

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting)
Sektion Klinische Epidemiologie
(Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Stang, MPH)

**Inzidenz primär-maligner testikulärer Neoplasien.
Eine Auswertung bevölkerungsbezogener Krebsregister
in Deutschland.**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Carsten Rusner
geboren am 18.10.1982 in Halle/Saale

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Stang
Prof. Dr. med. Klaus-Peter Dieckmann

24.07.2007

24.04.2009

Referat

Die Inzidenz von primär-malignen Hodentumoren, speziell von Keimzelltumoren, hat in den letzten Jahrzehnten vor allem in den Industrienationen erheblich zugenommen. Routineauswertungen der Krebsregister unterscheiden in ihrer Berichterstattung in der Regel nicht zwischen den histologischen Untergruppen. Das Ziel dieser Arbeit ist, anhand verfügbarer bevölkerungsbezogener Krebsinzidenzdaten aus Deutschland insbesondere Unterschiede zwischen seminomatösen und nichtseminomatösen Hodenkrebserkrankungen herauszuarbeiten.

In Daten des Gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen und des Epidemiologischen Krebsregisters Saarland zeigt sich für beide Histologien ein deutlicher Inzidenzanstieg seit 1961 respektive 1970 bis zu Beginn der 1990er Jahre. Für die nachfolgenden Jahre bildet sich ein divergenter Inzidenztrend ab. Während die Raten des Seminoms weiterhin zunehmen, zeichnet sich für die Raten des Nichtseminoms ein Plateau ab. Die geburtskohortenspezifischen Inzidenzraten seminomatöser und nichtseminomatöser Keimzelltumoren legen einen Kohorteneffekt für das Hodenkrebsrisiko nahe. Durch die Zusammenfassung der Inzidenzdaten von neun Krebsregistern aus dem Zeitraum 1998-2003 war es erstmals möglich, Raten für spezielle Untergruppen wie die des Embryonalkarzinoms, des malignen Teratoms oder auch des primär-extranodalen Hodenlymphoms präzise schätzen zu können. Zudem lässt sich mit Daten des Gemeinsamen Krebsregisters und des Deutschen Kinderkrebsregisters nachweisen, dass im Kindesalter (0-14 Jahre) fast ausschließlich Nichtseminome auftreten.

Der ebenfalls durch internationale Krebsregister beschriebene, divergente Inzidenztrend seminomatöser und nichtseminomatöser Keimzelltumoren und die Charakteristiken im Kindesalter lassen vermuten, dass Unterschiede in der Ätiologie bestehen.

Rusner, Carsten: Inzidenz primär-maligner testikulärer Neoplasien. Eine Auswertung bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Halle/Saale, Univ., Med. Fak., Diss., 48 Seiten, 2007

Abkürzungsverzeichnis

95%CI	95%-Kofidenzintervall
ASR	altersstandardisierte Rate
BB/MV/SN	Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DCO	Death Certificate Only
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EAPC	Estimated Annual Percentage Change
EKRS	Epidemiologisches Krebsregister Saarland
ESR	Europabevölkerung als Altersstandard
et al.	et alii
GKR	Gemeinsames Krebsregister
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTML	Hypertext Markup Language
HV	histologisch verifiziert
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Classification for Diseases
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
KRG	Bundeskrebsregistergesetz
lt.	laut
NKR	Nationales Krebsregister der DDR
o.g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
RR	relatives Risiko
SE	Standardfehler
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
sog.	so genannt
TDS	Testikuläres Dysgenesis Syndrom
TIN	testikuläre intraepitheliale Neoplasie
TPPR	Testicular Tumour Panel and Registry of Great Britain

u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organisation
WSR	Weltbevölkerung als Altersstandard
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	
1.1	Klassifikation und Histopathologie	1
1.2	Internationale Inzidenztrends	1
1.3	Ätiologische Faktoren	3
1.4	Aufgabenstellung	6
2	Material und Methodik	
2.1	Material	
2.1.1	Beteiligte bevölkerungsbezogene Krebsregister	7
2.1.2	Analysestruktur	10
2.1.3	Analysierte Daten	12
2.1.4	Mortalitätsdaten	14
2.2	Methoden	14
3	Ergebnisse	
3.1	Inzidenztrends in Deutschland	17
3.2	Gegenwärtige Inzidenz	23
3.3	Inzidenz im Kindesalter	29
4	Diskussion	30
5	Zusammenfassung	36
6	Literaturverzeichnis	38
7	Thesen	47

1. Einleitung

1.1 Klassifikation und Histopathologie

Im Wesentlichen existieren zwei Klassifizierungen: Das „Testicular Tumour Panel and Registry of Great Britain“ (TPPR) (Collins & Pugh 1964; Pugh 1976) und die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Mostofi & Sobin 1977).

Die britische Klassifikation unterteilt die Keimzelltumoren nur in Seminom und Teratom. Das Teratom fasst durch den jeweiligen morphologischen Grad (differenziert, intermediär und undifferenziert) alle nichtseminomatösen Tumoren zusammen. Damit spiegelt das TPPR die duale Theorie der Histogenese wieder (Kiss & Juhász 1985). Beide Histologien können auch im selben Tumorgeschehen als dann kombinierter Tumor auftreten. Aufgrund dieser strikten Einteilung erfährt das TPPR Relevanz durch kurativ tätige Ärzte, die bevorzugen nach Schlüsseldiagnosen zu praktizieren (Hedinger 1993).

In der aktuellen Literatur wird weitestgehend die WHO-Klassifikation zitiert, die insbesondere die Eigentümlichkeit der einzelnen Tumorphistologien betont. Sie beruht auf der Theorie einer gemeinsamen maligne entarteten primordialen Keimzelle, aus der sich über eine sog. testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) entweder Seminomzellen oder zunächst undifferenzierte, totipotente Zellen entwickeln (Wittekind & Loy 2001). Das Embryonalkarzinom gilt als Ursprung der weiteren Differenzierung jener totipotenten Zellen in Histologien des nichtseminomatösen Spektrums (von Hochstetter & Hedinger 1982). Es kann einerseits eine embryonale Differenzierung in Teratom oder Polyembryom andererseits eine extraembryonale Differenzierung in Dottersacktumor oder Chorionkarzinom resultieren. Als Ausnahme geht das spermatozytäre Seminom nicht aus TIN-Zellen, sondern wahrscheinlich direkt aus maligne entarteten orthologen Spermatozyten hervor (Wittekind & Loy 2001). Neben den Keimzelltumoren und deren Mischformen werden auch die selten auftretenden Entitäten wie der Keimstrangtumor (Leydig-, Sertoli- oder Granulosa-Zelltumor), das Gonadoblastom oder das extranodale Lymphom in beiden Klassifikationen aufgeführt.

1.2 Internationale Inzidenztrends

Die Inzidenz von Hodenkrebs stieg weltweit in den letzten drei Jahrzehnten (Purdue et al. 2005). Trotzdem machen die jährlich 49,000 neu auftretenden primär-malignen

testikulären Neoplasien nur etwa 0.8% aller Krebsneuerkrankungen aus. Altersspezifisch liegen die höchsten Raten in der Altersgruppe der 15-44jährigen, in welcher der Hodenkrebs mit 13.4% bei Männern die häufigste aller Tumorneuerkrankungen ist. Die Inzidenz des seminomatösen fällt in den meisten Registern etwas höher als die des nichtseminomatösen Keimzelltumors aus (Parkin et al. 2005).

Die höchsten Raten treten unter den Bevölkerungen Europas, Australiens/ Neuseelands und Nordamerikas auf. Die kleinsten Raten mit weniger als 1 pro 100,000 kommen unter den Bevölkerungen Asiens und Afrikas vor.

Innerhalb Europas schwanken die Raten beträchtlich. So berichtete die erste große europäische Gemeinschaftsstudie zur Inzidenz von Hodenkrebs in neun Ländern, dass im Jahr 1980 eine ungefähr 9fach geografische Differenz mit der höchsten Rate von 7.8 in Dänemark und der geringsten Rate von 0.9 pro 100,000 Personenjahre (WSR) in Litauen vorlag. Die dänischen Raten stiegen von 2.8 in 1943-45 auf 8.8 pro 100,000 Personenjahre in 1985-89. In den baltischen Ländern, Finnland und Polen kam es zu einem weitaus geringeren Anstieg (Adami et al. 1994). Vergleichende Inzidenztrends westeuropäischer Länder zeigten für das Seminom und das Nichtseminom ein deutliches Ansteigen auf. Seit Beginn der 1990er Jahre wird aber für das Nichtseminom ein Gleichbleiben oder teilweises Abfallen des Inzidenztrends beobachtet (Bray et al. 2006a).

In den USA tritt ein deutlicher Unterschied zwischen den Männern der weißen und der schwarzen Bevölkerung auf. In der weißen Bevölkerung stieg die Rate von 3.7 in 1973-78 auf 5.6 pro 100,000 Personenjahre (WSR) in 1994-98. Während die Raten des Seminoms pro Zeitintervall augenscheinlich zunahmen, fiel der Anstieg des Nichtseminoms mäßiger aus und wies für 1994-98 sogar einen Abfall auf. Dagegen stieg unter den Männern der schwarzen Bevölkerung die Inzidenzrate des Hodentumors von 0.8 auf 1.0 pro 100,000 Personenjahre zwischen 1973-78 und 1994-98 (McGlynn et al. 2003).

Bereits erste epidemiologische Studien zur Inzidenz des Hodenkrebs aus den USA, Dänemark und Australien zeigten Geburtskohorteneffekte der Raten (Brown et al. 1986; Østerlind 1986; Stone et al. 1991). Dabei kam es v.a. in der Altersgruppe der 15-44jährigen sukzessiv zu einer Zunahme der Inzidenzraten. Eine weitere europäische Gemeinschaftsstudie von sechs Ländern belegte eindeutig, dass der

steigende Trend des Hodenkrebsrisikos einem Geburtskohortenmuster folgt. Es kam zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenz unter Männern, die nach 1920 geboren worden. Zudem zeigte sich, dass die Trends zwischen den Ländern differieren. Die Anstiege Ost-Deutschlands, Finnlands und Polens fielen gegenüber Dänemark, Norwegen und Schweden steiler aus. Für jene drei skandinavischen Länder ist außerdem hervorhebenswert, dass für die Zeit des 2. Weltkriegs eine Unterbrechung des Anstiegs beobachtet wurde (Bergström et al. 1996).

Eine aktuelle Übersichtsarbeit berichtet ebenfalls über einen allgemein ähnlichen Kohortentrend der seminomatösen und nichtseminomatösen Hodenkrebskrankungen in weltweit 14 Ländern. So manifestierte sich sukzessiv eine Zunahme der Inzidenz für die Geburtskohorten seit den 1940er Jahren. Jedoch weist man für die jüngsten Kohorten Kanadas, der USA, Dänemarks, Frankreichs und Australiens ein Gleichbleiben der Raten des Nichtseminoms nach (Bray et al. 2006b).

1.3 Ätiologische Faktoren

Die genauen Ursachen der Keimzelltumoren sind noch ungeklärt. Dieser Abschnitt geht auf Aspekte der epidemiologischen Forschung zur Ätiologie des Hodenkrebs ein. Ein Kryptorchismus, eine familiäre Prädisposition und ein kontralateraler Hodentumor gelten als gesicherte Risikofaktoren. Zudem werden einige andere in der Literatur diskutierte Einflüsse aufgezeigt, deren Datenlage nicht eindeutig ist, für die aber ein begründeter Anhalt besteht.

Der Kryptorchismus ist heutzutage der wohl etablierteste Risikofaktor für Hodenkrebs. Fall-Kontroll- und Kohortenstudien der letzten 20 Jahre erhielten Odds Ratios bzw. relative Risiken zwischen 2.5-11.4 (Sarma et al. 2006). Die Heterogenität der Risikoschätzer könnte durch die verschiedenen Methoden der Erfassung und Definitionen des Malescensus testis erklärt werden (Stang et al. 2001). Bisher jedoch ist unklar, ob Kryptorchismus ein ursächlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Hodenkrebs ist oder ob sowohl Kryptorchismus als auch der Hodenkrebs gemeinsamen Risikofaktoren obliegen (Garner et al. 2005). Den vermehrten Anhalt für weiteres spiegeln u.a. folgende Beobachtungen wieder: Bis zu 25% aller Männer mit unilateralem Kryptorchismus entwickeln in der kontralateralen, deszendierten Gonade den Hodenkrebs (McGlynn 2001). Die perinatalen Risikofaktoren, geringes

Geburtsgewicht (<2,500 g) und hohes Alter der Mutter (>30), sind mit beiden Erkrankungen positiv assoziiert (Møller & Skakkebaek 1997).

Ebenfalls kann eine familiäre Prädisposition wesentlich das Risiko beeinflussen (Forman et al. 1992; Dieckmann & Pichlmeier 1997; Swerdlow et al. 1997). Eine deutsche Fall-Kontroll-Studie wies folgendes nach: Das Odds Ratio (OR) betrug bei familiären Hodenkrebs 6.6 (95%CI, 2.3; 18.8). Das Risiko war bei bereits an Hodenkrebs erkranktem Bruder (OR=18.5; 95%CI, 3.1; 110.4) deutlich höher als das Risiko bei erkranktem Vater (OR=2.1; 95%CI, 0.2; 26.6) (Bromen et al. 2004). Das in 80-90% aller Keimzelltumoren vorkommende, anomale Isochromosom 12 p, i(12p), unterstreicht die Bedeutung genetischer Mechanismen (Sarma et al. 2006).

Zu den etablierten Risikofaktoren zählt auch noch die primär-maligne unilaterale Hodentumorerkrankung. Laut einer Kohortenstudie in Dänemark besteht ein 24.8fach erhöhtes relatives Risiko (95%CI, 19.3; 31.4) gegenüber der Allgemeinbevölkerung, einen Primärtumor im kontralateralen Testikel zu entwickeln (Østerlind et al. 1991). Eine neuere Arbeit aus den USA zeigte für die Ausbildung eines metachronen, kontralateralen Hodentumors ein nur 12.4fach erhöhtes Risiko (95%CI, 11.0; 13.9). Mögliche Erklärungen für diese Diskrepanz in den Ergebnissen gegenüber auch anderen europäischen Studien sind zum einen die bereits für die Inzidenz erwähnte geografische Variation; zum anderen schloss die US-Studie erst seit Etablierung der Cisplatintherapie Patienten ein, während die Vielzahl anderer Studien bereits vor dem Zeitraum der Etablierung erfasste (Fosså et al. 2005).

Mütterliche wie auch prä- und perinatale Faktoren werden mit einem erhöhten Risiko für Hodenkrebs in Verbindung gebracht:

- Mehrere Arbeiten verwiesen auf eine Assoziation zwischen einem hohen mütterlichen Alter (>30 Jahre) und einer primär-maligner testikulären Neoplasie (Swerdlow et al. 1987; Møller et al. 1997; Sabroe & Olsen 1998).
- Im Rahmen der Schwangerschaft auftretende Blutungen tragen zu einem 2.4fachen Risikoanstieg bei (Brown et al. 1986a).
- Ein je 2.6fach erhöhtes Risiko wurde für ein geringes Geburtsgewicht von unter 2,500 g ermittelt (Akre et al. 1996; Møller et al. 1997).
- Auch ergaben sich Beziehungen zur Geburtenfolge: Für Erstgeborene besteht das größte Risiko. Mit zunehmender Geburtenfolge nimmt für die später geborenen Kinder das Risiko ab (Prener et al. 1992; Richiardi et al. 2004a).

