | | | x | | | x | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | x | | | | | | x |
| CT Abdomen | | | | | | | | | | | | x ² |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | x | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahr 3 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 4 und 5 | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | x | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | x | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Thorax Röntgen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall Abdomen | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

| Monat | Jahre 6-10 | | | | | | | | | | | |
|---|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamnese, klinische Untersuchung, RR, BMI | | | | | | | | | | | | x |
| Tumormarker HCG, AFP, LDH | | | | | | | | | | | | x |
| Kreat, Lipide, Testosteron, LH, FSH | | | | | | | | | | | | x |
| Ultraschall kontralateraler Hoden | | | | | | | | | | | | x |
| Erfassung Spättoxizität | | | | | | | | | | | | x |

Abkürzungen: RR=Blutdruck, BMI=Body Mass Index, Kreat=Serumkreatinin
¹nur bei Vorhandensein von supradiaphragmaler Erkrankung bei Präsentation, ²falls sich der Patient keiner retroperitonealen Resektion unterzogen hat

17.3. Muster-Fragebogen EORTC QLQ-TC26



EORTC QLQ-TC26

Patienten berichten manchmal die folgenden Symptome oder Probleme. Bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche erlebt haben. Wählen Sie bitte die Antwort aus, die am besten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:

| | Überhaupt nicht | Wenig | Mäßig | Sehr |
|---|-----------------|-------|-------|------|
| 31. Hatten Sie Haarausfall? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 32. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmacks- oder Geruchssinn? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 33. Hatten Sie Bauchschmerzen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 34. Hatten Sie Sodbrennen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 35. Hatten Sie ein Taubheitsgefühl in Ihren Fingern und Zehen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 36. Hatten Sie Hautprobleme (z.B.: Jucken, Trockenheit)? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 37. Hatten Sie blasses/kalte Finger oder Zehen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 38. Hatten Sie Hörprobleme? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 39. Waren Sie mit der medizinischen Behandlung zufrieden? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40. Waren Sie mit den Informationen, die Sie über Ihre Krankheit oder Behandlung erhalten haben, zufrieden? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 41. Fühlten Sie sich unsicher in Bezug auf die Zukunft? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 42. Waren Sie besorgt über ein mögliches Wiederauftreten der Krankheit? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 43. Hatten Sie wegen Ihrer Krankheit oder Behandlung Probleme mit Ihrer Arbeit oder Ihrer Ausbildung? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 44. Waren Sie infolge Ihrer Krankheit oder Behandlung körperlich eingeschränkt? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 45. Waren Sie besorgt, dass Ihr Familienleben gestört werden könnte? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 46. Hat es Sie beunruhigt, möglicherweise keine Kinder zeugen zu können? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 47. Können Sie über Ihre Krankheit mit Ihrer Partnerin/ Ihrem Partner oder der Person, die Ihnen am nächsten steht, sprechen? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Bitte wenden

Während der letzten Woche:

48. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Krankheit oder Behandlung weniger männlich?

Überhaupt nicht

1 2 3 4

49. Wie sehr waren Sie an Sex interessiert?

1 2 3 4

50. Wie sehr waren Sie sexuell aktiv?
(mit oder ohne Geschlechtsverkehr)

1 2 3 4

51. Können Sie mit Ihrer Partnerin/Ihrem Partner oder der Person, die Ihnen am nächsten steht, über Sexualität sprechen?

1 2 3 4

Nächste Fragen nur bei sexueller Aktivität:

52. Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten?

1 2 3 4

53. Hatten Sie Probleme mit dem Samenerguss?

1 2 3 4

54. Konnten Sie Sex genießen?

1 2 3 4

55. War Ihre sexuelle Beziehung mit Ihrer Partnerin/Ihrem Partner befriedigend?

1 2 3 4

Beantworten Sie die Frage nur, wenn Sie ein Hodenimplantat haben:

56. Sind Sie mit Ihrem Hodenimplantat zufrieden?

1 2 3 4

© Copyright 1994 EORTC Quality of Life Group. Alle Rechte vorbehalten. Version 1.0

18. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Residualtumor > 3cm nach Primärtherapie eines metastasierten Seminoms [Decoene et al. 2015] | 105 |
|--|-----|

19. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Tabelle 1: Koordination und Redaktion | 11 |
| Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | 12 |
| Tabelle 3: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder | 14 |
| Tabelle 4: Abkürzungsverzeichnis | 16 |
| Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford* (Version März 2009) | 19 |
| Tabelle 6: Evidenzgraduierung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org) | 20 |
| Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung | 21 |
| Tabelle 8: Konsensusstärke | 21 |
| Tabelle 9: WHO-Klassifikation | 31 |
| Tabelle 10: Empfohlene Untersuchungen zur primären Stadiendiagnostik | 44 |
| Tabelle 11: Prognostische Gruppeneinteilung | 49 |
| Tabelle 12: Prognostische Einteilung der metastasierenden KZT (IGCCCG 1997)* | 50 |
| Tabelle 13: Rezidivraten in Studien mit nichtseminomatösen KZT Patienten im cSI | 69 |
| Tabelle 14: Rezidivraten und Chemotherapien versus Überwachung in Studien mit nichtseminomatösen KZT Patienten im cSI | 71 |
| Tabelle 15: Rezidivraten und RLA versus Überwachung oder Chemotherapie in Studien mit nichtseminomatösen KZT Patienten im cSI | 71 |
| Tabelle 16: Rezidivraten in Studien mit nichtseminomatösen KZT Patienten im cSI vor 1992 und nach 1993 | 72 |
| Tabelle 17: PEB-Schema | 84 |
| Tabelle 18: EP-Schema | 84 |
| Tabelle 19: PEI-Schema | 85 |
| Tabelle 20: Hochdosis-PEI-Schema | 94 |
| Tabelle 21: Gruppe 1: Patienten mit lokaler Therapie im Retroperitoneum | 148 |
| Tabelle 22: Nachsorgeschema Gruppe 1: Patienten mit lokaler Therapie im Retroperitoneum | 149 |
| Tabelle 23: Gruppe 2: Patienten ohne lokale Therapie im Retroperitoneum | 150 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 24: Nachsorgeschema Gruppe 2: Patienten ohne lokale Therapie im Retroperitoneum | 151 |
| Tabelle 25: Nachsorge Gruppe 3: Patienten unter Überwachung | 152 |
| Tabelle 26: Nachsorgeschema Gruppe 3A: Seminom Stadium I unter Überwachung | 153 |
| Tabelle 27: Nachsorgeschema Gruppe 3B: NS Stadium I Niedrig-Risiko-Tumoren unter Überwachung..... | 154 |
| Tabelle 28: Qualitätsindikatoren | 173 |

20. Literatur

- (ÄZQ) Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, E Gramsch, JD Hoppe, G Jonitz, A Köhler, and al. Ollenschläger G et. Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. Dt. Ärzte-Verl. 2008.
- Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S. B., de Haes J. C., and et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology, *J Natl Cancer Inst*, 85(5):365-76.
- Abratt R.P., Reddi V.B., and Sarembock L.A. 1992. Testicular cancer and cryptorchidism, *Br J Urol*, 70(6):656-9.
- Adler N.E., and Page A.E.K. 2008. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. in Institute of Medicine Committee on Psychosocial Services to Cancer Patients/Families in a Community Setting (ed.), *Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs* (National Academies Press (US), National Academy of Sciences.: Washington (DC)).
- Adoue D., and Arlet P. 1984. Bleomycin and Raynaud's phenomenon, *Ann Intern Med*, 100(5):770.
- Adra N., Abounour R., Althouse S.K., Albany C., Hanna N.H., and Einhorn L.H. 2017. High-dose chemotherapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors: The Indiana University Experience, *J Clin Oncol*, 35(10):1096-102.
- Ahmed K.A., and Wilder R. B. 2015. Stage IIA and IIB testicular seminoma treated postorchietomy with radiation therapy versus other approaches: a population-based analysis of 241 patients, *Int Braz J Urol*, 41(1):78-85.
- Akdogan B., Divrik R. T., Tombul T., Yazici S., Tasar C., Zorlu F., and Ozen H. 2007. Bilateral testicular germ cell tumors in Turkey: increase in incidence in last decade and evaluation of risk factors in 30 patients, *J Urol*, 178(1):129-33; discussion 33.
- Al-Hader A.A., Jain A., Al-Nasrallah N., and Einhorn L.H. 2015. Metastatic malignant transformation of teratoma to primitive neuroectodermal tumor (PNET): results with PNET-based chemotherapy, *Am J Clin Oncol*, 38(4):364-6.
- Albany C., Adra N., Snavely A.C., Cary C., Masterson T.A., Foster R.S., Kesler K., Ulbright T.M., Cheng L., Chovanec M., Taza F., Ku K., Brames M.J., Hanna N.H., and Einhorn L.H. 2018. Multidisciplinary clinic approach improves overall survival outcomes of patients with metastatic germ-cell tumors, *Ann Oncol*, 29(2):341-46.
- Albers P. 2004. Resection of retroperitoneal residual tumor after chemotherapy for testicular cancer indication and surgical techniques, *Crit Rev Oncol Hematol*, 50(1):79-85.
- Albers P., Albrecht W., Algaba F., Bokemeyer C., Cohn-Cedermark G., Fizazi K., Horwich A., Laguna M.P., Nicolai N., and Oldenburg J. 2015. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update., *Eur. Urol.*, 68:1054-68.
- Albers P., Albrecht W., Algaba F., Bokemeyer C., Cohn-Cedermark G., Fizazi K., Horwich A., Laguna MP., Nicola i N., and Oldenburg J. 2017. EAU Guideline on testicular cancer, *European Association of Urology* 2017.
- Albers P., Ganz A., Hannig E., Miersch W.D., and Muller S.C. 2000. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers, *J Urol*, 164(2):381-4.
- Albers P., Siener R., Kliesch S., Weissbach L., Krege S., Sparwasser C., Schulze H., Heidenreich A., de Riese W., Loy V., Bierhoff E., Wittekind C., Fimmers R., Hartmann M., and German Testicular Cancer Study Group. 2003. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial, *J Clin Oncol*, 21(8):1505-12.
- Albers P., Siener R., Krege S., Schmelz H.U., Dieckmann K.P., Heidenreich A., Kwasny P., Pechoel M., Lehmann J., Kliesch S., Kohrmann K.U., Fimmers R., Weissbach L., Loy V., Wittekind C., and Hartmann M. 2008. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 26(18):2966-72.
- Albers P., Ulbright T.M., Albers J., Miller G.A., Orazi A., Crabtree W.N., Baniel J., Reister T., Sidner R.A., Foster R.S., and Donohue J.P. 1996. Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumors, *J Urol*, 155(2):579-86.
- Alberta-Health-Services. 2016. Cancer guidelines: Testicular germ cell tumours, *CancerControl Alberta*, Clinical practice guideline; no. GU-001, Version 7 (Provincial Genitourinary Tumour Team).
- Alberti K.G. , Zimmet P., and Shaw J. 2005. The metabolic syndrome--a new worldwide definition, *Lancet*, 366(9491):1059-62.

- Andrade R.S., Kesler K.A., Wilson J.L., Brooks J.A., Reichwage B.D., Rieger K.M., Einhorn L.H., and Brown J.W. 2004. Short- and long-term outcomes after large pulmonary resection for germ cell tumors after bleomycin-combination chemotherapy, *Ann Thorac Surg*, 78(4):1224-8; discussion 28-9.
- Andre F., Fizazi K., Culine S., Droz J., Taupin P., Lhomme C., Terrier-Lacombe M., and Theodore C. 2000. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients, *Eur J Cancer*, 36(11):1389-94.
- Andreassen K.E., Grotmol T., Cvancarova M.S., Johannessen T.B., and Fossa S.D. 2011. Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: A population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007), *Int J Cancer*, 129(12):2867-74.
- Aparicio J., Maroto P., del Muro X.G., Guma J., Sanchez-Munoz A., Margeli M., Domenech M., Bastus R., Fernandez A., Lopez-Brea M., Terrassa J., Meana A., del Prado P.M., Sastre J., Satrustegui J.J., Girones R., Robert L., and Germa J.R. 2011. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study, *J Clin Oncol*, 29(35):4677-81.
- Arai E., Nakagawa T., Wakai-Ushijima S., Fujimoto H., and Kanai Y. 2012a. DNA methyltransferase 3B expression is associated with poor outcome of stage I testicular seminoma, *Histopathology*, 60(6b):E12-8.
- Arai Y., Kaiho Y., Yamada S., Saito H., Mitsuzuka K., Yamashita S., Namiki S., Nakagawa H., Ishidoya S., and Ito A. 2012b. Extraperitoneal laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for nonseminomatous testicular germ-cell tumor: surgical and oncological outcomes, *Int Urol Nephrol*, 44(5):1389-95.
- Argirovic D.J. 2005. Germ cell testicular tumors in clinical stage A and normal values of serum tumor mark-ers post-orchiectomy: the experience in the management of 300 consecutive patients, *J buon*, 10(2):195-200.
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). 2009. Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>.
- Assi T., Rassy M., Nassereddine H., Sader-Ghorra C., Abadjanian G., Ghosn M., and Kattan J. 2015. Distribution of testicular tumors in Lebanon: a single institution overview, *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(8):3443-6.
- AWMF. 2012. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien. Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (Zugriff am 10.10.2016).
- Bagrodia A., Lee B.H., Lee W., Cha E.K., Sfakianos J.P., Iyer G., Pietzak E.J., Gao S.P., Zabor E.C., Ostrovnaya I., Kaffenberger S.D., Syed A., Arcila M.E., Chaganti R.S., Kundra R., Eng J., Hreiki J., Vacic V., Arora K., Oschwald D.M., Berger M.F., Bajorin D.F., Bains M.S., Schultz N., Reuter V.E., Sheinfeld J., Bosl G.J., Al-Ahmadie H.A., Solit D.B., and Feldman D.R. 2016. Genetic determinants of cisplatin resistance in patients with advanced germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 34(33):4000-07.
- Baile W.F., and Aaron J. 2005. Patient-physician communication in oncology: past, present, and future, *Curr Opin Oncol*, 17(4):331-5.
- Bajorin D.F., Sarosdy M.F., Pfister D.G., Mazumdar M., Motzer R.J., Scher H.I., Geller N.L., Fair W.R., Herr H., Sogani P., Sheinfeld J., Russo P., Vlamis V., Carey R., Vogelzang N.J., Crawford E.D., and Bosl G.J. 1993. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study, *J Clin Oncol*, 11(4):598-606.
- Balk E.M., Earley A., Avendano E.A., and Raman G. 2016. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: a systematic review, *Ann Intern Med*, 164(3):164-75.
- Bamberg M., Schmidberger H., and Meisner C. 1999a. Radiotherapy for stage I, IIA/B testicular seminoma, *Int J Cancer*, 83:823-27.
- Bamberg M., Schmidberger H., Meisner C., Classen J., Souchon R., Weinknecht S., Schorcht J., Walter F., Engenhart-Cabillic R., Schulz U., Born H., and Flink M. 1999b. Radiotherapy for stages I and IIA/B testicular seminoma, *Int J Cancer*, 83(6):823-7.
- Bamias A., Aravantinos G., Kastriotis I., Alivizatos G., Anastasiou I., Christodoulou C., Gyftaki R., Kalofonos H.P., and Dimopoulos M.A. 2011. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): a risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group, *Urol Oncol*, 29(2):189-93.
- Banerji J.S., Odem-Davis K., Wolff E.M., Nichols C.R., and Porter C.R. 2016. Patterns of care and survival outcomes for malignant sex cord stromal testicular cancer: results from the national cancer data base., *J Urol*, 196(4):1117-22.
- Bang A.K., Petersen J.H., Petersen P.M., Andersson A.M., Daugaard G., and Jørgensen N. 2009. Testosterone production is better preserved after 16 than 20 Gray irradiation treatment against testicular carcinoma in situ cells., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75(3):672-76.
- Baniel J., Foster R.S., Rowland R.G., Bihrl R., and Donohue J.P. 1995. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection, *J Urol*, 153(3 Pt 2):976-80.

- Banks K., Tuazon E., Berhane K., Koh C.J., De Filippo R.E., Chang A., Kim S. S., Daneshmand S., Davis-Dao C., Lewinger J.P., Bernstein L., and Cortessis V.K. 2012. Cryptorchidism and testicular germ cell tumors: comprehensive meta-analysis reveals that association between these conditions diminished over time and is modified by clinical characteristics, *Front Endocrinol (Lausanne)*, 3:182.
- Batata M.A., Chu F.C., Hilaris B.S., Whitmore W.F., and Golbey R.B. 1982. Testicular cancer in cryptorchids., *Cancer*, 49(5):1023-30.
- Bauer C.A., and Brozoski T.J. 2005. Cochlear structure and function after round window application of ototoxins, *Hear Res*, 201(1-2):121-31.
- Beck S.D., Foster R.S., Bihrlie R., Donohue J.P., and Einhorn L.H. 2007. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor?, *Cancer*, 110(6):1235-40.
- Beck S.D., Foster R.S., Bihrlie R., Einhorn L.H., and Donohue J.P. 2005. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection, *J Clin Oncol*, 23(25):6149-56.
- Behnia M., Foster R., Einhorn L.H., Donohue J., and Nichols C.R. 2000. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer. the Indiana University experience, *Eur J Cancer*, 36(4):472-5.
- Behre H.M., Kliesch S., Schadel F., and Nieschlag E. 1995. Clinical relevance of scrotal and transrectal ultrasonography in andrological patients, *Int J Androl*, 18 Suppl 227-31.
- Bennett W.M., Pastore L., and Houghton D.C. 1980. Fatal pulmonary bleomycin toxicity in cisplatin-induced acute renal failure, *Cancer Treat Rep*, 64(8-9):921-4.
- Bentzen S.M., Constine L.S., Deasy J.O., Eisbruch A., Jackson A., Marks L.B., Ten Haken R.K., and Yorke E.D. 2010. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(3 Suppl):S3-9.
- Berger L. A., Bokemeyer C., Lorch A., Henrich M., Kopp H. G., Gauler T. C., Beyer J., de Wit M., Mayer F., Boehlke I., Oing C., Honecker F., and Oechsle K. 2014. 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*, 140(7):1211-20.
- Bernardi D., Salvioni R., Vaccher E., Repetto L., Piersantelli N., Marini B., Talamini R., and Tirelli U. 1995. Testicular germ cell tumors and human immunodeficiency virus infection: a report of 26 cases. Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors, *J Clin Oncol*, 13(11):2705-11.
- Berney D.M., Looijenga L., Idrees M., Oosterhuis J.W., Rajpert-De Meyts E., Ulbright T.M., and Skakkebaek N.E. 2016. Germ Cell Neoplasia In Situ (GCNIS). Evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy., *Histopathology*, 69(1):7-10.
- Berretta M., Caraglia M., Martellotta F., Zappavigna S., Lombardi A., Fierro C., Atripaldi L., Muto T., Valente D., De Paoli P., Tirelli U., and Di Francia R. 2016. Drug-drug interactions based on pharmacogenetic profile between highly active antiretroviral therapy and antiblastic chemotherapy in cancer patients with HIV infection, *Front Pharmacol*, 7:71.
- Bertz J., Buttmann-Schweiger N., and Kraywinkel K. 2017. Epidemiologie bösartiger Hodentumoren in Deutschland, *Der Onkologe*, 23:90-96.
- Besse B., Grunenwald D., Flechon A., Caty A., Chevreau C., Culine S., Theodore C., and Fizazi K. 2009. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137(2):448-52.
- Beyer J., Albers P., Altena R., Aparicio J., Bokemeyer C., Busch J., Cathomas R., Cavallin-Stahl E., Clarke N. W., Classen J., Cohn-Cedermark G., Dahl A.A., Daugaard G., De Giorgi U., De Santis M., De Wit M., De Wit R., Dieckmann K.P., Fenner M., Fizazi K., Flechon A., Fossa S.D., Germa Lluch J.R., Gietema J.A., Gillessen S., Giwercman A., Hartmann J.T., Heidenreich A., Henrich M., Honecker F., Horwich A., Huddart R.A., Kliesch S., Kollmannsberger C., Krege S., Laguna M.P., Looijenga L.H., Lorch A., Lotz J.P., Mayer F., Necchi A., Nicolai N., Nuver J., Oechsle K., Oldenburg J., Oosterhuis J.W., Powles T., Rajpert-De Meyts E., Rick O., Rosti G., Salvioni R., Schrader M., Schweyer S., Sedlmayer F., Sohaib A., Souchon R., Tandstad T., Winter C., and Wittekind C. 2013. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer, *Ann Oncol*, 24(4):878-88.
- Beyer J., and Bokemeyer C. 2004. [Chemotherapy for germ cell cancer], *Urologe A*, 43(12):1507-13.
- Beyer J., Stenning S., Gerl A., Fossa S., and Siegert W. 2002. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis, *Ann Oncol*, 13(4):599-605.
- Bilici A., Ozturk T., Turkmen E., Odabas H., Cihan S., Selcukbiricik F., Erdogan B., Urakci Z., Kandemir N., Bayoglu I. V., Demirci U., Duran A.O., Sendur M.A., Yavuzer D., Harputluoglu H., Kavgaci H., and

