

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE GmbH

Direktor

Prof. Dr. med. Markus Graefen

Untersuchungen zur Bedeutung der Größe des Primärtumors bei Hodenneoplasien in Relation zu Histologie, der klinischen Stadieneinteilung und der Expressionsrate von Tumormarkern

Dissertation

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

vorgelegt von:

Julia Utschig
aus Regensburg

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.07.2023**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Armin Soave

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Hendrik Isbarn

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese	Seite 4
2. Einleitung	Seite 5-8
3. Patienten und Methoden	Seite 8-12
3.1. Patientenauswahl und Datenerhebung	Seite 8-10
3.2. Statistische Datenauswertung	Seite 10-12
4. Ergebnisse	Seite 12-31
5. Diskussion	Seite 32-43
6. Zusammenfassung	Seite 44
7. Abkürzungsverzeichnis	Seite 45
8. Literaturverzeichnis	Seite 46-55
9. Danksagung	Seite 56
10. Lebenslauf	Seite 57
11. Eidesstattliche Erklärung	Seite 58

1. Arbeitshypothese

Die biologische Bedeutung der Größe des Primärtumors für das klinische Erscheinungsbild bei Hodentumoren ist bisher nur unvollständig verstanden. Gesichert ist, dass beim testikulären Seminom die Tumorgöße mit der Metastasierungshäufigkeit korreliert. Unklar ist dagegen, ob die Tumorgöße beim Nichtseminom mit prognostischen und anderen klinischen Faktoren assoziiert ist. Seit einigen Jahren mehrt sich die Evidenz dafür, dass neu entdeckte kleine Hodentumoren (< 1 cm) zumeist benigne sind. Unklar ist, ob die Häufigkeit der Erhöhung von Serumspiegeln der Tumormarker (Expressionsrate) alpha-Fetoprotein (AFP), beta-Human Chorion Gonadotropin (bHCG) und Laktatdehydrogenase (LDH) abhängig sind von der Primärtumorgöße und somit bei der Primärdiagnostik nützlich sein können. Diese Fragen sind insbesondere beim neuen Tumormarker MicroRNA-371a-3p (M371) noch offen.

Die folgenden Arbeitshypothesen sollen in der vorliegenden Arbeit geprüft werden:

- (1) Unter den Hodenneubildungen mit einer Größe von < 1 cm findet sich ein wesentlich höherer Anteil gutartiger Neoplasien als bei größeren Tumoren.
- (2) Bei Keimzelltumoren (KZT) erhöht sich der Anteil metastasierter Stadien mit ansteigender Größe des Primärtumors.
- (3) Die Häufigkeit erhöhter Serumspiegel der Tumormarker steigt signifikant mit ansteigender Größe des Primärtumors. Dies gilt auch für den neuen Marker M371.
- (4) Ältere Patienten weisen signifikant größere Tumoren auf als jüngere Patienten.

2. Einleitung

Tumoren des Hodens nehmen in der Häufigkeitsstatistik der malignen Tumoren nur einen der hinteren Plätze ein. In Deutschland kommt es nach Angaben des Robert Koch Institutes, Berlin, jährlich etwa zu 4100 neuen Fällen, wobei seit Jahrzehnten ein leichter Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen ist (Robert Koch Institut, 2021). Histologisch können die Hodentumoren sehr vielgestaltig sein, jedoch sind die Keimzelltumoren (KZT) mit etwa 90% am häufigsten. Die restlichen 10% werden von den Keimstrangstroma - Tumoren, gutartigen Epidermoidzysten sowie anderen malignen Tumoren, vornehmlich maligne Lymphome eingenommen (Dieckmann, 2019). Die Keimzelltumoren bestehen aus fünf histologischen Grundformen und zwar dem Seminom, embryonalen Karzinom, Dottersacktumor, Chorionkarzinom und dem Teratom, die entweder in reiner Form oder in beliebigen Kombinationen der fünf Grundformen vorkommen können. Klinisch unterscheidet man aber nur die reinen Seminome von den Nichtseminomen, wobei in der letzten Gruppe alle histologischen Typen in reiner Form und alle Kombinationen vorkommen können mit Ausnahme des reinen Seminoms. In der Praxis nehmen die reinen Seminome etwa 60% aller Keimzelltumoren ein, während die restlichen Tumoren alle in der Gruppe der Nichtseminome zusammengefasst werden (Ruf *et al*, 2014). Bei Diagnosestellung sind etwa 20% der Seminome und 50% der Nichtseminome metastasiert (Rothermund *et al*, 2018), (Dieckmann *et al*, 2018). Die Hodentumoren metastasieren fast immer zunächst in die retroperitonealen Lymphknoten (Stadien 2a-c) und später dann in weitere Organe u.a. in die Lunge. Das Ausmaß der Metastasierung wird durch die Stadienklassifikation nach Lugano gekennzeichnet (Kliesch *et al*, 2021).

Das klinische Erscheinungsbild eines Hodentumors wird durch die Parameter Primärtumorgröße, Alter des Patienten, Histologie des Primärtumors, Erhöhung von Tumormarkern im Serum sowie Ausmaß und Verteilung von Metastasen (klinisches Stadium) charakterisiert. Diese Merkmale stellen einfache deskriptive klinische Faktoren dar und der klinische Nutzen jedes einzelnen Faktors (Boden & Gibb, 1951), (Dixon & Moore, 1953), (Javadpour, 1978), (Collins & Pugh, 1964), (Fraleay *et al*, 1979) hat sich trotz der zunehmenden Einbeziehung molekulargenetischer Faktoren bei anderen bösartigen Erkrankungen (Khoury *et al*, 2022) bewährt. Über die biologischen Zusammenhänge zwischen den Faktoren liegen jedoch nur wenige Informationen vor. Insbesondere die klinische und biologische Rolle der Primärtumorgröße ist nur unvollständig geklärt. Es mehren sich die Hinweise darauf, dass die Größe einer Raumforderung im Hoden maßgeblich die bei der Operation vorgefundene Histologie beeinflusst (Gentile *et al*, 2020). Diese Erkenntnis ist von hoher klinischer Relevanz, denn angesichts des stetig wachsenden Einsatzes des skrotalen Ultraschalls im urologischen Praxisalltag und der fortschreitenden technischen Verfeinerung dieser Technologie (Tsili *et al*, 2021), (Ager *et al*, 2022), (Bertolotto *et al*, 2018) nimmt die Inzidenz kleiner Hodenneoplasien seit Jahren zu, und es besteht Unsicherheit darüber, wie mit kleinen zufällig entdeckten Hodentumoren (< 1 cm) verfahren werden soll. Die Tumorgröße hat auch einen Einfluss auf die Ausbreitung von Metastasen, zumindest in der Untergruppe der Seminome (Zengerling *et al*, 2018). Ebenso ist die Größe des Primärtumors mit der Häufigkeit der Erhöhung der Serumentumormarker (Expressionsraten) und dem Ausmaß der Serumspiegel-Erhöhung der klassischen Serumentumormarker AFP, bHCG und LDH biologisch verbunden (Dieckmann *et al*, 2019a). Analog dazu deuten aktuelle Berichte auf einen Zusammenhang zwischen dem neuen Serumentumormarker M371 und der Tumormasse im Allgemeinen und der

Tumorgröße im Besonderen hin (Leão *et al*, 2021), (Dieckmann *et al*, 2019b). Schließlich gibt es Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der Tumorgröße mit einer Tendenz zu größeren Tumoren bei älteren Männern (McGuinness *et al*, 2016).

Insgesamt gibt es offensichtlich vielfältige Wechselbeziehungen zwischen der Tumorgröße und anderen klinischen Merkmalen der Hodenneoplasien. In zahlreichen Studien wurden einzelne Aspekte der klinischen Rolle der Tumorgröße untersucht (Dieckmann *et al*, 2019a), (Scandura *et al*, 2017), (Heinzelbecker *et al*, 2011), (Song *et al*, 2019), aber bisher gibt es keine umfassende systematische Analyse der klinischen Bedeutung dieses Faktors.

In der vorliegenden Studie wurde daher der Faktor Tumorgröße in einer großen Patientenkohorte analysiert und nach Zusammenhängen mit der Histologie des Primärtumors, dem klinischen Stadium, der Expressionsrate von Serumentumormarkern und dem Alter des Patienten gesucht. Insbesondere wurde versucht, die folgenden vier Hypothesen zu bewerten, von denen die meisten bereits durch einige Belege gestützt werden, die jedoch bisher nicht den höchsten Evidenzgrad erreicht haben:

Hypothese Nr. 1: Bei Hodenneoplasien besteht eine Assoziation zwischen Tumorgröße und Histologie in dem Sinne, dass unter den Neubildungen mit einer Größe von < 1 cm ein wesentlich höherer Anteil gutartiger Tumoren zu finden ist als bei den größeren Raumforderungen.

Hypothese Nr. 2: Die Größe des Primärtumors beeinflusst das klinische Stadium bei KZT in dem Sinne, dass bei kleinen Tumoren weniger fortgeschrittene klinische Stadien und bei größeren Tumoren mehr fortgeschrittene Stadien auftreten.

Hypothese Nr. 3: Die Tumorgröße steht in Zusammenhang mit den Expressionsraten der klassischen Serumentumormarker bei KZT sowie mit dem

neuen Marker M371. Bei kleinen Tumoren wird eine geringere Häufigkeit von Marker-Erhöhungen erwartet, bei größeren Tumoren eine höhere Expressionsrate. Der neue Tumormarker M371 wird wesentlich häufiger exprimiert als die klassischen Marker bHCG und AFP.

Hypothese Nr. 4: Es wird ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Größe des Primärtumors angenommen, in dem Sinne, dass ältere Patienten größere Tumoren aufweisen.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientenauswahl und Datenerhebung

In die vorliegende retrospektive Studie wurden alle konsekutiven Patienten im Alter von 17 bis 98 Jahren eingeschlossen, die zwischen 2012 und 2021 in zwei Hamburger Abteilungen für allgemeine Urologie (Albertinen-Krankenhaus und Asklepios Klinik Altona) wegen einer neu diagnostizierten Hodenneoplasie operiert wurden. Patienten, die sich erst nach einer vorangegangenen Chemotherapie einer Orchiektomie unterzogen, wurden ausgeschlossen.

Die folgenden Parameter wurden aus den archivierten Fallakten abstrahiert:

- Größe des Hodentumors (mm), wie in den Pathologieberichten angegeben
- Alter des Patienten (Jahre)
- Histologie des chirurgischen Präparats, kategorisiert als Seminom (SE), Nicht-Seminom (NS), gutartiger Tumor (BT), anderer bösartiger Tumor außer KZT (OM)
- klinisches Stadium (CS), nur bei KZT

- präoperative Erhöhung der Serumspiegel der Tumormarker bHCG, AFP, LDH, M371 (im Folgenden „Expression“ genannt)

Bei Vorliegen von mehreren separaten Tumoren in einem Hoden wurden die Durchmesser der einzelnen Tumore addiert, um die endgültige Tumorgöße zu ermitteln. Simultan auftretende bilaterale Tumoren wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Die histologischen Diagnosen wurden den Pathologieberichten entnommen, ohne dass eine zentrale pathologische Überprüfung erfolgte. Die klinischen Stadien wurden als CS1, CS2a/b, CS2c und CS3 gemäß den aktuellen Leitlinien (Kliesch *et al*, 2021) erfasst. Die Serumentumormarker bHCG, AFP und LDH wurden in den Krankenhauslabors gemäß den institutionellen Richtlinien gemessen. Da während des Beobachtungszeitraums die handelsüblichen Testkits aus wirtschaftlichen Gründen mehrfach ausgetauscht wurden und sich hierdurch die oberen Normgrenzen (ULN) mehrfach änderten, wurden nur Erhöhungen der Serumspiegel über ULN dichotomisiert (ja/nein) erfasst. Die M371-Serumspiegel wurden im Forschungslabor der Abteilung Tumorgenetik der Universität Bremen in der zuvor beschriebenen Technik gemessen (Dieckmann *et al*, 2019b). Das vom Patienten abgenommene Vollblut wurde im Krankenhauslabor zentrifugiert. Das abpipettierte Serum wurde aliquotiert und bei minus 80 Grad Celsius tiefgefroren zwischengelagert bis zur eigentlichen Messung im Forschungslabor. Hier wurden Ribonukleinsäuren (RNA) aus dem Serum isoliert und anschließend in komplementäre Desoxyribonukleinsäuren (cDNA) für miR-371a-3p und die endogene Kontrolle miR-30b-5p umgeschrieben. Die quantitative Polymerase-Kettenreaktion wurde nach einer Präamplifikation durchgeführt. Die M371-Serumspiegel wurden ursprünglich als relative Mengenwerte („relative quantity“, RQ) angegeben. Um jedoch methodisch mit der Analyse der klassischen Marker

übereinzustimmen, wurden nur dichotomisierte Ergebnisse notiert (erhöht ja/nein), indem $RQ=5$ als ULN definiert wurde.

Die ethische Genehmigung für das vorliegende Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg am 02. März 2020 erteilt (PV7288). Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich anonymisierte Patientendaten ausgewertet wurden, wurde von der Ethikkommission auf eine informierte Einwilligung der Patienten verzichtet. Alle Studienaktivitäten wurden gemäß der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der Fassung der 64. Generalversammlung von Oktober 2013 durchgeführt.

