

## Interdisziplinärer Konsensus zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren

Ergebnisse einer Update-Konferenz auf Grundlage evidenzbasierter Medizin (EBM)

Rainer Souchon<sup>1</sup>, Susanne Krege<sup>2</sup>, Hans-Joachim Schmoll<sup>3</sup>, Peter Albers<sup>4</sup>, Jörg Beyer<sup>5</sup>, Carsten Bokemeyer<sup>6</sup>, Johannes Claßen<sup>7</sup>, Klaus-Peter Dieckmann<sup>8</sup>, Michael Hartmann<sup>9</sup>, Axel Heidenreich<sup>10</sup>, Wolfgang Hörtl<sup>11</sup>, Sabine Kliesch<sup>12</sup>, Kai-Uwe Köhrmann<sup>13</sup>, Markus Kuczyk<sup>14</sup>, Heinz Schmidberger<sup>15</sup>, Stephan Weinknecht<sup>16</sup>, Eva Winter<sup>17</sup>, Christian Wittekind<sup>18</sup>, Michael Bamberg<sup>19</sup> für die German Testicular Cancer Study Group (GTCSG)

*Leitung:* H.-J. Schmoll (Halle), S. Krege (Essen), R. Souchon (Hagen)

*Mitglieder der Konsensus-Konferenz:*

*AIO:* PD Dr. J. Beyer (Marburg), Prof. Dr. C. Bokemeyer (Tübingen), Prof. Dr. C. Clemm\* (Bad Trissl), PD Dr. H.-G. Derigs\* (Mainz), PD Dr. A. Gerl (München), PD Dr. A. Harstrick (Darmstadt), Prof. Dr. H.-J. Schmoll (Halle), Prof. Dr. W. Siegert (Berlin), Frau Dr. M. de Wit\* (Hamburg)

*AUO:* PD Dr. P. Albers (Bonn), Prof. Dr. K.-P. Dieckmann (Hamburg), Dr. M. Hartmann (Hamburg), PD Dr. A. Heidenreich (Marburg), Frau Dr. S. Kliesch (Münster), PD Dr. K. U. Köhrmann (Mannheim), Frau Dr. S. Krege (Essen), PD Dr. M. Kuczyk (Hannover), Prof. Dr. P. Walz (Lüdenscheid), Dr. S. Weinknecht (Berlin), Prof. Dr. L. Weißbach (Berlin), Frau Dr. E. Winter (Schwerin), Prof. Dr. W. Hörtl (Wien).

*ARO:* Prof. Dr. M. Bamberg (Tübingen), Dr. J. Claßen\* (Tübingen), Prof. Dr. R. P. Müller\* (Köln), PD Dr. H. Schmidberger (Göttingen), Dr. R. Souchon (Hagen)

Weitere Mitglieder: Prof. Dr. V. Loy\* (Berlin), Prof. Dr. C. Wittekind\* (Leipzig)

\*kooperierende Mitglieder

<sup>1</sup> Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO), Strahlenklinik AKH Hagen

<sup>2</sup> Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO), Klinik für Urologie im Universitätsklinikum Essen

<sup>3</sup> Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Zentrum für Innere Medizin IV der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

<sup>4</sup> Klinik für Urologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

<sup>5</sup> Zentrum Innere Medizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg

<sup>6</sup> Abteilung für Innere Medizin II der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

<sup>7</sup> Abteilung für Strahlentherapie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

<sup>8</sup> Urologische Abteilung, Albertinen-Krankenhaus Hamburg

<sup>9</sup> Urologische Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Hamburg

<sup>10</sup> Urologische Klinik der Philipps-Universität Marburg

<sup>11</sup> Urologische Klinik des Kaiser-Franz-Josef-Spitals Wien

<sup>12</sup> Klinik für Urologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

<sup>13</sup> Urologische Klinik des Klinikums der Stadt Mannheim

<sup>14</sup> Klinik für Urologie der Medizinischen Hochschule Hannover

<sup>15</sup> Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Georg-August-Universität Göttingen

<sup>16</sup> Urologische Abteilung des Krankenhauses am Urban Berlin

<sup>17</sup> Urologische Klinik des Klinikums Schwerin

<sup>18</sup> Institut für Pathologie der Universität Leipzig

<sup>19</sup> Abteilung für Strahlentherapie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Eingang des Manuskripts: 23. 6. 2000;

Annahme des Manuskripts: 27. 6. 2000.

**Hintergrund:** 1996 war von der „Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hodentumoren“ (IAH), in der Vertreter aller an der Diagnostik und Therapie des germinalen Hodentumors beteiligten Disziplinen aus den jeweiligen Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen der Deutschen Krebsgesellschaft zusammenarbeiten, ein „Interdisziplinärer Konsensus zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren“ erarbeitet worden (Strahlenther Onkol 1997;173:397–406). Die seinerzeit in interdisziplinärer Abstimmung definierten Empfehlungen wurden aufgrund fortschreitender Entwicklungen und klinischer Erkenntnisse dem aktuellen Wissensstand angepasst und überarbeitet. Hierfür sind durch den 1998 erfolgten Zusammenschluss der IAH mit der „Organgruppe Hodentumoren“ der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) zur „German Testicular Cancer Study Group“ (GTCSG) die wissenschaftliche Basis erweitert und die Qualität der erarbeiteten diagnostischen und therapeutischen Standards für Hodentumoren erhöht worden mit der Zielsetzung, eine breite Umsetzung der interdisziplinär erstellten Empfehlungen zu ermöglichen.

**Methodik:** In Erweiterung der Erarbeitung des Konsensus von 1996 erfolgte die Überarbeitung auf Grundlage aktueller Literaturdaten in Anlehnung an die Prinzipien der „Evidence-Based Medicine“ (EBM). Aussagen und Empfehlungen zu den von interdisziplinär besetzten Arbeitsgruppen recherchierten Themenkomplexen wurden nach dem Grad ihrer Qualität und Sicherheit bewertet. Das methodische Vorgehen entsprach dabei dem der Cochrane Collaboration, deren Bewertungskriterien übernommen wurden.

**Ergebnisse:** Der zu 21 Themenkomplexen anhand wissenschaftlich begründeter Entscheidungskriterien erarbeitete „Interdisziplinäre Update-Konsensus“ präzisiert und definiert diagnostische und therapeutische Standards entsprechend dem aktuellen Wissensstand über diese Tumorentität. Für Therapiesituationen, bei denen mehrere Optionen bestehen und kein Konsens über die favorisierte Strategie erzielt wurde wie beim Seminom im klinischen Stadium I oder beim Nichtseminom in den Stadien CS I bzw. CS IIA/B, wurden jeweilige Alternativen mit deren Vor- und Nachteilen dargestellt.

Der „Interdisziplinäre Update-Konsensus“ wurde beim 24. Deutschen Krebskongress am 21. 3. 2000 vorgestellt, nachfolgend von den daran beteiligten wissenschaftlichen Fachgesellschaften geprüft und gebilligt.

**Schlüsselwörter:** Testikuläre Keimzelltumoren · Evidenzbasierte Medizin (EBM) · Interdisziplinäre Diagnostik- und Therapieempfehlungen

#### **Interdisciplinary Consensus on Diagnosis and Treatment of Testicular Germ Cell Tumors: Results of an Update Conference Based on Evidence-Based Medicine (EBM)**

**Background:** An “Interdisciplinary Consensus Statement on the Diagnosis and Therapy of Testicular Tumors” was prepared in 1996 by the “Interdisciplinary Testicular Tumor Working Group” (IAH) with input from representatives from diagnostic and therapeutic disciplines of various working groups of the German Cancer Society (Strahlenther Onkol 1997;173:397–406). In 1998 the IAH met again together with the “Testicular Tumor Working Party” of the Urooncology Working Group (AUO) and formed the “German Testicular Cancer Study Group” (GTCSG). Defined and accepted interdisciplinary standards from the initial meeting were revised based on current scientific developments and clinical results. This cooperating effort increased the quality of the initial recommendations and helped to put the recommendations for diagnosing and treating testicular tumor on a broader scientific basis.

**Methods:** According to the principles of “evidence-based medicine” (EBM), the Consensus from 1996 was modified, based on the current level of evidence from the published literature. The methodological process and evaluation criteria used were that of the “Cochrane Collaboration”.

**Results:** An “Interdisciplinary Update Consensus Statement” summarizes and defines the diagnostic and therapeutic standards according to the current scientific practices in testicular cancer. For 21 separate areas scientifically based decision criteria are suggested. For treatment areas where more than one option exist without a consensus being reached for a preferred strategy, such as in seminoma in clinical Stage I or in non-seminoma Stages CS I or CS IIA/B, all acceptable alternative strategies with their respective advantages and disadvantages are presented.

This “Interdisciplinary Update Consensus” was presented at the 24th National Congress of the German Cancer Society on March 21st and subsequently evaluated and approved by the various German scientific medical societies.

**Key Words:** Testicular germ cell tumors · Evidence-based medicine (EBM) · Interdisciplinary diagnostic and treatment strategies

#### **Einleitung**

1996 wurde von der „Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hodentumoren“ (IAH), in der Vertreter an der Behandlung von Hodentumoren beteiligter Arbeitsgruppen der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO, AUO, ARO) zusammenarbeiten, ein „Interdisziplinärer Konsensus zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren“ erarbeitet und publiziert [1, 2]. 1998 erfolgte der Zusammenschluss der IAH mit der „Organgruppe Hodentumoren“ der „Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie“ (AUO) zur „German Testicular Cancer Study Group“ (GTCSG). Die Beteiligung aller wissenschaft-

lichen Fachgesellschaften, die mit der Klinik von Hodentumoren befasst sind, sollte dabei die wissenschaftliche Basis erweitern, die Qualität der von der Gruppe erarbeiteten diagnostischen und therapeutischen Standards für Hodentumoren erhöhen und eine breite Umsetzung der interdisziplinär erarbeiteten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie ermöglichen [3, 4].

Aufgrund von in der Zwischenzeit erarbeiteten Änderungen der therapeutischen Standards wurde es notwendig, den Konsensus von 1996 zu aktualisieren. Zielsetzung dabei war es, auf der Basis aktueller Erkenntnisse in der internationa-

len Literatur wissenschaftlich begründete Hilfestellungen für ärztliche Entscheidungsprozesse zu formulieren, dadurch die Versorgungsergebnisse zu verbessern, die Behandlungsrisiken zu minimieren und somit eine qualitativ hoch stehende, auch im internationalen Vergleich bestehende medizinische Versorgung von Patienten mit Hodentumoren in Deutschland zu gewährleisten.

Unter Beachtung gesundheitsökonomischer Forderungen der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und in Übereinstimmung mit den Bemühungen der Deutschen Krebsgesellschaft um Qualitätssicherung in der Onkologie wurde die Überarbeitung des Konsensus von 1996 – in Erweiterung des Vorgehens bei der Erarbeitung des ersten Konsensus – nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (EBM) in einem mehrstufigen Prozess vorgenommen [3–7]. Durch die interdisziplinär besetzte Strukturkommission der GTCSG wurden 21 für die Überarbeitung als relevant angesehene Themenkomplexe definiert und für die einzelnen Themen Fragen formuliert. Die Themenkomplexe wurden von Arbeitskreisen systematisch auf der Grundlage aktueller Literaturdaten recherchiert. Das methodische Vorgehen entsprach dem der Cochrane Collaboration, deren Bewertungskriterien übernommen wurden [4, 6, 7]. Die erarbeiteten Ergebnisse wurden in Anlehnung an die Kriterien der „Evidence-Based Medicine“ (EBM) und somit nach der Sicherheit ihrer Aussagen bewertet. Hierbei wurden Güte und Validität der in den jeweiligen Publikationen enthaltenen Daten hierarchisch entsprechend ihren zugrunde liegenden Evidenztypen unterschiedlichen Evidenzstufen zugeordnet [6] (Tabelle 1).

Das Ergebnis wurde als „Interdisziplinärer Update-Konsensus zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren“ auf dem 24. Deutschen Krebskongress vorgestellt und nachfolgend von den daran beteiligten wissenschaftlichen Fachgesellschaften (Arbeitskreis Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie [AKO der DGU], der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [DGHO] und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie [DEGRO]) geprüft und gebilligt. Über die Internetseite der GTCSG (<http://www.hodenkrebs.de>) können die „Interdisziplinären Update-Konsensus“-Empfehlungen in ihrer aktuellen Version bezogen werden.

#### **Anamnestische Angaben zu Risikofaktoren**

Neben dem kontralateralen Hodentumor (EBM IIA: [8–11]) sind auch Maleszensus/Kryptorchismus (EBM IIA: [12–14], EBM IIB: [15, 16]) und Hodentumoren bei erstgradigen Verwandten (EBM IIB: [17–20]) gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Keimzelltumors und sollten daher in der Anamnese berücksichtigt werden.

#### **Sicherung der Diagnose**

Die Diagnostik beim gonadalen Primärtumor umfasst Palpation und Sonographie der Hoden (mindestens 7,5-MHz-Frequenz-Schallkopf) (EBM IA: [21]) sowie die Bestimmung der Tumormarker AFP,  $\beta$ -HCG, LDH und beim Seminom fakultativ PLAP (EBM IIA: [22–28]).

Besteht bei einem jungen Mann eine retroperitoneale und/oder mediastinale Raumforderung, ist an einen extragonadalen Keimzelltumor zu denken. Die Diagnose wird durch Erhöhung der genannten Tumormarker verifiziert. Bei ei-

| Stufe | Evidenztyp  |
|-------|---|
| IA    | Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter klinischer Studien in systematischen Übersichtsarbeiten  |
| IB    | Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie  |
| IIA   | Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung  |
| IIB   | Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasiexperimentellen Studie   |
| III   | Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Fallkontrollstudien, retrospektiv)   |
| IV    | Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten ohne transparenten Beleg |

**Tabelle 1.** Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz (abnehmend von Stufe IA bis IV) entsprechend der Cochrane Collaboration [6].

**Table 1.** Hierarchy of scientific evidence (declining from Stage IA to IV) according to Cochrane Collaboration [6].

nem Drittel der Fälle besteht gleichzeitig eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie. Diese kann mittels Hodenbiopsie gesichert werden. In der Regel erfolgt jedoch zunächst eine systemische platinbasierte Chemotherapie aufgrund des extragonadalen Befundes. Die notwendige sekundäre Abklärung der Hoden sollte frühestens sechs Monate nach Abschluss der Chemotherapie durchgeführt werden (EBM IA: [21], EBM IIA: [22–28]). Bei unauffälligen Tumormarkern kann eine Diagnosesicherung durch Biopsie aus dem Tumorprozess erfolgen oder unter der Verdachtsdiagnose eines extragonadalen Keimzelltumors das Ansprechen auf die Chemotherapie beobachtet und das weitere Vorgehen festgelegt werden.