- Gumus M. 2015. Treatment preferences in stage IA and IB testicular seminoma: multicenter study of Anatolian Society of Medical Oncology, *World J Urol*, 33(10):1613-22.
- Bohlen D., Borner M., Sonntag R.W., Fey M.F., and Studer U.E. 1999. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors, *J Urol*, 161(4):1148-52.
- Bokemeyer C., Berger C.C., Hartmann J.T., Kollmannsberger C., Schmoll H.J., Kuczyk M.A., and Kanz L. 1998. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer, *Br J Cancer*, 77(8):1355-62.
- Bokemeyer C., Beyer J., Metzner B., Ruther U., Harstrick A., Weissbach L., Kohrmann U., Verbeek W., and Schmoll H.J. 1996a. Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer, *Ann Oncol*, 7(1):31-4.
- Bokemeyer C., Droz J. P., Horwitz A., Gerl A., Fossa S.D., Beyer J., Pont J., Schmoll H.J., Kanz L., Einhorn L., Nichols C.R., and Hartmann J.T. 2001. Extranodal seminoma: an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome, *Cancer*, 91(7):1394-401.
- Bokemeyer C., Gerl A., Schoffski P., Harstrick A., Niederle N., Beyer J., Casper J., Schmoll H.J., and Kanz L. 1999a. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer, *J Clin Oncol*, 17(2):512-6.
- Bokemeyer C., Kohrmann O., Tischler J., Weissbach L., Rath U., Haupt A., Schoffski P., Harstrick A., and Schmoll H.J. 1996b. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with 'good-risk' metastatic non-seminomatous germ cell tumors, *Ann Oncol*, 7(10):1015-21.
- Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Meisner C., Harstrick A., Beyer J., Metzner B., Hartmann J. T., Schmoll H. J., Einhorn L., Kanz L., and Nichols C. 1999b. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis, *J Clin Oncol*, 17(11):3450-6.
- Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Stenning S., Hartmann J.T., Horwitz A., Clemm C., Gerl A., Meisner C., Ruckerl C.P., Schmoll H.J., Kanz L., and Oliver T. 2004. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials, *Br J Cancer*, 91(4):683-7.
- Bokemeyer C., Nichols C.R., Droz J.P., Schmoll H.J., Horwitz A., Gerl A., Fossa S.D., Beyer J., Pont J., Kanz L., Einhorn L., and Hartmann J.T. 2002. Extranodal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis, *J Clin Oncol*, 20(7):1864-73.
- Bokemeyer C., Nowak P., Haupt A., Metzner B., Kohne H., Hartmann J.T., Kanz L., and Schmoll H.J. 1997. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer, *J Clin Oncol*, 15(4):1449-54.
- Bokemeyer C., Oechsle K., Honecker F., Mayer F., Hartmann J. T., Waller C. F., Bohlke I., Kollmannsberger C., and German Testicular Cancer Study Group. 2008. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group, *Ann Oncol*, 19(3):448-53.
- Bokemeyer C., and Schmoll H. J. 1995. Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies, *J Clin Oncol*, 13(1):283-92.
- Bokemeyer C., Schmoll H.J., Natt F., Knoche M., Beyer J., and Souchon R. 1994. Preliminary results of a phase I/II trial of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer, *J Cancer Res Clin Oncol*, 120(12):754-7.
- Boormans J.L., Mayor de Castro J., Marconi L., Yuan Y., Laguna Pes M.P., Bokemeyer C., Nicolai N., Algaba F., Oldenburg J., and Albers P. 2017. 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*, 73:394-405.
- Borski A.A. 1973. Proceedings: Diagnosis, staging, and natural history of testicular tumors, *Cancer*, 32(5):1202-5.
- Bozzini G., Picozzi S., Gadda F., Colombo R., Decobelli O., Palou J., Colpi G., and Carmignani L. 2013. Long-term follow-up using testicle-sparing surgery for Leydig cell tumor, *Clin Genitourin Cancer*, 11(3):321-4.
- Brabrand S., Fosså S.D., Cvancarova M., Axcrona U., and Lehne G. 2012. Probability of metachronous testicular cancer in patients with biopsy-proven intratubular germ cell neoplasia depends on first-time treatment of germ cell cancer., *J Clin Oncol*, 30(32):4004-10.
- Bray F., Richiardi L., Ekbom A., Pukkala E., Cuninkova M., and Moller H. 2006. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: Continuing increases in incidence and declines in mortality., *Int J Cancer*, 118(12):3099-111.
- Bremmer F., Behnkes C.L., Schildhaus H.U., Gaisa N.T., Reis H., Jarry H., Radzun H.J., Stroebel P., and Schweyer S. 2017. The role of beta-catenin mutation and SOX9 expression in sex cord-stromal tumours of the testis, *Virchows Arch*, 470(4):421-28.

- Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., and Wittekind C. . 2017. TNM Classification of Malignant Tumours. ed. 8 Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2017.
- Broun E.R., Nichols C.R., Tricot G., Loehrer P.J., Williams S.D., and Einhorn L.H. 1991. High dose carboplatin/VP-16 plus ifosfamide with autologous bone marrow support in the treatment of refractory germ cell tumors, *Bone Marrow Transplant*, 7(1):53-6.
- Brydoy M., Oldenburg J., Klepp O., Bremnes R.M., Wist E. A., Wentzel-Larsen T., Hauge E.R., Dahl O., and Fossa S.D. 2009. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors, *J Natl Cancer Inst*, 101(24):1682-95.
- Bueno A.T.P., Capelasso V.L., Pacheco R.L., Latorraca C.O.C., Castria T.B., Pachito D.V., and Riera R. 2017. What do Cochrane systematic reviews say about the clinical effectiveness of screening and diagnostic tests for cancer?, *Sao Paulo Med J*, 135(4):401-10.
- Bundesarbeitsgemeinschaft. 2013. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation. Arbeitshilfe für die Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Krebskrankung, *Deutscher Ärzte-Verlag*, <https://www.bar-frankfurt.de/fileadmin/dateiliste/publikationen/arbeitshilfen/downloads/AH.Krebs.pdf>.
- Busch F.M., Sayegh E.S., and Cheneault O.W., Jr. 1965. Some uses of lymphangiography in the management of testicular tumors *J Urol*, 93(4):490-5.
- Busch J., Magheli A., Erber B., Friedersdorff F., Hoffmann I., Kempkensteffen C., Weikert S., Miller K., Schrader M., and Hinz S. 2012. Laparoscopic and open postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced testicular cancer--a single center analysis, *BMC Urol*, 1215.
- Cagini L., Nicholson A.G., Horwitz A., Goldstraw P., and Pastorino U. 1998. Thoracic metastasectomy for germ cell tumours: long term survival and prognostic factors, *Ann Oncol*, 9(11):1185-91.
- Calabro F., Albers P., Bokemeyer C., Martin C., Einhorn L.H., Horwitz A., Krege S., Schmoll H.J., Sternberg C.N., and Daugaard G. 2012. The contemporary role of chemotherapy for advanced testis cancer: a systematic review of the literature, *Eur Urol*, 61(6):1212-21.
- Calestropat J.P., Sanchez-Salas R., Cathelineau X., Rozet F., Galiano M., Smyth G., Kasraeian A., Barret E., and Vallancien G. 2009. Postchemotherapy laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in nonseminomatous germ-cell tumor, *J Endourol*, 23(4):645-50.
- Callaghan R.C., Allebeck P., Akre O., McGlynn K.A., and Sidorchuk A. 2017. Cannabis Use and Incidence of Testicular Cancer: A 42-Year Follow-up of Swedish Men between 1970 and 2011, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 26(11):1644-52.
- Campobasso D., Ferretti S., and Frattini A. 2017. Synchronous bilateral testis cancer: clinical and oncological management, *Contemp Oncol (Pozn)*, 21(1):70-76.
- Capitanio U., Jeldres C., Perrotte P., Isbarn H., Crepel M., Cloutier V., Baillargeon-Gagne S., Shariat S. F., Duclos A., Arjane P., Widmer H., Saad F., Montorsi F., and Karakiewicz P.I. 2009. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors, *Urology*, 74(2):373-7.
- Carriere P., Baade P., and Fritsch L. 2007. Population based incidence and age distribution of spermatocytic seminoma, *J Urol*, 178(1):125-8.
- Carver B. S., Serio A. M., Bajorin D., Motzer R. J., Stasi J., Bosl G. J., Vickers A. J., and Sheinfeld J. 2007a. Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 25(35):5603-8.
- Carver B. S., Shayegan B., Eggner S., Stasi J., Motzer R. J., Bosl G. J., and Sheinfeld J. 2007b. Incidence of metastatic nonseminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection, *J Clin Oncol*, 25(28):4365-9.
- Carver B.S., Shayegan B., Serio A., Motzer R.J., Bosl G.J., and Sheinfeld J. 2007c. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma, *J Clin Oncol*, 25(9):1033-7.
- Cary C., Jacob J. M., Albany C., Masterson T. A., Hanna N. H., Einhorn L. H., and Foster R. S. 2018. 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*, 16(2):e307-e13.
- Cary C., Pedrosa J.A., Jacob J., Beck S.D., Rice K.R., Einhorn L.H., and Foster R.S. 2015. Outcomes of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection following high-dose chemotherapy with stem cell transplantation, *Cancer*, 121(24):4369-75.
- Cathomas R., Hartmann M., Krege S., Souchon R., Lorch A., Mayer F., De Santis M., and Gillessen S. 2011. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular germ cell cancer patients, *Onkologie*, 34(1-2):59-64.
- Cathomas R., Helbling D., Stenner F., Rothermundt C., Rentsch C., Shahin O., Seifert H. H., Zaugg K., Lorch A., Mayer F., Beyer J., De Santis M., and Gillessen S. 2010. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular cancer patients: a joint effort, *Swiss Med Wkly*, 140(25-26):356-69.

- Cathomas R., Klingbiel D., Geldart T.R., Mead G.M., Ellis S., Wheater M., Simmonds P., Nagaraj N., von Moos R., and Fehr M. 2014. Relevant risk of carboplatin underdosing in cancer patients with normal renal function using estimated GFR: lessons from a stage I seminoma cohort, *Ann Oncol*, 25(8):1591-7.
- Cella D.F., Tulsky D.S., Gray G., Sarafian B., Linn E., Bonomi A., Silberman M., Yellen S.B., Winicour P., Brannon J., Eckberg K., Lloyd S., Purl S., Blendowski C., Goodman M., Barnicle M., Stewart I., McHale M., Bonomi P., Kaplan E., Taylor IV S., Thomas C.R. Jr., and Harris J. 1993. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure, *J Clin Oncol*, 11(3):570-9.
- Chan E., Wayne C., Nasr A., and Resource. FRCSC for Canadian Association of Pediatric Surgeon Evidence-Based. 2014. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review., *Pediatr Surg Int*, 30(1):87-97.
- Chau C., Cathomas R., Wheater M., Klingbiel D., Fehr M., Bennett J., Markham H., Lee C., Crabb S.J., and Geldart T. 2015. Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumour: results from a 17-year UK experience, *Ann Oncol*, 26(9):1865-70.
- Cheville J.C., Sebo T.J., Lager D.J., Bostwick D.G., and Farrow G.M. 1998. Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors, *Am J Surg Pathol*, 22(11):1361-7.
- Chevreau C., Mazerolles C., and Soulie M. 2004. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion., *Eur Urol*, 46:209-14.
- Christensen T. B., Daugaard G., Geertsen P.F., and von der Maase H. 1998. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis., *Ann Oncol*, 9:657-60.
- Chung P., Daugaard G., Tyldesley S., Atenafu E.G., Panzarella T., Kollmannsberger C., and Warde P. 2015. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance, *Cancer Med*, 4(1):155-60.
- Classen J., Dieckmann K., Bamberg M., Souchon R., Kliesch S., Kuehn M., and Loy V. 2003a. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group, *Br J Cancer*, 88(6):828-31.
- Classen J., Dieckmann K.P., Bamberg M., Souchon R., Kliesch S., Kuehn M., Loy V., and Group. German Testicular Cancer Study. 2003b. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group., *Br J Cancer*, 88:28-31.
- Classen J., Schmidberger H., Meisner C., Souchon R., Sautter-Bihl L., Sauer R., Weinknecht S., Kohrmann K. U., and Bamberg M. 2003c. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial, *J Clin Oncol*, 21(6):1101-6.
- Classen J., Schmidberger H., Meisner C., Winkler C., Dunst J., Souchon R., Weissbach L., Budach V., Alberti W., and Bamberg M. 2004. Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG), *Br J Cancer*, 90(12):2305-11.
- Collette L., Sylvester R.J., Stenning S.P., Fossa S.D., Mead G.M., de Wit R., de Mulder P.H., Neymark N., Lallemand E., and Kaye S.B. 1999. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, *J Natl Cancer Inst*, 91(10):839-46.
- Conkey D.S., Howard G.C., Grigor K.M., McLaren D.B., and Kerr G.R. 2005. Testicular sex cord-stromal tumours: the Edinburgh experience 1988-2002, and a review of the literature, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 17(5):322-7.
- Coogan C.L., Foster R.S., Simmons G.R., Tognoni P.G., Roth B.J., and Donohue J.P. 1998. Bilateral testicular tumors: management and outcome in 21 patients, *Cancer*, 83(3):547-52.
- Cook M.B., Akre O., Forman D., Madigan M.P., Richiardi L., and McGlynn K.A. 2010. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the son, *Int. J. Epidemiol.*, 39:1605-16.
- Cost N.G., Caldwell B.T., Adibi M., Raj G.V., Sagalowsky A.I., and Margulis V. 2016. Do Referral Patterns in Adolescents and Young Adults with Testicular Cancer Impact Oncologic Outcomes?, *J Adolesc Young Adult Oncol*, 5(3):248-53.
- Coursey Moreno C., Small W.C., Camacho J.C., Master V., Kokabi N., Lewis M., Hartman M., and Mittal P.K. 2015. Testicular tumors: what radiologists need to know--differential diagnosis, staging, and management, *Radiographics*, 35(2):400-15.
- Culine S., Kerbrat P., Kramar A., Theodore C., Chevreau C., Geoffrois L., Bui N. B., Peny J., Caty A., Delva R., Biron P., Fizazi K., Bouzy J., Droz J. P., and Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Center. 2007. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic

- nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP), *Ann Oncol*, 18(5):917-24.
- Culine S., Theodore C., Terrier-Lacombe M.J., and Droz J.P. 1996. Primary chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchietomy, *J Urol*, 155(4):1296-8.
- Cullen M., Steven N., Billingham L., Gaunt C., Hastings M., Simmonds P., Stuart N., Rea D., Bower M., Fernando I., Huddart R., Collins S., Stanley A., and Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours Trial Group. 2005. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas, *N Engl J Med*, 353(10):988-98.
- Cullen M.H., Stenning S.P., Parkinson M.C., Fossa S.D., Kaye S.B., Horwich A.H., Harland S.J., Williams M.V., and Jakes R. 1996. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report, *J Clin Oncol*, 14(4):1106-13.
- Cummins S., Yau T., Huddart R., Dearnaley D., and Horwich A. 2010. Surveillance in stage I seminoma patients: a long-term assessment, *Eur Urol*, 57(4):673-8.
- Daneshmand S., Albers P., Fossa S.D., Heidenreich A., Kollmannsberger C., Krege S., Nichols C., Oldenburg J., and Wood L. 2012. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer, *Eur Urol*, 62(5):867-76.
- Daugaard G., Gundgaard M. G., Mortensen M. S., Agerbaek M., Holm N. V., Rorth M., von der Maase H., Christensen I. J., and Lauritsen J. 2014. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort, *J Clin Oncol*, 32(34):3817-23.
- Daugaard G., Skoneczna I., Aass N., De Wit R., De Santis M., Dumez H., Marreaud S., Collette L., Lluch J.R., Bokemeyer C., and Schmoll H.J. 2011. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974), *Ann Oncol*, 22(5):1054-61.
- Davis B.E., Herr H.W., Fair W.R., and Bosl G.J. 1994. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchietomy, *J Urol*, 152(1):111-3; discussion 14.
- De Giorgi U., Rosti G., Aieta M., Testore F., Burattini L., Fornarini G., Naglieri E., Lo Re G., Zumaglini F., and Marangolo M. 2006. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor, *Eur Urol*, 50(5):1032-8; discussion 38-9.
- De Giorgi U., Rosti G., Papiani G., Aieta M., Fochessati F., Paoluzzi L., Valduga F., and Marangolo M. 2004. Weekly gemcitabine, paclitaxel, oxaliplatin combination chemotherapy in patients with Cisplatin-refractory germ cell tumor: preliminary experience, *Am J Clin Oncol*, 27(5):457-60.
- de Haas E.C., Altena R., Boezen H.M., Zwart N., Smit A.J., Bakker S.J., van Roon A.M., Postma A., Wolffenbuttel B.H., Hoekstra H.J., van Leeuwen F.E., Sleijfer D.T., and Gietema J.A. 2013. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer, *Ann Oncol*, 24(3):749-55.
- de Haes H., and Teunissen S. 2005. Communication in palliative care: a review of recent literature, *Curr Opin Oncol*, 17(4):345-50.
- De Latour B., Fadel E., Mercier O., Mussot S., Fabre D., Fizazi K., and Darteville P. 2012. Surgical outcomes in patients with primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumours and elevated post-chemotherapy serum tumour markers, *Eur J Cardiothorac Surg*, 42(1):66-71; discussion 71.
- De Santis M., Becherer A., Bokemeyer C., Stoiber F., Oechsle K., Sellner F., Lang A., Kletter K., Dohmen B.M., Dittrich C., and Pont J. 2004. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial, *J Clin Oncol*, 22(6):1034-9.
- de Souza K.W., dos Reis P.E., Gomes I.P., and de Carvalho E.C. 2011. [Prevention strategies for testicular and penile cancer: an integrative review], *Rev Esc Enferm USP*, 45(1):277-82.
- de Wit R. 2007. Refining the optimal chemotherapy regimen in good prognosis germ cell cancer: interpretation of the current body of knowledge, *J Clin Oncol*, 25(28):4346-9.
- de Wit R., Roberts J.T., Wilkinson P.M., de Mulder P.H., Mead G.M., Fossa S.D., Cook P., de Prijck L., Stenning S., and Collette L. 2001. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council, *J Clin Oncol*, 19(6):1629-40.
- de Wit R., Skoneczna I., Daugaard G., De Santis M., Garin A., Aass N., Witjes A.J., Albers P., White J.D., Germa-Lluch J.R., Marreaud S., and Collette L. 2012. Randomized phase III study comparing

- paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: intergroup study EORTC 30983, *J Clin Oncol*, 30(8):792-9.
- de Wit R., Stoter G., Kaye S.B., Sleijfer D.T., Jones W.G., ten Bokkel Huinink W.W., Rea L.A., Collette L., and Sylvester R. 1997. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group, *J Clin Oncol*, 15(5):1837-43.
- de Wit R., Stoter G., Sleijfer D.T., Neijt J. P., ten Bokkel Huinink W.W., de Prijck L., Collette L., and Sylvester R. 1998. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer, *Br J Cancer*, 78(6):828-32.
- Dechaphunkul A., Sakdejayont S., Sathitruangsak C., and Sunpaweravong P. 2016. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with primary mediastinal germ cell tumors: 10-Years' experience at a single institution with a bleomycin-containing regimen, *Oncol Res Treat*, 39(11):688-94.
- Decoene J., Winter C., and Albers P. 2015. False-positive fluorodeoxyglucose positron emission tomography results after chemotherapy in patients with metastatic seminoma, *Urol Oncol*, 33(1):23.e15-23.e21.
- Detti B., Livi L., Scoccianti S., Gacci M., Lapini A., Cai T., Meattini I., Mileo A.M., Iannalffi A., Bruni A., and Biti G. 2009. Management of stage II testicular seminoma over a period of 40 years, *Urol Oncol*, 27(5):534-8.
- Detti B., Scoccianti S., Villari D., Cipressi S., Sardaro A., Simontacchi G., Livi L., Gacci M., Cai T., Greto D., Desideri I., and Biti G. 2011. Management of stage I testicular seminoma over a period of 49 years, *Onkologie*, 34(10):510-4.
- DGGG, DGU, and DGRM. 2017. Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/082. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0821_S2k_Fertilitaetserhaltung-bei-onkologischen-Therapien_2017-12.pdf (Zugriff am 12.12.2017), DKG Eigenverlag.
- Di Tonno F., Tavolini I.M., Belmonte P., Bertoldin R., Cossaro E., Curti P., D'Inca G., Fandella A., Guaitoli P., Guazzieri S., and Mazzariol C. 2009. Lessons from 52 patients with Leydig cell tumor of the testis: the GUONE (North-Eastern Uro-Oncological Group, Italy) experience, *Urol Int*, 82(2):152-7.
- Dieckmann K. P. 2015. Contralateral biopsies in patients with testicular germ-cell tumour-nuisance or new sense?, *Ann Oncol*, 26(4):620-1.
- Dieckmann K. P., Anheuser P., Schmidt S., Soyka-Hundt B., Pichlmeier U., Schriefer P., Matthies C., Hartmann M., and Ruf C. G. 2015. Testicular prostheses in patients with testicular cancer - acceptance rate and patient satisfaction, *BMC Urol*, 15(16):16.
- Dieckmann K. P., Wilken S., Loy V., Matthies C., Kleinschmidt K., Bedke J., Martinschek A., Souchon R., Pichlmeier U., and Kliesch S. 2013a. Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: a survey of the German Testicular Cancer Study Group, *Ann Oncol*, 24(5):1332-7.
- Dieckmann K.P. 2014. Nichtgerminale Hodentumoren. in H. Rübben (ed.), *Uroonkologie* (Springer: Berlin).
- Dieckmann K.P., Albers P., Classen J., De Wit M., Pichlmeier U., Rick O., Mullerleile U., and Kuczyk M. 2005. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases, *J Urol*, 173(3):824-9.
- Dieckmann K.P., Anheuser P., Sattler F., Von Kügelgen T., Matthies C., and Ruf C.G. 2013b. Sequential bilateral testicular tumours presenting with intervals of 20 years and more, *BMC Urol*, 13(1):71.
- Dieckmann K.P., Dralle-Filiz I., Matthies C., Heinzelbecker J., Bedke J., Ellinger J., Anheuser P., Souchon R., and Pichlmeier U. 2016. Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level, *J Cancer Res Clin Oncol*, 142(7):1599-607.
- Dieckmann K.P., Hartmann J.T., Classen J., Lutte R., Diederichs M., and Pichlmeier U. 2008. Tallness is associated with risk of testicular cancer: evidence for the nutrition hypothesis, *Br J Cancer*, 99(9):1517-21.
- Dieckmann K.P., Kulejewski M., Pichlmeier U., and Loy V. 2007. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy, *Eur Urol*, 51(1):175-83; discussion 83-5.
- Dieckmann K.P., Lauke H., Michl U., Winter E., and Loy V. 2002. Testicular germ cell cancer despite previous local radiotherapy to the testis., *Eur Urol*, 41(6):643-49.
- Dieckmann K.P., and Loy V. 1993. Paternity of a patient with testicular seminoma and contralateral testicular intraepithelial neoplasia, *Int J Androl*, 16:143-46.