3.2. Statistische Datenauswertung

Alle Patientendaten wurden ursprünglich in einer kommerziellen Datenbank (MS Excel, Version 2017) gespeichert und vor der statistischen Analyse einer Datenvalidierung unterzogen. Für die deskriptive Analyse von nominalen Variablen wurden absolute Häufigkeiten, Prozentsätze und 95 % - Konfidenzintervalle (KI) angegeben.

Kontinuierliche Variablen wurden deskriptiv analysiert, indem Lage- und Streuungsmaße berechnet wurden, wie Median, erstes Quartil (Q1), drittes Quartil (Q3), Interquartilsbereich (IQR), Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel und Standardabweichung. Für die grafische Darstellung wurden Box-Whisker-Diagramme erstellt. Die jeweiligen Boxen wurden durch Q1, den Median und Q3 definiert, die Whisker durch die größten und niedrigsten beobachteten Werte, die innerhalb des 1,5-fachen IQR liegen, der von Q3 bzw. Q1 gemessen wurde.

Um Unterschiede in der Verteilung der Tumorgrößen zwischen mehr als zwei nach Alter und Histologie definierten Untergruppen von Patienten zu prüfen, wurden

Kruskal-Wallis-Tests angewandt. Diese wurden bei Vorliegen von nur zwei Kategorien durch Wilcoxon-Tests mit zwei Stichproben ersetzt. Chi-Quadrat-Tests wurden für den Vergleich von Kontingenztabellen mit nominalen Variablen verwendet. Um festzustellen, ob die Malignitätsraten von Hodenneoplasien oder die Expressionsraten von Tumormarkern mit steigender TumorgroÙe zunehmen, wurden Cochran-Armitage-Trendtests verwendet. Der Jonckheere-Terpstra-Test diente der Beurteilung, ob die TumorgroÙe mit dem klinischen Stadium zunimmt.

Um die Fähigkeit der TumorgroÙe zur Vorhersage einer malignen Histologie zu beurteilen, wurde eine ROC-Kurve (Receiver-Operating-Curve) erstellt. Die Fläche unter der Kurve (AUC, area under curve) wurde zusammen mit ihrem 95 % Wald-Konfidenzintervall berechnet, um die Güte der Vorhersage zu quantifizieren. Der Youden-Index, definiert als der maximale vertikale Abstand zwischen der ROC-Kurve und der diagonalen Zentrallinie, wurde verwendet, um den optimalen Grenzwert der TumorgroÙe für die Malignitätsvorhersage zu ermitteln. Darüber hinaus wurde die Wahrscheinlichkeitskurve für die Vorhersage einer malignen Histologie mit begrenzten 95 %-Konfidenzintervallen mithilfe eines linearen logistischen Regressionsmodells berechnet.

Aufgrund der hohen Vollständigkeitsrate der Patientendatensätze waren alle Patienten für die meisten der oben genannten Analysen geeignet. Lediglich die Angaben zur Expression von Tumormarkern im Serum (insbesondere für den Marker M371) waren nicht bei allen Patienten verfügbar. Daher wurden die entsprechenden statistischen Analysen mit unterschiedlichen StichprobengroÙen entsprechend den verfügbaren Einträgen durchgeführt.

P-Werte von weniger als 5 % wurden in dieser Arbeit als statistisch signifikant angesehen.

Die statistische Analyse wurde mit dem SAS-Softwarepaket Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) auf einer Windows-Plattform durchgeführt.

4. Ergebnisse

In die vorliegende Analyse wurden insgesamt 641 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren einbezogen. Die Häufigkeit der vier histologischen Untergruppen mit dem entsprechenden mittleren Alter ist in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der histologischen Untergruppen und entsprechende Altersverteilungen

	n (%)	Alter (Jahre)				
		Min	Q1	Median	Q3	Max
Gesamt	641 (100%)	17	31	38	47	98
Seminome	365 (56.94%)	17	33	40	48	78
Nichtseminome	179 (27.93%)	17	26	31	37	74
Gutartige Tumoren	79 (12.32%)	19	32	41	50	68
Andere maligne Tumoren	18 (2.81%)	52	68	72.5	78	98

n (number of cases) Fallzahl; Min (minimum); Max (maximum)

Histologisch handelte es sich bei den gutartigen Tumoren zum größten Teil um Stromatumoren der Gonaden und in geringerem Maße um gutartige Epidermoidzysten und andere seltene Tumoren. Bei den sonstigen bösartigen Tumoren handelte es sich hauptsächlich um diffuse großzellige B-Zell-Lymphome und wenige andere Formen von bösartigen Hodenlymphomen. Alter, Tumorgöße,

Histologie und klinisches Stadium waren bei allen Patienten verfügbar. Markerwerte für AFP und bHCG lagen bei 640 Patienten vor, für LDH bei 633 Fällen und für M371 bei 451 Patienten. Die mediane Tumorgröße der gesamten Population (n=641) beträgt 30 mm (IQR 15 - 45 mm). Tumorgrößen von ≤ 10 mm finden sich bei 13,6 % der Patienten, während 45,2 % der Patienten eine Tumorgröße von > 30 mm aufweisen.

Hypothese Nr. 1 (Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Histologie)

Die mediane Tumorgröße bei Keimzelltumoren und in den vier histologischen Untergruppen ist in Tabelle 2 und in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 2: Verteilung der Tumorgrößen nach histologischen Untergruppen

	KZT (mm)	S (mm)	NS (mm)	BT (mm)	OM (mm)
Mittelwert	35.9	34.8	38.2	11.8	53.0
SD	23.2	22.2	25.7	7.8	14.3
Min	3	4	7	3	16
Q1	15	19	20	6	49
<i>Median</i>	<i>30</i>	<i>30</i>	<i>35</i>	<i>10</i>	<i>53</i>
Q3	46	46	49	15	56
Max	189	170	189	42	78
N	544	365	179	79	18

SD (standard deviation) Standardabweichung; Über-alles-Vergleich (Over-all comparison): $p < 0.0001$ (Kruskal-Wallis Test)

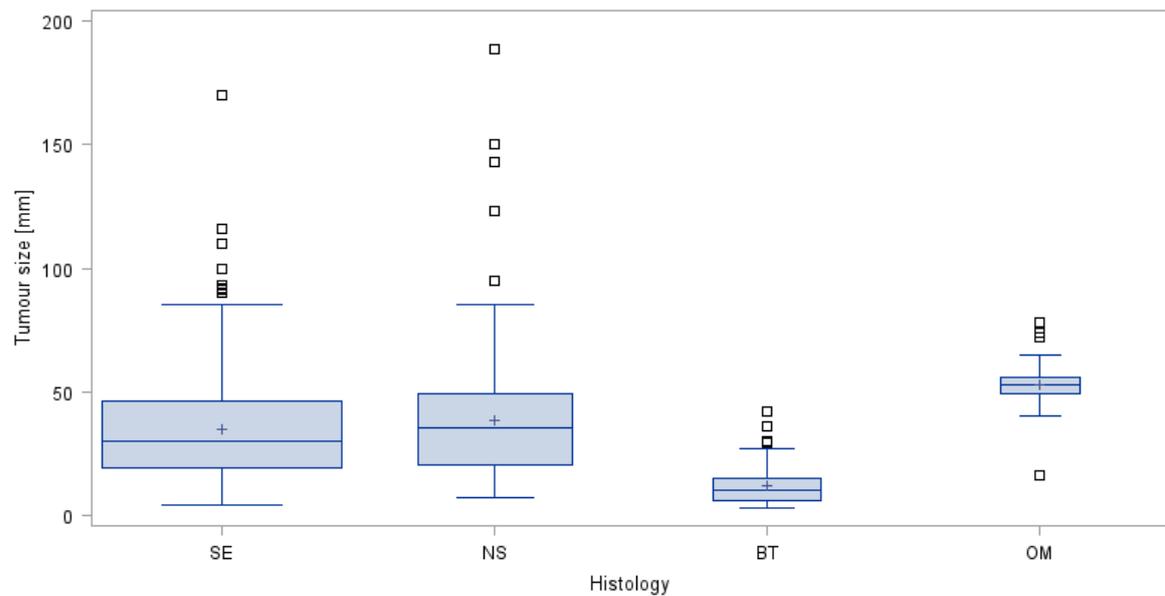


Abbildung 1: Box-Whisker-Plots, die die Verteilung der Tumorgößen nach histologischen Subtypen von Hodenneoplasien zeigen. Die Box zeigt das erste Quartil, den Median und das dritte Quartil an. Die Whisker sind definiert als der größte bzw. der niedrigste beobachtete Wert, der in den 1,5-fachen Interquartilsbereich fällt, gemessen von Q3 bzw. Q1. Die Fläche der Box kennzeichnet den Stichprobenumfang.

□ Ausreißer; + bezeichnet das arithmetische Mittel.

Die größte mediane Tumorgöße wird bei den sonstigen bösartigen Tumoren (OM) mit einer medianen Größe von 53 mm beobachtet. Die größte Tumorgöße insgesamt betrug 18,9 cm bei einem Patienten mit einem Nichtseminom (sog. Riesentumor, „giant tumour“). Insgesamt sind die medianen Tumorgößen zwischen den vier histologischen Gruppen signifikant unterschiedlich (Kruskal Wallis Test $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der statistischen Vergleiche der medianen Tumorgößen zwischen den einzelnen histologischen Untergruppen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Statistische Vergleiche der medianen Tumorgöße zwischen einzelnen histologischen Untergruppen

Histologische Untergruppen			P *
SE	versus	NS	0.1255
(SE+NS)	versus	(BT+OM)	<0.0001
(SE+NS)	versus	BT	<0.0001
(SE+NS)	versus	OM	<0.0001
BT	versus	OM	<0.0001

*Wilcoxon-Test mit zwei Stichproben

Die Tumorgößen von Seminomen und Nicht-Seminomen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Die mediane Tumorgöße von KZT (SE + NS) ist jedoch signifikant größer als die von BTs, während OMs signifikant größer sind als KZT (SE + NS) und BT.

Ein typisches Beispiel für einen kleinen gutartigen Tumor ist in Abbildung 2 dargestellt.



Abbildung 2: Chirurgisches Präparat eines 6 mm großen gutartigen Leydig-Zelltumors, der durch eine hodenerhaltende Exzision entfernt wurde.

Die Häufigkeiten der vier histologischen Untergruppen in den Tumorgrößenkategorien ≤ 10 mm bzw. > 10 mm sind in Tabelle 4 und Abbildung 3 dargestellt. Die Verteilung der histologischen Untergruppen unterscheidet sich signifikant zwischen den beiden Größenkategorien.

Tabelle 4: Häufigkeiten der histologischen Untergruppen in den Tumorgrößenkategorien ≤ 10 mm und > 10 mm

Größenkategorien	SE	NS	BT	OM	Gesamt	P*
≤ 10 mm (n=87)	35 (40.23%)	8 (9.20%)	44 (50.57%)	0 (0.00%)	100%	<0.0001
> 10 mm (n=554)	330 (59.57%)	171 (30.87%)	35 (6.32%)	18 (3.25%)	100%	

*Chi-Quadrat-Test

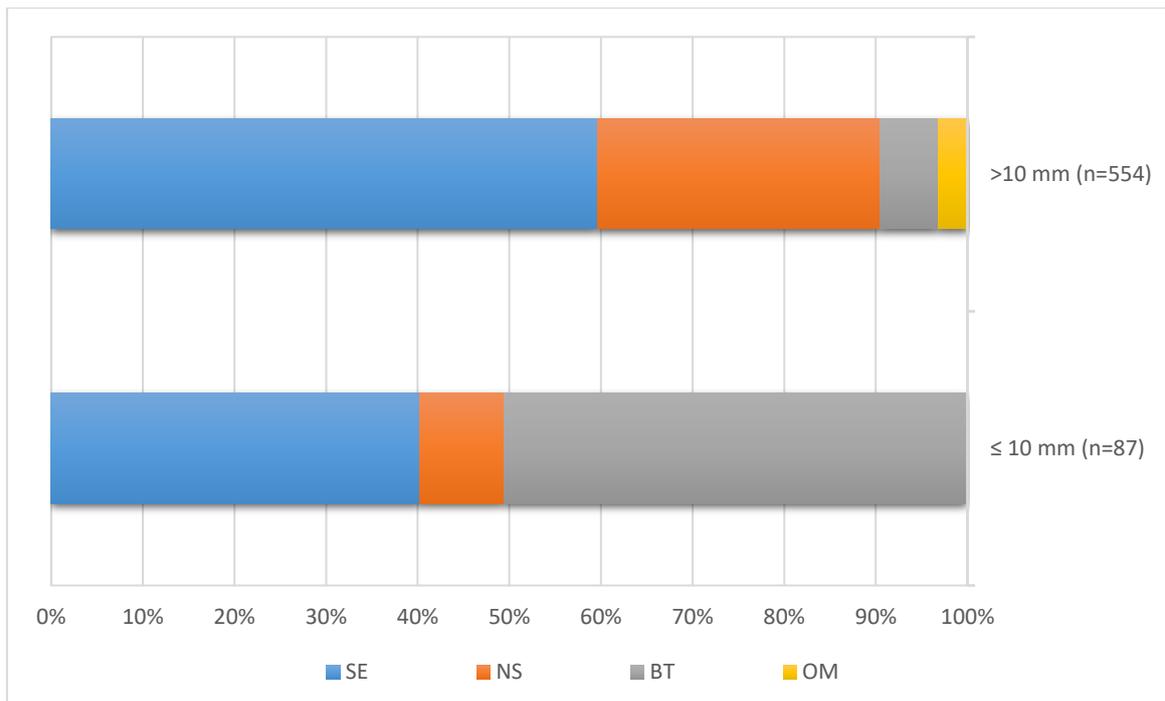


Abbildung 3: In der Subzentimeter-Kategorie nehmen gutartige Tumoren mehr als die Hälfte aller Fälle ein (grauer Balken). In der Kategorie der größeren Tumoren überwiegen die Seminome mit 59,6 % (blau), während die gutartigen Tumoren nur 6,3 % ausmachen.

