

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE GmbH

Direktor Prof. Dr. med. Markus Graefen

Untersuchungen zur Hypothese der saisonalen Inzidenz- Schwankungen von testikulären Keimzelltumoren

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marvin Kießling
aus Münster

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.04.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Frank Sommer

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Hendrik Isbarn

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese	Seite 4
2. Einleitung	Seite 5-7
3. Material und Methoden	
3.1. Patientenauswahl und Datenerhebung	Seite 8-9
3.2. Statistische Datenauswertung	Seite 10-11
4. Ergebnisse	Seite 12-20
5. Diskussion	Seite 21-24
6. Zusammenfassung	Seite 25
7. Abkürzungsverzeichnis	Seite 26
8. Literaturverzeichnis	Seite 27-31
9. Danksagung	Seite 32
10. Lebenslauf	Seite 33
11. Eidesstattliche Erklärung	Seite 34

1 Arbeitshypothese

In der epidemiologisch-onkologischen Literatur gibt es zahlreiche Berichte und Studien über saisonale Schwankungen bei der Inzidenz verschiedener Tumorentitäten. Einige dieser Unterschiede weisen interessante zeitliche Muster auf, die entweder biologische Phänomene oder administrative Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit der Entdeckung und Registrierung von Tumoren widerspiegeln. Motivation für die vorliegende Arbeit war eine aktuelle Studie aus Österreich, in der über eine signifikante saisonale Variation der Inzidenzraten von Hodenkrebs berichtet wurde. Aufgrund der Häufung von Fällen in den Herbst- und Wintermonaten vermuteten die Autoren, dass der saisonale Zusammenhang mit den bekannten jahreszeitlichen Veränderungen des Vitamin-D3-Serumspiegels zusammenhängen könnte (Tulchiner *et al*, 2021). Das Ziel der vorliegenden Studie war es daher, durch Nachweis einer saisonalen Schwankung der Hodenkrebs-Inzidenz, Hinweise zum Verständnis der Pathogenese zu generieren sowie zum Verständnis epidemiologischer Besonderheiten beizutragen. Zu diesem Zweck wurden die monatlichen Inzidenzraten von Hodenkrebs in Deutschland anhand einer großen bevölkerungsbasierten Patientenstichprobe von 39.088 Patienten, die in den Jahren 2009-2019 diagnostiziert wurden, analysiert.

Die primäre Arbeitshypothese ist, dass die Inzidenzraten für Hodenkrebs in den Herbst- und Wintermonaten höher sind als in den Sommermonaten.

Darüber hinaus sollen die folgenden zwei bereits beschriebenen epidemiologischen Konstellationen beim Hodentumor bestätigt werden:

Die histologische Gruppe der Seminome weist eine deutlich höhere Inzidenz auf als die der Nichtseminome.

Die Inzidenz ist altersabhängig mit höheren Raten in der Altersgruppe der 15-39-jährigen Männer im Vergleich zur Altersgruppe der 40-69 Jahre alten Männer.

2 Einleitung

In der Häufigkeitsstatistik des Robert Koch Institutes der Krebserkrankungen in Deutschland liegt der Hodentumor an 11. Stelle (Robert Koch Institut, 2021). Etwas mehr als 4000 neue Fälle werden jährlich in Deutschland diagnostiziert. Damit gehört dieser Krebs zu den eher seltenen malignen Erkrankungen. Die Besonderheit dieses Tumors liegt darin, dass er aber in der Gruppe der 20 bis 40-jährigen Männer die häufigste Krebserkrankung ist (Bertz *et al*, 2017). Eine weitere Besonderheit ist die außergewöhnlich gute Prognose, denn mehr als 90% aller Hodenkrebsfälle können heute definitiv geheilt werden (Cheng *et al*, 2018). Bei kaum einem anderen malignen Tumor besteht daher eine so große Diskrepanz zwischen der Inzidenz und der Mortalität der Erkrankung.

Aufgrund der guten Heilbarkeit fokussiert die klinische Forschung beim Hodenkrebs heute vorwiegend auf die Reduktion der Therapie-assoziierten Toxizität durch Modifikation der in Leitlinien festgelegten Standardtherapien sowie auf Verbesserungen der Diagnostik einschließlich neuer Methoden zur Bildgebung und der Etablierung neuer Serum-Biomarker.

Histologisch bestehen die Hodentumoren in 90% aus Keimzelltumoren, also aus Tumoren die vom samenbildenden Epithel ausgehen (Berney *et al*, 2022). Die übrigen 10% der Tumoren werden als nichtgerminale Tumoren zusammengefasst. In dieser letztgenannten Gruppe werden die überwiegend benignen Keimstrangstroma-Tumoren, wie etwa Leydigzelltumoren und Sertolizelltumoren sowie die malignen Lymphome und Sekundärtumoren zusammengefasst (Walz, 1997).

Die Ätiologie der Keimzelltumoren ist weitestgehend unbekannt. Das Lebenszeitrisko eines in Deutschland geborenen Mannes an Hodenkrebs zu erkranken liegt bei 0,7% (Robert Koch Institut, 2021). Gut gesichert ist die Erkenntnis, dass das Vorliegen eines Maleszensus testis das Risiko zur Entwicklung von testikulären Keimzelltumoren etwa um den Faktor 5 erhöht. Das Vorkommen eines Keimzelltumors bei männlichen Verwandten ersten Grades erhöht das Risiko um den Faktor 4 – 10, und das Auftreten eines einseitigen Hodentumors bedingt beim Erkrankten ein um den Faktor 20 erhöhtes Risiko, auch am zweiten Hoden einen Tumor zu entwickeln (Dieckmann *et al*, 2004).

Chemische Noxen oder arbeitsplatzbedingte Faktoren konnten im Hinblick auf Hodenkrebs als auslösende Faktoren ausgeschlossen werden (McGlynn *et al*, 2009). Bezüglich der formalen Histogenese besteht ein breiter internationaler Konsens darüber, dass Hodentumoren im erwachsenen Alter aus der Keimzellneoplasie in situ (GCNis) hervorgehen. Diese Vorläuferzellen gehen aus primordialen Keimzellen hervor, die während der Embryogenese nicht dem normalen Reifungsprozess embryonaler Keimzellen folgen und in einem Ruhezustand im Hoden verbleiben (Rajpert-De Meyts *et al*, 2016), (Skakkebaek *et al*, 1987). Da diese Zellen im späteren Leben ihre embryonalen Pluripotenzmerkmale behalten, können sie sich nach der Pubertät zu invasiven Keimzellneoplasien entwickeln (Dieckmann *et al*, 1999), (Skakkebaek *et al*, 1987). Während die Grundprinzipien dieser Theorie unbestritten sind, bleiben die Einzelheiten des pathogenetischen Weges weitgehend unbekannt (Hoei-Hansen *et al*, 2005). Da es kein experimentelles Modell für Keimzelltumoren gibt und sich die Hodentumoren von Tieren von denen des Menschen unterscheiden, ist jeder Fortschritt im Verständnis der Pathogenese menschlicher Keimzelltumoren auf systematische Beobachtungsstudien in allen Bereichen der klinischen und präklinischen Medizin angewiesen (Bush *et al*, 2011). Hier stellen insbesondere epidemiologische Studien ein großes Potenzial dar, insbesondere für die Entwicklung von Hypothesen (Moller, 1993).