- Dieckmann K.P., and Loy V. 1994. Epidermoid cyst of the testis: a review of clinical and histogenetic considerations, *Br J Urol*, 73(4):436-41.
- Dieckmann K.P., and Loy V. 1995. Intratesticular effects of cisplatin-based chemotherapy, *Eur Urol*, 28(1):25-30.
- Dieckmann K.P., and Pichlmeier U. 2004. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors, *World J Urol*, 22(1):2-14.
- Dieckmann K.P., Radtke A., Spiekermann M., Balks T., Matthies C., Becker P., Ruf C., Oing C., Oechsle K., Bokemeyer C., Hammel J., Melchior S., Wosniok W., and Belge G. 2017. Serum levels of microRNA miR-371a-3p: a sensitive and specific new biomarker for germ cell tumours, *Eur Urol*, 71(2):213-20.
- Dieckmann K.P., and Skakkebaek N.E. 1999. Carcinoma in situ of the testis: A review of biological and clinical features., *Int J Cancer*, 83:815-22.
- DIMDI. Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (ICD-O). Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): 3. Auflage. Erste Revision., 2013.
- DIMDI. 2017. Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikationen der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, *Deutscher Ärzte-Verlag*, 1. Auflage (ICD-10-GM 2017).
- Diminutto A., Basso U., Maruzzo M., Morelli F., De Giorgi U., Perin A., Fraccon A.P., Lo Re G., Rizzi A., Sava T., Fornarini G., Valcamonica F., Zustovich F., Massari F., Zanardi E., Roma A., Zattoni F., and Zagone V. 2016. Adjuvant Carboplatin Treatment in 115 Patients With Stage I Seminoma: Retrospective Multicenter Survey, *Clin Genitourin Cancer*, 14(2):e161-9.
- Djaladat H., Burner E., Parikh P.M., Beroukhim Kay D., and Hays K. 2014. The association between testis cancer and semen abnormalities before orchietomy: A Systematic Review, *J Adolesc Young Adult Oncol*, 3(4):153-59.
- Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C., Jones T.H., and Kliesch S. 2018. EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus, *J Reproduktionsmed Endokrinol Online*, 15(2):71-88.
- Domont J., Massard C., Patrikidou A., Bossi A., de Crevoisier R., Rose M., Wibault P., and Fizazi K. 2013. A risk-adapted strategy of radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma, *Urol Oncol*, 31(5):697-705.
- Donadio A.C., Motzer R.J., Bajorin D.F., Kantoff P.W., Sheinfeld J., Houldsworth J., Chaganti R.S., and Bosl G.J. 2003. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation, *J Clin Oncol*, 21(23):4285-91.
- Dong P., Liu Z. W., Li X. D., Li Y. H., Yao K., Wu S., Qin Z. K., Han H., and Zhou F. J. 2013. Risk factors for relapse in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell tumors, *Med Oncol*, 30(1):494.
- Donohue J.P., Roth L.M., Zachary J.M., Rowland R.G., Einhorn L.H., and Williams S.G. 1982. Cytoreductive surgery for metastatic testis cancer: tissue analysis of retroperitoneal masses after chemotherapy, *J Urol*, 127(6):1111-4.
- Doyle D.M., and Einhorn L.H. 2008. Delayed effects of whole brain radiotherapy in germ cell tumor patients with central nervous system metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(5):1361-4.
- Droz J.P., Kramar A., Biron P., Pico J.L., Kerbrat P., Peny J., Cure H., Chevreau C., Theodore C., Bouzy J., and Culine S. 2007. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial, *Eur Urol*, 51(3):739-46; discussion 47-8.
- EAU. 2018a. EAU Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology.
- EAU. 2018b. EAU Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology.
- Eberhard J., Stahl O., Cwikiel M., Cavallin-Stahl E., Giwercman Y., Salmonson E.C., and Giwercman A. 2008. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients, *Eur J Endocrinol*, 158(4):561-70.
- Eble J. N. 1994. Spermatocytic seminoma, *Hum Pathol*, 25(10):1035-42.
- Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., and Sesterhenn I.A. 2004. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs - WHO histological classification of testis tumours, *IARC Press Lyon*218:12.
- Eggerer S.E., Carver B.S., Loeb S., Kondagunta G.V., Bosl G.J., and Sheinfeld J. 2007a. Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors, *Cancer*, 109(3):528-35.
- Eggerer S.E., Carver B.S., Sharp D.S., Motzer R.J., Bosl G.J., and Sheinfeld J. 2007b. Incidence of disease outside modified retroperitoneal lymph node dissection templates in clinical stage I or IIA nonseminomatous germ cell testicular cancer, *J Urol*, 177(3):937-42; discussion 42-3.
- Ehrlich Y., Brames M.J., Beck S.D., Foster R.S., and Einhorn L.H. 2010. 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*, 28(4):531-6.

- Einhorn L. H., Williams S. D., Chamness A., Brames M. J., Perkins S. M., and Abonour R. 2007. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors, *N Engl J Med*, 357(4):340-8.
- Einhorn L.H., and Donohue J. 1977. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer, *Ann Intern Med*, 87(3):293-8.
- Einhorn L.H., Stender M.J., and Williams S.D. 1999. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 17(2):509-11.
- El Mesbahi O., Terrier-Lacombe M.J., Reibischung C., Theodore C., Vanel D., and Fizazi K. 2007. Chemotherapy in patients with teratoma with malignant transformation, *Eur Urol*, 51(5):1306-11; discussion 11-2.
- El Sanharawi I., Correas J. M., Glas L., Ferlicot S., Izard V., Ducot B., Bellin M. F., Benoit G., and Rocher L. 2016. Non-palpable incidentally found testicular tumors: Differentiation between benign, malignant, and burned-out tumors using dynamic contrast-enhanced MRI, *Eur J Radiol*, 85(11):2072-82.
- Ellis J.H., Bies J.R., Kopecky K.K., Klatte E.C., Rowland R.G., and Donohue J.P. 1984. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma, *J Comput Assist Tomogr*, 8(4):709-19.
- ESMO. 2010. Schmoll, H.J., Jordan, K., Huddart, R., Pes, M.P., Horwich, A., Fizazi, K., Kataja, V. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 21 Suppl 5v140-6.
- ESMO. 2013. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. J. Oldenburg, S. D. Fossa, J. Nuver, A. Heidenreich, H. J. Schmoll, C. Bokemeyer, A. Horwich, J. Beyer and V. Kataja, *Ann Oncol*, 24 Suppl 6: vi125-32.
- ESMO. 2018. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 29(8):1658-86.
- Faller H., Schuler M., Richard M., Heckl U., Weis J., and Kuffner R. 2013. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis, *J Clin Oncol*, 31(6):782-93.
- Fallowfield L., and Jenkins V. 2004. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine, *Lancet*, 363(9405):312-9.
- Fallowfield L., Ratcliffe D., Jenkins V., and Saul J. 2001. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer, *Br J Cancer*, 84(8):1011-5.
- Fan G., Zhang L., Yi L., Jiang Z.Q., Ke Y., Wang X.S., Xiong Y.Y., Han W.Q., Zhou X., Liu C., and Yu X. 2015. Comparative effectiveness of risk-adapted surveillance vs retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: a retrospective follow-up study of 81 patients, *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(8):3267-72.
- Featherstone J.M., Fernando H.S., Theaker J.M., Simmonds P.D., Hayes M.C., and Mead G.M. 2009. Sex cord stromal testicular tumors: a clinical series--uniformly stage I disease, *J Urol*, 181(5):2090-6; discussion 96.
- Feldman D.R., Ardeshir-Rouhani-Fard S., Monahan P., Sesso H.D., Fung C., Williams A.M., Hamilton R.J., Vaughn D.J., Beard C.J., Cook R., Zaid M.A., Lipshultz S.E., Einhorn L.H., Oeffinger K.C., Travis L.B., and Fossa S.D. 2018. Predicting cardiovascular disease among testicular cancer survivors after modern cisplatin-based chemotherapy: application of the Framingham Risk Score, *Clin Genitourin Cancer*, 16(4):e761-e69.
- Feldman D.R., Lorch A., Kramar A., Albany C., Einhorn L.H., Giannatempo P., Necchi A., Flechon A., Boyle H., Chung P., Huddart R.A., Bokemeyer C., Tryakin A., Sava T., Winquist E.W., De Giorgi U., Aparicio J., Sweeney C.J., Cohn Cedermark G., Beyer J., and Powles T. 2016. Brain metastases in patients with germ cell tumors: prognostic factors and treatment options-an analysis from the global germ cell cancer group, *J Clin Oncol*, 34(4):345-51.
- Feldman D.R., Turkula S., Ginsberg M.S., Ishill N., Patil S., Carousso M., Bosl G.J., and Motzer R.J. 2010. Phase II trial of sunitinib in patients with relapsed or refractory germ cell tumors, *Invest New Drugs*, 28(4):523-8.
- Feuer E.J., Sheinfeld J., and Bosl G.J. 1999. Does size matter? Association between number of patients treated and patient outcome in metastatic testicular cancer, *J Natl Cancer Inst*, 91(10):816-8.
- Fischer S., Tandstad T., Wheater M., Porfiri E., Flechon A., Aparicio J., Klingbiel D., Skrbinc B., Basso U., Shamash J., Lorch A., Dieckmann K. P., Cohn-Cedermark G., Stahl O., Chau C., Arriola E., Marti K., Hutton P., Laguerre B., Maroto P., Beyer J., and Gillessen S. 2017. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma, *J Clin Oncol*, 35(2):194-200.
- Fizazi K., Amato R. J., Beuzeboc P., Petit N., Bouhour D., Thiss A., Reibischung C., Chevreau C., Logothetis C.J., and Droz J. P. 2001a. Germ cell tumors in patients infected by the human immunodeficiency virus, *Cancer*, 92(6):1460-7.
- Fizazi K., Culine S., and Chen I. 2004a. Oxaliplatin in non-seminomatous germ-cell tumors, *Ann Oncol*, 15(8):1295.

- Fizazi K., Culine S., Kramar A., Amato R.J., Bouzy J., Chen I., Droz J.P., and Logothetis C.J. 2004b. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 22(19):3868-76.
- Fizazi K., Delva R., Caty A., Chevreau C., Kerbrat P., Rolland F., Priou F., Geoffrois L., Rixe O., Beuzeboc P., Malhaire J.P., Culine S., Aubelle M.S., and Laplanche A. 2014a. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study, *Eur Urol*, 65(2):381-6.
- Fizazi K., Oldenburg J., Dunant A., Chen I., Salvioni R., Hartmann J.T., De Santis M., Daugaard G., Flechon A., de Giorgi U., Tjulandin S., Schmoll H.J., Bouzy J., Fossa S.D., and Fromont G. 2008. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study, *Ann Oncol*, 19(2):259-64.
- Fizazi K., Pagliaro L., Laplanche A., Flechon A., Mardiak J., Geoffrois L., Kerbrat P., Chevreau C., Delva R., Rolland F., Theodore C., Roubaud G., Gravis G., Eymard J. C., Malhaire J. P., Linassier C., Habibian M., Martin A. L., Journeau F., Reckova M., Logothetis C., and Culine S. 2014b. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial, *Lancet Oncol*, 15(13):1442-50.
- Fizazi K., Tjulandin S., Salvioni R., Germa-Lluch J.R., Bouzy J., Ragan D., Bokemeyer C., Gerl A., Flechon A., de Bono J.S., Stenning S., Horwich A., Pont J., Albers P., De Giorgi U., Bower M., Bulanov A., Pizzocaro G., Aparicio J., Nichols C.R., Theodore C., Hartmann J.T., Schmoll H.J., Kaye S.B., Culine S., Droz J.P., and Mahe C. 2001b. 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*, 19(10):2647-57.
- Flechon A., Tavernier E., Boyle H., Meeus P., Rivoire M., and Droz J. P. 2010. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour, *BJU Int*, 106(6):779-85.
- Floyd C., Ayala A.G., Logothetis C.J., and Silva E.G. 1988. Spermatocytic seminoma with associated sarcoma of the testis, *Cancer*, 61(2):409-14.
- Fossa S.D., Aass N., Harvei S., and Tretli S. 2004. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours, *Br J Cancer*, 90(3):607-12.
- Fossa S.D., Aass N., Heilo A., Daugaard G., Skakkebaek N.E., Stenwig A.E., Nesland J.M., Looijenga L.H., and Oosterhuis J.W. 2003a. Testicular carcinoma in situ in patients with extragonadal germ-cell tumours: the clinical role of pretreatment biopsy., *Ann Oncol*, 14(9):1412-18.
- Fossa S.D., de Wit R., Roberts J.T., Wilkinson P.M., de Mulder P.H., Mead G.M., Cook P., de Prijck L., Stenning S., Aaronson N.K., Bottomley A., and Collette L. 2003b. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20), *J Clin Oncol*, 21(6):14(9):1412-8.
- Fossa S.D., Gilbert E., Dores G.M., Chen J., McGlynn K.A., Schonfeld S., Storm H., Hall P., Holowaty E., Andersen A., Joensuu H., Andersson M., Kaijser M., Gospodarowicz M., Cohen R., Pukkala E., and Travis L.B. 2007. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer, *J Natl Cancer Inst*, 99(7):533-44.
- Fossa S.D., Mead G.M., Cullen M., de Wit R., Bodrogi I., van Groeningen C.J., De Mulder P.H., Stenning S., Lallemand E., De Prijck L., and Collette L. 1998. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom, *J Clin Oncol*, 16(2):716-24.
- Fossa S.D., Stenning S.P., Gerl A., Horwich A., Clark P.I., Wilkinson P.M., Jones W.G., Williams M.V., Oliver R.T., Newlands E.S., Mead G.M., Cullen M.H., Kaye S.B., Rustin G.J., and Cook P.A. 1999. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours, *Br J Cancer*, 80(9):1392-9.
- Froehner M., Aikele P., Beuthien-Baumann B., Kittner T., Oehlschlaeger S., and Wirth M. P. 2007. Magnetic resonance imaging of bone metastases in patients with nonseminomatous germ cell tumors, *Urol Oncol*, 25(3):201-6.
- Fukui S., Ogawa K., Ohtsuka M., and Fukui N. 2008. A randomized study assessing the efficacy of communication skill training on patients' psychologic distress and coping: nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer, *Cancer*, 113(6):1462-70.
- Fung C., Fossa S.D., Milano M.T., Oldenburg J., and Travis L.B. 2013. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study, *J Clin Oncol*, 31(30):3807-14.
- G-BA. 2016. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Leistungen zur medizinischen Rehabilitation (Rehabilitations-Richtlinie), veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 03.08.2018 B3.

- Gaertner J., Siemens W., Meerpohl J.J., Antes G., Meffert C., Xander C., Stock S., Mueller D., Schwarzer G., and Becker G. 2017. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 357j2925.
- Gaertner J., Wolf J., Hallek M., Glossmann J.P., and Voltz R. 2011. Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy--a disease specific approach, *Support Care Cancer*, 19(7):1037-43.
- Gamulin M., Grgic M., and Bisof V. 2011. Side effects of adjuvant radiotherapy in men with testicular seminoma stage I, *Arh Hig Rada Toksikol*, 62(3):235-41.
- Ganjoo K.N., Foster R.S., Michael H., Donohue J.P., and Einhorn L.H. 2001. Germ cell tumor associated primitive neuroectodermal tumors, *J Urol*, 165(5):1514-6.
- Garcia-del-Muro X., Maroto P., Guma J., Sastre J., Lopez Brea M., Arranz J.A., Lainez N., Soto de Prado D., Aparicio J., Piulats J.M., Perez X., and Germa-Lluch J.R. 2008. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study, *J Clin Oncol*, 26(33):5416-21.
- Geldart T.R., Gale J., McKendrick J., Kirby J., and Mead G. 2006. Late relapse of metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer: surgery is needed for cure, *BJU Int*, 98(2):353-8.
- Geldart T.R., Simmonds P.D., and Mead G.M. 2002. Orchidectomy after chemotherapy for patients with metastatic testicular germ cell cancer, *BJU Int*, 90(4):451-5.
- Gerl A., Clemm C., Lamerz R., Mann K., and Wilmanns W. 1993. Prognostic implications of tumour marker analysis in non-seminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease, *Eur J Cancer*, 29a(7):961-5.
- Germa-Lluch J.R., Garcia del Muro X., Maroto P., Paz-Ares L., Arranz J.A., Guma J., Alba E., Sastre J., Aparicio J., Fernandez A., Barnadas A., Terrassa J., Saenz A., Almenar D., Lopez-Brea M., Climent M.A., Sanchez M.A., Lasso de la Vega R., Berenguer G., and Perez X. 2002. 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*, 42(6):553-62; discussion 62-3.
- Ghazarian A.A., Trabert B., Devesa S.S., and McGlynn K.A. 2015. Recent trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States, *Andrology*, 3(1):13-8.
- Ghazarian A.A., Trabert B., Graubard B.I., Schwartz S.M., Altekruse S.F., and McGlynn K.A. 2015. Incidence of testicular germ cell tumors among US men by census region., *Cancer*, 121(23):4181-89.
- Giannarini G., Dieckmann K. P., Albers P., Heidenreich A., and Pizzocaro G. 2010. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature, *Eur Urol*, 57(5):780-90.
- Giannatempo P., Greco T., Mariani L., Nicolai N., Tana S., Fare E., Raggi D., Piva L., Catanzaro M., Biasoni D., Torelli T., Stagni S., Avuzzi B., Maffezzini M., Landoni G., De Braud F., Gianni A. M., Sonpavde G., Salvioni R., and Necchi A. 2015. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes, *Ann Oncol*, 26(4):657-68.
- Giannatempo P., Pond G. R., Sonpavde G., Albany C., Loriot Y., Sweeney C. J., Salvioni R., Colecchia M., Nicolai N., Raggi D., Rice K. R., Flack C. K., El Mouallem N. R., Feldman H., Fizazi K., Einhorn L. H., Foster R. S., Necchi A., and Cary C. 2016. Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation: An International Collaboration, *J Urol*, 196(1):95-100.
- Gierke C.L., King B.F., Bostwick D.G., Choyke P.L., and Hattery R.R. 1994. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: appearance at sonography, *AJR Am J Roentgenol*, 163(2):373-5.
- Giglio M., Medica M., De Rose A.F., Germinale F., Ravetti J.L., and Carmignani G. 2003. Testicular sertoli cell tumours and relative sub-types. Analysis of clinical and prognostic features, *Urol Int*, 70(3):205-10.
- Gilbert E.S., Curtis R.E., Hauptmann M., Kleinerman R.A., Lynch C.F., Stovall M., Smith S.A., Weathers R., Andersson M., Dores G.M., Fraumeni J.F., Jr., Fossa S.D., Hall P., Hodgson D.C., Holowaty E.J., Joensuu H., Johannessen T.B., Langmark F., Kaijser M., Pukkala E., Rajaraman P., Storm H.H., Vaalavirta L., van den Belt-Dusebout A.W., Aleman B.M., Travis L.B., Morton L.M., and van Leeuwen F.E. 2017. Stomach cancer following hodgkin lymphoma, testicular cancer and cervical cancer: a pooled analysis of three international studies with a focus on radiation effects, *Radiat Res*, 187(2):186-95.
- Gilligan T.D., Seidenfeld J., Basch E.M., Einhorn L.H., Fancher T., Smith D.C., Stephenson A.J., Vaughn D.J., Cosby R., and Hayes D.F. 2010. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 28(20):3388-404.
- Girones R., Aparicio J., Roure P., Germa-Lluch J. R., Garcia Del Muro X., Vazquez-Estevez S., Saenz A., Sastre J., Arranz Aria J., Gallardo E., Gonzalez-Billalabeitia E., Sanchez-Hernandez A., Terrasa J., Hernandez A., Santander C., Cillan E., Sagastibelza N., Almenar-Cubells D., Lopez Brea M.,