Eine detailliertere Analyse mit den Häufigkeiten der histologischen Untergruppen in den Tumorgrößenkategorien ≤ 10 mm, 11-20 mm, 21-30 mm und > 30 mm findet sich in Tabelle 5. Insgesamt ist die Verteilung der Häufigkeit der histologischen Untergruppen in den Tumorgrößenkategorien signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$, Chi-Quadrat-Test). Vergleicht man die gutartigen Tumoren (BT) mit allen bösartigen Tumoren (KZT + OM), so wird deutlich, dass bei den Hodenneoplasien ≤ 10 mm mehr als die Hälfte aller Fälle gutartig sind, während die relativen Anteile dieses Subtyps in den Kategorien mit zunehmender Tumorgröße signifikant abnehmen (Tabelle 6).

Tabelle 5: Häufigkeit der histologischen Untergruppen in vier Tumorgrößenkategorien

Größenkategorien	SE	NS	BT	OM	Gesamt
≤ 10 mm (n=87)	35 (40.23%)	8 (9.20%)	44 (50.57%)	0 (0.00%)	100%
11-20 mm (n=141)	73 (51.77%)	41 (29.08%)	26 (18.44%)	1 (0.71%)	100%
21-30 mm (n=123)	84 (68.29%)	32 (26.02%)	7 (5.69%)	0 (0.00%)	100%
> 30 mm (n=290)	173 (59.66%)	98 (33.79%)	2 (0.69%)	17 (5.86%)	100%

Gesamter Vergleich: $p < 0,0001$ (Chi-Quadrat-Test)

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung von bösartigen und gutartigen Hodentumoren in vier Tumorgrößenkategorien

Größenkategorien	Maligne Tumoren (KZT + OM)	Benigne Tumoren (BT)	P*
≤ 10 mm (n=87)	43 (49.43%)	44 (50.57%)	<0.0001
11-20 mm (n=141)	115 (81.56%)	26 (18.44%)	
21-30 mm (n=123)	116 (94.31%)	7 (5.69%)	
> 30 mm (n=290)	288 (99.31%)	2 (0.69%)	

*Cochran-Armitage-Trendtest

Bei den bösartigen Tumoren ist eine umgekehrte Verteilung der Häufigkeiten festzustellen. Der Trend zu geringeren Anteilen von BT und höheren Häufigkeiten

von bösartigen Tumoren (KZT + OM) in Kategorien mit zunehmender Tumorgroße ist hoch signifikant ($p < 0,0001$, Cochran-Armitage-Trendtest). Die ROC-Analyse in Abbildung 4 zeigt die Fähigkeit, eine Hodenneoplasie anhand der Tumorgroße als gutartigen Tumor zu diagnostizieren. Bei einer Tumorgroße von 16 mm als Schwellenwert zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren beträgt die Sensitivität und Spezifität dieses Faktors 81,5 % bzw. 81,0 % (höchster Youden-Index; 0,62507) mit einer AUC von 0,8912 (95 % Wald-KI 0,8969 - 0,9256).

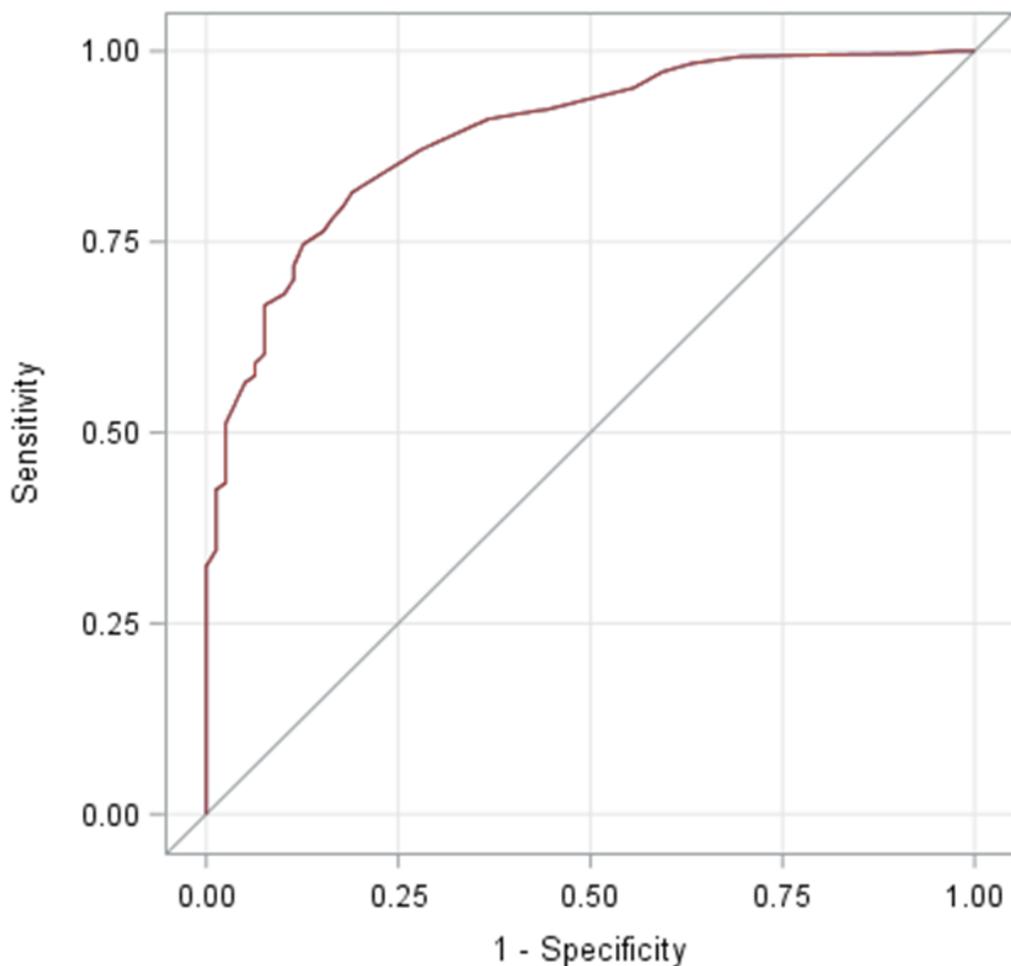


Abbildung 4: Die ROC-Kurve mit einer AUC von 0,8912 zeigt, dass die Tumorgroße tatsächlich ein nützliches Instrument zur Beurteilung des biologischen Verhaltens von kleinen Hodenneoplasien ist.

Abbildung 5 zeigt eine logistische Regressionsanalyse zur Vorhersage der Bösartigkeit anhand der Tumorgöße. In diesem Modell deuten alle Tumorgößen ≥ 39 mm auf Bösartigkeit hin, während bei Tumoren mit einer Größe von ≤ 8 mm eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit für Malignität besteht.

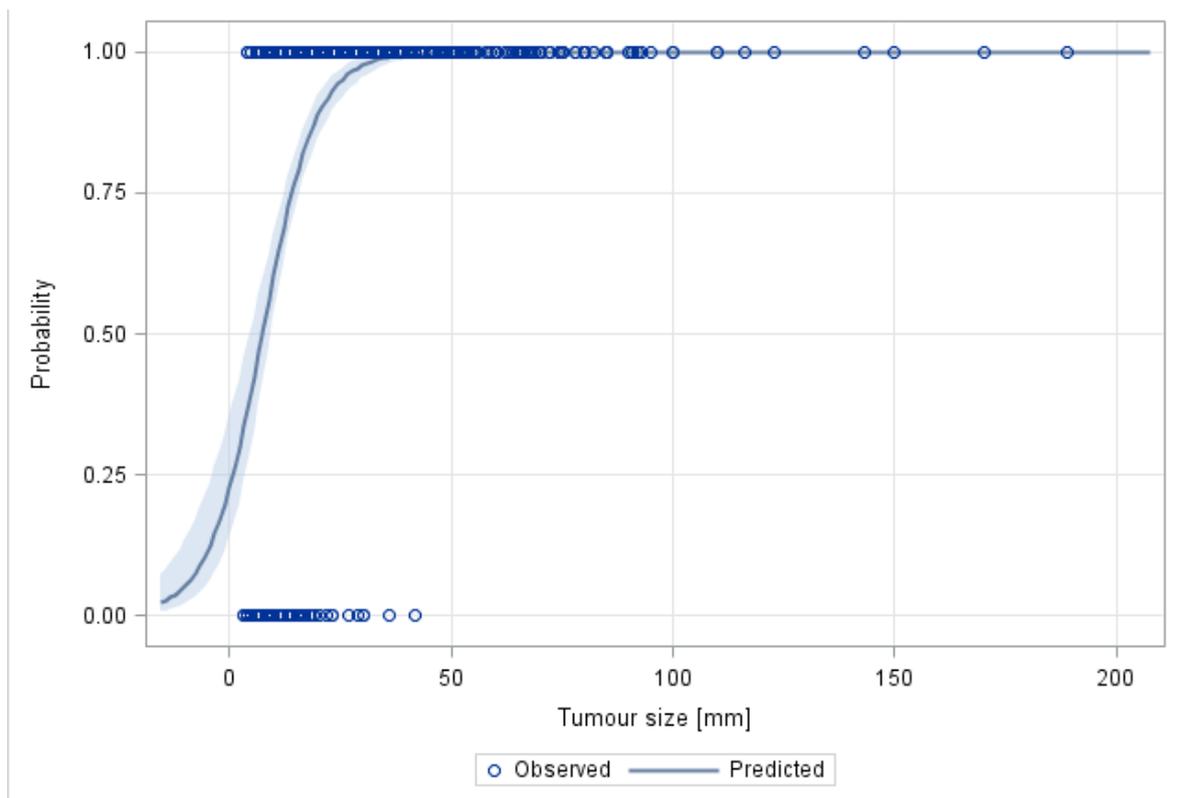


Abbildung 5: Die logistische Regressionskurve gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine bestimmte Tumorgöße Malignität vorhersagt. Der schraffierte Bereich stellt die 95%-Konfidenzintervalle dar. Neoplasien mit einer Größe von ≤ 8 mm sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % bösartig, während Tumoren mit einer Größe von ≥ 25 mm, ≥ 33 mm und ≥ 39 mm mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 %, 99 % bzw. 100 % maligne sind.

Hypothese Nr. 2 (Zusammenhang zwischen Tumorgöße und klinischem Stadium bei Keimzelltumoren)

In den Tabellen 7-8 sind die Häufigkeiten der klinischen Stadien in vier Tumorgößenkategorien von Keimzelltumoren aufgeführt. Bemerkenswert ist, dass

in der kleinsten Tumorgrößenkategorie (≤ 10 mm) fast 98 % der Fälle das klinische Stadium 1 aufwiesen. Insgesamt unterscheiden sich die Häufigkeiten der klinischen Stadien signifikant zwischen den Tumorgrößenkategorien ($p < 0,0001$, Kruskal Wallis Test).

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der klinischen Stadien (CS) von Keimzelltumoren in vier Kategorien mit zunehmender Tumorgröße

Größenkategorien	CS1 (n)	CS2a/2b (n)	CS2c (n)	CS3 (n)
≤ 10 mm	42 (97.67%)	1 (2.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
11-20 mm	98 (85.96%)	11 (9.65%)	3 (2.63%)	2 (1.75%)
21-30 mm	94 (81.03%)	19 (16.38%)	0 (0.00%)	3 (2.59%)
> 30 mm	187 (69.00%)	53 (19.56%)	12 (4.43%)	19 (7.01%)

Jonckhere-Terpstra-Test zur Analyse der Zunahme der Tumorgröße mit Zunahme des klinischen Stadiums: $p < 0,0001$.

Tabelle 8: Häufigkeit von lokalisierten (CS1) und metastasierten Fällen ($> CS1$) von Keimzelltumoren (SE, NS) in vier Kategorien mit zunehmender Tumorgröße

Größenkategorien	CS1 (n)	> CS1 (n)	P*
≤ 10 mm	42 (97.67%)	1 (2.33%)	$< 0,0001$
11-20 mm	98 (85.96%)	16 (14.04%)	
21-30 mm	94 (81.03%)	22 (18.97%)	
> 30 mm	187 (69.00%)	84 (31.00%)	

*Cochran-Armitage-Trendtest

Tabelle 8 zeigt, dass mit zunehmender Tumorgröße ein signifikanter Trend zu abnehmenden Häufigkeiten von CS1-Fällen zu beobachten ist, während es bei den Stadien mit Metastasen umgekehrt ist ($p < 0,0001$; Cochran-Armitage Trend-Test). Die medianen Tumorgrößen mit IQR und den Spannweiten in den vier klinischen Stadien sind in Tabelle 9 und Abbildung 6 dargestellt. Die mediane Tumorgröße nimmt mit dem klinischen Stadium zu, insgesamt sind die medianen Tumorgrößen in den vier CS signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$, Kruskal-Wallis-Test).