All diese Studien beziehen sich in der Bewertung ihrer Ergebnisse auf die Hypothese, dass hohe Konzentrationen exogener und endogener Östrogene in der Embryonalperiode, dem Zeitpunkt der testikulären Differenzierung, ein wesentlicher Faktor für das Hodentumorrisiko sind (Henderson et al. 1979). Es wird vermutet, dass durch zusätzliche hormonelle Expositionen während der Embryonalperiode die primordialen Keimzellen vermehrt entarten. Aus den maligne entarteten primordialen Keimzellen entsteht über das Vorstadium einer TIN nach der Pubertät der Hodentumor (Dieckmann et al. 2001). Somit fasst man die mütterlichen, prä- und perinatalen Einflüsse eher als Indikatoren der hohen Östrogenkonzentrationen auf.

Einige Studien zeigten auf, dass Sub- und Infertilität vermehrt unter Männern mit Hodenkrebs auftritt (UK Testicular Cancer Study Group 1994; Møller & Skakkebak 1999; Baker et al. 2005). Neben Sub- und Infertilität und Hodenkrebs fasst man auch den Maldescensus testis und die Hypospadie als Symptome derselben Entität auf, dem Testikulären Dysgenesis Syndrom (TDS). Jedoch kann das klinische Erscheinungsbild zwischen zwei bis allen vier Symptomen variieren. Die Zusammenfassung der Symptome zum TDS ist Ausdruck der Vermutung gemeinsamer genetisch-, umwelt- und hormonellbedingter Einflüsse (Skakkebak et al. 2001).

Obwohl sich Zusammenhänge zum mütterlichen Rauchen während der Schwangerschaft schon Mitte der 1980er Jahre in einer Fall-Kontroll-Studie andeuteten (Brown et al. 1986a), thematisieren aktuellere Arbeiten diesen Sachverhalt gezielter. Eine Kohortenstudie zeigte, dass Söhne, deren Mütter am Bronchialkarzinom erkrankten, mit einem standardisiertem Inzidenzratio von 1.9 (95%CI, 1.35-2.58) unter einem erhöhten Hodenkrebsrisiko standen (Kaijser et al. 2003). In den skandinavischen Ländern konnte trotz regional verschiedenen Rauchverhaltens der Frauen eine Korrelation mit der Inzidenz primär-maligner testikulärer Neoplasien erfasst werden (Pettersson et al. 2004). Darüber hinaus unterstützen der Nachweis eines erhöhten Risikos für Kryptorchismus sowie einer Veränderung der Spermaqualität mit einer Reduktion der Spermienkonzentration und weniger morphologisch normalen Spermien den Verdacht, dass die intrauterine Exposition gegenüber mütterlichen Tabakkonsum eine Ursache für Hodenkrebs im Rahmen des TDS sein könnte (Jensen et al 2004; Jensen et al. 2007).

Übersichtsarbeiten weisen darauf hin, dass durch eine Vielzahl von Einzelstudien u.a. auch das berufliche Umfeld (z.B. Umgang mit Schwermetallen),

Ernährungsgewohnheiten (z.B. vermehrter Konsum von Milch- und Käseprodukten), Infektionen (z.B. die Mumpsorchitis) und testikuläre Traumen als potenzielle Faktoren der Inzidenz von Hodenkrebs in Betracht gezogen werden (Garner et al. 2005; Sarma et al. 2006).

Mehrere der bisher aufgeführten Studien geben Anhaltspunkte für die Vermutung, dass entweder unterschiedliche Risikofaktoren die Ausprägung von Seminom und Nichtseminom beeinflussen oder dass die Histologie von der Intensität eines gemeinsamen Risikofaktors abhängt (Brown et al. 1986b; Liu et al. 2000; McGlynn et al. 2003; Stang & Jöckel 2006). Ein hohes mütterliches Alter (>30 Jahre) war v.a. mit dem seminomatösen Keimzelltumor assoziiert (Swerdlow et al. 1987; Akre et al. 1996; Moller et al. 1997). Ebenso beobachtete man diesen Subtyp unter Erstgeborenen in Bezug auf die Geburtenfolge (Prener et al. 1992; Sabroe & Olsen 1998). In einer Untersuchung zur familiären Prädisposition wurden bei den Patienten mit bereits an Hodenkrebs erkranktem Bruder nur Seminome diagnostiziert (Bromen et al. 2004). Für den nichtseminomatösen Keimzelltumor zeigte sich eine Assoziation mit einem geringen Geburtsgewicht (Akre et al. 1996; Sabroe & Olsen 1998).

Außerdem wies eine Kohortenstudie über HIV-assoziierte Keimzelltumoren ein höheres relatives Risiko (RR) für Seminome (RR=5.5) als gegenüber Nichtseminomen (RR=1.3) unter den HIV-infizierten Männern nach (Powles et al. 2003). Ebenso bestätigt sich für das Seminom ein Zusammenhang mit dem Milchfett- und Galactosekonsum im Jugendalter (Stang et al. 2006).

1.4 Aufgabenstellung

Unter Verwendung aller verfügbaren bevölkerungsbezogene Krebsinzidenz- und Mortalitätsdaten aus Deutschland soll die deskriptive Epidemiologie von Hodenkrebs unter besonderer Berücksichtigung der verschiedenen histologischen Untergruppen analysiert werden. Folgende Schwerpunkte stehen dabei im Vordergrund:

1. Unterschiede zwischen seminomatösen und nichtseminomatösen Hodenkrebskrankungen
2. Schätzungen aktueller Raten der einzelnen Entitäten, insbesondere des nichtseminomatösen Spektrums
3. Untersuchungen zum Auftreten im Kindesalter

2. Material und Methodik

2.1 Material

2.1.1 Beteiligte bevölkerungsbezogene Krebsregister

Anliegen des im Jahre 1995 verabschiedeten Bundeskrebsregistergesetzes (KRG) war die Einrichtung flächendeckender Krebsregister in den einzelnen Bundesländern. Zuvor erfolgte nur eine regionale Erhebung, wie aus Tabelle 1 ersichtlich wird.

Im KRG wurde das Melderecht für Ärzte bevorzugt, jedoch ist den einführenden Ländern eine Abweichung von diesem Meldemodus offen gelassen worden. Im Lauf der Zeit wurden hauptsächlich wegen der besseren Praktikabilität und Durchsetzbarkeit der Krebsregistrierung immer mehr Register auf die Meldepflicht umgestellt. Zudem wird der Meldepflicht eine größere Erfolgswahrscheinlichkeit im Hinblick auf das Erreichen der Vollzähligkeit beigemessen.

Die Information der Patienten über die Meldung an das Krebsregister und die Möglichkeit zum Widerspruch werden in den Landesgesetzen zur Krebsregistrierung unterschiedlich gehandhabt. Eine Informationspflicht über die Meldung der Krebserkrankung ist primär in allen Bundesländern vorgesehen, insbesondere dann, wenn die Personendaten im Klartext weitergegeben werden. In Hamburg und im Regierungsbezirk Münster müssen Patienten darüber hinaus ihre Einwilligung zur Meldung geben. Da teilweise aus organisatorischen Gründen (z.B. kein Patientenkontakt beim Pathologen, Meldung nach Entlassung aus dem Krankenhaus) der Informationspflicht nicht nachgegangen werden kann, entwickelte man auf Ebene der Bundesländer modifizierte Lösungen, um dennoch eine Meldung zu ermöglichen. Festhaltend am ersten Beispiel mit dem Pathologen ist z.B. in Niedersachsen und Schleswig-Holstein eine pseudonymisierte Meldung möglich.

Um den hohen Ansprüchen des Datenschutzes in der Krebsregistrierung zu genügen, wurde im Gesetzestext des KRG ein Organisationsmodell formuliert, das eine Aufteilung des Krebsregisters in zwei räumlich und organisatorisch getrennte Einheiten – Vertrauensstelle und Registerstelle – vorsieht. Die Vertrauensstelle fungiert dabei als Schnittstelle zur Ärzteschaft. Sie prüft die Meldungen auf Plausibilität und Vollständigkeit. Es erfolgt die Anonymisierung der Identitätsdaten und anschließende Weiterleitung der Daten an die Registerstelle. Dort wird eine

anonymisierte Datenbank geführt bzw. sukzessive aktualisiert, die dann als Grundlage epidemiologischer Auswertungen dient (Katalinic 2004).

Ausnahmen wie Hamburg und der Regierungsbezirk Münster weisen noch eine vom Bundeskrebsregistergesetz abweichende zentrale Struktur auf. Epidemiologische Daten und Personendaten werden hier innerhalb einer Organisation geführt.

Tabelle 1: Beteiligte bevölkerungsbezogene Krebsregister¹⁾

Register	Einwohner (Stand 2004) (in Million)	Grad der Flächendeckung	Beginn der epidemiologischen Krebsregistrierung	Meldeverfahren	Organisation
Bayern	12.4	100%	1998	Recht	VS/RS
Bremen	0.7	100%	1998	Recht, Pflicht für Pathologe	VS/RS
Gemeinsames Krebsregister	16.9	100%	1952/53		VS/RS
Brandenburg	2.6			Recht	
Berlin	3.4			Pflicht	
Mecklenburg- Vorpommern	1.7			Pflicht	
Sachsen	4.3			Pflicht	
Sachsen- Anhalt	2.5			Pflicht	
Thüringen	2.4			Pflicht	
Hamburg	1.7	100%	1926	Recht	Zentral
Niedersachsen	8.0	100%	1999	Recht, Pflicht für Pathologe	VS/RS
Nordrhein-Westfalen	18.1	14% (RB Münster)	1985	Recht	Zentral
Rheinland-Pfalz	4.1	100%	1997	Pflicht, Recht für Pathologe	VS/RS
Saarland	1.1	100%	1967	Pflicht	VS/RS
Schleswig-Holstein	2.8	100%	1997	Pflicht	VS/RS
Deutsches Kinderkrebsregister		100%	1980	Freiwillig	Zentral

¹⁾ nicht beteiligt Register Baden-Württemberg und Hessen; VS: Vertrauensstelle; RS: Registerstelle; RB: Regierungsbezirk

Mit dem Gemeinsamen Krebsregister (GKR), das größte epidemiologische Krebsregister in Deutschland, führen die Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und die Freistaaten Sachsen und Thüringen das ehemalige Nationale Krebsregister (NKR) der Deutschen Demokratischen Republik (DDR) fort.

Dieses nahm die Krebsregistrierung im Jahre 1952/53 auf. Seit dem Diagnosejahr 1961 sind alle Fälle von Krebsneuerkrankungen elektronisch abgelegt. Vor 1989 deckte es eine Bevölkerung von bis zu 17 Millionen Einwohnern ab.

Bis 1989 wurde das NKR auf Basis der gesetzlich verankerten Meldepflicht geführt und erreichte eine geschätzte Vollzähligkeit von ca. 95%. Ärzte, Zahnärzte (und Heilpraktiker) waren verpflichtet „jede Geschwulsterkrankung, jedes Rezidiv einer solchen, jeden durch eine Geschwulsterkrankung eingetretenen Todesfall sowie

jeden Verdacht einer Geschwulsterkrankung unverzüglich“ (GKR 2003) der für den Wohnort des Patienten zuständigen Betreuungsstelle für Geschwulstkranke der Abteilung Gesundheitswesen im Rat des Kreises zu melden. Erst nach Überprüfung, gegebenenfalls Korrektur oder Ergänzung durch speziell ausgebildetes Personal in den Betreuungsstellen, erfolgte die Weiterleitung zum NKR in Berlin. Hier erfolgte eine nochmalige Qualitätssicherung jedes einzelnen Krebsfalls. Zu den meldenden Ärzten zählten v.a. Pathologen, Chirurgen, Dermatologen, Onkologen und Strahlentherapeuten.

Mit der politischen Wende 1989/90 war die gesetzliche Grundlage der Krebsregistrierung unklar. Es entfiel die gesetzliche Meldepflicht. In der Folge sank die Melderate deutlich. Das Krebsregistersicherungsgesetz von 1993 regelte die Fortführung. Zudem wurde Berlin-West in das Erfassungsgebiet des GKR einbezogen. Das Meldeaufkommen konnte mit Einführung der Meldepflicht im Freistaat Sachsen (1993), Mecklenburg-Vorpommern (1998), Sachsen-Anhalt (2000), Freistaat Thüringen (2002) und Berlin (2004) kontinuierlich verbessert werden (GKR 2005).

Bisher besaßen nur Krebsinzidenzraten aus den neuen Bundesländern Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und dem Freistaat Sachsen geschätzte Registriervollzähligkeiten von 90% und mehr. Im Jahr 2004 lag die Einwohnerzahl dieser drei Länder bei 8.6 Millionen.

Das Epidemiologische Krebsregister Saarland (EKRS) deckt das gesamte Bundesland Saarland mit einer Bevölkerung von ungefähr 1.1 Millionen Einwohnern unter Risiko ab. Es wurde 1967 eingerichtet; alle Daten sind ab 1970 elektronisch verfügbar. Die Rechtsgrundlage erfüllt das 1979 inkraftgetretene Saarländische Krebsregistriergesetz, das erste Landesgesetz zur Krebsregistrierung im Geltungsbereich des Grundgesetzes der Bundesrepublik Deutschland (BRD). Es sah eine zentrale Registrierung individueller Daten vor, einschließlich der persönlichen Identifikation, ohne der Zustimmung der registrierten Patienten zu bedürfen. Krankenhäuser, Ärzte und Personen, die in beider Auftrag handelten, hatten bis 2002 das Recht, aber nicht die Pflicht Krebsfälle zu melden (Parkin et al. 1997).

Durch eine umfassende Novellierung des Saarländischen Krebsregistriergesetzes ist die Meldung einer Erstdiagnose seit 2002 obligat. In diesem Rahmen erfolgte auch

die Neustrukturierung des EKRS in die beiden strikt voneinander getrennten Organisationseinheiten Vertrauens- und Registerstelle (EKRS 2004).

Über 50% aller neuen Meldungen erfolgen durch die Pathologen (Parkin et al. 1997).

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) besteht seit 1980 am Universitätsklinikum Mainz. Es ist ein bundesweit, flächendeckendes Krebsregister mit der Aufgabe, Krebsneuerkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren zu erfassen und hierdurch auch Langzeitbeobachtungen zu ermöglichen. Seit 1991 registriert es auch die Kinder aus den Neuen Bundesländern. Meldende Stellen sind Krankenhäuser und Kliniken, in denen Kinder mit einer Krebserkrankung behandelt werden. Grundsätzlich bedarf es der freiwilligen Einwilligung, entweder durch die Sorgeberechtigten oder der bereits einsichtsfähigen Kinder selber.

Eine enge Kooperation mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie trägt erheblich zur Datenqualität bei, so dass bei etwa 13 Millionen in Deutschland lebenden Kindern (unter 15 Jahre) jährlich ca. 1,800 Neuerkrankungen erfasst werden (Kaatsch 2004).

2.1.2 Analysestruktur

Die Analysen beruhen auf den Daten der o.g. zehn bevölkerungsbezogenen Krebsregister Deutschlands. Die Daten dieser Register wurden als anonymisierte Individualdaten angefordert. Die jeweiligen Datensätze enthielten: das Diagnosejahr, das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in Jahren, die Art der Diagnosesicherung und die Kodierung gemäß der „International Classification of Diseases“ (ICD): 186 (ICD-9) bzw. C62 (ICD-10). Der histologische Code war entsprechend der „International Classification of Diseases for Oncology“ (ICD-O 2. oder 3. Edition) verschlüsselt. Um in den Auswertungen auch primär-extranodale Lymphome des Hodens zu berücksichtigen, wurden die Register gebeten, Einträge der Datenbanken mit der ICD-Kodierung für Hodgkin-Lymphome (ICD-9: 201; ICD-10: C81) und Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-9: 200, 202; ICD-10: C82-85, C96) abzurufen (Harris et al. 1999), sofern diese Neoplasien mit dem topographischen ICD-O C62 verschlüsselt waren.