- Maroto J. P., and Spanish Germ Cell Cancer Group. 2014. Synchronous versus metachronous brain metastasis from testicular germ cell tumors (TGCT): an analysis from the Spanish Germ Cell Cancer Group data base, *Clin Transl Oncol*, 16(11):959-65.
- Giwercman A., Grindsted J., Hansen B., Jensen O.M., and Skakkebaek N.E. 1987. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study., *Urol*, 138(5):1214-6.
- Giwercman A., von der Maase H., Rorth M., and Skakkebaek N.E. 1994. Current concepts of radiation treatment of carcinoma in situ of the testis., *World J Urol*, 12(3):125-30.
- Gizzi M., Oberic L., Massard C., Poterie A., Le Teuff G., Loriot Y., Albiges L., Baciarello G., Michels J., Bossi A., Blanchard P., Escudier B., and Fizazi K. 2016. Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatin-based chemotherapy for germ cell tumours, *Eur J Cancer*, 69:151-57.
- Glaser S.M., Vargo J.A., Balasubramani G.K., and Beriwal S. 2016. Stage II testicular seminoma: patterns of care and survival by treatment strategy, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 28(8):513-21.
- Goedert J.J., Cote T.R., Virgo P., Scoppa S.M., Kingma D.W., Gail M.H., Jaffe E.S., and Biggar R.J. 1998. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders, *Lancet*, 351(9119):1833-9.
- Goedert J.J., Purdue M.P., McNeel T.S., McGlynn K.A., and Engels E.A. 2007. Risk of germ cell tumors among men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(6):1266-9.
- Greene M.H., Mai P.L., Loud J.T., Pathak A., Peters J.A., Mirabello L., McMaster M.L., Rosenberg P., and Stewart D.R. 2015. Familial testicular germ cell tumors (FTGCT) - overview of a multidisciplinary etiologic study, *Andrology*, 3(1):47-58.
- Grimison P.S., Stockler M.R., Thomson D.B., Olver I.N., Harvey V.J., Gebski V.J., Lewis C.R., Levi J.A., Boyer M.J., Gurney H., Craft P., Boland A.L., Simes R.J., and Toner G.C. 2010. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial, *J Natl Cancer Inst*, 102(16):1253-62.
- Groll R.J., Warde P., and Jewett M.A. 2007. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance, *Crit Rev Oncol Hematol*, 64(3):182-97.
- Gurney J., Shaw C., Stanley J., Signal V., and Sarfati D. 2015. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis, *BMC Cancer*, 15:897.
- Guyatt G. H., Oxman A. D., Vist G. E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., and Schunemann H. J. 2008. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations, *BMJ*, 336(7650):924-6.
- Guyatt G., Oxman A. D., Sultan S., Brozek J., Glasziou P., Alonso-Coello P., Atkins D., Kunz R., Montori V., Jaeschke R., Rind D., Dahm P., Akl E. A., Meerpohl J., Vist G., Berliner E., Norris S., Falck-Ytter Y., and Schunemann H. J. 2013. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes, *J Clin Epidemiol*, 66(2):151-7.
- Habuchi T., Kamoto T., Hara I., Kawai K., Nakao M., Nonomura N., Kobayashi T., Ogawa O., Kamidono S., Akaza H., Okuyama A., Kato T., and Miki T. 2003. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers, *Cancer*, 98(8):1635-42.
- Hallemeier C.L., Choo R., Davis B.J., Leibovich B.C., Costello B.A., and Pisansky T.M. 2014. Excellent long-term disease control with modern radiotherapy techniques for stage I testicular seminoma--the Mayo Clinic experience, *Urol Oncol*, 32(1):24.e1-6.
- Hallemeier C.L., Pisansky T.M., Davis B.J., and Choo R. 2013. Long-term outcomes of radiotherapy for stage II testicular seminoma--the Mayo Clinic experience, *Urol Oncol*, 31(8):1832-8.
- Hardt A., Krell J., Wilson P.D., Harding V., Chowdhury S., Mazhar D., Berney D., Stebbing J., and Shamash J. 2014. Brain metastases associated with germ cell tumors may be treated with chemotherapy alone, *Cancer*, 120(11):1639-46.
- Harland S.J., Cook P.A., Fossa S.D., Horwich A., Parkinson M.C., Roberts J.T., and Stenning S.P. 1993. Risk factors for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with testicular cancer. An interim report, *Eur Urol*, 23(1):115-8; discussion 19.
- Hartmann J.T., Albrecht C., Schmoll H.J., Kuczyk M.A., Kollmannsberger C., and Bokemeyer C. 1999. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer, *Br J Cancer*, 80(5-6):801-7.
- Hartmann J.T., Candelaria M., Kuczyk M.A., Schmoll H.J., and Bokemeyer C. 1997. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours, *Eur J Cancer*, 33(6):843-7.
- Hartmann J.T., Fossa S.D., Nichols C.R., Droz J.P., Horwich A., Gerl A., Beyer J., Pont J., Fizazi K., Hecker H., Kanz L., Einhorn L., and Bokemeyer C. 2001. Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors, *J. Natl. Cancer Inst.*, 93(22):1733-38.
- Hartmann J.T., Nichols C.R., Droz J.P., Horwich A., Gerl A., Fossa S.D., Beyer J., Pont J., Fizazi K., Einhorn L., Kanz L., and Bokemeyer C. 2000. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors, *J Natl Cancer Inst*, 92(1):54-61.

- Hartmann M., Krege S., Souchon R., De Santis M., Gillessen S., and Cathomas R. 2011. [Follow-up of testicular germ cell cancer patients: interdisciplinary evidence-based recommendations], *Urologe A*, 50(7):830-5.
- Hartung T.J., Mehner A., Friedrich M., Hartmann M., Vehling S., Bokemeyer C., and Oechsle K. 2016. Age-related variation and predictors of long-term quality of life in germ cell tumor survivors, *Urol Oncol*, 34(2):60.e1-6.
- Hatakeyama S., Kyan A., Yamamoto H., Okamoto A., Sugiyama N., Suzuki Y., Yoneyama T., Hashimoto Y., Koie T., Yamada S., Saito H., Arai Y., Fukuda M., and Ohshima C. 2010. Core 2 N-acetylglucosaminyltransferase-1 expression induces aggressive potential of testicular germ cell tumor, *Int J Cancer*, 127(5):1052-9.
- Haugnes H.S., Aass N., Fossa S.D., Dahl O., Brydoy M., Aasebo U., Wilsgaard T., and Bremnes R.M. 2009. Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer, *J Clin Oncol*, 27(17):2779-86.
- Haugnes H.S., Aass N., Fossa S.D., Dahl O., Klepp O., Wist E.A., Svartberg J., Wilsgaard T., and Bremnes R.M. 2007. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer, *Ann Oncol*, 18(2):241-8.
- Haugnes H.S., Bosl G.J., Boer H., Gietema J.A., Brydoy M., Oldenburg J., Dahl A.A., Bremnes R.M., and Fossa S.D. 2012. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up, *J Clin Oncol*, 30(30):3752-63.
- Haugnes H.S., Oldenburg J., and Bremnes R.M. 2015. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors, *Urol Oncol*, 33(9):399-406.
- Haugnes H.S., Solhaug O., Stenberg J., Hjelle L.V., and Bremnes R.M. 2014. Seminoma patients treated at a minor oncological department during 1986-2010: treatment and outcome, *Anticancer Res*, 34(8):4253-60.
- Hauptmann M., Borge Johannessen T., Gilbert E.S., Stovall M., van Leeuwen F.E., Rajaraman P., Smith S.A., Weathers R.E., Aleman B.M., Andersson M., Curtis R.E., Dores G.M., Fraumeni J.F., Jr., Hall P., Holowaty E.J., Joensuu H., Kaijser M., Kleinerman R.A., Langmark F., Lynch C. F., Pukkala E., Storm H.H., Vaalavirta L., van den Belt-Dusebout A.W., Morton L.M., Fossa S.D., and Travis L.B. 2016. Increased pancreatic cancer risk following radiotherapy for testicular cancer, *Br J Cancer*, 115(7):901-8.
- Hauptmann M., Fossa S.D., Stovall M., van Leeuwen F.E., Johannessen T.B., Rajaraman P., Gilbert E.S., Smith S.A., Weathers R.E., Aleman B.M., Andersson M., Curtis R.E., Dores G.M., Fraumeni J.F., Hall P., Holowaty E.J., Joensuu H., Kaijser M., Kleinerman R.A., Langmark F., Lynch C.F., Pukkala E., Storm H.H., Vaalavirta L., van den Belt-Dusebout A.W., Travis L.B., and Morton L.M. 2015. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer, *Br J Cancer*, 112(1):44-51.
- Heidegger I., Porres D., Veek N., Heidenreich A., and Pfister D. 2017. Predictive factors for developing venous thrombosis during cisplatin-based chemotherapy in testicular cancer, *Urol Int*, 99(1):104-09.
- Heidenreich A., Albers P., Hartmann M., Kliesch S., Kohrmann K. U., Krege S., Lossin P., and Weissbach L. 2003. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group, *J Urol*, 169(5):1710-4.
- Heidenreich A., Haidl F., Paffenholz P., Pape C., Neumann U., and Pfister D. 2017. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours, *Ann Oncol*, 28(2):362-67.
- Heidenreich A., Ohlmann C., Hegele A., and Beyer J. 2005. Repeat retroperitoneal lymphadenectomy in advanced testicular cancer, *Eur Urol*, 47(1):64-71.
- Heidenreich A., Pfister D., Witthuhn R., Thuer D., and Albers P. 2009. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection, *Eur Urol*, 55(1):217-24.
- Heidenreich A., Schenkmann N. S., Sesterhenn I. A., Mostofi F. K., McCarthy W. F., Heidenreich B., and Moul J. W. 1997a. Immunohistochemical expression of Ki-67 to predict lymph node involvement in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors, *J Urol*, 158(2):620-5.
- Heidenreich A., Vorreuther R., Neubauer S., Zumbe J., and Engelmann U.H. 1997b. Paternity in patients with bilateral testicular germ cell tumors., *Eur Urol*, 31(2):246-8.
- Heidenreich A., Weissbach L., Holtl W., Albers P., Kliesch S., Kohrmann K. U., and Dieckmann KP. 2001. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis, *J Urol*, 166(6):2161-5.
- Helleberg M., Gerstoft J., Afzal S., Kronborg G., Larsen C. S., Pedersen C., Bojesen S. E., Nordestgaard B. G., and Obel N. 2014. Risk of cancer among HIV-infected individuals compared to the background population: impact of smoking and HIV, *Aids*, 28(10):1499-508.
- Hemminki K., Liu H., and Sundquist J. 2010. Second cancers after testicular cancer diagnosed after 1980 in Sweden, *Ann Oncol*, 21(7):1546-51.

- Hendry W.F., Norman A.R., Dearnaley D.P., Fisher C., Nicholls J., Huddart R.A., and Horwich A. 2002. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses, *Cancer*, 94(6):1668-76.
- Henley J.D., Young R.H., and Ulbright T.M. 2002. Malignant Sertoli cell tumors of the testis: a study of 13 examples of a neoplasm frequently misinterpreted as seminoma, *Am J Surg Pathol*, 26(5):541-50.
- Hentrich M., Weber N., Bergsdorf T., Liedl B., Hartenstein R., and Gerl A. 2005. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: Twenty-five year experience in Munich., *Acta Oncol*, 44(6):529-36.
- Hentrich M.U., Brack N.G., Schmid P., Schuster T., Clemm C., and Hartenstein R.C. 1996. Testicular germ cell tumors in patients with human immunodeficiency virus infection, *Cancer*, 77(10):2109-16.
- Herrinton L.J., Brox T., Greenland S., Finkle W. D., Cattolica E., and Shoor S. 2003. Regarding: a cohort study of systemic and local complications following implantation of testicular prostheses, *Ann Epidemiol*, 13(1):73-7.
- Herschbach P. 2010. Screeningverfahren in der Psychoonkologie. Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten. Eine Empfehlung der PSO für die psychoonkologische Behandlungspraxis, *Deutsche Krebsgesellschaft: Berlin*.
- Hitchins R.N., Philip P.A., Wignall B., Newlands E.S., Begent R.H., Rustin G.J., and Bagshawe K.D. 1988. Bone disease in testicular and extragonadal germ cell tumours, *Br J Cancer*, 58(6):793-6.
- Hoei-Hansen C.E., Rajpert-De Meyts E., Daugaard G., and Skakkebaek N.E. 2005. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review., *Ann Oncol*, 16(6):863-8.
- Hofmockel G. , Gruss A., and Theiss M. 1996. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection, *Urol Int*, 57(1):38-42.
- Holland J.C. , and Bultz B.D. 2007. The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign, *J Natl Compr Canc Netw*, 5(1):3-7.
- Holzner B., Efficace F., Basso U., Johnson C.D., Aaronson N.K., Arraras J.I., Smith A.B., Chow E., Oberguggenberger A.S., Bottomley A., Steiner H., Incrocci L., and Giesinger J.M. 2013. Cross-cultural development of an EORTC questionnaire to assess health-related quality of life in patients with testicular cancer: the EORTC QLQ-TC26, *Qual Life Res*, 22(2):369-78.
- Horne M.J., and Adeniran A.J. 2011. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis, *Arch Pathol Lab Med*, 135(10):1363-7.
- Horwich A., Fossa S. D., Huddart R., Dearnaley D.P., Stenning S., Aresu M., Bliss J. M., and Hall E. 2014. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma, *Br J of Cancer*, 110(1):256-63.
- Horwich A., Norman A., Fisher C., Hendry W.F., Nicholls J., and Dearnaley D.P. 1994. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis, *J Urol*, 151(1):72-7; discussion 77-8.
- Horwich A., Sleijfer D.T., Fossa S.D., Kaye S.B., Oliver R.T., Cullen M.H., Mead G.M., de Wit R., de Mulder P.H., Dearnaley D.P., Cook P.A., Sylvester R.J., and Stenning S.P. 1997. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial, *J Clin Oncol*, 15(5):1844-52.
- Hoskin P., Dilly S., Easton D., Horwich A., Hendry W., and Peckham M. J. 1986. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchectomy and surveillance: implications for adjuvant chemotherapy, *J Clin Oncol*, 4(7):1031-6.
- Houlgate A., De La Taille A., Fournier R., Goluboff E.T. , Camporo P., and Houdelette P. 1999. Paternity in a patient with seminoma and carcinoma in situ in a solitary testis treated by partial orchidectomy., *BJU Int*, 84(4):374-5.
- Howard R., Gilbert E., Lynch C.F., Hall P., Storm H., Holowaty E., Pukkala E., Langmark F., Kaijser M., Andersson M., Joensuu H., Fossa S.D., Allan J.M., and Travis L.B. 2008. Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42,722 patients, *Ann Epidemiol*, 18(5):416-21.
- Howard S. A., Gray K. P., O'Donnell E. K., Fennessy F. M., Beard C. J., and Sweeney C. J. 2014. Craniocaudal retroperitoneal node length as a risk factor for relapse from clinical stage I testicular germ cell tumor, *AJR Am J Roentgenol*, 203(4):W415-20.
- Huddart R.A., Norman A., Moynihan C., Horwich A., Parker C., Nicholls E., and Dearnaley D.P. 2005. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer, *Br J Cancer*, 93(2):200-7.
- Huddart R.A., Norman A., Shahidi M., Horwich A., Coward D., Nicholls J., and Dearnaley D.P. 2003. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer, *J Clin Oncol*, 21(8):1513-23.

- IGCCCG. 1997. 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*, 15(2):594-603.
- Ilic D., and Misso M.L. 2011. Screening for testicular cancer, *Cochrane Database Syst Rev*(2):16;(2):CD007853.
- Iversen K., Oechsle K., Oing C., Bokemeyer C., and Seidel C. 2017. Specific characteristics of patients with advanced genitourinary cancer receiving specialized inpatient palliative care, *Oncol Res Treat*, 40(10):609-14.
- Jacobsen K.D., Ous S., Waehre H., Trasti H., Stenwig A.E., Lien H.H., Aass N., and Fossa S.D. 1999. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection, *Br J Cancer*, 80(1-2):249-55.
- Jamal-Hanjani M., Karpathakis A., Kwan A., Mazhar D., Ansell W., Shamash J., Harper P., Rudman S., Powles T., and Chowdhury S. 2013. Bone metastases in germ cell tumours: lessons learnt from a large retrospective study, *BJU Int*, 112(2):176-81.
- Janssen-Heijnen M. L., Gondos A., Bray F., Hakulinen T., Brewster D. H., Brenner H., and Coebergh J. W. 2010. Clinical relevance of conditional survival of cancer patients in europe: age-specific analyses of 13 cancers, *J Clin Oncol*, 28(15):2520-8.
- Jeffery G.M., Theaker J.M., Lee A.H., Blaquiere R.M., Smart C.J., and Mead G.M. 1991. The growing teratoma syndrome, *Br J Urol*, 67(2):195-202.
- Jefford M., and Tattersall M.H. 2002. Informing and involving cancer patients in their own care, *Lancet Oncol*, 3(10):629-37.
- Jeldres C., Pham K.N., Daneshmand S., Kollmannsberger C.K., Hayes-Lattin B.M., Wolff E., Odem-Davis K., Porter C.R., and Nichols C.R. 2014. Association of higher institutional volume with improved overall survival in clinical stage III testicular cancer: Results from the National Cancer Data Base (1998-2011). *Chicago*, 32: 4519-19. Journal of Clinical Oncology.
- Jones G., Arthurs B., Kaya H., Macdonald K., Qin R., Fairbanks R.K., Lamoreaux W.T., Jawed I., Tward J.D., Martincic D., Shivnani A.T., and Lee C.M. 2013. Overall survival analysis of adjuvant radiation versus observation in stage I testicular seminoma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis, *Am J Clin Oncol*, 36(5):500-4.
- Jones W.G., Fossa S.D., Mead G.M., Roberts J.T., Sokal M., Horwich A., and Stenning S.P. 2005. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328), *J Clin Oncol*, 23(6):1200-8.
- Kamat M.R., Kulkarni J.N., Tongaonkar H.B., and Ravi R. 1992. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma, *J Surg Oncol*, 51(1):65-7.
- Kamba T., Kamoto T., Okubo K., Teramukai S., Kakehi Y., Matsuda T., and Ogawa O. 2010. Outcome of different post-orchiectomy management for stage I seminoma: Japanese multi-institutional study including 425 patients, *Int J Urol*, 17(12):980-7.
- Kawahara T., Kawai K., Yoshino T., Ikeda A., Ishizuka R., Kandori S., Takaoka E. I., Kojima T., Joraku A., Suetomi T., Miyazaki J., and Nishiyama H. 2016. The clinical presentation and favorable prognosis of patients with isolated metachronous brain metastasis from germ cell tumors, *Jpn J Clin Oncol*, 46(11):1047-52.
- KCE. 2010. Tombal, B., Vluyen, J., Stordeur, S., De Meerleer, G., Gil, T., Renard, L., Rorive, S., Rottey, S., Salmon, I., Schrijvers, D., Villeirs, G. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een update van de nationale richtlijn voor testiskanker, *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)KCE Reports 142A. D/2010/10.273/72.
- Keller M. 2012. Patientenzentrierte Kommunikation in der Onkologie-Erfahrungen mit dem KoMPASS Training, In: WeisJ, Brähler E, Hrsg. *Psychoonkologie*. Stuttgart: Schattauer; 2012.
- Keller M., Sommerfeldt S., Fischer C., Knight L., Riesbeck M., Lowe B., Herfarth C., and Lehnert T. 2004. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach, *Ann Oncol*, 15(8):1243-9.
- Kerns S. L., Fung C., Monahan P. O., Ardesir-Rouhani-Fard S., Abu Zaid M. I., Williams A. M., Stump T. E., Sesso H. D., Feldman D. R., Hamilton R. J., Vaughn D. J., Beard C., Huddart R. A., Kim J., Kollmannsberger C., Sahasrabudhe D. M., Cook R., Fossa S. D., Einhorn L. H., and Travis L. B. 2018. Cumulative Burden of Morbidity Among Testicular Cancer Survivors After Standard Cisplatin-Based Chemotherapy: A Multi-Institutional Study, *J Clin Oncol*20;36(15):1505-12.
- Kesler K.A., Kruter L.E., Perkins S.M., Rieger K.M., Sullivan K.J., Runyan M.L., Brown J.W., and Einhorn L.H. 2011. Survival after resection for metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer to the lung or mediastinum, *Ann Thorac Surg*, 91(4):1085-93; discussion 93.
- Kharazmi E., Hemminki K., Pukkala E., Sundquist K., Tryggvadottir L., Tretli S., Olsen J.H., and Fallah M. 2015. Cancer risk in relatives of testicular cancer patients by histology type and age at diagnosis: a joint study from five nordic countries, *Eur Urol*, 68(2):283-89.

- Kier M.G., Hansen M.K., Lauritsen J., Mortensen M.S., Bandak M., Agerbaek M., Holm N.V., Dalton S.O., Andersen K.K., Johansen C., and Daugaard G. 2016. Second malignant neoplasms and cause of death in patients with germ cell cancer: a Danish nationwide cohort study, *JAMA Oncol*, 2(12):1624-27.
- Kier M.G., Lauritsen J., Almstrup K., Mortensen M.S., Toft B.G., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E., Rørth M., von der Maase H., Agerbaek M., Holm N.V., Andersen K.K., Dalton S.O., Johansen C., and Daugaard G. 2015. Screening for carcinoma in situ in the contralateral testicle in patients with testicular cancer: a population-based study (DaTeCa 03 study), *Ann Oncol*, 26(4):737-42.
- Kier M.G., Lauritsen J., Mortensen M.S., Bandak M., Andersen K.K., Hansen M.K., Agerbaek M., Holm N.V., Dalton S.O., Johansen C., and Daugaard G. 2017. Prognostic factors and treatment results after bleomycin, etoposide, and cisplatin in germ cell cancer: a population-based study, *Eur Urol*, 71(2):290-98.
- Kim I., Young R.H., and Scully R.E. 1985. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature, *Am J Surg Pathol*, 9(3):177-92.
- Kleeberg U.R., Tews J.T., Ruprecht T., Hoing M., Kuhlmann A., and Runge C. 2005. Patient satisfaction and quality of life in cancer outpatients: results of the PASQOC study, *Support Care Cancer*, 13(5):303-10.
- Klepp O., Dahl O., Flodgren P., Stierner U., Olsson A. M., Oldbring J., Nilsson S., Daehlin L., Tornblom M., Smaland R., Starkhammar H., Abramsson L., Wist E., Raabe N., Edeking T., and Cavallin-Stahl E. 1997. Risk-adapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer, *Eur J Cancer*, 33(7):1038-44.
- Kliesch S., Behre H. M., Jurgens H., and Nieschlag E. 1996. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies, *Med Pediatr Oncol*, 26(1):20-7.
- Kliesch S., Bergmann M., Hertle L., Nieschlag E., and Behre H. M. 1997. Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma in situ or bilateral testicular malignancies, *Hum Reprod*, 12(12):2830-35.
- Kliesch S., Kamischke A., Cooper TG., and Nieschlag E. 2009. Kryokonservierung menschlicher Spermien zur Zeugungsreserve. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, Hrsg. Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Springer Berlin Heidelberg515-31.
- Kliesch S., Thomaidis T., Schutte B., Puhse G., Kater B., Roth S., and Bergmann M. 2003. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN), *Apmis*, 111(1):70-4; discussion 75.
- Ko J., Bernard B., Tran B., Li H., Asif T., Stukalin I., Lee M., Day D., Alimohamed N., Sweeney C. J., Bedard P. L., and Heng D. Y. 2016. Conditional Survival of Patients With Metastatic Testicular Germ Cell Tumors Treated With First-Line Curative Therapy, *J Clin Oncol*, 34(7):714-20.
- Kobayashi T., Kawakita M., Terachi T., Habuchi T., Ogawa O., and Kamoto T. 2006. Significance of elevated preoperative alpha-fetoprotein in postchemotherapy residual tumor resection for the disseminated germ cell tumors, *J Surg Oncol*, 94(7):619-23.
- Koller M., Neugebauer E. A., Augustin M., Bussing A., Farin E., Klinkhammer-Schalke M., Lorenz W., Munch K., Petersen-Ewert C., von Steinbuchel N., and Wieseler B. 2009. [Assessment of quality of life in health services research - conceptual, methodological and structural prerequisites], *Gesundheitswesen*, 71(12):864-72.
- Kollmansberger C., Beyer J., Droz J. P., Harstrick A., Hartmann J. T., Biron P., Flechon A., Schoffski P., Kuczyk M., Schmoll H. J., Kanz L., and Bokemeyer C. 1998a. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 16(10):3386-91.
- Kollmansberger C., Beyer J., Liersch R., Schoeffski P., Metzner B., Hartmann J. T., Rick O., Stengele K., Hohloch K., Spott C., Kanz L., and Bokemeyer C. 2004. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 22(1):108-14.
- Kollmansberger C., Daneshmand S., So A., Chi K.N., Murray N., Moore C., Hayes-Lattin B., and Nichols C. 2010a. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery, *J Clin Oncol*, 28(4):537-42.
- Kollmansberger C., Hartmann J.T., Kanz L., and Bokemeyer C. 1998b. Risk of secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following standard-dose chemotherapy or high-dose chemotherapy with stem cell support in patients with potentially curable malignancies, *J Cancer Res Clin Oncol*, 124(3-4):207-14.
- Kollmansberger C., Moore C., Chi K.N., Murray N., Daneshmand S., Gleave M., Hayes-Lattin B., and Nichols C.R. 2010b. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy, *Ann Oncol*, 21(6):1296-301.