Tabelle 9: Verteilung der Tumorgrößen nach CS bei Keimzelltumoren (SE, NS)

	CS1 (mm)	CS2a, b (mm)	CS2c (mm)	CS3 (mm)
Mittelwert	32.6	41.2	53.2	65.5
SD	20	19.5	30.1	48.3
Min	4	10	13	15
Q1	17	27	35	35.5
<i>Median</i>	<i>30</i>	<i>38</i>	<i>49</i>	<i>50</i>
Q3	43	52	72	77.5
Max	123	92	110	189
n	421	84	15	24

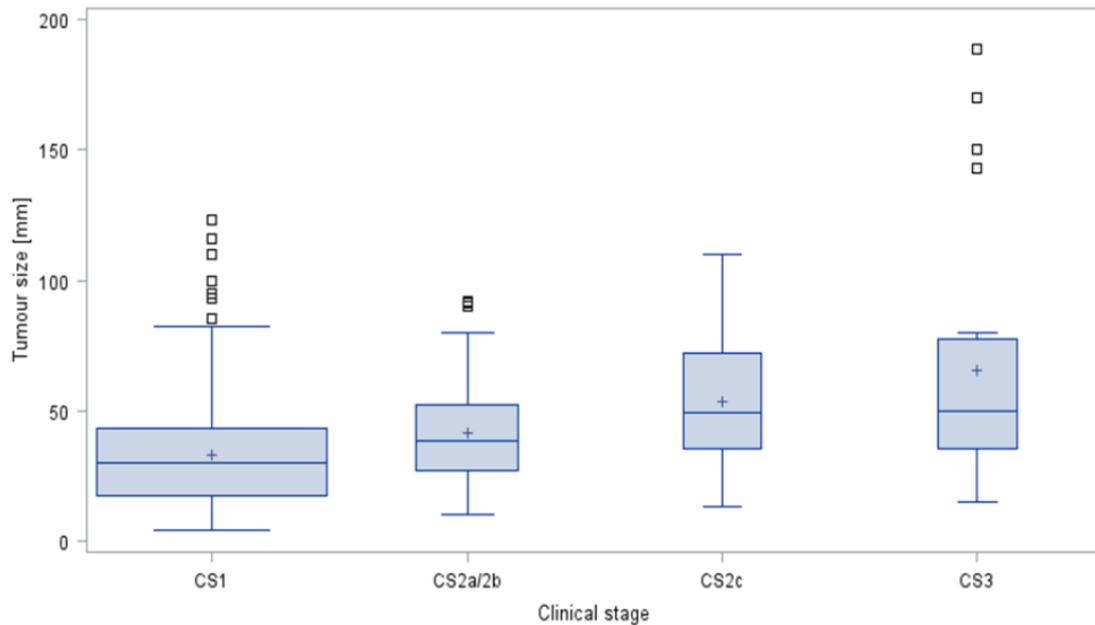


Abbildung 6: Box-Whisker-Plots, die die Verteilung der Tumorgößen in den klinischen Stadien von Keimzelltumoren zeigen. Der Kasten zeigt das erste Quartil, den Median und das dritte Quartil an. Die Whisker sind definiert als der größte bzw. der niedrigste beobachtete Wert, der in den 1,5-fachen Interquartilsbereich fällt, gemessen von Q3 bzw. Q1. Die Fläche der Box gibt den Stichprobenumfang an. □ Ausreißer; + kennzeichnet das arithmetische Mittel.

Hypothese Nr. 3 (die Tumorgöße ist mit der Häufigkeit der Tumormarker-Expression bei KZT assoziiert)

Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit erhöhter Serumentumormarker bHCG, AFP, LDH, AFP und/oder bHCG und M371 in der gesamten Patientenpopulation, stratifiziert nach Tumoren mit einer Größe von ≤ 10 mm bzw. > 10 mm. Alle Marker werden signifikant häufiger bei größeren als bei kleineren Tumoren exprimiert (alle Vergleiche $p < 0,0001$, Chi-Quadrat-Test). M371 weist in beiden Größenkategorien die höchste Expressionsrate aller Tumormarker auf.

Tabelle 10: Expressionsraten von Tumormarkern im Serum, stratifiziert nach Tumorgrößenkategorien in der Gesamtpopulation (SE, NS, BT, OM)

	bHCG	AFP	LDH	AFP/bHCG	M371
Größenkategorien	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N
≤ 10 mm	6/87 (6.90%)	2/87 (2.30%)	3/87 (3.45%)	8/87 (9.20%)	16/75 (21.33%)
> 10 mm	202/553 (36.53%)	116/553 (20.98%)	122/546 (22.34%)	241/553 (43.58%)	309/375 (82.40%)
p-Wert*	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

*Chi-Quadrat-Test; AFP/bHCG - Erhöhung von AFP und/oder bHCG; N auswertbare Fallzahl in der Subgruppe

Tabelle 11: Expressionsraten von Tumormarkern im Serum, stratifiziert nach Tumorgrößenkategorien nur bei Patienten mit Keimzelltumoren (SE, NS)

	bHCG	AFP	LDH	AFP/bHCG	M371
Größenkategorien	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N
≤ 10 mm	5/43 (11.63%)	1/43 (2.33%)	3/43 (6.98%)	6/43 (13.95%)	15/34 (44.12%)
> 10 mm	299/500 (59.80%)	115/500 (23.00%)	119/493 (24.14%)	239/500 (47.80%)	302/335 (90.15%)
p-Wert*	0.0002	0.0015	0.0101	<.0001	<.0001

*Chi-Quadrat-Test; AFP/bHCG - Erhöhung von AFP und/oder bHCG; N auswertbare Fallzahl in der Subgruppe

Etwas höhere Expressionsraten werden beobachtet, wenn nur Keimzelltumoren ausgewertet werden (Tabelle 11), aber auch hier haben alle Marker signifikant höhere Expressionsraten bei Patienten mit Tumorgrößen > 10 mm als bei denen mit kleineren Größen. Die höchste Expressionsrate insgesamt wurde mit 90,15 % für M371 bei KZT mit einer Größe von > 10 mm gefunden.

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Tumormarker-Expressionsraten in der Untergruppe der KZT-Patienten mit CS1, stratifiziert nach Tumorgröße ≤ 10 mm bzw. > 10 mm. Auch hier sind die Expressionswerte der Marker in der Kategorie mit größeren Tumoren höher. Bei LDH ist der Unterschied jedoch nicht mehr signifikant (p=0,1039, Chi-Quadrat-Test). Bemerkenswert ist, dass 44 % der CS1-Patienten mit Tumoren ≤ 10 mm erhöhte M371-Werte aufweisen, während jeder der anderen Marker in weniger als 10 % exprimiert wird.

Tabelle 12: Expressionsraten von Tumormarkern im Serum, stratifiziert nach Tumorgrößenkategorien bei Patienten mit Keimzelltumoren (SE, NS) und CS1

	bHCG	AFP	LDH	AFP/bHCG	M371
Größenkategorien	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N
≤ 10 mm	4/42 (9.52%)	1/42 (2.38%)	3/42 (7.14%)	5/42 (11.90%)	15/34 (44.12%)
> 10 mm	132/378 (34.92%)	70/378 (18.52%)	63/375 (16.80%)	158/378 (41.80%)	240/273 (87.91%)
p-Wert*	0.0008	0.0081	0.1039	0.0002	<.0001

*Chi-Quadrat-Test; AFP/bHCG - Erhöhung von AFP und/oder bHCG; N auswertbare Fallzahl in der Subgruppe

In den Tabellen 13a-c sind die Expressionsraten aller Tumormarker nach fünf Tumorgrößenkategorien in der gesamten Studienpopulation und in den histologischen Untergruppen der Seminome und Nicht-Seminome (Abbildung 7) dargestellt.

Tabelle 13a: Expressionsraten von Serumentumormarkern nach Tumorgrößenkategorien in der Gesamtpopulation aller Hodentumoren

	bHCG	AFP	LDH	AFP/bHCG	M371
Größenkategorien	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N
≤ 10 mm (n=87)	6/87 (6.90%)	2/87 (2.30%)	3/87 (3.45%)	8/87 (9.20%)	16/75 (21.33%)
11-20 mm (n=141)	23/141 (16.31%)	14/141 (9.93%)	12/140 (8.57%)	30/141 (21.28%)	66/107 (61.68%)
21-30 mm (n=123)	47/122 (30.33%)	21/122 (17.21%)	15/121 (12.39%)	43/122 (35.25%)	67/81 (82.72%)
31-50 mm (n=179)	76/179 (42.46%)	52/179 (29.05%)	45/176 (25.57%)	93/179 (51.96%)	107/114 (93.86%)
> 50 mm (n=111)	66/111 (59.46%)	29/111 (26.13%)	50/109 (45.87%)	75/111 (67.57%)	69/73 (94.52%)
p-Wert*	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

*Cochran-Armitage-Trendtest; AFP/bHCG - Erhöhung von AFP und/oder bHCG;
N auswertbare Fallzahl in der Subgruppe

Tabelle 13b: Expressionsraten von Serumentumormarkern nach Tumorgrößenkategorien bei Seminomen

	bHCG	AFP	LDH	AFP/bHCG	M371
Größen- kategorien	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N
≤ 10 mm (n=35)	2/35 (5.71%)	1/35 (2.86%)	3/35 (8.57%)	3/35 (8.57%)	11/28 (39.29%)
11-20 mm (n=73)	8/73 (10.96%)	3/73 (4.11%)	8/72 (11.11%)	11/73 (15.07%)	36/53 (67.92%)
21-30 mm (n=84)	18/83 (21.69%)	5/83 (6.02%)	9/83 (10.84%)	22/83 (26.51%)	48/56 (85.71%)
31-50 mm (n=107)	35/107 (32.71%)	8/107 (7.48%)	27/106 (25.47%)	41/107 (38.32%)	74/77 (96.10%)
> 50 mm (n=66)	43/66 (65.15%)	2/66 (3.03%)	35/66 (53.03%)	45/66 (68.18%)	46/46 (100%)
p-Wert*	<.0001	0.9133	<.0001	<.0001	<.0001

*Cochran-Armitage-Trendtest; AFP/bHCG - Erhöhung von AFP und/oder bHCG;
N auswertbare Fallzahl in der Subgruppe

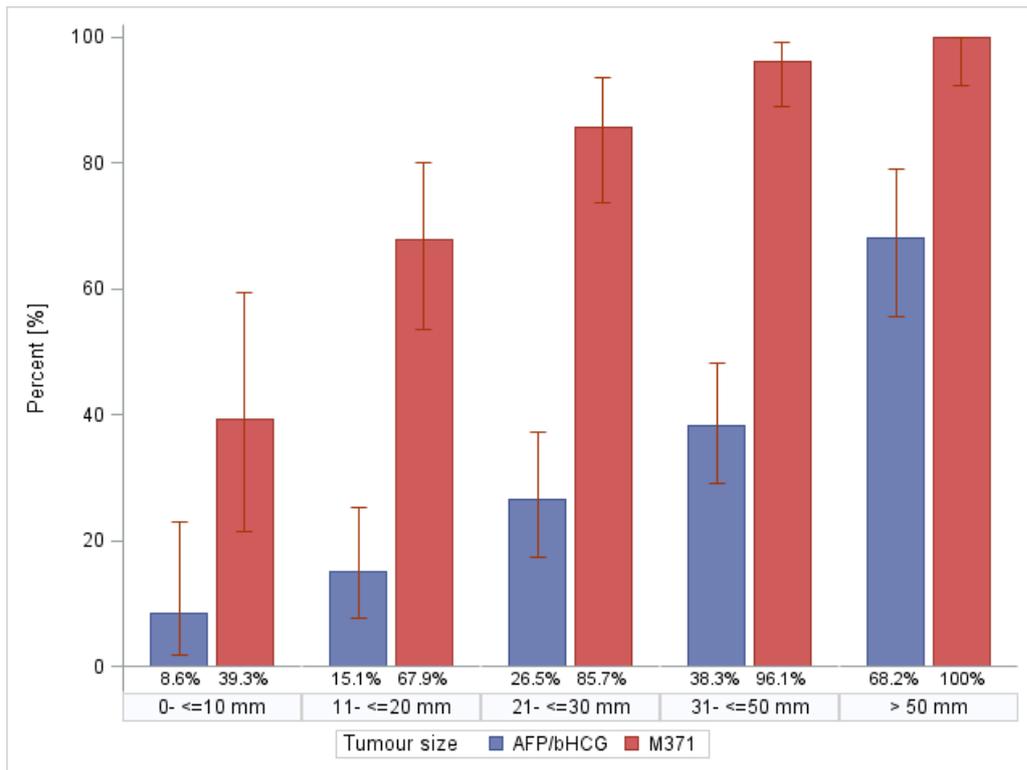
Tabelle 13c: Expressionsraten von Serumentumormarkern nach Tumorgrößenkategorien bei Nicht-Seminomen

	bHCG	AFP	LDH	AFP/bHCG	M371
Größenkategorien	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N
≤ 10 mm (n=8)	3/8 (37.50%)	0/8 (0.00%)	0/8 (0.00%)	3/8 (37.50%)	4/6 (66.67%)
11-20 mm (n=41)	14/41 (34.15%)	10/41 (24.39%)	3/41 (7.32%)	17/41 (41.46%)	27/29 (93.10%)
21-30 mm (n=32)	19/32 (59.38%)	16/32 (50.00%)	6/31 (19.35%)	21/32 (65.63%)	19/20 (95.00%)
31-50 mm (n=64)	41/64 (64.06%)	44/64 (68.75%)	17/62 (27.42%)	52/64 (81.25%)	32/34 (94.12%)
> 50 mm (n=34)	23/34 (67.65%)	27/34 (79.41%)	14/32 (43.75%)	30/34 (88.24%)	20/20 (100%)
p-Wert*	0.0022	<.0001	<.0001	<.0001	0.0745

*Cochran-Armitage-Trendtest; AFP/bHCG - Erhöhung von AFP und/oder bHCG; N auswertbare Fallzahl in der Subgruppe

In allen Subpopulationen nehmen die Expressionsraten aller Tumormarker mit zunehmender Tumorgröße zu, mit Ausnahme von AFP in der Seminom-Untergruppe (Cochran-Armitage-Trendtest, alle außer Seminom $p < 0,0001$; Seminom $p = 0,9133$). M371 zeigte die höchsten Expressionsraten in allen Größenkategorien.