#### **Behandlung des Primärtumors und kontralaterale Hodenbiopsie**

Grundsätzlich wird zunächst der Primärtumor entfernt mit Ausnahme einer ausgedehnten, vital bedrohlichen Metastasierung, bei der primär mit der Chemotherapie begonnen wird und die Primärtumorentfernung nach deren Abschluss erfolgt (EBM IIB: [29, 30]). Die Semikastratio erfolgt über einen inguinalen Zugang (EBM IB: [31], EBM IIB: [32, 33]). Der tumortragende Hoden wird mit Samenstrang in Höhe des inneren Leistenringes abgesetzt. Bei makroskopisch unklarer Dignität muss eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik zur Klärung vorgenommen werden (EBM IIB: [34–36]).

Bei synchronen bilateralen Tumoren, metachronem kontralateralem Tumor oder Solitärhoden und präoperativ normalem Testosteronspiegel sollte die Möglichkeit eines organerhaltenden Vorgehens in Betracht gezogen werden (EBM IIB: [37–39]). Die Operation sollte in kalter Ischämie erfolgen. Dabei müssen vom Tumorgrund und aus der Peripherie Biopsien entnommen werden. Zur Eradikation der immer vorliegenden testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) ist postoperativ eine Radiotherapie des Hodens mit 20 Gy erforderlich (EBM IIB: [11, 37–40]).

Bei 5% der Patienten mit Hodentumoren liegt im kontralateralen Hoden eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie vor, die durch eine offene Biopsie in 99% der Fälle nachge-

wiesen werden kann. Bei Hodenvolumina  $< 12$  ml und Patientenalter  $< 30$  Jahre (EBM IIA: [11, 40, 41]) beträgt das Risiko für das Vorliegen einer testikulären intraepithelialen Neoplasie  $> 34\%$ . Zumindest bei diesen Konstellationen wird daher eine kontralaterale Hodenbiopsie empfohlen. Diese geschieht über einen Skrotalschnitt am ehesten im Rahmen der Ablatio testis (EBM IIA: [11, 40]). Die Konservierung der kontralateralen Biopsie muß in Stieve- oder Bouin-Lösung erfolgen (nicht Formalin!) (EBM IIB: [42, 43]).

### Pathologische Diagnostik

Die Makropräparation des Hodens erfolgt vollständig, quer lamelliert. Mehrere Querschnitte werden durch den Samenstrang gelegt. Für die Beurteilung der Gewebeentnahmen ist es erforderlich, dass pro Zentimeter Tumor eine Scheibe (Block), jedoch mindestens drei insgesamt, sowie Blöcke aus der unmittelbaren Tumorumgebung und aus dem tumorfernen Hodengewebe histologisch untersucht werden. Weitere Entnahmen müssen aus dem Samenstrangabsetzungsrand und aus einem hodennahen (1 cm Abstand) Querschnitt vom Samenstrang erfolgen.

Die Tumoren werden entsprechend der WHO-Klassifikation [44] klassifiziert.

Bei den immunhistologischen Untersuchungen sollten folgende Antikörper verwendet werden: gegen Zytokeratin (Erkennung von nicht seminomatösen Strukturen), PLAP (Erkennung einer testikulären intraepithelialen Neoplasie) und CD31/Faktor VIII (Darstellung von Gefäßendothelien).

Das histopathologische Gutachten, das nach den Richtlinien der Basisdokumentation für Tumorkranke [45] erstellt werden sollte, muss folgende Angaben enthalten: Tumorklassifikation [46] und -größe, Seitenangabe, Hodendystopie, Tumorausbreitung (Rete testis, Tunica albuginea, Tunica vaginalis, Nebenhoden, Samenstrang, Skrotum), Blut- und Lymphgefäßinvasion, pT-Kategorie (UICC [47]), histologischer Typ (WHO-ICD-0), intratubuläre Keimzellneoplasie (TIN).

Bei pluriform strukturierten Tumoren sind fakultativ die nachgewiesenen Strukturen und ihr geschätzter prozentualer Anteil, bei Seminomen der Nachweis von Synzytiotrophoblasten, bei spermatozytischen Seminomen eine zusätzliche Sarkomkomponente anzugeben.

Der morphologische Nachweis einer testikulären intraepithelialen Neoplasie erfolgt lichtmikroskopisch am HE-Präparat mit immunhistologischem Nachweis der PLAP oder im Semidünnschnitt (bei entsprechender Erfahrung).

### Ausbreitungsdiagnostik

Die nachfolgenden Angaben zur Wertigkeit der jeweiligen bildgebenden Diagnostikverfahren beruhen in der Regel nicht auf prospektiven Phase-III-Studien, sodass eine EBM-Graduierung im Einzelnen nicht vorgenommen werden kann; allerdings ist die Validität der Angaben dem EBM-Grad IIA (analog der Genauigkeit von Phase-III-Studien) gleichzusetzen, da das Ergebnis der Bildgebung in der Regel mit der histopathologischen Diagnose korreliert wird [48, 49].

Die Computertomographie von Thorax und Abdomen/Becken mit oralem und intravenös zu verabreichendem

Röntgenkontrastmittel ist das Standardverfahren zur Festlegung der klinischen Stadienausbreitung [50–55]. Unter Einhaltung der Richtlinien der Bundesärztekammer zum Geräte- und Untersuchungsstandard [56–58] werden für das Spiral-CT des Thorax und der Leber die Parameter 5/8/4 mm (Kollimation/Tischvorschub/Inkrement), für die des übrigen Abdomens die Parameter 8/10/8 mm empfohlen.

Für die Beurteilung der Lunge und des Mediastinums ist die Computertomographie sensitiver im Vergleich zur Röntgenuntersuchung des Thorax. Eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane in zwei Ebenen kann in der Primärdiagnostik die CT-Thoraxuntersuchung nicht ersetzen [54, 55]. Es muss allerdings beachtet werden, dass pulmonale/pleurale knotige Veränderungen  $< 1$  cm zu falsch positiven Bewertungen führen können [52, 54, 55, 59, 60].

Auch mit einer Computertomographie des Abdomens/Beckens ist die Differenzierung der klinischen Stadien I und IIA nur begrenzt möglich aufgrund falsch positiver bzw. falsch negativer Befunde von bis zu 30% wegen schwieriger Differenzierung der Lymphknotendignität aufgrund morphologischer Größenbestimmung [51–53, 61–63]. Eine Sonographie des Retroperitoneums ist für das Staging unzureichend; sie weist im Vergleich zum CT geringere Sensitivität und Treffsicherheit auf [51, 64]. Eine MRT des Abdomens/Beckens hingegen bringt keinen zusätzlichen diagnostischen Gewinn und ist daher nur bei Kontraindikation gegen die intravenöse Applikation von Röntgenkontrastmitteln (CT-Untersuchung) einzusetzen [65–67]. Die PET-Untersuchung führt zu falsch negativen Befunden bei differenzierten Teratomen, falsch positiven bei entzündlichen Reaktionen und kann Mikrometastasen nicht nachweisen; sie ist daher auf Studien beschränkt [68–76]. Skelettszintigraphie und Schädel-CT sind nur bei fortgeschrittener Erkrankung und Vorliegen von „Intermediate“ oder „Poor Prognosis“-Charakteristika der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG [77]) oder klinischer Symptomatik erforderlich (EBM IV: [78–80]).

Für die Stadieneinteilung wird die TNM-Klassifikation der UICC 1997 [47] verwendet, in der auch die Tumormarker AFP,  $\beta$ -HCG und LDH berücksichtigt sind. Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sind darüber hinaus den Prognosegruppen nach den Kriterien der IGCCCG zuzuordnen: gute, intermediäre und schlechte Prognose (siehe Tabelle 2) [77, 81]. Die Prognoseklassifikation nach IGCCCG und die TNM-Klassifikation sind kongruent und Grundlage für die Festlegung der individuellen Behandlungsstrategie.

### Fertilität und therapiebedingte gonadale Toxizität

Im Rahmen der Primärdiagnostik sollten bei noch bestehendem Kinderwunsch Gesamttestosteron, LH und FSH bestimmt und ein Spermogramm – mit Hinweis auf die Möglichkeit einer Kryokonservierung des Ejakulats! – durchgeführt werden (EBM IV: [82–85]). Liegen bilaterale Hodentumoren oder ein Hodentumor mit kontralateraler testikulärer intraepithelialer Neoplasie vor, ist der Patient auf die Möglichkeit einer Kryokonservierung, bei Azoospermie auf die einer testikulären Spermienextraktion (TESE) hinzuweisen (EBM IV: [84, 86–90]).

Im Verlauf sind bei fortbestehendem Kinderwunsch frühestens ein Jahr nach abgeschlossener Therapie erneute Hor-

mon- und Ejakulatuntersuchungen, wie oben angeführt, sinnvoll. Bei Auftreten klinischer Symptome eines Androgenmangels sollten Hormonbestimmungen auch bei fehlendem Kinderwunsch durchgeführt werden. Ausmaß und Zeitpunkte weiterer Kontrollen orientieren sich an der durchgeführten Therapie.

Nach bilateraler Orchiektomie muss eine Testosteronsubstitutionstherapie lebenslang erfolgen; nach einseitiger Ablatio testis oder Orchiektomie ohne oder mit kontralateraler Enukleation oder bei testikulärer intraepithelialer Neoplasie richtet sich die Substitutionstherapie nach den Testosteronwerten (EBM I bis IV: [91, 92]).

### Prognosefaktoren bei Frühstadien

**Seminom CS I:** Signifikante, jedoch nicht prospektiv evaluierte unabhängige prognostische Parameter einer okkulten Metastasierung des Seminoms sind Tumorgröße ( $\geq 4$  cm) und Infiltration des Rete testis (EBM III: [93, 94]). Patientenalter ( $< 34$  Jahre) und vorhandene vaskuläre Invasion sind von fraglicher prognostischer Relevanz (EBM IIA: [95, 96], EBM III: [96, 97]).

**Nichtseminom CS I:** Eine venöse und/oder lymphatische Infiltration von Tumorzellen (vaskuläre Invasion; VI) im Primärtumor ist der entscheidende Prognosefaktor für eine okkulte Metastasierung (EBM IIA: [98–102], EBM IIB: [103–106], EBM III: [59, 106, 108]). 48% der Patienten mit VI gegenüber 14 bis 22% ohne VI entwickeln Metastasen (EBM IIB: [105]). Der Nachweis und Anteil von embryonalem Karzinom am Gesamttumor ist der nächst relevante Prognosefaktor, der zur Zeit jedoch klinisch keine Bedeutung hat (EBM IIB: [103, 101, 105], EBM III: [59, 107–112]).

**Nichtseminom PS IIA/B:** Die Ausdehnung des retroperitonealen Befundes ( $< 2$  cm vs. 2 bis 5 cm) (PS IIA vs. PS IIB) und die vaskuläre Invasion im Primärtumor sind prognostische Fakto-

ren für das Auftreten eines Rezidivs, wenn keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wird (EBM III: [113, 114]).

### Prognosefaktoren bei fortgeschrittenen Stadien

Patienten mit fortgeschrittenen Stadien werden nach IGCCCG in drei Prognosegruppen eingeteilt (EBM IIB: [77, 81]) (Tabelle 2).

Der prognostische Wert eines vorübergehenden Tumormarkeranstiegs nach Therapiebeginn oder eines nicht zeitgerechten Markerabfalls ist nicht gesichert (EBM III: [115]). Patienten mit Progress während oder innerhalb von vier Wochen nach cisplatinhaltiger Primärtherapie haben eine sehr schlechte Prognose (EBM IIB: [116]). Bei Vorliegen eines Rezidivs sind Lokalisation und Histologie des Primärtumors, Ansprechen auf die Primärtherapie, Dauer der vorangegangenen Remission und Höhe der Tumormarker AFP und  $\beta$ -HCG gesicherte Faktoren mit Einfluss auf das weitere Überleben (EBM IIB: [116]).

### Therapie der testikulären intraepithelialen Neoplasie

Bei Nachweis einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) ist eine Therapie sinnvoll, da die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Hodentumors nach sieben Jahren 70% beträgt (EBM IIB: [117]). Durch Orchiektomie oder Radiotherapie wird das residuelle Potential der Fertilität vernichtet, durch eine Chemotherapie vorübergehend reduziert. Da die Tumorentwicklung aus der testikulären intraepithelialen Neoplasie meist verzögert abläuft, ist bei Patienten mit Kinderwunsch eine abwartende Strategie gerechtfertigt, vorausgesetzt, es bestehen eine (zur assistierten Konzeption ausreichende) Restspermienogenese und die Bereitschaft des Patienten zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen.

Die definitive Therapie hängt von der Gesamtsituation des Patienten ab. Liegt eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie

|  |  |
|--|--|
| <b>Gute Prognose</b>   | <b>Überlebensrate &gt; 90%</b>   |
| <b>Nichtseminom</b>  |  |
| – Testis/primärer retroperitonealer Tumor und niedrige Marker und keine nicht pulmonalen viszerale Metastasen  | „Niedrige Marker“: AFP $< 1\,000$ ng/ml, $\beta$ -HCG $< 1\,000$ ng/ml ( $< 5\,000$ IU/l) und LDH $< 1,5 \times$ Normalwert                |
| <b>Seminom</b>   |  |
| – Jede Primärlokalisierung, jede Markerhöhe und keine nicht pulmonalen viszerale Metastasen  |  |
| <b>Intermediäre Prognose</b>   | <b>Überlebensrate &gt; 75%</b>   |
| <b>Nichtseminom</b>  |  |
| – Testis/primärer retroperitonealer Tumor und „intermediäre Marker“ und keine nicht pulmonalen viszerale Metastasen  | „Intermediäre Marker“: AFP 1 000–10 000 ng/ml oder $\beta$ -HCG 1 000–10 000 ng/ml (5 000–50 000 IU/l) oder LDH 1,5–10 $\times$ Normalwert |
| <b>Seminom</b>   |  |
| – Jede Primärlokalisierung, jede Markerhöhe und nicht pulmonale viszerale Metastasen (Leber, Zentralnervensystem, Skelett, Intestinum)   |  |
| <b>Schlechte Prognose</b>  | <b>Überlebensrate &lt; 50%</b>   |
| <b>Nichtseminom</b>  |  |
| – Primärer mediastinaler Keimzelltumor oder Testis/retroperitonealer Tumor mit nicht pulmonalen viszerale Metastasen (Leber, Zentralnervensystem, Skelett, Intestinum) oder „hohem Marker“ | „Hohe Marker“: AFP $> 10\,000$ ng/ml, $\beta$ -HCG $> 10\,000$ ng/ml (50 000 U/l) oder LDH $> 10 \times$ Normalwert                        |

**Tabelle 2.** IGCCCG-Klassifikation [77, 81].

**Table 2.** IGCCCG-classification [77, 81].

im Einzelhoden vor (zum Beispiel kontralaterale testikuläre intraepitheliale Neoplasie bei Hodentumor), so ist eine Strahlentherapie mit 18 Gy das geeignete Vorgehen (EBM III: [88, 118, 119]). Die Dosis wird in neun Fraktionen von je 2 Gy innerhalb von zwei Wochen eingestrahlt. Halbjährliche Kontrollen des Serumtestosterons sind notwendig. Eine Kontrollbiopsie ist nicht erforderlich. Eine Ablatio testis ist sinnvoll, wenn ein gesunder kontralateraler Hoden vorhanden ist und eine Bestrahlungsbehandlung der testikulären intraepithelialen Neoplasie den gesunden Hoden gefährdet (Streustrahlung) oder eventuell auch bei prätherapeutisch bereits stark atrophischem Hoden. Wenn primär eine Chemotherapie geplant ist, sollte die Radiotherapie der testikulären intraepithelialen Neoplasie zurückgestellt werden, da durch die Summation von Chemotherapie und Strahlentherapie zu starke Schäden an den Leydig-Zellen zu erwarten sind und etwa zwei Drittel der Fälle mit testikulärer intraepithelialer Neoplasie allein durch eine Chemotherapie geheilt werden (EBM IIB: [119, 120]). Findet sich sechs Monate nach Chemotherapie in der Kontrollbiopsie eine Persistenz der testikulären intraepithelialen Neoplasie, sollte sekundär bestrahlt werden.