- Kollmannsberger C., Nichols C., Bamberg M., Hartmann J. T., Schleucher N., Beyer J., Schofski P., Derigs G., Ruther U., Bohlke I., Schmoll H.J., Kanz L., and Bokemeyer C. 2000a. First-line high-dose chemotherapy +/- radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases, *Ann Oncol*, 11(5):553-9.
- Kollmannsberger C., Nichols C., Meisner C., Mayer F., Kanz L., and Bokemeyer C. 2000b. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCCCG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling, *Ann Oncol*, 11(9):1115-20.
- Kollmannsberger C., Oechsle K., Dohmen B.M., Pfannenberg A., Bares R., Claussen C.D., Kanz L., and Bokemeyer C. 2002. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma, *Cancer*, 94(9):2353-62.
- Kollmannsberger C., Rick O., Derigs H.G., Schleucher N., Schofski P., Beyer J., Schoch R., Sayer H.G., Gerl A., Kuczyk M., Spott C., Kanz L., and Bokemeyer C. 2002b. Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 20(8):2031-7.
- Kollmannsberger C., Tandstad T., Bedard P.L., Cohn-Cedermark G., Chung P.W., Jewett M.A., Powles T., Warde P.R., Daneshmand S., Protheroe A., Tyldesley S., Black P.C., Chi K., So A.I., Moore M.J., and Nichols C.R. 2015. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance, *J Clin Oncol*, 33(1):51-7.
- Kollmannsberger C., Tyldesley S., Moore C., Chi K.N., Murray N., Daneshmand S., Black P., Duncan G., Hayes-Lattin B., and Nichols C. 2011. Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies, *Ann Oncol*, 22(4):808-14.
- Kondagunta G.V., Bacik J., Bajorin D., Dobrzynski D., Sheinfeld J., Motzer R.J., and Bosl G.J. 2005. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 23(36):9290-4.
- Kondagunta G.V., Bacik J., Sheinfeld J., Bajorin D., Bains M., Reich L., Deluca J., Budnick A., Ishill N., Mazumdar M., Bosl G.J., and Motzer R.J. 2007. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 25(1):85-90.
- Kondagunta G.V., Sheinfeld J., Mazumdar M., Mariani T. V., Bajorin D., Bacik J., Bosl G.J., and Motzer R.J. 2004. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy, *J Clin Oncol*, 22(3):464-7.
- Koutsoukos K., Tzannis K., Christodoulou C., Karavasilis V., Bakoyiannis C., Makatsoris T., Papandreou C. N., Pectasides D., Dimopoulos M. A., and Bamias A. 2016. Two cycles of adjuvant carboplatin in stage I seminoma: 8-year experience by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HECOG), *World J Urol*, 34(6):853-7.
- Krege S., Beyer J., Souchon R., Albers P., Albrecht W., Algaba F., Bamberg M., Bodrogi I., Bokemeyer C., Cavallin-Stahl E., Classen J., Clemm C., Cohn-Cedermark G., Culine S., Daugaard G., De Mulder P. H., De Santis M., de Wit M., de Wit R., Derigs H. G., Dieckmann K. P., Dieing A. , Droz J. P., Fenner M., Fizazi K., Flechon A., Fossa S. D., del Muro X. G., Gauler T., Geczi L., Gerl A., Germa-Lluch J. R., Gillessen S., Hartmann J. T., Hartmann M., Heidenreich A., Hoeltl W., Horwich A., Huddart R., Jewett M., Joffe J., Jones W. G., Kisbenedek L., Klepp O., Kliesch S., Koehrmann K. U., Kollmannsberger C., Kuczyk M., Laguna P., Galvis O. L., Loy V., Mason M. D., Mead G. M. , Mueller R., Nichols C., Nicolai N., Oliver T., Ondrus D., Oosterhof G. O., Paz-Ares L., Pizzocaro G., Pont J., Pottek T., Powles T., Rick O., Rosti G., Salvioni R., Scheiderbauer J., Schmelz H. U. , Schmidberger H., Schmoll H.J., Schrader M., Sedlmayer F., Skakkebaek N. E., Sohaib A., Tjulandin S., Warde P., Weinknecht S., Weissbach L., Wittekind C., Winter E., Wood L., and von der Maase H. 2008a. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II, *Eur Urol*, 53(3):497-513.
- Krege S., Beyer J., Souchon R., Albers P., Albrecht W., Algaba F., Bamberg M., Bodrogi I., Bokemeyer C., Cavallin-Stahl E., Classen J., Clemm C., Cohn-Cedermark G., Culine S., Daugaard G., De Mulder P. H., De Santis M., de Wit M., de Wit R., Derigs H. G., Dieckmann K. P., Dieing A., Droz J. P., Fenner M., Fizazi K., Flechon A., Fossa S. D., del Muro X. G., Gauler T., Geczi L., Gerl A., Germa-Lluch J. R., Gillessen S., Hartmann J. T., Hartmann M., Heidenreich A., Hoeltl W., Horwich A., Huddart R., Jewett M., Joffe J., Jones W. G., Kisbenedek L., Klepp O., Kliesch S., Koehrmann K. U., Kollmannsberger C., Kuczyk M., Laguna P., Galvis O. L., Loy V., Mason M. D., Mead G. M., Mueller R., Nichols C., Nicolai N., Oliver T., Ondrus D., Oosterhof G. O., Ares L. P., Pizzocaro G., Pont J., Pottek T., Powles T., Rick O., Rosti G., Salvioni R., Scheiderbauer J., Schmelz H. U., Schmidberger H., Schmoll H. J., Schrader M., Sedlmayer F., Skakkebaek N. E., Sohaib A., Tjulandin S., Warde P., Weinknecht S., Weissbach L., Wittekind C., Winter E., Wood L., and von der Maase H. 2008b.

- European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I, *Eur Urol*, 53(3):478-96.
- Krege S., Boergermann C., Baschek R., Hinke A., Pottek T., Kliesch S., Dieckmann K. P., Albers P., Knutzen B., Weinknecht S., Schmoll H. J., Beyer J., and Ruebben H. 2006. Single agent carboplatin for CS II/A/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSCG), *Ann Oncol*, 17(2):276-80.
- Kreydin E. I., Barrisford G. W., Feldman A. S., and Preston M. A. 2013. Testicular cancer: what the radiologist needs to know, *AJR Am J Roentgenol*, 200(6):1215-25.
- Krug B., Heidenreich A., and Dietlein M. et al. . 1999. Lymphknotenstaging maligner testikulärer Keimzelltumoren, 17187-94.
- Kurobe M., Kawai K., Oikawa T., Ichioka D., Kandori S., Takaoka E., Kojima T., Joraku A., Suetomi T., Miyazaki J., and Nishiyama H. 2015. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) as salvage and consolidation chemotherapy for advanced germ cell tumor, *J Cancer Res Clin Oncol*, 141(1):127-33.
- Kvammen O., Myklebust T. A., Solberg A., Moller B., Klepp O. H., Fossa S. D., and Tandstad T. 2016. Long-term relative survival after diagnosis of testicular germ cell tumor, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 25(5):773-9.
- Lampe H., Horwich A., Norman A., Nicholls J., and Dearnaley D. P. 1997. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers, *J Clin Oncol*, 15(1):239-45.
- Latif T., Kold Jensen T., Mehlsen J., Holmboe S. A., Brinth L., Pors K., Skouby S. O., Jorgensen N., and Lindahl-Jacobsen R. 2017. Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up, *Am J Epidemiol*, 186(8):910-17.
- Lauritsen J., Kier M. G., Bandak M., Mortensen M. S., Thomsen F. B., Mortensen J., and Daugaard G. 2016. Pulmonary function in patients with germ cell cancer treated with bleomycin, etoposide, and cisplatin, *J Clin Oncol*, 34(13):1492-9.
- Lauritsen J., Mortensen M. S., Kier M. G., Christensen I. J., Agerbaek M., Gupta R., and Daugaard G. 2015. Renal impairment and late toxicity in germ-cell cancer survivors, *Ann Oncol*, 26(1):173-8.
- Le Cornet C., Lortet-Tieulent J., Forman D., Béranger R., Flechon A., Fervers B., Schüz J., and Bray F. 2013. Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data., *Eur J Cancer*, 50(4):831- 39.
- Leibovitch I., Foster R. S., Kopecky K. K., Albers P., Ulbright T. M., and Donohue J. P. 1998. Identification of clinical stage A nonseminomatous testis cancer patients at extremely low risk for metastatic disease: a combined approach using quantitative immunohistochemical, histopathologic, and radiologic assessment, *J Clin Oncol*, 16(1):261-8.
- Leibovitch I., Little J. S., Jr., Foster R. S., Rowland R. G., Bhrle R., and Donohue J. P. 1996. Delayed orchietomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors, *J Urol*, 155(3):952-4.
- Leibovitch I., Foster R. S., Kopecky K. K., and Donohue J. P. 1995. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes, *J Urol*, 154(5):1759-63.
- Leitlinienprogramm Onkologie. 2014. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF). Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/051OL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLI_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_verlaengert.pdf (Zugriff am 12.12.2017).
- Leitlinienprogramm Onkologie. 2015. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF). Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, AWMF-Registrierungsnummer: 128/001OL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLI_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf (Zugriff am 12.12.2017).
- Leitlinienprogramm Onkologie. 2017a. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, AWMF-Registernummer: 043/017OL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OLI_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04.pdf (Zugriff am 12.12.2017).
- Leitlinienprogramm Onkologie. 2017b. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF). Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. Version 2.0.
- Leitlinienprogramm Onkologie. 2017c. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/054OL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-05.pdf (Zugriff am 12.12.2017).

- Leitlinienprogramm Onkologie. 2017a. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/054OL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OL_S3_Supportiv_2017-05.pdf (Zugriff am 12.12.2017).
- Leonhartsberger N., Ramoner R., Aigner F., Stoehr B., Pichler R., Zangerl F., Fritzer A., and Steiner H. 2011. Increased incidence of Leydig cell tumours of the testis in the era of improved imaging techniques, *BJU Int*, 108(10):1603-7.
- Lerro C.C., McGlynn K.A., and Cook M.B. 2010. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer, *Br J Cancer*, 103(9):1467-74.
- Leung E., Warde P., Jewett M., Panzarella T., O'Malley M., Sweet J., Moore M., Sturgeon J., Gospodarowicz M., and Chung P. 2013. Treatment burden in stage I seminoma: a comparison of surveillance and adjuvant radiation therapy, *BJU Int*, 112(8):1088-95.
- Levy M., Hall D., Sud A., Law P., Litchfield K., Dudakia D., Haugen T. B., Karlsson R., Reid A., Huddart R. A., Grotmol T., Wiklund F., Houlston R. S., and Turnbull C. 2017. Mendelian randomisation analysis provides no evidence for a relationship between adult height and testicular cancer risk, *Andrology*, 5(5):914-22.
- Lewinstein D., Gulati R., Nelson P. S., and Porter C. R. 2012. Incidence of second malignancies after external beam radiotherapy for clinical stage I testicular seminoma, *BJU Int*, 109(5):706-12.
- Li X., Guo S., Wu Z., Dong P., Li Y., Zhang Z., Yao K., Han H., Qin Z., Zhou F., and Liu Z. 2015. Surveillance for patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors, *World J Urol*, 33(9):1351-7.
- Lieng H., Chung P., Lam T., Warde P., and Craig T. 2018. Testicular seminoma: Scattered radiation dose to the contralateral testis in the modern era, *Pract Radiat Oncol*, 8(2):e57-e62.
- Lip S.Z., Murchison L.E., Cullis P.S., Govan L., and Carachi R. 2013. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life, *Arch Dis Child*, 98(1):20-6.
- Lipworth L., Tarone R. E., and McLaughlin J. K. 2004. Silicone breast implants and connective tissue disease: an updated review of the epidemiologic evidence, *Ann Plast Surg*, 52(6):598-601.
- Litchfield K., Shipley J., and Turnbull C. 2015. Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application, *Andrology*, 3(1):34-46.
- Liu D., Abolhoda A., Burt M. E., Martini N., Bains M. S., Downey R. J., Rusch V. W., Bosl G. J., and Ginsberg R. J. 1998. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience, *Ann Thorac Surg*, 66(5):1709-14.
- Liu T.Z., Zhang D.S., Liang Y., Zhou N.N., Gao H.F., Liu K.J., and Wu H.Y. 2011. Treatment strategies and prognostic factors of patients with primary germ cell tumors in the mediastinum, *J Cancer Res Clin Oncol*, 137(11):1607-12.
- Lo K.C., Wong C., Emond J., and Aprikian A.G. 2001. Scrotal orchiectomy for a large testicular seminoma, *Can J Urol*, 8(2):1234-6.
- Lock G., Schroder C., Schmidt C., Anheuser P., Loening T., and Dieckmann K. P. 2014. Contrast-enhanced ultrasound and real-time elastography for the diagnosis of benign Leydig cell tumors of the testis - a single center report on 13 cases, *Ultraschall Med*, 35(6):534-9.
- Loehrer P.J., Sr., Birch R., Williams S.D., Greco F.A., and Einhorn L.H. 1987. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience, *J Clin Oncol*, 5(8):1212-20.
- Loehrer P.J., Sr., Gonin R., Nichols C.R., Weathers T., and Einhorn L.H. 1998. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor, *J Clin Oncol*, 16(7):2500-4.
- Loeser A., Vergho D. C., Katzenberger T., Brix D., Kocot A., Spahn M., Gerharz E. W., and Riedmiller H. 2009. Testis-sparing surgery versus radical orchiectomy in patients with Leydig cell tumors, *Urology*, 74(2):370-2.
- Logothetis C.J., Samuels M.L., Trindade A., and Johnson D.E. 1982. The growing teratoma syndrome, *Cancer*, 50(8):1629-35.
- Lorch A., Albers P., Beyer J., Cathomas R., Oing C., Souchon R., Stöger H., and Bokemeyer C. 2016. Keimzelltumoren des Mannes. Leitlinie der DGHO. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes/@/view/pdf/index.pdf>. Zugriff am 14.11.2017.
- Lorch A., Bascoul-Mollevi C., Kramar A., Einhorn L., Necchi A., Massard C., De Giorgi U., Flechon A., Margolin K., Lotz J. P., Germa-Lluch J. R., Powles T., Kollmannsberger C., and Beyer J. 2011. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database, *J Clin Oncol*, 29(16):2178-84.
- Lorch A., Beyer J., Bascoul-Mollevi C., Kramar A., Einhorn L. H., Necchi A., Massard C., De Giorgi U., Flechon A., Margolin K. A., Lotz J. P., Germa Lluch J. R., Powles T., and Kollmannsberger C. K.

- 2010a. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy, *J Clin Oncol*, 28(33):4906-11.
- Lorch A., Kleinhans A., Kramar A., Kollmannsberger C. K., Hartmann J. T., Bokemeyer C., Rick O., and Beyer J. 2012. 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*, 30(8):800-5.
- Lorch A., Kollmannsberger C., Hartmann J. T., Metzner B., Schmidt-Wolf I. G., Berdel W. E., Weissinger F., Schleicher J., Egerer G., Haas A., Schirren R., Beyer J., Bokemeyer C., and Rick O. 2007. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 25(19):2778-84.
- Lorch A., Rick O., Wundisch T., Hartmann J. T., Bokemeyer C., and Beyer J. 2010b. High dose chemotherapy as salvage treatment for unresectable late relapse germ cell tumors, *J Urol*, 184(1):168-73.
- Loriot Y., Pagliaro L., Flechon A., Mardiak J., Geoffrois L., Kerbrat P., Chevreau C., Delva R., Rolland F., Theodore C., Roubaud G., Gravis G., Eymard J. C., Malhaire J. P., Linassier C., Habibian M., Martin A. L., Journeau F., Reckova M., Logothetis C., Laplanche A., Le Teuff G., Culine S., and Fizazi K. 2017. Patterns of relapse in poor-prognosis germ-cell tumours in the GETUG 13 trial: Implications for assessment of brain metastases, *Eur J Cancer*, 87140-46.
- Lotz J. P., Bui B., Gomez F., Theodore C., Caty A., Fizazi K., Gravis G., Delva R., Peny J., Viens P., Duclos B., De Revel T., Cure H., Gligorov J., Guillemaut S., Segura C., Provent S., Droz J. P., Culine S., and Biron P. 2005. Sequential high-dose chemotherapy protocol for relapsed poor prognosis germ cell tumors combining two mobilization and cytoreductive treatments followed by three high-dose chemotherapy regimens supported by autologous stem cell transplantation. Results of the phase II multicentric TAXIF trial, *Ann Oncol*, 16(3):411-8.
- Lyter D.W., Bryant J., Thackeray R., Rinaldo C.R., and Kingsley L.A. 1995. Incidence of human immunodeficiency virus-related and nonrelated malignancies in a large cohort of homosexual men, *J Clin Oncol*, 13(10):2540-6.
- Madej G., and Pawinski A. 1991. Risk-related adjuvant chemotherapy for stage I non-seminoma of the testis, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 3(5):270-2.
- Maganty A., Fombona A., Bandari J., Lyon T. D., Kulich S., Gingrich J. R., Bigley J. D., and Tarin T. V. 2018. Aggressive surgical management of adenocarcinoma of the rete testis, *Urol Case Rep*, 1672-74.
- Mai P.L., Friedlander M., Tucker K., Phillips K.A., Hogg D., Jewett M.A., Lohynska R., Daugaard G., Richard S., Bonaiti-Pellie C., Heidenreich A., Albers P., Bodrogi I., Geczi L., Olah E., Daly P.A., Guilford P., Fosså S.D., Heimdal K., Liubchenko L., Tjulandin S.A., Stoll H., Weber W., Easton D.F., Dudakia D., Huddart R., Stratton M.R., Einhorn L., Korde L., Nathanson K.L., Bishop D.T., Rapley E.A., and Greene M.H. 2010. The International Testicular Cancer Linkage Consortium: A clinicopathologic descriptive analysis of 461 familial malignant testicular germ cell tumor kindred., *Urol Oncol*, 28(5):492-99.
- Maizlin Z. V., Belenky A., Kunichezky M., Sandbank J., and Strauss S. 2004. Leydig cell tumors of the testis: gray scale and color Doppler sonographic appearance, *J Ultrasound Med*, 23(7):959-64.
- Makinson A., Pujol J. L., Le Moing V., Peyriere H., and Reynes J. 2010. Interactions between cytotoxic chemotherapy and antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected patients with lung cancer, *J Thorac Oncol*, 5(4):562-71.
- Margolin K.A., Doroshow J.H., Frankel P., Chow W., Leong L.A., Lim D., McNamara M., Morgan R.J., Shibata S., Somlo G., Twardowski P., Yen Y., Kogut N., Schriber J., Alvarnas J., and Stalter S. 2005. Paclitaxel-based high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for relapsed germ cell cancer, *Biol Blood Marrow Transplant*, 11(11):903-11.
- Maroto P., Garcia del Muro X., Aparicio J., Paz-Ares L., Arranz J. A., Guma J., Terrassa J., Barnadas J., Dorta J., and Germa-Lluch J. R. 2005. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours, *Ann Oncol*, 16(12):1915-20.
- Maroto P., Huddart R., Garcia del Muro X., Horwich A., Paz Ares L., Aparicio J., and Germa-Lluch J. R. 2011. Brief report: phase II multicenter study of temozolomide in patients with cisplatin-resistant germ cell tumors, *Oncology*, 80(3-4):219-22.
- Maroto P., Tabernero J. M., Villavicencio H., Mesia R., Marcuello E., Sole-Balcells F. J., Sola C., Mora J., Algaba F., Perez C., Leon X., and Lopez Lopez J. J. 1997. Growing teratoma syndrome: experience of a single institution, *Eur Urol*, 32(3):305-9.
- Marte A., Pintozzi L., Cretì G., Chiesa P.L., Renzo D.D., Gasparella M., Maggio G.D., Bagnara V., Merlini E., Tadini B., Caldarulo E., Sangiorgio L., Battaglino G., Nappo S.G., and Caione P. 2017. Long-term follow-up of testicular microlithiasis in children and adolescents: multicenter prospective cohort study of the Italian society of pediatric urology, *Eur J Pediatr Surg*, 27(2):155-60.
- Massie M.J. 2004. Prevalence of depression in patients with cancer, *J Natl Cancer Inst Monogr*(32):57-71.
- Masson P. 1946. Etude sur le séminome, *Rev Can Biol*, 5(4):361-87.