Seminome



Nicht-Seminome

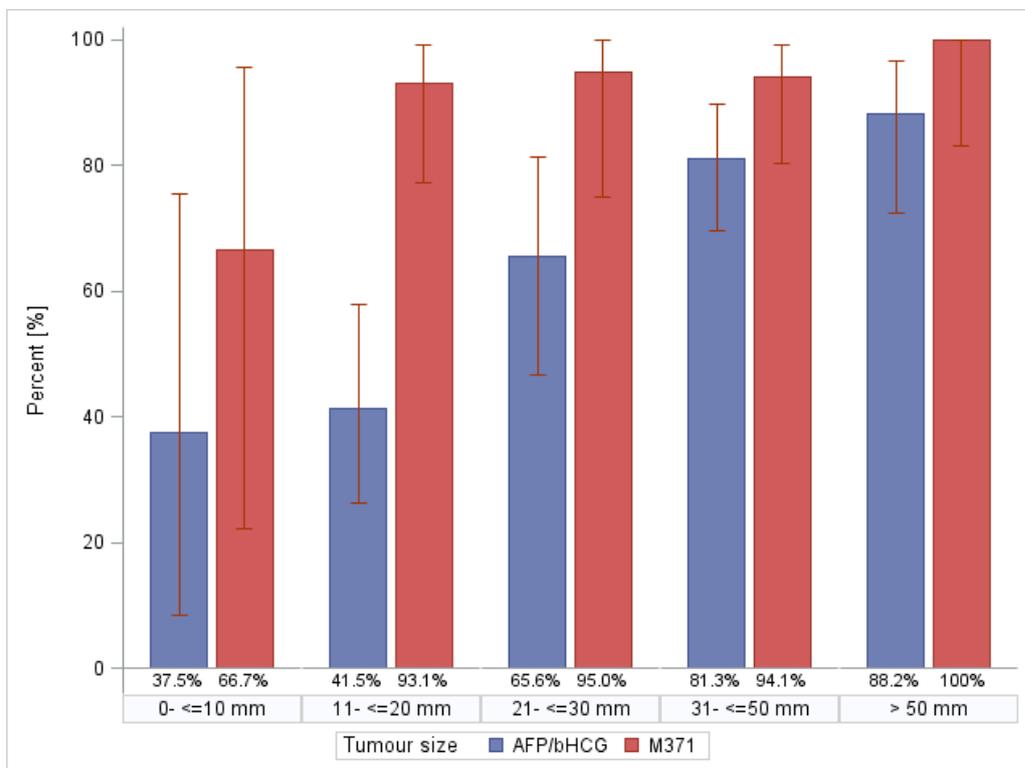


Abbildung 7: Die blauen Säulen zeigen die Expressionsraten von AFP und/oder bHCG in fünf Kategorien der Tumorgöße, die roten Säulen die Expressionsraten

von M371. Insgesamt sind die Expressionsraten aller Tumormarker bei Nicht-Seminomen höher als bei Seminomen. Alle Marker zeigen einen signifikanten Trend zu niedrigeren Expressionsraten mit abnehmender TumorgroÙe. M371 weist selbst in der kleinsten TumorgroÙenkathegorie hohere Expressionsraten auf als die anderen Marker. Die Fehlerbalken stellen das 95% KI dar.

Hypothese Nr. 4 (Zusammenhang zwischen Patientenalter und TumorgroÙe)

In Tabelle 14 sind die medianen TumorgroÙen in vier Alterskathegorien der Gesamtpopulation von Patienten mit Hodenneoplasien aufgeföhrt. Insgesamt unterscheiden sich die medianen TumorgroÙen zwischen den Alterskathegorien signifikant, wobei die gröhÙte GröhÙe in der Alterskathegorie > 50 Jahre vorliegt (Kruskal Wallis Test $p=0,0117$). Es gibt jedoch keinen eindeutigen Trend zu gröhÙeren Tumoren bei älteren Patienten oder umgekehrt.

Tabelle 14: Verteilung der TumorgroÙen in Alterskathegorien bei allen Patienten mit Hodenneoplasien (SE, NS, BT, OM)

Alterskathegorien (Jahre)	TumorgroÙe (mm)					P*
	Min	Q1	Median	Q3	Max	
≤ 30 (n=128)	3	18	32	50	189	0.0117
31-40 (n=205)	4	15	28	43	95	
41-50 (n=135)	4	14	24	40	110	
> 50 (n=76)	3	15	35	53	170	

* Gesamtvergleich zwischen den Altersgruppen: $p<0,0001$ (Kruskal-Wallis-Test)

In Tabelle 15 sind die medianen TumorgroÙen in den vier Alterskathegorien ausschlieÙlich bei Patienten mit Keimzelltumoren aufgeföhrt. Auch hier wird die

größte mediane Tumorgöße in der ältesten Alterskategorie beobachtet. Insgesamt ist der Unterschied zwischen den Tumorgößen in den Alterskategorien signifikant ($p=0,0161$), aber der Unterschied zwischen der jüngsten und der ältesten Alterskategorie beträgt nur 1,5 mm. Die Spannweiten zwischen den Quartilen überschneiden sich stark. Es kann also kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Alter und Tumorgöße festgestellt werden.

Tabelle 15: Verteilung der Tumorgößen nach Altersklassen bei Patienten mit Keimzelltumoren (SE, NS)

Alterskategorien (Jahre)	Tumorgöße (mm)					P*
	Min	Q1	Median	Q3	Max	
≤ 30	6	24	35	50	189	0.0161
31-40	4	20	30	45	95	
41-50	4	15	27	42	110	
> 50	7	19	36.5	53	170	

* Gesamtvergleich zwischen den Altersgruppen: $p<0,0001$ (Kruskal-Wallis-Test)

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der klinische Einfluss der Tumorgöße auf verschiedene Charakteristika von Hodenneubildungen eingehend analysiert. Ein Hauptergebnis ist, dass Tumoren ≤ 10 mm etwa 13,6 % aller Hodenneoplasien umfassen. Diese Häufigkeit wurde bisher noch nicht klar spezifiziert. Weitere zentrale Ergebnisse sind die signifikanten Assoziationen der Primärtumorgöße mit den drei Faktoren Histologie des Primärtumors, klinisches Staging und Tumormarkereexpression im Serum.

Allgemeine Betrachtung des Faktors Tumorgöße bei Hodentumoren im Spiegel des bisherigen Wissensstandes

Die mediane Größe von Seminomen und Nicht-Seminomen in der vorliegenden Studie beträgt 30 mm bzw. 35 mm, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden histologischen Subtypen gibt. Dieses Ergebnis stimmt mit den Größenangaben von 35 mm überein, die in einer Schweizer Studie sowohl für Seminome als auch für Nicht-Seminome berichtet wurden (Rothermundt *et al*, 2018). Ähnliche Ergebnisse wurden in Studien der Universität Mannheim mit 37 mm (SE) und 38 mm (NS) berichtet (Heinzelbecker *et al*, 2011), (Heinzelbecker *et al*, 2013), während eine Kölner Studie eine vergleichsweise geringe mittlere Größe von 15 cm^3 für KZT ermittelte, was einem mittleren Durchmesser von nur 25 mm entsprechen würde (Paffenholz *et al*, 2018). Aus Texas wurde für Amerikaner kaukasischer Abstammung ein etwas höherer mittlerer Durchmesser von 41 mm berichtet (Woldu *et al*, 2018). Wie jedoch auch in der vorliegenden Analyse gezeigt wurde, kann die mittlere Größe (arithmetisches Mittel) etwas höher beziffert sein als der Medianwert. Seit Jahrzehnten ist eine Verschiebung hin zu einer geringeren Größe von primären Hodentumoren zu beobachten (McGuinness *et al*, 2016),

(Heinzelbecker *et al*, 2011), (Bhardwa *et al*, 2005), (Agnarsson *et al*, 2006), (Kobayashi *et al*, 2014). Dieser Trend wird auch deutlich, wenn man die vorliegenden Ergebnisse mit den klassischen Daten aus Toronto aus dem Jahr 1966 vergleicht, die eine mittlere Größe von 5 cm sowohl für Seminome als auch für Nicht-Seminome angeben (MackKay & Sellers, 1966), sowie mit dem Dateca-Bericht aus dem Jahr 1984, der eine mittlere Größe von 48 mm bzw. 40 mm für Seminome und Nicht-Seminome schildert (Krag Jacobsen *et al*, 1984).

Bemerkenswert ist, dass ein Anteil von 13,6 % aller Tumoren im Subzentimeterbereich lag. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde in einer Vielzahl von Studien über inzidentell entdeckte kleine Hodentumoren berichtet, wobei die relative Häufigkeit solcher Befunde eher unklar blieb (Egan *et al*, 2020). In einer großen Studie aus dem Vereinigten Königreich wurden bei insgesamt 2681 Patienten mit Hodenneoplasien 81 (3 %) Tumoren von < 1 cm festgestellt (Scandura *et al*, 2017). Diese Zahl ist deutlich niedriger als der in der vorliegenden Studie beobachtete Anteil von 13,6 %. Da es sich bei der Klinik der vorliegenden Untersuchung um ein Hodentumorzentrum handelt, könnte ein Selektions-Bias zu diesem Unterschied beigetragen haben. Der Unterschied könnte aber auch teilweise mit dem bekannten zeitlichen Trend zur abnehmenden Tumorgöße zusammenhängen, da in der britischen Studie Patienten aus den Jahren 2003 bis 2016 rekrutiert wurden, während die vorliegende Studie Patienten einschloss, die in jüngerer Zeit behandelt wurden (2012 bis 2021). Die unterschiedlichen Gesundheitssysteme könnten ebenfalls zu dem Unterschied beigetragen haben. In einer Studie aus den USA waren 22 Tumoren (10,6 %) von 208 Hodenneoplasien kleiner als 1 cm, was dem vorliegenden Ergebnis recht nahekommt. In dieser Studie wurden jedoch sonographisch gemessene Läsionsgrößen verwendet und die Autoren stellten fest, dass die Sonographie die tatsächliche Läsionsgröße

möglicherweise unterschätzt (Schwen *et al*, 2021). In einer Studie aus der Türkei lag der Anteil der Tumoren von < 1 cm Größe bei 13,9 %, allerdings wurden in dieser Studie ausschließlich Tumoren mit einer Größe von < 3 cm untersucht (Keske *et al*, 2017), so dass hier ein Selektions-Bias anzunehmen ist. Schließlich berichtete eine Schweizer Studie über eine Häufigkeit von 3 % der Tumoren mit einer Größe von < 1 cm bei 849 Patienten mit KZT. In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich Keimzelltumoren erfasst, die einer Orchiektomie unterzogen wurden, während gutartige Histologien sowie alle Fälle mit einer organerhaltenden Tumorresektion ausgeschlossen wurden (Pratsinis *et al*, 2022). Die tatsächliche Häufigkeit der subzentimetergroßen Hodentumoren dürfte in dieser Population also wahrscheinlich viel höher liegen. Angesichts des immer häufigeren klinischen Einsatzes der Skrotalsonographie in der urologischen Praxis und ihrer fortlaufenden technischen Verfeinerung (Tsili *et al*, 2021), (Ager *et al*, 2022), (Belfield & Findlay-Line, 2022), (Lewicki *et al*, 2021) liegt die relative Häufigkeit subzentimetergroßer Hodentumoren in aktuellen Serien wahrscheinlich eher im Bereich von 10 % oder höher. Diese Zahl unterstreicht deutlich die klinische Relevanz der klinischen Herangehensweise bei zufällig entdeckten kleinen Hodenläsionen.