### Therapie des Seminoms CS I

Das Risiko einer okkulten Metastasierung in den lokoregionären Lymphknoten im Stadium I beträgt ca. 20% (EBM IIB: [95, 121–123]). Dennoch wird eine Heilungsrate von nahezu 100% erzielt. Sie kann mit zwei Strategien erreicht werden: adjuvante Strahlentherapie mit Verminderung des Rezidivrisikos auf 3 bis 4% (EBM IB: [124], EBM II A: [125–127]) oder „Surveillance“ mit definitiver Therapie nur bei Rezidiv (Radiotherapie oder Chemotherapie). Entsprechend einer Metaanalyse der publizierten „Wait-and-See“-Studien besteht ein höheres Rezidivrisiko bei Patienten mit einer Primärtumorgröße von > 4 cm oder bei einer Invasion des Rete testis (EBM III: [93, 94, 128]). Diese Risikofaktoren sind jedoch bisher nicht prospektiv evaluiert worden, sodass ein risikoadaptiertes Vorgehen derzeit nicht gesichert ist.

Das Zielvolumen bei adjuvanter Radiotherapie umfasst die infradiaphragmalen paraaortalen/parakavalen Lymphflussgebiete (EBM IB: [124], EBM II A: [125, 126]). Die obere und untere Feldgrenze liegen bei der Oberkante des Brustwirbelkörpers 11 bzw. der Unterkante des Lendenwirbelkörpers 4, lateral wird das Feld durch die Enden der luminalen Wirbelkörperquerfortsätze definiert. Die Gesamtdosis der Bestrahlung beträgt 26 Gy, appliziert in Einzeldosen von 2,0 Gy. Die Bestrahlung sollte an Linearbeschleunigern erfolgen. Eine Erweiterung des Bestrahlungsfeldes auf ipsilaterale iliakale, inguinale oder skrotale Bereiche bei anamnestischen Maldescensus testis, inguinaler oder skrotaler Voroperation oder pT3/4-Primärtumoren ist nicht erforderlich (EBM II B: [129]).

Es ist nicht gesichert, dass eine adjuvante Carboplatintherapie gleiche Ergebnisse wie eine Radiotherapie erreicht. Ähnliche Ergebnisse sind zu erwarten (EBM IIB: [130–132]), allerdings ist die Anzahl notwendiger Therapiezyklen noch unklar (EBM IIB: [130, 133]). Außerhalb aktueller Studien ist eine Carboplatintherapie nicht indiziert.

Bezüglich einer Gleichwertigkeit von adjuvanter Strahlenbehandlung und Surveillance konnte kein Konsens erzielt werden. Daher werden im Folgenden die Vor- und Nachteile beider Optionen, adjuvante Radiotherapie und Surveillance, dargestellt:

### Adjuvante Radiotherapie

#### Vorteile:

- Die möglichen Akutnebenwirkungen sind mild bis moderat (EBM IIA: [125]),
- Die Rezidivrate beträgt 3 bis 4%; Rezidive treten nur außerhalb des Bestrahlungsvolumens auf (EBM IA: [124], EBM IIA: [125], EBM IIB: [134, 135]).

#### Nachteile:

- Die Radiotherapie bedeutet für ca. 80% der Patienten eine Übertherapie, da diese auch ohne adjuvante Radiotherapie rezidivfrei bleiben,
- es besteht prinzipiell ein Risiko radiogener Induktion von Zweitmalignomen (EBM III: [136, 137, 181]); allerdings liegen keine Daten über die Risikohöhe bei heutiger Radiotherapie mit reduzierten Dosen und Zielvolumina vor.

### Surveillance

#### Vorteil:

- Circa 80% der Patienten benötigen nach der Orchiektomie über die Nachsorge hinaus keine weitere Therapie.

#### Nachteile:

- Die Rezidivrate beträgt ca. 20% (97% retroperitoneal/hoch iliakal) (EBM IIB: [93, 95, 97, 138, 139]); bei diesen Patienten ist die nachfolgende Therapie intensiver (drei Viertel der Patienten benötigen eine höher dosierte und ausgedehntere Strahlentherapie, ein Viertel eine Chemotherapie) (EBM IIB: [139], EBM III: [122]),
- aufgrund des höheren Rezidivrisikos besteht möglicherweise eine höhere psychische Belastung (EBM III: [140]),
- innerhalb der ersten fünf Nachsorgejahre sind zusätzlich sechs CT-Abdomenuntersuchungen notwendig.

### Therapie des Seminoms CS IIA/B

Die Standardtherapie im klinischen Stadium IIA/B des Seminoms ist die Bestrahlung. Das Zielvolumen umfasst die retroperitonealen paraaortalen und ipsilateral iliakalen Lymphstationen. Die kraniale Feldgrenze entspricht der Oberkante des Brustwirbelkörpers 11, die kaudale Feldgrenze dem Oberrand des Azetabulums. Im Stadium IIA entsprechen die lateralen Feldgrenzen den Abschlüssen der Wirbelkörperquerfortsätze, im Stadium IIB werden sie individuell an die Ausdehnung der Lymphome angepasst. Es ist darauf zu achten, dass die Lymphome mit einem Sicherheitsabstand von 1 bis 1,5 cm erfasst werden. Im klinischen Stadium IIA werden 30 Gy, im Stadium IIB 36 Gy homogen verabreicht. Die Fraktionierung beträgt 5mal 2 Gy pro Woche. Die Dosispezifikation erfolgt auf die Mitte des Zentralstrahls (gemäß ICRU 50). Vier bis sechs Wochen nach Abschluss der Therapie erfolgt eine computertomographische Kontrolle zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie (EBM IIB: [141], EBM III: [142–150]).

Eine Erweiterung des Bestrahlungsfeldes auf den kontralateralen iliakalen, inguinalen oder skrotalen Bereich bei anamnestischen Maldescensus testis, inguinaler oder skrotaler Voroperation oder pT3/4-Primärtumoren ist nicht erforderlich (EBM IB: [31], EBM III: [151–153]).

Das rezidivfreie Überleben nach vier Jahren beträgt 92,5% im Stadium IIA/B (EBM IIB: [125]). Wegen Rezidivraten in den Stadien IIA von knapp 5% bzw. IIB von 11% wird zur

Zeit in Studien geprüft, inwieweit eine Chemotherapie eine Alternative zur Bestrahlungsbehandlung darstellt.

### Therapie des Nichtseminoms CS I

Die Heilungsrate beträgt unabhängig vom therapeutischen Vorgehen 99%. Dies kann mit zwei Therapiestrategien erreicht werden: der retroperitonealen Lymphadenektomie (RLA) oder einer risikoadaptierten Therapie. Es konnte kein Konsensus erzielt werden, welche der beiden Strategien als Standardvorgehen bevorzugt werden sollte.

Bei korrekt durchgeführtem klinischen Staging haben 17% (EBM III: [154]) bis 30% (EBM III: [58, 155]) dieser Patienten okkulte retroperitoneale Metastasen; weitere 8% (EBM III: [156]) werden Lungenmetastasen entwickeln.

Eine vaskuläre Invasion (VI) ist der einzige bisher in prospektiven klinischen Studien als signifikant identifizierte Risikofaktor für eine okkulte Metastasierung. 48% der Patienten mit VI (High-Risk-Gruppe) entwickeln Rezidive, die bei 61% retroperitoneal und bei 25% pulmonal auftreten (EBM IIB: [105]). Bei Patienten ohne nachgewiesene VI (Low-Risk-Gruppe) tritt in 14 bis 22% ein Rezidiv auf (EBM IIA: [99, 101, 110]). Die Beurteilung einer vaskulären Invasion zeigt bei > 30% der Fälle Unterschiede zwischen lokaler und Referenzpathologie (EBM III: [114]).

Eine prospektive Evaluation der Risikofaktoren und der zur Verfügung stehenden Vorgehensweisen erfolgt zur Zeit in einer Studie der Arbeitsgruppe.

Die Vor- und Nachteile der beiden Vorgehensweisen werden im Folgenden beschrieben:

#### 1. Primär operatives Vorgehen ohne Risikoadaptation

**Vorteile** gegenüber dem risikoadaptierten Vorgehen (siehe 2.):

- Das Tumorstadium wird histopathologisch gesichert,
- das Risiko für die Entwicklung von retroperitonealen Metastasen wird auf 0 bis 2% gesenkt im Vergleich zur Surveillance-Strategie (EBM IIA: [157], EBM III: [155, 158]),
- 62 bis 75% dieser Patienten benötigen nachfolgend keine Chemotherapie,
- einfachere Nachsorge, da in erster Linie pulmonale Rezidive (8%) auftreten.

**Nachteile** gegenüber dem risikoadaptierten Vorgehen (siehe 2.):

- Operatives Vorgehen bedeutet für 70 bis 83% der Patienten eine Übertherapie, da diese auch ohne Operation rezidivfrei bleiben,
- die akute operative Morbidität beträgt ca. 9% (EBM III: [159]),
- nach Operation kann ein Ejakulationsverlust auftreten (2% der Patienten in Zentren!) (EBM III: [155, 158]),
- bei 8 bis 10% der Patienten treten trotz Operation Lungenmetastasen und/oder retroperitoneale Rezidive bzw. eine ausschließliche Erhöhung der Tumormarker in den ersten beiden Jahren nach Operation auf (EBM III: [156]).

#### 2. Risikoadaptiertes Vorgehen mit Surveillance bei „Low Risk“ und adjuvanter Chemotherapie bei „High Risk“

a) **Surveillance** für „Low-Risk“-Gruppe (keine vaskuläre Invasion im Primärtumor; Risiko für retroperitoneale und/oder

pulmonale Metastasierung: 14 bis 22% (EBM IIA: [99, 101, 110])

**Vorteil** gegenüber primär operativem Vorgehen (RLA) (siehe 1.):

- 78 bis 86% der Patienten benötigen nach der Orchiektomie über die Nachsorge hinaus keine weitere Therapie.

**Nachteile** gegenüber primär operativem Vorgehen (RLA) (siehe 1.):

- 14 bis 22% der Patienten benötigen eine Chemotherapie beim Rezidiv (3-mal PEB) im Vergleich zu 8 bis 10% nach RLA,
- aufgrund des höheren Rezidivrisikos besteht möglicherweise eine höhere psychische Belastung (EBM III: [140]),
- innerhalb der ersten fünf Nachsorgejahre sind zusätzlich sechs CT-Abdomenuntersuchungen notwendig.

b) **Adjuvante Chemotherapie (2-mal PEB)** für die „High-Risk“-Gruppe (Nachweis einer vaskulären Invasion im Primärtumor; Risiko für retroperitoneale und/oder pulmonale Metastasierung ohne adjuvante Chemotherapie 48%, mit adjuvanter Chemotherapie 3% (EBM IIB: [105]))

**Vorteile** gegenüber primär operativem Vorgehen (siehe 1.):

- Über die Orchiektomie hinaus ist keine weitere Operation erforderlich,
- Das Rezidivrisiko ist niedrig mit ca. 3% (EBM IIA: [160], EBM III: [161]),
- Die Nachsorge ist einfacher.

**Nachteile** gegenüber primär operativem Vorgehen (siehe 1.):

- Adjuvante Chemotherapie bedeutet für 52% der Patienten eine Übertherapie, da diese auch ohne Chemotherapie rezidivfrei bleiben,
- es treten chemotherapieassoziierte Akuttoxizitäten durch zwei Zyklen Chemotherapie auf,
- es kommt zur vorübergehenden Beeinträchtigung der Fertilität für ca. drei Jahre (EBM IIA: [160], EBM IIB: [162]),
- es besteht prinzipiell ein Risiko der Induktion von Zweitmalignomen durch Zytostatika (EBM III: [136, 137, 181]), allerdings liegen keine Daten über Risikohöhe bei Applikation von nur zwei Zyklen PEB vor (bisher kein Fall berichtet).

### Therapie des Nichtseminoms CS IIA/B

Die Heilungsrate beim Nichtseminom CS IIA/B beträgt >= 98%. Diese kann mit drei verschiedenen Strategien erreicht werden, die sich im Ausmaß der Therapie und den Morbiditäten unterscheiden. Ein risikoadaptiertes Vorgehen ist nicht möglich, da die bekannten Faktoren nicht prospektiv evaluiert worden sind.

Es besteht Dissens in der Bewertung der drei Therapieoptionen:

1. primäre nervschonende Lymphadenektomie und adjuvante Chemotherapie (2-mal PEB),
2. primäre nervschonende Lymphadenektomie ohne adjuvante Chemotherapie und
3. primäre Chemotherapie +/- Residualtumorresektion.

Die jeweiligen Vor- und Nachteile der einzelnen Optionen werden im Folgenden beschrieben:

### 1. Primäre nervschonende Lymphadenektomie und adjuvante Chemotherapie (2-mal PEB)

#### Vorteile:

- a) gegenüber CTX +/- Residualtumorresektion (Option 3):
  - 12 bis 13% der Patienten wird eine Chemotherapie im Vergleich zur Option 3 erspart, da ein Stadium PS I (EBM IB: [163], EBM IIA: [164]) festgestellt wird,
  - innerhalb der ersten fünf Nachsorgejahre sind drei CT-Abdomenuntersuchungen weniger erforderlich als bei Option 3.
- b) gegenüber RLA ohne CTX (Option 2) und gegenüber CTX +/- Residualtumorresektion (Option 3):
  - Die Rezidivrate beträgt 0 bis 7%; Rezidive treten im Vergleich zu Optionen 2 und 3 fast ausschließlich außerhalb des Retroperitoneums auf (EBM IB: [163], EBM IIA: [164], EBM III: [165, 166]).

#### Nachteile:

- a) gegenüber RLA ohne CTX (Option 2):
  - Es besteht prinzipiell ein Risiko der Induktion von Zweitmalignomen durch Zytostatika (EBM III: [136, 137, 181]), allerdings liegen keine Daten über Risikohöhe bei Applikation von nur zwei Zyklen PEB vor (bisher kein Fall berichtet).
- b) gegenüber CTX +/- Residualtumorresektion (Option 3):
  - Die operative Morbidität ist relevant und beträgt an Zentren ca. 10% (EBM IIB: [167], EBM III: [159]),
  - nach Operation kann trotz nervschonender Intention ein Ejakulationsverlust auftreten (5 bis 15% der Patienten in Zentren, sonst in 32% im Vergleich zu 13% beim Vorgehen nach Option 3) (EBM IIA: [164], EBM III: [165, 168]).
- c) gegenüber RLA ohne CTX (Option 2) und gegenüber CTX +/- Residualtumorresektion (Option 3):
  - Therapieassoziierte Toxizitäten erhöhen sich durch Operation plus Chemotherapie für alle Patienten (EBM IIA: [169], EBM III: [170]).