Die korrespondierenden männlichen Bevölkerungszahlen in 5-Jahresgruppen wurden ebenso angefordert. Die letzte Altersklasse „85 und mehr“ ist dabei nach oben offen. Sofern die Jahresend-Bevölkerung (Stichtag 31.12. oder 01.01.) vorlag, wurde eine altersspezifische mittlere Bevölkerung durch Mittelung von zwei Jahren

gebildet. Um Aussagen über das Auftreten von Hodenkrebs im Kindesalter treffen zu können, wurden neben den Daten des DKKR auch die Daten des NKR in die Analysen einbezogen. In diesem Fall lagen die Bevölkerungszahlen je Altersklasse vor.

Vor dem Beginn der Auswertungen erfolgte eine intensive Prüfung der Variablenangaben aller Fälle. So konnte in einigen Datensätzen eine nicht plausible Vergabe von Histologiekodierungen in Zusammenarbeit mit den Registern verbessert werden. Ebenfalls erfolgte in Rücksprache eine Korrektur, wenn falsche Variablenausprägungen erkennbar waren. Jeder Fall fehlender Histologieangabe wurde zurückverfolgt. Sofern eine Ergänzung durch die Register ausblieb, erhielt der Fall nach ICD-Konvention die numerisch allgemeinste Kodierung für primär-invasive unspezifische Tumoren (M8000/3). Sofern Fälle nur durch Todeszertifikat (DCO) erfasst wurden und keine Angabe zum Diagnosealter vorlag, wurde lt. Empfehlung der „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) die Differenz von Sterbedatum und Geburtsdatum gebildet. Dabei gleicht das Sterbedatum dem Diagnosedatum; wohl wissend, dass die Vielzahl bereits vorher erkrankte.

Es wurden ausschließlich testikuläre Neoplasien, die als primär-invasive Tumoren kodiert wurden (ICD-O: letzte Ziffer: 3), in die Analysen eingeschlossen. Sofern ein und derselbe Patient mit mehr als einem Hodenkrebs verzeichnet war, wurde nur der erste in den Auswertungen berücksichtigt.

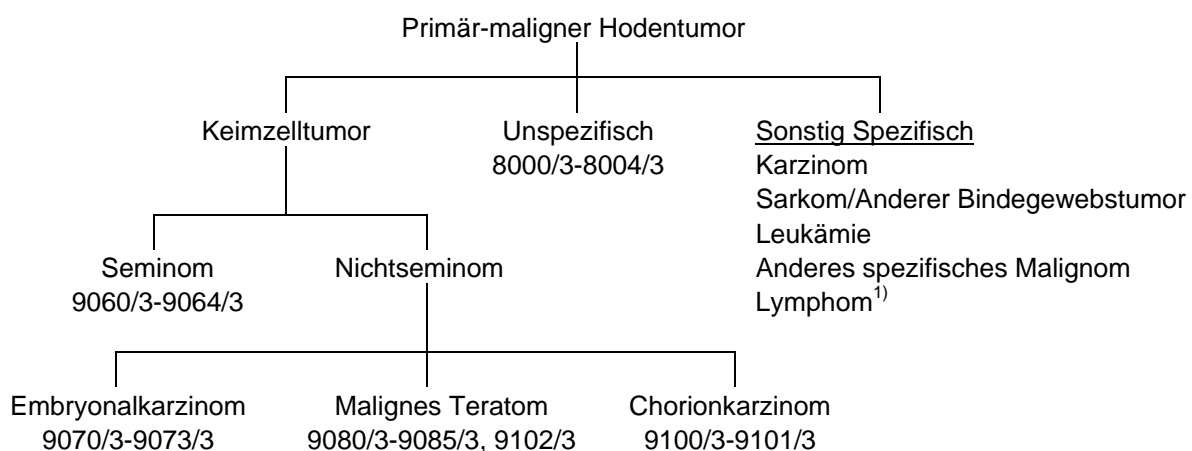


Abbildung 1: Gruppierung der histologischen Kodierungen für Analysen. ¹⁾ Lymphome separat analysiert.

Die histologischen Codes wurden gemäß dem Vorschlag der IARC für vergleichende Studien gruppiert (Parkin et al. 1998): Keimzelltumoren (ICD-O M9060/3-M9102/3), unspezifische Tumoren (M8000/3-M8004/3) und die restliche Gruppe der anderen spezifischen Tumoren. Zudem wurden die Lymphome (M959x/3-M971x/3) separat gruppiert. (Abbildung 1)

Zur Gruppe der anderen spezifischen Tumoren zählen daher alle Hodenkrebserkrankungen, die sich weder der Klasse Keimzelltumor, Lymphom noch unspezifisch zuordnen lassen. Die Keimzelltumoren können in Seminome (M9060/3-M9064/3) und Nichtseminome (M9070/3-M9085/3, M9100/3-M9102/3) unterteilt werden. Für Nichtseminome ermöglicht sich eine Subklassifizierung in Embryonalkarzinom, malignes Teratom und Chorionkarzinom.

2.1.3 Analyisierte Daten

Die Analysezeiträume und die zugehörigen Fallzahlen der einzelnen Register sind in Tabelle 2 angegeben. Die bereitgestellten Daten sollten sich dabei an Qualitätsindizes wie dem Anteil erfasster DCO-Fälle, dem Anteil histologisch verifizierter Fälle, aber auch an registerinternen Evaluierungen hinsichtlich der Vollständigkeit orientieren. Im Folgenden wird auf die Besonderheiten einiger Datensätze eingegangen.

Tabelle 2: Charakteristik verwendeter Datensätze

Krebsregister	Zeitraum	Personenjahre unter Risiko (in Million)	ICD Version	ICD-O Version	Fälle (N)
Bayern	2002	3.2	10	2/3	306
Bremen	2002	0.3	10	2	40
NKR	1961-1989	227.8	10	2/3	11,626
BB/MV/SN	1996-2003	34.5	10	2/3	3,327
Hamburg	1991-2004	11.5	10	3	907
Niedersachsen	2001-2003	3.6	10	2	427
Nordrhein-Westfalen	1998-2003	7.6	10	3	719
Rheinland-Pfalz	1998-2003	11.9	10	2	1,091
Saarland	1970-2004	18.1	9	2/3	1,225
Schleswig-Holstein	1999-2003	6.8	10	2	703
DKKR	1987-2004	110.9	10	3	173

Das NKR erfasste 11,637 Fälle für die Jahre 1961-1989. Von diesen waren 2,212 Fälle (19.0%) im Zeitraum 1961-1975, vor Einführung der ICD-O (1976), mit einer hauseigenen Kodierung versehen. Durch eine vom GKR zur Verfügung gestellte

Überführungsanweisung konnten 1,985 (89.7%) der 2,212 Fälle eindeutig einem ICD-O-Kode zugeordnet werden. Die verbleibenden 227 Fälle (10.3%) kodierte die Pathologin des GKR nach ICD-O-3 neu. Dies war möglich, da im Archiv noch Pathologieberichte zu den elektronischen Individualdaten vorliegen. Im Anschluss wurden elf der 227 Fälle (4.9%) ausgeschlossen, weil die Mehrzahl dieser Neuerkrankungen lt. Anmerkung die Hodenhülle betraf. Die ebenfalls erfolgte histologische Aufarbeitung einer Zufallsstichprobe von 100 der 1,985 Fälle, die eindeutig einem ICD-O-Kode zugeordnet werden konnten, ergab in 98 Fällen die korrekte Kodierung.

Aufgrund von Datenuntererfassung des GKR in den ersten Jahren der Wiedervereinigung, bleiben die registrierten 2,347 Fälle der Jahre 1990-1995 in den weiteren Analysen unberücksichtigt. Gleiches gilt für 2,234 Neoplasien aus Berlin, Sachsen-Anhalt und Thüringen des weiterführenden Zeitraums 1996-2003.

Für jenen Zeitabschnitt gehen nur die 3,327 Fälle der Neuen Bundesländer Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und dem Freistaat Sachsen in die Auswertungen ein. Die Vielzahl von Analysen, auch zu DDR-Zeiten, wurde auf diese Bundesländer bzw. die Region dieser Bundesländer beschränkt. Im weiteren Text sind sie mit der Abkürzung „BB/MV/SN“ versehen.

Für das Hamburgische Krebsregister muss berücksichtigt werden, dass dem Register eine Einbeziehung primär-extranodaler Lymphome mit Ursprungsort Hoden nicht möglich war, weil die der Registrierung zugrunde liegenden Meldungen keine zusätzliche topographische ICD-O-Kodierung erhalten, die in diesem Fall die Lokalisation des Lymphoms beschreibt. Darüber hinaus bot sich nicht die Möglichkeit diese Information über optionale Variablen, z.B. Bemerkung, systematisch abzufragen.

Obwohl Daten seit dem Jahr 1986 aus dem Epidemiologischen Krebsregister Nordrhein-Westfalens für den Regierungsbezirk Münster vorliegen, werden nur die aus den Jahren 1998-2003 gemeldeten Neoplasien in die Auswertung einbezogen, da seit 1998 bis auf wenige Ausnahmen alle Pathologen in das Meldernetz des Registers aufgenommen werden konnten. Dadurch steigerte sich die Vollzähligkeit und Vollständigkeit des Registers.

Für das Bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern bzw. Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen ist darauf hinzuweisen, dass nur Daten der Regionen

Ober-, Niederbayern und Oberpfalz bzw. des Regierungsbezirks Weser-Ems vorliegen.

2.1.4 Mortalitätsdaten

Um Auswertungen zur Mortalität von Hodenkrebserkrankungen vorzunehmen, wurden Daten des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Die Erfassung der Fälle erfolgt durch die Statistischen Landesämter, indem die Informationen des im kommunalen Einwohnermeldeamt verbliebenen Totenscheins registriert werden. In den statistischen Landesämtern kodiert speziell geschultes Personal die Todesursache mit deutschlandweit einheitlichen Standards gemäß der aktuellen ICD-Revision, so dass unter den einzelnen Bundesländern Abweichungen minimiert werden.

Für die Alten Bundesländer (einschließlich West-Berlin) waren Daten von 1953-2004 verfügbar. Für die Neuen Bundesländer (einschließlich Ost-Berlin) lagen Daten für 1971-2004 vor. Die Fallzahlen der BRD im Zeitraum 1953-1979 wurden Fotokopien der Sterbetafeln aus den Jahrbüchern des Statistischen Bundesamtes entnommen (seit 1968 ICD-9: 186). Die Daten 1971-1979 der ehemaligen DDR lieferte die Dachdokumentation Krebs des Robert-Koch-Instituts. Für 1980-1997 wurden auf Antrag die Fallzahlen als extrahierte Daten (ICD-9: 186) bundeslandspezifisch (einschließlich der Trennung von West- bzw. Ost-Berlin) elektronisch als HTML-Files durch das Statistische Bundesamt zur Verfügung gestellt. Der Zeitraum 1998-2004 war auch bundeslandspezifisch über das Internetportal zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes abrufbar (ICD-10: C62) (GBE 2006). Es ist anzumerken, dass seit 1998 die Bevölkerungszahlen Berlins nur noch insgesamt erfasst werden. Deshalb enthalten die Daten der Alten Bundesländer seit 1998 auch die Fälle Ost-Berlins. Bei allen Daten war eine Zuordnung in 5-Jahres-Altersgruppen möglich.

2.2 Statistische Methoden

Es wurden rohe, altersspezifische und altersstandardisierte Inzidenzraten (Fälle pro 100,000 Personenjahre) berechnet. Hierbei wird die Anzahl neuerkrankter Fälle durch die Personenzeit unter Risiko dividiert. Die Altersstandardisierung erfolgte gemäß der folgenden Formel:

$$ASR = \sum_{i=1}^k \frac{a_i \cdot w_i}{w_i}$$

$$SE(ASR) = \sqrt{\sum_{i=1}^k \frac{a_i \cdot w_i^2}{p_i}}$$

mit

a_i : altersspezifische Inzidenz

w_i : altersspezifisches Gewicht

p_i : altersspezifische Personenzeit unter Risiko

i : Index für die Altersgruppe

Gleiches gilt für die Berechnung der Mortalitätsraten. Als Alterstandard diene die Europäische Standardbevölkerung (ESR) (Parkin et al. 1997). Für die Berechnungen der altersstandardisierten Inzidenzraten im Kindesalter wurde die Weltstandardbevölkerung (WSR) angewendet (Parkin et al. 1997). Ein wesentlicher Vorteil der Altersstandardisierung ist, Bevölkerungen mit unterschiedlichem Altersaufbau hinsichtlich des Alters verzerrungsfrei vergleichen zu können.

Um eine bestmögliche Schätzung der aktuellen Raten, v.a. auch der Subentitäten, zu erzielen, wurde eine zusammenfassende Analyse (Pooling) aller inzidenten Fälle des Beobachtungszeitraums 1998-2003 mit Ausnahme des DKKR vorgenommen. Entsprechend erfolgte die Zusammenfassung der dazugehörigen Personenjahre unter Risiko.

Zur graphischen Darstellung von Geburtskohorteneffekten wurden für die Daten aus BB/MV/SN (Diagnosejahre 1965-2003) und für das Saarland (Diagnosejahre 1970-2004) Geburtskohorten rekonstruiert. Hierzu wurden die Daten zu Diagnosejahr und Diagnosealter in ein Lexis-Diagramm eingeordnet, wobei man die vorliegenden Werte beider Variablen jeweils in 5-Jahresgruppen zusammenfasst. Folglich gilt für das mittlere Kalenderjahr einer Geburtskohorte, dass es innerhalb einer 9-Jahresperiode liegt. Das bedeutet z.B. ein Mann, zugehörig der Altersgruppe 25-29, bei dem im Zeitraum von 1980-84 ein Hodentumor diagnostiziert wurde, kann

zwischen Januar 1951 und Dezember 1959 geboren sein. Das mittlere Geburtsjahr der Geburtskohorte ist dann nach diesem Beispiel 1955 (dos Santos Silva 1999). Alle Analysen wurden mit SAS, Version 9.1, durchgeführt (SAS Institute 2002). Die Grafiken wurden mit der Funktion PROC GPLOT erstellt.

Zur Ermittlung der jährlichen Änderung altersstandardisierter Raten Inzidenztrends von GKR und EKRS sowie der Mortalitätstrends von Alten und Neuen Bundesländern wurde das Joinpoint Regressionsprogramm, Version 3.0, des US-Amerikanischen Nationalen Krebsforschungsinstituts verwendet (Statistical Research and Application Branch 2005). Des weiteren ermöglicht es im Rahmen von Bruchpunktregressionen (Kim et al. 2000), formale Schätzungen von Bruchpunkten innerhalb dieser Zeittrends zu liefern. Es handelt sich um log-lineare Regressionsmodelle mit den jährlichen altersstandardisierten Inzidenzraten als abhängige Variable und dem Kalenderjahr als unabhängige Variable:

$$\ln(y) = a + b \cdot (\text{Jahr})$$

Die jährliche prozentuale Veränderung (EAPC) wird dann als $100 \cdot (e^b - 1)$ geschätzt. Diese Modelle nehmen an, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der altersstandardisierten Rate und dem Kalenderjahr besteht.

3. Ergebnisse

3.1 Inzidenztrends in Deutschland

Tabelle 3: Hodenkrebsfälle des Nationalen Krebsregisters der DDR, BB/MV/SN, des Krebsregisters Saarland und des Hamburgischen Krebsregisters.