Kürzlich wurde in einer Studie des Nationalen Österreichischen Krebsregisters ein signifikanter saisonaler Unterschied in der Inzidenz von KZT (Keimzelltumoren) mit Spitzenwerten in den Wintermonaten Oktober bis Dezember und Januar bis März festgestellt (Tulchiner *et al*, 2021). Die Autoren formulierten die Hypothese, dass die saisonalen Schwankungen der Veränderungen der KZT-Inzidenzraten mit den bekannten jahreszeitlichen Schwankungen des Vitamin-D3-Serumspiegel in Zusammenhang stehen könnten. Die Schwankungen des Vitamin D Serumspiegels resultieren aus der UV-Licht-gesteuerten Synthese der aktiven Vitamin-D-Metaboliten in der Haut, die in den „hellen“ Sommermonaten durch verstärkte Sonnenlichteinstrahlung naturgemäß stärker verläuft als in den „dunklen“ Winter- und Herbstmonaten.

Diese Hypothese der österreichischen Autoren erscheint recht attraktiv, da sie - sofern sie in einer größeren Patientenpopulation bestätigt wird - auch einen Hinweis auf

andere epidemiologische Besonderheiten von KZTs wie etwa das Nord-Süd-Gefälle der Inzidenz darstellen könnte (Mikuz, 2014).

Eine saisonale Schwankung der Inzidenz von Keimzelltumoren würde auch mit den kürzlich dokumentierten deutlichen saisonalen Schwankungen der Spermienproduktion übereinstimmen (Santi, 2018); denn wenn es bereits Schwankungen der Aktivität des samenbildenden Gewebes im physiologischen Ablauf gibt, dann wäre eine saisonale Schwankung der Inzidenz von malignen Entartungen dieses Organs ebenso denkbar.

Die vorliegende Studie hatte daher das Ziel, die monatlichen Inzidenzraten der Hodenkrebs-Patienten in Deutschland an einem großen und repräsentativen Kollektiv in einem längeren Zeitraum zu evaluieren und mit statistischen Methoden nach einer etwaigen jahreszeitlichen Häufung zu untersuchen.

3 Patienten und Methoden

3.1. Patientenauswahl und Datenerhebung

In Deutschland gibt es kein zentrales nationales Krebsregister, jedoch sind alle Einrichtungen, die Krebsbehandlungen durchführen, verpflichtet, alle neuen Krebsfälle an die Krebsregister der Bundesländer zu melden. Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), eine Unterabteilung des Robert Koch-Instituts (RKI), Berlin, sammelt routinemäßig Datensätze von allen bevölkerungsbezogenen Landes-Krebsregistern in Deutschland. Nach einer Qualitätskontrolle der eingehenden Datensätze werden die Daten jährlich in einer zentralen nationalen Datenbank zusammengeführt. Die jährlichen für Deutschland hochgerechneten Inzidenzraten aller Krebserkrankungen werden regelmäßig vom Robert Koch Institut veröffentlicht.

Für die Durchführung der vorliegenden Studie wurde am 1.12.2021 ein Antrag an das Robert Koch Institut gestellt, in dem um die Überlassung von anonymen Datensätzen zur monatlichen Inzidenz von Hodenkrebspatienten der letzten zehn Jahre gebeten wurde. Der Antrag wurde am 20.12.2021 positiv beschieden.

Die Ethikkommission der Ärztekammer gab unter der Vorgangsnummer 2022-100828-BO-ff die Zustimmung zur Auswertung.

In einem anonymen Datensatz stellte daraufhin das ZfKD die monatlichen Fallzahlen zur Verfügung von allen neu aufgetretenen Fällen von primärem bösartigem Hodenkrebs (ICD-10) im Alter von 15-69 Jahren, die in den Jahren 2009- 2019 in Deutschland diagnostiziert wurden. Die Datensätze enthielten zusätzlich Angaben zur Histologie des Hodentumors gemäß der ICD-O Klassifikation sowie zum Alter der Patienten.

Da aber nur in den Bundesländern Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Hamburg, Bremen, Nordrhein-Westfalen, Saarland, Hessen, Rheinland-Pfalz, Baden-Württemberg und Bayern jeweils eine geschätzte Vollständigkeit der Registrierung von über 90 % in jedem Jahr des Zeitraums von 2009 bis 2019 vorlag, wurden ausschließlich Daten aus diesen genannten Bundesländern in die Auswertung einbezogen. Die Fallzahlen aus anderen Bundesländern wurden wegen Unvollständigkeit der Registrierungen nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

Die Anzahl der Fälle, die nur durch die Sterbeurkunde (DCO: death certificate only) identifiziert wurden, betrug 2 %. Zusätzlich stellte das Robert Koch Institut die offiziellen deutschen Bevölkerungszahlen für jedes der Kalenderjahre 2009 - 2019 nach Altersgruppen zur Verfügung (Robert Koch Institut, 2019), so dass aus den angegebenen Fallzahlen die Inzidenzen errechnet werden konnten. Da keine monatlichen sondern nur jährliche Bevölkerungszahlen verfügbar waren, wurde für die geplante monatliche Auswertung von Inzidenzraten eine gleichmäßige Verteilung der Bevölkerungszahl über das Jahr angenommen und die angenommenen monatlichen Bevölkerungszahlen wurden kalkuliert durch Teilung der jährlichen Bevölkerungszahl durch zwölf (entsprechend der 12 Monate).

Um etwaige Inzidenzunterschiede zwischen den histologischen Untergruppen der Seminome und der Nichtseminome berechnen zu können, wurden in den Angaben des ZfKD die Seminome mit Codes ICD-O-3: 9061-9063 identifiziert. Nicht-Seminome wurden mit den Codes ICD-O-3: 9065-9085/3 identifiziert. Seltene Untergruppen der Keimzelltumoren, wie Dysgerminome wurden mit dem Code 9060/3 und anderweitig spezifizierte Germinome mit ICD-O-D3: 9064/3 identifiziert.

Die Fälle von Spermatozytischem Tumor wurden in der vorliegenden Auswertung nicht vom klassischen Seminom unterschieden, da diese Entität dem Seminom klinisch sehr ähnlich ist, sehr selten vorkommt (< 1 % aller Seminome) und durch häufige pathohistologische Fehlklassifikationen gekennzeichnet ist (Sharma *et al*, 2015).