### 2. Primäre nervschonende Lymphadenektomie ohne adjuvante Chemotherapie

#### Vorteile:

- a) gegenüber RLA + adjuvanter CTX (Option 1):
  - Die Behandlung wird auf eine Therapiemaßnahme begrenzt.
- b) gegenüber CTX +/- Residualtumorresektion (Option 3):
  - Circa 12% der Patienten wird eine Chemotherapie im Vergleich zur Option 3 erspart, da ein Stadium PS I (EBM IB: [163], EBM IIA: [164]) festgestellt wird,
  - innerhalb der ersten fünf Nachsorgejahre sind drei CT-Abdomenuntersuchungen weniger erforderlich als bei Option 3.
- c) gegenüber RLA + adjuvanter CTX (Option 1) und gegenüber CTX +/- Residualtumorresektion (Option 3):
  - Die Chemotherapie wird im Vergleich zu den Optionen 1 und 3 nur für 30% der Patienten im Stadium PS IIA bzw. für 50% im Stadium PS IIB notwendig.

#### Nachteile:

- a) gegenüber RLA + adjuvanter CTX (Option 1):
  - Im Falle eines Progresses sind mindestens drei Zyklen Chemotherapie im Vergleich zu zwei Zyklen erforderlich.

- b) gegenüber CTX +/- Residualtumorresektion (Option 3):
  - Die operative Morbidität ist relevant und beträgt an Zentren ca. 10% (EBM IIB: [167], EBM III: [159]),
  - nach Operation kann trotz nervschonender Intention ein Ejakulationsverlust auftreten (5 bis 15% der Patienten in Zentren, sonst in 32% im Vergleich zu 13% bei Option 3) (EBM IIA: [164], EBM III: [165, 168]).

- c) gegenüber RLA + adjuvanter CTX (Option 1) und gegenüber CTX +/- Residualtumorresektion (Option 3):
  - Das Rezidivrisiko ist höher mit 30% im Stadium PS IIA und bis zu 50% im Stadium PS IIB (EBM IB: [163], EBM IIA: [171], EBM III: [165, 166, 172]).

### 3. Primäre Chemotherapie +/- Residualtumorresektion

#### Vorteile:

- gegenüber RLA + adjuvanter CTX (Option 1) und gegenüber RLA ohne CTX (Option 2):
  - Wegen kompletter Remission (CR) nach Chemotherapie entfällt für die Mehrheit der Patienten eine Operation (CR im Stadium PS IIA: 83 bis 91%, im Stadium PS IIB: 61 bis 87%) (EBM IIA: [164], EBM IIB: [173], EBM III: [174, 175]),
  - die Rezidivrate ist niedrig(er) (im Stadium PS IIA: 4 bis 9%, im Stadium PS IIB: 11 bis 15%) (EBM IIA: [164], EBM IIB: [173]),
  - ein Ejakulationsverlust tritt in 13% gegenüber 32% bei den Optionen 1 und 2 auf, da eine Residualtumorresektion nur bei 9 bis 17% der Patienten im Stadium CS IIA bzw. 13 bis 39% im Stadium IIB erforderlich wird (EBM IIA: [164]).

#### Nachteile:

- a) gegenüber RLA + adjuvanter CTX (Option 1) und gegenüber RLA ohne CTX (Option 2):
  - Die Chemotherapie ist für 12 bis 13% der Patienten unnötig, da bei ihnen ein Stadium PS I vorliegt (EBM IB\*: [175], EBM IIA: [164], EBM III: [174, 176, 177]),
  - die operative Morbidität wird durch die Erfordernis einer Residualtumorresektion bei 9 bis 17% der Patienten im Stadium CS IIA bzw. bei 13 bis 39% im Stadium CS IIB erhöht (EBM IIA: [164], EBM III: [162, 174, 175, 178-180]),
  - innerhalb der ersten fünf Nachsorgejahre sind drei CT-Abdomenuntersuchungen mehr als bei primärer Operation erforderlich,
  - die Chemotherapie ist bei dieser Option mit drei Zyklen gegenüber zwei Zyklen PEB bei der Kombination Operation + adjuvante Chemotherapie intensiver. (\*EBM IB bezogen auf erwähnte EORTC-Studie in [175]).

- b) gegenüber RLA ohne CTX (Option 2):
  - Es besteht prinzipiell ein Risiko der Induktion von Zweitmalignomen durch Zytostatika (EBM III: [136, 137, 181])

### Therapie der fortgeschrittenen Stadien

Für Patienten mit „Good Prognosis“ nach IGCCCG [77, 81] besteht die Standardtherapie aus drei Zyklen PEB oder – bei Kontraindikationen gegen Bleomycin – in vier Zyklen PE (EBM IIA: [77, 81, 182, 183]). Die Therapie sollte ohne Dosisreduktion in 22-tägigen Intervallen verabreicht werden; eine Verzögerung des nachfolgenden Chemotherapiezyklus ist nur bei Fieber mit Granulozytopenie oder Thrombopenie

<100 000/ul gerechtfertigt. Eine Indikation zur primären prophylaktischen Applikation von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel G-CSF, besteht nicht. Falls allerdings infektiöse Komplikationen unter der Chemotherapie aufgetreten sind, wird für die nachfolgenden Zyklen die prophylaktische Gabe von G-CSF empfohlen (EBM IIA: [184, 185]).

Mit der „Intermediate-Prognosis“-Gruppe in der IGCCCG-Klassifikation wurde eine Gruppe von Patienten definiert, die eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von etwa 80% erreicht. Für diese Patienten gibt es keine abgeschlossenen prospektiven Studien. Daten einer Metaanalyse unterstützen vier Zyklen PEB als Standardtherapie (EBM IIB: [77, 81, 186]). Wegen der insgesamt ungünstigeren Prognose dieser Patientengruppe im Vergleich zu Patienten mit „Good Prognosis“ sollte deren Therapie prinzipiell in prospektiven Studien erfolgen (EBM IV: [187]).

Bei Patienten mit „Poor Prognosis“ besteht die Standardtherapie in vier Zyklen PEB; vier Zyklen PEI sind gleich wirksam, aber toxischer (EBM IB: [188]). Das progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren liegt zwischen 45 und 50%. Es ist bisher nicht nachgewiesen, dass eine Hochdosischemotherapie die Überlebensrate steigert. Da eine Matched-Pair-Analyse eine bessere Überlebensrate ergeben hatte (EBM IIB: [189, 190]), sollten diese Patienten in prospektiven randomisierten Studien behandelt werden, in denen der Wert einer Hochdosischemotherapie geprüft wird. Patienten, die „Poor Prognosis“-Kriterien erfüllen, müssen daher an ein entsprechendes Zentrum überwiesen werden (EBM IV).

Generelle Empfehlungen zu Therapiemodifikationen bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky < 50%), ausgedehnter Leberinfiltration (>50%) und ausgedehnter pulmonaler Infiltration existieren nicht (EBM IV).

### Therapie bei Hirnmetastasen

Etwa 10% aller Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eines Hodentumors entwickeln eine zerebrale Metastasierung. Unter prognostischen Aspekten ist zwischen einer primären Hirnmetastasierung mit einer langfristigen Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 30 bis 40% (kurative Indikation) und einer unter Therapie oder im Rezidiv auftretenden Filialisierung mit einer Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 2 bis 5% zu unterscheiden. Die günstigste Prognosegruppe bilden Patienten mit unilokulärem Herd, der im Rahmen der Primärdiagnostik entdeckt wird (EBM IIA: [79], EBM III: [78]). Der optimale Einsatz der einzelnen Therapiemodalitäten (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation) ist nicht abschließend geklärt. Mit kurativer Zielsetzung in der Primärtherapie sollten Chemotherapie und Strahlentherapie (in den meisten Serien vier Zyklen platinhaltige Standardkombinationen sowie Hirnbestrahlung mit 36 Gy und Aufsättigung der Metastasenregion bis 45 Gy, Einzeldosis 1,8 bis 2 Gy, 5-mal pro Woche) vorzugsweise parallel, gegebenenfalls auch sequenziell (Chemotherapie gefolgt von Radiotherapie) eingesetzt werden (EBM IIB: [191]).

Ob grundsätzlich eine konsolidierende Bestrahlungsbehandlung des Hirnschädels nach chemotherapeutisch erreichter kompletter Remission erforderlich ist, ist ungeklärt. Die Indikation zur sekundären Resektion solitärer posttherapeuti-

scher Residuen (MRT zwingend zur Abklärung von Mikrometastasen) ist nicht gesichert; sie hängt vom Ausmaß der systemischen Erkrankung ab. Sie sollte nur in individuellen Fällen (Resektion sonstiger Herde im Körper möglich, teratomhaltige Primärhistologie, zystische Veränderung des Hirntumors in der Bildgebung und operationstechnisch günstige Lokalisation) erfolgen.

### Therapiesteuerung

Zunächst werden obligat zwei Zyklen der Chemotherapie gegeben; danach erfolgt die Reevaluation mit bildgebenden Verfahren und Bestimmung der Tumormarker. Bei Markerabfall und stabiler oder regredienter Tumormanifestation wird die Chemotherapie komplettiert (drei bzw. vier Zyklen je nach Ausgangsstadium) (EBM II A: [77, 192, 193]). Bei Markerabfall, aber wachsenden Metastasen erfolgt eine Resektion nach Abschluss der Induktionstherapie, sofern keine Notfallsituation aufgrund des lokalen Tumorwachstums besteht (EBM IV). Nur bei dokumentiertem Markeranstieg nach zwei Zyklen Chemotherapie ist ein frühzeitiger Wechsel der Therapie indiziert (am ehesten frühzeitige Hochdosis-therapie; Wechsel auf andere, konventionell dosierte Therapieregime nicht effektiv) (EBM IIB: [190, 194]). Bei Patienten mit Markerplateau auf niedrigem Niveau nach Abschluss der Chemotherapie wird zunächst zugewartet, ob eine vollständige Normalisierung eintritt. Eine Salvagechemotherapie ist nur bei eindeutigem Markerprogress indiziert (EBM III: [195]).

### Residualtumorresektion

Beim Seminom werden Residuen unabhängig von der Größe nicht reseziert, sondern zunächst bildgebend und mit Tumormarkerbestimmungen kontrolliert (EBM III: [196–202]). Bei Progression wird eine Salvagechemotherapie durchgeführt, gegebenenfalls unter Einschluss von Resektion und Radiotherapie (EBM III: [203], EBM IV: [204, 205]). Nach primärer Radiotherapie sollte jedoch chemotherapiert werden aufgrund zu erwartender erhöhter operativer Morbidität.

Beim Nichtseminom und kompletter Remission nach Chemotherapie ist eine sekundäre RLA nicht indiziert (EBM IIB: [206, 207], EBM III: [208–210], EBM IV: [173]), wohingegen bei residuellem Befund und Markernormalisierung der Restbefund reseziert wird (EBM IIA: [211, 212], EBM IIB: [213, 214], EBM III: [215–218], EBM IV: [173]). Weil gegenwärtig kein bildgebendes Diagnostikverfahren oder Prognosemodell eine histologische Differenzierung des Residualtumors vorhersagen kann, ist eine Residualtumorresektion obligat (EBM IIB: [206, 207, 219], EBM III: [208, 220–222]).

Aufgrund diskordanter histologischer Befunde retroperitonealer und supradiaphragmaler Residuen (35 bis 50%) und nicht ausreichender prognostischer Modelle zur Vorhersage der Dignität der supradiaphragmalen Residuen (89% richtig positiv bei Nachweis von Nekrose im Retroperitoneum) kann bei supra- und infradiaphragmalen zunächst auf eine Resektion der supradiaphragmalen verzichtet werden (EBM IIB: [207, 219, 223, 224], EBM III: [173, 216, 220]). Eine Resektion retroperitonealer Residuen sollte daher der Entfernung supradiaphragmaler Reste unter Berücksichtigung der Dominanz der Tumorresiduen vorangehen (EBM IIB: [219], EBM III: [220]). Die Indikation zur Resektion hämatogener Residualtumoren außerhalb der Lunge sollte individuell, ge-

gebenfalls nach Biopsie, gestellt werden (EBM III: [220, 225, 226]).

**Konsolidierende Chemotherapie nach Resektion von vitalem Resttumor**

Nach Resektion von Nekrosen oder reifem Teratom ist keine weitere Therapie erforderlich. Bei Nachweis vitalen Karzinoms im Resektat sollten zwei Zyklen konventionell dosierter cisplatinhaltiger Chemotherapie appliziert werden (cave: kumulative Dosis von Bleomycin). Die Prognose verschlechtert sich deutlich, wenn nach einer Second- oder Third-Line-Chemotherapie vitales Karzinom im Resektat nachgewiesen wird. Hier gibt es keinen Beleg dafür, dass eine postoperative Chemotherapie die Prognose verbessert (EBM IV: [216, 221]).

**Systemische Salvagetherapie**

*Seminom*

Mit einer cisplatinhaltigen Salvagetherapie können bis zu 50% der Patienten in eine erneute langfristige Remission gebracht werden (EBM IIB: [227]). Für die Salvagebehandlung bestehen folgende Optionen: PEI/VIP bzw. VeIP. Ob eine cisplatinhaltige Kombinationstherapie ausreicht oder eine frühzeitige Therapieintensivierung mit Hochdosischemotherapie erforderlich ist, kann derzeit nicht beurteilt werden (EBM IV: [228]). Aus diesem Grund ist die Behandlung dieser Patienten an Zentren und innerhalb von Studien dringend erforderlich.

*Nichtseminom*

Die Standardtherapie für die Salvagebehandlung besteht in der Gabe von PEI/VIP bzw. VeIP. Eine konventionell dosierte Salvagetherapie erzielt, je nach Vorliegen von Risikofaktoren, lang anhaltende Remissionen bei 15 bis 40% der Patienten (EBM IIB: [116, 229]). Eine Salvagetherapie mit VeIP ist wahrscheinlich anderen konventionell dosierten cisplatinhaltigen Therapiekombinationen nicht überlegen (EBM IIB: [228, 229]). Der Einsatz von konventionell dosierten Therapiekombinationen mit mehr als drei Substanzen scheint die Toxizität zu erhöhen, ohne jedoch die Ergebnisse zu verbessern (EBM IIB: [228, 230]).

Abhängig von Prognosefaktoren sind die Behandlungsergebnisse im Rezidiv/Progress nach cisplatinhaltiger Therapie insgesamt ungünstig (EBM IIB: [115, 116]). Phase-II-Studien deuten auf eine Verbesserung der Überlebensrate um 10%

| Stadium            | I              |               | IIA/B          |     | IIC/III                       |
|--------------------|----------------|---------------|----------------|-----|-------------------------------|
| Therapie-modalität | Radio-therapie | Adjuvante CTX | Radio-therapie | CTX | CTX +/- OP                    |
| Diagnostik         |                |               |                |     |                               |
| CT-Abdomen         | -              | -             | +              | +   | +                             |
| CT-Thorax          | -              | -             | -              | -   | Bei supradiaphragmalem Befund |

**Tabelle 3a.** Einsatz der Computertomographie zur Evaluation des Therapieergebnisses beim Seminom nach Stadium und Behandlungsmodalität(en).

**Table 3a.** Use of computed tomography for evaluation of therapy results in seminoma patients according to stage and treatment modality(ies).

hin bei früher Intensivierung der Salvagebehandlung mit Hochdosischemotherapie (EBM III: [231]). Daher sollten alle diese Patienten für laufende Studienprotokolle evaluiert und an Zentren überwiesen werden (EBM IV: [228]).

**Operative Rezidiv-/Salvagetherapie**

Residualtumoren nach Salvagechemotherapie sollten bei Markernormalisierung oder Bestätigung eines Markerplateaus nach vier bis sechs Wochen reseziert werden. Bei Markeranstieg und fehlenden weiteren chemotherapeutischen Optionen ist ebenfalls bei kompletter Resektabilität der Tumormanifestation eine Resektion anzustreben (in ca. 25% längerfristiges Überleben belegt) (EBM III: [116, 214, 216, 222, 224, 232-241]).

**Organisatorisches zur Durchführung der Lymphadenektomie und Chemotherapie**

Die Therapiemaßnahmen sollten grundsätzlich nur von Ärzten durchgeführt werden, die mit diesen Verfahren sowie mit der Erkennung und der Behandlung möglicher Komplikationen ausreichende Erfahrungen haben, da sich sonst die Prognose dieser Patienten signifikant verschlechtert (EBM III: [242-244]). Insbesondere bei Patienten mit Hodentumoren in fortgeschrittenen Stadien oder mit aus anderen Gründen schwieriger Konstellation sollte eine Kontaktaufnahme mit in der Behandlung von Hodentumoren ausgewiesenen Zentren erfolgen (Adressen über Internet: <http://www.hodenkrebs.de>).

**Evaluation des Therapieergebnisses**

Die Evaluation sollte individuell abhängig von Stadium und Therapie erfolgen. Ein CT des Abdomens einschließlich kranialer Beckenabschnitte bis in Höhe der Aufzweigung der Iliakalgefäße ist bei primärer Chemotherapie ab Stadium IIA notwendig, ein CT des Thorax lediglich bei supradiaphragmalem Befall (EBM IIB: [54, 55, 245]) (Tabellen 3a und 3b). Die Tumormarker müssen unter Berücksichtigung der Halbwertszeiten (AFP fünf bis sieben Tage,  $\beta$ -HCG 24 bis 36 Stunden, LDH 24 Stunden) nach Orchiektomie kontrolliert werden, wenn sie primär erhöht waren.

Vor jeder weiteren Therapie und nach Abschluss der Gesamttherapie ist eine Markerkontrolle erforderlich. Ebenso muss vor jedem Chemotherapiezyklus eine Kontrolle der Marker erfolgen.

| Stadium            | I   |               | IIA/B |     | IIC/III                       |
|--------------------|-----|---------------|-------|-----|-------------------------------|
| Therapie-modalität | RLA | Adjuvante CTX | RLA   | CTX | CTX +/- OP                    |
| Diagnostik         |     |               |       |     |                               |
| CT-Abdomen         | -   | -             | +     | +   | +                             |
| CT-Thorax          | -   | -             | -     | -   | Bei supradiaphragmalem Befund |

**Tabelle 3b.** Einsatz der Computertomographie zur Evaluation des Therapieergebnisses beim Nichtseminom nach Stadium und Behandlungsmodalität(en).

**Table 3b.** Use of computed tomography for evaluation of therapy results in nonseminoma patients according to stage and treatment modality(ies).

| Stadium/Therapie                             | Klin. Untersuchung/Marker/Sonographie* | Thorax        |                                   | Abdomen            |  |
|--|--|---------------|-----------------------------------|--------------------|--|
|  |  | Röntgen       | CT                                | Sonographie        | CT                                       |
| <b>Seminom CS I</b>                          |  |               |                                   |                    |  |
| Adjuvante Radiotherapie                      | +                                      | +             |                                   | +                  | + 1×/Jahr                                |
| Surveillance                                 | +                                      | +             | + 1×/Jahr                         | Erst ab 3. Jahr    | 1. + 2. Jahr alle 3 Monate, dann 1×/Jahr |
| <b>Seminom CS II A/B</b>                     |  |               |                                   |                    |  |
| Radiotherapie                                | +                                      | +             |                                   | +                  | + 1×/Jahr                                |
| <b>Nichtseminom CS I</b>                     |  |               |                                   |                    |  |
| - Diagnostische RLA                          | +                                      | +             |                                   | +                  | + 1×/Jahr                                |
| - Surveillance (Low Risk)                    | +                                      | +             | + 1×/Jahr                         | Erst ab 3. Jahr    | 1. + 2. Jahr alle 3 Monate, dann 1×/Jahr |
| - Adjuvante Chemotherapie (High Risk)        | +                                      | +             |                                   | + im Wechsel mit + |  |
| <b>Nichtseminom CS IIA/B</b>                 |  |               |                                   |                    |  |
| - RLA + adjuvante Chemotherapie              | +                                      | +             |                                   | +                  | + 1×/Jahr                                |
| - RLA  | +                                      | +             |                                   | +                  | + 1×/Jahr                                |
| - Primäre Chemotherapie +/- sekundäre RLA    | +                                      | +             |                                   | + im Wechsel mit + |  |
| <b>Fortgeschrittene Stadien</b>              |  |               |                                   |                    |  |
| - Good Prognosis                             | +                                      | +             |                                   | + im Wechsel mit + |  |
| - Intermediate/Poor Prognosis**              | +                                      | +             | Fakultativ bei Media-stinalbefall | Erst ab 3. Jahr    | 1. + 2. Jahr alle 3 Monate, dann 1×/Jahr |
| <b>Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchungen</b> |  |               |                                   |                    |  |
| 1. + 2. Jahr                                 | 3. Jahr                                | 4. + 5. Jahr  |                                   | Ab 5. Jahr         |  |
| Alle 3 Monate                                | Alle 4 Monate                          | Alle 6 Monate |                                   | Jährlich           |  |

**Tabelle 4.** Nachsorge mit Bildgebungsverfahren, differenziert nach Tumorstadium und Therapiemodalität(en) (\*Sonographie des kontralateralen Hodens [falls nicht primär eine Probeexzision des Hodens erfolgte]; \*\*bei nicht reseziertem Resttumor und/oder Markerplateau sind kürzere Kontrollintervalle erforderlich).

**Table 4.** Follow-up using imaging diagnostic procedures with regard to stage and treatment modality(ies).

Bei einem Markerplateau sollten zunächst eine engmaschige Kontrolle mittels Markerbestimmung und bildgebender Diagnostik und erst bei erneutem Markeranstieg eine Salvagetherapie durchgeführt werden.

Bei Feststellung von Tumorprogressionen/Rezidiven sollten Fehleranalysen bisheriger Diagnostik- und Therapiemaßnahmen vorgenommen werden (EBM III: [242–244]).

**Nachsorge**

Analysiert man die Literatur (überwiegend EBM III, siehe Literaturangaben) hinsichtlich der Rezidivhäufigkeiten von Seminomen und Nichtseminomen unter Berücksichtigung von Stadium und Therapie, so ergeben sich zum Teil andere Nachsorgeintervalle und Häufigkeiten für den Einsatz der unterschiedlichen bildgebenden Diagnostikverfahren als oben aufgeführt (Tabelle 4). In den aufgeführten Empfehlungen wurde jedoch zusätzlich auf die Praktikabilität Wert gelegt. Individuelle Faktoren können ein von diesen Empfehlungen abweichendes Vorgehen notwendig machen, da nur der mindesterforderliche Rahmen dargestellt werden kann.

Die Nachsorge besteht aus Standarduntersuchung, Tumormarkerbestimmungen und bildgebender Diagnostik. Die Standarduntersuchung beinhaltet eine klinische Untersuchung und eine Sonographie des kontralateralen Hodens, sofern nicht primär eine Probeexzision erfolgte; fakultativ kön-

nen Testosteron und FSH bestimmt werden. Die Intervalle sind einheitlich für alle Stadien, Histologien und Therapiemodalitäten im ersten und zweiten Jahr alle drei, im dritten Jahr alle vier, im vierten und fünften Jahr alle sechs Monate, danach jährlich durchzuführen (Tabelle 4). Bei unklarem Sonographiebefund ist immer ein CT des Abdomens erforderlich. Die CT-Untersuchung muss die kranialen Beckenabschnitte einschließlich der Aufzweigung der Iliakalgefäße umfassen.

Bei der Dauer der Nachsorge über das fünfte Jahr hinaus ist zu bedenken, dass nach Radio- und/oder Chemotherapie ein geringes Risiko (ca. zwei- bis dreifach) für therapieinduzierte Zweitmalignome besteht (EBM III: [136, 137, 181]). Ebenso ist bei 5% der Patienten, bei denen eine kontralaterale Hodenbiopsie nicht erfolgte, die Entwicklung eines testikulären Zweittumors zu erwarten (EBM IIB: [117]).

Anmerkung: Nachsorgeempfehlungen, die auf prospektiven randomisierten Studien basieren, liegen nur in sehr begrenztem Umfang vor. Folgende unterschiedliche Situationen wurden bewertet: Studien, die sich ausschließlich mit Nachsorgeempfehlungen befassen (EBM III: [246], EBM III/IV: [156, 247, 248], Seminom CS I (EBM IA: [138], EBM III: [123, 128, 249, 250]), Seminome CS IIA/IIB nach Radiotherapie (EBM III: [142, 149, 251]), Seminom CS IIB nach Chemotherapie (drei Zyklen Standardtherapie) (EBM III: [232, 246]), Nicht-

seminom PS I nach RLA (EBM III: [246, 252, 253, 254]), Nichtseminom CS I unter Surveillance (EBM IIA: [106], EBM IIB: [160], EBM III: [252, 253]), Nichtseminome PSIIA/B nach RLA und adjuvanter Chemotherapie (EBM IA: [256, 257], EBM III: [237, 255]), Nichtseminom PS IIA nach RLA ohne adjuvante Chemotherapie (EBM III: [165]), Nichtseminome CS IIA/B nach primärer Chemotherapie +/- Postchemothera-

pie-RLA (EBM III: [258–260]), Seminome/Nichtseminome CS IIC/III (EBM III: [116, 237, 261, 262]), Spätrezidive (EBM IIB: [263], EBM III: [237, 264], EBM IV: [232]), mögliche Therapiespätfolgen/Induktion von Sekundärneoplasien (EBM III: [136, 137, 181]) und Einsatz der Computertomographie in der Nachsorge (EBM III: [55], EBM IV: [245]).

## Literatur

mit Angaben der EBM-Stufen (*kursiv*) unterteilt nach Themenkomplexen

### Einleitung

1. Bamberg M, Schmoll H-J, Weißbach L, et al. Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz zur „Diagnostik und Therapie von Hodentumoren“. Strahlenther Onkol 1997;173:397–406.
2. Schmoll H-J, Bamberg M, Weißbach L. Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Onkologie 1997;20:164–70.
3. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. Qualitätssicherung in der Onkologie. In: Enghofer E, Winkler R, Hrsg. Grundlagen und Definition. München: Zuckschwerdt, 1995.
4. Woolf SH. Practice guidelines, a new reality in medicine II. Methods of developing guidelines. Arch Intern Med 1992;152:946–52.
5. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“ auf der Grundlage der „Beurteilungskriterien für Leitlinien der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung“. Dt Ärztebl 1998;95:A-2576–8.
6. Galandi D, Antes G. Die Cochrane Collaboration. Das Krankenhaus 1999;91:517–21.
7. Ollenschläger G, Schott G. Leitlinien und Evidenz-basierte Medizin in Deutschland. Onkologie 1999;5:826–9.

### Anamnestische Angaben zu Risikofaktoren

8. Dieckmann KP, Loy V, Büttner P. Prevalence of bilateral testicular germ cell tumors and early detection based on contralateral testicular intraepithelial neoplasia. Br J Urol 1993;71:340–5. *EBM IIA*
9. Erpenbach K, Derschum W, Reis M. Ergebnisse einer engmaschigen Hodentumornachsorge. Urologe A 1997;29:102–7. *EBM IIA*
10. Osterlind A, Berthelsen JG, Abilgaard N, et al. Risk of bilateral testicular germ cell tumors in Denmark: 1960 – 1984. J Natl Cancer Inst 1991;83:1391–5. *EBM IIA*
11. von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293:1398–401. *EBM IIA*
12. Moller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark. Cancer Causes Control 1996;7:264–74. *EBM IIA*
13. Prener A, Hsieh CC, Engholm G, et al. Birth order and risk of testicular cancer. Cancer Causes Control 1992;3:265–72. *EBM IIA*
14. Tollerud DJ, Blattner WA, Fraser MC, et al. Familial testicular cancer and urogenital developmental anomalies. Cancer 1985;55:1849–54. *EBM IIA*
15. Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, et al. Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. J Urol 1991;146:1291–4. *EBM IIB*
16. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, et al. Risk factor for testicular cancer: a case control study in twins. Br J Cancer 1999;80:1098–102. *EBM IIB*
17. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer. Cancer 1997;80:1954–60. *EBM IIB*
18. Forman D, Oliver RTD, Marsh SGE, et al. Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class I sib-pair analysis. Brit J Cancer 1992;65:255–62. *EBM IIB*
19. Heidenreich A, für die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hodentumoren. Klinische und biologische Charakteristika familiärer, bilateraler und sporadischer Keimzelltumoren des Hodens. Urologe A 1999;38:Suppl 1:65.abstract 9.1. *EBM IIB*
20. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, et al. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population based study. Int J Cancer 1996;66:627–31. *EBM IIB*

### Sicherung der Diagnose

21. Nichols CR. Testicular cancer. Curr Probl Cancer 1998;22:187–274. *EBM IA*
22. Albers P. Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Urologe A 1997;36:387–96. *EBM IIA*

23. Bassetto MA, Pasini F, Franceschi T, et al. Extragonadal germ cell tumour: a clinical study. Anticancer Res 1995;15:2751–4. *EBM IIA*
24. Casella R, Rochlitz C, Sauter G, et al. „Burned out“ testicular tumour: a rare form of germ cell neoplasias. Schweiz Med Wochenschr 1999;129:235–40. *EBM IIA*
25. de Takats PG, Jones SR, Penn R, et al. Alpha-foetoprotein heterogeneity: what is its value in managing patients with germ cell tumours? Clin Oncol (R Coll Radiol) 1996;8:323–6. *EBM IIA*
26. Dueland S, Stenwig AE, Heilo A, et al. Treatment and outcome of patients with extragonadal germ cell tumours – the Norwegian Radium Hospital’s experience 1979–94. Br J Cancer 1998;77:329–35. *EBM IIA*
27. Hartman M, Pottek T, Bussar-Maatz R, et al. Elevated human chorionic gonadotropin concentrations in the testicular vein and in peripheral venous blood in seminoma patients. An analysis of various parameters. Eur Urol 1997;31:408–13. *EBM IIA*
28. van de Gaer P, Verstraete H, De Wever I, et al. Primary retroperitoneal extragonadal germ cell tumour. J Belge Radiol 1998;81:221–2. *EBM IIA*

### Behandlung des Primärtumors und kontralaterale Hodenbiopsie

11. von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293:1398–401. *EBM IIA*
29. Leibovitch I, Little JS, Foster RS, et al. Delayed orchiectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors. J Urol 1996;155:952–4. *EBM IIB*
30. Simmonds PD, Mead GM, Lee AHS, et al. Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Cancer 1995;75:1018–24. *EBM IIB*
31. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, et al. A review of scrotal violation in testicular cancer: Is adjuvant local therapy necessary? J Urol 1995;153:981–5. *EBM IIB*
32. Harding M, Paul J, Kaye SB. Does delayed diagnosis or scrotal incision affect outcome for men with nonseminomatous germ cell tumors? Br J Urol 1995;76:491–4. *EBM IIB*
33. Leibovitch I, Baniel J, Foster RS, et al. The clinical implications of procedural deviations during orchiectomy for nonseminomatous testis cancer. J Urol 1995;154:935–9. *EBM IIB*
34. Heidenreich A, Vorreuther R, Braun M, et al. Ist eine schnellschnittgesteuerte Therapieplanung bei testikulären Raumforderungen sinnvoll? Urologe A 1995;34:Suppl:113.abstract P11.4. *EBM IIB*
35. Robertson GS. Radical orchiectomy and benign testicular conditions. Br J Surg 1995;82:342–5. *EBM IIB*
36. Tokuc R, Sakr W, Pontes JE, et al. Accuracy of frozen section examination of testicular tumors. Urology 1992;40:521–6. *EBM IIB*
37. Heidenreich A, Bonfig R, Derschum W, et al. A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumors. J Urol 1995;153:10–3. *EBM IIB*
38. Heidenreich A, Höltl W, Albrecht W, et al. Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumors. Br J Urol 1997;79:253–7. *EBM IIB*
39. Weissbach L. Organ preserving surgery of malignant germ cell tumors. J Urol 1995;153:90–3. *EBM IIB*
40. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. J Clin Oncol 1996;14:3126–32. *EBM IIA + IIB*
41. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. J Urol 1998;160:1353–7. *EBM IIA*
42. Givercman A, Cantell L, Marks A. Placental-alkaline phosphatase as a marker of carcinoma-in-situ of the testis. Comparison with monoclonal antibodies M2A and 43-9F. APMIS 1991;99:586–94. *EBM IIB*
43. Givercman A, Andrews PW, Jorgensen P, et al. Immunohistochemical expression of embryonal marker TRA-1-60 in carcinoma in situ and germ cell tumors of the testis. Cancer 1993;72:1308–14. *EBM IIB*

### Pathologische Diagnostik

44. Mostofi FK, Sesterhenn IA. Histological typing of testis tumours. WHO International histological classification of tumours, 2nd ed. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer, 1998.

45. Dudeck J, Wagner G, Grundmann E, et al. Qualitätssicherung in der Onkologie: Basisdokumentation für Tumorkranke. Prinzipien und Verschleissungsanweisungen für Klinik und Praxis. München-Bern-Wien-New York: Zuckschwerdt, 1999.
46. Wagner G. Tumorlokalisationsschlüssel, 4. Aufl. Erweiterte Übersetzung der International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), 2nd edn. ADT Tumordokumentation in Klinik und Praxis, Bd 1, 4. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer, 1991.
47. UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. (Wittekind C, Wagner G, Hrsg.), 5. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1997.
- Ausbreitungsdiagnostik*
47. UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. (Wittekind C, Wagner G, Hrsg.), 5. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1997.
48. Jensen K, Abel U. Methodik diagnostischer Validierungsstudien. Med Klin 1999;94:522-8.
49. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. JAMA 1999;282:1061-6.
50. Gospodarowicz MK, Sturgeon JFG, Jewett MAS. Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. Semin Oncol 1998;25:160-73.
51. Krug B, Heidenreich A, Dietlein M, et al. Lymphknotenstaging maligner testikulärer Keimzelltumoren. Fortschr Röntgenstr 1999;171:87-94.
52. Lashley D, Lowe B. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. Urol Clin North Am 1998;25:405-23.
53. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, et al. 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 1998;16:261-8.
54. White PM, Howard GC, Best JJ, et al. The role of computed tomographic examination of the pelvis in the management of testicular germ cell tumours. Clin Radiol 1997;52:124-9. *EBM IIB*
55. White PM, Adamson DJA, Howard GCW, et al. Imaging of the thorax in the management of germ cell testicular tumours. Clin Radiol 1999;54:207-11. *EBM IIB+III*
56. Bundesärztekammer. Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie. Dt Ärztebl 1992;89:3-11.
57. Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über Kriterien zur Qualitätsbeurteilung in der radiologischen Diagnostik gemäß § 136 SGB V in der Fassung vom 17. Juni 1992 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 183b vom 29. September 1992), zuletzt geändert am 17. Dezember 1996 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 49 vom 12. März 1997). Dt Ärztebl 1997;94:C-581-8.
58. Fernandez EB, Moul JW, Foley JP, et al. Retroperitoneal imaging with third and fourth generation computed axial tomography in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. Urology 1994;44:548-52. *EBM III*
59. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. Prognostic factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. Cancer 1998;83:1002-11. *EBM III*
60. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. J Urol 1993;150:874-8.
61. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, et al. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell tumor using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. J Urol 1995;154:1759-63.
62. McLeod DG, Weiss RB, Stablein DM, et al. Testicular Cancer Intergroup Study: Staging relationships and outcome in early stage testicular cancer: A report from the Testicular Cancer Intergroup Study. J Urol 1991;145:1178-83.
63. Weißbach L, Bussar-Maatz R. Hodentumoren. In: Rübber H, Hrsg. Uroonkologie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1997:433-533.
64. Tschammler A, Knitter J, Wittenberg G, et al. Quantifizierung der Lymphknotenperfusion mittels farbkodierter Duplexsonographie. Fortschr Röntgenstr 1995;163:203-9.
65. Bellin M, Roy C, Kinkel K, Thoumas D, et al. Lymph node metastases: Safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles - initial clinical experience. Radiology 1998;207:799-808.
66. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyart EL, et al. Magnetic resonance imaging of retroperitoneal lymph node metastases of non-seminomatous germ cell tumors of the testis. Eur J Surg Oncol 1993;19:429-37.
67. Krug B, Becken. In: Heindel W, Kugel H, Lackner K, Hrsg. Rationelle MR-Untersuchungstechniken. Stuttgart: Thieme, 1997:52-5.
68. Albers P, Bender H, Yilmaz H, et al. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II germ cell tumors. Urology 1999;53:808-11.
69. Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, et al. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? - Results of a study of 50 patients. Urology 1999;54:900-4.
70. de Wit M, Bokemeyer C, Hartmann D, et al. Germ cell tumor (GCT): Staging and therapy control with (18)FDG-PET. First results of German multicenter trial. Eur J Cancer 1997;33:Suppl 8:159.
71. Hoh CK, Seltzer MA, Franklin J, et al. Positron emissions tomography in urological oncology. J Urol 1998;159:347-56.
72. Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Gerharz CD, et al. Die Positronenemissionstomographie mit (18F)-2-fluoro-2-deoxy-D-glukose (18FDG-PET) bei der Diagnostik retroperitonealer Lymphknotenmetastasen von Hodentumoren. Urologe A 1998;37:609-20.
73. Reske SN. Positronen-Emissions-Tomographie in der Onkologie. Dt Ärztebl 1998;95:C-1370-2.
74. Reske SN, Bares R, Büll U, et al. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Nuklearmedizin 1996;35:42-52.
75. Weber WA, Avril N, Schwaiger M. Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. Strahlenther Onkol 1999;175:356-76.
76. Wilson CB, Young HE, Ott RJ, et al. Imaging metastatic testicular germ cell tumours with 18FDG positron emission tomography: prospects for detection and management. Eur J Nucl Med 1995;22:508-13.
77. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. J Clin Oncol 1997;15:594-603. *EBM IIA/IIB/III*
78. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. J Clin Oncol 1997;15:1449-54. *EBM III*
79. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. Cancer 1999;85:988-97. *EBM IIA*
80. Schmol H-J. Maligne Keimzelltumoren des Mannes. In: Schmol H-J, Höffken K, Possinger K, Hrsg. Kompendium Internistische Onkologie, Teil 2, 3. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1999:1659-732.
81. Mead GM. International consensus prognostic classification for metastatic germ cell tumours treated with platinum based chemotherapy: Final report of the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:235.abstract 615. *EBM IIA/IIB/III*
- Fertilität und therapiebedingte gonadale Toxizität*
82. Fossa SD, Dahl AA, Haaland CF. Health-related quality of life in patients treated for testicular cancer. Curr Opin Urol 1999;9:425-9. *EBM IV*
83. Kliesch S, Behre HM, Jürgens H, et al. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. Med Pediatr Oncol 1996;26:20-7. *EBM IV*
84. Kliesch S, Kamischke A, Nieschlag E. Cryopreservation of sperm. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. Andrology - Male reproductive health and dysfunction. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1997:349-58. *EBM IV*
85. Petersen PM, Skakkebaek NE, Giwercman A. Gonadal function in men with testicular cancer: Biological and clinical aspects. APMS 1998;106:24-36. *EBM IV*
86. Dieckmann KP, Loy V. Paternity in a patient with testicular seminoma and contralateral testicular intraepithelial neoplasia. Int J Androl 1993;16:143-6. *EBM IV*
87. Giwercman A, von der Maase H, Rorth M, et al. Semen quality in testicular tumour and CIS in the contralateral testis. Lancet 1993;341:384-5. *EBM IV*
88. Giwercman A, von der Maase H, Rorth M, et al. Current concepts of radiation treatment of carcinoma in situ of the testis. World J Urol 1994;12:125-30. *EBM III+IV*
89. Heidenreich A, Vorreuther R, Neubauer S, et al. Paternity in patients with bilateral testicular germ cell tumors. Eur Urol 1997;31:246-8. *EBM IV*
90. Kliesch S, Bergmann M, Hertle L, et al. Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma in situ or bilateral testicular malignancies. Hum Reprod 1997;12:2830-5. *EBM IV*
91. Nieschlag E, Behre HM. Therapie mit Testosteron. In: Nieschlag E, Behre HM, Hrsg. Andrologie - Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1997:316-29. *EBM IB-IV*
92. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical use of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. Testosterone - action, deficiency, substitution. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1999:92-114. *EBM IB-IV*
- Prognosefaktoren bei Frühstadien*
59. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. Prognostic factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors

- at low risk and high risk for metastasis. *Cancer* 1998;83:1002–11. *EBM III*
93. von der Maase H. Prognostic factors for stage I seminoma. UICC-Symposium on Testicular Cancer, Tübingen, Abstractband 1999:21–2. *EBM III*
94. Warde P, von der Maase H, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:309a.abstract 1188. *EBM III*
95. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, et al. Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *J Urol* 1997;157:1705–10. *EBM IIA*
96. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Löhns U, et al. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study. *Eur Urol* 1999;36:601–8. *EBM IIA+III*
97. Horwich A, Alsanjari N, A'Hearn R, et al. Surveillance following orchiectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992;65:775–8. *EBM III*
98. Böhlen D, Borner M, Sonntag RW, et al. Longterm results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol* 1999;161:1148–52. *EBM IIA*
99. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:1038–44. *EBM IIA*
100. Kratzik Ch, Höltl W, Albrecht W, et al. Risk adapted management for NSGCT stage 1 – long-term results of a multicenter study. *J Urol* 1996;157:547A. *EBM IIA*
101. Ondrus D, Matoska J, Belan V, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol* 1998;33:562–6. *EBM IIA+III*
102. Pont J, Höltl W, Kosak D, et al. 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* 1990;8:16–9. *EBM IIA*
103. Albers P, Ulbright TM, Albers J, et al. Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage A non-seminomatous testicular germ cell tumors. *J Urol* 1996;155:579–86. *EBM IIB*
104. Madej G, Pawinski A. Risk-related adjuvant chemotherapy for stage I non-seminoma of the testis. *Clin Oncol* 1991;3:270–2. *EBM IIB*
105. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992;10:1762–8. *EBM IIB*
106. Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, et al. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. *J Urol* 1998;159:855–8. *EBM IIB+III*
107. Albers P, Bierhoff E, Neu D, et al. MIB-1 immunohistochemistry predicts patients at low risk of metastasis in clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer* 1997;79:1710–6. *EBM III*
108. Moul JW, McCarthy WF, Fernandez EB, et al. Percentage of embryonal carcinoma and vascular invasion predict pathologic stage in clinical stage I non-seminomatous testicular cancer. *Cancer Res* 1994;54:1–3. *EBM III*
109. de Riese WT, Albers P, Walker EB, et al. Predictive parameters of biological behavior of early stage nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer* 1994;74:1335–41. *EBM III*
110. Heidenreich A, Schenkman NS, Sesterhenn IA, et al. Immunohistochemical expression of Ki-67 to predict lymph node involvement in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1997;158:620–5. *EBM III*
111. Nicolai N, Pizzocaro G. A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a 10-year follow up. *J Urol* 1995;154:1045–9. *EBM III*
112. Sweeney CJ, Hermans BP, Heilman DK, et al. Results and outcome of retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I embryonal carcinoma-predominant testis cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:358–62. *EBM III*
113. Javadpour N, Canning DA, O'Connell KJ, et al. Predictors of recurrent clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. A prospective clinicopathologic study. *Urology* 1986;27:508–11. *EBM III*
114. Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK, et al. Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1992;10:69–78. *EBM III*
- Prognosefaktoren bei fortgeschrittenen Stadien*
77. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:594–603. *EBM IIA/IIB/III*
81. Mead GM. International consensus prognostic classification for metastatic germ cell tumours treated with platinum based chemotherapy: Final report of the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:235.abstract 615. *EBM IIA/IIB/III*
115. Beyer J, Schmol HJ. Prognosefaktoren bei metastasierten seminomatösen und nichtseminomatösen Hodentumoren. *Onkologe* 1998;4:518–23. *EBM IIB+III*
116. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999;80:1392–9. *EBM IIB*
- Therapie der testikulären intraepithelialen Neoplasie*
88. Giwercman A, von der Maase H, Rorth M, et al. Current concepts of radiation treatment of carcinoma in situ of the testis. *World J Urol* 1994;12:125–30. *EBM III*
117. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Müller J. Carcinoma in situ of the undescended testis. *Urol Clin North Am* 1982;9:377–85. *EBM IIB*
118. Dieckmann KP, Bessler A, Loy V. Low-dose radiation therapy for testicular intraepithelial neoplasia. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119:355–9. *EBM III*
119. Dieckmann KP, Loy V. The value of the biopsy of the contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: the recent German experience. *APMIS* 1998;106:13–20. *EBM IIB+III*
120. Christensen TB, Daugaard G, Geertsen PF, et al. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol* 1998;9:657–60. *EBM IIB*
- Therapie des Seminoms CS I*
93. von der Maase H. Prognostic factors for stage I seminoma. UICC-Symposium on Testicular Cancer, Tübingen, Abstractband 1999:21–2. *EBM III*
94. Warde P, von der Maase H, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:309a.abstract 1188. *EBM III*
95. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, et al. Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *J Urol* 1997;157:1705–10. *EBM IIA*
97. Horwich A, Alsanjari N, A'Hearn R, et al. Surveillance following orchiectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992;65:775–8. *EBM III*
121. von der Maase H, Warde P, Specht L, et al. Prognostic factors for relapse following surveillance in seminoma stage I patients. *Radiother Oncol* 1998;48:Suppl 1):11.abstract 42. *EBM IIB*
122. Warde PR, Gospodarowicz MK, Goodman PJ, et al. Results of a policy of surveillance in stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:11–5. *EBM IIB*
123. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol* 1995;13:2255–62. *EBM IIB*
124. Fossa SD, Horwich A, Russel JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:1146–54. *EBM IB*
125. Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stage I, IIA/B testicular seminoma. *Int J Cancer* 1999;83:823–7. *EBM IIA*
126. Jones CU, Rosenthal SA, Chang GC, et al. Is pelvic RT necessary in the treatment of stage I testicular seminoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:Suppl 1:2117. *EBM IIA*
127. Kiriuta IO, Sauer J, Bohndorf W. Omission of the pelvic irradiation in stage I testicular seminoma: A study of postorchiectomy paraaortic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:293–8. *EBM IIA*
128. Warde P, Jewett MAS. Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? *Urol Clin North Am* 1998;25:425–33. *EBM III*
129. Logue JP, Mobarek N, Read G. Short fractionation para-aortic radiotherapy for stage I seminoma of the testis. *Radiother Oncol* 1998;48:Suppl 1:10. *EBM IIB*
130. Dieckmann K-P, Brüggelboes B, Pichlmeier U, et al. Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: Is one single course of carboplatin sufficient? *Urology* 2000;55:102–6. *EBM IIB*
131. Mason M, Jones W. Treatment of stage I seminoma: more choice, more dilemmas. *Clin Oncol* 1997;9:210–2. *EBM IIB*
132. Oliver RTD, Ong J. Seventeen years experience of phase I/II studies of single agent platinum compounds as alternatives to radiation for metastatic and stage I seminoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:244.abstract 613. *EBM IIB*
133. Kregge S, Kalund G, Otto T, et al. Phase II study: adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *Eur Urol* 1997;31:405–7. *EBM IIB*
134. Dosman MA, Zagars GK. Postorchiectomy radiotherapy for stages I and II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:381–90. *EBM IIB*
135. Zagars GK. Management of stage I seminoma: radiotherapy. In: Horwich A, ed. *Testicular cancer: investigation and management*. London: Chapman & Hall, 1996:99–106. *EBM IIB*
136. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1429–39. *EBM III*

137. Travis L, Andersson M, Holowarty E, et al. Risk of leukemia following radiotherapy and chemotherapy for testicular cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:308a.abstract 1185. *EBM III*
138. Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25:435-49. *EBM IIB*
139. von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al. Surveillance following orchiectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993;29A:1931-4. *EBM IIB*
140. Fossa SD, Moynihan C, Serbuti S. Patients' and doctors' perception of long-term morbidity in patients with testicular cancer clinical stage I. *Support Care Cancer* 1996;4:118-28. *EBM III*
181. Bokemeyer C, Schmoll H-J. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993;11:1703-9. *EBM III*
- Therapie des Seminoms CS IIA/B*
31. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, et al. A review of scrotal violation in testicular cancer: Is adjuvant local therapy necessary? *J Urol* 1995; 153:981-5. *EBM IB*
125. Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stage I, IIA/B testicular seminoma. *Int J Cancer* 1999;83:823-7. *EBM IIA*
141. Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, et al. Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:321-6. *EBM IIB*
142. Bauman GS, Venkatesan VM, Ago CT, et al. Postoperative radiotherapy for stage I/II seminoma: results of 212 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:313-7. *EBM III*
143. Bayens YC, Helle PA, van Putten WLJ, et al. Orchiectomy followed by radiotherapy in 176 stage I and II testicular seminoma patients: benefits of a 10-year follow-up study. *Radiother Oncol* 1992;25:97-102. *EBM III*
144. Hültenschmidt B, Budach V, Genters K, et al. Results of radiotherapy for 230 patients with stage I-II seminomas. *Strahlenther Onkol* 1996;172: 186-92. *EBM III*
145. Kellokumpu-Lehtinen P, Halme A. Results of treatment in irradiated testicular seminoma patients. *Radiother Oncol* 1990;18:1-7. *EBM III*
146. Lai PP, Bernstein MJ, Kim H, et al. Radiation therapy for stage I and IIA testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28:373-9. *EBM III*
147. Lederman GS, Herman TS, Jochelson M, et al. Radiation therapy of seminoma: 17-year experience at the Joint Center for radiation therapy. *Radiother Oncol* 1989;14:203-8. *EBM III*
148. Vallis KA, Howard GCW, Duncan W, et al. Radiotherapy for stage I and II testicular seminoma: results and morbidity in 238 patients. *Br J Radiol* 1995;68:400-5. *EBM III*
149. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, et al. Management of stage II seminoma. *J Clin Oncol* 1998;16:290-4. *EBM III*
150. Whipple GL, Sagerman RH, van Rooy EM. Long-term evaluation of post-orchiectomy radiotherapy for stage II seminoma. *Am J Clin Oncol* 1997;20:196-201. *EBM III*
151. Kennedy CL, Hendry WF, Peckham MJ. The significance of scrotal interference in stage I testicular cancer managed by orchiectomy and surveillance. *Br J Urol* 1986;58:705-8. *EBM III*
152. Thomas GM, Rider WD, Dembo AJ, et al. Seminoma of the testis: results of treatment and patterns of failure after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:165-74. *EBM III*
153. Zagars GK, Bahaian RJ. The role of radiation in stage II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:162-70. *EBM III*
- Therapie des Nichtseminoms CS I*
58. Fernandez EB, Moul JW, Foley JP, et al. Retroperitoneal imaging with third and fourth generation computed axial tomography in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 1994;44:548-52. *EBM III + IIA*
99. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:1038-44. *EBM IIA*
101. Ondrus D, Matoska J, Belan V, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol* 1998;33:562-6. *EBM IIA+IIB*
105. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. J Clin Oncol* 1992;10: 1762-8. *EBM IIB*
110. Heidenreich A, Schenkman NS, Sesterhenn IA, et al. Immunohistochemical expression of Ki-67 to predict lymph node involvement in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1997;158:620-5. *EBM III*
114. Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK, et al. Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1992;10:69-78. *EBM III*
136. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1429-39. *EBM III*
137. Travis L, Andersson M, Holowarty E, et al. Risk of leukemia following radiotherapy and chemotherapy for testicular cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:308a.abstract 1185. *EBM III*
140. Fossa SD, Moynihan C, Serbuti S. Patients' and doctors' perception of long-term morbidity in patients with testicular cancer clinical stage I. *Support Care Cancer* 1996;4:118-28. *EBM III*
154. Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R, et al. Comparison between clinical and pathological staging in low stage nonseminomatous germ cell testicular tumors. *J Urol* 1992;148:76-9. *EBM III*
155. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965-1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993;149:237-43. *EBM III*
156. Sharir S, Foster RS, Jewett MAS, et al. Optimizing follow up for early stage nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 1996;155:Suppl:327a. abstract 67. *EBM III*
157. Weissbach L, Boedefeld EA, Horstmann-Dubral B, for Testicular Tumor Study Group Bonn. Surgical treatment of stage-I non-seminomatous germ cell testis tumor. *Eur Urol* 1990;17:97-106. *EBM IIA*
158. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al. Nervesparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol* 1990; 144:287-92. *EBM III*
159. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994;152:424-7. *EBM III*
160. Pont J, Albrecht W, Postner G, et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996;14:441-8. *EBM IIA*
161. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996;14: 1106-13. *EBM III*
162. Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, et al. Long term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer* 1999;80:801-7. *EBM IIB*
181. Bokemeyer C, Schmoll H-J. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993;11:1703-9. *EBM III*
- Therapie des Nichtseminoms CS IIA/B*
136. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1429-39. *EBM III*
137. Travis L, Andersson M, Holowarty E, et al. Risk of leukemia following radiotherapy and chemotherapy for testicular cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:308a.abstract 1185. *EBM III*
159. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994;152:424-7. *EBM III*
162. Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, et al. Long term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer* 1999;80:801-7. *EBM IIB*
163. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1433-8. *EBM IB*
164. Weißbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000;37:582-94. *EBM IIA*
165. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: The Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol* 1995;153:85-9. *EBM III*
166. Kennedy BJ, Torkelson JL, Fraley EE. Adjuvant chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell cancer of the testis. *Cancer* 1994;73: 1485-9. *EBM III*
167. Jewitt MAS, Sturgeon JFG, Gospodarowicz MK, et al. Comparison of the natural history of stage I nonseminoma and seminoma testis using the results of expectant management. *J Urol* 1993;149:308A. *EBM IIB*
168. de Bruin MJFM, Oosterhof GON, Debruyne FM. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy for low stage testicular cancer. *Br J Urol* 1993;71:336-9. *EBM III*
169. Pont J, Albrecht W. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *Fertil Steril* 1997;68:1-5. *EBM IIA*
170. Brennemann W, Stoffel-Wagner B, Herlmers A, et al. Gonadal function of patients treated with cisplatin based chemotherapy for germ cell cancer. *J Urol* 1997;158:844-50. *EBM III*
171. Pizzocaro G, Monfardini S. No adjuvant chemotherapy in selected patients with pathological stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1994;131:677-80. *EBM IIA*
172. Weißbach L, Hartlapp JH. Adjuvant chemotherapy of metastatic stage II non-seminomatous testis tumor. *J Urol* 1991;146:1285-98. *EBM III*
173. Kuczyk M, Machtens S, Stief C, et al. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (GCT). *Int J Cancer* 1999;83:852-5. *EBM IIB+III*

174. Horwich A, Stenning S. Initial chemotherapy for stage II testicular non-seminoma. *World J Urol* 1994;12:148–50. *EBM III*
175. Horwich A, Huddart R, Dearnaley D. Markers and management of germ-cell tumours of the testis. *Lancet* 1998;352:1535–8. *EBM III*
176. Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, et al. Primary chemotherapy followed by a selective retroperitoneal lymphadenectomy in the management of clinical stage II testicular carcinoma: a preliminary report. *J Urol* 1985;134:1127–30. *EBM III*
177. Peckham MJ, Hendry WF. Clinical stage II non-seminomatous germ cell testicular tumors. Results of management by primary chemotherapy. *Br J Urol* 1985;57:763–8. *EBM III*
178. Aass N, Kaasa S, Lund E, et al. Long term somatic side-effects and morbidity in testicular cancer patients. *Br J Cancer* 1990;61:151–5. *EBM III*
179. Boyer MJ, Cox K, Tattersall MH, et al. Active surveillance after orchiectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors: late relapse may occur. *Urology* 1997;50:588–92. *EBM III*
180. Stuart NSA, Woodroffe CM, Grundy R, et al. Long-term toxicity of chemotherapy for testicular cancer—the cost of cure. *Br J Cancer* 1990;61:479–84. *EBM III*
181. Bokemeyer C, Schmoll H-J. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993;11:1703–9. *EBM III*

*Therapie der fortgeschrittenen Stadien*

77. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:594–603. *EBM IIA/IIB/III*
81. Mead GM. International consensus prognostic classification for metastatic germ cell tumours treated with platinum based chemotherapy: Final report of the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:235.abstract 615. *EBM IIA/IIB/III*
182. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, et al. 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* 1997;15:1837–43. *EBM IIA*
183. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. 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* 1997;15:1844–52. *EBM IIA*
184. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Köhne H, et al. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 1996;72:1–9. *EBM IIA*
185. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, et al. 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* 1998;16:716–24. *EBM IIA*
186. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. 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* 1998;78:828–32. *EBM IIB*
187. de Wit R, Louwerens M, de Mulder PH, et al. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int J Cancer* 1999;83:831–3. *EBM IV*
188. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287–93. *EBM IB*
189. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, et al. 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* 1999;17:3450–6. *EBM IIB*
190. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:2546–52. *EBM IIB*

*Therapie bei Hirnmetastasen*

78. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1449–54. *EBM III*
79. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer* 1999;85:988–97. *EBM IIA*

191. Spears WT, Morphis JG, Lester SG, et al. Brain metastases and testicular tumors: long-term survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;22:17–22. *EBM IIB*

*Therapiesteuerung*

77. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:594–603. *EBM IIA/IIB/III*
190. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:2546–52. *EBM IIB*
192. Gerl A, Clemm C, Lamerz R, et al. Prognostic implications of tumour marker analysis in non-seminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease. *Eur J Cancer* 1993;29A:961–5. *EBM IIA*
193. Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer* 1994;73:2520–6. *EBM IIA*
194. de Wit R, Collette L, Sylvester R, et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer* 1998;78:1350–5. *EBM IIB*
195. Zon RT, Nichols C, Einhorn LH. Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol* 1998;16:1294–7. *EBM III*

*Residualtumoresektion*

173. Kuczyk M, Machtens S, Stief C, et al. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (GCT). *Int J Cancer* 1999;83:852–5. *EBM IIB+III*
196. Fossa SD, Borge L, Aas N, et al. Treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. *J Clin Oncol* 1987;5:1071–7. *EBM III*
197. Herr HW, Bosl G. Residual mass after chemotherapy for seminoma: changing concepts of management. *J Urol* 1987;137:1234–5. *EBM III*
198. Hofmoeckel G, Gruss A, Theiss M. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int* 1996;57:38–42. *EBM III*
199. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongoankar HB, et al. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. *J Surg Oncol* 1992;51:65–7. *EBM III*
200. Loehrer PJ Sr, Birch R, Williams SD, et al. Chemotherapy of metastatic seminoma: The Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol* 1987;5:1212–20. *EBM III*
201. Motzer R, Bosl G, Heelan R, et al. Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:1064–70. *EBM III*
202. Peckham MJ, Horwich A, Hendry WF. Advanced seminoma treatment with cisplatin based combination chemotherapy or carboplatin (JM8). *Br J Cancer* 1985;52:7–13. *EBM III*
203. Duchesne GM, Stenning SP, Aass N, et al. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma – a diminishing role. *Eur J Cancer* 1997;33:829–35. *EBM III*
204. Bamberg M, Claßen J. Stellenwert der Strahlentherapie von Residualtumoren nach Chemotherapie metastasierter Seminome. *Strahlenther Onkol* 1998;174:442–3. *EBM IV*
205. Puc H, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14:454–60. *EBM IV*
206. Fossa SD, Ous S, Lien HH, et al. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 1989;141:557–9. *EBM IIB*
207. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990;8:1683–94. *EBM IIB*
208. Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, et al. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* 1987;137:1176–9. *EBM III*
209. Richie JP. The surgical management of advanced abdominal disease. *Semin Urol* 1984;2:238–43. *EBM III*
210. Stomper PC, Fung CY, Socinski MA, et al. Detection of retroperitoneal metastases in early-stage nonseminomatous testicular cancer: analysis of different CT criteria. *Am J Roentgenol* 1987;149:1187–90. *EBM III*
211. Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, et al. Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 1994;74:1329–34. *EBM IIA*

212. Herr HW. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? *Br J Urol* 1997;80:653-7. *EBM IIA*
213. Hendry WF, A'Hern RP, Hetherington JW, et al. Para-aortic lymphadenectomy after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumors: prognostic value and therapeutic benefit. *Br J Urol* 1993;71:208-13. *EBM IIB*
214. Wood DP, Herr HW, Heller G, et al. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1992;148:1812-6. *EBM IIB*
215. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1995;153:976-80. *EBM III*
216. Hartmann JT, Schmoll H-J, Kuczyk MA, et al. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 1997;8:531-8. *EBM III*
217. Rabbani F, Goldenberg SL, Gleave ME, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for post-chemotherapy residual masses: is a modified dissection and resection of the residual mass sufficient? *Br J Urol* 1998;81:295-300. *EBM III*
218. Tekgul S, Özen HA, Celebi I, et al. Postchemotherapeutic surgery for metastatic testicular germ cell tumors: results of extended primary chemotherapy and limited surgery. *Urology* 1994;43:349-54. *EBM III*
219. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13:1177-87. *EBM IIB*
220. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, et al. 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* 1997;33:843-7. *EBM III*
221. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, et al. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer* 1998;83:1409-19. *EBM III*
222. Weinknecht S, Hartmann M, Weißbach L. Bei welchen markerpositiven Patienten mit Keimzelltumoren ist die Residualtumorresektion sinnvoll? *Urologe A* 1998;37:621-4. *EBM III*
223. Cagini L, Nicholson AG, Horwich A, et al. Thoracic metastasectomy for germ cell tumours: long term survival and prognostic factors. *Ann Oncol* 1998;9:1185-91. *EBM IIB*
224. Tiffany P, Morse MJ, Bosl G, et al. Sequential excision of residual thoracic and retroperitoneal masses after chemotherapy for stage III germ cell tumors. *Cancer* 1986;57:978-83. *EBM IIB*
225. Donohue JP. The case for retroperitoneal lymphadenectomy after chemotherapy for selected patients with nonseminomatous tumours of the testis. In: Carlton CE, ed. *Controversies in urology*. Chicago: Year Book Publishers, 1989:225-9. *EBM III*
226. Hendry WF, Barrett A, McElwain JJ, et al. The role of surgery in the combined management of metastases from malignant teratomas of the testis. *Br J Urol* 1980;52:38-44. *EBM III*
- Konsolidierende Chemotherapie nach Resektion von vitalem Resttumor*
216. Hartmann JT, Schmoll H-J, Kuczyk MA, et al. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 1997;8:531-8. *EBM IV*
221. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, et al. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer* 1998;83:1409-19. *EBM IV*
- Systemische Salvagetherapie*
115. Beyer J, Schmoll HJ. Prognosefaktoren bei metastasierten seminomatösen und nichtseminomatösen Hodentumoren. *Onkologie* 1998;4:518-23. *EBM IIB*
116. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999;80:1392-9. *EBM IIB*
227. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1427-31. *EBM IIB*
228. Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ, et al. Salvagetherapie rezidivierender und refraktärer Hodentumoren. *Onkologie* 1998;4:541-6. *EBM IIB*
229. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-4. *EBM IIB*
230. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor prognosis metastatic germ cell tumor: a randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol* 1998;16:692-701. *EBM IIB*
231. Beyer J, Stenning S, Gerl A, et al. High-dose versus conventional-dose first-salvage treatment in nonseminoma: a matched-pair analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;19:326a.abstract 1255. *EBM III*
- Operative Rezidiv-/Salvagetherapie*
116. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999;80:1392-9. *EBM IIB*
214. Wood DP, Herr HW, Heller G, et al. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1992;148:1812-6. *EBM III*
216. Hartmann JT, Schmoll H-J, Kuczyk MA, et al. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 1997;8:531-8. *EBM III*
222. Weinknecht S, Hartmann M, Weißbach L. Bei welchen markerpositiven Patienten mit Keimzelltumoren ist die Residualtumorresektion sinnvoll? *Urologe A* 1998;37:621-4. *EBM III*
224. Tiffany P, Morse MJ, Bosl G, et al. Sequential excision of residual thoracic and retroperitoneal masses after chemotherapy for stage III germ cell tumors. *Cancer* 1986;57:978-83. *EBM IIB*
232. Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1170-6. *EBM III*
233. Cassidy J, Lewis CR, Kaye SB, et al. The changing role of surgery in metastatic non-seminomatous germ cell tumour. *Br J Cancer* 1992;65:127-9. *EBM III*
234. Coogan CL, Foster RS, Rowland RG, et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumor markers after primary chemotherapy alone. *Urology* 1997;50:957-62. *EBM III*
235. Eastham JA, Wilson TG, Russell C, et al. Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. *Urology* 1994;43:74-80. *EBM III*
236. Foster RS, Donohue JP. Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy? *Urol Clin North Am* 1998;25:479-84. *EBM III*
237. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8:41-7. *EBM III*
238. Kisbenedek L, Bodrogi I, Szeldeli P, et al. Results of salvage retroperitoneal lymphadenectomy (RLA) in the treatment of patients with nonseminomatous germ cell tumors remaining marker positive after inductive chemotherapy. *Int Urol Nephrol* 1995;27:325-9. *EBM III*
239. Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993;11:324-9. *EBM III*
240. Nichols C. Treatment of recurrent germ cell tumors. *Semin Surg Oncol* 1999;17:268-74. *EBM III*
241. Ravi R, Ong J, Oliver RT, et al. Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumors. *Br J Urol* 1998;81:884-8. *EBM III*
- Organisatorisches zur Durchführung der Lymphadenektomie und Chemotherapie*
242. Albers P, Dommer K, Müller, SC. Hodentumoren – Todesfälle und Rezidive nach inadäquater Therapie. *Urologe A* 1998;37:625-8. *EBM III*
243. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with „poor-prognosis“ metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborativ Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:839-46. *EBM III*
244. Unger G, Wegener G, Günther B. Hodentumoren in Niedersachsen und Bremen. Hannover: Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, 1996. *EBM III*
- Evaluation des Therapieergebnisses*
54. White PM, Howard GC, Best JJ, et al. The role of computed tomographic examination of the pelvis in the management of testicular germ cell tumours. *Clin Radiol* 1997;52:124-9. *EBM IIB*
55. White PM, Adamson DJA, Howard GCW, et al. Imaging of the thorax in the management of germ cell testicular tumours. *Clin Radiol* 1999;54:207-11. *EBM IIB + III*
242. Albers P, Dommer K, Müller, SC. Hodentumoren – Todesfälle und Rezidive nach inadäquater Therapie. *Urologe A* 1998;37:625-8. *EBM III*
243. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with „poor-prognosis“ metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborativ Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:839-46. *EBM III*
244. Unger G, Wegener G, Günther B. Hodentumoren in Niedersachsen und Bremen. Hannover: Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, 1996. *EBM III*

245. Wright AR, White PM. Testicular cancer – who needs surveillance pelvic CT? Clin Radiol 1999;44:78. *EBM IV*

*Nachsorge*

*1. Studien, die sich ausschließlich mit Nachsorgeempfehlungen befassen*

156. Sharir S, Foster RS, Jewett MAS, et al. Optimizing follow up for early stage nonseminomatous testicular cancer. J Urol 1996;155:Suppl:327a. abstract 67. *EBM III/IV*
246. Schölermann KH, Dettmann R, Hartmann M. Die risikogesteuerte Hodentumornachsorge. Urologe A 1996;35:326–30. *EBM III*
247. Sharir S, Foster RS, Donohue JP, et al. What is the appropriate follow up after treatment? Semin Urol Oncol 1996;14:45–35. *EBM III/IV*
248. Einhorn LH, Bosl G. Empfehlungen der ACS (American Cancer Society) Consultants. In: Fischer DS, ed. Follow-up of cancer: Testicular cancer. A handbook for physicians, 4th edn. Philadelphia–New York: Lippincott-Raven, 1996:68–9,70–3. *EBM IV*

*2. Nachsorge bei Seminom im klinischen Stadium I*

123. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. J Clin Oncol 1995;13:2255–62. *EBM IIB*
128. Warde P, Jewett MAS. Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? Urol Clin North Am 1998;25:425–33. *EBM III*
138. Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. Urol Clin North Am 1998;25:435–49. *EBM IIB*
249. Coleman JM, Coleman RE, Turner AR, et al. The management and clinical course of testicular seminoma: 15 years' experience at a single institution. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1998;10:237–41. *EBM III*
250. Miki T, Nonomura N, Saiki S, et al. Long-term results of adjuvant irradiation or surveillance in stage I testicular seminoma. Int J Urol 1998;5: 357–60. *EBM III*

*3. Nachsorge bei Seminomen in den klinischen Stadien IIA/B*

*– nach Radiotherapie:*

142. Bauman GS, Venkatesan VM, Ago CT, et al. Postoperative radiotherapy for stage I/II seminoma: results of 212 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:313–7. *EBM III*
149. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, et al. Management of stage II seminoma. J Clin Oncol 1998;16:290–4. *EBM III*
251. Morgan G, Leong T, Berg D. Management of seminoma of the testis: recommendations based on treatment results. Aust NZ Surg 1997;67: 15–20. *EBM III*

*– nach Chemotherapie (drei Zyklen Standardtherapie), Stadium IIB:*

232. Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al. Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol 1995;13:1170–6. *EBM III*
246. Schölermann KH, Dettmann R, Hartmann M. Die risikogesteuerte Hodentumornachsorge. Urologe A 1996;35:326–30. *EBM III*

*4. Nachsorge bei Nichtseminom im klinischen Stadium I*

*– nach retroperitonealer Lymphadenektomie (RLA):*

246. Schölermann KH, Dettmann R, Hartmann M. Die risikogesteuerte Hodentumornachsorge. Urologe A 1996;35:326–30. *EBM III*
252. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single center 10-years experience. J Clin Oncol 1995;13:1188–94. *EBM III*
253. Sharir S, Jewett MA, Sturgeon JF, et al. Progression detection of stage I nonseminomatous testis cancer on surveillance: implications for the follow-up protocol. J Urol 1999;161:472–6. *EBM III*
254. Thomas R, Dearnaley D, Nicholls J, et al. An analysis of surveillance for stage I combined teratoma-seminoma of the testis. Br J Cancer 1996;74: 59–62. *EBM III*

*– Surveillance:*

106. Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, et al. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. J Urol 1998;159:855–8. *EBM IIB+III*
160. Pont J, Albrecht W, Postner G, et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. J Clin Oncol 1996;14:441–8. *EBM IIA*
252. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single center 10-years experience. J Clin Oncol 1995;13:1188–94. *EBM III*
253. Sharir S, Jewett MA, Sturgeon JF, et al. Progression detection of stage I nonseminomatous testis cancer on surveillance: implications for the follow-up protocol. J Urol 1999;161:472–6. *EBM III*

*5. Nachsorge bei Nichtseminomen in den Stadien IIA/B*

*– nach RLA + adjuvanter Chemotherapie:*

237. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol 1997;8:41–7. *EBM III*
255. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. Clinical stage B nonseminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965–1985) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. Eur J Cancer 1995;31A:1599–604. *EBM III*
256. Fröhlich MW, Small EJ. Stage II seminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. Urol Clin North Am 1998;25: 451–9. *EBM IA*
257. Motzer RJ. Adjuvant chemotherapy for stage II nonseminomatous testicular cancer: what is its role? Sem Urol Oncol 1996;14:30–3. *EBM IA*

*– Nichtseminom II A nach RLA ohne adjuvante Chemotherapie:*

165. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: The Indiana University experience (1965 to 1989). J Urol 1995;153:85–9. *EBM III*

*– nach primärer Chemotherapie +/- Postchemotherapie-RLA (PCRLA):*

258. Culine S, Theodore C, Court BH, et al. Evaluation of primary standard cisplatin-based chemotherapy for clinical stage II non-seminomatous germ cell tumours of the testis. Br J Urol 1997;79:258–62. *EBM III*
259. Horwich A, Norman A, Fisher C, et al. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol 1994;151:72–8. *EBM III*
260. Horwich A, Stenning S. Initial chemotherapy for stage II testicular non-seminoma. World J Urol 1994;12:148–50. *EBM III*

*6. Nachsorge bei Seminomen/Nichtseminomen in den klinischen Stadien IIC/III*

116. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. Br J Cancer 1999;80:1392–9. *EBM III*
237. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol 1997;8:41–7. *EBM III*
261. Donohue JP, Foster RS, Little JS, et al. Biology of metastases and its clinical implications: testicular germ-cell tumors. World J Urol 1996;14: 197–203. *EBM III*
262. Ravi R, Oliver RTD, Ong J, et al. A single-center observational study of surgery and late malignant events after chemotherapy for germ cell cancer. Br J Urol 1997;80:647–52. *EBM III*

*7. Zur Abklärung von Spätrezidiven*

232. Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al. Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol 1995;13:1170–6. *EBM III*
237. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol 1997;8:41–7. *EBM III*
263. Shahidi A, Norman R, Nicholls J, et al. How long to follow up patients with testicular germ cell tumours? Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:331. abstract 1300. *EBM IIB*
264. Sonneveld D, Sleijfer D, Schraffordt Koops H, et al. Mature teratoma identified after postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous testicular germ cell tumors. Cancer 1998;82:1343–51. *EBM III*

*8. Zur Abklärung von möglichen Spätfolgen/Sekundärneoplasien (therapie-assoziiert?)*

136. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1429–39. *EBM III*
137. Travis L, Andersson M, Holowaty E, et al. Risk of leukemia following radiotherapy and chemotherapy for testicular cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:308a.abstract 1185. *EBM III*
181. Bokemeyer C, Schmoll H-J. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. J Clin Oncol 1993;11:1703–9. *EBM III*

*9. Durchführung von Becken-CT und Thorax-CT in der Nachsorge*

55. White PM, Adamson DJA, Howard GCW, et al. Imaging of the thorax in the management of germ cell testicular tumours. Clin Radiol 1999;54:207–11. *EBM III*
245. Wright AR, White PM. Testicular cancer – who needs surveillance pelvic CT? Clin Radiol 1999;44:78. *EBM IV*

*Korrespondenzanschrift:*

*Dr. Rainer Souchon, Strahlenklinik AKH Hagen, Grünstraße 35, D-58095 Hagen, Telefon (+49/2331)201-2621, Fax -2637, E-Mail: souchon@akh-hagen.de*