Register	NKR	BB/MV/SN	Saarland	Hamburg
Zeitraum	1961-1989	1996-2003	1970-2004	1991-2004
Fälle (N)	11440	3283	1191	907
Diagnosesicherung (%)				
Histologisch verifiziert	94.80	95.04	99.24	92.28
DCO	0.04	2.16	0.76	1.32
Klinisch verifiziert	0.49	0.27	0	4.19
Anders	4.65	1.22	0	2.20
Unbekannt	0.01	1.31	0	0
Histologien (%)				
Seminom	49.6	59.1	55.6	66.3
Nichtseminom	45.4	33.9	41.1	26.4
Embryonalkarzinom	15.6	13.1	9.7	12.7
Maligne Teratom	26.1	18.2	28.6	10.8
Chorionkarzinom	3.7	2.5	2.8	2.9
Sonstig Spezifisch	4.3	2.1	2.7	4.2
Unspezifisch	0.8	4.9	0.6	3.2
Alter (%)				
0-14	1.5	0.4	0.8	0.2
15-29	40.6	22.1	33.8	27.0
30-44	41.8	55.7	50.3	53.0
45-59	10.0	16.4	11.4	14.0
60-74	4.1	4.5	3.1	4.5
≥75	2.0	0.9	0.6	1.2
Mittleres Alter bei Diagnose	31	36	33	34
Lymphom (N)	186	44	34	n.v.
Histologisch verifiziert (%)	92.5	97.7	91.2	n.v.

DCO: Todeszertifikat; n.v.: nicht verfügbar

Die Fälle der Trendanalysen charakterisiert Tabelle 3. Die altersstandardisierten Inzidenzraten zeigen für BB/MV/SN einen monotonen Anstieg von 2.8 (1961) auf 8.3 (2003) pro 100,000 (Abbildung 2). Dergleichen ist für die Raten des Saarlands eine Steigung von 2.7 (1970) auf 7.4 (2004) pro 100,000 sichtbar. Im Gegensatz dazu weisen die altersstandardisierten Mortalitätsraten für die Alten und Neuen Bundesländer seit Mitte der 1970er bzw. 1980er Jahre eine beständige Abnahme auf. In den Alten Bundesländern konnte ein Bruchpunkt für das Jahr 1974 (95%CI, 1973; 1976) mit einem EAPC von +2.8% (95%CI, 2.1; 3.4%) für 1955-1974 und -5.2% (95%CI, -5.6; -4.9%) für 1974-2004 ermittelt werden. Hingegen liegt der Bruchpunkt für die Neuen Bundesländern (bis einschließlich 1997 wurde Ost-Berlin berücksichtigt) im Jahr 1986 (95%CI, 1983; 1988) mit einem EAPC von +1.1% (95%CI, -0.2; 2.4%) für 1972-1986 und -7.1% (95%CI, -8.2; -6.0%) für 1986-2004.

Noch im Jahr 2004 weicht die Rate der Neuen Bundesländer mit 0.74 pro 100,000 um das Doppelte von der Rate der Alten Bundesländer mit 0.36 pro 100,000 ab.

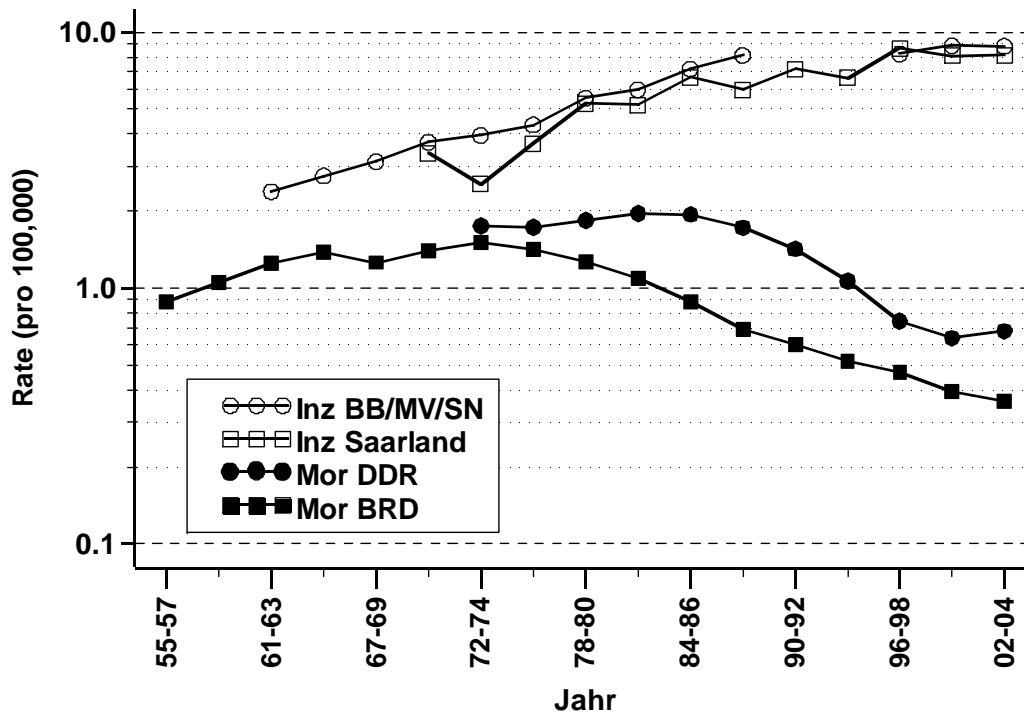


Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz BB/MV/SN, 1961-1989 und 1996-2003, und des Saarlands, 1970-2004, sowie die altersstandardisierte Mortalität der DDR bzw. Neuen Bundesländer (bis 1997 Ost-Berlin berücksichtigt), 1972-2004, und der Alten Bundesländer (einschließlich West-Berlin, seit 1998 Ost-Berlin berücksichtigt), 1955-2004, für Hodenkrebs. Inz: Inzidenzrate; Mor: Mortalitätsrate; Zusammenfassung der Raten in 3-Jahreszeiträumen (Ausnahme: 2-Jahreszeitraum 1970/71; Annahme: 2-Jahreszeitraum 2002/03 der Inzidenzrate BB/MV/SN repräsentativ für Zeitraum 2002-04).

Die altersspezifischen und -standardisierten Mortalitätsraten der Alten und Neuen Bundesländer im Zeitraum 1972-2004 werden in Abbildung 3 verglichen. Während sich für die Alten Bundesländer in allen Altersgruppen, insbesondere der 15-34jährigen, über den gesamten Zeitraum ein Rückgang der Sterblichkeit zeigt, stellt sich dieser in den Neuen Bundesländern erst mit Beginn der 1990er Jahre ein. Auch hier verzeichnen die 15-34jährigen die deutlichste Abnahme.

Abbildung 4 zeigt registerspezifisch die Zunahme der Inzidenzraten von Seminom und Nichtseminom. Letzteres verzeichnet für BB/MV/SN mit 0.5 (1961) und 4.0 (1989) pro 100,000 einen deutlicheren Anstieg als der seminomatöse Keimzelltumor mit 1.8 (1961) und 4.2 (1989) pro 100,000. Gleichwohl ist auch erkennbar, dass ab Mitte der 1970er Jahre bis 1989 die Raten beider Histologien eng beieinander liegen.

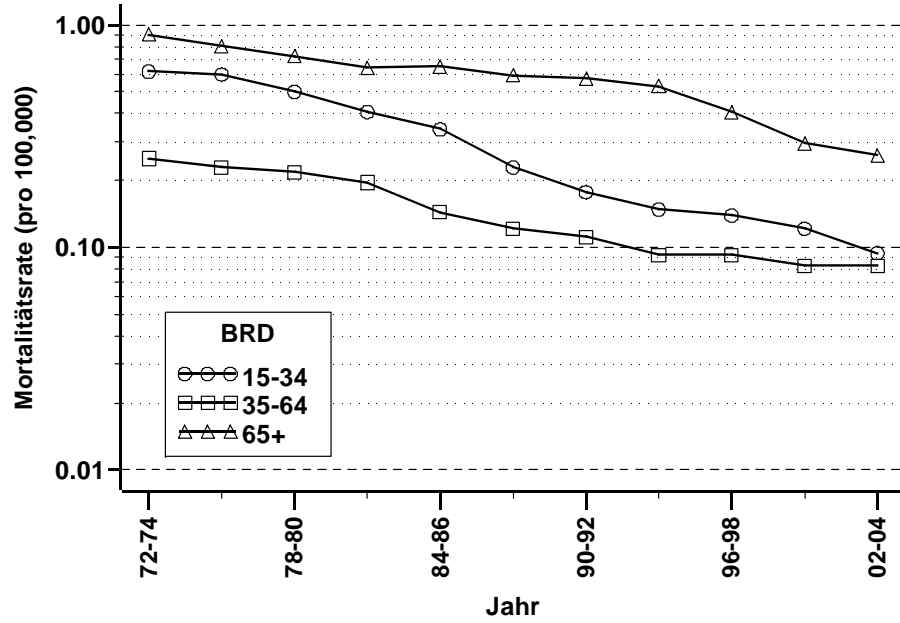
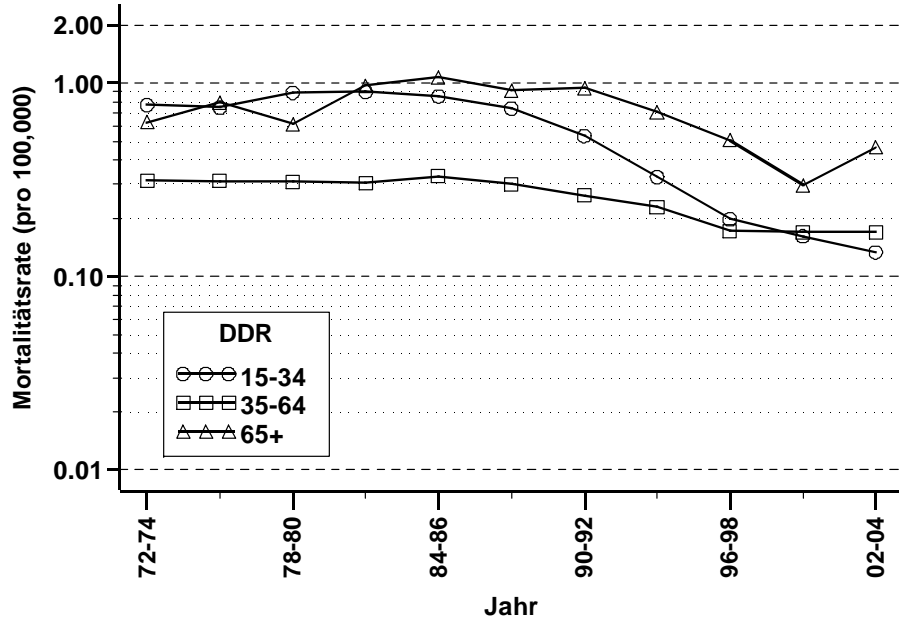


Abbildung 3: Vergleich der altersspezifischen und -standardisierten Mortalität der DDR bzw. Neuen Bundesländer (bis 1997 Ost-Berlin berücksichtigt) und der Alten Bundesländer (einschließlich West-Berlin, seit 1998 Ost-Berlin berücksichtigt), 1972-2004. Zusammenfassung der Raten in 3-Jahreszeiträumen.

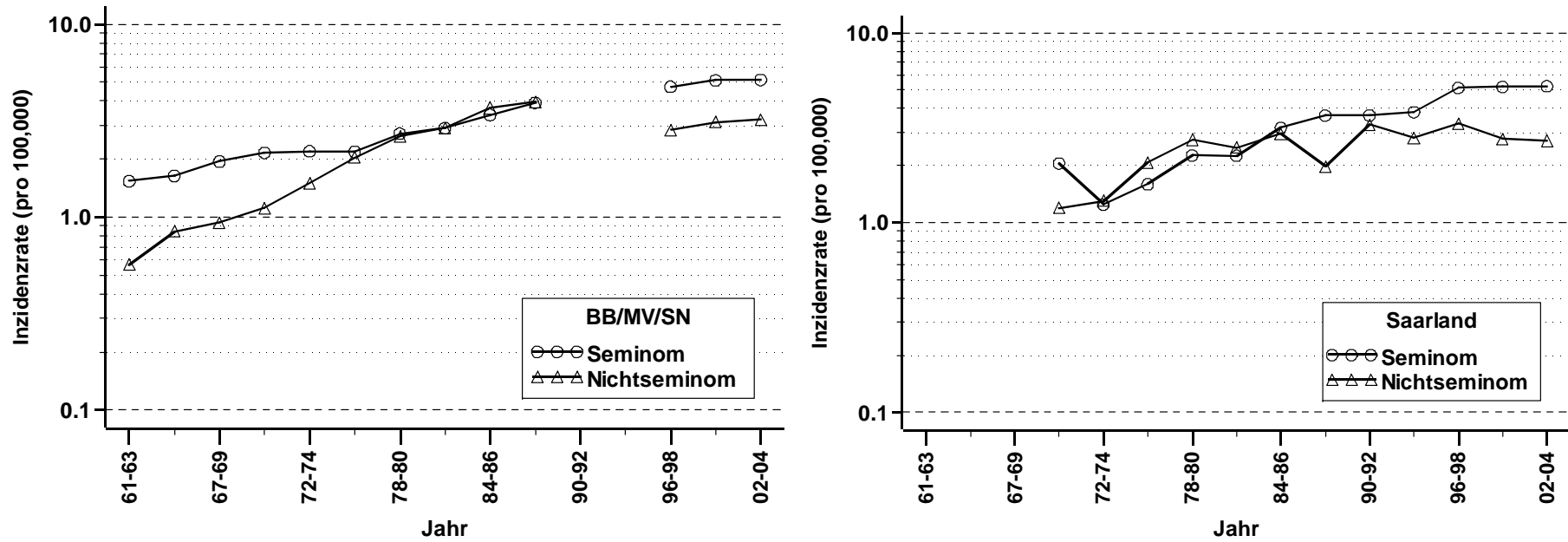


Abbildung 4: Vergleich der histologiespezifischen altersstandardisierten Inzidenz BB/MV/SN, 1961-1989 und 1996-2003, und des Saarlands, 1970-2004. Zusammenfassung der Raten in 3-Jahreszeiträumen (Ausnahme: 2-Jahreszeitraum 1970/71; Annahme: 2-Jahreszeitraum 2002/03 der Inzidenzrate BB/MV/SN repräsentativ für Zeitraum 2002-04).

Ein ähnliches Bild bieten die Raten des Saarlands bis zu Beginn der 1990er Jahre. Während das Seminom weiterhin eine Zunahme auf 5.2 pro 100,000 (2004) verzeichnet, sinkt die Rate des Nichtseminoms auf 2.2 pro 100,000 (2004). Auch die Raten des Hamburgischen Krebsregisters nehmen für das Seminom von 2.3 (1992) auf 5.1 (2004) pro 100,000 zu (keine Abbildung). Das Nichtseminom lässt aufgrund von Schwankungen der Raten keinen Trend erkennen. Für BB/MV/SN im Zeitraum 1996-2003 differieren die Raten der seminomatösen gegenüber den nichtseminomatösen Hodenkrebserkrankungen im Schnitt um 2.0 pro 100,000.

Als Subtyp des nichtseminomatösen Keimzelltumors weist insbesondere das Embryonalkarzinom steigende Raten für beide Register bis in die 1990er Jahre auf (Tabelle 4). Gleiches gilt für das maligne Teratom in BB/MV/SN, während sich im Saarland kein klarer Trend ablesen lässt. Wie im Falle des Chorionkarzinoms sind auch die Raten der sonstig spezifischen Tumoren, der unspezifischen Tumoren und des Hodenlymphoms beständig klein. Für diese Entitäten zeichnet sich kein Trend ab. Doch zeigen die Raten der unspezifischen Tumoren in BB/MV/SN einen Sprung von im Mittel 0,04 (1961-1989) gegenüber 0,4 (1996-2003) pro 100,000.

Tabelle 4: Histologiespezifische altersstandardisierte Inzidenzraten (pro 100,000) BB/MV/SN, 1961-1989 und 1996-2003, und des Saarlands, 1970-2004.