3.2. Statistische Datenauswertung

Zunächst wurde die jährliche Inzidenz der Gesamtpopulation von Hodenkrebs für den Beobachtungszeitraum 2009 - 2019 (Fälle/10⁵ Personenjahre [py]) anhand der Fallzahlen und der entsprechenden Bevölkerungszahlen berechnet. Anschließend erfolgte die Kalkulation der monatlichen Inzidenzraten für jedes Jahr, die anschließend nach histologischer Gruppe (Seminom und Nicht-Seminom) und Alter (15-39 Jahre und 40-69 Jahre) stratifiziert wurden.

Jede monatliche Inzidenzrate wurde dann mit ihrer Präzision (engl. „precision“) bewertet, d. h. mit dem Kehrwert ihrer Varianz. Die inverse Varianzgewichtung wurde für die Zusammenführung der monatlichen Inzidenzraten jedes der 11 Jahre verwendet. Die einzelnen monatspezifischen Inzidenzraten wurden über den Beobachtungszeitraum von 11 Jahren Monat für Monat zusammengefasst („gepoolt“), so dass durchschnittliche monatliche Inzidenzraten für den Januar, Februar usw. ermittelt wurden (Sutton *et al*, 2000). Für jede gepoolte Inzidenzrate wurden 95%-Konfidenzintervalle (CIs) berechnet. Die monatlichen Inzidenzraten werden als Fälle pro 10⁵ Personenmonate (pm) angegeben.

Für die grafische Darstellung der gepoolten monatlichen Raten wurde der Durchschnitt der monatlichen Inzidenzen über alle gepoolten monatlichen Raten berechnet, um Abweichungen der einzelnen monatlichen Raten vom Jahresdurchschnitt leicht sichtbar zu machen.

Um das Ausmaß des saisonalen Auftretens von Keimzelltumoren zu beurteilen, wurde ein EDV-basierter Schätzer für die Intensität des saisonalen Auftretens verwendet. Dieser Schätzer basiert auf der Annahme eines einzelnen zyklischen Effekts (harmonisch), der durch eine Sinuskurve annähernd gut beschrieben werden kann (Edwards, 1961), (Brookhart *et al*, 2008). Zur Schätzung des Verhältnisses zwischen Spitzen- und Tiefstwerten wurde das öffentlich zugängliche Arbeitsprogramm EpiSheet verwendet. Das geschätzte Höchst-/Tiefstwertverhältnis wird auch als saisonales relatives Risiko (RR) bezeichnet.

Eine zusätzliche Analyse wurde durchgeführt, indem die Wintermonate (Oktober-März) kumulativ mit den Sommermonaten (April-September) verglichen wurden. Die Inzidenzraten für diese beiden Jahreszeiten wurden nach präzisionsgewichteter

Zusammenführung der monatlichen Raten (Oktober-März und April-September) berechnet. Schließlich wurde das Verhältnis zwischen der Winter- und der Sommerrate ermittelt und die 95 % CIs berechnet.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 30 988 Fälle in die vorliegende Analyse einbezogen, davon 19 936 (64,3 %) Fälle mit Seminom, 10 164 (32,8 %) mit Nicht-Seminom, 17 (0,05 %) mit Dysgerminom, nicht anderweitig spezifiziert, und 871 (2,8 %) mit Germinom, nicht anderweitig spezifiziert. Insgesamt 131 Fälle mit spermatozytärem Tumor (ICD-O-3: 9063/3; früher spermatozytäres Seminom genannt) wurden in die Gruppe der Seminome aufgenommen.

Basierend auf den Bevölkerungszahlen 2009-2019 betrug die Gesamtinzidenzrate während des gesamten Beobachtungszeitraums $12,02/10^5\text{py}$. Die Inzidenzraten in den histologischen Untergruppen und in den Alterskategorien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1:**Jährliche Gesamtinzidenzraten von Hodenkrebs in Deutschland, 2009-2019**

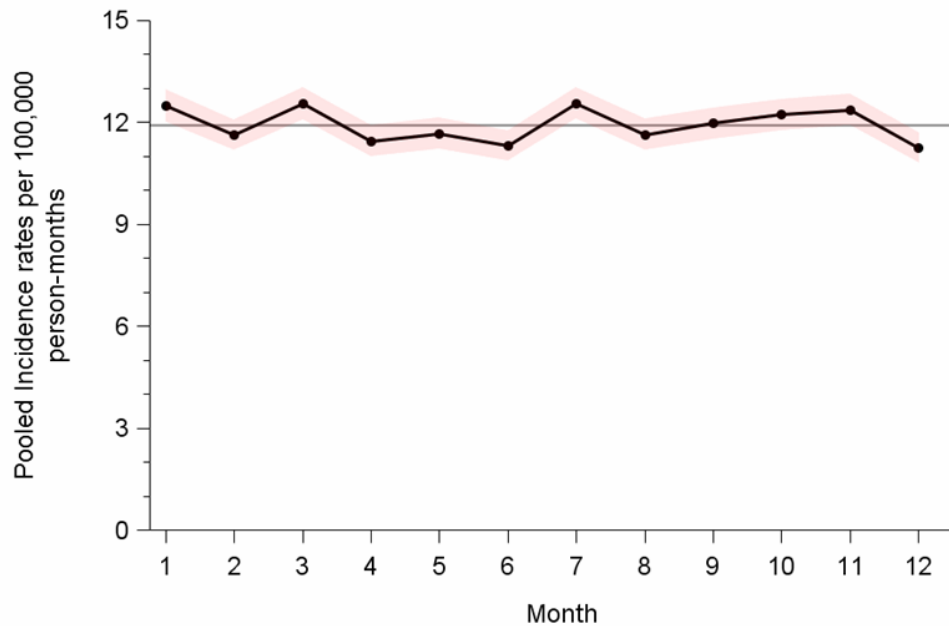
Entität	Alterskategorien	Fallzahl	Inzidenz	SE	95% CI
	(Jahre)	(n)	(10⁵ py)		
C62, alle Fälle	15-69	30 988	12,02	0,07	11,88-12,15
Seminom	15-69	19 936	7,73	0,05	7,62-7,84
Nichtseminom	15-69	10 164	3,94	0,04	3,86-4,02
C62, alle Fälle	15-39	17 533	16,05	0,12	15,81-16,29
Seminom	15-39	9 262	8,48	0,09	8,31-8,65
Nichtseminom	15-39	7 701	7,05	0,08	6,89-7,21
C62, alle Fälle	40-69	13 455	9,05	0,08	8,90-9,21
Seminom	40-69	10 674	7,18	0,07	7,04-7,32
Nichtseminom	40-69	2 463	1,66	0,03	1,59-1,72

SE Standardabweichung (standard error); py Personen-Jahre (person-years)

Die mittlere monatliche Inzidenzrate über alle präzisionsgewichteten monatlichen Inzidenzraten für die gesamte KZT-Population im Zeitraum 2009- 2019 betrug 11,93/10⁵ pm. Die monatlichen Inzidenzraten wiesen im Jahresverlauf kaum Schwankungen auf (Abbildung 1).