Der Zusammenhang zwischen der Größe des Primärtumors und der Histologie (Hypothese 1)

Bei gutartigen Tumoren wurde eine mittlere Tumorgöße von nur 10 mm ermittelt, was deutlich kleiner ist als bei KZT (30 mm) und anderen bösartigen Tumoren (53 mm). Mehr als 50 % aller Hodentumoren in der Größenkategorie ≤ 10 mm sind gutartig und es wurde auch ein signifikanter inverser Trend zu höheren Anteilen gutartiger Tumoren mit abnehmender Tumorgöße festgestellt. Somit scheint die geringe Größe einer Hodenläsion ein starker Indikator für eine gutartige Histologie

zu sein. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit zahlreichen früheren Berichten (Gentile *et al*, 2020), (Scandura *et al*, 2017), (Wardak *et al*, 2022), (Shilo *et al*, 2012), (Galosi *et al*, 2016), (Lagabrielle *et al*, 2018), (Dieckmann *et al*, 2013), (Gobbo *et al*, 2022), (Narayan *et al*, 2021). Der sehr hohe Anteil gutartiger Tumoren unter den inzidentell gefundenen kleinen Hodenläsionen wurde bereits vor einigen Jahrzehnten festgestellt (Corrie *et al*, 1991), aber erst mit der ständig wachsenden Zahl inzidentell entdeckter kleiner Hodenneoplasien, ausgelöst durch die verbesserte Ultraschalltechnik, wurde dieses Wissen klinisch relevant. Dementsprechend wurde vorgeschlagen, die Größe des Primärtumors als diagnostisches Hilfsmittel für die klinische Beurteilung zufällig entdeckter kleiner Hodengeschwülste zu verwenden (Gentile *et al*, 2020), (Scandura *et al*, 2017). Eine türkische Studie an 252 Patienten, darunter 35 Fälle mit Tumoren ≤ 10 mm, schlug eine Größe von 15 mm zur Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren vor (Keske *et al*, 2017). In der vorliegenden Studie ergab die ROC-Analyse zur Vorhersage der Bösartigkeit anhand der Läsionsgröße einen Grenzwert von 16 mm mit einer Sensitivität und Spezifität von 81,5 % bzw. 81 %. Dementsprechend ergab die logistische Regressionskurve, dass alle Tumoren mit einer Größe von ≥ 39 mm bösartig sind, während Tumore mit einer Größe von ≤ 8 mm eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit aufweisen, gutartig zu sein. In Tabelle 16 sind sieben frühere Studien aufgeführt, die über Ergebnisse von ROC-Analysen berichteten (Gentile *et al*, 2020), (Paffenholz *et al*, 2018), (Schwen *et al*, 2021), (Shilo *et al*, 2012), (Gobbo *et al*, 2022), (Staudacher *et al*, 2020), (Del Real *et al*, 2022). Nur eine Studie berichtete über mehr als 100 Patienten (Gentile *et al*, 2020). Die vorliegende Studie leistet somit einen relevanten Beitrag zur Gewinnung von formaler Evidenz für die Verwendung der Tumorgöße als diagnostisches Mittel.

Tabelle 16: Sensitivität und Spezifität der Tumorgröße als diagnostisches Hilfsmittel für die Beurteilung kleiner Hodentumore - Übersicht über Studien mit ROC-Analyse

Erstautor	Jahr	Patienten (n)	cut-off (mm)	AUC	95% KI	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Shilo	2012	11	18.5	0.902		87	83
Paffenholz	2018	28	14	0.896		83	89
Gentile	2019	108	8.5	0.75	0.63; 0.86	81	58
Staudacher	2020	60	13.5	0.726	0.623; 0.828	55	85
Schwen	2021	22	10	0.60		31.8	88.7
Gobbo	2022	56	10	0.59	0.43; 0.75	25	92.9
Del Real	2022	22	18.3	0.753		83	74
vorliegende					0.8569;		
Studie	2022	79	16	0.8912	0.9256	81.5	81.0

n: in die Studie eingeschlossene Patienten mit gutartiger Histologie

Aufgrund der unterschiedlichen und meist kleinen Stichprobengrößen sind die Ergebnisse nicht einheitlich. Die Grenzwerte reichten von 5 mm bis 18,5 mm. Sechs Studien berichteten über eine Sensitivität von > 80 %, während die anderen eine Sensitivität von 55 % oder weniger feststellten, wobei die AUC-Werte zwischen 0,59 und 0,902 lagen. Obwohl alle diese Untersuchungen grundsätzlich den potentiellen Wert der Tumorgröße für die Vorhersage der Hodenhistologie unterstützen, gibt es derzeit keinen Konsens über die Schwellenwerte für die klinische Entscheidungsfindung (Ates *et al*, 2016).

Zur Vorsicht mahnt eine aktuelle Studie aus der Schweiz, in der bei 5 von 25 Patienten (20 %) mit kleinen Keimzelltumoren eine bereits metastasierte Erkrankung festgestellt wurde (Pratsinis *et al*, 2022). Die Autoren stellen daher die Ansicht in Frage, dass Hodentumoren < 1 cm stets gutartig sind. Unbestritten können bösartige Hodentumoren in der Größenkategorie von unter einem Zentimeter auftreten. In der vorliegenden Studie beträgt der Anteil 49 % und dieser Befund stimmt mit mehreren anderen Berichten über kleine Hodentumoren überein (Gentile *et al*, 2020), (Scandura *et al*, 2017), (Galosi *et al*, 2016), (Lagabrielle *et al*, 2018), (Dieckmann *et al*, 2013), (Del Real *et al*, 2022), (Hindley *et al*, 2003). Die Autoren der Schweizer Studie überschätzen jedoch wahrscheinlich das Risiko einer Metastasierung bei neu entdeckten kleinen (< 1 cm) Hodentumoren, da sie in ihre Analyse nur KZT einschlossen, die einer vollständigen Ablatio testis unterzogen wurden, ohne dabei gutartige Tumoren und Neoplasien, die teilreseziert wurden, zu berücksichtigen. Insgesamt ist die Tumorgöße wahrscheinlich ein wertvolles Instrument für die diagnostische Abklärung kleiner Hodentumoren, auch wenn dieses Instrument sicherlich mit Vorsicht eingesetzt werden muss. In der Praxis scheint eine Operation mit intraoperativer Schnellschnittuntersuchung bei kleinen Hodenneoplasien angebracht zu sein, da prinzipiell jederzeit Malignität bestehen kann. Die organerhaltende Exzision erscheint sinnvoll bei gutartigen kleinen Tumoren. Bei sehr kleinen Tumoren (< 5 mm) könnte auch eine Überwachungsstrategie geeignet sein, weil hier maligne Befunde als Rarität anzusehen sind (Niemczyk *et al*, 2021), (Bieniek *et al*, 2018), (Eifler *et al*, 2008), (Lewicki *et al*, 2021), (Ager *et al*, 2022).

Der Einfluss der Tumorgröße auf die klinische Stadieneinteilung bei Keimzelltumoren (Hypothese Nr. 2)

In der vorliegenden Studie wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Höhe des klinischen Stadiums dokumentiert. In der Größenkategorie ≤ 10 mm hatten 97 % der Fälle eine lokalisierte Erkrankung (CS1). Die mittlere Tumorgröße nahm mit zunehmendem klinischem Stadium zu, wobei die Größe im CS1 nur 30 mm und im CS3 50 mm betrug. Sehr ähnliche Ergebnisse wurden aus der klassischen Dateca-Serie berichtet, bei der 84 % der Seminome mit einer Größe von $< 2,5$ cm eine CS1-Erkrankung aufwiesen, während in der größten Größenkategorie ($> 8,5$ cm) nur 43 % eine CS1-Erkrankung hatten. Auch bei Nicht-Seminomen mit einer Größe von $< 2,5$ cm lag in 71 % der Fälle ein CS1 vor, während es in der obersten Größenkategorie nur 42 % waren (Krag Jacobsen *et al*, 1984). Die Mannheimer Gruppe berichtete mittlere Tumorgößen von 37 mm bei Seminomen mit CS1 und 42 mm bei denen mit einer höhergradigen Stadieneinteilung (Heinzelbecker *et al*, 2011). Andererseits zeigen die vorliegenden Daten auch, dass selbst in der Größenkategorie > 30 mm 69 % der Fälle ein CS1 hatten und umgekehrt nur 10 % aller CS1-Fälle Tumorgößen ≤ 10 mm aufwiesen. Somit ist die Nützlichkeit der Tumorgöße als Hilfsmittel für die klinische Entscheidungsfindung wahrscheinlich begrenzt, da auch Patienten mit großen Primärtumoren eine lokalisierte Erkrankung (CS1) haben können. Dementsprechend wurden in der Indiana-Serie bei Nicht-Seminom-Patienten, die sich einer retroperitonealen Lymphknotenausräumung (RLA) unterzogen, keine unterschiedlichen Häufigkeiten von Lymphknotenmetastasen in den Tumorgößenkategorien < 2 cm, 2-5 cm bzw. > 5 cm beobachtet (Beck *et al*, 2007). Beim Seminom scheint die Tumorgöße jedoch einen Einfluss auf das Metastasierungspotential des Tumors zu haben. Im Jahr 2002 stellten Warde *et al*.

fest, dass bei Hodenseminomen eine Tumorgröße von mehr als 4 cm mit einem zweifachen Risiko der Progression verbunden ist im Vergleich zu kleineren Tumoren (Warde *et al*, 2002). Diese signifikante Assoziation wurde durch zahlreiche klinische Serien und zwei aktuelle Meta-Analysen bestätigt (Zengerling *et al*, 2018), (Boormans *et al*, 2018). Dementsprechend wurde die Tumorgröße als prognostischer Faktor für das Seminom in alle wichtigen Leitlinien aufgenommen (Kliesch *et al*, 2021), (Stephenson *et al*, 2019), (Oldenburg *et al*, 2022). Ungeklärt ist, welche spezifischen biologischen Mechanismen bei den größeren Tumoren eine metastatische Ausbreitung (und damit höhere klinische Stadien) bewirken können. Da die Tumorgröße auch mit dem lokalen pathologischen Stadium assoziiert ist (Dieckmann *et al*, 2018), kann spekuliert werden, dass mit zunehmender Tumorgröße intratumorale Prozesse induziert werden, die ein invasives Tumorwachstum mit metastatischer Ausbreitung begünstigen.

Der Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und den Expressionsraten von Serumentumormarkern bei Keimzelltumoren (Hypothese Nr. 3)

Signifikant höhere Expressionsraten aller Serumentumormarker wurden in der Tumorgrößenkategorie > 10 mm beobachtet im Vergleich zu kleinen Tumoren (≤ 10 mm). Da Serummarker sowohl vom Primärtumor als auch von seinen Metastasen sezerniert werden, lassen sich die biologischen Auswirkungen der Tumorgröße auf die Markerexpression am besten bei lokalisierten Erkrankungen beurteilen (CS1). Auch hier waren die Markerexpressionsraten in der höheren Tumorgrößenkategorie (> 10 mm) signifikant höher, mit Ausnahme von LDH. Der nicht signifikante Unterschied zwischen den Tumorgrößenkategorien hinsichtlich der LDH-Expressionsrate könnte auf der geringen Spezifität dieses Markers für KZT beruhen.

In einer detaillierteren Analyse, in der die Expressionsraten der Marker in fünf Tumorgrößenkategorien ausgewertet wurden, zeigte sich ein signifikanter Trend zu steigenden Markerexpressionsraten mit zunehmender Tumorgröße. Dieser Trend findet sich sowohl bei Seminomen als auch bei Nicht-Seminomen. AFP bei Seminomen ($p=0,9133$) und M371 bei Nicht-Seminomen ($p=0,0745$) bilden hier eine Ausnahme. Die beiden Ausnahmen stimmen allerdings mit den Erwartungen überein, da es beim Seminom grundsätzlich keine AFP-Expression gibt und somit auch kein Unterschied zwischen den Tumorgrößenkategorien hinsichtlich der Expression dieses Markers zu erwarten ist. Bei M371 ist die Expressionsrate bei Nicht-Seminomen mit 66,7 % selbst in der kleinsten Größenkategorie schon extrem hoch, so dass der Unterschied zu den oberen Größenkategorien vergleichsweise gering ist (100 %). In Anbetracht der eher kleinen Stichprobe ($n=109$, verteilt auf 5 Größenkategorien) ist der Unterschied statistisch gesehen nicht mehr signifikant. Insgesamt zeigen diese Daten deutlich den engen Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Expression von Serumentumormarkern. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem Nachweis höherer Serumspiegel von bHCG und AFP bei Patienten mit größeren Primärtumoren als bei denen mit kleinen Tumoren (Dieckmann *et al*, 2019a). In einem anderen Bericht wurde festgestellt, dass die LDH-Expressionsraten bei Patienten mit größeren Tumoren höher waren als bei denen mit kleinen Primärtumoren (von Eyben *et al*, 2002). Bei Seminomen waren die bHCG-Serumspiegel bei Patienten mit größeren Tumoren höher als bei Patienten mit kleinen Tumoren (Hartmann *et al*, 1997). In einer kleinen spanischen Studie wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Tumorgröße und dem Ausmaß der Erhöhungen von bHCG und AFP festgestellt (Huertas Mora *et al*, 1984). Im Hinblick auf die klinische Praxis unterstreichen die sehr niedrigen Expressionsraten von bHCG und AFP (< 10 %), die in der kleinsten Tumorkategorie