	Embryonalkarzinom			Malignes Teratom			Chorionkarzinom		
	N	Rate	SE	N	Rate	SE	N	Rate	SE
BB/MV/SN									
1961-64	8	0.04	0.02	97	0.51	0.05	9	0.06	0.02
1965-69	14	0.06	0.02	191	0.81	0.06	11	0.05	0.02
1970-74	27	0.11	0.02	277	1.16	0.07	20	0.08	0.02
1975-79	96	0.39	0.04	404	1.62	0.08	45	0.18	0.03
1980-84	315	1.23	0.07	406	1.55	0.08	77	0.29	0.03
1985-89	441	1.67	0.08	510	1.93	0.09	73	0.27	0.03
1996-99	224	1.17	0.08	271	1.46	0.09	45	0.24	0.04
2000-03	206	1.18	0.08	328	1.80	0.10	38	0.21	0.03
Saarland									
1970-74	6	0.22	0.09	24	0.89	0.18	4	0.14	0.07
1975-79	8	0.31	0.11	53	1.92	0.27	3	0.12	0.07
1980-84	13	0.49	0.14	62	2.18	0.28	4	0.13	0.07
1985-89	13	0.46	0.13	47	1.54	0.23	6	0.20	0.08
1990-94	24	0.83	0.17	54	1.78	0.25	9	0.30	0.10
1995-99	31	1.12	0.20	53	1.97	0.28	5	0.18	0.08
2000-04	21	0.80	0.18	48	1.94	0.29	2	0.06	0.05

Zusammenfassung der Raten in 5-Jahreszeiträumen (Ausnahmen: 4-Jahreszeitraum 1961-64, 1996-99 und 2000-03). SE: Standardfehler der Rate.

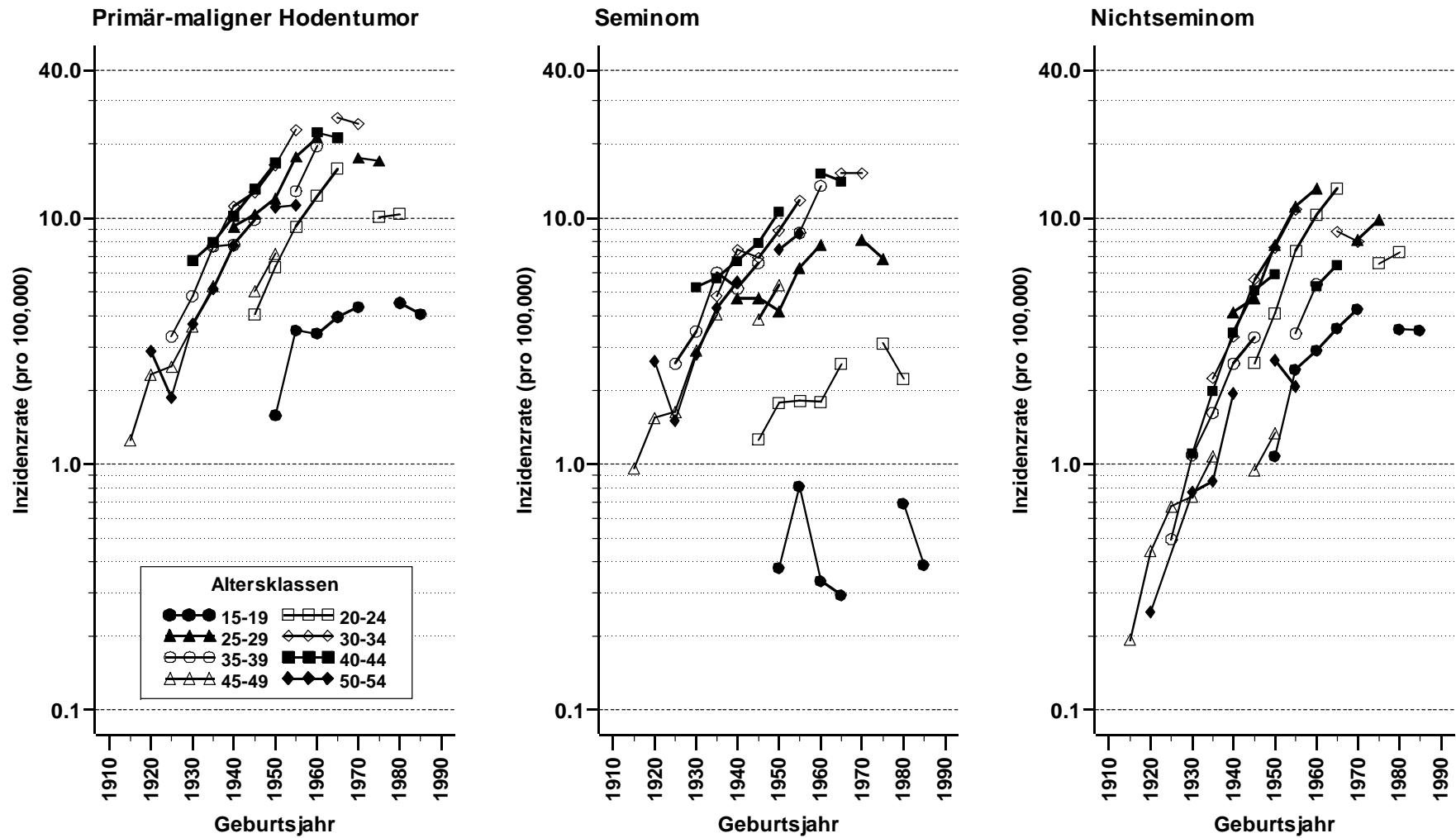


Abbildung 5: Histologie- und altersspezifische Inzidenzraten BB/MV/SN, 1965-1989 und 1996-2003, gegen das mittlere Jahr der Geburtskohorte.

Die altersspezifischen Inzidenzraten für BB/MV/SN wurden gegen das mittlere Geburtsjahr der Geburtskohorten in Abbildung 5 aufgetragen. Der Inzidenzanstieg der Hodentumoren wird in den Altersklassen 15-54 von deutlichen Kohorteneffekten begleitet. Für die jüngsten Altersgruppen deutet sich mit Ausnahme der Altersklassen 40-44 und 50-54 ein Nachlassen des Geburtskohorteneffektes an. Das Seminom zeigt die deutlichsten Kohorteneffekte in den Altersklassen 30-44. Dagegen sind diese für das Nichtseminom in den Altersklassen 20-29 am ausgeprägtesten. Vergleichbare Geburtskohorteneffekte liegen für das Saarland vor (keine Abbildung). Während im Vergleichszeitraum 1970-1989 die EAPC's der altersstandardisierten Raten für den Hodentumor mit 5.0% (DDR) und 4.6% (Saarland) in etwa gleich sind, zeigt sich histologiespezifisch ein Unterschied (Tabelle 5). Für die DDR spiegelt sich der bereits erwähnte deutlichere Anstieg der Nichtseminome wieder. Eine Sensitivitätsanalyse mit Beschränkung auf BB/MV/SN zeigte nahezu gleiche Werte. Dagegen überwiegt im Saarland das EAPC des Seminoms. Aufgrund der deutlich kleineren Größe des Krebsregisters Saarland ist die Schätzung der EAPC's deutlich unpräziser.

Tabelle 5: Allgemeine und histologiespezifische geschätzte jährlich prozentuale Veränderung (EAPC) mittels altersstandardisierter und altersspezifischer Inzidenzraten der DDR und des Saarlands für die Periode 1970-1998.

Register	Zeitraum	Primär-maligner Hodentumor		Seminom		Nichtseminom	
		EAPC	95%CI	EAPC	95%CI	EAPC	95%CI
DDR	1961-1989	4.9	4.6; 5.2	4.0	3.6; 4.4	7.7	7.1; 8.4
Saarland	1970-2004	3.0	2.2; 3.8	4.1	3.2; 5.0	1.6	0.4; 2.8
DDR	1970-1989	5.0	4.5; 5.4	3.8	3.2; 4.4	7.4	6.4; 8.4
Saarland	1970-1989	4.6	2.6; 6.5	5.2	2.9; 7.6	2.6	-0.6; 5.9

95%CI: 95%-Konfidenzintervall des EAPC

3.2 Gegenwärtige Inzidenz

Eine Charakterisierung der in das Pooling eingehenden Fälle erfolgt registerspezifisch in Tabelle 6. Die Register steuerten insgesamt rund 67.3 Millionen Personenjahre unter Risiko bei. Der Anteil histologisch verifizierter Fälle (HV) variiert zwischen 89.4% und 99.7%.

Tabelle 6: Hodentumorfälle des Bayrischen Krebsregisters (BY), des Bremer Krebsregisters (HB), BB/MV/SN, des Hamburgischen Krebsregisters (HH), des Krebsregisters Niedersachsen (NS), des Krebsregisters Nordrhein-Westfalen (NW), des Krebsregisters Rheinland-Pfalz (RP), des Krebsregisters Saarland (SL) und des Krebsregisters Schleswig-Holstein (SH)

Register	BY ¹⁾	HB	BB/MV/SN	HH	NS ²⁾	NW ³⁾	RP	SL	SH
Zeitraum	2002	2002	1998-2003	1998-2003	2001-2003	1998-2003	1998-2003	1998-2003	1999-2003
Fälle (N)	301	39	2473	392	424	705	1072	285	692
Diagnosesicherung (%)									
Histologisch verifiziert	94.4	92.3	95.5	93.6	89.4	95.6	95.8	99.7	95.7
DCO	2.3	5.1	2.0	0.5	2.8	1.4	3.6	0.4	3.6
Klinisch verifiziert	3.3	2.6	0.3	3.3	0.2	2.8	0.1	0	0.1
Andere	0	0	1.1	1.3	4.3	0	0	0	0
Unbekannt	0	0	1.0	1.3	3.3	0.1	0.5	0	0.6
Histologien (%)									
Seminom	62.1	48.7	59.1	73.0	55.7	61.3	59.8	66.7	63.3
Nichtseminom	22.6	43.6	34.3	22.5	40.6	33.9	34.5	30.5	31.7
Embryonalkarzinom	12.3	12.8	12.7	10.7	13.7	18.2	14.7	10.5	9.5
Malignes Teratom	9.3	23.1	19.1	10.5	24.1	13.0	17.6	19.6	21.2
Chorionkarzinom	1.0	7.7	2.5	1.3	2.8	2.7	2.1	0.4	0.9
Sonstig Spezifisch	1.7	7.7	2.0	2.6	3.3	2.4	2.7	2.5	3.9
Unspezifisch	13.6	0	4.6	2.0	0.5	2.4	3.0	0.4	1.2
Alter (%)									
0-14	0.3	0	0.5	0	0.7	0.3	0	0.4	0.3
15-29	24.6	33.3	21.2	22.7	25.2	24.0	22.2	22.8	20.5
30-44	53.8	56.4	55.8	56.6	57.3	60.6	60.5	60.4	58.8
45-59	16.6	5.1	17.2	14.8	13.9	10.6	12.1	11.6	14.2
60-74	3.0	5.1	4.5	4.9	1.9	3.3	3.9	4.2	4.9
≥75	1.7	0	0.8	1.0	0.9	1.3	1.3	0.7	1.3
Mittleres Alter bei Diagnose	36	35	36	35	35	35	36	36	36
Lymphom (N)	5	1	29	n.v.	3	14	19	13	11
Histologisch verifiziert (%)	100	100	100	n.v.	66.67	100	100	100	100

¹⁾ Beinhaltet erfasste Fälle des Bayrischen Krebsregisters für die Regionen Ober-, Niederbayern und Oberpfalz. ²⁾ Beinhaltet erfasste Fälle des Krebsregisters Niedersachsen für den Regierungsbezirk Weser-Ems. ³⁾ Beinhaltet erfasste Fälle des Krebsregisters Nordrhein-Westfalen für den Regierungsbezirk Münster. DCO: Todeszertifikat; n.v.: nicht verfügbar

Es wurden 6,383 Fälle für den Beobachtungszeitraum 1998-2003 zusammengefasst. Der HV- bzw. DCO-Anteil liegt bei 95.2% bzw. 2.3%. Seminomatöse und nichtseminomatöse Hodenkrebskrankungen dominieren mit insgesamt ca. 94.0% das Bild der histologischen Verteilung. Das Seminom verzeichnet gegenüber dem Nichtseminom eine höhere Rate (Tabelle 7). Innerhalb der nichtseminomatösen Keimzelltumoren weist das maligne Teratom die größte Rate auf. Es kommen nur wenig unspezifische Tumoren vor. Gleiches gilt für die restliche Gruppe der sonstig spezifischen Tumoren. Zudem wurden die Fälle primär-extranodaler Lymphome des Hodens gesondert zusammengefasst. Bis auf einen der 95 Fälle waren diese histologisch gesichert. Das Hamburgische Krebsregister wurde dabei aus bereits erwähnten Gründen nicht berücksichtigt. Die Raten zeigen an, dass das Hodenlymphom insgesamt eine Rarität darstellt. Ebenso erlaubte das Pooling auch die Schätzung besonderer Einzelhistologien wie spermatozytäres Seminom (N=33; ESR=0.04 pro 100,000; SE=0.01), Dottersacktumor (N=119; ESR=0.17 pro 100,000; SE=0.02), Sertoli-Zell-Karzinom (N=5; ESR=0.01 pro 100,000; SE=0.003) oder Leydig-Zell-Tumor (N=26; ESR=0.03 pro 100,000; SE=0.01).

Das mittlere Alter für den Zeitpunkt der Diagnose einer Hodenkrebskrankung in Deutschland beträgt etwa 37 Jahre. Jedoch lassen sich histologiespezifische Unterschiede konstatieren. Während das Seminom im Mittel mit ungefähr 39 Jahren diagnostiziert wurde, geschieht dies beim Nichtseminom bereits mit ca. 32 Jahren.

Tabelle 7: Histologiespezifische rohe und altersstandardisierte Inzidenzraten (Fälle/100,000) der zusammengefassten Fälle im Beobachtungszeitraum 1998-2003

	Fälle	Roh		Altersstandardisiert	
		Rate	SE	Rate	SE
Primär-maligner Hodentumor	6383	9.48	0.12	8.66	0.11
Seminom	3890	5.78	0.09	5.14	0.08
Nichtseminom	2109	3.13	0.07	3.00	0.07
Embryonalkarzinom	839	1.25	0.04	1.20	0.04
Malignes Teratom	1137	1.69	0.05	1.61	0.05
Chorionkarzinom	133	0.20	0.02	0.19	0.02
Sonstig Spezifisch	162	0.24	0.02	0.23	0.02
Unspezifisch	222	0.33	0.02	0.30	0.02
Lymphom	95	0.15	0.02	0.13	0.01

SE: Standardfehler der Rate.