Abbildung 1:

Präzisionsgewichtete monatspezifische Raten von Hodenkrebs bei Männern im Alter von 15-69 Jahren, Deutschland, 2009 – 2019



Die horizontale Linie zeigt den Mittelwert der Monate 1-12 an; die schraffierten Bereiche geben die 95%-Konfidenzintervalle an

Eine Stratifizierung nach Histologie (Tabelle 2) ergab eine monatliche Gesamtinzidenz von $7,65/10^5$ pm für Seminome und $3,93/10^5$ pm für Nicht-Seminome. Das saisonale RR betrug 1,022 (95% CI 1,000 - 1,054). Die Abbildungen 2a und 2b zeigen, dass die monatlichen Inzidenzraten in beiden histologischen Gruppen kaum Schwankungen im Jahresverlauf aufweisen.

Abbildung 2 a, b:

Präzisionsgewichtete monatspezifische Raten von Keimzelltumor- Patienten in Deutschland, 2009-2019, stratifiziert nach Histologie

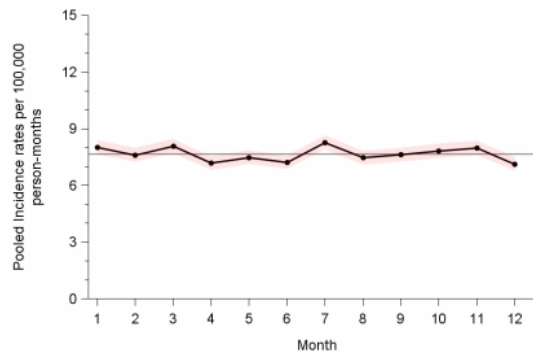


Fig. 2a: Seminoma

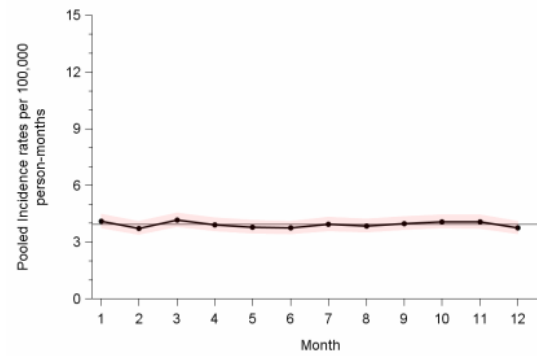


Fig. 2b: Nonseminoma

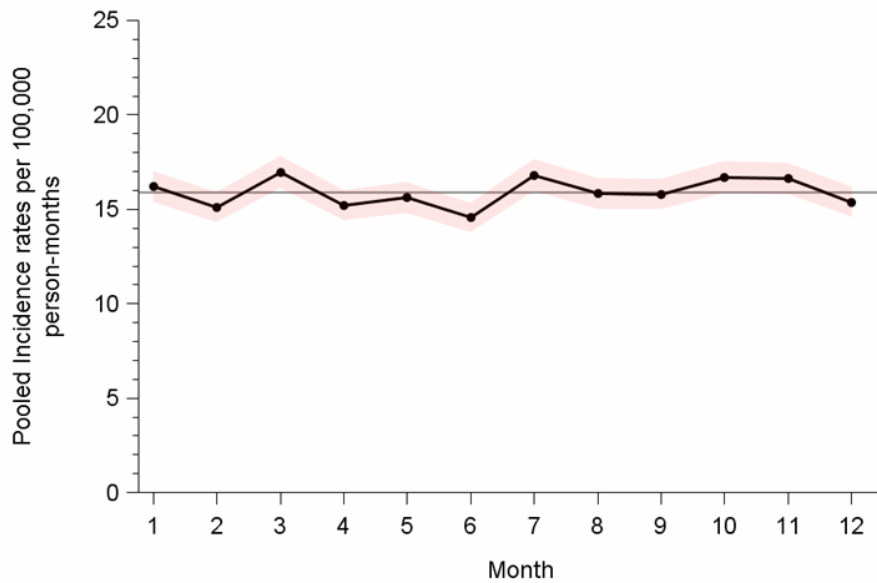
Die horizontalen Linien geben die mittleren Raten für die Monate 1-12 an; die schraffierten Bereiche bezeichnen die 95%-Konfidenzintervalle.

Eine Stratifizierung der monatlichen Inzidenzraten nach Altersgruppen (Abbildungen 3a und 3b) ergab eine Gesamtinzidenz von $15,88/10^5$ pm bei Männern im Alter von 15-39 Jahren und $8,94/10^5$ pm bei Männern im Alter von 40-69 Jahren.

Abbildung 3a:

Präzisionsgewichtete monatliche Inzidenzraten für Hodenkrebs in Deutschland, 2009 - 2019:

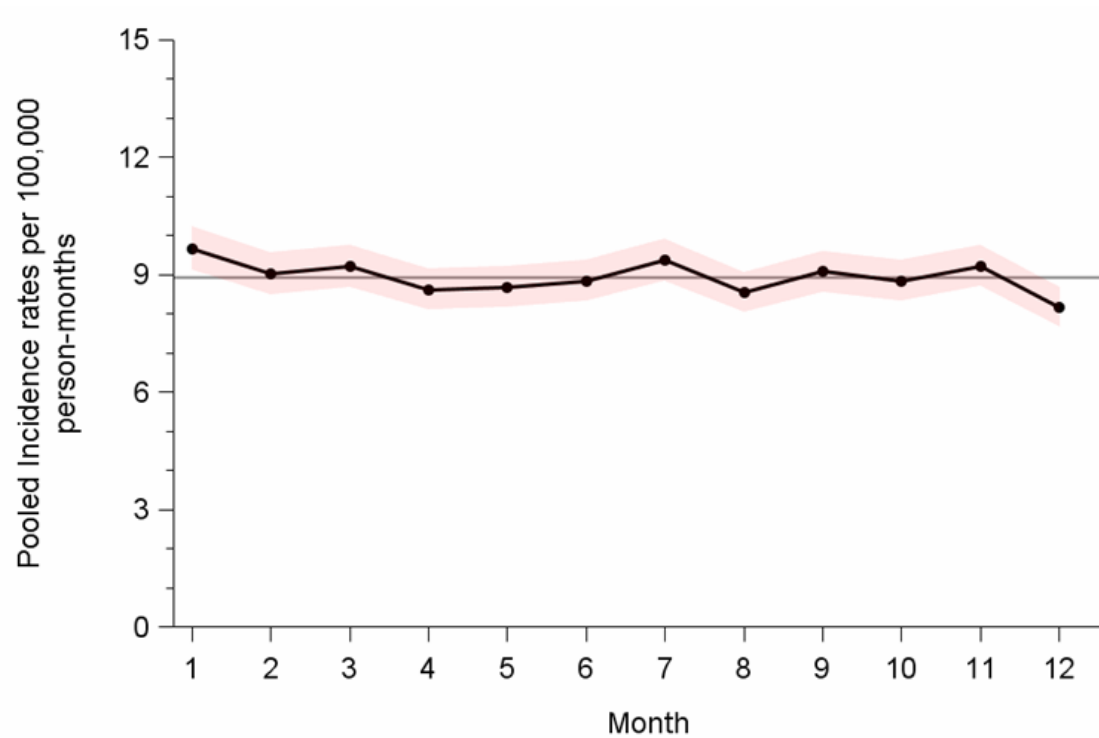
Altersgruppe 15-39 Jahre



Die horizontale Linie zeigt den Mittelwert der Monate 1-12 an; die schraffierten Bereiche geben die 95%-Konfidenzintervalle an.

Abbildung 3b:

Präzisionsgewichtete monatliche Inzidenzraten für Hodenkrebs in Deutschland, 2009 - 2019: Altersgruppe 40-69 Jahre



Die horizontale Linie zeigt den Mittelwert der Monate 1-12 an; die schraffierten Bereiche geben die 95%-Konfidenzintervalle an.

Die monatlichen Abweichungen vom Durchschnitt waren in beiden Alterskategorien sehr gering. Die detaillierten Ergebnisse der saisonalen Analysen für alle Teilpopulationen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2:

**Präzisionsgewichtete monatliche Inzidenzraten von Hodenkrebs in Deutschland
2009-2019, mit Stratifikationen für Histologie und Alterskategorien**

Population	Alter (Jahre)	Fallzahl (n)	Minimum Rate (/10⁵ pm)	Mean Rate (/10⁵ pm)	Maximum Rate (/10⁵ pm)	Saison- ales RR	95%CI
C62 alle	15-69	30 988	11,25	11,93	12,57	1,022	1,000- 1,054
Seminom		19 936	7,13	7,65	8,26	1,017	1,000- 1,058
Nonseminom		10 164	3,73	3,93	4,18	1,026	1,000- 1,084
C62 alle	15-39	17 533	14,55	15,88	16,92	1,043	1,000- 1,087
Seminom		9 262	7,56	8,35	9,24	1,057	1,000- 1,120
Nonseminom		7 701	6,40	6,91	7,56	1,044	1,000- 1,112
C62 alle	40-69	13 455	8,17	8,94	9,68	1,005	1,000- 1,054
Seminom		10 674	6,42	7,06	7,52	1,016	1,000- 1,072
Nonseminom		2 463	1,41	1,58	1,79	1,028	1,000- 1,149

Die Raten werden als Fälle pro 100.000 Personenmonate (pm) angegeben; RR relatives Risiko

Das saisonale RR liegt in allen Untergruppen nahe bei 1,0 mit einer Spanne von 1,005 (Minimum) bis 1,057 (Maximum), was bedeutet, dass die höchste monatliche Rate höchstens 5,7 % höher war als die niedrigste monatliche Rate.

Vergleiche der gepoolten monatlichen Raten der Wintersaison (Oktober - März) mit den gepoolten Raten der Sommersaison (April - September) für die Gesamtpopulation und ihre Unterpopulationen sind in Tabelle 3 aufgeführt. In Übereinstimmung mit den anderen Ergebnissen gibt es nur sehr geringe Unterschiede in den Inzidenzraten zwischen den beiden Jahreszeiten für die Gesamtgruppe, die histologiespezifischen Gruppen und die altersspezifischen Gruppen.

Dieses Ergebnis wird durch die Inzidenzrate für die Gesamtpopulation von Hodenkrebs (C62 insgesamt, Altersgruppe 15-69 Jahre) veranschaulicht, die im Winter relativ 3% höher war als im Sommer (12,16 versus 11,84 pro 10^5 pm, Inzidenz-Verhältnis 1,03, 95%CI 1,00-1,05).

Tabelle 3:

Vergleich der Inzidenzrate von Hodenkrebs in den Winter- (Okt-Mär) und Sommermonaten (Apr-Sep) in Deutschland, 2009 -2019

	Fälle (n)		Inzidenzraten (per 10 ⁵ pm) & 95%CI				Relatives Risiko & 95%CI*	
	Winter	Sommer	Winter		Sommer		Rate Ratio	95%CI
			Rate	95%CI	Rate	95%CI		
C62								
15-69	15700	15288	12,16	11,97-12,35	11,84	11,65-12,03	1,03	1,00-1,05
15-39	8919	8614	16,30	15,96-16,64	15,74	15,41-16,07	1,04	1,01-1,07
40-69	6781	6674	9,10	8,88-9,31	8,97	8,75-9,19	1,01	0,98-1,05
Seminom								
15-69	10108	9828	7,83	7,67-7,98	7,61	7,46-7,76	1,03	1,00-1,06
15-39	4692	4570	8,57	8,33-8,82	8,33	8,09-8,58	1,03	0,99-1,07
40-69	5416	5258	7,26	7,07-7,46	7,07	6,87-7,26	1,03	0,99-1,07
Nichtseminom								
15-69	5158	5006	3,99	3,88-4,10	3,88	3,77-3,99	1,03	0,99-1,07
15-39	3949	3752	7,22	6,99-7,44	6,86	6,64-7,08	1,05	1,01-1,10
40-69	1209	1254	1,62	1,52-1,71	1,68	1,59-1,77	0,96	0,89-1,04

* Rate aus dem Winter geteilt durch die Rate aus dem Sommer

5 Diskussion

Das zentrale Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass keine nennenswerten saisonalen Schwankungen der Inzidenz von Keimzelltumoren in Deutschland für Hodenkrebs gefunden werden konnten. Dieses negative Ergebnis findet sich sowohl in der Gesamtgruppe aller Hodentumoren als auch in den beiden wichtigsten histologischen Untergruppen sowie in den unterschiedlichen Altersgruppen. Auch die kumulative Betrachtung der Halbjahresabschnitte erbrachte keinen Unterschied zwischen den Inzidenzraten im Winter und im Sommer.

Von methodischer Seite aus betrachtet, erscheinen die Ergebnisse der vorliegenden Studie zuverlässig, da sie aus einer detaillierten statistischen Analyse einer sehr großen Population von Hodenkrebs-Patienten unter Verwendung präzisionsgewichteter monatlicher Inzidenzraten gewonnen wurden. Die jährliche Gesamtinzidenzrate der Keimzelltumoren in Deutschland (Bertz *et al*, 2017), die höhere Inzidenz von Seminomen im Vergleich zu Nicht-Seminomen (Ruf *et al*, 2009) und die wesentlich höhere Inzidenz von KZT in jüngeren als in älteren Jahren stehen im Einklang mit früheren Veröffentlichungen (Znaor *et al*, 2022), (Stang *et al*, 2009), (Stang *et al*, 2013).