- Matveev B.P., and Gurarii L.L. 1997. [Leydig-cell tumors of the testis], *Urol Nefrol (Mosk)*(4):34-6.
- Matveev V.B., Volkova M.I., Cherniev V.A., Figurin K.M., and Mitin A.V. 2010. [Retroperitoneal lymphadenectomy in disseminated non-seminoma germinogenic testicular tumors after chemotherapy in patients with elevated serum tumor markers], *Urologiia*(3):41-7.
- Mazumdar M., Bajorin D. F., Bacik J., Higgins G., Motzer R. J., and Bosl G. J. 2001. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy, *J Clin Oncol*, 19(9):2534-41.
- McCluggage W.G., Shanks J.H., Arthur K., and Banerjee S.S. 1998. Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours, *Histopathology*, 33(4):361-8.
- McKiernan J.M., Motzer R.J., Bajorin D.F., Bacik J., Bosl G.J., and Sheinfeld J. 2003. Reoperative retroperitoneal surgery for nonseminomatous germ cell tumor: clinical presentation, patterns of recurrence, and outcome, *Urology*, 62(4):732-6.
- Mead G.M., Cullen M. H., Huddart R., Harper P., Rustin G.J., Cook P.A., Stenning S.P., and Mason M. 2005. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial, *Br J Cancer*, 93(2):178-84.
- Mead G.M., Fossa S.D., Oliver R.T., Joffe J.K., Huddart R.A., Roberts J.T., Pollock P., Gabe R., and Stenning S.P. 2011. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up, *J Natl Cancer Inst*, 103(3):241-9.
- Meistrich M.L. 2013. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans, *Fertil Steril*, 100(5):1180-6.
- Mikuz G. 2014. [Testicular cancer - a matter of geography? Epidemiology and etiopathogenesis of germ cell tumors], *Pathologe*, 35(3):211-7.
- Mikuz G. 2017. [Germ cell and sex cord-stromal tumors of the testis : WHO classification 2016], *Pathologe*, 38(3):209-20.
- Miller J.C., and Einhorn L.H. 1990. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors, *Semin Oncol*, 17(1 Suppl 2):36-9.
- Milosevic M.F., Gospodarowicz M., and Warde P. 1999. Management of testicular seminoma, *Semin Surg Oncol*, 17(4):240-9.
- Miovic M., and Block S. 2007. Psychiatric disorders in advanced cancer, *Cancer*, 110(8):1665-76.
- Moch H., Cubilla A. L., Humphrey P. A., Reuter V. E., and Ulbright T. M. 2016. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours, *Eur Urol*, 70(1):93-105.
- Moller H., Prener A., and Skakkebaek N. E. 1996. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark, *Cancer Causes Control*, 7(2):264-74.
- Moran C.A., and Suster S. 1997. Primary germ cell tumors of the mediastinum: I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging, *Cancer*, 80(4):681-90.
- Mortensen M.S., Bandak M., Kier M. G., Lauritsen J., Agerbaek M., Holm N.V., von der Maase H., and Daugaard G. 2017. Surveillance versus adjuvant radiotherapy for patients with high-risk stage I seminoma, *Cancer*, 123(7):1212-18.
- Mortensen M.S., Gundgaard M.G., and Daugaard G. 2011. Treatment options for carcinoma in situ testis., *Int J Androl*, 34(4 pt 2):e32-e36.
- Mortensen M.S., Lauritsen J., Gundgaard M.G., Agerbaek M., Holm N.V., Christensen I.J., von der Maase H., and Daugaard G. 2014. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program, *Eur Urol*, 66(6):1172-8.
- Mosharafa A.A., Foster R.S., Leibovich B.C., Bhrle R., Johnson C., and Donohue J.P. 2003. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity?, *J Urol*, 169(6):2126-8.
- Motzer R., Bosl G., Heelan R., Fair W., Whitmore W., Sogani P., Herr H., and Morse M. 1987. Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy, *J Clin Oncol*, 5(7):1064-70.
- Motzer R. J., Sheinfeld J., Mazumdar M., Bains M., Mariani T., Bacik J., Bajorin D., and Bosl G. J. 2000. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer, *J Clin Oncol*, 18(12):2413-8.
- Motzer R.J., Amsterdam A., Prieto V., Sheinfeld J., Murty V.V., Mazumdar M., Bosl G.J., Chaganti R.S., and Reuter V.E. 1998. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors, *J Urol*, 159(1):133-8.
- Motzer R.J., Bajorin D.F., Schwartz L.H., Hutter H.S., Bosl G.J., Scher H.I., Lyn P., and Fischer P. 1994. Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 12(11):2277-83.

- Motzer R.J., Cooper K., Geller N.L., Bajorin D.F., Dmitrovsky E., Herr H., Morse M., Fair W., Sogani P., Russo P., and Bosl G.J. 1990. The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors, *Cancer*, 66(12):2476-81.
- Motzer R.J., Mazumdar M., Bosl G. J., Bajorin D.F., Amsterdam A., and Vlamis V. 1996. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity, *J Clin Oncol*, 14(4):1098-105.
- Motzer R.J., Nichols C.J., Margolin K.A., Bacik J., Richardson P.G., Vogelzang N.J., Bajorin D.F., Lara P.N., Jr., Einhorn L., Mazumdar M., and Bosl G.J. 2007. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 25(3):247-56.
- Motzer R.J., Sheinfeld J., Mazumdar M., Bajorin D.F., Bosl G.J., Herr H., Lyn P., and Vlamis V. 1995. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 13(11):2700-4.
- Moul J.W. 2007. Timely diagnosis of testicular cancer, *Urol Clin North Am*, 34(2):109-17.
- Murphy B. A., Motzer R. J., Mazumdar M., Vlamis V., Nisselbaum J., Bajorin D., and Bosl G. J. 1994. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy, *Cancer*, 73(10):2520-6.
- Nayan, Jewett M. A., Hosni A., Anson-Cartwright L., Bedard P. L., Moore M., Hansen A. R., Chung P., Warde P., Sweet J., O'Malley M., Atenafu E. G., and Hamilton R. J. 2017. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I testicular Cancer, *Eur Urol*, 71(1):120-7.
- Nazario A., Amato R. J., Hutchinson L., Bui C., Ellerhorst J., and Logothetis C. J. 1995. Paclitaxel in extensively pretreated nonseminomatous germ cell tumors, *Urol Oncol*, 1(5):184-7.
- NCCN. 2016. <https://www.nccn.org/>.
- NCCN. 2018a. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Distress Management. Version 2.2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf (Zugriff am 03.09.2018).
- NCCN. 2018b. NCCN Guidelines Version 2.2018 Testicular Cancer, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, Version 2.2018.
- NCCN. 2018b. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Distress Management. Version 2.2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf (Zugriff am 03.09.2018)
- Necchi A., Colecchia M., Nicolai N., Piva L., Catanzaro M., Biasoni D., Torelli T., Stagni S., Paolini B., Milani A., and Salvioni R. 2011. Towards the definition of the best management and prognostic factors of teratoma with malignant transformation: a single-institution case series and new proposal, *BJU Int*, 107(7):1088-94.
- Necchi A., Miceli R., Oualla K., Sonpavde G., Giannatempo P., Raggi D., Nicolai N., Boffi R., Busia A., Mariani L., and Salvioni R. 2017. Effect of Bleomycin Administration on the Development of Pulmonary Toxicity in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Receiving First-Line Chemotherapy: A Meta-Analysis of Randomized Studies, *Clin Genitourin Cancer*, 15(2):213-20.e5.
- Newell S., Sanson-Fisher R. W., Girgis A., and Bonaventura A. 1998. How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists, *Cancer*, 83(8):1640-51.
- Neyer M., Peschel R., Akkad T., Springer-Stohr B., Berger A., Bartsch G., and Steiner H. 2007. Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testicular cancer, *J Endourol*, 21(2):180-3.
- Nichols C.R., Breeden E.S., Loehrer P.J., Williams S.D., and Einhorn L.H. 1993. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols, *J Natl Cancer Inst*, 85(1):36-40.
- Nichols C.R., Catalano P.J., Crawford E.D., Vogelzang N.J., Einhorn L.H., and Loehrer P.J. 1998. 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*, 16(4):1287-93.
- Nicolai N., Miceli R., Necchi A., Biasoni D., Catanzaro M., Milani A., Piva L., Pizzocaro G., Stagni S., Torelli T., and Salvioni R. 2010. Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence, *Eur Urol*, 58(6):912-8.
- Nicolai N., Necchi A., Gianni L., Piva L., Biasoni D., Torelli T., Stagni S., Milani A., Pizzocaro G., and Salvioni R. 2009. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours, *BJU Int*, 104(3):340-6.

- Nicolai N., Necchi A., Raggi D., Biasoni D., Catanzaro M., Piva L., Stagni S., Maffezzini M., Torelli T., Fare E., Giannatempo P., Pizzocaro G., Colecchia M., and Salvioni R. 2015. Clinical outcome in testicular sex cord stromal tumors: testis sparing vs. radical orchiectomy and management of advanced disease, *Urology*, 85(2):402-6.
- Nieto Y., Tu S. M., Bassett R., Jones R. B., Gulbis A. M., Tannir N., Kingham A., Ledesma C., Margolin K., Holmberg L., Champlin R., and Pagliaro L. 2015. Bevacizumab/high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplant for poor-risk relapsed or refractory germ-cell tumors, *Ann Oncol*, 26(10):2125-32.
- Nigam M., Aschbrook-Kilfoy B., Shikanov S., and Eggner S. 2015. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009, *World J Urol*, 33(5):623-31.
- Nini A., Konieczny M., Winter C., Lusch A., Krauspe R., and Albers P. 2018. Surgical management and outcomes of patients with bone metastases in germ cell tumors: A case series, *Urol Oncol*, 36(2):82 e1-82 e5.
- Nord C., Bjoro T., Ellingsen D., Mykletun A., Dahl O., Klepp O., Bremnes R. M., Wist E., and Fossa S. D. 2003. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer, *Eur Urol*, 44(3):322-8.
- Northouse L.L., Katapodi M.C., Song L., Zhang L., and Mood D.W. 2010. Interventions with family caregivers of cancer patients: meta-analysis of randomized trials, *CA Cancer J Clin*, 60(5):317-39.
- O'Leary M. P., Fowler F. J., Lenderking W. R., Barber B., Sagnier P. P., Guess H. A., and Barry M. J. 1995. A brief male sexual function inventory for urology, *Urology*, 46(5):697-706.
- O'Sullivan J. M., Huddart R. A., Norman A. R., Nicholls J., Dearnaley D. P., and Horwich A. 2003. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours, *Ann Oncol*, 14(1):91-6.
- Oechsle K., Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Mayer F., Berger L. A., Oing C., and Honecker F. 2012. Bone metastases in germ cell tumor patients, *J Cancer Res Clin Oncol*, 138(6):947-52.
- Oechsle K., Hartmann M., Brenner W., Venz S., Weissbach L., Franzius C., Kliesch S., Mueller S., Krege S., Heicappell R., Bares R., Bokemeyer C., de Wit M., and German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. 2008a. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group, *J Clin Oncol*, 26(36):5930-5.
- Oechsle K., Hartmann M., Mehnert A., Oing C., Bokemeyer C., and Vehling S. 2016. Symptom burden in long-term germ cell tumor survivors, *Support Care Cancer*, 24(5):2243-50.
- Oechsle K., Honecker F., Cheng T., Mayer F., Czaykowski P., Winquist E., Wood L., Fenner M., Glaesener S., Hartmann J. T., Chi K., Bokemeyer C., and Kollmannsberger C. 2011a. Preclinical and clinical activity of sunitinib in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ cell tumors: a Canadian Urologic Oncology Group/German Testicular Cancer Study Group cooperative study, *Ann Oncol*, 22(12):2654-60.
- Oechsle K., Kollmannsberger C., Honecker F., Boehlke I., and Bokemeyer C. 2008b. Cerebral metastases in non-seminomatous germ cell tumour patients undergoing primary high-dose chemotherapy, *Eur J Cancer*, 44(12):1663-9.
- Oechsle K., Kollmannsberger C., Honecker F., Mayer F., Waller C. F., Hartmann J. T., Boehlke I., and Bokemeyer C. 2011b. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors, *Eur Urol*, 60(4):850-5.
- Oing C., Lorch A., Bokemeyer C., Honecker F., Beyer J., Berger L. A., and Oechsle K. 2015. First salvage treatment of germ cell tumor patients with bone metastases: retrospective analysis of a large international database, *J Cancer Res Clin Oncol*, 141(5):923-31.
- Oing C., Oechsle K., Necchi A., Loriot Y., De Giorgi U., Flechon A., Daugaard G., Fedyanin M., Fare E., and Bokemeyer C. 2017. Impact of primary metastatic bone disease in germ cell tumors: results of an International Global Germ Cell Tumor Collaborative Group G3 Registry Study, *Ann Oncol*, 28(3):576-82.
- Oldenburg J., Alfsen G. C., Waehre H., and Fossa S. D. 2006a. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades, *Br J Cancer*, 94(6):820-7.
- Oldenburg J., Fossa S.D., and Ikdahl T. 2008. Genetic variants associated with cisplatin-induced ototoxicity, *Pharmacogenomics*, 9(10):1521-30.
- Oldenburg J., Kraggerud S. M., Cvancarova M., Lothe R. A., and Fossa S. D. 2007. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione s-transferase genotypes in testicular cancer survivors, *J Clin Oncol*, 25(6):708-14.
- Oldenburg J., Martin J. M., and Fossa S. D. 2006b. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis, *J Clin Oncol*, 24(35):5503-11.
- Olesen I.A., Andersson A.M., Akselaede L., Skakkebaek N.E., Rajpert-de Meyts E., Joergensen N., and Juul A. 2017. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility, *Fertil Steril*, 107(1):74-82.e7.

- Oliver R.T., Mason M.D., Mead G.M., von der Maase H., Rustin G.J., Joffe J.K., de Wit R., Aass N., Graham J.D., Coleman R., Kirk S.J., and Stenning S.P. 2005. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial, *Lancet*, 366(9482):293-300.
- Oliver R.T., Mead G.M., Rustin G.J., Joffe J.K., Aass N., Coleman R., Gabe R., Pollock P., and Stenning S.P. 2011. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214), *J Clin Oncol*, 29(8):957-62.
- Oliver R.T., Ong J., Shamash J., Ravi R., Nagund V., Harper P., Ostrowski M.J., Sizer B., Levay J., Robinson A., Neal D. E., and Williams M. 2004. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy, *Urology*, 63(3):556-61.
- Ondrus D., Hornak M., Breza J., Mat'oska J., Schnorrer M., Belan V., and Kausitz J. 2001. Delayed orchiectomy after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer, *Int Urol Nephrol*, 32(4):665-7.
- Ondrus D., Kajo K., Stastna V., and Ondrusova M. 2015. Controversies in the management of clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer, *Klin Onkol*, 28(2):112-5.
- Ondrus D., Matoska J., Belan V., Kausitz J., Goncalves F., and Hornak M. 1998. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment, *Eur Urol*, 33(6):562-6.
- Ondrusova M., Ondrus D., Miskovska V., Kajo K., Szoldova K., Usakova V., and Stastna V. 2015. Management of clinical stage I testicular seminoma: active surveillance versus adjuvant chemotherapy, *Int Urol Nephrol*, 47(7):1143-7.
- Ong L.M., Visser M.R., Lammes F.B., and de Haes J.C. 2000. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction, *Patient Educ Couns*, 41(2):145-56.
- Ong T.A., Winkler M.H., Savage P.M., Seckl M.J., and Christmas T.J. 2008. Retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy in patients with elevated tumour markers: indications, histopathology and outcome, *BJU Int*, 102(2):198-202.
- Orre I.J., Fossa S.D., Murison R., Bremnes R., Dahl O., Klepp O., Loge J.H., Wist E., and Dahl A.A. 2008. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer, *J Psychosom Res*, 64(4):363-71.
- Osanto S., Bukman A., Van Hoek F., Sterk P. J., De Laat J. A., and Hermans J. 1992. Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer, *J Clin Oncol*, 10(4):574-9.
- Paffenholz P., Heidegger I. M., Kuhr K., Loosen S. H., Pfister D., and Heidenreich A. 2017. Non-Guideline-concordant Treatment of Testicular Cancer Is Associated With Reduced Relapse-free Survival, *Clin Genitourin Cancer*.
- Paly J.J., Lin C.C., Gray P.J., Hallemeier C.L., Beard C., Sineshaw H., Jemal A., and Efstathiou J.A. 2016. Management and outcomes of clinical stage II/A/B seminoma: Results from the National Cancer Data Base 1998-2012, *Pract Radiat Oncol*, 6(6):e249-e58.
- Pamenter B., De Bono J.S., Brown I.L., Nandini M., Kaye S.B., Russell J.M., Yates A.J., and Kirk D. 2003. Bilateral testicular cancer: a preventable problem? Experience from a large cancer centre., *BJU Int*, 92(1):43-46.
- Passos-Coelho J. L., Castro Ribeiro M., Santos E., Sousa Pontes C., Brito B., and Miranda A. C. 2011. Suboptimal survival of male germ-cell tumors in southern Portugal--a population-based retrospective study for cases diagnosed in 1999 and 2000, *Ann Oncol*, 22(5):1215-20.
- Patel K.V., Navaratne S., Bartlett E., Clarke J.L., Muir G.H., Sellars M.E., and Sidhu P.S. 2016. Testicular microlithiasis: is sonographic surveillance necessary? Single centre 14 year experience in 442 patients with testicular microlithiasis, *Ultraschall Med*, 37(1):68-73.
- Patterson H., Norman A. R., Mitra S. S., Nicholls J., Fisher C., Dearnaley D. P., Horwich A., Mason M. D., and Huddart R. A. 2001. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone, *Radiother Oncol*, 59(1):5-11.
- Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D., Aravantinos G., Nikolaou M., Koumpou M., Gaglia A., Kostopoulou V., Mylonakis N., and Skarlos D. 2004. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study, *Ann Oncol*, 15(3):493-7.
- Pedersen M. R., Rafalsen S. R., Moller H., Vedsted P., and Osther P. J. 2016. Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature, *Int Urol Nephrol*, 48(7):1079-86.
- Perrone F., Bertolotti A., Montemurro G., Paolini B., Pierotti M. A., and Colecchia M. 2014. Frequent mutation and nuclear localization of beta-catenin in sertoli cell tumors of the testis, *Am J Surg Pathol*, 38(1):66-71.
- Perry D.J., Weiss R.B., and Taylor H.G. 1982. Enhanced bleomycin toxicity during acute renal failure, *Cancer Treat Rep*, 66(3):592-3.

- Petersen P. M., Giwercman A., Daugaard G., Rorth M., Petersen J. H., Skakkebaek N. E., Hansen S. W., and von der Maase H. 2002. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis, *J Clin Oncol*, 20(6):1537-43.
- Petersen P.M., Giwercman A., Hansen S.W., Berthelsen J.G., Daugaard G., Rorth M., and Skakkebaek N.E. 1999. Impaired testicular function in patients with carcinoma-in-situ of the testis, *J Clin Oncol*, 17(1):173-79.
- Pettersson A., Richiardi L., Nordenskjold A., Kaijser M., and Akre O. 2007. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer, *N Engl J Med*, 356(18):1835-41.
- Pettus J.A., Carver B.S., Masterson T., Stasi J., and Sheinfeld J. 2009. Preservation of ejaculation in patients undergoing nerve-sparing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer, *Urology*, 73(2):328-31; discussion 31-2.
- Pfannenberg A.C., Oechsle K., Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Dohmen B.M., Bares R., Hartmann J.T., Vonthein R., and Claussen C.D. 2004. 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*, 22(2):132-9.
- Pfannschmidt J., Hoffmann H., and Dienemann H. 2010. Thoracic metastasectomy for nonseminomatous germ cell tumors, *J Thorac Oncol*, 5(6 Suppl 2):S182-6.
- Pico J. L., Rosti G., Kramar A., Wandt H., Koza V., Salvioni R., Theodore C., Lelli G., Siegert W., Horwich A., Marangolo M., Linkesch W., Pizzocaro G., Schmoll H. J., Bouzy J., Droz J. P., Biron P., Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers France, European Group for Blood, and Marrow Transplantation. 2005. 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*, 16(7):1152-9.
- Pike M.C., Chilvers C., and Peckham M.J. 1986. Effect of age at orchidopexy on risk of testicular cancer, *Lancet*, 1(8492):1246-8.
- Piketty A.C., Flechon A., Laplanche A., Nouyrigat E., Droz J. P., Theodore C., and Fizazi K. 2005. The risk of thrombo-embolic events is increased in patients with germ-cell tumours and can be predicted by serum lactate dehydrogenase and body surface area, *Br J Cancer*, 93(8):909-14.
- Pont J., Albrecht W., Postner G., Sellner F., Angel K., and Holtl W. 1996. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial, *J Clin Oncol*, 14(2):441-8.
- Pont J., Holtl W., Kosak D., Machacek E., Kienzer H., Julcher H., and Honetz N. 1990. Risk-adapted treatment choice in stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer by regarding vascular invasion in the primary tumor: a prospective trial, *J Clin Oncol*, 8(1):16-20.
- Poon R. 2016. Poon, R. and the Program in Evidence-Based Care Disease Site Group Reviewers. PET Six-Month Monitoring Report 2015-2, *Cancer Care Ontario (CCO)*.
- Powles T., Bower M., Daugaard G., Shamash J., De Ruiter A., Johnson M., Fisher M., Anderson J., Mandalia S., Stebbing J., Nelson M., Gazzard B., and Oliver T. 2003. Multicenter study of human immunodeficiency virus-related germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 21(10):1922-7.
- Powles T., Bower M., Shamash J., Stebbing J., Ong J., Daugaard G., De Ruiter A., Johnson M., Fisher M., Anderson J., Nelson M., Gazzard B., and Oliver T. 2004. Outcome of patients with HIV-related germ cell tumors: a case-control study, *Br J Cancer*, 90(8):1526-30.
- Powles T., Robinson D., Shamash J., Moller H., Tranter N., and Oliver T. 2008. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis, *Ann Oncol*, 19(3):443-7.
- Puehse G., Secker A., Kemper S., Hertle L., and Kliesch S. 2011. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment, *Int J Androl*, 34(5 Pt 2):e351-7.
- Puehse G., Wachsmuth J. U., Kemper S., Husstedt I. W., Evers S., and Kliesch S. 2012. Chronic pain has a negative impact on sexuality in testis cancer survivors, *J Androl*, 33(5):886-93.
- Puehse G., Wachsmuth J. U., Kemper S., Husstedt I. W., Kliesch S., and Evers S. 2010. Phantom testis syndrome: prevalence, phenomenology and putative mechanisms, *Int J Androl*, 33(1):e216-20.
- Rabow M. W., Dibble S. L., Pantilat S. Z., and McPhee S. J. 2004. The comprehensive care team: a controlled trial of outpatient palliative medicine consultation, *Arch Intern Med*, 164(1):83-91.
- Radtke A., Cremers J. F., Kliesch S., Riek S., Junker K., Mohamed S. A., Anheuser P., Belge G., and Dieckmann K. P. 2017. Can germ cell neoplasia in situ be diagnosed by measuring serum levels of microRNA371a-3p?, *J Cancer Res Clin Oncol*, 143(11):2383-92.
- Rajpert-De Meyts E., McGlynn K. A., Okamoto K., Jewett M. A., and Bokemeyer C. 2016. Testicular germ cell tumours, *Lancet*, 387(10029):1762-74.
- Raman J. D., Nobert C. F., and Goldstein M. 2005. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis, *J Urol*, 174(5):1819-22; discussion 22.
- Ramani V.A., Grey B.R., Addla S.K., Dunham M.P., Sangar V.K., and Clarke N.W. . 2008. Histological outcome of delayed orchidectomy after primary chemotherapy for metastatic germ cell tumour of the testis, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 20(3):247-52.