Abbildung 6 zeigt die altersspezifischen Raten der einzelnen Entitäten. Für das Embryonalkarzinom und das maligne Teratom bilden sich die höchsten Inzidenzraten in der Altersgruppe der 20-34jährigen ab. Hingegen hat das Seminom die größten Raten im Alter von 30-44 Jahren. Ab dem 25. Lebensjahr liegen die Raten des

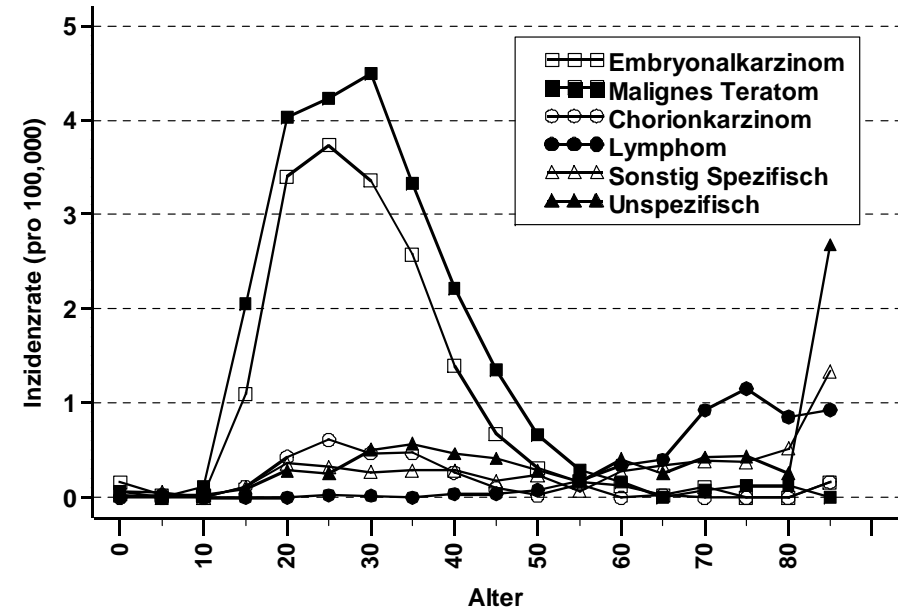
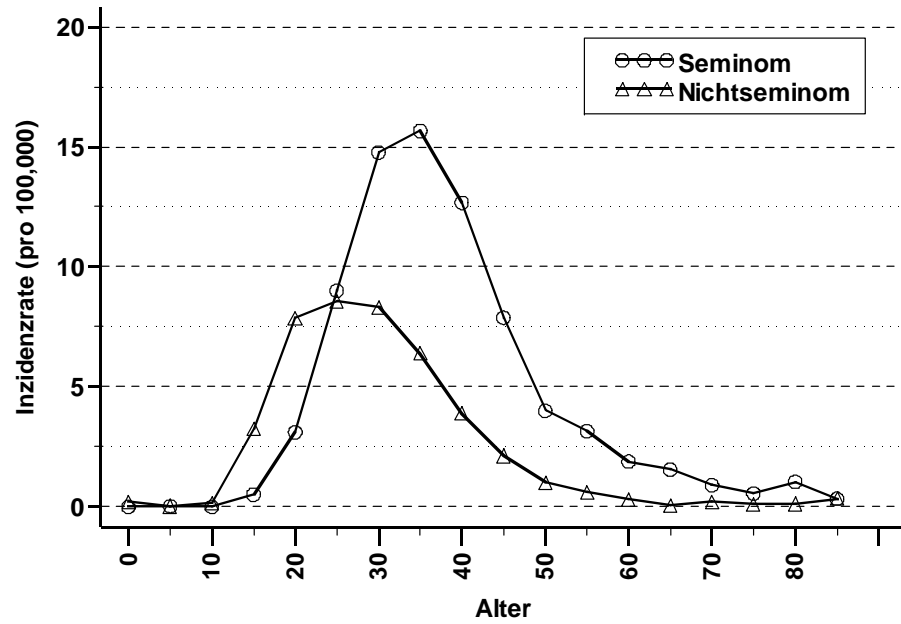


Abbildung 6: Histologie- und altersspezifische Inzidenz der zusammengefassten Fälle im Beobachtungszeitraum 1998-2003. Hamburgisches Krebsregister für Raten des Hodenlymphoms ausgeschlossen.

Seminoms deutlich über denen der nichtseminomatösen Keimzelltumoren. Während letztere im Alter über 60 Jahre kaum noch auftreten, ist für unspezifische und sonstig spezifische Tumoren sowie für die Hodenlymphome eine Zunahme der Raten im hohen Alter erkennbar. Das Hodenlymphom verzeichnet die höchste Inzidenz im Alter von 70-79 Jahren; die unspezifischen und sonstig spezifischen Tumoren in der Altersgruppe der 85jährigen und älter.

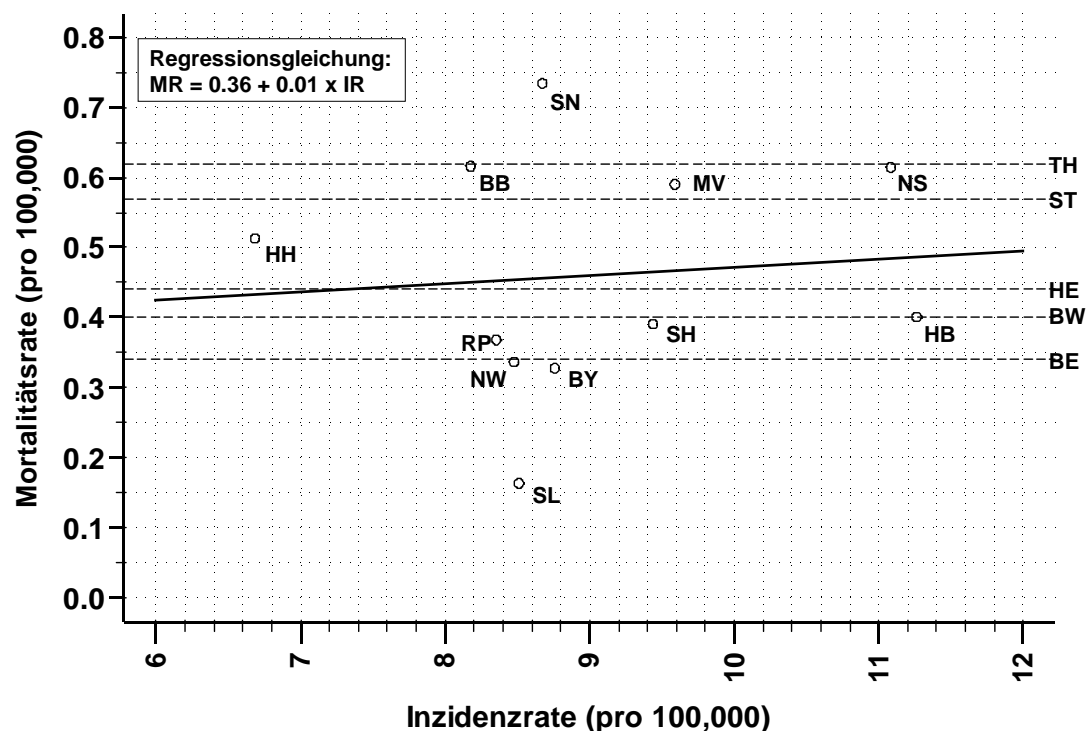


Abbildung 7: Vergleich bundeslandspezifischer Mortalität versus Inzidenz für Hodentumoren. BW: Baden-Württemberg; BY: Bayern; HB: Bremen; HH: Hamburg; HE: Hessen; NS: Niedersachsen; NW: Nordrhein-Westfalen; RP: Rheinland-Pfalz; SH: Schleswig-Holstein; SL: Saarland; BE: Berlin; BB: Brandenburg; MV: Mecklenburg-Vorpommern, SN: Sachsen; ST: Sachsen-Anhalt; TH: Thüringen. Mortalität entspricht Fällen 1998-2003. Inzidenz entspricht den registrierten Fällen Tabelle 6. Für BE, BW, HE, ST und TH nur Mortalitätsrate (gestrichelte Linie) darstellbar. MR: Mortalitätsrate; IR: Inzidenzrate.

Abbildung 7 zeigt für den Beobachtungszeitraum 1998-2003 die Korrelation bundeslandspezifischer Inzidenz- und Mortalitätsraten. Hierbei liegen die Mortalitätsraten der ostdeutschen Bundesländer erkennbar über dem Niveau westdeutscher Raten mit Ausnahme Niedersachsens. Die Norddeutschen Bundesländer (Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Schleswig-Holstein und Bremen) weisen die höchsten Inzidenzraten auf. Es zeigt sich bis auf wenige Ausnahmen im Sinne einer positiv statistischen Assoziation für steigende Inzidenzraten ein Ansteigen der Mortalitätsraten.

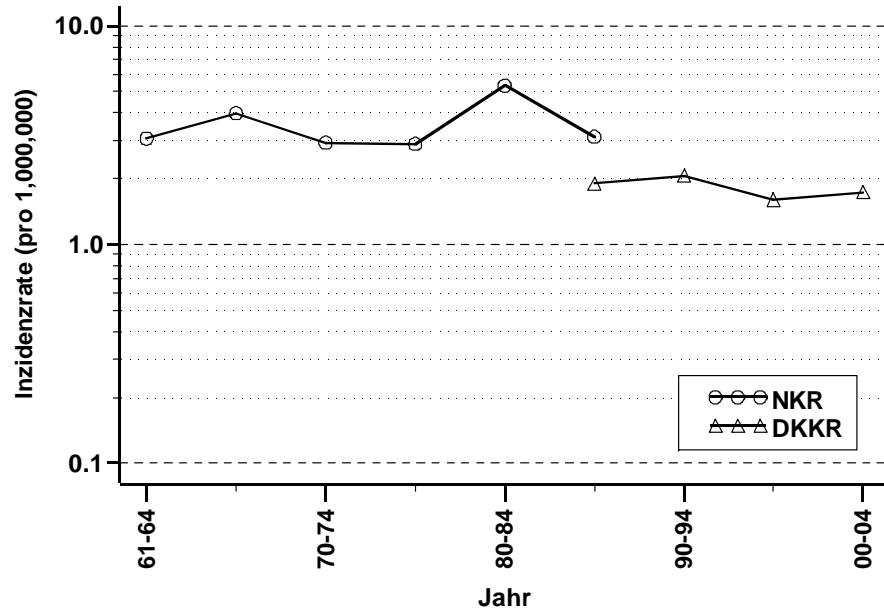


Abbildung 8: Altersstandardisierte Inzidenz für Hodentumoren im Kindesalter (0-14) des Nationalen Krebsregisters (NKR) der DDR, 1961-1989, und des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) (seit 1991 Fälle der Neuen Bundesländer berücksichtigt), 1987-2004. Zusammenfassung der Raten in 5-Jahreszeiträumen (Ausnahme NKR: 4- Jahreszeitraum 1961-64, Ausnahme DKKR: 3-Jahreszeitraum 1987-89).

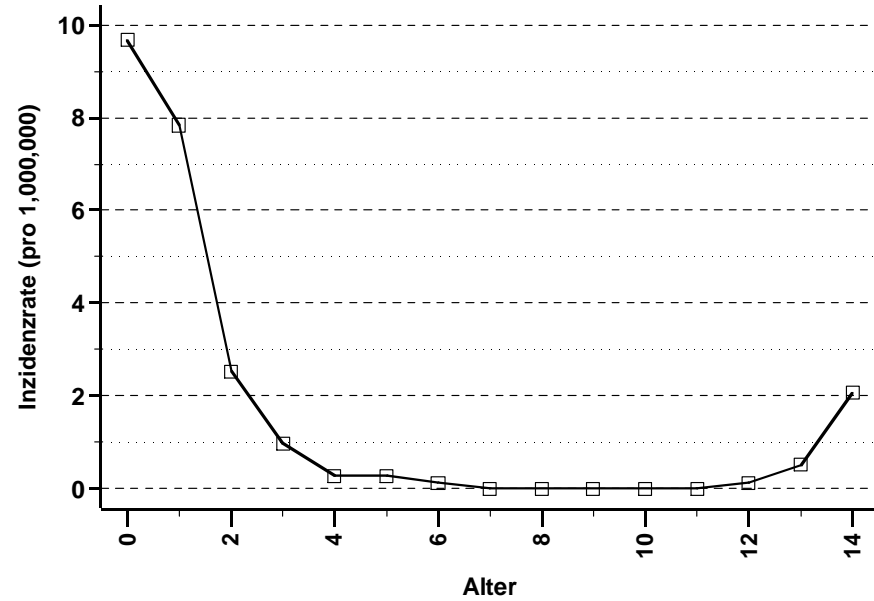


Abbildung 9: Altersspezifische Inzidenz für Hodentumoren im Kindesalter (0-14) des Deutschen Kinderkrebsregisters (seit 1991 Fälle der Neuen Bundesländer berücksichtigt), 1987-2004.

3.3 Inzidenz im Kindesalter

Insgesamt erfassten das Nationale Krebsregister der DDR zwischen 1961-1989 und das Deutsche Kinderkrebsregister zwischen 1987-2004 je 173 Fälle von Hodentumoren im Alter 0-14. Hauptsächlich bestimmen die Nichtseminome mit etwa 70% (NKR) und 97% (DKKR) das histologische Bild. Die Vielzahl der Fälle machen dabei der Dottersacktumor und das maligne Teratom aus. Zudem ist der Anteil sonstig spezifischer Tumoren in den NKR-Daten hoch. Insgesamt fallen die altersstandardisierten Inzidenzraten klein aus. Abgesehen von kleinen Schwankungen lassen sich in beiden Registern für den Zeittrend der Inzidenz nahezu gleich bleibende Raten beobachten (Abbildung 8). Es ist auffällig, dass ein Niveauunterschied von ungefähr 1.5 pro 1,000,000 vorliegt.

Altersspezifisch manifestiert sich ein Gipfel im ersten Lebensjahr (Abbildung 9). Der Anstieg ab dem Alter von 13 Jahren ist der Ursprung steigender Raten nachfolgender Altersgruppen.

4. Diskussion

Im Hinblick auf internationale Arbeiten wurden erstmalig bevölkerungsbezogene Inzidenzen von spezifischen Hodentumorentitäten ermittelt, die über die Unterscheidung zwischen Seminom und Nichtseminom hinausgehen. Ein vergleichbar monotoner Anstieg der Gesamthodenkrebsinzidenz wie für BB/MV/SN und das Saarland zeigt sich in Dänemark und Norwegen (Jacobsen et al. 2006). Hingegen verzeichnen andere Bevölkerungen wie die Kanadas und der USA geringere Zunahmen der Raten (Weir et al. 1999; McGlynn et al. 2003). Für die seminomatösen und nichtseminomatösen Keimzelltumoren bildet sich in beiden Registern ein divergenter Inzidenztrend ab, wie er ähnlich in anderen Ländern beobachtet wird (Weir et al. 1999; McGlynn et al. 2003; Bray et al. 2006a; Jacobsen et al. 2006). Während die Raten des Seminoms in den 1990er Jahren weiterhin zunehmen, erreicht die Inzidenz des Nichtseminoms ein Plateau.

Der steigenden Inzidenz steht ein Rückgang der Sterblichkeit entgegen. Diesem liegen hohe Ansprechraten der Keimzelltumoren gegenüber einer Platin-basierenden Chemotherapie, zusammen mit Bestrahlung und chirurgischen Maßnahmen, zugrunde. Es können für Frühstadien Heilungsraten von über 99% und für fortgeschrittene Stadien in Abhängigkeit der prognostischen Kriterien Heilungsraten zwischen 50-90% erreicht werden (Schmoll et al. 2004). In den Alten Bundesländern setzt die Abnahme der Mortalitätsraten Mitte der 1970er Jahre ein. Die Zulassung der Cisplatin-Therapie erfolgte in Westdeutschland im Jahr 1979 (Hölzel & Altwein 1991). Dagegen zeichnet sich für die Neuen Bundesländer der Rückgang erst Mitte der 1980er Jahre ab. Möglicherweise führten u.a. ökonomische Einschränkungen in der ehemaligen DDR zur ungenügenden Versorgung mit dem sehr wirksamen Cisplatin (Becker & Boyle 1997; Boyle 2004). Dies deutet sich besonders im Vergleich altersstandardisierter und -spezifischer Raten der Altersgruppe der 15-34jährigen an, in der das Nichtseminom am häufigsten auftritt. Denn v.a. dessen Überlebensraten verbesserten sich unter Einsatz Cisplatins von 45 auf 90% (Hölzel & Altwein 1991). Jedoch ist in der Korrelation bundeslandspezifischer Inzidenz- und Mortalitätsraten für den Beobachtungszeitraum 1998-2003 sichtbar, dass trotz vergleichbarer Inzidenz zwischen einer Vielzahl Alter und Neuer Bundesländer die Sterblichkeit in letzteren auch in den Jahren 1998-2003 höher ist.