Die Daten der vorliegenden Studie stehen jedoch im Widerspruch zu den Ergebnissen der österreichischen Gruppe, die eine signifikante Erhöhung der KZT-Inzidenz in den Herbst- und Wintermonaten berichtete (Tulchiner *et al*, 2021). Ein genauerer Blick auf die Daten der österreichischen Studie zeigt jedoch, dass der Unterschied zwischen der Sommer- und der Winterperiode auf die histologische Untergruppe der Seminome und insbesondere auf Fälle mit lokalisierter Erkrankung beschränkt war. Bei den Nicht-Seminomen wurden keine Unterschiede in den monatspezifischen Inzidenzraten festgestellt. In der vorliegenden Studie wurden keine Unterschiede der saisonalen Schwankungsraten zwischen den beiden histologischen Gruppen festgestellt. Andererseits ist klinisch gut dokumentiert, dass beim Seminom in der Regel eine sehr lange Diagnoseverzögerung besteht, was auch für lokalisierte Stadien gilt (Dieckmann *et al*, 1987), (Huyghe *et al*, 2007), (Moul *et al*, 2007).

Dementsprechend liegen bei Patienten mit Seminomen die Zeitpunkte der klinischen Diagnosestellung und der Wahrnehmung erster Symptome durch den Patienten deutlich auseinander, was bedeutet, dass zwischen den Zeitpunkten der klinischen Entdeckung und dem biologischen Ausbruch der Erkrankung ebenfalls ein langer Zeitabstand besteht. Diese langen Intervalle können mit der im Allgemeinen eher langsamen Wachstumsrate von Seminomen im Vergleich zu dem aggressiveren Verlauf von Nicht-Seminomen zusammenhängen (Cheng *et al*, 2018).

Angesichts der für gewöhnlich langen Zeitspanne zwischen dem biologischen Beginn der Erkrankung und der klinischen Diagnose des Seminoms ist es wahrscheinlich, dass die von der österreichischen Gruppe festgestellten saisonalen Inzidenz-Schwankungen Effekte widerspiegeln, die nicht mit der Biologie der Erkrankung zusammenhängen, sondern patientenbezogene Schwankungen in der Selbstwahrnehmung widerspiegeln oder auch saisonale Kapazitätsschwankungen des Gesundheitssystems. Die von der österreichischen Autorengruppe postulierte Assoziation der KZT-Pathogenese mit den Vitamin-D-Serumspiegeln kann durch die vorliegenden Daten daher kaum gestützt werden.

Außer der hier vorliegenden Arbeit und der österreichischen Studie hat bisher keine andere epidemiologische Studie die saisonalen Schwankungen der Hodenkrebsinzidenz systematisch analysiert. Indirekte Unterstützung für die vorliegenden Ergebnisse liefert jedoch eine Studie des schwedischen nationalen Krebsregisters, in der saisonale Schwankungen aller Krebserkrankungen in diesem Land untersucht wurden (Lambe *et al*, 2003). Tatsächlich wurden saisonale Schwankungen nur bei insgesamt vier Krebserkrankungen gefunden und zwar bei malignen Melanomen sowie bei Brust-, Prostata- und Schilddrüsenkarzinomen. Da alle anderen Krebsarten keine saisonalen Schwankungen der Inzidenzen aufwiesen, muss angenommen werden - auch wenn dies nicht eindeutig spezifiziert ist -, dass beim Hodenkrebs kein saisonaler Effekt gefunden wurde.

Als kuriose Beobachtung wurden im Vereinigten Königreich und in Ungarn saisonale Muster in Bezug auf die Geburtsmonate von Patienten mit testikulären Keimzelltumoren festgestellt. Zur Erklärung wurde vermutet, dass dies mit pränatalen Infektionen zusammenhängt (Knox *et al*, 1985), (Klujber *et al*, 1990). In späteren Studien wurde die Saisonalität der Geburtsmonate jedoch nur bei ausgewählten

histologischen Untergruppen, oder nur bei Patienten, die an der Krankheit verstarben oder nur in bestimmten geografischen Regionen beobachtet (Bernstein *et al*, 1986), (Kinlen *et al*, 1987), (McNally *et al*, 2006). Aufgrund der somit widersprüchlichen Evidenzlage wurde die Geburtsdatumshypothese in den letzten großen Übersichtsarbeiten zur Ätiologie und Pathogenese von Hodenkrebs nicht mehr berücksichtigt (Rajpert-De Meyts *et al*, 2016), (Cheng *et al*, 2018), (De Toni *et al*, 2019), (Huang *et al*, 2022).

Bei einer kleinen Anzahl bösartiger Erkrankungen wurden saisonale Schwankungen der Inzidenzen dokumentiert. Bei der akuten myeloischen Leukämie wurde ein Zusammenhang mit saisonal wechselnden Umweltfaktoren oder Infektionserregern vermutet (Calip *et al*, 2013), (Sanchez *et al*, 2022). Das maligne Melanom wird in den Sommermonaten häufiger diagnostiziert als im Winter (Braun *et al*, 1994), und dieser Befund hängt möglicherweise mit der melanomfördernden Sonnenexposition, aber auch mit der leichteren Erkennung bei leichter Sommerkleidung zusammen (Lambe *et al*, 2003).

Auch bei Brustkrebs wurde wiederholt festgestellt, dass er in den Wintermonaten häufiger auftritt (Cohen *et al*, 1983), was jedoch mit Mammographie-Screening-Programmen zusammenhängt, die in den Sommermonaten in der Regel seltener besucht werden (Lambe *et al*, 2003). Schließlich wurde berichtet, dass Schilddrüsenkrebs und Prostatakrebs mit jahreszeitlichen Rhythmen diagnostiziert werden. Bei diesen Krankheiten wurden die wechselnden Diagnosehäufigkeiten mit gesundheitssystembedingten zeitlichen Veränderungen der diagnostischen Kapazitäten in Verbindung gebracht (Lambe *et al*, 2003).

Trotz des großen Stichprobenumfangs gibt es mehrere Einschränkungen, die bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Die histologische Subtypisierung von Hodenkrebs basierte auf der Kodierung durch die regionalen Krebsregister, ohne dass eine zentrale pathologische Überprüfung vorgenommen wurde. Eine gewisse histologische Fehlklassifizierung ist zu erwarten, da der Keimzelltumor eine seltene Erkrankung ist und weniger erfahrene lokale Pathologen manchmal keine korrekte Klassifizierung von Hodentumoren erbringen können (Harari *et al*, 2017).

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie, das sich auf die Gesamtanalyse ohne histologische Stratifizierung bezieht, wird durch dieses Problem jedoch wahrscheinlich nicht beeinträchtigt. Die Fälle mit spermatozytärem Tumor wurden in die Untergruppe der Seminome aufgenommen, obwohl sie sich nach dem neuesten pathohistologischen Klassifikationssystem pathogenetisch vom Seminom unterscheiden (Berney *et al*, 2022). Hierdurch könnte eine leichte Verfälschung der Ergebnisse für die Untergruppe des Seminoms resultiert haben. Der Effekt dürfte jedoch niedrig sein, da der spermatozytäre Tumor weniger als 1% aller Seminomfälle umfasste.

Fälle, die nur mit Totenschein registriert waren (DCO-Fälle), wurden in die Analyse einbezogen, wobei das Sterbedatum als Surrogat für das Datum der Hodenkrebsdiagnose diente, sofern auf dem Totenschein nichts anderes angegeben war. Da in diesen Fällen die Krankheit aber notwendigerweise wesentlich früher eingesetzt haben muss, ist durch die Einbeziehung dieser Fälle eine gewisse Beeinflussung („confounding“) der monatspezifischen Inzidenzraten zu erwarten.

Insgesamt darf jedoch angenommen werden, dass weder die Fälle mit spermatozytärem Tumor noch die DCO-Fälle einen wesentlichen Einfluss auf die Gesamtergebnisse dieser Studie hatten, da die grundlegenden Ergebnisse überaus eindeutig sind und beide Gruppen im Verhältnis zum Gesamtumfang der Stichprobe eine sehr geringe Anzahl darstellen.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzustellen, dass de facto keine saisonalen Schwankungen in der Inzidenz von Hodenkrebs gefunden wurden. Die vorliegenden Ergebnisse stehen im Widerspruch zu der aktuellen österreichischen Studie (Tulchiner *et al*, 2021). Da die vorliegende Auswertung jedoch ein fast zehnfach größeres Patientenkollektiv als die österreichische Studie umfasst, scheint die formale Evidenz der vorliegenden Untersuchung größer zu sein. Wahrscheinlich sind die in der österreichischen Studie beobachteten Schwankungen durch Faktoren bedingt, die unabhängig von der Hodenkrebskrankung sind, wie z. B. saisonale Veränderungen der Diagnosekapazitäten im Gesundheitssystem oder mit saisonalen Schwankungen der Körperselbstwahrnehmung junger Männer.

Summary

In conclusion, no seasonal variations in the incidence of testicular cancer were found. The present results are in conflict with the recent Austrian study (Tulchiner *et al*, 2021). However, the present analysis includes a patient population almost 10-fold larger than the Austrian study, therefore, the level of evidence of the present study appears to be greater. Much likely, the variations observed in the Austrian study relate to factors independent of testicular cancer, such as seasonal changes in diagnostic capacity of the health care system or to seasonal variations in body self-perception of young men.

7 Abkürzungsverzeichnis

KZT	Keimzelltumor
PM	Personen Monate
PY	Personen Jahre
DCO	Death certificate only
RKI	Robert Koch Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
CI	Konfidenzintervall
JÜR	Jahresüberlebensrate
HR	Hazard Ratio
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Cooperative Group
SD	Standartabweichung

8 Literaturverzeichnis

Berney D M, Cree I, Rao V, Moch H, Srigley J R, Tsuzuki T, Amin M B, Comperat E M, Hartmann A, Menon S, Netto G J, Rubin M A, Turajlic S, Raspollini M R & Tickoo S K (2022) An Introduction to the WHO 5th Edition 2022 Classification of Testicular tumours. *Histopathology* 81:459-466.

Bernstein L, Chilvers C, Murrells T, Pike MC (1986) Month of birth of men with malignant germ cell tumours of the testis. *J Epidemiol Community Health* 40(3):214-7.

Bertz J, Buttman-Schweiger N & Kraywinkel K (2017) Epidemiologie bösartiger Hodentumoren in Deutschland. *Onkologie* 23:90-96.

Braun MM, Tucker MA, Devesa SS, Hoover RN (1994) Seasonal variation in frequency of diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res.* 4(4):235-41.

Brookhart MA, Rothman KJ (2008) Simple estimators of the intensity of seasonal occurrence. *BMC Med Res Methodol.* 8(1):67.

Bush JM, Gardiner DW, Palmer JS, Rajpert-De Meyts E, Veeramachaneni DN (2011) Testicular germ cell tumours in dogs are predominantly of spermatocytic seminoma type and are frequently associated with somatic cell tumours. *Int J Androl.* 34(4):e288-e295.

Calip GS, McDougall JA, Wheldon MC, Li CI, De Roos AJ (2013) Evaluation of seasonality in the diagnosis of acute myeloid leukaemia among adults in the United States, 1992-2008. *Br J Haematol.* 160(3):343-50.

Cheng L, Albers P, Berney D M, Feldman D R, Daugaard G, Gilligan T & Looijenga L H J (2018) Testicular cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers* 4:29.

Cohen P, Wax Y, Modan B (1983) Seasonality in the occurrence of breast cancer. *Cancer Res.* 43:892-6.

De Toni L, Šabovic I, Cosci I, Ghezzi M, Foresta C, Garolla A (2019) Testicular Cancer: Genes, Environment, Hormones. *Front Endocrinol (Lausanne).* 10:408.

Dieckmann KP & Pichlmeier U (2004) Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J. Urol.* 22:2-14.

Dieckmann KP, Skakkebaek NE (1999) Carcinoma in situ of the testis: A review of biological and clinical features. *Int J Cancer.* 83:15-22.

Dieckmann KP, Becker T, Bauer HW (1987) Testicular Tumors: Presentation and Role of Diagnostic Delay. *Urol Int.* 42:241-7.

Edwards JH (1961) The recognition and estimation of cyclic trends. *Ann Hum Genet.* 25:83-7.

Harari SE, Sassooun DJ, Priemer DS, Jacob JM, Eble JN, Caliò A, et al. (2017) Testicular cancer: The usage of central review for pathology diagnosis of orchiectomy specimens. *Urol Oncol.* 35:605.e9-e16.

Hoei-Hansen C E, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G & Skakkebaek N E (2005) Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann. Oncol.* 16:863-868.

Huyghe E, Muller A, Mieusset R, Bujan L, Bachaud JM, Chevreau C (2007) Impact of diagnostic delay in testis cancer: Results of a large population based study. *Eur Urol.* 52:1710-6.

Huang J, Chan SC, Tin MS, Liu X, Lok VT, Ngai CH, et al. (2022) Worldwide Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends of Testicular Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *Eur Urol Oncol.* 5(5): 566-576.

Kinlen LJ, Willows AN (1987) Cancer of the testis and month of birth. *Br J Cancer.* 55(5):579-81.

Knox EG, Cummins C (1985) Birth dates of men with cancer of the testis. *J Epidemiol Community Health.* 39(3):237-43.

Klujber V, Baki M, Bodogri I (1990) Epidemiology of germinal cell testis cancer in Hungary. (in Hungarian). *Orvosi hetilap.* 131:975-8.

Lambe M, Blomqvist P, Bellocco R (2003) Seasonal variation in the diagnosis of cancer: a study based on national cancer registration in Sweden. *Br J Cancer.* 88(9):1358-60.

McGlynn K A & Cook M B (2009) Etiologic factors in testicular germ-cell tumors. *Future Oncol.* 5:1389-1402.

McNally RJ, Pearce MS, Parker L (2006) Space-time clustering analyses of testicular cancer amongst 15-24-year-olds in Northern England. *Eur J Epidemiol.* 21(2):139-44.

Mikuz G (2014) Testicular cancer - a matter of geography? *Epidemiology and etiopathogenesis of germ cell tumors.* *Pathologie* 35:211-217.

Moller H (1993) Clues to the aetiology of testicular germ cell tumours from descriptive epidemiology. *Eur. Urol.* 23:8-13.

Moul JW (2007) Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am.* 34:109-17.

Rajpert-De Meyts E, McGlynn K A, Okamoto K, Jewett M A & Bokemeyer C (2016) Testicular germ cell tumours. *Lancet* 387:1762-1774.

Robert Koch Institut (Ed) (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe., p. Robert Koch Institut, Berlin.

Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2019. Version: Epi2022_12022.

Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP (2014) Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: Age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol.* 32(1):33.e31-36.

Sánchez-Vizcaíno F, Tamayo C, Ramos F, Láinez-González D, Serrano-López J, Barba R, et al. (2022) Identification of seasonal variation in the diagnosis of acute myeloid leukaemia: a population-based study. *Br J Haematol.* 198(3):545-555.

Santi D, Magnani E, Michelangeli M, Grassi R, Vecchi B, Pedroni G, et al. (2018) Seasonal variation of semen parameters correlates with environmental temperature and air pollution: A big data analysis over 6 years. 235:806-13.

Sharma P, Dhillon J, Agarwal G, Zargar-Shoshtari K, Sexton WJ (2015) Disparities in Interpretation of Primary Testicular Germ Cell Tumor Pathology. *Am J Clin Pathol.* 144(2):289-94.

Stang A, Rusner C, Eisinger B, Stegmaier C, Kaatsch P (2009) Subtype-specific incidence of testicular cancer in Germany: a pooled analysis of nine population-based cancer registries. *Int J Androl.* 32(4):306-16.

Stang A, Rusner C, Stabenow R (2013) Changing epidemiologic features of testicular germ cell cancer in Germany: corroboration at population level. *Urol Oncol.* 31(8):1839-40.

Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon T, Song F (2000) *Methods for meta-analysis in medical research.* Chichester: John Wiley; 58 p.

Skakkebaek N E, Berthelsen J G, Giwercman A & Müller J (1987) Carcinoma in situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int. J. Androl.* 10:19-28.

Tulchiner G, Staudacher N, Fritz J, Hackl M, Pichler M, Seles M, Shariat S F, D'Andrea D, Gust K, Albrecht W, Grubmüller K, Madersbacher S, Graf S, Lusuardi L, Augustin H, Berger A, Loidl W, Horninger W & Pichler R. (2021) Seasonal Variations in the Diagnosis of Testicular Germ Cell Tumors: A National Cancer Registry Study in Austria. *Cancers (Basel)* 13: 5377.

Walz P (1997) Seltene intraskrotale Tumoren. *Aktuel. Urol.* 28:65-75.

Znaor A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Kuliš T, Laversanne M, Gurney J, et al. (2022) Global patterns in testicular cancer incidence and mortality in 2020. *Int J Cancer.* 151(5):692-8.

9 Danksagung

Ich möchte mich zunächst herzlichst bei Herrn PD Dr. med. Hendrik Isbarn für die Überlassung des Themas, die intensive und durchgehende Betreuung und seine Unterstützung als Doktorvater während der Zeit der Auswertung bedanken.

Ein ausgesprochen großer Dank geht an Prof. Dr. med. Klaus-Peter Dieckmann für seine unermüdliche Unterstützung beim Entstehen dieser Promotionsarbeit, seine vielen Ideen für die Erstellung der Dissertationsschrift sowie für seine ansteckende Leidenschaft für das behandelte Thema.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Andreas Stang für die wesentliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie die wertvollen Ratschläge bei der Auswertung und Datenanalyse.

Großer Dank geht auch an Frau Dr. Nina Buttman-Schweiger, Robert Koch Institut, Berlin, die die primäre Datenbank der monatlichen Keimzelltumor-Inzidenzen zur Verfügung gestellt hat.

Ausgesprochen tief verbunden und dankbar bin ich meiner Freundin, meiner Schwester und meinen Eltern für ihre fortwährende Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Adresse: Eimsbütteler Straße 45, 22765 Hamburg
Tel. Mobil: +49 157 37 20 89 80
E-mail: marvinkiesling@gmail.com
Geburtsdatum: 20.02.1992

Ärztliche Tätigkeit

03/2020 – heute **Asklepios Klinik Hamburg**
Assistenzarzt zur Weiterbildung in der Urologie

04/2019 – 02/2020 **Elbeklinikum Buxtehude**
Assistenzarzt zur Weiterbildung in der Viszeral- und Unfallchirurgie (Common Trunk)

10/2018 – 02/2019 **Dr. Becker Neurozentrum Niedersachsen**
Klinik für neurologische Rehabilitation, Ärztlicher Bereitschaftsdienst

Akademischer Werdegang

08/2012 – 07/2018 **Riga Stradins University, Riga (LV)**
Studium der Humanmedizin

09/2018 – 07/2011 **Anne- Frank Berufskolleg Münster**
Allgemeine Hochschulreife mit Ausbildung zum Freizeitsportleiter

09/2002 – 07/2008 **Ratsgymnasium Münster**

Forschungsarbeiten

09/2017 – 04/2018 **Wissenschaftliche Diplomarbeit (LV)**
Thema: Hypernatremia as an early sign of acute kidney injury after cardiac bypass in surgical correction of congenital heart disease in infants

06/2013 – 09/2013 **Forschungsprojekt (LV)**
Thema: The influence of diary heptanoids Alder, Willow and Pine on Pepsin in the stomach model

Persönliche Fähigkeiten

EDV Kenntnisse: Souveräner Umgang mit SPSS, MS Excel, Powerpoint, Word

Sprachen: Deutsch Muttersprache
Englisch fließend in Wort und Schrift
Lettisch Basiskenntnisse
Latein Latinum

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, written over a dotted line. The signature is stylized and appears to be a first name followed by a last name.