- Ramsey S., Kerr G., Howard G.C., and Donat R. 2013. Orchidectomy after primary chemotherapy for metastatic testicular cancer, *Urol Int*, 91(4):439-44.
- Ray B., Hajdu S. I., and Whitmore W. F. Jr. 1974. Proceedings: Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors, *Cancer*, 33(2):340-8.
- Read G., Stenning S. P., Cullen M. H., Parkinson M. C., Horwich A., Kaye S. B., and Cook P. A. 1992. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party, *J Clin Oncol*, 10(11):1762-8.
- Reiter W.J., Brodowicz T., Alavi S., Zielinski C.C., Kozak W., Maier U., Nost G., Lipsky H., Marberger M., and Kratzik C. 2001. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma, *J Clin Oncol*, 19(1):101-4.
- Rice K. R., Magers M. J., Beck S. D., Cary K. C., Einhorn L. H., Ulbright T. M., and Foster R. S. 2014. Management of germ cell tumors with somatic type malignancy: pathological features, prognostic factors and survival outcomes, *J Urol*, 192(5):1403-9.
- Richenberg J., Belfield J., Ramchandani P., Rocher L., Freeman S., Tsili AC., Cuthbert F., Studniarek M., Bertolotto M., Turgut AT., Dogra V., and LE Derchi. 2015. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. 25: 323-30.
- Richiardi L., Scelo G., Boffetta P., Hemminki K., Pukkala E., Olsen J. H., Weiderpass E., Tracey E., Brewster D. H., McBride M. L., Kliewer E. V., Tonita J. M., Pompe-Kirn V., Kee-Seng C., Jonasson J. G., Martos C., and Brennan P. 2007. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries, *Int J Cancer*, 120(3):623-31.
- Rick O. 2016. Onkologische Rehabilitation als „Initialzünder“, *Im Fokus Onkologie*, (4)44-47.
- Rick O. 2017. Oncological Rehabilitation.
- Rick O., Bokemeyer C., Beyer J., Hartmann J. T., Schwella N., Kingreen D., Neureither S., Metzner B., Casper J., Wandt H., Hartmann F., Schmoll H. J., Derigs G., Gerl A., Berdel W. E., Kanz L., and Siegert W. 2001. Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer, *J Clin Oncol*, 19(1):81-8.
- Rick O., Bokemeyer C., Weinknecht S., Schirren J., Pottrek T., Hartmann J. T., Braun T., Rachud B., Weissbach L., Hartmann M., Siegert W., and Beyer J. 2004. Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer, *J Clin Oncol*, 22(18):3713-9.
- Rives N., Perdriz A., Hennebicq S., Saias-Magnan J., Melin M. C., Berthaut I., Barthelemy C., Daudin M., Szerman E., Bresson J. L., Brugnon F., and Bujan L. 2012. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network, *J Androl*, 33(6):1394-401.
- RKI. Krebs in Deutschland 2013/2014. Robert Koch-Institut (Hrsg.): Berlin, 2017.
- Robinson R., Tait C. D., Clarke N. W., and Ramani V. A. 2016. Is it safe to insert a testicular prosthesis at the time of radical orchidectomy for testis cancer: an audit of 904 men undergoing radical orchidectomy, *BJU Int*, 117(2):249-52.
- Rodney A.J., Tannir N.M., Sieker-Radtke A.O., Liu P., Walsh G.L., Millikan R.E., Swisher S.G., Tu S.M., and Pagliaro L.C. 2012. Survival outcomes for men with mediastinal germ-cell tumors: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience, *Urol Oncol*, 30(6):879-85.
- Ronnen E.A., Kondagunta G.V., Bacik J., Marion S., Bajorin D.F., Sheinfeld J., Bosl G.J., and Motzer R.J. 2005. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy, *J Clin Oncol*, 23(28):6999-7004.
- Rorth M., Rajpert-De Meyts E., Andersson L., Dieckmann K.P., Fossa S.D., Grigor K.M., Hendry W.F., Herr H.W., Looijenga L.H.J., Oosterhuis J.W., and Skakkebaek N.E. 2000. Carcinoma in situ in the testis, *Scand J Urol Nephrol*, suppl. 205166-86.
- Rove K.O., Maroni P.D., Cost C.R., Fairclough D.L., Giannarini G., Harris A.K., Schultz K.A., and Cost N. G. 2016. Pathologic risk factors for metastatic disease in postpubertal patients with clinical stage I testicular stromal tumors, *Urology*, 97138-44.
- Rovito M. J., Cavayero C., Leone J. E., and Harlin S. 2015. Interventions promoting Testicular Self-Examination (TSE) Performance: a systematic review, *Am J Mens Health*, 9(6):506-18.
- Ruf C.G., Isbarn H., Wagner W., Fisch M., Matthies C., and Dieckmann K.P. 2014. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: Age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing, *Urol Oncol*, 32(1):33.e1-6.
- Rusner C., Trabert B., Katalinic A., Kieschke J., Emrich K., and Stang A. 2013. Incidence patterns and trends of malignant gonadal and extragonadal germ cell tumors in Germany, 1998-2008, *Cancer Epidemiol*, 37(4):370-3.
- Rustin G. J., Mead G. M., Stenning S. P., Vasey P. A., Aass N., Huddart R. A., Sokal M. P., Joffe J. K., Harland S. J., and Kirk S. J. 2007. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical

- Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197-the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group, *J Clin Oncol*, 25(11):1310-5.
- Saab M.M., Landers M., and Hegarty J. 2016. Promoting Testicular Cancer Awareness and Screening: A Systematic Review of Interventions, *Cancer Nurs*, 39(6):473-87.
- Sandler A.B., Cristou A., Fox S., Williams S.D., Nichols C.R., Turns M., and Roth B.J. 1998. A phase II trial of paclitaxel in refractory germ cell tumors, *Cancer*, 82(7):1381-6.
- Sanson-Fisher R., Gigris A., Boyes A., Bonevski B., Burton L., and Cook P. 2000. The unmet supportive care needs of patients with cancer. Supportive Care Review Group, *Cancer*, 88(1):226-37.
- Sarkaria I.S., Bains M.S., Sood S., Sima C.S., Reuter V.E., Flores R.M., Motzer R.J., Bosl G.J., and Rusch V.W. 2011. Resection of primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: a 28-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, *J Thorac Oncol*, 6(7):1236-41.
- Saxman S.B., Nichols C.R., and Einhorn L.H. 1997. Pulmonary toxicity in patients with advanced-stage germ cell tumors receiving bleomycin with and without granulocyte colony stimulating factor, *Chest*, 111(3):657-60.
- Schirren J., Trainer S., Eberlein M., Lorch A., Beyer J., and Bolukbas S. 2012. The role of residual tumor resection in the management of nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin, *Thorac Cardiovasc Surg*, 60(6):405-12.
- Schmoll H. J., Souchon R., Krege S., Albers P., Beyer J., Kollmannsberger C., Fossa S. D., Skakkebaek N. E., de Wit R., Fizazi K., Droz J. P., Pizzocaro G., Daugaard G., de Mulder P. H., Horwich A., Oliver T., Huddart R., Rosti G., Paz Ares L., Pont O., Hartmann J. T., Aass N., Algaba F., Bamberg M., Bodrogi I., Bokemeyer C., Classen J., Clemm S., Culine S., de Wit M., Derigs H. G., Dieckmann K. P., Flasshove M., Garcia del Muro X., Gerl A., Germa-Lluch J. R., Hartmann M., Heidenreich A., Hoeltl W., Joffe J., Jones W., Kaiser G., Klepp O., Kliesch S., Kisbenedek L., Koehrmann K. U., Kuczyk M., Laguna M. P., Leiva O., Loy V., Mason M. D., Mead G. M., Mueller R. P., Nicolai N., Oosterhof G. O., Pottek T., Rick O., Schmidberger H., Sedlmayer F., Siegert W., Studer U., Tjulandin S., von der Maase H., Walz P., Weinknecht S., Weissbach L., Winter E., Wittekind C., and European Germ Cell Cancer Consensus Group. 2004a. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG), *Ann Oncol*, 15(9):1377-99.
- Schmoll H.J., Kollmannsberger C., Metzner B., Hartmann J. T., Schleucher N., Schoffski P., Schleicher J., Rick O., Beyer J., Hossfeld D., Kanz L., Berdel W. E., Andreesen R., and Bokemeyer C. 2003. Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 21(22):4083-91.
- Schmoll H.J., Souchon R., Krege S., Albers P., Beyer J., Kollmannsberger C., Fossa S.D., Skakkebaek N.E., de Wit R., Fizazi K., Droz J.P., Pizzocaro G., Daugaard G., de Mulder P.H. , Horwich A., Oliver T., Huddart R., Rosti G., Paz Ares L., Pont O. , Hartmann J.T., Aass N., Algaba F., Bamberg M., Bodrogi I., Bokemeyer C., Classen J., Clemm S., Culine S., de Wit M., Derigs H. G., Dieckmann K. P., Flasshove M., Garcia del Muro X., Gerl A., Germa-Lluch J. R., Hartmann M. , Heidenreich A., Hoeltl W., Joffe J., Jones W., Kaiser G., Klepp O., Kliesch S., Kisbenedek L., Koehrmann K. U., Kuczyk M., Laguna M. P., Leiva O., Loy V., Mason M. D., Mead G. M., Mueller R. P., Nicolai N., Oosterhof G. O., Pottek T., Rick O., Schmidberger H., Sedlmayer F., Siegert W., Studer U., Tjulandin S., von der Maase H., Walz P., Weinknecht S., Weissbach L., Winter E., and Wittekind C. 2004b. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG), *Ann Oncol*, 15(9):1377-99.
- Scholz M., Zehender M., Thalmann G. N., Borner M., Thoni H., and Studer U. E. 2002. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis, *Ann Oncol*, 13(1):121-4.
- Schrader M., Weissbach L., Hartmann M., Krege S., Albers P., Miller K., and Heidenreich A. 2010. Burden or relief: do second-opinion centers influence the quality of care delivered to patients with testicular germ cell cancer?, *Eur Urol*, 57(5):867-72.
- Schrader M., Zengerling F., Hakenberg O. W., and Protzel C. 2016. [German national second-opinion network for testicular cancer and penile carcinoma: Two sources for evidence-based information], *Urologe A*, 55(9):1192-8.
- Sedlmayer F. , Holtl W., Kozak W., Hawliczek R., Gebhart F. , Gerber E. , Joos H. , Albrecht W. , Pummer K., and Kogelnik H. D. 2001a. Radiotherapy of testicular intraepithelial neoplasia (TIN): a novel treatment regimen for a rare disease, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(4):909-13.
- Sedlmayer F., Höltl W., Kozak W., Hawliczek R., Gebhart F., Gerber E., Joos H., Albrecht W., Pummer K., Kogelnik H.D., and (AUO). The Austrian Uro-Oncology Group. 2001b. Radiotherapy of testicular intraepithelial neoplasia (TIN): a novel treatment regimen for a rare disease., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 50909-13.

- See W.A., and Hoxie L. 1993. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results, *J Urol*, 150(3):874-8.
- Seidel C., Daugaard G., Tryakin A., Necchi A., Cohn Cedermark G., Stahl O., Henrich M., Brito M., Albany C., Taza F., Gerl A., Oechsle K., and Bokemeyer C. 2018. Intermediate prognosis in metastatic germ cell tumours-outcome and prognostic factors, *Eur J Cancer*, 9416-25.
- Seidel C., Oechsle K., Lorch A., Dieing A., Henrich M., Hornig M., Grunwald V., Cathomas R., Meiler J., de Wit M., and Bokemeyer C. 2016. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care--Registry data from an outcomes research project of the German Testicular Cancer Study Group, *Urol Oncol*, 34(4):167.e21-8.
- Selle F., Wittnebel S., Biron P., Gravis G., Roubaud G., Bui B. N., Delva R., Bay J. O., Flechon A., Geoffrois L., Caty A., Soares D. G., de Revel T., Fizazi K., Gligorov J., Miclea J. M., Dubot C., Provent S., Temby I., Gaulet M., Horn E., Brindel I., and Lotz J. P. 2014. A phase II trial of high-dose chemotherapy (HDCT) supported by hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) in germ-cell tumors (GCTs) patients failing cisplatin-based chemotherapy: the multicentric TAXIF II study, *Ann Oncol*, 25(9):1775-82.
- Semjen D., Kalman E., Tornoczky T., and Szuhai K. 2014. Further evidence of the existence of benign teratomas of the postpubertal testis, *Am J Surg Pathol*, 38(4):580-1.
- Serdar L., Canyilmaz E., Topcu T. O., Sahbaz A., Memis Y., Soydemir G., Aynaci O., Kandaz M., Bahat Z., and Yoney A. 2015. Adjuvant radiotherapy in stage I seminoma: Evaluation of prognostic factors and results of survival, *J Cancer Res Ther*, 11(2):313-8.
- Shahidi M., Norman A. R., Dearnaley D. P., Nicholls J., Horwitz A., and Huddart R. A. 2002. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and implications for management, *Cancer*, 95(3):520-30.
- Sharp D.S., Carver B.S., Eggner S.E., Kondagunta G.V., Motzer R.J., Bosl G.J., and Sheinfeld J. 2008. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor, *J Clin Oncol*, 26(34):5524-9.
- Sharpe M., Strong V., Allen K., Rush R., Postma K., Tulloh A., Maguire P., House A., Ramirez A., and Cull A. 2004. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs, *Br J Cancer*, 90(2):314-20.
- Sheinfeld J. 2002. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies, *Semin Urol Oncol*, 20(4):262-71.
- Sheinfeld J., Bajorin D., and Solomon M. 1997. Management of postchemotherapy residual masses in advanced germ cell tumours. *AUA Updat Ser*, 17: 18-24.
- Sheinfeld J., Motzer R. J., Rabbani F., McKiernan J., Bajorin D., and Bosl G. J. 2003. Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary retroperitoneal lymph node dissection for clinical stages I and IIA nonseminomatous germ cell tumors, *J Urol*, 170(4 Pt 1):1159-62.
- Shinn E.H., Basen-Engquist K., Thornton B., Spiess P.E., and Pisters L. 2007. Health behaviors and depressive symptoms in testicular cancer survivors, *Urology*, 69(4):748-53.
- Shinn E.H., Swartz R.J., Thornton B.B., Spiess P.E., Pisters L.L., and Basen-Engquist K.M. 2010. Testis cancer survivors' health behaviors: comparison with age-matched relative and demographically matched population controls, *J Clin Oncol*, 28(13):2274-9.
- Shippee B.M., Bates J.S., and Richards K.L. 2016. The role of screening and monitoring for bleomycin pulmonary toxicity, *J Oncol Pharm Pract*, 22(2):308-12.
- SIGN. 2011. Management of adult testicular germ cell tumours. A national clinical guideline., *Edinburgh, (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, SIGN publication; no. 12463.
- Silber S.J. 1997. The use of epididymal sperm for the treatment of male infertility, *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 11(4):739-52.
- Skakkebaek N.E. 1972. Possible carcinoma in situ of the testis., *Lancet*, ii516-17.
- Skakkebaek N.E. 2004. Testicular dysgenesis syndrome: New epidemiological evidence, *Int J Androl*, 27(4):189-91.
- Skakkebaek N.E., Berthelsen J.G., and Visfeldt J. 1981. Clinical aspects of testicular carcinoma in situ., *Int J Androl*, suppl. 4153-62.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M., Toppari J., Andersson A.M., Eisenberg M.L., Jensen T.K., Jørgensen N., Swan S.H., Sapra K.J., Ziebe S., Priskorn L., and Juul A. 2016. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility, *Physiol Rev*, 96(1):55-97.
- Smith T.J., Temin S., Alesi E.R., Abernethy A.P., Balboni T.A., Basch E.M., Ferrell B.R., Loscalzo M., Meier D.E., Paice J.A., Peppercorn J.M., Somerfield M., Stovall E., and Von Roenn J.H. 2012. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care, *J Clin Oncol*, 30(8):880-7.

- Sogani P.C., Perrotti M., Herr H.W., Fair W.R., Thaler H.T., and Bosl G. 1998. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance, *J Urol*, 159(3):855-8.
- Sohaib S.A., Koh D.M., Barbachano Y., Parikh J., Husband J.E., Dearnaley D.P., Horwich A., and Huddart R. 2009. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours, *Clin Radiol*, 64(4):362-7.
- Sollner W., DeVries A., Steixner E., Lukas P., Sprinzl G., Rumpold G., and Maislinger S. 2001. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling?, *Br J Cancer*, 84(2):179-85.
- Soper M.S., Hastings J.R., Cosmatos H.A., Slezak J.M., Wang R., and Lodin K. 2014. Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma: clinical outcomes and prognostic factors for relapse in a large US cohort, *Am J Clin Oncol*, 37(4):356-9.
- Souchon R., Hartmann M., Krege S., Lorch A., Mayer F., De Santis M., Gillessen S., Beyer J., and Cathomas R. 2011. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of early stage seminomatous testicular germ cell cancer patients, *Strahlenther Onkol*, 187(3):158-66.
- Souchon R., Krege S., Schmoll H. J., Albers P., Beyer J., Bokemeyer C., Classen J., Dieckmann K. P., Hartmann M., Heidenreich A., Holtl W., Kliesch S., Kohrmann K. U., Kuczyk M., Schmidberger H., Weinknecht S., Winter E., Wittekind C., and Bamberg M. 2000. [Interdisciplinary consensus on diagnosis and therapy of testicular tumors. Results of an update conference based on evidence-based medicine. German Testicular Cancer study Group (GTCSC)], *Strahlenther Onkol*, 176(9):388-405.
- Souchon R., Krege S., Schmoll H. J., Albers P., Beyer J., Bokemeyer C., Classen J., Dieckmann K. P., Hartmann M., Heidenreich A., Holtl W., Kliesch S., Kohrmann K. U., Kuczyk M., Schmidberger H., Weinknecht S., Winter E., Wittekind C., and Bamberg M. 2002. [Interdisciplinary consensus on diagnosis and therapy of testicular tumors. Results of an update conference based on evidence-based medicine. German Testicular Cancer study Group (GTCSC)], *Strahlenther Onkol*, 176(9):388-405.
- Spiess P. E., Brown G. A., Pisters L. L., Liu P., Tu S. M., Evans J. G., Kamat A. M., Black P., and Tannir N. M. 2006. Viable malignant germ cell tumor in the postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection specimen: can it be predicted using clinical parameters?, *Cancer*, 107(7):1503-10.
- Spiller C.M., and Bowles J. 2017. Germ cell neoplasia in situ: The precursor cell for invasive germ cell tumors of the testis. *Int J Biochem Cell Biol*, 86: 22-25.
- Sprauten M., Brydoy M., Haugnes H. S., Cvancarova M., Bjoero T., Bjerner J., Fossa S. D., and Oldenburg J. 2014a. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors, *J Clin Oncol*, 32(6):571-8.
- Sprauten M., Darrah T. H., Peterson D. R., Campbell M. E., Hannigan R. E., Cvancarova M., Beard C., Haugnes H. S., Fossa S. D., Oldenburg J., and Travis L. B. 2012. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer, *J Clin Oncol*, 30(3):300-7.
- Sprauten M., Haugnes HS., Brydoy M., Tandstad T., Langberg CW., Bjoero T., Bjerner J., Kiserud CE., Cvancarova M., Fossa SD., and Oldenburg J. 2014b. Fatigue in relation to treatment and gonadal function in a population-based sample of 796 testicular cancer survivors 12 and 19 years after treatment, *J Clin Oncol*, 32(15_suppl):4564-64.
- Srikanthan A., Tran B., Beausoleil M., Jewett M. A., Hamilton R. J., Sturgeon J. F., O'Malley M., Anson-Cartwright L., Chung P. W., Warde P. R., Winquist E., Moore M. J., Amir E., and Bedard P. L. 2015. Large retroperitoneal lymphadenopathy as a predictor of venous thromboembolism in patients with disseminated germ cell tumors treated with chemotherapy, *J Clin Oncol*, 33(6):582-7.
- Stang A., Bray F., Dieckmann K.P., Lortet-Tieulent J., and Rusner C. 2015. Mortality of testicular cancer in East and West Germany 20 years after reunification: a gap not closed yet, *Urol Int*, 95(2):160-66.
- Stang A., Jansen L., Trabert B., Rusner C., Eberle A., Katalinic A., Emrich K., Holleczeck B., and Brenner H. 2013. Survival after a diagnosis of testicular germ cell cancers in Germany and the United States, 2002-2006: a high resolution study by histology and age, *Cancer Epidemiol*, 37(4):492-7.
- Stang A., Trabert B., Wentzensen N., Cook M. B., Rusner C., Oosterhuis J. W., and McGlynn K. A. 2012. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007, *Int J Androl*, 35(4):616-25.
- Stark D., Kiely M., Smith A., Velikova G., House A., and Selby P. 2002. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life, *J Clin Oncol*, 20(14):3137-48.
- Steiner H., Scheiber K., Berger A. P., Rein P., Hobisch A., Aufderklamm J., Pilloni S., Stoehr B., Aigner F., Fritzer A., and Zangerl F. 2011. Retrospective multicentre study of carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma, *BJU Int*, 107(7):1074-9.

- Steiner H., Zangerl F., Stohr B., Granig T., Ho H., Bartsch G., and Peschel R. 2008. Results of bilateral nerve sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer, *J Urol*, 180(4):1348-52; discussion 52-3.
- Stella M., Gandini A., Meeus P., Aleksic I., Flechon A., Cropet C., Droz J. P., and Rivoire M. 2012. Retroperitoneal vascular surgery for the treatment of giant growing teratoma syndrome, *Urology*, 79(2):365-70.
- Stephenson A. J., Bosl G. J., Motzer R. J., Bajorin D. F., Stasi J. P., and Sheinfeld J. 2007. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer, *J Clin Oncol*, 25(35):5597-602.
- Stephenson A.J., Bosl G.J., Bajorin D.F., Stasi J., Motzer R.J., and Sheinfeld J. 2005. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion, *J Urol*, 174(2):557-60; discussion 60.
- Steyerberg E.W., Keizer H.J., and Habbema J.D. 1999. Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHiT Study Group, *Int J Cancer*, 83(6):856-9.
- Stoehr B., Schachtner L., Pichler R., Holzner B., Giesinger J., Oberguggenberger A., Leonhartsberger N., Horninger W., and Steiner H. 2013. Influence of achieved paternity on quality of life in testicular cancer survivors, *BJU Int*, 111(4 Pt B):E207-12.
- Strohsnitter W.C., Noller K.L., Hoover R.N., Robboy S.J., Palmer J.R., Titus-Ernstoff L., Kaufman R.H., Adam E., Herbst A.L., and Hatch E.E. 2001. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol, *J Natl Cancer Inst*, 93(7):545-51.
- Studer U.E., Fey M.F., and Calderoni A. 1993. Adjuvant chemotherapy after orchiectomy in high-risk patients with clinical stage I nonseminomatous testicular cancer, *Eur Urol*, 23(4):444-49.
- Sturgeon J. F., Moore M. J., Kakiashvili D. M., Duran I., Anson-Cartwright L. C., Berthold D. R., Warde P. R., Gospodarowicz M. K., Alison R. E., Liu J., Ma C., Pond G. R., and Jewett M. A. 2011. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience, *Eur Urol*, 59(4):556-62.
- Suardi N., Strada E., Colombo R., Freschi M., Salonia A., Lania C., Cestari A., Carmignani L., Guazzoni G., Rigatti P., and Montorsi F. 2009. Leydig cell tumour of the testis: presentation, therapy, long-term follow-up and the role of organ-sparing surgery in a single-institution experience, *BJU Int*, 103(2):197-200.
- Suzuki K., Shin T., Shimomura Y., Iwahata T., and Okada H. 2015. Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients, *Hum Reprod*, 30(12):2853-8.
- Takizawa A., Kawai K., Kawahara T., Kojima T., Maruyama S., Shinohara N., Akamatsu S., Kamba T., Nakamura T., Ukimura O., Jikuya R., Kishida T., Kakimoto K., Nishimura K., Harabayashi T., Nagamori S., Yamashita S., Arai Y., Sawada Y., Sekido N., Kinoshita H., Matsuda T., Nakagawa T., Homma Y., and Nishiyama H. 2018. The usefulness of testosterone administration in identifying false-positive elevation of serum human chorionic gonadotropin in patients with germ cell tumor, *J Cancer Res Clin Oncol*, 144(1):109-15.
- Tan I.B., Ang K.K., Ching B.C., Mohan C., Toh C.K., and Tan M.H. 2010. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review, *Cancer*, 116(19):4520-32.
- Tandstad T., Cohn-Cedermark G., Dahl O., Stierner U., Cavallin-Stahl E., Bremnes R. M., and Klepp O. 2010. Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1) nonseminomatous germ-cell testicular cancer (NSGCT) implementing adjuvant CVB chemotherapy. A SWENOTECA study, *Ann Oncol*, 21(9):1858-63.
- Tandstad T., Dahl O., Cohn-Cedermark G., Cavallin-Stahl E., Stierner U., Solberg A., Langberg C., Bremnes R. M., Laurell A., Wijkstrom H., and Klepp O. 2009. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program, *J Clin Oncol*, 27(13):2122-8.
- Tandstad T., Smaaland R., Solberg A., Bremnes R. M., Langberg C. W., Laurell A., Stierner U. K., Stahl O., Cavallin-Stahl E. K., Klepp O. H., Dahl O., and Cohn-Cedermark G. 2011. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group, *J Clin Oncol*, 29(6):719-25.
- Tandstad T., Solberg A., Häkansson U., Stahl O., Haugnes H.S., Oldenburg J., Dahl O., Kjellman A., Angelsen A., and Cohn-Cedermark G; on behalf of SWENOTECA. 2014 Bilateral testicular germ cell tumors in patients treated for clinical stage I non-seminoma within two risk-adapted SWENOTECA protocols., *Acta Oncol.*, 54(4):493-99.
- Tandstad T., Stahl O. , Dahl I. , Glimelius H. S. , Haugnes A. , Karlsdottir C. W. , Langberg K. , Soderstrom A. , Solberg U. K. , Stierner N. , Wall G. E. , and S. Cohn-Cedermark. 2017. The ABC-study: A randomized phase III study comparing one course of adjuvant bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) and one course of carboplatin AUC7 in clinical stage I seminomatous testicular cancer, *J Clin Oncol*, 35((15_suppl): TPS4593-TPS4593.).

- Tandstad T., Stahl O., Hakansson U., Dahl O., Haugnes H. S., Klepp O. H., Langberg C. W., Laurell A., Oldenburg J., Solberg A., Soderstrom K., Cavallin-Stahl E., Stierner U., Wahlquist R., Wall N., and Cohn-Cedermark G. 2014. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group, *Ann Oncol*, 25(11):2167-72.
- Tandstad T., Stahl O., Hakansson U., Wahlqvist R., Klepp O., Cavallin-Stahl E., Cohn-Cedermark G., and SWENOTECA. 2016. The SWENOTECA group: A good example of continuous binational and multidisciplinary collaboration for patients with testicular cancer in Sweden and Norway, *Scand J Urol*, 50(1):9-13.
- Temel J. S., Greer J. A., Muzikansky A., Gallagher E. R., Admane S., Jackson V. A., Dahlin C. M., Blidnerman C. D., Jacobsen J., Pirl W. F., Billings J. A., and Lynch T. J. 2010. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med*, 363(8):733-42.
- Terbuch A., Posch F., Annerer L. M., Bauernhofer T., Pichler M., Szkandera J., Hutterer G. C., Pummer K., Partl R., Kapp K. S., Stoger H., Gerger A., and Stotz M. 2017. Long-term cardiovascular complications in stage I seminoma patients, *Clin Transl Oncol*, 19(11):1400-08.
- Teutsch C., Lipton A., and Harvey H.A. 1977. Raynaud's phenomenon as a side effect of chemotherapy with vinblastine and bleomycin for testicular carcinoma, *Cancer Treat Rep*, 61(5):925-6.
- Thibault C., Fizazi K., Barrios D., Massard C., Albiges L., Baumert H., Patard J.J., Escudier B., and Loriot Y. 2014. Compliance with guidelines and correlation with outcome in patients with advanced germ-cell tumours, *Eur J Cancer*, 50(7):1284-90.
- Timmerman J.M., Northfelt D.W., and Small E.J. 1995. Malignant germ cell tumors in men infected with the human immunodeficiency virus: natural history and results of therapy, *J Clin Oncol*, 13(6):1391-7.
- Tognoni P.G., Foster R.S., McGraw P., Heilman D., Bihrl R., Rowland R.G., Wahle G.R., Einhorn L.H., and Donohue J.P. 1998. Combined post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection and resection of chest tumor under the same anesthetic is appropriate based on morbidity and tumor pathology, *J Urol*, 159(6):1833-5.
- Toner G.C., Geller N.L., Tan C., Nisselbaum J., and Bosl G.J. 1990. Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors, *Cancer Res*, 50(18):5904-10.
- Toner G.C., Stockler M.R., Boyer M.J., Jones M., Thomson D.B., Harvey V.J., Olver I.N., Dhillon H., McMullen A., Gebski V.J., Levi J. A., and Simes R.J. 2001. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group, *Lancet*, 357(9258):739-45.
- Tongaonkar H.B., Deshmene V.H., Dalal A.V., Kulkarni J.N., and Kamat M.R. 1994. Growing teratoma syndrome, *J Surg Oncol*, 55(1):56-60.
- Tonkin K.S., Rustin G.J., Wignall B., Paradinas F., and Bennett M. 1989. Successful treatment of patients in whom germ cell tumour masses enlarged on chemotherapy while their serum tumour markers decreased, *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25(12):1739-43.
- Tookman L., Rashid S., Matakidou A., Phillips M., Wilson P., Ansell W., Jamal-Hanjani M., Chowdhury S., Harland S., Sarwar N., Oliver T., Powles T., and Shamash J. 2013. Carboplatin AUC 10 for IGCCCG good prognosis metastatic seminoma, *Acta Oncol*, 52(5):987-93.
- Travis L.B., Fossa S.D., Schonfeld S.J., McMaster M.L., Lynch C.F., Storm H., Hall P., Holowaty E., Andersen A., Pukkala E., Andersson M., Kaijser M., Gospodarowicz M., Joensuu T., Cohen R.J., Boice J.D., Jr., Dores G.M., and Gilbert E.S. 2005. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors, *J Natl Cancer Inst*, 97(18):1354-65.
- Treglia G., Sadeghi R., Annunziata S., Caldarella C., Bertagna F., and Giovanella L. 2014. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma: systematic review and meta-analysis, *Biomed Res Int*, 2014852681.
- TRISST. 2010. Trial of imaging and schedule in seminoma testis, <http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/TE24.a.asp>.
- Tuinman M.A., Fleer J., Sleijfer D.T., Hoekstra H.J., and Hoekstra-Weebers J.E. 2005. Marital and sexual satisfaction in testicular cancer survivors and their spouses, *Support Care Cancer*, 13(7):540-8.
- USPSTF. 2011. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement, *Ann Intern Med*, 154(7):483-6.
- van As N. J., Gilbert D. C., Money-Kyrle J., Bloomfield D., Beesley S., Dearnaley D. P., Horwich A., and Huddart R. A. 2008. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse, *Br J Cancer*, 98(12):1894-902.
- van Casteren N.J., Boellaard W.P., Romijn J.C., and Dohle G.R. 2010. Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment, *Int J Androl*, 33(1):73-9.
- van Casteren N.J., Looijenga L.H., and Dohle G.R. 2009. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline, *Int J Androl*, 32(4):279-87.

- van de Wetering R.A.W., Sleijfer S., Feldman D.R., Funt S.A., Bosl G.J., and de Wit R. 2018. Controversies in the management of clinical stage I seminoma: carboplatin a decade in-time to start backing out, *J Clin Oncol*, 36(9):837-40.
- van den Belt-Dusebout A.W., de Wit R., Gietema J.A., Horenblas S., Louwman M.W., Ribot J.G., Hoekstra H.J., Ouwens G.M., Aleman B.M., and van Leeuwen F.E. 2007. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer, *J Clin Oncol*, 25(28):4370-8.
- van den Belt-Dusebout A.W., Nuver J., de Wit R., Gietema J.A., ten Bokkel Huinink W.W., Rodrigus P.T., Schimmel E.C., Aleman B.M., and van Leeuwen F.E. 2006. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer, *J Clin Oncol*, 24(3):467-75.
- van der Kaaij M.A., Heutte N., van Echten-Arends J., Raemaekers J.M., Carde P., Noordijk E.M., Ferme C., Thomas J., Eghbali H., Brice P., Bonmati C., Henry-Amar M., and Kluin-Nelemans H.C. 2009. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials, *Haematologica*, 94(12):1691-7.
- Vehling S., Mehnert A., Hartmann M., Oing C., Bokemeyer C., and Oechsle K. 2016. Anxiety and depression in long-term testicular germ cell tumor survivors, *Gen Hosp Psychiatry*, 3821-5.
- Vidal A.D., Thalmann G.N., Karamitopoulou-Diamantis E., Fey M.F., and Studer U.E. 2015. Long-term outcome of patients with clinical stage I high-risk nonseminomatous germ-cell tumors 15 years after one adjuvant cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy, *Ann Oncol*, 26(2):374-7.
- Vlayen J., Vrijens F., Devriese S., Beirens K., Van Eycken E., and Stordeur S. 2012. Quality indicators for testicular cancer: a population-based study, *Eur J Cancer*, 48(8):1133-40.
- Vogelzang N.J., Bosl G.J., Johnson K., and Kennedy B.J. 1981. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer, *Ann Intern Med*, 95(3):288-92.
- Vogelzang N.J., Fraley E.E., Lange P.H., Torkelson J., Levitt S., and Kennedy B.J. 1983. Stage II nonseminomatous testicular cancer: a 10-year experience, *J Clin Oncol*, 1(3):171-8.
- von der Maase H. 2001. Do we have a new standard of treatment for patients with seminoma stage IIA and stage IIB?, *Radiother Oncol*, 59(1):1-3.
- Wanderas E.H., Fossa S.D., and Tretli S. 1997. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients, *Eur J Cancer*, 33(2):253-62.
- Wang T., Liu L., Luo J., Liu T., and Wei A. 2015 A meta-analysis of the relationship between testicular microlithiasis and incidence of testicular cancer, *Urol J*, 12(2):2057-64.
- Warde P., Specht L., Horwich A., Oliver T., Panzarella T., Gospodarowicz M., and von der Maase H. 2002. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis, *J Clin Oncol*, 20(22):4448-52.
- Ware JE., Snow Jr. KK., Kosinski M., and Gandek B. 1993. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. MA: New England Medical Center, the Health Institute.
- Weiner A.B., Pearce S.M., and Eggner S.E. 2017. Management trends for men with early-stage nonseminomatous germ cell tumors of the testicle: An analysis of the National Cancer Database, *Cancer*, 123(2):245-52.
- Weis J. 2007. Psychoonkologie: Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin, *Der Onkologe*, 13(2):185.
- Weis J., and Domann U. 2006. [Interventions in the rehabilitation of breast cancer patients--a critical literature review of the state of the art], *Rehabilitation (Stuttg)*, 45(3):129-45.
- Weissbach L., and Boedefeld E.A. 1987. Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I, *J Urol*, 138(1):77-82.
- Wheeler B.M., Loehrer P.J., Williams S.D., and Einhorn L.H. 1986. Ifosfamide in refractory male germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 4(1):28-34.
- Whooley M.A., Avins A.L., Miranda J., and Browner W.S. 1997. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many, *J Gen Intern Med*, 12(7):439-45.
- Wild C., Patera N., Küllinger R., and Narath M. 2015. PET/PET-CT Evidenz zum Bedarf und Planung (bei onkologischen Indikationen), Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, HTA Projektbericht Nr. 77.
- Williams D.H., Karpman E., Sander J.C., Spiess P.E., Pisters L.L., and Lipshultz L.I. 2009. Pretreatment semen parameters in men with cancer, *J Urol*, 181(2):736-40.
- Williams S. B., Kacker R., Winston D., Bahnson E., Steele G. S., and Richie J. P. 2011. Predictors of positive retroperitoneal lymph nodes in patients with high risk testicular cancer, *J Urol*, 186(6):2245-8.
- Williams S.D., Stablein D.M., Einhorn L.H., Muggia F.M., Weiss R.B., Donohue J.P., Paulson D.F., Brunner K.W., Jacobs E.M., Spaulding J.T., DeWys W.D., and Crawford E.D. 1987. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer, *N Engl J Med*, 317(23):1433-8.

- Winter C., Pfister D., Busch J., Bingol C., Ranft U., Schrader M., Dieckmann K. P., Heidenreich A., and Albers P. 2012. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group, *Eur Urol*, 61(2):403-9.
- Winter T.C., Kim B., Lowrance W.T., and Middleton W.D. 2016. Testicular microlithiasis: what should you recommend?, *AJR Am J Roentgenol*, 206(6):1164-9.
- Wittekind C. 2017. TNM Klassifikation Maligner Tumoren, *Wiley-VCH Verlag Weinheim, Deutschland*, 8. Auflage.
- Woldu S.L., Matulay J.T., Clinton T.N., Singla N., Krabbe L.M., Hutchinson R.C., Sagalowsky A., Lotan Y., Margulis V., and Bagrodia A. 2018. Impact of hospital case volume on testicular cancer outcomes and practice patterns, *Urol Oncol*, 36(1):14.e7-14.e15.
- Wood L., Kollmannsberger C., Jewett M., Chung P., Hotte S., O'Malley M., Sweet J., Anson-Cartwright L., Winquist E., North S., Tyldesley S., Sturgeon J., Gospodarowicz M., Segal R., Cheng T., Venner P., Moore M., Albers P., Huddart R., Nichols C., and Warde P. 2010. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer, *Can Urol Assoc J*, 4(2):e19-38.
- Wortel R.C., Ghidley Alemayehu W., and Incrocci L. 2015. Orchiectomy and radiotherapy for stage I-II testicular seminoma: a prospective evaluation of short-term effects on body image and sexual function, *J Sex Med*, 12(1):210-8.
- Yacoub J.H., Oto A., Alleri B.C., Coakley F.V., Friedman B., Hartman M.S., Hosseinzadeh K., Porter C., Sahni V.A., Sudakoff G.S., Verma S., Wang C.L., Remer E.M., and Eberhardt S.C. 2016. ACR appropriateness criteria staging of testicular malignancy, *J Am Coll Radiol*, 13(10):1203-09.
- Yap S.A., Yuh L.M., Evans C.P., Dall'Era M.A., Wagenaar R.M., Cress R., and Lara P.N., Jr. 2017. Evolving patterns of care in the management of stage I non-seminomatous germ cell tumors: data from the California Cancer Registry, *World J Urol*, 35(2):277-83.
- Young R.H., Koelliker D.D., and Scully R.E. 1998. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases, *Am J Surg Pathol*, 22(6):709-21.
- Zabora J., Brintzenhofeszoc K., Curbow B., Hooker C., and Piantadosi S. 2001. The prevalence of psychological distress by cancer site, *Psychooncology*, 10(1):19-28.
- Zengerling F., Krege S., Schrader A. J., and Schrader M. 2014. [National second opinion network for testicular cancer patients - transferring guidelines into practice!], *Aktuelle Urol*, 45(6):454-6.
- Zengerling F., Kunath F., Jensen K., Ruf C., Schmidt S., and Spek A. 2017. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance - a systematic review, *Urol Oncol*, pii: S1078-1439(17)30331-9.
- Zequi S.D., da Costa W.H., Santana T.B., Favaretto R.L., Sacomani C.A., and Guimaraes G.C. 2012. Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review, *BJU Int*, 110(8):1102-09.
- Zhang C., Berney D. M., Hirsch M. S., Cheng L., and Ulbright T. M. 2013. Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis: a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases, *Am J Surg Pathol*, 37(6):827-35.
- Zhang Z., Shao S., and Meistrich M. L. 2006. Irradiated mouse testes efficiently support spermatogenesis derived from donor germ cells of mice and rats, *J Androl*, 27(3):365-75.
- Zhao J.Y., Ma X.L., Li Y.Y., Zhang B.L., Li M.M., Ma X.L., and Liu L. 2014. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET in patients with testicular cancer: a meta-analysis, *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(8):3525-31.
- Zigmond A.S., and Snaith R.P. 1983. The hospital anxiety and depression scale, *Acta Psychiatr Scand*, 67(6):361-70.
- Zimmermann C., Swami N., Krzyzanowska M., Hannon B., Leighl N., Oza A., Moore M., Rydall A., Rodin G., Tannock I., Donner A., and Lo C. 2014. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial, *Lancet*, 383(9930):1721-30.
- Znaor A., Lortet-Tieulent J., Jemal A., and Bray F. 2014. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality, *Eur Urol*, 65(6):1095-106.
- Zon R.T., Nichols C., and Einhorn L.H. 1998. Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels, *J Clin Oncol*, 16(4):1294-7.
- Zwahlen D., Hagenbuch N., Carley M. I., Recklitis C. J., and Buchi S. 2008. Screening cancer patients' families with the distress thermometer (DT): a validation study, *Psychooncology*, 17(10):959-66.

Erstveröffentlichung: **05/2019**

Nächste Überprüfung geplant: **05/2024**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online