

## **Hodentumoren im Kanton Graubünden Eine Beobachtung über 15 Jahre**

### **Einleitung**

Hodenkrebs ist eine seltene Erkrankung. Trotz einer allgemeinen sehr niedrigen Inzidenz (Anzahl Neu-Erkrankungen innerhalb einer Zeitspanne bei einer beobachteten Bevölkerungsgruppe), entspricht der Hodenkrebs einem der häufigsten bösartigen Tumoren des jungen Mannes. Seit der Mitte des 20. Jahrhunderts ist ein Anstieg dieser Erkrankung in nahezu allen westlichen Ländern festzustellen, ohne dass die Aetiologie (die Krankheitsursache im weiteren Sinne), resp. die auslösenden Ursachen klar einzugrenzen wären.

Die Mehrzahl der Hodentumoren entstehen aus den Keimzellen; mehr als die Hälfte der Tumoren bestehen aus zwei oder mehr Anteilen - entsprechen sogenannten Mischtumoren und werden je nach ihrem mikroskopischen Bild bezeichnet als: Seminome, Dottersack-Tumore, Embryonales Karzinom, Polyembryom, Choriokarzinom oder Teratomen. Nomenklatur und Bezeichnung der Subtypen ergibt sich aus den jeweiligen spezifischen Wachstumsmuster dieses Krebses, das sich in charakteristischen mikroskopischen Befunden niederschlägt (siehe Abb. 1 und Abb. 2)

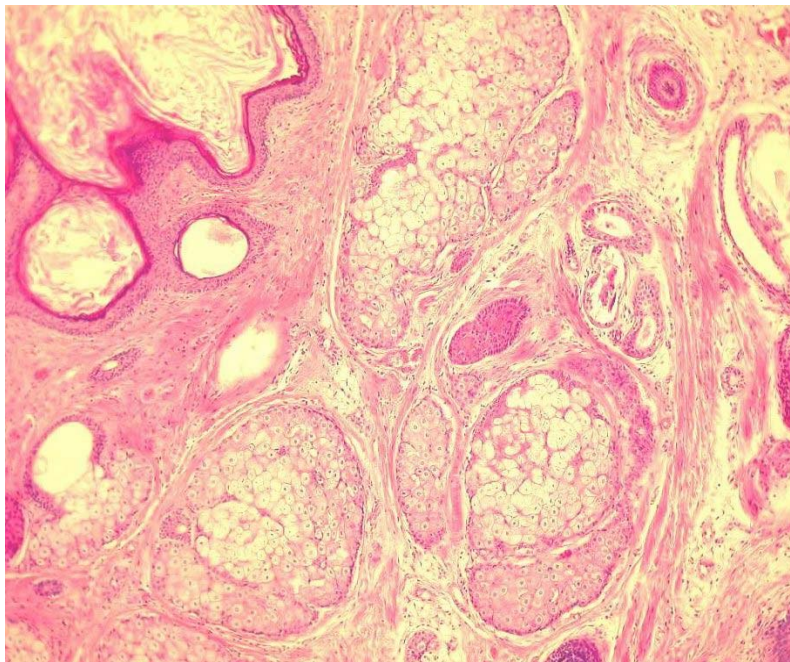


Abb. 1: Mikroskopisches Bild eines Teratomes (der Tumor zeigt Haut, Talgdrüsen und Bindegewebe)

Ein besonderer Stellenwert ergibt sich aus der Metastasierung (Entwicklung von Tochtergeschwülsten). Jeder Zelltyp des Primärtumors ist in der Lage Metastasen zu setzen. So zeigt der unbehandelte Hodenkrebs eine identische Histologie am Primärsitz und auch in den Metastasen. Jeder Zelltyp ist fähig - unabhängig auch von seinem mikroskopisch gutartigen Aspekt - in Gefässe einzubrechen

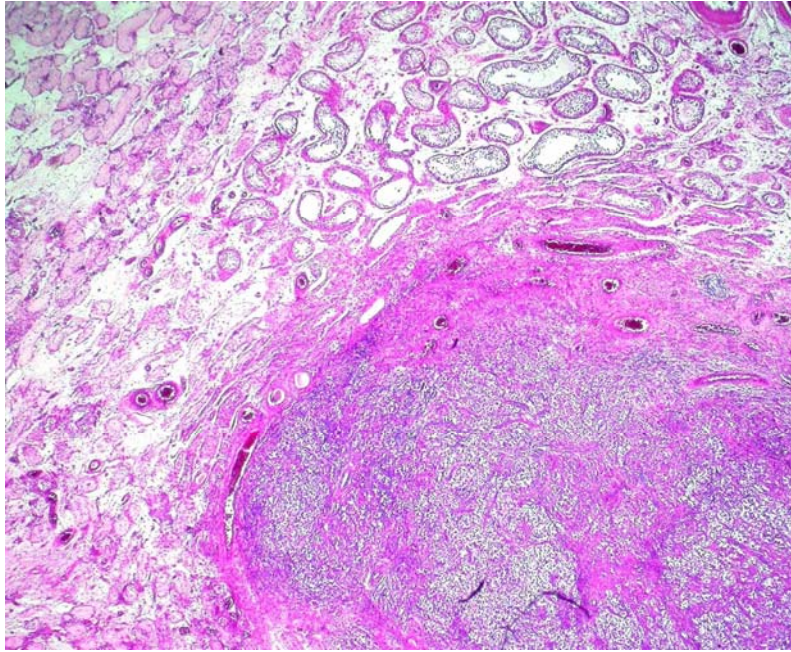


Abb 2: Mikroskopisches Bild eines Seminomes (der bösartige Tumor ist unten rechts entwickelt; links und oben vernarbtes Hodengewebe, das vom Tumor abgedrängt wird)

Das Wachstumsmuster der Hodentumoren bestimmt auch das therapeutische Vorgehen. Neben Chemotherapien ist insbesondere für das sogenannte Teratom die Chirurgie die Therapie der Wahl. Spezialuntersuchungen wie der Einsatz von immunhistochemischen Markern (Alpha-Fetoprotein, Choriogonadotropin, beta-HCG; Eiweisse, die an der Krebszelle färbereich sichtbar gemacht werden können) am Primärtumor lassen sich auch im Blutserum bestimmen und helfen den Therapieverlauf, resp. -erfolg zu beobachten; Rezidive (ein Wiederauftreten der Erkrankung im Intervall nach einer Behandlung) können so früh festgestellt und die Therapie entsprechend angepasst werden.

In 10% allerdings unterscheidet sich die Metastase vom Primärtumor. Bei sehr grossen Hodentumoren kann aufgrund methodologischer Probleme ein kleiner sekundärer Tumorannteil übersehen werden, und wird so erst in der Metastase manifest. Mitunter zeigen die Hodentumoren eine spontane Rückbildung, so dass im Hoden nurmehr eine Narbe nachweisbar bleibt. Erst die Untersuchung der Metastase lässt dann die Diagnose Hodenkrebs stellen.

Die meisten Keimzelltumore werden bei Patienten zwischen 20 und 50 Jahre diagnostiziert. Einzelne Subtypen - wie das Seminom - sind vor der Pubertät extrem selten.

## **Epidemiologie**

Die Inzidenz der testikulären Keimzelltumoren (primäre Hodentumore) zeigt eine auffallende geographische Häufung. Die höchsten Inzidenzraten (zwischen 8 - 10 pro 100'000 Welt-Standardpopulation) werden aus Dänemark, Deutschland, Norwegen, Ungarn und der Schweiz - speziell auch Graubünden berichtet (Tabelle 1). In afrikanischen Ländern wird eine jährliche Inzidenz von unter 2 pro 100'000 berichtet. Interessant ist die Inzidenzrate 10.3 für den Kanton Graubünden alleine, wie im Report der IARC "Cancer Incidence in five Continents Vol. VII" 1989 bis 1992 festgehalten und dem direkten Vergleich der Inzidenzrate 1993 - 1997 für die Kantone Graubünden und Glarus zusammen (IARC, Vol. VIII). Die rohen Zahlen aus dem Krebsregister lassen diese Korrektur nach unten innerhalb der zweiten

Periode (1993 bis 1997) durch die deutlich geringere Inzidenz, bzw. registrierten Krebsfälle aus dem Kanton Glarus nachvollziehen. Umsomehr wird die hohe Inzidenz im Kanton Graubünden offensichtlich (vgl. Abb.1).

**Tabelle 1:** Altersbereinigte jährliche Inzidenz pro 100'000

Land	Inzidenz
<b>Schweiz, Graubünden</b>	<b>10.3</b> (Vol. VII)
Dänemark	9.2
<b>Schweiz, Graubünden/Glarus</b>	<b>8.2</b> (Vol. VIII)
Norwegen	8.0
Tschechien	5.2
Holland	4.0
Hong Kong	1.3
Shanghai	0.7
Uganda	0.7
Australien, Capital Territory	3.5
Neuseeland, Maori	7.1
Neuseeland, non-Maori	5.3

IARC, Cancer Incidence in five Continents, Vol VII.

**Tabelle 2:** Altersbereinigte jährliche Inzidenz pro 100'000

Land	Inzidenz
Schweiz, Zürich	10.1 (8.9 Vol. VII)
Schweiz, Vaud	9.6 (9.3)
Schweiz, St. Gallen/Appenzell	9.5 (10.1)
Schweiz, Basel	8.4 (8.8)
<b>Schweiz, Graubünden/Glarus</b>	<b>8.2</b>
Schweiz, Wallis	7.4 (7.3)
Schweiz, Tessin	6.9
Schweiz, Genf	6.5 (7.4)
Schweiz, Neuenburg	6.5 (9.0)

IARC, Cancer Incidence in five Continents, Vol VIII.

Wenn auch einzelne Kantone nahezu stagnierende Inzidenzzahlen ausweisen, ist gesamtschweizerisch eine steigende Tendenz festzustellen. Die altersbereinigte Inzidenzrate 1993 bis 1997 führt wohl durch die niedrige Rate aus dem Jahre 1997 zu einer optimistisch anmutenden Entwicklung, die in ihrem Verlauf kritisch zu beobachten sein wird. Ein Vergleich mit

der Periode 1998 bis 2002 drängt sich nach der entsprechenden Publikation der IARC International Agency für Research on Cancer (Vol IX) auf.

Die niedrige Inzidenz für das Jahr 1997 (Abb. 3) lässt sich aufgrund epidemiologischer Bewegungen nicht erklären. Vielmehr dürfte hier ein sog. "under reporting" vorliegen. Ein solches under reporting wird oft durch einen kompensatorischen Ueberhang in den Folgejahren kompensiert - zumindest teilweise scheint dies auch vorzuliegen. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist dies aber sehr zurückhalten zu werten. Zumal auch eine relativ konstante Inzidenz über das beobachtete Zeitintervall zu erkennen ist. Der kleine Stichprobenumfang schränkt die Aussagen zudem - aus epidemiologischer Sicht - teilweise ein. Im gesamtschweizerischen Vergleich sind die Tendenzen aber interessant und belegen doch einen "Hot spot" im Kanton Graubünden.

Zwischen 1989 und 2005 (2004 und 2005 noch nicht definitiv validiert) sind im Kanton Graubünden 157 primäre Hodentumore registriert worden, im Kanton Glarus zwischen 1992 und 2005 deren 21 (Graubünden 1992 bis 2005: 134 bösartige Hodentumore). Die Diagnose eines Seminomes wurde signifikant häufiger gestellt (95) als andere primäre Keimzelltumore (embryonales Karzinom 29, Teratome 29). Gemäss nationalen Codierichtlinien wurde bei Mischtumoren - etliche Hodentumore liegen als sog. Mischtumoren, mit Anteilen aus Seminomen und anderen Wachstumsformen wie z. B. Teratome oder Embryonalkarzinome vor - jeweils der bösartigere Anteil in den Files des Registers registriert.

Aufgrund der Gesamtbevölkerungszahl würde grob für Glarus eine um 4fach geringere Anzahl an Hodentumoren zu erwarten sein. Das Verhältniss liegt allerdings bei 134/21 (Jahre 1992 bis 2005) somit bei ca. 6,4. Dieser direkte (nicht statistische) Vergleich passt gut zu den standardisierten und auf eine Durchschnittpopulation von 100'000 altersbereinigt hochgerechnete Inzidenz in den Publikationen der IARC (vgl. Tabelle 1 und 2).

## **Aetiologie**

Die Suche nach möglichen Risikofaktoren, welche eine Entwicklung von bösartigen Keimzelltumoren der Hoden begünstigen, wird von der Annahme geleitet, dass die Krankheitsentstehung bereits während der Schwangerschaft im Mutterleib initiiert wird. So können angeborene Fehlbildungen der Genitalorgane zu einem deutlich erhöhten Risiko führen. Ein Kryptorchismus (nicht deszendierter Hoden, d.h. Leisten- oder Bauchhöhlenlage des Hodens) erhöht das Risiko um das 3 -5 fache (5 - 10x, in Abhängigkeit der Länder in welchen die Studien durchgeführt wurden). Auch eine Mangelentwicklung des Kindes im Mutterleib kann - zumindest gemäss einigen Untersuchungen - zu einem erhöhten Risiko führen.

Frühgeburlichkeit ist anhand einiger Studien als Risikofaktor identifiziert worden, und wird mit einer Beeinflussung durch mütterliche Hormone (Oestrogene) in Verbindung gebracht. Offenbar sind diese Hormone bei der ersten Schwangerschaft höher, als bei nachfolgenden Schwangerschaften; so konnten Familienstudien auch zeigen, dass Erstgeborene oft häufiger Hodenkrebs entwickelten als die später geborenen Söhne. Eine Hormonabhängigkeit scheint auch durch die Tatsache zu belegen zu sein, dass Knaben mit spätem Eintritt in die Pubertät ein geringeres Risiko tragen, Keimzelltumoren zu entwickeln (bis 50% weniger häufig).

Empirische Daten zur Verifizierung der propagierten Hormonabhängigkeit sind nicht vollumfänglich schlüssig. Umwelteinflüsse durch Anti-Androgene Substanzen (den männlichen Hormone entgegenwirkend) werden weiter diskutiert.

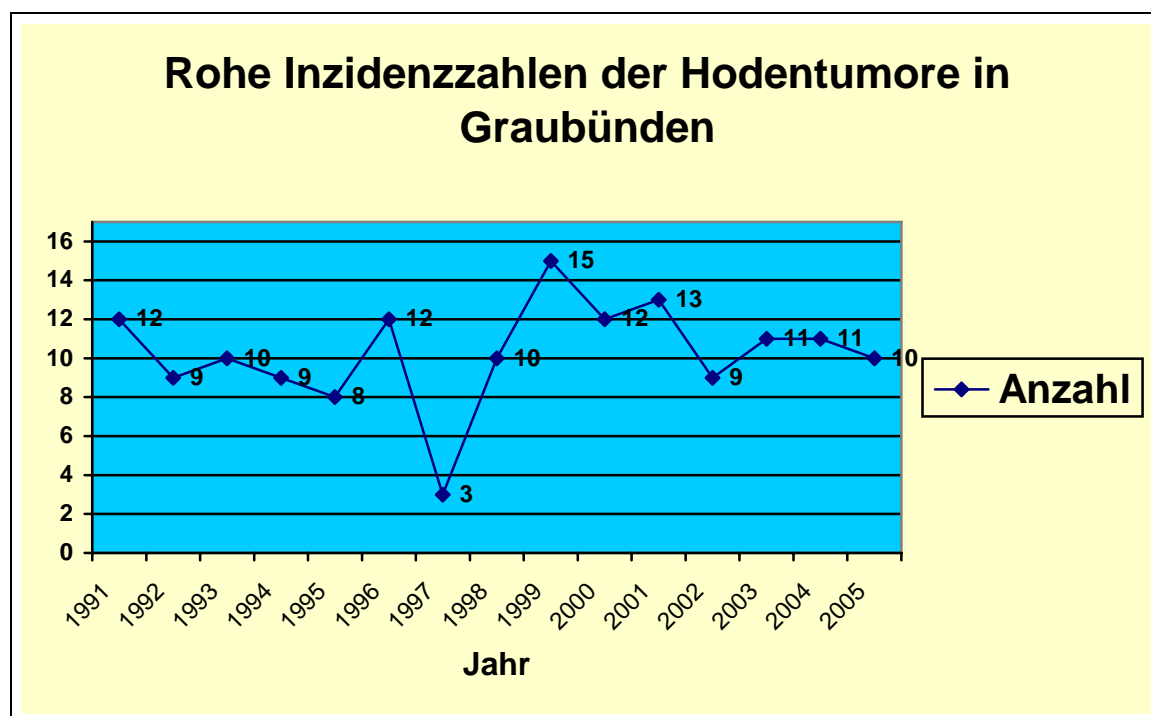


Abb. 3: Inzidenzzahlen der bösartigen Keimzelltumore im Kanton Graubünden; rohe Anzahl, nicht standardisiert und altersbereinigt (2004 und 2005 nicht vollständig validiert, vereinzelte Nachmeldungen evtl. noch zu erwarten)

Andererseits erlangen Annahmen, dass ernährungsbedingte Faktoren die Krebsentstehung begünstigen können, wieder vermehrt Beachtung. Hormonrückstände in Milch- oder Fleischprodukten wurden vermehrt in den Nachkriegsjahren, insbesondere den letzten beiden Jahrzehnten, nachgewiesen, und liessen sich (bedingt) als Erklärung der zunehmenden Inzidenz der Hodentumoren heranziehen. Abschliessende prospektive Studien sind noch zu fordern.

Aeussere Einflussfaktoren wie Umweltbelastungen sind bezüglich Krebsentstehung schwierig zuzuordnen. Hoher sozio-ökonomischer Status und mangelnde körperliche Betätigung wird bei einer Mehrzahl der Patienten beobachtet.

Die oft zitierte Temperaturabhängigkeit (erhöhte Temperatur der Hoden, durch Kleidung oder warme Bäder begünstige die Krebsentstehung) konnte nicht vorbehaltlos bestätigt werden; entsprechende Studien liefern unterschiedliche Resultate.

Vermehrt wird derzeit nach Chromosomalen Dysbalancen (Veränderungen der Chromosomen, resp. der Erbsubstanz) gesucht, die eine Entwicklung von Keimzelltumoren begünstigen. Bislang sind Veränderungen auf 13 verschiedenen Chromosomen festgestellt worden. Zudem wird intensiv nach sog. Suppressor-Genen (Proteine, die eine Tumorentwicklung begünstigen können) und Zellzyklusanomalien (Auffälligkeiten bei der Zellteilung) gesucht.

## **Symptome**

Hodenkrebs verursacht keine spezifischen Symptome. Meist wird nur eine Schwellung eines Hodens verspürt, oder allenfalls ziehende Schmerzen in der Leiste. Klinisch können die Symptome sehr ähnlich einer Nebenhodenentzündung sein. Eine Ultraschalluntersuchung bei unspezifischen Symptomen und mutmasslichem Grössenunterschied der Hoden ist angezeigt.

## **Prävention und Behandlung**

Monatliche Selbstuntersuchung kann zu einer frühzeitigen Feststellung einer Hodenschwellung führen, die entsprechend abgeklärt, die Diagnose sichern und Therapiemassnahmen einleiten lassen kann. Die Motivation zur Selbstuntersuchung ist insbesondere bei sexuell (noch) nicht aktiven jungen Männern zu fördern, aber auch gilt es die Berührungängste mit dem Urologen oder dem Hausarzt zu mindern.

Chirurgische Massnahmen können zusammen mit einer Strahlen- und Chemotherapie die 5-Jahresüberlebensrate deutlich verlängern; sie liegt mittlerweile bei über 90%. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass metastasierende Hodentumore (d.h. wenn bereits Tochtergeschwülste entwickelt sind) als einzige Form von sog. soliden Tumoren durch die Operation und eine nachfolgende Chemotherapie in bis 90% der Fälle geheilt werden können.

## **Literatur**

Garner MJ et al: "Epidemiology of testicular cancer: an overview; Int J Cancer, UICC, 2005;116:331-339.

Parkin DM et al: Cancer incidence in five Continents Vol VII and VIII. Lyon, IARC scientific publications.

Moller H et al: Testicular cancer and cryptorchism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. Cancer Causes Control 1997;8:904-912.

Coupland CAC et al: Maternal risk factors for testicular cancer: a population-based case-control study (UK). Cancer Causes Control 2004;15:277-283.

Coupland CAC et al: Risk factors for testicular germ cell tumors by histological tumour type. UK Testicular Cancer Study Group. Br J Cancer 1999;80:1859-1863.

Swerdlow AJ et al: Testis Cancer: post-natal hormonal factors, sexual behaviour and fertility. Int J Cancer 1989;43:549-553.

WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics, IARC Press, Lyon, 2004.

## **Glossar**

**Aetiologie:** Ursache, Wissenschaft zur Untersuchung von Krankheitsursachen

**Epidemiologie:** Studium von Verteilung und Ursachen von gesundheitsbezogenen Zuständen oder gesundheitsbezogenen Ereignissen innerhalb einer umschriebenen Bevölkerungsgruppe.

**Inzidenz:** Anzahl von Erkrankungen oder erkrankten Personen während einer Periode innerhalb einer bestimmten umschriebenen Bevölkerungsgruppe.

**Mortalität:** Todesrate; Anzahl der Todesfälle bezogen auf die Anzahl der Personen, mit einem best. Risiko innerhalb einer untersuchten Zeitspanne zu sterben.

## **Anhang**

Tabellen und Graphiken zur Inzidenz und Mortalität des Hodenkrebses 1989 bis 2003 in Graubünden und Glarus sind auf den folgenden Seiten aus einer statistischen Auswertung der VSKR (Vereinigung der schweizerischen Krebsregister) mit entsprechender Hochrechnung auf eine Europäische Standardbevölkerung sowie entsprechenden Angaben zur durchschnittlichen Bevölkerung mit aktueller Altersverteilung (Evaluation der VSKR, P. Pury, J.M. Lutz, unter Mitarbeit des Registers GR/GL) als separates PDF-File angehängt.