von Keimzelltumoren beobachtet wurden, den begrenzten Nutzen der klassischen Tumormarker für die Diagnose von kleinen (< 1 cm) Hodenneoplasien. Der neue Marker M371 schnitt in diesem Szenario mit Expressionsraten von 66,7 % bzw. 39 % bei subzentimetergroßen Nicht-Seminomen und Seminomen wesentlich besser ab. Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Daten einer multizentrischen Studie an 259 bzw. 103 CS1-Patienten mit Seminomen bzw. Nicht-Seminomen überein. In jener Studie wurde für M371 eine Sensitivität von 56 % bzw. 98 % für die Diagnose von subzentimetergroßen Seminomen bzw. Nicht-Seminomen festgestellt (Dieckmann *et al*, 2019b). Die immer noch hohe Sensitivität von M371 auch bei kleinen KZT wird durch eine lineare Regressionsanalyse aus einer norwegischen Studie an 131 Patienten mit CS1-Keimzelltumoren bestätigt. Die Autoren fanden positive Korrelationen zwischen der Größe des Primärtumors und den M371-Serumspiegeln sowohl bei Seminomen als auch bei Nicht-Seminomen. Eine ganze Reihe von Patienten mit subzentimetergroßen Primärtumoren wiesen messbare M371-Spiegel auf. Bemerkenswert ist, dass unter den kleinen Tumoren eine größere Anzahl von Nicht-Seminomen im Vergleich zu Seminomen messbare M371-Spiegel aufwiesen (Myklebust *et al*, 2021). Insgesamt ist die Sensitivität von M371 bei Nicht-Seminomen besser als bei Seminomen in Bezug auf kleine Hodengeschwülste. Angesichts der fast vernachlässigbaren Sensitivität der klassischen Marker bei subzentimetergroßen Hodenneubildungen stellt die Sensitivität von etwa 40 % für M371 bei kleinen Seminomen jedoch immer noch einen bedeutenden Fortschritt dar. Wenngleich mit Einschränkungen kann der M371-Test somit ein wertvolles Instrument für die Diagnose kleiner Hodenneoplasien sein.

Kein Zusammenhang zwischen Patientenalter und Tumorgröße (Hypothese Nr. 4)

Sowohl in der Gesamtpopulation der Patienten als auch in der Population der KZT wurden die höchsten medianen Tumorgrößen in der ältesten Alterskategorie beobachtet. Obwohl die Gesamtanalyse signifikante Unterschiede der medianen Größen zwischen den Alterskategorien ergab, wurde kein klarer Trend zu unterschiedlichen Tumorgrößen in den einzelnen Alterskategorien deutlich. Darüber hinaus erwies sich die jüngste Alterskategorie als diejenige mit der zweitgrößten Tumorgröße und nur 1,5 cm Unterschied zwischen der ältesten und der jüngsten Kategorie. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer früheren Untersuchung, bei der kein Unterschied in der Tumorgröße zwischen KZT-Patienten < 50 Jahren und älteren Patienten festgestellt wurde (Dieckmann *et al*, 2018). Somit kann die Hypothese einer Tendenz zu größeren Tumoren bei älteren Menschen, die in einer britischen Studie aufgestellt wurde, in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden (McGuinness *et al*, 2016).

Methodenkritische Limitationen der vorliegenden Arbeit

Das retrospektive Studiendesign könnte eine negative Beeinflussung für die vorliegende Analyse darstellen, da ein Selektionsbias nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Die nur kleinen Stichprobenumfänge in den histologischen Untergruppen BT und OM könnten die statistische Aussagekraft trotz der insgesamt großen Patientenzahl der Studie eingeschränkt haben. Die histologischen Diagnosen stützten sich ausschließlich auf Krankenhaus-interne pathologische Beurteilungen, ohne dass eine übergeordnete histopathologische Überprüfung erfolgte. Da jedoch beide urologischen Abteilungen, die an der vorliegenden Studie teilnahmen, einen klinischen Schwerpunkt in Bezug auf Hodentumoren hatten, verfügten die lokalen Pathologen eindeutig über

entsprechende Erfahrung mit Hodenpathologie. Ein weiterer möglicher Schwachpunkt der Arbeit könnten fehlende Informationen über das therapeutische Ergebnis sein. Die vorliegende Untersuchung zielte jedoch speziell darauf ab, die biologische Rolle der Tumorgroße in Bezug auf die Präsentationsmerkmale von Hodenneoplasien zu analysieren. Eine mögliche Stärke der Studie ist dagegen die große Anzahl von Patienten, bei denen der neue Tumormarker M371 gemessen wurde, was den Nutzen dieses Tests in der klinischen Praxis belegt. Ein weiterer Pluspunkt könnte außerdem die relativ große Zahl von Patienten mit kleinen Hodenneubildungen sein, mit der der Faktor Tumorgroße als wertvolles Instrument zur Beurteilung solcher Läsionen bestätigt werden konnte.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie bestätigt die bedeutende biologische Rolle der Tumorgroße für den klinischen Verlauf von Hodenneubildungen. Bei der diagnostischen Abklärung von kleinen Hodenneoplasien kann der Faktor Tumorgroße klinisch eingesetzt werden, da mehr als 50% der Fälle mit Hodentumoren von ≤ 10 mm eine gutartige Histologie aufweisen. Dieses Wissen kann dazu beitragen, die Tür für eine breitere Anwendung der hodenerhaltenden Chirurgie in diesen Fällen zu öffnen (Nason *et al*, 2020). Mit zunehmender Tumorgroße steigt sowohl die Häufigkeit von Metastasen (klinische Stadien $> CS1$) als auch die Häufigkeit erhöhter Serumentumormarker. Klinisch bemerkenswert ist, dass der neue Marker M371 nicht nur die klassischen Marker im Allgemeinen übertrifft, sondern auch in etwa 40 % der subzentimetergroßen Keimzelltumoren exprimiert wird.

Summary

The present study confirmed the significant biological role of tumour-size for the clinical course of testicular neoplasms. In the diagnostic work-up of small testicular neoplasms, the factor tumour-size may be implemented clinically since more than 50% of cases with testicular new growths sized ≤ 10 mm comprise of benign histologies. This knowledge may open the door for a wider application of testis sparing surgery in these cases (Nason *et al*, 2020). Increasing tumour-sizes are associated with both, increasing frequencies of metastatic disease (clinical stages $>CS1$) and increasing frequencies of elevation of serum tumour markers. Of note clinically, the novel marker M371 does not only outperform the classical markers generally, but is expressed in around 40% of subcentimeter germ cell tumours.

7. Abkürzungsverzeichnis

AFP	alpha-Fetoprotein
bHCG	beta-Human Chorion Gonadotropin
LDH	Laktatdehydrogenase
M371	MicroRNA-371a-3p
KZT	Keimzelltumor
SE	Seminom
NS	Nicht-Seminom
BT	(benign tumour) gutartiger Tumor
OM	(other malignant tumour) anderer bösartiger Tumor
CS	klinisches Stadium
ULN	(upper limit of normal) obere Normgrenze
RNA	(ribonucleic acid) Ribonukleinsäure
cDNA	(complementary deoxyribonucleic acid) komplementäre Desoxyribonukleinsäure
RQ	(relative quantity) relative Mengenwerte
KI	Konfidenzintervall
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
IQR	(interquartile range) Interquartilsbereich
ROC	(Receiver-Operating-Curve) Grenzwertoptimierungskurve
AUC	(area under the curve) Fläche unter der Kurve
SD	(standard deviation) Standardabweichung
RLA	retroperitoneale Lymphknotenausräumung

8. Literaturverzeichnis

Ager M, Donegan S, Boeri L, Mayor de Castro J, Donaldson JF, Omar MI, Dimitropoulos K, Tharakan T, Janisch F, Muilwijk T, Yuan C, Tudur-Smith C, Nijman RJM, Radmayr C, Salonia A, Laguna Pes MP, Minhas S (2022) Radiological features characterising indeterminate testes masses; A systematic review and meta-analysis. *BJU Int* Aug 18: doi: 10.1111/bju.15869. Epub ahead of print. PMID: 35980855.

Agnarsson BA, Gudbjartsson T, Einarsson GV, Magnusson K, Thoroddsen A, Bergthorsson JT, Amundadottir L, Barkardottir RB, Björnsson J (2006) Testicular germ cell tumours in Iceland: a nationwide clinicopathological study. *APMIS* **114**(11): 779-83.

Ates F, Malkoc E, Zor M, Demirel Z, Alp BF, Basal S, Guragac A, Yildirim I (2016) Testis-Sparing Surgery in Small Testicular Masses Not Suspected to Be Malignant. *Clin Genitourin Cancer* **14**(1): e49-e53.

Beck SD, Foster RS, Bihle R, Donohue JP (2007) Significance of primary tumor size and preorchietomy serum tumor marker level in predicting pathologic stage at retroperitoneal lymph node dissection in clinical Stage A nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* **69**(3): 557-9.

Belfield J, Findlay-Line C (2022) Testicular Germ Cell Tumours - The Role of Conventional Ultrasound. *Cancers (Basel)* **14**(16): 3882. doi: 10.390/cancers14163882.

Bertolotto M, Muça M, Currò F, Bucci S, Rocher L, Cova MA (2018) Multiparametric US for scrotal diseases. *Abdom Radiol (NY)* **43**(4): 899-917; doi: 10.1007/s00261-018-1510-7.

Bhardwa JM, Powles T, Berney D, Baithun S, Nargund VH, Oliver RT (2005) Assessing the size and stage of testicular germ cell tumours: 1984-2003. *BJU Int* **96**: 819-21.

Bieniek JM, Juvet T, Margolis M, Grober ED, Lo KC, Jarvi KA (2018) Prevalence and management of incidental small testicular masses discovered on ultrasonographic evaluation of male infertility. *J Urol* **199**(2): 481-6.

Boden G, Gibb R (1951) Radiotherapy and testicular neoplasms. *Lancet* **2**(26): 1195-7.

Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, Nicolai N, Algaba F, Oldenburg J, Albers P (2018) Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* **73**(3): 394-405.

Collins DH, Pugh RCB (1964) Classification and frequency of testicular tumours. *Br J Urol* **36**(SUPPL: 1-11. PMID: 14184707.).

Corrie D, Mueller EJ, Thompson IM (1991) Management of ultrasonically detected nonpalpable testis masses. *Urology* **38**(5): 429-31.

Del Real OJ, Calvo de la Barra CI, Jiménez JA, Sepulveda F, Domínguez J (2022) Predicting malignancy in small testicular lesions. *Cent European J Urol* **75**(1): 47-51; doi: 10.5173/ceju.2022.0206.

Dieckmann KP, Frey U, Lock G (2013) Contemporary diagnostic work up of testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol* **10**(12): 703-12.

Dieckmann KP, Richter-Simonsen H, Kulejewski M, Ikogho R, Zecha H, Anheuser P, Pichlmeier U, Isbarn H (2018) Testicular germ-cell tumours: a descriptive analysis of clinical characteristics at first presentation. *Urol Int* **100**(4): 409-19.

Dieckmann, KP (2019) Nichtgerminale Tumoren. In: *Uroonkologie*. H. Rübben et. al (Hrsg.), 7. Aufl. Springer Medizin, Berlin, https://doi.org/10.1007/978-3-662-54652-9_72-11.

Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, Anheuser P, Zecha H, Isbarn H, Pichlmeier U (2019a) Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *BioMed Res Int* 2019:5030349, doi: 10.1155/2019/, PMID: 31275973.

Dieckmann KP, Radtke A, Geczi L, Matthies C, Anheuser P, Eckardt U, Sommer J, Zengerling F, Trenti E, Pichler R, Belz H, Zastrow S, Winter A, Melchior S, Hammel J, Kranz J, Bolten M, Krege S, Haben B, Loidl W, Ruf CG, Heinzelbecker J, Heidenreich A, Cremers JF, Oing C, Hermanns T, Fankhauser CD, Gillissen S, Reichegger H, Cathomas R, Pichler M, Hentrich M, Eredics K, Lorch A, Wülfing C, Peine S, Wosniok W, Bokemeyer C, Belge G (2019b) Serum levels of microRNA-371a-3p (M371 Test) as a new biomarker of testicular germ cell-tumors: Results of a prospective multicentric study. *J Clin Oncol* **37**(16): 1412-23.

Dixon FJ, Moore RA (1953) Testicular tumors. A Clinicopathologic study. *Cancer* **6**: 427-54.

Egan J, Cheaib JG, Biles MJ, Huang MM, Metcalf M, Matoso A, Pierorazio P (2020) Testis-Sparing Surgery: A Single Institution Experience. *Urology* **147**: 192-8; doi: 10.1016/j.urology.2020.10.031.

Eifler JBJ, King P, Schlegel PN (2008) Incidental Testicular Lesions Found During Infertility Evaluation are Usually Benign and May be Managed Conservatively. *J Urol* **180**(1): 261-5.

Fraley EE, Lange PH, Kennedy BJ (1979) Germ-cell testicular cancer in adults (first of two parts). *New Engl J Med* **301**(25): 1370-7.

Galosi AB, Fulvi P, Fabiani A, Servi L, Filosa A, Leone L, Marronaro A, Caraceni E, Montironi R (2016) Testicular sparing surgery in small testis masses: A multinstitutional experience. *Arch Ital Urol Androl* **88**(4): 320-4.