Das Pooling aller durch die Register erfassten Fälle des Beobachtungszeitraums 1998-2003 ermöglichte eine präzise Schätzung der Inzidenz spezifischer Entitäten. Unter den Nichtseminomen ist die Rate des malignen Teratoms am höchsten (ESR=1.6 pro 100,000), gefolgt vom Embryonalkarzinom (ESR=1.2 pro 100,000) und Chorionkarzinom (ESR=0.2 pro 100,000). Das primär-extranodale Hodenlymphom ist insgesamt selten (ESR=0.1 pro 100,000). Eine Übersichtsarbeit stellt heraus, dass im Alter von über 50 Jahren am häufigsten maligne Lymphome und andere Nicht-Keimzelltumoren des Hodens auftreten (Buetow 1995). Die histologie- und altersspezifischen Raten der zusammengefassten Fälle dieser Arbeit zeigen, dass das maligne Lymphom in Deutschland erst in der Altersgruppe der 70-79jährigen die häufigste Hodentumorerkrankung ist. Unter den 85jährigen und älter überwiegen dagegen die unspezifischen Tumoren. Das könnte auf eine geringere Registrierqualität, weniger detaillierte diagnostische Aufarbeitung oder Meldung der Hodenkrebsfälle hinweisen.

Den überwiegenden Anteil von Keimzelltumoren unter Jungen im Alter von 0-14 Jahren machen der Dottersacktumor und das maligne Teratom aus. Die Mehrzahl dieser Fälle manifestiert sich im ersten Lebensjahr. Im Gegensatz zum Erwachsenenalter lässt sich für die Inzidenz der Keimzelltumoren kein Zeittrend nachweisen. Dies stimmt mit den Ergebnissen aus Daten des amerikanischen „Surveillance, Epidemiology and End Results“ (SEER)-Programm zu Keimzelltumoren im Kindesalter überein (Walsh et al. 2006). Insbesondere zeigt der Vergleich von altersstandardisierten Gesamtraten der 0-14jährigen (Altersstandard: US-Bevölkerung 2000 (NCI 2007)) des SEER-Programms für den Zeitraum 1973-2000 und des DKKR's für den Zeitraum 1987-2004, dass die Raten für den Dottersacktumor (SEER=1.2 pro 1,000,000; DKKR=1.1 pro 1,000,000), das maligne Teratom (SEER=0.4 pro 1,000,000; DKKR=0.4 pro 1,000,000) und aller Keimzelltumorentitäten (SEER=1.6 pro 1,000,000; DKKR=1.6 pro 1,000,000) nahezu gleich sind.

Die geburtskohortenspezifischen Inzidenzraten seminomatöser und nichtseminomatöser Hodenkrebserkrankungen legen einen Kohorteneffekt nahe, auch wenn ein solches Kohortenmuster durch die Kombination von sich ändernden Perioden- und Alterseffekten vorgetäuscht werden kann. Detaillierte Inzidenztrendanalysen versuchen mit Hilfe der Poisson-Regression die Effekte des

Alters, der Periode und der Geburtskohorten zu separieren und den Schluss nahe zu legen, dass neben dem Alterseffekt tatsächlich Kohorteneffekte den Inzidenzanstieg dominieren (Bergström et al. 1996; Liu et al. 2000; McGlynn et al. 2003). Geburtskohorteneffekte von Inzidenzen werden in der Epidemiologie Umwelteinflüssen zugeschrieben (Last 1995) und sind praktisch nicht durch Änderungen der Diagnostik, der Klassifikation oder anderer nichtätiologischer Faktoren von Erkrankungen erklärbar.

Eine Vielzahl vorangegangener Studien vermutet für Seminom und Nichtseminom gemeinsame ätiologische Faktoren (Richiardi et al. 2004b; Bray et al. 2006a; Bray et al. 2006b; Jacobsen et al. 2006). Doch spricht insbesondere der divergente Inzidenztrend mit Beginn der 1990er Jahre dafür, dass Unterschiede in der Ätiologie seminomatöser und nichtseminomatöser Keimzelltumoren bestehen könnten (Liu et al. 2000; McGlynn et al. 2003). Denn für bestimmte Risikofaktoren wird von einer Heterogenität unter den beiden Subtypen berichtet (Swerdlow et al. 1987; Prener et al. 1992; Akre et al. 1996; Møller et al. 1997; Sabroe & Olsen 1998; Powles et al. 2003; Broman et al. 2004; Stang et al. 2006). Demnach könnte sich durch die Beobachtung eines Plateaus für das Nichtseminom ein Nachlassen von Risikofaktoren in dessen Genese widerspiegeln. Eine weitere Erklärung dafür, dass unterschiedliche Faktoren die jeweilige Histologie beeinflussen, ergibt sich aus der typischen Altersverteilung. Denn die Seminome konzentrieren sich hauptsächlich unter den 25-64jährigen und die Nichtseminome unter den 15-34jährigen (Brown et al. 1986b). Ebenso liegen im Kindesalter fast ausschließlich Nichtseminome vor.

Das markante Auftreten unter den jungen Männern und die Seltenheit unter den Älteren sowie der Geburtskohorteneffekt führt allgemein zu folgender Annahme: Die Karzinogenese setzt im Leben sehr früh, wahrscheinlich schon vor der Geburt, ein. So könnten bereits während der Reifung und Differenzierung der Testikel in utero stattfindende Expositionen gegenüber Risikofaktoren die TIN verursachen (Møller 1993), von der vermutet wird, der gemeinsame Vorläufer von Seminom und Nichtseminom zu sein. Obgleich nur wenige Risikofaktoren als gesichert gelten, tendiert die Vielzahl der zur Ätiologie vorgestellten Aspekte in die Richtung eines frühzeitigen Einflusses (Brown et al. 1986a; Swerdlow et al. 1987; Prener et al. 1992; Akre et al. 1996; Møller et al. 1997; Sabroe & Olsen 1998; Stang et al. 2001; Kaijser et al. 2003; Richiardi et al. 2004; Sarma et al. 2006). Migrationsstudien ermittelten unter Einwanderern die nahezu gleiche Inzidenz wie die ihres

Heimatlandes, selbst wenn die Männer z.B. von einem Land mit niedrigem in eines mit hohem Risiko auswanderten. Somit wird auch hier die frühe Wirkung umweltbedingter Faktoren vermutet (Ekbohm et al. 2003).

Doch wird demgegenüber ebenfalls über Anzeichen eines Einflusses in der Adoleszenz diskutiert. So weist u.a. die vermehrte Einnahme von Milchprodukten auf das erhöhte Risiko einer Neoplasie des Hodens hin (Stang et al. 2006). Vermutlich könnte der hohe Gehalt an Fett, Proteinen und Calcium sowie ein beträchtlicher Anteil der weiblichen Geschlechtshormone Östrogen und Progesteron auslösend wirken (Garner et al. 2003). Eine frühe Pubertät könnte durch den möglicherweise früheren, beschleunigten hormonellen Einfluss ebenso zur Tumorgenese führen (UK Testicular Cancer Study Group 1994; Weir et al. 1998).

Der beobachtete Inzidenzanstieg für Hodenkrebs in beiden deutschen Registern könnte in mancher Hinsicht durch einen Anstieg in der Prävalenz des Kryptorchismus erklärt werden, einem der heutzutage wohl etabliertesten Risikofaktoren dieser Tumorerkrankung. Mehrere Länder einschließlich England, Kanada und die USA wiesen einen Prävalenzanstieg für den Kryptorchismus nach (Paulozzi 1999; Toppari et al. 2001). Jedoch sollten methodische Schwächen in der Registrierung der einzelnen Länder berücksichtigt werden. Z.B. variierte nicht nur die Definition des Malescensus testis, sondern auch das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Hinlänglich ist bekannt, dass die Mehrzahl unter der Geburt diagnostizierter kryptorchider Hoden innerhalb des ersten Lebensjahres spontan deszendieren (Thonneau et al. 2003). Wiederum blieb in anderen Ländern wie Frankreich und Norwegen die Prävalenz des Kryptorchismus über die Zeit nahezu gleich, obwohl deren Hodenkrebsinzidenz zunahm (Paulozzi 1999). Für Deutschland liegen leider keine zuverlässigen Zeitprävalenzdaten zum Kryptorchismus vor.

Eine andere Erklärung könnte mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft sein. So ergab sich aus einer Studie unter 2702 Gebärenden in Mecklenburg-Vorpommern, dass 42% der Frauen vor der Schwangerschaft rauchten. Von den Frauen, die vor der Schwangerschaft geraucht hatten, gaben 60% an, während der Schwangerschaft mit dem Zigarettenrauchen aufgehört zu haben. Davon hörten 82% im ersten Trimenon, 13% im zweiten Trimenon und 5% im dritten Trimenon auf zu rauchen (Thyrian et al. 2005). Obwohl diese Ergebnisse keinen Zeittrend zeigen, erlaubt der Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 die Vermutung, dass das

Rauchverhalten der Frauen Kohorteneffekten unterliegt. Rund 80% der 70-79jährigen gegenüber nur noch rund 40% der 30-39jährigen gaben an, nie geraucht zu haben (Junge & Nagel 1999). Trotz der berechtigten Annahme das mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft als Risikofaktor zum Inzidenzanstieg des Hodentumors beitragen könnte (Kaijser et al. 2003; Pettersson et al. 2004), konnten wiederum andere Studien keinen Zusammenhang nachweisen (Weir et al. 2000; Pettersson et al. 2007).

Obwohl die Arbeit umfassende Details zur Inzidenz des Hodenkrebs in Deutschland liefert, bestehen Limitationen, die im folgenden angesprochen werden. Erstens könnte eine Fehlklassifizierung der Tumorhistologien aus verschiedenen Gründen vorgekommen sein. So ist die Klassifikation des Nichtseminoms schwierig, wenn die übermittelten histologischen Informationen spärlich sind oder aber verschiedene Entitäten im selben Tumorgewebe diagnostiziert werden. Ein weiterer Grund für eine gewisse Unsicherheit ist die Anwendung des TPPR (Collins & Pugh 1964; Pugh 1976) durch einzelne meldende Pathologen. Diese Klassifikation unterteilt die Keimzelltumoren nur in Seminom und Teratom. Das Teratom fasst durch den jeweiligen morphologischen Grad (differenziert, intermediär und undifferenziert) alle nichtseminomatösen Tumoren zusammen. Im Gegensatz dazu ermöglicht die WHO-Klassifikation (Mostofi & Sobin 1977) eine detailliertere Unterscheidung der Tumorhistologien, wie sie auch den Analysen dieser Arbeit zugrunde lag. Daher würden durch Anwendung des TPPR das Embryonalkarzinom und das Chorionkarzinom in der Gruppe des Teratoms untergehen.

Zweitens könnte trotz speziell geschulten Personals in den Krebsregistern deren Kodiergenauigkeit für die histologischen Diagnosen nicht hinreichend genug gewesen sein, um z.B. Inzidenzraten des spermatozytären Seminoms schätzen zu können. Denn dessen Biologie und Genese weicht offenbar prinzipiell von der anderer Keimzelltumoren ab (Wittekind & Loy 2001). Zudem macht es die Seltenheit dieses Tumors dem Pathologen häufig schwierig, die korrekte Diagnose im Vergleich zum normalen Seminom zu stellen (Chung et al. 2004; Ulbright 2005).

Drittens hängt die Inzidenz entscheidend von der Vollzähligkeit der Krebsregistrierung ab. Obwohl sich die Daten nach Qualitätsindizes wie dem Anteil erfasster DCO-Fälle oder nach registerinternen Evaluierungen hinsichtlich der Vollzähligkeit richteten, kann eine Untererfassung von Tumorereignissen die

Ergebnisse beeinflusst haben. Es bleibt schwer abzuschätzen, wie vollzählig die Register erfassten.

Zusammengefasst zeigt sich für Deutschland ein monotoner Anstieg der Hodenkrebsinzidenz in den letzten 30 Jahren. Der divergente Inzidenztrend von Seminom und Nichtseminom mit Beginn der 1990er Jahre und die altersspezifischen Gipfel der einzelnen Tumorentitäten geben Anhalt, dass sich deren Ätiologien unterscheiden. Zukünftige epidemiologische Studien sollten gezielter hinsichtlich der histologischen Unterschiede von Keimzelltumoren erfolgen. Hierdurch könnten Risikofaktoren erkannt werden, die nur mit speziellen Entitäten der Keimzelltumoren assoziiert sind.

5. Zusammenfassung

Die Inzidenz primär-maligner testikulärer Neoplasien stieg in den letzten Jahrzehnten weltweit. Doch bleiben die histologischen Untergruppen der Hodenkrebserkrankungen in den Routineauswertungen der Krebsregister meist unberücksichtigt. Einige ätiologische Studien zeigen an, dass sich die Entwicklung seminomatöser von der nichtseminomatöser Keimzelltumoren unterscheiden könnte. Daher wurden 20,520 erfasste Fälle aus zehn bevölkerungsbezogenen Krebsregistern Deutschlands analysiert, um insbesondere Unterschiede zwischen den beiden histologischen Subtypen herauszuarbeiten.

In Daten aus BB/MV/SN stellt sich für das Seminom ein deutlicher Inzidenzanstieg von 1.8 (1961) auf 4.7 (2003) pro 100,000 dar. Ebenso in den Daten des Saarländischen Krebsregisters: 1.7 (1970) auf 5.2 (2004) pro 100,000. Das Nichtseminom wies in beiden Registern zunächst ähnliche Ratenanstiege auf, aber seit Beginn der 1990er Jahre zeichnet sich ein Plateau von ungefähr 3.0 pro 100,000 ab. Der Inzidenzanstieg seminomatöser und nichtseminomatöser Hodenkrebserkrankungen wird von Geburtskohorteneffekten begleitet, wobei sich in den jüngsten Geburtskohorten ein Nachlassen des Effektes andeutet.

Die Mortalitätsraten von primär-malignen testikulären Neoplasien haben seit den 1970er Jahren erheblich abgenommen. Die aktuellsten Raten der Neuen gegenüber denen der Alten Bundesländer sind aber noch ungefähr doppelt so hoch, was auf der verzögerten Einführung der Cisplatin-Therapie beruhen könnte.

Die Zusammenfassung der Inzidenzdaten von neun Krebsregistern im Beobachtungszeitraum 1998-2003 ermöglichte nicht nur die präzise Schätzung der aktuellen Gesamtinzidenz für Hodenkrebs in Deutschland (8.7 pro 100,000), sondern auch erstmals spezieller Untergruppen: Embryonalkarzinom (1.2 pro 100,000), malignes Teratom (1.6 pro 100,000), Chorionkarzinom (0.2 pro 100,000) und primär-extranodales Hodenlymphom (0.1 pro 100,000). Außerdem ergab sich aus Datenauswertungen des Nationalen Krebsregisters der DDR und des Deutschen Kinderkrebsregisters, dass im frühen Kindesalter fast ausschließlich Nichtseminome auftreten.

Neben Dänemark und Norwegen liegt für Deutschland die weltweit höchste Gesamtinzidenz vor. Internationale Krebsregister berichten ebenso über einen divergenten Inzidenztrend seminomatöser und nichtseminomatöser Keimzelltumoren.

Des Weiteren ergibt sich für beide Subtypen eine typische Altersverteilung. Neben diesen zwei Beobachtungen der deskriptiven Epidemiologie führt auch die Charakteristik im Kindesalter zu folgenden Annahmen:

- Die Risikofaktoren für Hodenkrebs treten im Leben sehr früh auf, wahrscheinlich schon vor der Geburt.
- Es bestehen Unterschiede in der Ätiologie von Seminom und Nichtseminom.

6. Literaturverzeichnis

1. Adami HO, Bergström R, Möhner M et al.: Testicular cancer in nine Northern European countries. *Int J Cancer*, 59 (1994) 33-38
2. Akre O, Ekblom A, Hsieh CC et al.: Testicular nonseminoma and seminoma in relation to perinatal characteristics. *J Natl Cancer Inst*, 88 (1996) 883-889
3. Baker JA, Buck GM, Vena JE et al.: Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis. *Cancer Causes Control*, 16 (2005) 295-299
4. Becker N, Boyle P: Decline in mortality from testicular cancer in West Germany after reunification. *Lancet*, 350 (1997) 744
5. Bergström R, Adami HO, Möhner M et al.: Increase in testicular cancer in six European countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst*, 88 (1996) 727-733
6. Boyle P: Testicular cancer: the challenge for cancer control. *Lancet Oncol*, 5 (2003) 56-61
7. Bray F, Richiardi L, Ekblom A et al.: Do testicular seminoma and nonseminoma share the same etiology? Evidence from an age-cohort analysis of incidence trends in eight European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15 (2006a) 652-658
8. Bray F, Ferlay J, Devesa SS et al.: Interpreting the international trends in testicular seminoma and nonseminoma incidence. *Nat Clin Pract Urol*, 3 (2006b) 532-543
9. Broman K, Stang A, Baumgardt-Elms C et al.: Testicular, other genital, and breast cancers in first-degree relatives of testicular cancer patients and controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13 (2004) 1316-1324

10. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN: Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res*, 46 (1986a) 4812-4816
11. Brown LM, Pottern LM Hoover RN et al.: Testicular cancer in the United States: Trends in incidence and mortality. *Int J Epidemiol*, 15 (1986b) 164-170
12. Buetow SA: Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev.* 17 (1995) 433-449
13. Chung PWM, Bayley AJS, Sweet J et al.: Spermatocytic seminoma: a review. *Eur Urol*, 45 (2004) 495-498
14. Collins DH, Pugh RCB: Classification and frequency of testicular tumours. *Br J Urol*, 36 (1964) S1-S11
15. Dieckmann KP, Pichlmeier U: The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer*, 80 (1997) 1954-1960
16. Dieckmann KP, Endsinn G, Pichlmeier U: How valid is the prenatal estrogen excess hypothesis of testicular germ cell cancer? A case control study on hormone-related factors. *Eur Urol*, 40 (2001) 677-684
17. Dos Santos Silva I: *Cancer Epidemiology: Principle and Methods*. IARC Press, Lyon, 1999
18. Ekbohm A, Richiardi L, Akre O et al.: Age at immigration and duration of stay in relation to risk for testicular cancer among finnish immigrants in Sweden. *J Natl Cancer Inst*, 95 (2003) 1238-1240
19. EKRS, *Epidemiologisches Krebsregister Saaland: Krebs im Saarland 1998-2000: Inzidenz, Mortalität und Prävalenz an bösartigen Neubildungen*. Saarbrücken, 2004

20. Forman D, Oliver RTD, Brett AR et al.: Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA Class 1 sib-pair analysis. *Br J Cancer*, 65 (1992) 255-262
21. Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ et al.: Risk of contralateral testicular cancer: A population-based study of 29515 U.S. Men. *J Natl Cancer Inst*, 97 (2005) 1056-1066
22. Garner MJ, Birkett NJ, Johnson KC et al.: Dietary risk factors for testicular carcinoma. *Int J Cancer*, 106 (2003) 934-941
23. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P et al.: Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer*, 116 (2005) 331-339
24. GBE (www.gbe-bund.de), Statistisches Bundesamt (Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes), Wiesbaden, 2006
25. GKR, Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) (Hrsg.): 50 Jahre Krebsregistrierung 1953-2003: Festschrift. Berlin, 2003
26. GKR, Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) (Hrsg.): Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters: Jahresbericht. Berlin, 2005
27. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al.: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol*, 10 (1999) 1419-1432
28. Hedinger CE: Problems in the classification of germ cell tumors. *Eur Urol*, 23 (1993) 2-4

29. Henderson BE, Benton B, Jing J et al.: Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer*, 23 (1979) 598-602
30. Hölzel D, Altwein JE: Hodentumoren: Ist der Rückgang der Mortalität in der Bundesrepublik zu langsam erfolgt? *Dt Aerztebl*, 88 (1991) A4123-A4130
31. Jacobsen R, Møller H, Thoresen SO et al.: Trends in testicular cancer incidence in the Nordic countries, focusing on the recent decrease in Denmark. *Intl J Androl*, 29 (2006) 199-204
32. Jensen TK, Jørgensen N, Punab M et al.: Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol*, 159 (2004) 49-58
33. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM et al.: Cryptorchidism according to maternal gestational smoking. *Epidemiology*, 18 (2007) 220-225
34. Junge B, Nagel M: Das Rauchverhalten in Deutschland. *Gesundheitswesen*, 61 (1999) S121-S125
35. Kaijser M, Akre O, Chattingius S et al.: Maternal lung cancer and testicular cancer risk in the offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12 (2003) 643-646
36. Kaatsch P: Das Deutsche Kinderkrebsregister im Umfeld günstiger Rahmenbedingungen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*, 47 (2004) 437-443
37. Katalinic A: Epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland: Bestandsaufnahme und Perspektiven. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*, 47 (2004) 422-428

38. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ et al.: Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*, 19 (2000) 335-51
39. Kiss F, Juhász J: Testicular germ cell tumours: Current problems of histogenesis and classification. *Int Urol Nephrol*, 17 (1985) 85-95
40. Last JM (ed.): A dictionary of epidemiology. 3rd Edition. Oxford University Press, New York, Oxford, Toronto, 1995
41. Liu S, Semenciw R, Waters C et al.: Clues to the aetiological heterogeneity of testicular seminomas and non-seminomas: time trends and age-period-cohort effects. *Int J Epidemiol*, 29 (2000) 826-831
42. McGlynn KA: Environmental and host factors in testicular germ cell tumors. *Cancer Invest* 19 (2001) 842-853
43. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ et al.: Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Cancer*, 97 (2003) 63-70
44. Møller H: Clues to the aetiology of testicular germ cell tumours from descriptive epidemiology. *Eur Urol*, 23 (1993) 8-15
45. Møller H, Skakkebaek NE: Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control*, 8 (1997) 904-912
46. Møller H, Skakkebaek NE: Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *BMJ*, 318 (1999) 559-562
47. Mostofi FK, Sobin LH: Histological typing of testis tumours. International histological classifications of tumours. WHO, Genf, 1977
48. NCI (<http://seer.cancer.gov/stdpopulations/stdpop.19ages.html>), National Cancer Institute, Bethesda, 2007

49. Østerlind A: Diverging trends in incidence and mortality of testicular cancer in Denmark, 1943-82. *Br J Cancer*, 53 (1986) 501-505
50. Østerlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N et al.: Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst*, 83 (1991) 1391-1395
51. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. (ed.): *Cancer in five continents Vol. VII*. IARC Press, Lyon, 1997
52. Parkin DM, Shanmugaratnam K, Sobin L et al.: *Histological Groups for comparative studies*. IARC Technical Report No. 31. Lyon, 1998
53. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al.: *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin*, 55 (2005) 74-108
54. Paulozzi LJ: International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect*, 107 (1999) 297-302
55. Pettersson A, Kaijser M, Richiardi L et al.: Women smoking and testicular cancer: one epidemic causing another? *Int J Cancer*, 109 (2004) 941-944
56. Pettersson A, Akre O, Richiardi L et al.: Maternal smoking and the epidemic of testicular cancer: a nested case-control study. *Int J Cancer*, 120 (2007) 2044-2046
57. Prener A, Hsieh CC, Engholm G et al.: Birth order and risk of testicular cancer. *Cancer Causes Control*, 3 (1992) 265-272
58. Power DA, Brown RSD, Brock CS et al.: Trends in testicular carcinoma in England and Wales, 1971-99. *BJU Int*, 87 (2001) 361-365

59. Powles T, Bower M, Daugaard G et al.: Multicenter study of human immunodeficiency virus-related germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 21 (2003) 1922-1927
60. Pugh RCB: *Pathology of the testis*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh (usw.), 1976
61. Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ et al.: International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer*, 115 (2005) 822-827
62. Richiardi L, Akre O, Lambe M et al.: Birth order, sibship size, and risk for germ-cell testicular cancer. *Epidemiology*, 15 (2004a) 323-329
63. Richiardi L, Bellocco R, Adami HO et al.: Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13 (2004b) 2157-2166
64. Sabroe S, Olsen J: Perinatal correlates of specific histological types of testicular cancer in patients below 35 years of age: a case-cohort study based on midwives' records in Denmark. *Int J Cancer*, 78 (1998) 140-143
65. Sarma AV, McLaughlin JC, Schottenfeld D: Testicular cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds.): *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd Edition. Oxford University Press, New York, Oxford, Toronto, 2006, pp. 1151-1165
66. SAS Institute: *SAS for Windows*, version 9.1. Cary, NC, SAS Institute, 2002
67. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al.: European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol*, 15 (2004) 1377-1399
68. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 16 (2001) 972-978

69. Stang A, Ahrens W, Broman K et al.: Undescended testis and the risk of testicular cancer: importance of source and classification of exposure information. *Int J Epidemiol*, 30 (2001) 1050-1056
70. Stang A, Jöckel KH: Etiologic conclusions from similar birth cohort effect. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15 (2006)
71. Stang A, Ahrens W, Baumgardt-Elms C et al.: Adolescent milk fat and galactose consumption and testicular germ cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15 (2006) 2189-2195
72. Statistical Research and Applications Branch: Joinpoint regression program, version 3.0. Statistical Research and Application Branch, National Cancer Institute, 2005
73. Stone JM, Cruickshank DG, Sandeman TF et al.: Trebling of the incidence of testicular cancer in Victoria, Australia (1950-1985). *Cancer*, 68 (1991) 211-219
74. Swerdlow AJ, Hutley SRA, Smith PG: Prenatal and familial association of testicular cancer. *Br J Cancer*, 55 (1987) 571-577
75. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA et al.: Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet*, 350 (1997) 1723-1728
76. Thyrian JR, Hannover W, Röske K et al.: Rauchen vor, während und nach der Geburt: längsschnittliche Daten einer Bevölkerungsstichprobe. *Geburtsh Frauenheilk*, 65 (2005) 687-689
77. Thonneau PF, Candia P, Mieusset R: Cryptorchidism: incidence, risk factors, and potential role of environment; an update. *J Androl*, 24 (2003) 155-162

78. Toppari J, Kavela M, Virtanen HE: Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update*, 7 (2001) 282-286
79. UK Testicular Cancer Study Group: Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *BMJ*, 308 (1994) 1393-1399
80. Ulbright TM: Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*, 18 (2006) S61-S79
81. Von Hochstetter AR, Hedinger CE: The differential diagnosis of testicular germ cell tumors in theory and practice. *Virchows Arch (Pathol Anat)*, 396 (1982) 247-277
82. Walsh TJ, Grady RW, Porter MP et al.: Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: Seer program experience 1973 to 2000. *Urology*, 68 (2006) 402-405
83. Weir HK, Kreiger N, Marrett LD: Age at puberty and risk of testicular germ cell cancer (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control*, 9 (1998) 253-258
84. Weir HK, Marrett LD, Kreiger N et al.: Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *Int J Cancer*, 87 (2000) 438-443
85. Weir HK, Marrett LD, Moravan V: Trends in the incidence of testicular germ cell cancer in Ontario by histologic subgroup, 1964-1996. *Can Med Assn J*, 160 (1999) 201-205
86. Wittekind C, Loy V: Pathologie und pathomorphologische Diagnostik von Keimzelltumoren des Hodens. *Pathologe*, 22 (2001) 316-325

7. Thesen

1. Erstmalig wurden bevölkerungsbezogene Inzidenzraten (Europabevölkerung als Altersstandard) für spezifische Hodentumorentitäten präzise geschätzt: Embryonalkarzinom (1.2 pro 100,000), malignes Teratom (1.6 pro 100,000), Chorionkarzinom (0.2 pro 100,000) und primär-extranodales Hodenlymphom (0.1 pro 100,000).
2. Weltweit wird für den primär-malignen Hodentumor ein Inzidenzanstieg beobachtet. Neben Dänemark und Norwegen weist Deutschland mit aktuell 8.7 pro 100,000 (Europabevölkerung als Altersstandard) die höchste Gesamtinzidenz auf.
3. Die Ätiologie ist weitestgehend ungeklärt. Als einzig etablierte Risikofaktoren gelten der Kryptorchismus, die familiäre Prädisposition und der kontralaterale Hodentumor. Es gibt Anhaltspunkte, dass Unterschiede in der Ätiologie von Seminom und Nichtseminom vorkommen.
4. Das Ziel dieser Arbeit ist, anhand von 20,520 erfassten Hodenkrebserkrankungen in zehn bevölkerungsbezogenen Krebsregistern insbesondere Unterschiede zwischen seminomatösen und nichtseminomatösen Hodenkrebserkrankungen herauszuarbeiten.
5. Das Seminom zeigt einen monotonen Inzidenzanstieg in den Daten des Gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen für den Beobachtungszeitraum 1961-2003 und des Epidemiologischen Krebsregisters Saarland für den Beobachtungszeitraum 1970-2004. Ein ähnlicher Anstieg der Raten wird zunächst auch für das Nichtseminom beobachtet. Doch seit Beginn der 1990er Jahre zeichnet sich für dessen Raten ein Plateau ab.
6. Die Mortalität der Hodenkrebserkrankungen ist seit Mitte der 1970er Jahre in den Alten Bundesländern und seit Mitte der 1980er Jahre in den Neuen Bundesländern deutlich gesunken.
7. Die geburtskohortenspezifischen Inzidenzraten seminomatöser und nichtseminomatöser Keimzelltumoren legen nahe, dass der Inzidenzanstieg der Hodenkrebserkrankung einem Kohorteneffekt zugeschrieben werden kann.

8. Keimzelltumoren weisen eine typische Altersverteilung auf. Seminome konzentrieren sich hauptsächlich unter den 30-44jährigen und die Nichtseminome unter den 20-34jährigen. Ebenso treten im Kindesalter (0-14jährige) fast ausschließlich nichtseminomatöse Hodenkreberkrankungen auf. Im Alter der 60jährigen und älter verzeichnen unter den primär-malignen Hodentumoren die unspezifischen und sonstig spezifischen Tumoren sowie die primär-extranodalen Hodenlymphome eine deutliche Zunahme der altersspezifischen Raten.
9. Die Unterschiede im Inzidenztrend und der Alterscharakteristik seminomatöser und nichtseminomatöser Keimzelltumoren lassen annehmen, dass Unterschiede in deren Ätiologie bestehen.

Lebenslauf

Name Carsten Rusner, geb. Behnke

Geburtsdatum/-ort 18.10.1982 in Halle(Saale)

1989-1995 Grund- und Sekundarschule

1995-2002 Elisabeth-Gymnasium Halle(Saale) – Staatlich anerkanntes
Gymnasium für Mädchen und Jungen unter Trägerschaft der
Edith-Stein-Schulstiftung des Bistums Magdeburg

seit 2002 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

Halle(Saale), 16.07.2007

Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässig Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich erkläre, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Halle(Saale), 16.07.2007

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und der stets umfangreichen persönlichen Unterstützung bei der Bearbeitung der Aufgabenstellungen gilt Herrn Prof. Andreas Stang mein besonderer Dank.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der beteiligten Krebsregister, deren einzelne Beiträge erst die Vielfalt von Beobachtungen zuließen. Besonders danke ich Frau Christa Stegmaier, Frau Brigitte Streller und Frau Dr. Bettina Eisinger, die stets zügig auf die teilweise sehr speziellen Gesuche eingingen.

Herr Janko Leddin und Herr Dr. Oliver Kuß gaben wertvolle Hinweise in der SAS-Programmierung.

Insbesondere danke ich ganz herzlich meinen Eltern, die mir mit ihrer Unterstützung ein sorgenfreies Studieren ermöglichten.