Gentile G, Rizzo M, Bianchi L, Falcone M, Dente D, Cilletti M, Franceschelli A, Vagnoni V, Garofalo M, Schiavina R, Brunocilla E, Claps F, Liguori G, Trombetta C, Timpano M, Rolle L, Porreca A, Leonardo C, De Nunzio C, Colombo F, Franco G (2020) Testis Sparing Surgery for Small Testicular Masses: Retrospective Analysis of a Multi-Center Cohort. *J Urol* **203**(4): 760-6.

Gobbo A, Negri L, Casale P, Fasulo V, Lughezzani G, Saitta C, Benaglia R, Buffi NM, Setti PL (2022) Is testis sparing surgery safe in patients with incidental small testicular lesions referring to a fertility center? A retrospective analysis reporting factors correlated to malignancy and long-term oncological outcomes. *Urol Oncol* **40**(10): 457.e9-457.e16. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.08.002. PMID: 36075820.

Hartmann M, Pottek T, Bussar-Maatz R, Weissbach L (1997) Elevated human chorionic gonadotropin concentrations in the testicular vein and in peripheral venous blood in seminoma patients. An analysis of various parameters. *Eur Urol* **31**(4): 408-13.

Heinzelbecker J, Katzmarzik M, Weiss C, Trojan L, Michel MS, Haecker A (2011) Changes of Stage, Predictive Factors and Adjuvant Treatment Modalities in Seminomatous Testicular Cancer from 1987 to 2007 and Their Impact on the Status of Metastasis, Recurrence-Free and Overall Survival: A Single-Center Analysis. *Urol Int* **87**(3): 282-7.

Heinzelbecker J, Katzmarzik M, Weiss C, Trojan L, Haecker A (2013) During twenty years of Cisplatin-based therapy the face of nonseminomatous testicular germ cell tumors is still changing: an evaluation of presentation, management, predictive factors and survival. *Int Braz J Urol* **39**(1): 10-21.

Hindley RG, Chandra A, Saunders A, O'Brien TS (2003) Impalpable testis cancer. *BJU Int* **92**: 572-4.

Huertas Mora RA, Larrodera López L, Gómez Matobella I, Cortes Funes H (1984) [Human B-HCG and AFP as biological markers in germinal testicular tumors]. [Article in Spanish]. *Rev Esp Oncol* **31**(2): 321-30.

Javadpour N (1987) The National Cancer Institute Experience with Testicular Cancer. *J Urol* **120**: 651-9.

Keske M, Canda AE, Yalcin S, Kilicarslan A, Kibar Y, Tuygun C, Onder E, Atmaca AF, Yildirim A, Ozkanli SS, Kandemir O, Kargi T, Sar M, Tugcu V, Resorlu B, Aslan Y, Sarikaya S, Boylu U, Cicek AF, Basar H, Tuncel A, Balbay MD (2017) Is testis-sparing surgery safe in small testicular masses? Results of a multicentre study. *Can Urol Assoc J* **11**(3-4): E100 - E4.

Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* **36**(7): 1703-19. doi: 10.038/s41375-022-01613-1.

Kliesch S, Schmidt S, Wilborn D, Aigner C, Albrecht W, Bedke J, Beintker M, Beyersdorff D, Bokemeyer C, Busch J, Classen J, de Wit M, Dieckmann KP, Diemer T, Dieing A, Gockel M, Göckel-Beining B, Hakenberg OW, Heidenreich A, Heinzlbecker J, Herkommer K, Hermanns T, Kaufmann S, Kornmann M, Kotzerke J, Krege S, Kristiansen G, Lorch A, Müller AC, Oechsle K, Ohloff T, Oing C, Otto U, Pfister D, Pichler R, Recken H, Rick O, Rudolph Y, Ruf C, Schirren J, Schmelz H, Schmidberger H, Schrader M, Schweyer S, Seeling S, Souchon R, Winter C, Wittekind C, Zengerling F, Zermann DH, Zillmann R, Albers P (2021) Management of Germ Cell Tumours of the Testis in Adult Patients. German Clinical Practice Guideline Part I: Epidemiology, Classification, Diagnosis, Prognosis, Fertility Preservation, and Treatment Recommendations for Localized Stages. *Urol Int* **105**(3-4): 169-180.

Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, Nobushita T, Kawasaki T, Hara N, Takahashi K (2014) Effect of the time from the presentation of symptoms to medical consultation on primary tumor size and survival in patients with testicular cancer: Shift in the last 2 decades. *Urol Oncol* **32**(1): 43.e17-22.

Krag Jacobsen G, Barlebo H, Olsen J, Schultz HP, Starklint H, Sögaard H, Vaeth M (1984) Testicular germ cell tumours in Denmark 1976-1980. *Acta Radiol Oncol* **23**(4): 239-47.

Lagabrielle S, Durand X, Droupy S, Izard V, Marcelli F, Huyghe E, Ferriere JM, Ferretti L (2018) Testicular tumours discovered during infertility workup are predominantly benign and could initially be managed by sparing surgery. *J Surg Oncol* **118**(4): 630-5.

Leão R, Albersen M, Looijenga LHJ, Tandstad T, Kollmannsberger C, Murray MJ, Culine S, Coleman N, Belge G, Hamilton RJ, Dieckmann KP (2021) Circulating MicroRNAs, the Next-Generation Serum Biomarkers in Testicular Germ Cell Tumours: A Systematic Review. *Eur Urol* **80**(4): 456-66.

Lewicki A, Freeman S, Jędrzejczyk M, Dobruch J, Dong Y, Bertolotto M, Dietrich CF (2021) Incidental Findings and How to Manage Them: Testis- A WFUMB Position Paper. *Ultrasound Med Biol* **47**(10): 2787-802; doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.05.022.

MacKay EN, Sellers AH (1966) A statistical study of malignant testicular tumours based on the experience of the Ontario cancer Foundation Clinics, 1938-1961. *Canad Med Ass J* **94**: 889-99.

McGuinness LA, Obeidat S, Hickerton B, Long R (2016) Has increasing public health awareness influenced the size of testicular tumours among adult populations over the last 40 years? *J Public Health (Oxf)* **39**(1): 90-4.

Myklebust MP, Thor A, Rosenlund B, Gjengstø P, Karlsdottir Á, Brydøy M, Bercea BS, Olsen C, Johnson I, Berg MI, Langberg CW, Andreassen KE, Kjellman A,

Haugnes HS, Dahl O (2021) Serum miR371 in testicular germ cell cancer before and after orchiectomy, assessed by digital-droplet PCR in a prospective study. *Sci Rep* **11**(1): 15582. doi: 10.1038/s41598-021-94812-2. PMID: 34341387.

Narayan Y, Brown D, Ivaz S, Das K, Moussa M, Tsampoukas G, Papatsoris A, Buchholz N (2021) Incidental testicular masses and the role of organ-sparing approach. *Arch Ital Urol Androl* **93**(3): 296-300.

Nason GJ, Aditya I, Leao R, Anson-Cartwright L, Jewett MAS, O'Malley M, Sweet J, Hamilton RJ (2020) Partial orchiectomy: The Princess Margaret cancer centre experience. *Urol Oncol* **38**(6): 605.e19-.e24.

Niemczyk G, Zapala Ł, Borkowski T, Szabłoński W, Radziszewski P, Cudnoch-Jędrzejewska A (2021) Feasibility of active surveillance in small testicular mass: a mini review. *Cent European J Urol* **74**(1): 10-3.

Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, Climent MA, Daugaard G, Gietema JA, De Giorgi U, Haugnes HS, Huddart RA, Leão R, Sohaib A, Gillessen S, Powles T (2022) Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **3**(4): 362-75.

Paffenholz P, Held L, Loosen SH, Pfister D, Heidenreich A (2018) Testis-sparing surgery for benign testicular masses - diagnostics and therapeutic approaches. *J Urol* **200**(2): 353-60.

Pratsinis M, Fankhauser C, Pratsinis K, Beyer J, Bühner E, Cathomas R, Fischer N, Hermanns T, Hirschi-Blickenstorfer A, Kamradt J, Kluth LA, Zihler D, Mingrone W, Müller B, Nestler T, Rothschild SI, Seifert B, Templeton AJ, Terbuch A, Ufen MP, Woelky R, Gillessen S, Rothermundt C (2022) Metastatic Potential of Small Testicular Germ Cell Tumors: Implications for Surveillance of Small Testicular Masses. *Eur Urol Open Sci* **40**: 16-8; doi: 0.1016/j.euros.2022.03.013.

Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch Institut, Berlin.

Rothermundt C, Thurneysen C, Cathomas R, Müller B, Mingrone W, Hirschi-Blickenstorfer A, Wehrhahn T, Ruf C, Rothschild S, Seifert B, Terbuch A, Grassmugg T, Woelky R, Fankhauser C, Kunit T, Fischer N, Inauen R, Kamradt J, Ziegler K, Haynes A, Jüni P, Gillessen S (2018) Baseline characteristics and patterns of care in testicular cancer patients: first data from the Swiss Austrian German Testicular Cancer Cohort Study (SAG TCCS). *Swiss Med Wkly* **148**: w14640.

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.

Scandura G, Verrill C, Protheroe A, Joseph J, Ansell W, Sahdev A, Shamash J, Berney DM (2017) Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? *BJU Int* **121**(4): 575-82.

Schwen ZR, Liu JL, Gabrielson AT, Patel HD, Gupta M, Rowe SP, Herati AS, Pierorazio PM (2021) Testicular ultrasound underestimates the size of small testicular masses: a radiologic-pathologic correlation study. *World J Urol* **39**(9): 3399-405.

Shilo Y, Zisman A, Lindner A, Raz O, Strauss S, Siegel YI, Segal M, Sandbank J, Leibovici D (2012) The predominance of benign histology in small testicular masses. *Urol Oncol* **30**(5): 719-22; doi: 10.1016/j.urolonc.2010.08.022.

Song G, Xiong GY, Fan Y, Huang C, Kang YM, Ji GJ, Chen JC, Xin ZC, Zhou LQ (2019) The role of tumor size, ultrasonographic findings, and serum tumor markers in predicting the likelihood of malignant testicular histology. *Asian J Androl* **21**: 196-200.

Staudacher N, Tulchiner G, Bates K, Ladurner M, Kafka M, Aigner F, Pichler R, Horninger W (2020) Organ-Sparing Surgery in Testicular Tumor: Is This the Right Approach for Lesions \leq 20 mm? *J Clin Med* **9**(9): E2911. doi: 10.3390/jcm9092911. PMID: 32917055.

Stephenson A, Eggener SE, Bass EB, Chelnick DM, Daneshmand S, Feldman D, Gilligan T, Karam JA, Leibovich B, Liauw SL, Masterson TA, Meeks JJ, Pierorazio PM, Sharma R, Sheinfeld J (2019) Diagnosis And Treatment Of Early Stage Testicular Cancer: AUA Guideline. *J Urol* **202**(2): 272-81.

Tsili AC, Bougia CK, Pappa O, Argyropoulou M (2021) Ultrasonography of the scrotum: Revisiting a classic technique. *Eur J Radiol* **145**:110000. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.110000. PMID: 34741987.

von Eyben FE, Madsen EL, Blaabjerg O, Petersen PH, von der Maase H, Jacobsen GK, Rørth M (2002) Serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 and relapse in patients with nonseminomatous testicular germ cell tumors clinical stage I. *Acta Oncol* **40**: 536-40.

Wardak S, Pang KH, Castiglione F, Lindsay J, Walkden M, Heffernan Ho D, Kirkham A, Hadway P, Nigam R, Rees R, Alifrangis C, Alnajjar HM, Muneer A (2022) Management of small testicular masses: outcomes from a single centre multidisciplinary team. *BJU Int* Aug 20. doi: 10.1111/bju.15874. Epub ahead of print. PMID: 35986901.

Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H (2002) Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* **20**: 4448-52.

Woldu SL, Aydin AM, Rao AV, Hutchinson RC, Singla N, Clinton TN, Krabbe LM, Passoni NM, Raj GV, Miller DS, Amatruda JF, Sagalowsky AI, Lotan Y, Arriaga Y, Margulis V, Bagrodia A (2018) Differences at Presentation and Treatment of Testicular Cancer in Hispanic Men: Institutional and National Hospital-Based Analysis. *Urology* **112**: 103-11.

Zengerling F, Kunath F, Jensen K, Ruf C, Schmidt S, Spek A (2018) Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance - A systematic review. *Urol Oncol* **36**(10): 448-58.

9. Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Hendrik Isbarn bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Klaus-Peter Dieckmann für seine grenzenlose Hilfsbereitschaft und Unterstützung sowie für die herausragende wissenschaftliche Betreuung während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Dissertation.

Für die wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung der zu bearbeitenden Datenmenge möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Uwe Pichlmeier ganz herzlich bedanken.

Ich danke meiner Mutter und meinem Bruder Markus dafür, dass sie in allen Lebenslagen bedingungslos für mich da sind und mich unaufhörlich unterstützen. Meinem Freund Mathias danke ich dafür, dass er immer liebevoll an meiner Seite steht.

Ohne ihre Unterstützung wäre all dies niemals möglich gewesen.

10. Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

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: