

Diplomarbeit

**Retrospektive longitudinale Analyse des Stellenwerts der
humanen placentaren alkalischen Phosphatase als
Tumormarker bei Patienten mit Seminom im klinischen
Stadium I**

eingereicht von

Lukas Zipponig

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Urologie und
Universitätsklinik für Innere Medizin,
Klinische Abteilung für Onkologie**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ Georg Hutterer

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Dominik Andreas Barth

Graz, am 01.07.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 01.07.2025

Lukas Zipponig eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich tatkräftig unterstützt und diese Arbeit ermöglicht haben.

Besonderer Dank gilt daher Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Dominik Andreas Barth und Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Georg Hutterer für die Betreuung und Unterstützung bei der Diplomarbeit. Vielen Dank für die Hilfe, Geduld und die Möglichkeit, meine Diplomarbeit unter Eurer Leitung fertigstellen zu können. Ihr wart stetig bemüht, mir so gut es geht unterstützend zur Seite zu stehen.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Familie, die den Prozess der Arbeit stets begleitet, mir die nötige Motivation gegeben, sowie das Studium überhaupt ermöglicht haben. Dank gilt auch meinen Freunden, besonders hervorheben möchte ich hierbei Dr. Konstantin Obweiger und meine gute Freundin Anna Skoff, welche mich in den finalen Wochen und Monaten besonders motiviert und unterstützt haben. Ohne euch wäre die folgende Arbeit nicht so zustande gekommen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Hodenkrebs ist mit insgesamt 1,6% aller Krebserkrankungen des Mannes zwar eine eher seltene Neoplasie, jedoch ist dieser Krebs die häufigste maligne Erkrankung bei Männern zwischen 20 und 45 Jahren. Die Mehrheit, nämlich rund 90% davon, gehören zu den Keimzelltumoren (KZT). Die restlichen 10% setzen sich aus Keimstrang-Stromatumoren, anderen, selteneren Entitäten wie etwa malignen Lymphomen und Metastasen von anderen Primärtumoren zusammen. Neben der klinischen Untersuchung, der Ultraschalluntersuchung und schlussendlich der histologischen Sicherung, spielen Tumormarker in der Primärdiagnostik eine eher untergeordnete Rolle. Nicht jedoch, wenn es um die Verlaufsbeobachtung, Prognoseabschätzung und die Beurteilung des Therapieerfolges geht. Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll der Tumormarker humane plazentare alkalische Phosphatase (hPLAP) bei Patient*innen mit Hodentumoren im Stadium I untersucht und mit bereits etablierten Markern verglichen werden.

Methodik: Um die Diplomarbeit zu verfassen wurde eine retrospektive Datenanalyse anhand von Patient*innendaten des Universitätsklinikums Graz durchgeführt. Die Datenbank umfasste Patient*innen, die zwischen 1995 und 2022 wegen eines Hodenkarzinoms und histologisch verifiziertem Seminom in klinischen Stadium I an der Klinischen Abteilung für Onkologie an der Univ.Klinik für Innere Medizin oder an der Univ.Klinik für Urologie Graz behandelt wurden. Die Patient*innendaten werden aus der medizinischen Datenbank MEDOCS, sowie der abteilungsinternen Papierdokumentation der klinischen Abteilung bezogen. Besondere Bedeutung kommt hierbei dem Tumormarker hPLAP zugute. Der theoretische Teil der Diplomarbeit beruht auf Literaturrecherche zum Thema Hodenkarzinome und Tumormarker auf verschiedensten Datenbanken, wie etwa PubMed, Google Scholar und weiteren.

Ergebnisse/Diskussion: Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass sich die hPLAP nicht als alleiniges diagnostisches Werkzeug zur Erkennung eines Rezidivs eignet und in Zukunft weitere Studien mit verschiedenen Designs notwendig sind um, allen voran die Rezidivdiagnostik von Hodenkarzinomen, insbesondere Seminomen, zu optimieren.

Abstract

Background: Although testicular cancer is a rather rare neoplasm, accounting to 1,6% of all male cancers, this cancer is the most common malignant disease among men between the ages of 20 and 45. The majority, approximately 90%, belong to germ cell tumors (GCT). The remaining 10% consist of germ cell stromal tumors, other rarer entities such as malignant lymphomas and metastases from other primary tumors. In primary diagnosis tumor markers play a relatively minor role compared to clinical examination, ultrasound, and ultimately histological confirmation. However, tumor markers play a significant role in monitoring the progression, assessing prognosis, and evaluating the success of therapy. This thesis aims to investigate the tumor marker human placental alkaline phosphatase (hPLAP) in patients with testicular tumors in stages I to IV and compare it to established markers.

Methods: To write this thesis, a retrospective data analysis was conducted using patient data from the Univ.Klinikum Graz. The database included patients who were treated for testicular cancer with histologically confirmed seminoma in clinical stage I at the Clinical Division of Oncology at the Department of Internal Medicine or at the Department of Urology at the Univ.Klinikum Graz between 1995 and 2022. The patient data is sourced from the medical database MEDOCS, as well as the department's internal paper documentation of clinical records. Importance is given to the tumor marker hPLAP. The theoretical part of the thesis is based on literature research on testicular cancer and tumor markers on various databases such as PubMed, Google Scholar and others.

Results/Discussion: Overall, the results indicate that hPLAP, as well as the other tumor markers investigated, are not suitable as standalone diagnostic tools for detecting a relapse. Future studies with different designs are needed to further optimize relapse diagnosis, particularly for testicular cancer and seminomas.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärungen.....	1
Tabellenverzeichnis	2
Einleitung	3
Anatomie	3
Aufbau	3
Blutversorgung, Innervierung und Lymphe	4
Definition.....	4
Epidemiologie.....	4
Ätiologie und Risikofaktoren	6
Klinische Symptomatik	7
Pathologie	7
Makropathologie.....	7
Histologie	8
Seminome:.....	8
Nicht seminomatöse KZT (NSGCT):.....	9
Stadieneinteilung	10
Klinische Klassifikation	10
Pathologische Klassifikation	11
Stadieneinteilung	12
Diagnostik.....	13
Therapieoptionen	14
Allgemein	14
Stadium I Seminom	15
Stadium I NSGCT	15
Stadium II Seminom.....	15
Stadium II NSGCT	16
Stadium III Seminom und NSGCT	17
Prognose	17
Material und Methoden	18
Studiendesign und Übersicht.....	18
Studienpopulation.....	19
Durchführung	19
Ergebnisse / Resultate mit graphischer Darstellung	20
Präoperative Ergebnisse	31
Einfluss von mehreren, unabhängigen Parametern	32
Postoperative Ergebnisse.....	33
Einfluss von mehreren, unabhängigen Parametern	34
Aussagekraft der Tumormarker.....	35
Tumormarker bei Relapse	35
Sensitivität und Spezifität.....	39
Diskussion	41
Stärken und Schwächen der Studie	44
Conclusio.....	46
Literaturverzeichnis	47

Abkürzungen und deren Erklärungen

AFP	<i>Alpha-Fetoprotein</i>
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
EP	<i>Etoposid, Cisplatin</i>
FSH	<i>Follikelstimulierendes Hormon</i>
GCNIS	<i>germ cell neoplasia in situ</i>
G-CSF	<i>granulocyte colony-stimulating factor</i>
hPLAP	<i>humane plazentare alkalische Phosphatase</i>
IGCCCG	<i>International Germ Cell Cancer Collaboration Group</i>
KTZ	<i>Keimzelltumor</i>
LDH	<i>Laktatdehydrogenase</i>
LH	<i>Luteinisierendes Hormon</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NPV	<i>Negativ prädiktiver Wert</i>
NSGCT	<i>nonseminomatous germ-cell tumor</i>
PAS	<i>Periodic Acid Schiff</i>
PEB	<i>Cisplatin, Etoposid, Bleomycin</i>
PEI	<i>Cisplatin, Etoposid, Ifosamid</i>
PPV	<i>Positiv prädiktiver Wert</i>
RLA	<i>Retroperitoneale Lymphadenektomie</i>
TNM	<i>Tumor-Nodus-Metastase</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
β-HCG	<i>humanes Choriongonadotropin</i>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Entwicklung der bösartigen Neubildungen des Hoden, Österreich ab 1999 (18)	5
Tabelle 2: Morphologie und Qualitätsmerkmale, Hoden; 2017 – 2019 (18)	10
Tabelle 3: Klassifikation N-Status (47).....	11
Tabelle 4: Klassifikation M-Status (47)	11
Tabelle 5: pathologische Klassifikation T-Status (47).....	11
Tabelle 6: pathologische Klassifikation N-Status (47).....	11
Tabelle 7: pathologische Klassifikation M-Status (47).....	12
Tabelle 8: Klassifikation der Serum-Tumormarkerwerte (47).....	12
Tabelle 9: Einteilung der Serum-Tumormarkerwerte (47).....	12
Tabelle 10: Stadieneinteilung der Keimzelltumore (47)	13
Tabelle 11: Prognoseabschätzung der Keimzelltumore (67)	18
Tabelle 12: Patient*innencharakteristika	20
Tabelle 13: Metastasierung und Infiltration	21
Tabelle 14: Relapse	21
Tabelle 15: Adjuvante Therapie.....	22
Tabelle 16: Tumormarker im Durchschnitt.....	22
Tabelle 17: Zusammenfassung der univariablen und multivariablen Regressionsanalysen zu den einzelnen präoperativen Parametern	33
Tabelle 18: Zusammenfassung der univariablen und multivariablen Regressionsanalysen zu den einzelnen postoperativen Parametern.....	35
Tabelle 19: Tabelle der bereinigten Werte über ein Krankheits-Rezidiv	35
Tabelle 20: Deskriptive Statistik zu hPLAP bei Relapse	35
Tabelle 21: Deskriptive Statistik zu AFP bei Relapse	36
Tabelle 22: Deskriptive Statistik zu β -hCG bei Relapse.....	36
Tabelle 23: Tumormarker-Werte bei Relapse	36
Tabelle 24: Sensitivität und Spezifität hPLAP für Rezidiv-Diagnostik.....	40
Tabelle 25: Sensitivität und Spezifität von AFP zur Rezidiv-Diagnostik.....	40
Tabelle 26: Sensitivität und Spezifität von β -hCG zur Rezidiv-Diagnostik	40

Einleitung

Anatomie

Aufbau

Die Hoden als Keimdrüsen des Mannes liegen als seitlich abgeplattete, längliche Körper paarig im Hodensack, in welchen er durch den Descensus testis in der Embryonalperiode gelangt (1). Die pflaumenförmigen, paarigen Organe sind 4-5 cm lang, 3 cm breit und in etwa 2cm dick (2). An anderer Stelle wird ein Durchmesser von 3cm angegeben (1). Der Hoden besitzt einen oberen und unteren Pol (Extremitas superior und inferior) (3). Grob kann man sagen, dass die Hoden aus folgenden Strukturen, auf die im Folgenden erklärt werden, aufgebaut werden: den Tubuli seminiferi, den interlobulären Septen, dem Mediastinum testis, dem Rete testis, sowie der Tunica albuginea und vaginalis (4). An der Spitze der Hoden liegen jeweils die Nebenhoden (Epididymis). Zwischen den beiden Hoden gibt es Größenunterschiede, so ist meist der linke etwas größer und steht auch tiefer. Unter einer Lamina visceralis testis, die eine Hülle des Hodens darstellt, liegt eine feste, fibröse Haut, die Tunica albuginea. Von dieser geht im Bereich des Nebenhodenkopfes ein bindegewebiger Fortsatz, das Mediastinum testis, in das Innere des Hodens (1). Das Rete testis stellt ein Netzwerk aus Kanälchen innerhalb des Hodens dar, welches nicht nur für den Spermientransport, sondern auch für die Rückresorption von Flüssigkeit wichtig ist (5). Zwischen diesen beiden Strukturen ziehen nun wiederum Scheidewände und Bindegewebssepten in das Innere des Hodens (interlobuläre Septen), die einerseits die Substanz des Organs in 250-370 Lappen und Läppchen, Lobuli testis, unterteilen und andererseits die Blutgefäße für die Versorgung der Hoden und auch Lymphgefäße beinhalten (1,4). Innerhalb dieser Läppchen befinden sich um die 600 Samenkanälchen, Tubuli seminiferi contorti (1). Diese sind ungefähr 30-70cm lang und Ort der Samenzellbildung (6). In ihrem Verlauf in Richtung Nebenhodenkopf bilden sie ein Netzwerk, das Rete testis, aus diesem wiederum 12-18 Ausführungsgänge, Ductuli efferentes, zum Nebenhodengang, Ductus epididymidis, gehen. Zwischen den einzelnen Gängen liegt Bindegewebe und darin eingebettet die Leydig- oder Interstitialzellen, welche sich an der Bildung von männlichen Geschlechtshormonen beteiligen. Die für die Spermatogenese wichtigen Sertoli-Zellen sitzen an der Wand der Samenkanälchen, Tubuli seminiferi contorti, und deren Basalmembran wird von den Ausgangszellen der Spermienbildung gesäumt (1,6).

Blutversorgung, Innervierung und Lymphe

Die Versorgung des Hodens erfolgt über den Samenstrang im Leistenkanal. Die arterielle Versorgung entstammt der Aorta abdominalis. Aus dieser entspringt die A. testicularis und anastomosiert mit der A. ductus deferentis aus der Pars patens der A. umbilicalis und mit der A. cremasterica aus der A. epigastrica inferior (1). Der venöse Abfluss geschieht über ein dichtes Netzwerk, dem Plexus pampiniformis, aus welchem dann die V. testicularis wird. Diese mündet rechts in die V. cava inferior und links in die V. renalis (3,7). Der Lymphabfluss erfolgt über den Samenstrang in die Nll. lumbales und die Lymphe der Hodenhülle über die Nll. inguinales. Die vegetative Innervierung erfolgt zum größten Teil sympathisch und über den Plexus coeliacus zum Plexus testicularis entlang der A. testicularis. Die Schmerzfasern verlaufen durch die Plexus hypogastricus et aorticus in die Brustmarksegmente auf Höhe Th11 und Th12 (1).

Definition

Hodentumore sind benigne und maligne Neoplasien des Hodens. 90% der Hodentumore gehören zu den Keimzelltumoren (8). Circa 2-5% aller Hodentumore sind Tumore des Gonadenstromas. Dazu gehören beispielsweise der Leydig-Zelltumor oder der Sertoli-Zelltumor. Andere seltener Entitäten sind Keimzell-Stroma-Mischtumore oder etwa maligne Lymphome (9).

Epidemiologie

Hodentumore stellen, mit einem Anteil von rund 1% der jährlich neu diagnostizierten Tumore, die häufigsten malignen Neoplasien des Mannes zwischen 14 und 44 Jahren dar (10). Nicht-seminomatöse Keimzelltumore treten am öftesten zwischen 25 und 29 Jahren, Seminome am öftesten zwischen 35 und 39 Jahren auf (11). Es gibt jedoch auch einen kleinen Anstieg der Erkrankungsrate bei über 80-jährigen (12). Die Inzidenz variiert sehr stark, jedoch hat sich die Inzidenz weltweit in den letzten drei Jahrzehnten verdoppelt hat. In den meisten Populationen ist die Inzidenz eines Seminoms, höher als jene eines Nicht-seminomatösen Keimzelltumor (NSGCT) (13). Die Inzidenz in Dänemark beträgt rund 9,2 bzw. 9,4 pro 100.000 Einwohner, wohingegen die Inzidenz bei <1 pro 100.000 Einwohner in großen Teilen Afrikas und Asiens liegt (10,12). Zusätzlich gibt es in den USA eine höhere Inzidenz in der weißen als in der schwarzen Bevölkerung (9,6 vs. 1,2 pro 100.000 Einwohner) (10). Obwohl die Inzidenz in Europa, Nordamerika, Australien und

Neuseeland am höchsten ist, machen diese nur einen geringen Anteil der Sterbefälle durch Hodenkrebs aus. Die Inzidenz-zu-Mortalität-Rate ist in Teilen Europas sehr unterschiedlich verteilt und geht von 8:1 in Tschechien bis 30:1 in der Schweiz (14). Eine andere Publikation beschreibt die Inzidenz-zu-Mortalität-Rate in Teilen Europas mit 26:1, wohingegen sie in Teilen Asiens und Afrika bei 2:1 liegt (10). Ebenfalls beobachtet man eine Verdopplung der Inzidenz in Nordeuropa und der weißen Bevölkerung der USA alle 20 Jahre (15). Der Grund für die Zunahme der Inzidenz lässt sich teilweise auf eine Optimierung der diagnostischen Maßnahmen zurückführen (16). Andererseits zeigt eine jährliche Zunahme der Inzidenz von 3-5% in Ländern Mittel- und Nordeuropas, dass die verbesserte Diagnostik nicht der alleinige Grund sein kann (17). In Österreich machten Hodentumoren im Jahr 2019 1,8% aller Krebsneuerkrankungen und 0,1% aller Krebssterbefälle aus. Die Inzidenz war im letzten Jahrzehnt stabil und betrug im Jahr 2019 9 pro 100.000 Einwohner. Ebenso stabil war zuletzt die 5-Jahres-Überlebensrate mit 96% zwischen 2012 und 2016 (18).

Jahr	Inzidenz				Mortalität			
	Absolute Zahlen		Altersstandardisierte Raten		Absolute Zahlen		Altersstandardisierte Raten	
	m	w	m	w	m	w	m	w
1999	334	-	7,6	-	17	-	0,5	-
2000	345	-	7,8	-	18	-	0,4	-
2001	331	-	7,3	-	13	-	0,3	-
2002	336	-	7,6	-	12	-	0,3	-
2003	355	-	8,1	-	19	-	0,5	-
2004	313	-	7,0	-	13	-	0,3	-
2005	341	-	7,7	-	16	-	0,5	-
2006	380	-	8,5	-	23	-	0,5	-
2007	379	-	8,6	-	26	-	0,6	-
2008	340	-	7,7	-	16	-	0,4	-
2009	361	-	8,2	-	13	-	0,4	-
2010	373	-	8,5	-	15	-	0,3	-
2011	362	-	8,2	-	15	-	0,4	-
2012	346	-	7,9	-	11	-	0,3	-
2013	336	-	7,6	-	16	-	0,4	-
2014	391	-	8,8	-	18	-	0,4	-
2015	370	-	8,3	-	14	-	0,3	-
2016	387	-	8,5	-	18	-	0,4	-
2017	451	-	9,9	-	13	-	0,3	-
2018	400	-	8,8	-	18	-	0,4	-
2019	408	-	9,0	-	16	-	0,4	-

Tabelle 1: Entwicklung der bösartigen Neubildungen des Hoden, Österreich ab 1999 (18)

Ätiologie und Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Entstehung eines Hodentumors sind nicht gut beschrieben, dennoch kann ein Zusammenhang zwischen kongenitalen Anomalien wie Kryptorchismus und Hodentumoren angenommen werden (11). Kryptorchismus geht mit einem 2- bis 8-fach erhöhten Risiko eines Keimzelltumors einher (19). Andere bekannte Risikofaktoren sind bereits bekannte Anamnese eines früheren Hodentumors, positive Familienanamnese und auch überdurchschnittliche Körpergröße. Eine positive Familienanamnese im Sinne eines Bruders, der bereits einen Hodentumor hat, steigert das Risiko selbst an einem zu erkranken um das 8-10-fache und eine positive Familienanamnese des Vaters erhöht das Risiko um das 4-fache (11,20). Somit kann angenommen werden, dass Hodentumore eine starke vererbare Komponente besitzen (21). Entgegen der Annahme, dass eine Vasektomie das Auftreten eines Hodentumors begünstigt, wurde diese Theorie in einem Review, welches über 10.000 Studienteilnehmer*innen, davon über 2000 mit der Diagnose Hodenkrebs, in verschiedenen Studien untersucht hat nicht bestätigt (22). Laut Studien steigt das Risiko an einem Hodentumor zu erkranken um das 3- bis 10-fache, wenn ein Familienmitglied ersten Grades ebenfalls an einem erkrankt ist (19). Ebenso wird das Risiko für einen Hodentumor um das etwa 25-fache erhöht, sollte der*die Patient*in bereits an einem Tumor im kontralateralen Hoden leiden (19,23,24). Zusätzlich gibt es Studien zur Identifikation von bestimmten genetischen Komponenten, welche zur Krebsentstehung beitragen (25–28). Genetische Auffälligkeiten im Sinne eines Klinefelter- oder Downsyndroms erhöhen das Erkrankungsrisiko ebenfalls (29), wobei wiederum eine andere Publikation, trotz höher Inzidenz von Kryptorchismus, ein geringeres Hodenkrebs-Risiko innerhalb einer Patient*innengruppe mit Klinefelter-Syndrom beschrieben hat (30). Weitere *intrauterine* Faktoren wie vorbestehende Leistenhernie, maternale Blutung bei der Geburt, als auch eine Zwillingsgeburt, sind Risikofaktoren, welche mit der Entwicklung eines Hodentumors assoziiert sind. Es lässt sich sagen, dass viele Studien, welche zur Erforschung von pränatalen Risikofaktoren durchgeführt worden sind, wenig eindeutige Ergebnisse gebracht haben (31). Unklare Studiendaten gibt es über den Risikofaktor einer speziellen Diät, bestehend aus viel Milch- und Käseprodukten. Das Ausüben spezieller Berufe, wie etwa Feuerwehrmann*frau, ist durch die Exposition von kanzerogenen Stoffen, ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert. (11). Das zusammengefasste relative Risiko, dass man an einem KZT erkrankt, beträgt laut einer Metaanalyse von 32 Studien 2,02 (32). Ebenfalls berichten mehrere Studien darüber, dass eine früh einsetzende

Pubertät und eine große Körpergröße postnatale Risikofaktoren darstellen (31). Interessanterweise zeigen zurzeit keine Daten, dass es eine Assoziation zwischen Hodentumoren und ionisierender Strahlung gibt (11).

Klinische Symptomatik

Hodentumoren präsentieren sich klinisch oft als einseitige, schmerzlose Vergrößerung der Hoden, wobei auch bei schmerzhafter Vergrößerung ein Tumor ausgeschlossen werden sollte (33). Vergrößerungen eines Hodens im Sinne einer skrotalen Masse, treten häufiger rechts als links auf (34). Der Hoden fühlt sich in der Palpation unter Umständen hart und knotig an (35). Bei Leydig-Zelltumoren, welche zu den selteneren Stromatumoren zählen, kann es aufgrund der Dysbalance zwischen den einzelnen Hormonen, wie etwa Testosteron zu Östrogen und FSH zu LH, zur Ausbildung einer Gynäkomastie oder Infertilität kommen (33). Es kann auch zum Auffinden von geschwollenen Lymphknoten, vor allem nuchal und supraclaviculär, tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) oder Pulmonalarterienembolien (PAE) kommen (35). Gelegentlich kann es auch zur Ausbildung einer reaktiven Hydrozele auf den Tumor kommen (36). Bei fortgeschrittener Erkrankung, bei welcher sich bereits extra-gonadale Tumore finden lassen, können Brustschmerzen oder Atemnot bei mediastinaler, sowie Bauch- oder Rückenschmerzen bei retroperitonealer Lage des Tumors auftreten (34). Ebenfalls auftreten können Fieber als allgemeines Symptom oder aber auch Gynäkomastie (37).

Pathologie

Makropathologie

Man unterscheidet hier verschiedene Morphologien, abhängig davon, ob es sich um ein Seminom oder um einen Nicht-seminomatösen KTZ handelt. Das Seminom zeigt eine grauweiße Farbe und hat eine homogene Struktur von markiger Konsistenz. Dennoch kann es aufgrund von tumoröser Vorgänge wie Einblutungen oder flächigen Nekrosen zu einer Veränderung des Erscheinungsbildes kommen (9).

Nicht seminomatöse Keimzelltumore (NSGCT) sind in ihrem Erscheinungsbild bunter. Teratome beispielsweise besitzen makroskopisch sichtbare reifes oder unreifes Gewebe aller drei Keimblätter, wohingegen embryonale Karzinome in ihrer Struktur zwar homogener sind, jedoch häufig großflächige Nekrosen aufweisen können (9,38). Embryonale Karzinome zeigen makroskopisch zusätzlich eine bunte Schnittfläche (38).

Dottersacktumore, welche vor allem im Säuglings- und Kindesalter vorkommen, zeigen sich durch eine auffällig zystische Architektur und einer schleimigen Konsistenz (9).

Histologie

Viele Hodentumore sind Mischtumore und besitzen verschiedene histologische Charakteristika in unterschiedlichen Ausmaßen (39). Hinsichtlich der Therapie unterscheidet man jedoch grundsätzlich zwischen Seminomen und NSGCT. Die Vorläuferläsion ist bei beiden Typen die GCNIS (40). Unter den Seminome unterscheidet man derzeit drei Typen: Klassisches Seminom, Seminom mit synzytiotrophoblastischen Riesenzellen und den spermatozytischen Tumor. Unter den NSGCT unterscheidet man embryonale Karzinom, Teratome, Dottersacktumore und Chorionkarzinome (9).

Seminome:

Klassisches Seminom: Die großen, rundlichen Zellen besitzen ein helles, glykogenreiches, PAS-positives Zytoplasma. Innerhalb des Kerns erscheint das Chromatin grobschollig und zeigt deutliche Nukleolen (9). Der Tumor erscheint oft gut abgegrenzt gegenüber den umliegenden Strukturen und besitzt zusätzlich gelbliche und nekrotische Areale (41). Weiters sind die Tumorzellen beim Seminom weniger gut zusammenhängend als bei anderen epithelialen Hodentumoren wie dem embryonalen Karzinom oder dem Chorionkarzinom (4). Innerhalb des Tumorgewebes kommen auch Lymphozyten und Plasmazellen vor, welche auf eine entzündliche Reaktion hinweisen (9). Häufig kommt es auch zum Auffinden von Stroma- und Lymphinfiltration (41).

Seminom mit synzytiotrophoblastischen Riesenzellen: Bei dieser Art des Seminoms liegen die Riesenzellen, welche β -HCG synthetisieren, einzeln oder gemeinsam in Gruppen in der Nähe von Gefäßen (9).

Spermatozytischer Tumor: Diese Variante ist aus großen, polymorphen Tumorzellen aufgebaut. Die Verteilung des nukleären Chromatins gleicht der Form des Spirems der meiotischen Prophase während der Spermatogenese. Dies führt zu der Aussage, dass diese Art des Seminoms weder morphologische noch histogenetische Gemeinsamkeiten mit dem klassischen Seminom hat (9). Weiters zeigt sich das spermatozytische Seminom durch seine einzigartigen pathologischen Eigenheiten, wie das Auffinden von meist mittelgroßen bis kleinen Zellen mit sehr vielen atypischen Mitoseformen (42). Dadurch, dass er nie metastasiert, wurde der spermatozytische Tumor in der letzten Klassifikation der WHO nicht mehr länger als eine Unterart des Seminoms klassifiziert (9).

Nicht seminomatöse KZT (NSGCT):

Embryonales Karzinom: Die Zellen dieses Tumors haben einen schmalen, hellen Zytoplasmasaum und große, grob strukturierte, etwas gelappte Kerne. Aufgebaut ist dieser Tumor als strukturloser Haufen, eventuell bilden sich auch drüsige oder papilläre Strukturen. Sie exprimieren zusätzlich Zytokeratin und CD30 als Membranprotein (9). Oftmals sind Embryonale Karzinome kleiner, aber aggressiver als Seminome. Sie neigen öfter dazu die umliegenden Strukturen zu infiltrieren (43).

Teratom: Wie bereits erwähnt, zeichnet sich dieser Tumor durch seine Abstammung von allen drei Keimblättern aus. Es findet sich beispielsweise Haut mit Anhangsgebilden, Darm- bzw. Bronchialschleimhaut, Knorpel, Knochen oder Muskulatur (9). Teratome, welche nur Gewebe aus einem Keimblatt beinhalten werden als monodermale Teratome bezeichnet (44) Findet man kein ausgereiftes, sondern lediglich embryonales oder fetales Gewebe, so sollte das Teratom als „unreif“ angegeben werden, wobei diese historisch geprägte Nomenklatur in der aktuellen Klassifikation der WHO keinen Eingang mehr findet (9,44).

Dottersacktumor: Dottersacktumoren in Reinform lassen sich fast ausschließlich bei Kindern diagnostizieren, während sie im Erwachsenenalter meist in Mischform mit anderen histologischen Varianten vorkommen (45). Diese Form des Tumors weist verschiedene Architekturen auf. Es können sowohl myxomatöse, zystische Areale, als auch drüsig-papilläre Strukturen vorkommen. Die sogenannten *Schiller-Duval-Körperchen* sind kranzförmig angeordnete Tumorzellwucherungen dieses Tumors rund um Blutgefäße (9). Die genannten Strukturen und Architekturen sind zumeist in unreifes embryonales Gewebe eingebettet (45).

Chorionkarzinom: Diese Art des NSGCT ist besonders aggressiv und präsentiert sich meistens früh mit Metastasen und raschen Wachstum (46). Bei diesem seltenen, aber bösartigen Tumor sind solide, papilläre Wucherungen und Ansammlungen von zytotrophoblastären Zellen, welche von synzytiotrophoblastären Riesenzellen überdeckt sind, typisch. Allein, ohne Zytotrophoblastenzellen kommen diese Riesenzellen jedoch weitaus häufiger vor (9). Chorionkarzinome erscheinen oftmals hämorrhagisch (43). Der Tumor besitzt kein eigenes Stroma und ernährt sich dadurch von anderen, bereits bestehenden Gefäßen (9).

Morphologie, ohne DC0-Fälle	männlich		weiblich	
	n	%	n	%
Insgesamt	420	100,0	-	-
Keimzelltumore	386	92,0	-	-
Seminome	279	72,1	-	-
Spermatozytische Seminome	2	0,4	-	-
Nichtseminomatöse Keimzelltumore	106	27,4	-	-
Bösartige Neubildungen m.n.A.	17	4,0	-	-
Bösartige Neubildung o.n.A.	17	4,0	-	-

Tabelle 2: Morphologie und Qualitätsmerkmale, Hoden; 2017 – 2019 (18)

Stadieneinteilung

Bei Diagnose eines KZT wird die Ausbreitung mittels TNM-Klassifikation von 2017 bestimmt, wohingegen beim metastasiertem KZT eine Abschätzung der Prognose durch die IGCCCG-Klassifikation von 1997 erfolgt. Beim nicht metastasiertem KZT wird laut dem Leitlinienprogramm Onkologie der deutschen Krebsgesellschaft, der deutschen Krebshilfe und dem AWMF (47) zusätzlich eine klinische (TNM) und eine pathologische Klassifikation (pTNM) unterschieden, welche aus den folgenden Tabellen entnommen werden können. Aufgrund des hohen Stellenwerts der Tumormarker bei Hodentumoren, wird eine weitere Kategorie, die S-Kategorie (Serum-Tumormarker), zur Klassifikation verwendet (33).

Klinische Klassifikation

T – Primärtumor: Die Klassifikation des Primärtumors erfolgt, mit Ausnahme der Stadien pTis (Keimzellneoplasie in situ) und pT4, immer nach radikaler Ablatio testis. Sollte keine Ablatio testis durchgeführt werden, wird die Situation als Tx klassifiziert (47).

N – Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastase <2cm in größter Ausdehnung
N2	Regionäre Lymphknotenmetastase >2cm, aber <5cm in größter Ausdehnung
N3	Regionäre Lymphknotenmetastase >5cm in größter Ausdehnung

Tabelle 3: Klassifikation N-Status (47)

M – Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastasen
M1b	Andere Fernmetastasen

Tabelle 4: Klassifikation M-Status (47)

Pathologische Klassifikation

pT – Primärtumor

pTX	Primärtumor nicht beurteilbar
pTo	Kein Primärtumor
pTis	Keimzelleoplasie in situ (GCNIS)
pT1	Tumor begrenzt auf Hoden, ohne Blut/Lymphgefäßinvasion
pT2	Tumor begrenzt auf Hoden, mit Blut/Lymphgefäßinvasion oder Tumor mit Invasion des hilären Weichgewebes, des Nebenhodens oder Penetration des Mesothels über der äußeren Oberfläche der Tunica albuginea mit Befall der Tunica vaginalis
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang, mit/ohne Blut/Lymphgefäßinvasion
pT4	Tumor infiltriert Skrotum, mit/ohne Blut/Lymphgefäßinvasion

Tabelle 5: pathologische Klassifikation T-Status (47)

pN – regionäre Lymphknoten

pNX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Regionäre Lymphknotenmetastase <2cm in größter Ausdehnung
pN2	Regionäre Lymphknotenmetastase >2cm, aber <5cm in größter Ausdehnung
pN3	Regionäre Lymphknotenmetastase >5cm in größter Ausdehnung

Tabelle 6: pathologische Klassifikation N-Status (47)

pM – Fernmetastasen

pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt
------------	--

Tabelle 7: pathologische Klassifikation M-Status (47)

S – Serum-Tumormarker

SX	Werte der Serumtumormarker nicht verfügbar oder entsprechende Untersuchungen nicht vorgenommen
S0	Serumtumormarker innerhalb der normalen Grenzen
S1 – S3	Wenigstens einer der Serumtumormarker erhöht

Tabelle 8: Klassifikation der Serum-Tumormarkerwerte (47)

	LDH	HCG (mIU/ml)	AFP (ng/ml)
S1	<1,5 N und	< 5000 und	< 1000
S2	1,5 – 10 N oder	5000 – 50.000 oder	1000 – 10.000
S3	> 10 N oder	> 50.000 oder	> 10.000

Tabelle 9: Einteilung der Serum-Tumormarkerwerte (47)

(N = obere Grenze des Normwertes für LDH)

Stadieneinteilung

Stadien				
Stadium 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Stadium I	pT1 – pT4	N0	M0	SX
Stadium IA	pT1	N0	M0	S0
Stadium IB	pT2 – pT4	N0	M0	S0
Stadium IS	Jedes pT/Tx	N0	M0	S1-3
Stadium II	Jedes pT/Tx	N1 – N3	M0	SX
Stadium IIA	Jedes pT/Tx	N1	M0	S0
	Jedes pT/Tx	N1	M0	S1
Stadium IIB	Jedes pT/Tx	N2	M0	S0
	Jedes pT/Tx	N2	M0	S1
Stadium IIC	Jedes pT/Tx	N3	M0	S0
	Jedes pT/Tx	N3	M0	S1
Stadium III	Jedes pT/Tx	Jedes N	M1, M1a	SX
Stadium IIIA	Jedes pT/Tx	Jedes N	M1, M1a	S0, S1
Stadium IIIB	Jedes pT/Tx	N1 – N3	M0	S2
	Jedes pT/Tx	Jedes N	M1, M1a	S2

Stadium IIC	Jedes pT/Tx	N1- N3	M0	S3
	Jedes pT/Tx	Jedes N	M1, M1a	S3
	Jedes pT/Tx	Jedes N	M1b	Jedes S

Tabelle 10: Stadieneinteilung der Keimzelltumore (47)

Diagnostik

Bei der Diagnose eines KZT beginnt man mit einer zielgerichteten Anamnese des*der Patient*in mit besonderem Hinblick auf die vorliegenden Symptome und die vorhandenen Risikofaktoren. Des Weiteren sollte eine klinische Untersuchung im Sinne einer manuellen Untersuchung sowohl des betroffenen als auch des nicht betroffenen Hodens erfolgen. Der physiologische Tastbefund sollte weich, homogen, beweglich und losgelöst vom Nebenhoden sein. Jegliche Abweichung vom Normalbefund sollte hinsichtlich der Veränderungen genauer untersucht werden. Die klinische Untersuchung sollte auch ein Abtasten der inguinalen und supraclaviculären Lymphknoten, sowie des Bauches und der Brust hinsichtlich Gynäkomastie, beinhalten (48). Von Seiten der Bildgebung sollte eine Sonographie der Hoden erfolgen (47). Diese nicht invasive Untersuchungsmethode kann das Vorliegen einer skrotalen Masse, sowie deren genaue Lokalisation bestätigen und auch den kontralateralen Hoden

beurteilen. Die Sonographie hat eine Sensitivität zwischen 92% und 98% und eine Spezifität zwischen 95% und 99,8% (48). Die Untersuchung des kontralateralen Hodens wird empfohlen, da in ca. 1 - 3% der Fälle auch dieser betroffen sein kann, wie eine Publikation aus der Türkei zeigen konnte (49). Bei Auffinden einer skrotalen Masse, sollte in Abhängigkeit des Ausgangsbefundes eine operative Freilegung des betroffenen Hodens und je nach Befund eine vollständige Entfernung in Form einer *Ablatio testis* stattfinden (47). Bevor diese durchgeführt wird, sollten jedoch ein Labor mit Leberfunktionsparametern und den Tumormarkern β -HCG, AFP und LDH abgenommen werden. Die Tumormarker werden ebenso postoperativ überprüft, da sie wichtig für die Verlaufskontrolle sind (48). Die Abnahme der Tumormarker, sowohl prä-, als auch postoperativ, ist ein Diagnosestandard der immer durchgeführt werden sollte (50). Des Weiteren sollte ein Thorax-Röntgen und ein CT-Abdomen/Becken durchgeführt werden, um Metastasen ausschließen zu können. Sollte es hierbei zu Auffälligkeiten kommen, kann auch ein CT-Thorax veranlasst werden (51). Eine alternative Bildgebung durch ein MRT bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine Computertomographie kann in Erwägung gezogen werden (52). Eine prospektive Studie mit 52 Patient*innen zeigte eine

Sensitivität einer MRT von 94% gegenüber 98% Sensitivität bei einer CT (53). Eine FDG-PET/CT sollte zur primären Diagnostik nicht eingesetzt werden (54). Bei NSGCT im Stadium I hat die FDG PET/CT eine ähnliche Sensitivität und Spezifität wie eine konventionelle CT. Jedoch spielt diese Untersuchung eine Rolle bei Relapse bzw. Rezidiv-Erkrankungen. Die Beurteilung der retroperitonealen Lymphknoten nach einer Chemotherapie bei NSGCT durch eine PET/CT zeigt positiv/negative prädiktive Werte von 91% bzw. 62% und eine Sensitivität/Spezifität von 59% bzw. 92%. Bei Patient*innen mit reinen Seminomen nach einer Chemotherapie zeigte eine PET/CT bei der Beurteilung der retroperitonealen Lymphknoten einen positiven/negativen prädiktiven Wert von 23-50% bzw. 94-96% bei Läsionen, welche größer als 3cm waren (50). Sollte ein Verdacht auf Metastasen bestehen, beispielsweise durch eine positive Familienanamnese, sollte auch ein Schädel-MRT zum Ausschluss von Gehirn-Metastasen, welche fast ausschließlich bei NSGCT und bei 2-3% aller Patient*innen mit Metastasen vorkommen, und eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden (48,50). Ein allgemeines Screening wird laut einem systematischen Review aus dem Jahr 2011 nicht empfohlen, da die untersuchten Studien keine Effektivität des Screenings darlegen konnten (55).

Therapieoptionen

Allgemein

Die first-line Therapie ist immer eine operative Entfernung des Hodentumors in Form einer Orchiektomie. Eine Teilentfernung des betroffenen Hodens kann durchgeführt werden, sofern nur ein sehr kleiner Tumor vorliegt. Sollte eine akut lebensbedrohliche Metastase vorliegen, kann die operative Entfernung des Tumors auch später durchgeführt werden. Das weitere individuelle Vorgehen erfolgt postoperativ nach histologischer Beurteilung, sowie Staging-Verfahren und in Rücksprache mit den Patient*innen (48). Es herrscht weiterhin breite Einigkeit darüber, dass man Patient*innen mit einem Keimzelltumor früh im Verlauf der Behandlung die Möglichkeit der Kryokonservierung der Spermien anbieten soll, um die Fertilität zu bewahren. Sollte dieses Angebot angenommen werden, muss die Konservierung vor der inguinalen Freilegung des Hodens erfolgen (35). Die Fortsetzung der weiteren Therapie im weiteren Verlauf ist abhängig vom Ansprechen des Tumors auf die Therapie und den Veränderungen der Serumtumormarker (56).

Stadium I Seminom

15 – 18% aller Patient*innen mit einem Seminom im Stadium I erkranken ohne adjuvante Therapie nach Orchiektomie an einem Rezidiv (10). Bei einem Seminom im Stadium I gibt es postoperativ zwei Therapieoptionen: adjuvante Carboplatin Mono-Chemotherapie oder Überwachung im Sinne von *active surveillance*. Aufgrund der hohen Heilungsraten in diesem Stadium, wird oftmals die engmaschige Kontrolle im Sinne von *active surveillance* als eingesetzte Therapie-Modalität gewählt (57). Eine Chemotherapie kann angeboten werden, wenn eine Invasion des Rete testis vorliegt oder die Tumorgöße > 4cm beträgt. Sollte dies nicht der Fall sein, beträgt das Rezidivrisiko < 5% und eine alleinige Nachbeobachtung reicht aus. Eine postoperative Bestrahlung wird nicht mehr angewendet, da diese einerseits zur Entstehung von sekundären malignen Tumoren beiträgt und andererseits eine Chemotherapie weniger toxische Effekte hat (10,48,58). Das Risiko für ein Rezidiv in den ersten 5 Jahren nach Diagnose beträgt bei Mono-Chemotherapie 5,3% und bei Bestrahlung 4% (10). Häufig treten Rezidiven an den retroperitonealen Lymphknoten auf (59). Die alleinige postoperative Bestrahlung führt laut einer Studie mit über 2500 Patient*innen, welche bestrahlt worden sind und die *standardized incidence ratio* (SIR) bestimmt worden ist, zu einem signifikant erhöhtem Risiko für Blasen- (SIR: 2,46), Magen- (SIR: 1,93) und Pankreaskarzinomen (SIR: 3,14) (60).

Stadium I NSGCT

In diesem Tumorstadium ist die lymphovaskuläre Invasion der wichtigste prognostische Faktor. Es gibt nun drei Therapieoptionen: Active surveillance, RLA oder ein Durchgang einer Chemotherapie nach PEB-Schema, diese umfasst die Arzneistoffe Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (10). Durch diese Chemotherapie sinkt das Risiko eines Relapse von rund 50% auf rund 3% (61,62). Damit ist diese Therapieoption der reinen Nachbeobachtung überlegen. Eine RLA kann als Therapieoption gewählt werden. Darauf sollte jedoch eine anschließende Chemotherapie angeboten werden und erfolgen (10,48).

Stadium II Seminom

Im Stadium IIa mit Lymphknotenmetastasen < 2cm wird eine Strahlentherapie oder alternativ eine Polychemotherapie empfohlen. Das Bestrahlungsareal liegt hier paraaortal und an der betroffenen iliakalen Seite des*der Patient*in, sodass diese Technik aufgrund ihres Aussehens auch als „hockey stick“ bezeichnet wird. Die Bestrahlung erfolgt im Stadium IIa mit 30 Gy bzw. im Stadium IIb mit 36 Gy (63,64). Im Unterschied zum Stadium I ist bei einer Bestrahlungstherapie im Stadium II das Anlegen einer

abschirmenden Kapsel um den verbliebenen Hoden um das Risiko strahleninduzierter Infertilität durch Streustrahlung während der Therapie unbedingt anzuwenden. Diese Schutzmaßnahme sollte von den behandelnden Strahlentherapeuten obligat eingesetzt werden (65). Als Chemotherapie werden 3 Zyklen nach dem PEB-Schema bzw. bei Kontraindikation gegen Bleomycin 4 Zyklen nach dem EP-Schema verabreicht (10,48). Da unter Bleomycin häufig pulmonale Toxizität auftreten kann, sind Kontraindikationen dementsprechend eine bereits bestehende, reduzierte Lungenkapazität, Emphyse oder starkes Rauchen (66). Eine große Metaanalyse hat ergeben, dass beide gerade beschriebenen Therapieoptionen mit 11% bei Bestrahlung bzw. 8% bei Chemotherapie ähnliche Relapse-Raten während einer 6-jährigen Nachbeobachtungszeit zeigten (63). Sowohl im Stadium IIb, als auch im Stadium IIc werden ebenfalls eine Chemotherapie nach dem gleichen Schema oder alternativ eine Strahlentherapie empfohlen (10,48). Im Stadium IIb wird eine Cisplatin-hältige Chemotherapie heute als gleichwertig zu einer Strahlentherapie gesehen (67).

Stadium II NSGCT

In diesem Krankheitsstadium hängt die Behandlungsstrategie davon ab, ob nach der Orchiektomie die Tumormarker erhöht sind oder nicht. Sollten diese erhöht sein wird eine Chemotherapie bestehend aus 3 Zyklen nach dem BEP-Schema bzw. 4 Zyklen nach dem EP-Schema empfohlen (10). Sollten die Tumormarker bei histologisch gesichertem NSGCT im Stadium II nicht erhöht sein, haben diese Patient*innen eine gute Prognose und werden mit 3 Zyklen PEB behandelt (68). Sollten die Tumormarker jedoch erhöht sein, ergäbe sich für den*die Patient*in ein intermediäres Risiko und er sollte mit 4 Zyklen PEB behandelt werden. Die Ausnahme stellt hier ein Tumor dar, der im pathologischen Präparat als 100%es Teratom klassifiziert wurde. Dieser würde mittels retroperitonealer Lymphadenektomie behandelt werden (69,70). Sollte nach der Chemotherapie ein Residualtumor > 1cm vorhanden sein, wird eine Residualtumorresektion empfohlen (10).. Eine 1996 veröffentlichte Arbeit, verglich mehrere Studien zur optimalen Behandlung bei NSGCT im Stadium II miteinander und kam zu dem Entschluss, dass sowohl eine primäre Chemotherapie, als auch eine primäre operative Therapie als Monotherapie keine optimalen Ergebnisse liefern können, sodass es im Endeffekt eine Entscheidung abhängig von verschiedenen Faktoren wie etwa Kosten/Nutzen für den*die Patient*in oder Erhalt der Zeugungsfähigkeit ist (71).

Stadium III Seminom und NSGCT

Bei fortgeschrittenen, metastasiertem Keimzelltumor sollte eine Chemotherapie nach dem PEB- oder EP-Schema angewendet werden (10,72). Ab dem Stadium IIIb wird alternativ zum PEB-Schema anstatt des EP-Schemas bei Patient*innen, die eine Kontraindikation gegen Bleomycin besitzen, eine Chemotherapie mit Etoposid, Ifosamid und Cisplatin nach dem PEI-Schema empfohlen (10,35). Ein Wachstumsfaktor in Form von G-CSF sollte bei Einsatz des PEI-Schemas primär prophylaktisch eingesetzt werden (73).

Prognose

Die Einschätzung der Prognose bei KZT ist abhängig davon, in welcher Prognose-Gruppe sich der*die Patient*in befindet. Wie die Zuordnung erfolgt, ist in Tabelle 9 zu sehen und erfolgt nach Definition der IGCCCG. Ebenfalls ist der Tabelle das progressionsfreie Überleben und die 5-Jahres Überlebensrate zu entnehmen (67).

Gruppe Gute Prognose	
<u>NSGCT</u> 5-Jahres Progressionsfreies Überleben: 90% 5-Jahres Überlebensrate: 96%	Alle folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none">• Primärtumor Hoden/ retro-peritoneal• Keine extrapulmonalen viszerale Metastasen• AFP < 1,000 ng/ml• hCG < 5,000 IU/l (1,000 ng/mL)• LDH < 1.5 x ULN
<u>Seminom</u> 5-Jahres Progressionsfreies Überleben: 89% 5-Jahres Überlebensrate: 95%	Alle folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none">• Jede Primärtumorlokalisation• Keine extrapulmonalen viszerale Metastasen• Normale AFP-Werte• Alle Beta-hCG-Werte• Alle LDH-Werte
Gruppe Intermediäre Prognose	

<u>NSGCT</u> 5-Jahres Progressionsfreies Überleben: 78% 5-Jahres Überlebensrate: 88%	<ul style="list-style-type: none"> • Primärtumor Hoden/ retroperitoneal • Keine extrapulmonalen viszerale Metastasen Eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • AFP 1,000 - 10,000 ng/ml oder • Beta-hCG 5,000 - 50,000 IU/l oder • LDH 1.5 - 10 x ULN
<u>Seminom</u> 5-Jahres Progressionsfreies Überleben: 79% 5-Jahres Überlebensrate: 88%	Alle der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • extrapulmonale viszerale Metastasen • Normale AFP-Werte • Alle Beta-hCG-Werte • Alle LDH-Werte
Gruppe Schlechte Prognose	
<u>NSGCT</u> 5-Jahres Progressionsfreies Überleben: 54% 5-Jahres Überlebensrate: 67%	(Mindestens) eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • primär mediastinal • extrapulmonale viszerale Metastasen • AFP > 10,000 ng/ml oder • Beta-hCG > 50,000 IU/l (10,000 ng/ml) oder • LDH > 10 x ULN
<u>Seminom</u>	Keine Einordnung in schlechte Prognosegruppe

Tabelle 11: Prognoseabschätzung der Keimzelltumore (67)

Material und Methoden

Studiendesign und Übersicht

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse im Zeitraum von 1995 bis 2022, die an der Klinischen Abteilung für Onkologie oder an der Univ.-Klinik für Urologie an der Univ.-Klinik Graz durchgeführt wurde. Es wurden Patient*innen in die Studie eingeschlossen, welche in besagtem Zeitraum aufgrund eines histologisch verifizierten Seminom im klinischen Stadium I in Behandlung waren. Der Ethikantrag wurde unter der EK-Nummer: 35-016 ex 22/23 an die Ethikkommission gestellt und ohne Einwand am 05.12.2022 stattgegeben.

Studienpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patient*innen ab dem 18. Lebensjahr, welche in bereits beschriebenen Zeitraum an der Klinischen Abteilung für Onkologie oder der Univ.-Klinik für Urologie am Univ.-Klinikum Graz aufgrund eines histologisch gesichertem Seminoms in Behandlung standen. Die Patient*innendaten wurden aus der medizinischen Datenbank MEDOCS, sowie der abteilungsinternen Papierdokumentation an den besagten Abteilungen bezogen. Die erfassten Parameter waren die Werte der Tumormarker hPLAP, AFP, Beta-hCG und LDH jeweils prä- und postoperativ, sowie bei der letzten stattgefundenen Nachsorgeuntersuchung an den jeweiligen Abteilungen. Weitere erfasste Parameter waren wie oft die Tumormarker kontrolliert wurden und wie oft diese positiv bzw. erhöht waren. Weiters ob es bei dem*der Patient*in zu einem Relapse der Erkrankung kam und ob der*die Patient*in Raucher*in ist bzw. war. Als postoperativer Tumormarkerwert wurde der letzt-verfügbare Wert bzw. der Wert bei Auftreten eines Rezidivs angenommen. Jegliche Datensuche wurde an einem passwortgeschützten Computer an der Univ.-Klinik für Innere Medizin am Univ.-Klinikum Graz durchgeführt. Um Datenschutz zu gewährleisten waren die Daten während der gesamten Bearbeitung ausschließlich den Mitarbeiter*innen der Studie zugänglich. Die Datenbank umfasste Datensätze von 440 Patient*innen. Nach Ausschluss von 3 Patient*innen wurden insgesamt 437 Patient*innen in die Studie eingeschlossen. Ausschlussgründe für diese Studie waren unzureichend vorhandene Daten zu den Patient*innen und Alter unter 18 Jahren.

Durchführung

Die Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel 2021 erhoben. Metrische Variablen wurden als Durchschnitt \pm Standardabweichung und als Spannweite angegeben. Nominale Variablen wurden als Prozentwerte angegeben. Die statistischen Analysen wurden mit der Statistik-Software Stata® durchgeführt. In der statistischen Auswertung wurden Chi-Quadrat-Tests sowie nicht-parametrische Rangsummentests angewandt. Zur Bestimmung der Korrelation zwischen dem Tumormarkerverlauf und dem Alter wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt. Darüber hinaus wurden uni- und multivariable logistische Regressionsmodelle implementiert und fehlende Parameter mittels multipler Imputation („chained equation“ mit $m=100$ Imputationen) imputiert.

Ergebnisse / Resultate mit graphischer Darstellung

Patient*innencharakteristika

Insgesamt umfasste die Studienpopulation 437 Patient*innen mit einem Altersdurchschnitt von 40,34 Jahren mit einer Spannweite von 20 bis 78 Jahren. Davon waren 171 Patient*innen (39,13%) Raucher*innen und 231 Patient*innen (52,86%) Nichtraucher*innen. Zu 35 Patient*innen (8,01%) konnten bezüglich Raucherstatus keine Angaben gemacht werden. Der durchschnittliche BMI der Studienpopulation war 25,95 mit einer Spannweite von 17,75 bis 44,70. Von den 437 Patient*innen befanden sich 316 (72,31%) in Stadium T1, 77 (17,62%) in Stadium T2, 42 (9,61%) in Stadium T3 und 1 (0,23%) Patient*in in Stadium T4. Alle 437 Patient*innen der Studienpopulation befanden sich im klinischen Stadium cSI. Davon befanden sich 316 (72,3%) in cSIa und 121 (27,7%) in cSIb.

Patient*innencharakteristika

Gesamtanzahl der Patient*innen	437
Medianes Alter [Spannweite]	40,34 [20-78]
Raucher*in (in Prozent)	
Ja:	171 (39,13%)
Nein:	231 (52,86%)
k.A.:	35 (8,01%)
Diabetiker (in Prozent)	
Ja:	3 (0,69%)
Nein:	297 (67,96%)
k.A.:	137 (31,35%)
Durchschnitt BMI [Spannweite]	25,95 [17,75-44,70]
T-Stadium (in Prozent)	
T1:	316 (72,31%)
T2:	77 (17,62%)
T3:	42 (9,61%)
T4:	1 (0,23%)
Unterteilung des klinischen Stadium I (in Prozent)	
cSIa:	209: (72,31%)
cSIb:	121 (27,69%)
Durchschnitts AFP präoperativ [Spannweite]	4,26 [0,6 – 47,4]
Durchschnitts β-hCG präoperativ [Spannweite]	18,72 [0,1 – 2337]
Durchschnitts hPLAP präoperativ [Spannweite]	220,65 [0 – 3672]

Tabelle 12: Patient*innencharakteristika

Metastasierung und Infiltration

Innerhalb der Studienpopulation wiesen 362 (82,84%) Patient*innen keine Veneninfiltration und 61 (13,96%) Patient*innen eine Veneninfiltration auf. Zu 14 (3,20%) Patient*innen konnte hinsichtlich Veneninfiltration keine Aussage getroffen werden. Weiters hatten 380 (86,96%) Patient*innen keinen Lymphgefäßeinbruch, 38 (8,70%) Patient*innen jedoch schon. Zu 19 (4,35%) Patient*innen konnte hinsichtlich Lymphgefäßeinbrüchen keine Aussage getroffen werden. 185 (42,33%) Patient*innen hatte keine Infiltration des *rete testis*. 146 (33,41%) Patient*innen hatten eine Infiltration des *rete testis*. Zu 106 (24,26%) Patient*innen konnte hinsichtlich einer Infiltration des *rete testis* keine Aussage getroffen werden.

Metastasierung und Infiltration

Veneninfiltration (in Prozent)

Ja:	61 (13,96%)
Nein:	362 (82,84%)
k.A.:	14 (3,20%)

Lymphgefäßeinbruch (in Prozent)

Ja:	38 (8,70%)
Nein:	380 (86,96%)
k.A.:	19 (4,35%)

***Rete testis* Infiltration**

Ja:	146 (33,41%)
Nein:	185 (42,33%)
k.A.:	106 (24,26%)

Tabelle 13: Metastasierung und Infiltration

Relapse

Von den 437 Patient*innen der Studienpopulation hatten die Mehrzahl, nämlich 305 (69,79%) kein Rezidiv ihrer Erkrankung. 37 (8,47%) hatten ein Rezidiv. Zu 95 (21,74%) Patient*innen konnte hinsichtlich eines Rezidivs ihrer Erkrankung keine Aussage getroffen werden.

Relapse

Relapse (in Prozent)

Ja:	37 (8,47%)
Nein:	305 (69,79%)
k.A.:	95 (21,74%)

Tabelle 14: Relapse

Adjuvante Therapie

Hinsichtlich der adjuvanten Therapie nach der Operation wurden zwei Möglichkeiten in der Studie erfasst. Einerseits adjuvante Therapie mit Carboplatin, andererseits adjuvante Radiotherapie. 265 (60,64%) Patient*innen erhielten postoperativ keine adjuvante Therapie mit Carboplatin. 77 (17,62%) hingegen erhielten postoperativ eine adjuvante Carboplatin Therapie. Zu 95 (21,74%) Patient*innen konnte hinsichtlich einer adjuvanten Chemotherapie keine Aussagen getroffen werden. 257 (58,81%) Patient*innen erhielten keine adjuvante Radiotherapie. 43 (9,84%) Patient*innen hingegen erhielten postoperativ eine adjuvante Radiotherapie. Zu 137 (31,35%) Patient*innen konnte hinsichtlich einer adjuvanten Radiotherapie keine Aussage getroffen werden.

Adjuvante Therapie

Adjuvant Carboplatin (in Prozent)

Ja:	77 (17,62%)
Nein:	265 (60,64%)
k.A.:	95 (21,74%)

Adjuvante Radiotherapie (in Prozent)

Ja:	43 (9,84%)
Nein:	257 (58,81%)
k.A.:	137 (31,35%)

Tabelle 15: Adjuvante Therapie

Tumormarker

Im Zuge der Studie wurden die Tumormarker AFP, β -hCG, hPLAP und LDH präoperativ untersucht. Der Tumormarker AFP lag präoperativ durchschnittlich bei $4,26\mu\text{g/l} \pm 3,83\mu\text{g/l}$ mit einer Spannweite von 0,6 bis $47,4\mu\text{g/l}$. β -hCG lag präoperativ im Durchschnitt bei $18,72\text{IU/l} \pm 136,56\text{IU/l}$ mit einer Spannweite von 0,1 bis 2337IU/l . Der Tumormarker hPLAP lag präoperativ im Durchschnitt bei $220,65\text{mU/l} \pm 350,45\text{mU/l}$ mit einer Spannweite von 0 bis 3672mU/l . LDH lag präoperativ im Durchschnitt bei $253,95\text{IU/l} \pm 183,92\text{IU/l}$ mit einer Spannweite von 92 bis 2079IU/l .

Tumormarker im Durchschnitt

AFP (Standardabweichung) [Spannweite]	4,26 $\mu\text{g/l}$ (\pm 3,83 $\mu\text{g/l}$) [0,6-47,4 $\mu\text{g/l}$]
β-hCG (Standardabweichung) [Spannweite]	18,72IU/l (\pm 136,56IU/l) [0,1-2337IU/l]
hPLAP (Standardabweichung) [Spannweite]	220,65mU/l (\pm 350,45mU/l) [0-3672mU/l]
LDH (Standardabweichung) [Spannweite]	253,95IU/l (\pm 183,92IU/l) [92-2079IU/l]

Tabelle 16: Tumormarker im Durchschnitt

Alter und hPLAP präoperativ

Hinsichtlich der Beziehung zwischen dem Patient*innenalter und dem Wert des Tumormarkers hPLAP gilt es zu sagen, dass diese beiden Parameter unabhängig voneinander sind. Um eine mögliche Korrelation festzustellen, wurde eine Spearman-Korrelation angewendet. Diese ergab keine statistisch signifikante Korrelation mit einem Koeffizienten von $\rho = 0.056$ ($p = 0.241$).

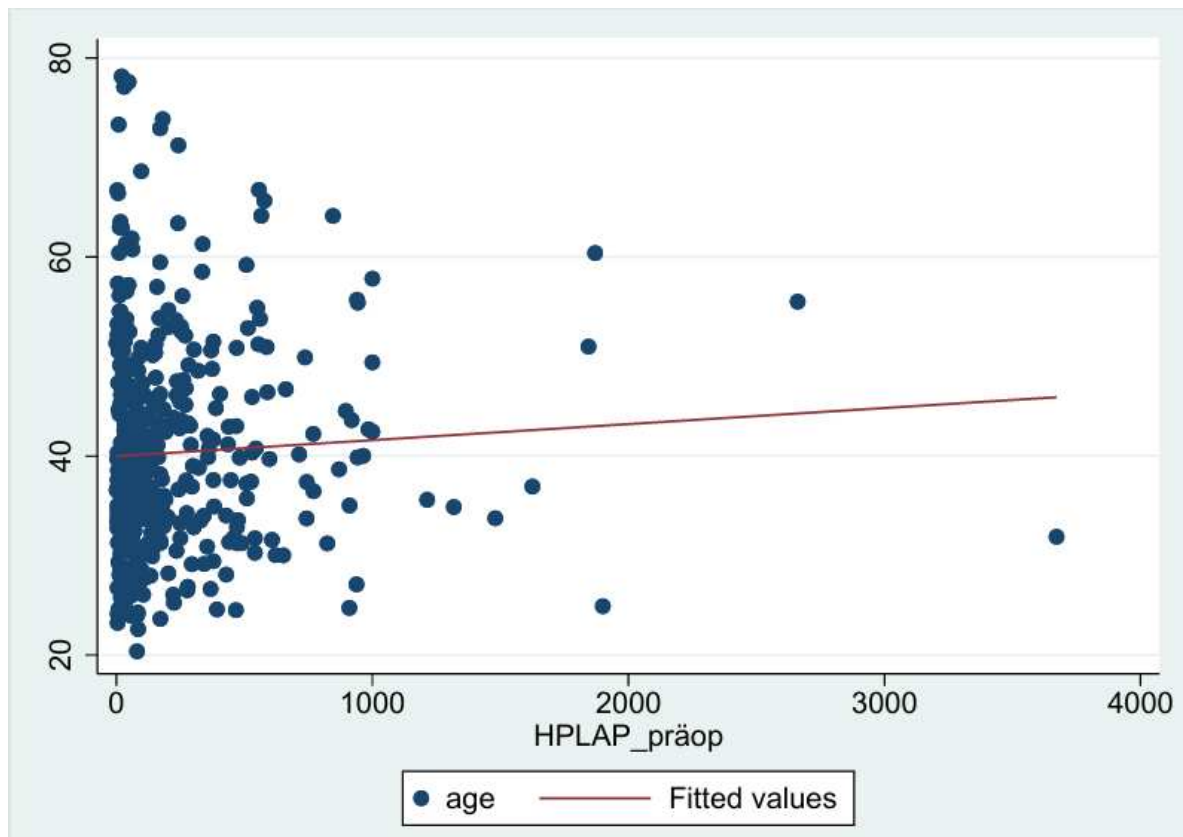


Abbildung 1: Graphische Darstellung Patient*innenalter und hPLAP

Raucherstatus und hPLAP

Um einen Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus des*der Patient*in und dem Wert des Tumormarkers hPLAP präoperativ herstellen zu können, wurde aufgrund der fehlenden Darstellung der Werte in der Normalverteilung der Mann-Whitney-U Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied, wobei sich hPLAP bei Raucher*innen erhöht zeigte ($p < 0.001$).

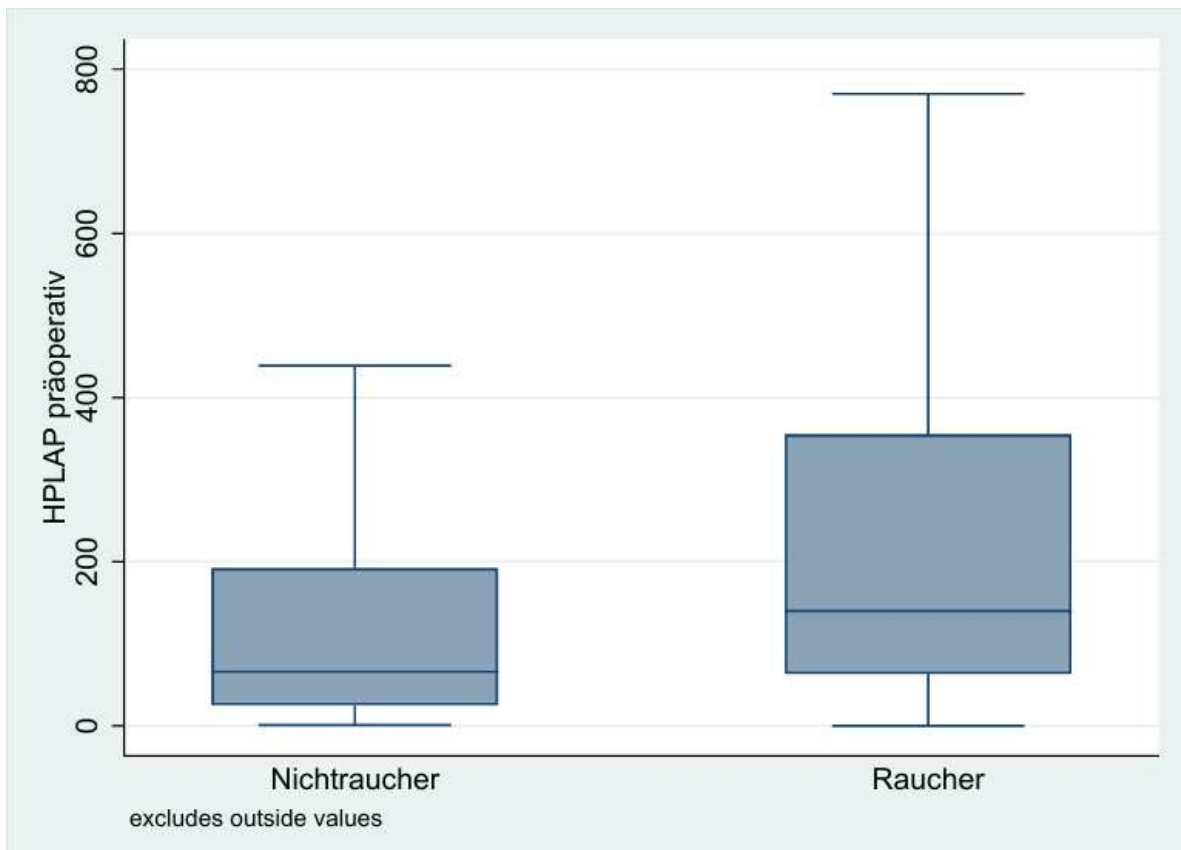


Abbildung 2: Graphische Darstellung Raucherstatus und hPLAP

Tumorstadium und hPLAP

Um einen Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium des*der Patient*in und dem Wert des Tumormarkers hPLAP herzustellen, wurde der Kruskal-Wallis-Test für mehr als zwei voneinander unabhängige Stichproben verwendet. Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied, wobei sich hPLAP bei Patient*innen mit hohem Tumorstadium erhöht zeigte ($p < 0.001$).

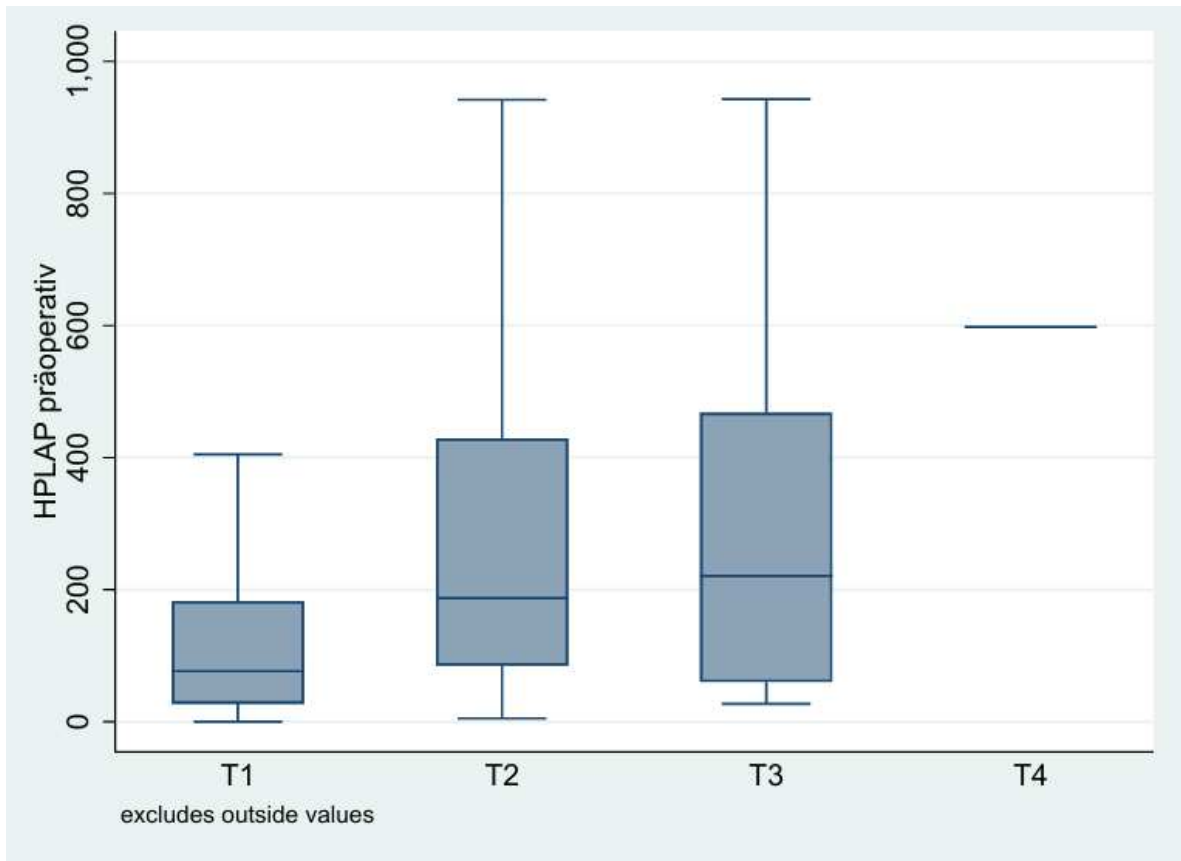


Abbildung 3: Graphische Darstellung Tumorstadium und hPLAP

Veneninfiltration und hPLAP

Um einen Zusammenhang zwischen einer erfolgten Veneninfiltration des Tumors und dem Wert des Tumormarkers hPLAP herauszufinden, wurde aufgrund der fehlenden Darstellung der Werte in der Normalverteilung der Mann-Whitney-U Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied, wobei sich hPLAP bei Patient*innen mit Veneninfiltration erhöht zeigte ($p < 0.001$).

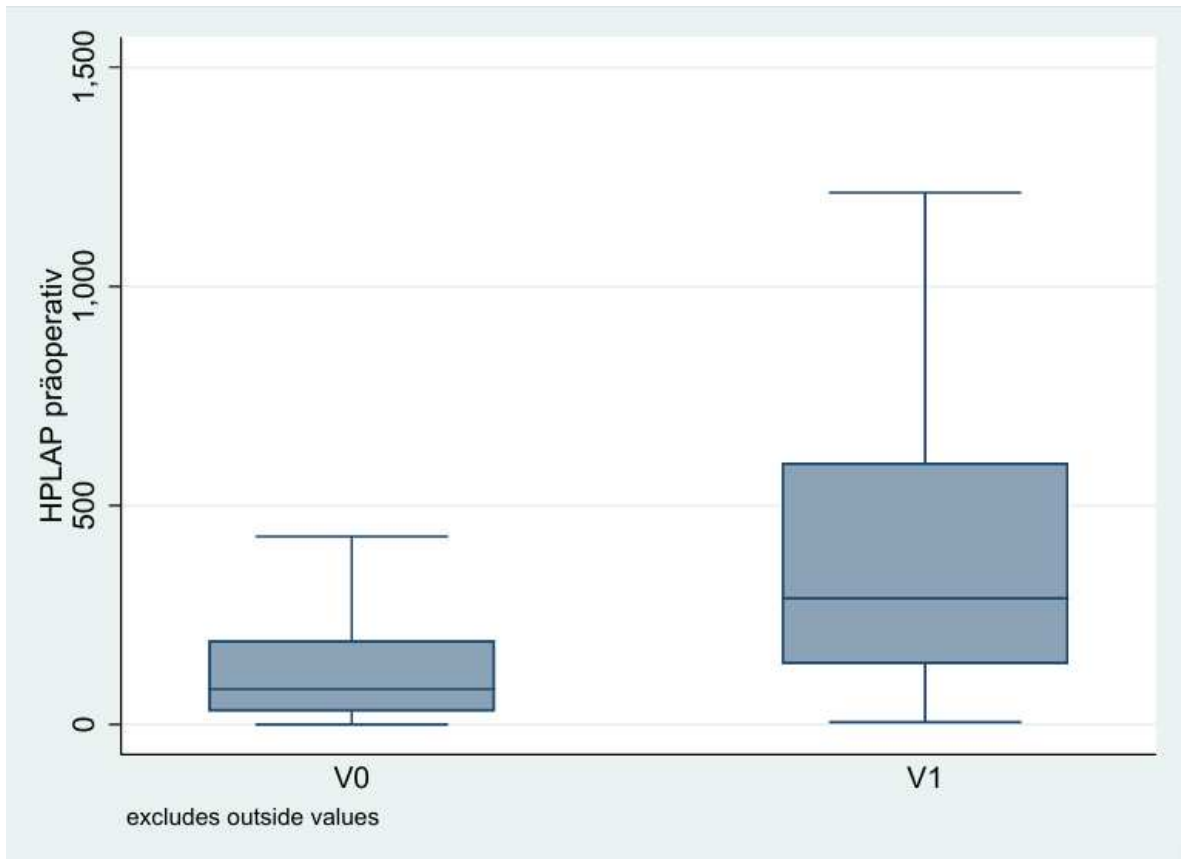


Abbildung 4: Graphische Darstellung Veneninfiltration und hPLAP

Lymphgefäßeinbruch und hPLAP

Um einen Zusammenhang zwischen einem stattgefundenen Lymphgefäßeinbruch des Tumors und dem Wert des Tumormarkers hPLAP herauszufinden, wurde aufgrund der fehlenden Darstellung der Werte in der Normalverteilung der Mann-Whitney-U Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied, wobei sich hPLAP bei Patient*innen mit Lymphgefäßinvasion erhöht zeigte ($p < 0.001$).

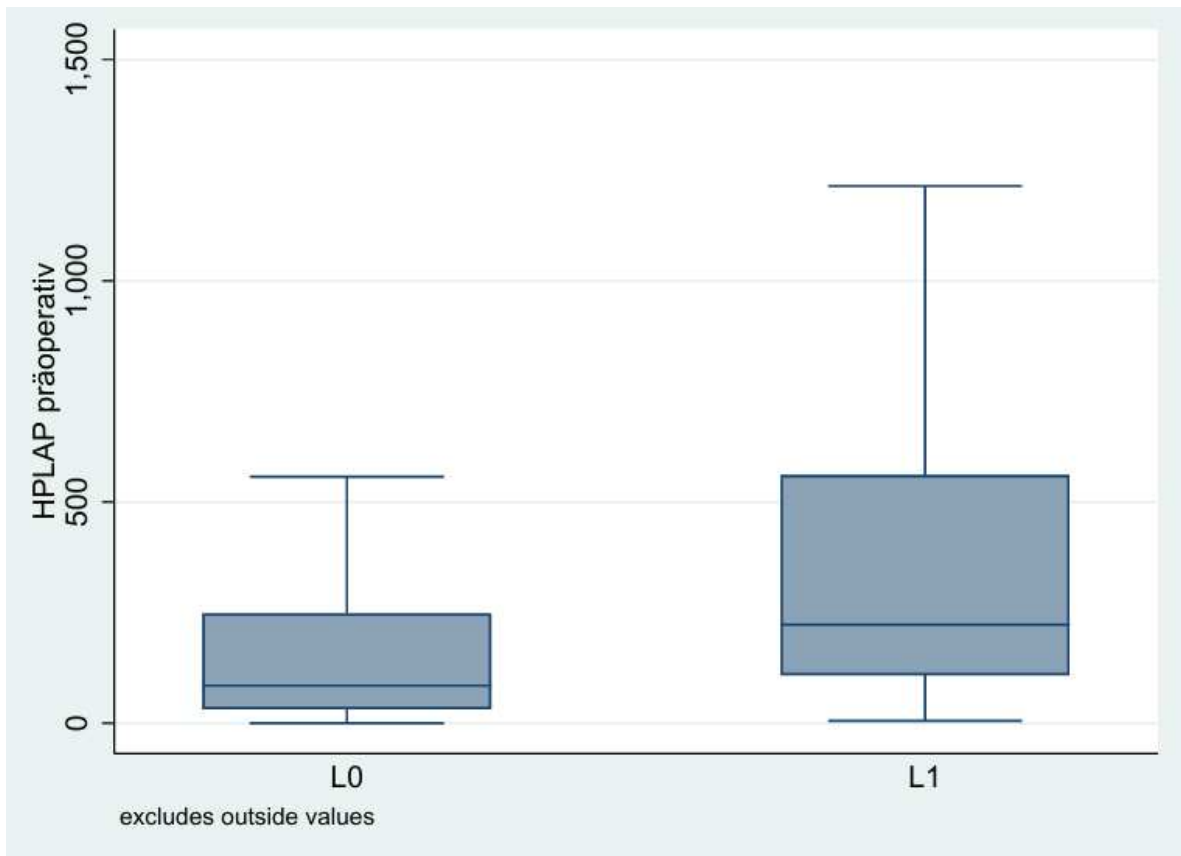


Abbildung 5: Graphische Darstellung Lymphgefäßeinbruch und hPLAP

Rete testis Infiltration und hPLAP

Um einen Unterschied zwischen einer stattgefundenen Infiltration des *Rete testis* und dem Wert des Tumormarkers hPLAP herauszufinden, wurde aufgrund der fehlenden Darstellung der Werte in der Normalverteilung der Mann-Whitney-U Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied, wobei sich hPLAP bei Patient*innen mit einer Infiltration des *Rete testis* erhöht zeigte ($p < 0.001$).

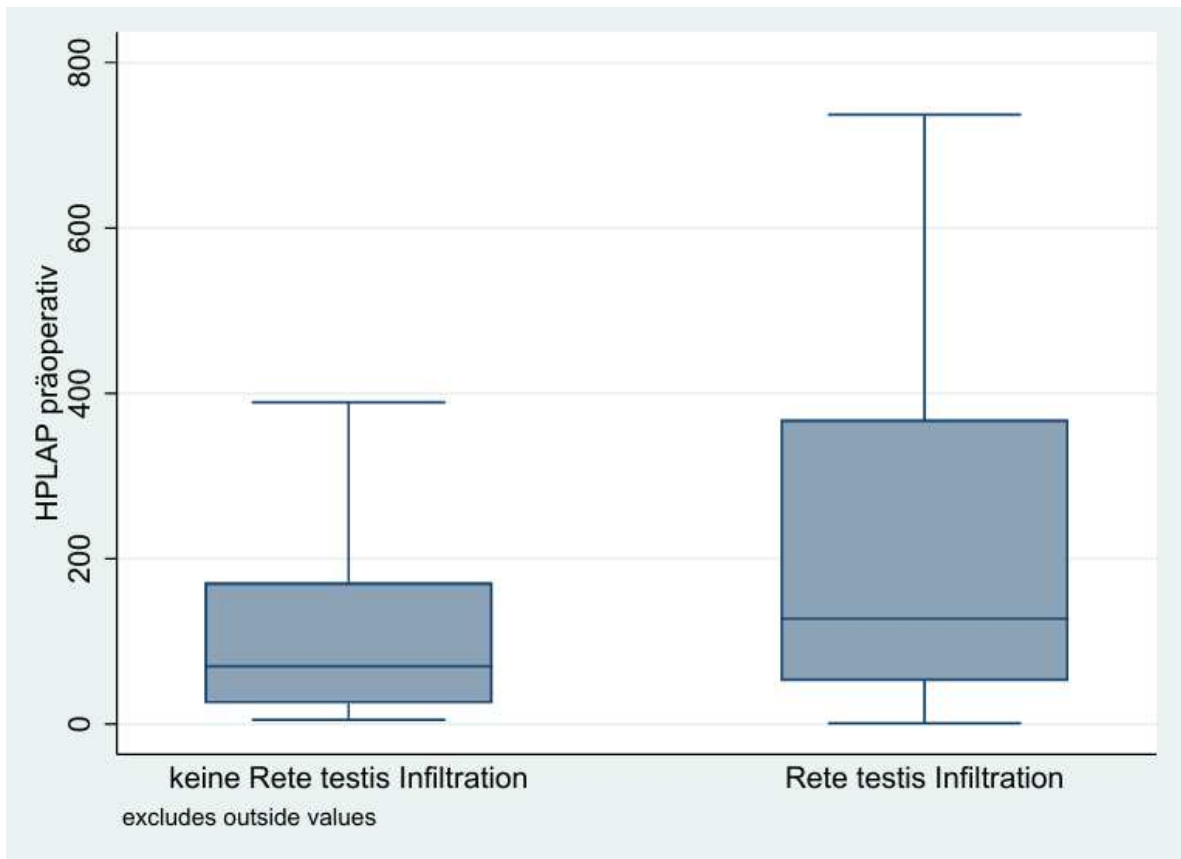


Abbildung 6: Graphische Darstellung Rete testis Infiltration und hPLAP

Tumorgöße und hPLAP

Hinsichtlich der Beziehung zwischen der Tumorgöße und dem Wert des Tumormarkers hPLAP gilt es zu sagen, dass es zwischen diesen beiden Parameter eine Korrelation gibt. Um eine mögliche Korrelation festzustellen, wurde eine Spearman-Korrelation für nicht normalverteilte Variablen angewendet. Diese ergab eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Koeffizienten von $\rho = 0.661$ ($p < 0.05$). Demnach ist hPLAP bei Patient*innen mit großem Tumolvolumen erhöht.

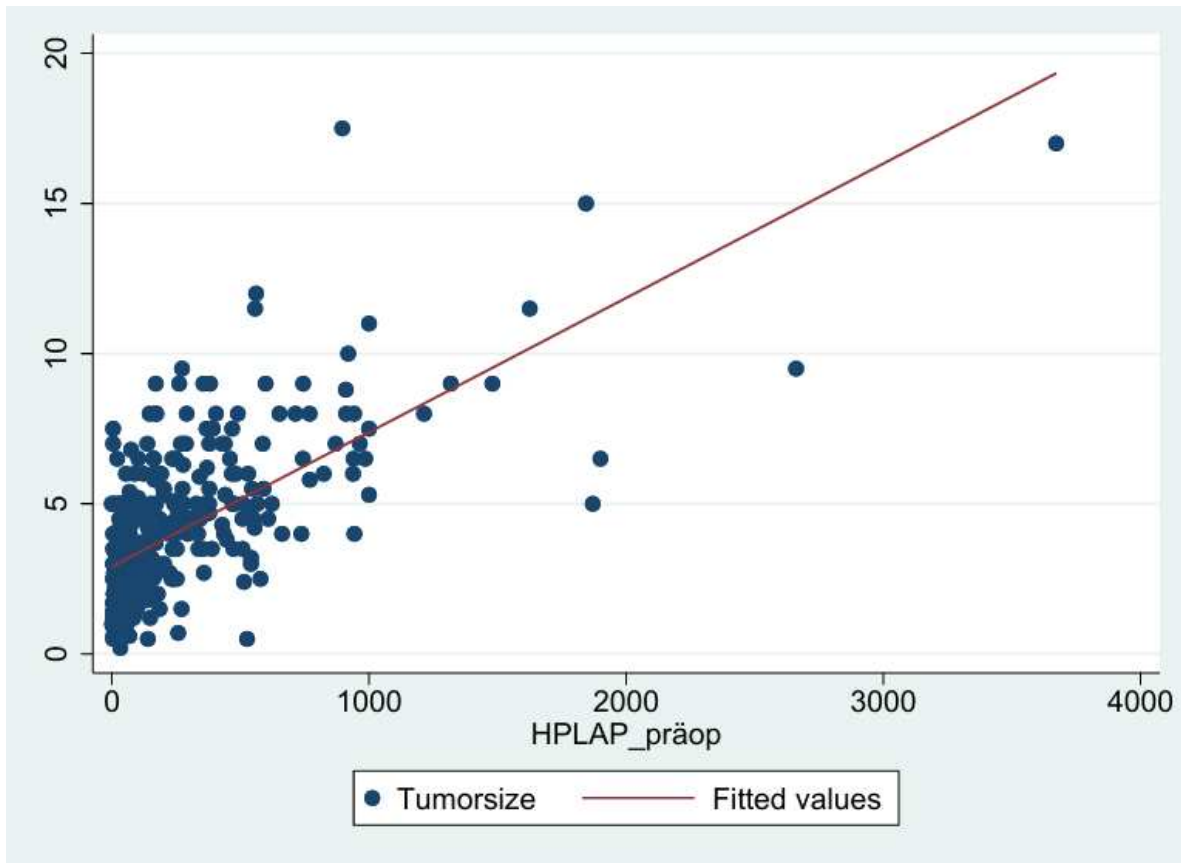


Abbildung 7: Graphische Darstellung Tumorgöße und hPLAP

BMI und hPLAP

Hinsichtlich der Beziehung zwischen dem BMI des*der Patient*in und dem Wert des Tumormarkers hPLAP gilt es zu sagen, dass es zwischen diesen beiden Parameter eine Korrelation gibt. Um eine mögliche Korrelation festzustellen, wurde eine Spearman-Korrelation für nicht normalverteilte Variablen angewendet. Diese ergab eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Koeffizienten von $\rho = -0.115$ ($p < 0.05$). Demnach ist hPLAP bei Patient*innen mit hohem BMI erhöht.

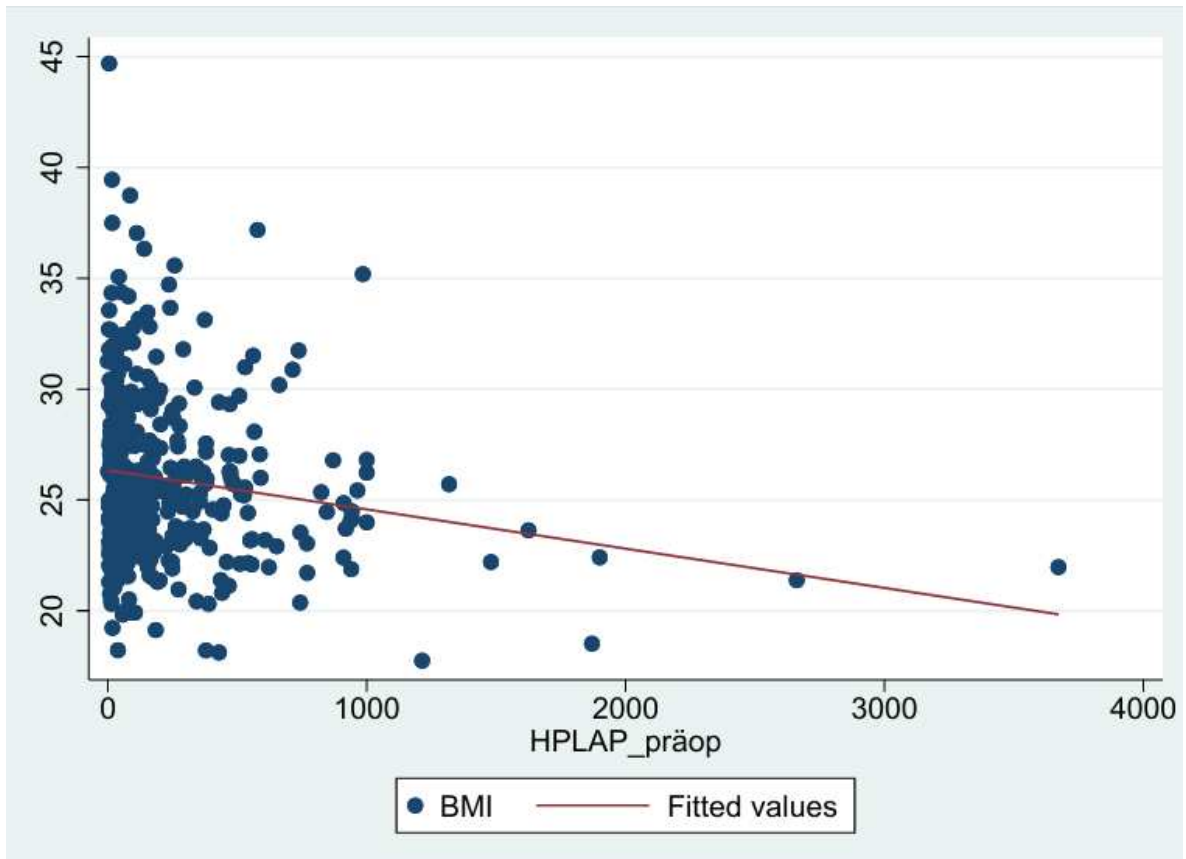


Abbildung 8: Graphische Darstellung BMI und hPLAP

Diabetes und hPLAP

Um einen Zusammenhang zwischen einer Diabetes mellitus Erkrankung und dem Wert des Tumormarkers hPLAP herauszufinden, wurde aufgrund der fehlenden Darstellung der Werte in der Normalverteilung der Mann-Whitney-U Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied, wobei sich hPLAP bei Patient*innen mit Diabetes melitus erhöht zeigte ($p < 0.001$).

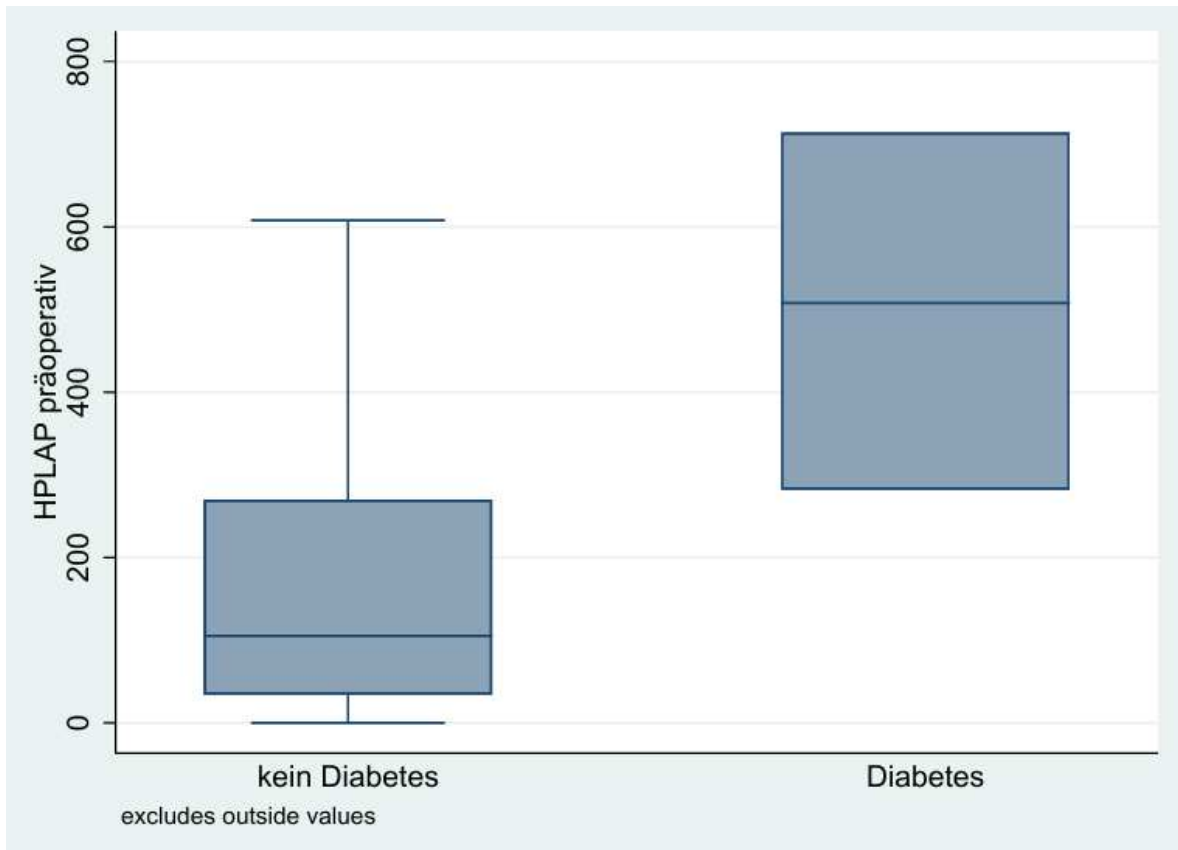


Abbildung 9: Graphische Darstellung Diabetes mellitus und hPLAP

Präoperative Ergebnisse

Um herauszufinden ob sich die präoperativen Werte der Tumormarker hPLAP, AFP und β -hCG und andere erfasste Parameter der Studienpopulation vor einer Orchiektomie als prognostischer Biomarker für die Vorhersage eines Krankheitsrezidivs eignen, wurden univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die durchgeführten Analysen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Ab einem T-Stadium III spricht man von einem hohen Tumorstadium. Bei einem hohen präoperativen Tumorstadium liegt die Odds Ratio für das Auftreten eines Rezidivs bei 2,27 (*Odds Ratio (OR) = 2.27; 95% KI 0.960, 5.384*). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). Bei einer präoperativen Infiltration des venösen Systems durch den Tumor liegt die Odds Ratio für das Auftreten eines Rezidivs bei 1,58 (*OR = 1.58; 95% KI 0.704, 3.564*). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). Bei einem präoperativen Einbruch ins Lymphsystem durch den Tumor liegt die Odds Ratio für das Auftreten eines Rezidivs bei 0,76 (*OR = 0.76; 95% KI 0.222, 2.580*). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$).

Bei einer präoperativen Infiltration des *Rete testis* durch den Tumor liegt die Odds Ratio für das Auftreten eines Rezidivs bei 1,29 (*OR = 1.29; 95% KI 0.611, 2.741*).

Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). Im Rahmen dieser Studie wurde ein Tumormarker-Wert dann als hoch bezeichnet, sobald er über den laborspezifischen *cut off* – Wert nachweisbar war. In der durchgeführten logistischen Regressionsanalyse wurde das Auftreten eines Rezidivs des Tumors bei hohen präoperativen Werten des Tumormarkers hPLAP untersucht. Demnach liegt die Odds Ratio für das Auftreten eines Rezidivs bei 1,58, sobald der Tumormarker hPLAP über den *cut off* – Wert erhöht war ($OR = 1.58$; 95% KI 0.750, 3.306]. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). Weiters wurde in der logistischen Regressionsanalyse das Auftreten eines Rezidivs des Tumors bei hohen präoperativen Werten des Tumormarkers AFP untersucht. Demnach liegt die Odds Ratio für das Auftreten eines Rezidivs bei 0,87, sobald der Tumormarker AFP über den *cut off* – Wert erhöht war ($OR = 0.87$; 95% KI 0.737, 1.024]. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). In der logistischen Regressionsanalyse wurde ebenso das Auftreten eines Rezidivs des Tumors bei hohen präoperativen Werten des Tumormarkers β -hCG untersucht. Demnach liegt die Odds Ratio für das Auftreten eines Rezidivs bei 0,63, sobald der Tumormarker β -hCG über den *cut off* – Wert erhöht war ($OR = 0.62$; 95% KI 0.294, 1.296]. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). Im Rahmen dieser Studie wurde ein BMI dann als hoch bezeichnet, sobald er über 25kg/m² liegt. Demnach liegt bei einem hohen BMI eine Odds Ratio von 0,99 für das Auftreten eines Rezidivs vor ($OR = 0.99$; 95% KI 0.897, 1.090). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$).

Einfluss von mehreren, unabhängigen Parametern

In der durchgeführten multivarianten logistischen Regressionsanalyse konnte der Einfluss von mehreren unabhängigen Variablen auf das Auftreten eines Rezidivs untersucht werden. Das hierbei durchgeführte statistische Verfahren zeigt somit den unabhängigen Effekt jedes Parameters auf das Auftreten eines Relapse der Tumorerkrankung. Folgend nun die tabellarische Zusammenfassung der durchgeführten logistischen Regressionsanalyse.

	Univariable Regression	p-value	Multivariable Regression	p-value
	OR (95% CI)		OR (95% CI)	
T-Stadium TI + TII TIII + TIV	1 (reference) 2.270 (0.960-5.384)	0.062	1 (reference) 2.197 (0.696-6.940)	0.180
Veneninfiltration Nein Ja	1 (reference) 1.580 (0.704-3.564)	0.266	1 (reference) 1.565 (0.477-5.130)	0.460
Lymphgefäßeinbruch Nein Ja	1 (reference) 0.764 (0.222-2.580)	0.658	1 (reference) 0.515 (0.119-2.233)	0.376
Rete testis Infiltration Nein Ja	1 (reference) 1.293 (0.611-2.740)	0.500	1 (reference) 1.054 (0.464-2.396)	0.900
hPLAP erhöht Nein Ja	1 (reference) 1.582 (0.751-3.306)	0.229	1 (reference) 1.001 (0.999-1.002)	0.248
AFP erhöht Nein Ja	1 (reference) 0.869 (0.737-1.024)	0.095	1 (reference) 0.870 (0.737-1.025)	0.095
B-HCG erhöht Nein Ja	1 (reference) 0.628 (0.294-1.296)	0.202	1 (reference) 0.946 (0.868-1.031)	0.207
BMI erhöht Nein Ja	1 (reference) 0.989 (0.897-1.090)	0.825		

Tabelle 17: Zusammenfassung der univariablen und multivariablen Regressionsanalysen zu den einzelnen präoperativen Parametern

Postoperative Ergebnisse

Um herauszufinden ob sich die postoperativen Werte der Tumormarker hPLAP, AFP und β -hCG und andere erfasste Parameter der Studienpopulation nach einer Orchiektomie als prognostischer Biomarker für die Vorhersage eines Krankheitsrezidivs eignen, wurden univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Als zusätzlich untersuchter Parameter wurde hierbei der Rauchstatus nach der Orchiektomie in die statistische Auswertung miteinbezogen. Ab wann der Tumor einem hohen T-Stadium zugeordnet wird, wurde bereits im vorherigen Kapitel erläutert. Bei einem hohen postoperativen Tumorstadium liegt eine Odds Ratio von 2,66 für das Auftreten eines Rezidivs vor ($OR = 2.66$; $95\% KI 1.095, 6.439$). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($p < 0.05$). Bei einer postoperativen Infiltration des venösen Systems durch den Tumor liegt eine Odds Ratio von 1,70 für das Auftreten eines Rezidivs vor ($OR = 1.70$; $95\% KI 0.712, 4.037$). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). Bei einem postoperativen

Einbruch ins Lymphsystem durch den Tumor liegt eine Odds Ratio von 0,94 für das Auftreten eines Rezidivs vor ($OR = 0.94$; 95% KI 0.269, 3.270). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). Bei einer postoperativen Infiltration des Rete testis durch den Tumor liegt eine Odds Ratio von 1,41 für das Auftreten eines Rezidivs vor ($OR = 1.41$; 95% KI 0.614, 3.232). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). Ab wann ein Tumormarker-Wert als hoch bezeichnet werden kann, wurde bereits im vorherigen Kapitel erwähnt. Demnach geht es in der logistischen Regressionsanalyse um das Auftreten eines Rezidivs des Tumors bei hohen postoperativen Werten des Tumormarkers hPLAP. Es liegt eine Odds Ratio von 0,82 für das Auftreten eines Rezidivs vor, sobald der Tumormarker hPLAP über den *cut off*-Wert erhöht war ($OR = 0.82$; 95% KI 0.237, 2.870). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). Eine statistische Analyse des Auftretens eines Rezidivs bei erhöhten postoperativen Werten der Tumormarker AFP und β -hCG wurde nicht durchgeführt, da eine Regressionsanalyse aufgrund fehlender Variation der Parameter in dieser Kohorte nicht sinnvoll ist und damit keinerlei Aussagekraft besitzen würde. Ein statistisches Modell dieser Art würde lediglich die Basis-Rückfallrate, ohne den Einfluss der erhöhten Tumormarker-Werte zu berücksichtigen. Ist der*die Patient*in postoperativ weiterhin Raucher*in, so liegt Odds Ratio von 0,92 für das Auftreten eines Rezidivs vor ($OR = 0.92$; 95% KI 0.422, 2.012). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$).

Einfluss von mehreren, unabhängigen Parametern

Es wurde ebenso wie bei den präoperativen Ergebnissen eine multivariante logistische Regressionsanalyse hinsichtlich des Einflusses mehrerer unabhängiger Variablen durchgeführt. Angefügt nun die tabellarische Zusammenfassung der durchgeführten logistischen Regressionsanalyse.

	Univariable Regression OR (95% CI)	<i>p</i> - value	Multivariable Regression OR (95% CI)	<i>p</i> - value
T-Stadium TI + TII TIII + TIV	1 (reference) 2.663 (1.095-6.439)	0.031	1 (reference) 3.503 (0.990-12.370)	0.052
Veneninfiltration Nein Ja	1 (reference) 1.696 (0.712-4.037)	0.233	1 (reference) 2.170 (0.583-8.075)	0.248
Lymphgefäßeinbruch Nein Ja	1 (reference) 0.937 (0.269-3.270)	0.919	1 (reference) 0.910 (0.210-3.947)	0.900
Rete testis Infiltration				

Nein	1 (reference)	0.419	1 (reference)	0.647
Ja	1.411 (0.613-3.232)		1.233 (0.502-3.027)	
hPLAP erhöht				
Nein	1 (reference)	0.761	1 (reference)	0.851
Ja	0.824 (0.237-2.870)		0.886 (0.246-3.145)	
Raucherstatus positiv				
Nein	1 (reference)	0.836		
Ja	0.921 (0.421-2.012)			

Tabelle 18: Zusammenfassung der univariablen und multivariablen Regressionsanalysen zu den einzelnen postoperativen Parametern

Aussagekraft der Tumormarker

In weiterer Folge wurden die Werte der Tumormarker hPLAP, AFP und β -hCG einer statistischen Analyse hinsichtlich ihrer Aussagekraft über das Auftreten eines Rezidivs unterzogen. In Tabelle 14 wird das Auftreten eines Rezidivs innerhalb der untersuchten Studienpopulation deskriptiv zusammengefasst. Da es innerhalb dieser Daten mit 95 Patient*innen (21,74%) einen nicht zu vernachlässigenden Anteil an Datensätzen ohne Information über einen Relapse der Erkrankung gibt, folgt nun eine Tabelle, welche den Datensatz bereinigt und die fehlenden Datensätze nicht in die Statistik miteinbezieht. Demnach hatten nach Reinigung der Stichprobe 305 Patient*innen (89,18%) keinen Relapse und 37 Patient*innen (10,82%) einen Relapse ihrer Erkrankung.

Relapse

Relapse (in Prozent)

Ja:	37 (10,82%)
Nein:	305 (89,18%)

Tabelle 19: Tabelle der bereinigten Werte über ein Krankheits-Rezidiv

Tumormarker bei Relapse

In weiterer Folge wurde für die Tumormarker hPLAP, AFP und β -hCG eine deskriptive Statistik erstellt, welche die Verteilung der Werte genauer beschreiben soll. Nachfolgend die Zusammenfassungen der deskriptiven Statistik für die jeweiligen Werte:

Deskriptive Statistik zu hPLAP

Gesamtanzahl der hPLAP-Werte bei Relapse	392
Durchschnitt (Standardabweichung)	65,08 (\pm 361,54)
Perzentilen und Median	
25%-Perzentile:	7
Median:	15
75%-Perzentile:	47

Tabelle 20: Deskriptive Statistik zu hPLAP bei Relapse

Deskriptive Statistik zu AFP

Gesamtanzahl der AFP-Werte bei Relapse	392
Durchschnitt (Standardabweichung)	3,87 (\pm 5,04)
Perzentilen und Median	
25%-Perzentile:	2,1
Median:	2,9
75%-Perzentile:	4

Tabelle 21: Deskriptive Statistik zu AFP bei Relapse

Deskriptive Statistik zu β -hCG

Gesamtanzahl der β-hCG -Werte bei Relapse	392
Durchschnitt (Standardabweichung)	7,49 (\pm 76,13)
Perzentilen und Median	
25%-Perzentile:	1,2
Median:	1,2
75%-Perzentile:	2,3

Tabelle 22: Deskriptive Statistik zu β -hCG bei Relapse

Es wurde ebenfalls untersucht, ob die Werte der einzelnen Tumormarker im Falle eines Relapse erhöht waren oder nicht. Im Fall der hPLAP kam es bei 331 Patient*innen (75,74%) zu keiner Erhöhung. Bei 60 Patient*innen (13,73%) kam es zu einer Erhöhung der hPLAP. Bei 46 Patient*innen (10,53%) fehlten diesbezügliche Werte. Im Fall von AFP kam es bei 384 Patient*innen (97,96%) zu keiner Erhöhung. Bei 8 Patient*innen (2,04%) kam es zu einer Erhöhung von AFP. Im Fall von β -hCG kam es bei 380 Patient*innen (96,94%) zu keiner Erhöhung. Bei 12 Patient*innen (3,06%) kam es zu einer Erhöhung von β -hCG. Es folgen die tabellarischen Zusammenfassungen der beschriebenen Ergebnisse:

Tumormarker-Werte bei Relapse

hPLAP bei Relapse hoch (in Prozent)	
Ja:	60 (13,73%)
Nein:	331 (75,74%)
k.A.:	46 (10,53%)
AFP bei Relapse hoch (in Prozent)	
Ja:	8 (2,04%)
Nein:	384 (97,96%)
k.A.:	0 (0%)
β-hCG bei Relapse hoch (in Prozent)	
Ja:	12 (3,06%)
Nein:	380 (96,94%)
k.A.:	0 (0%)

Tabelle 23: Tumormarker-Werte bei Relapse

hPLAP und Relapse

Um einen Zusammenhang zwischen dem Wert des Tumormarkers hPLAP und dem Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung festzustellen, wurde aufgrund der fehlenden Darstellung der Werte in der Normalverteilung der Mann-Whitney-U Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Hierbei ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang der beiden Parameter ($p > 0.05$).

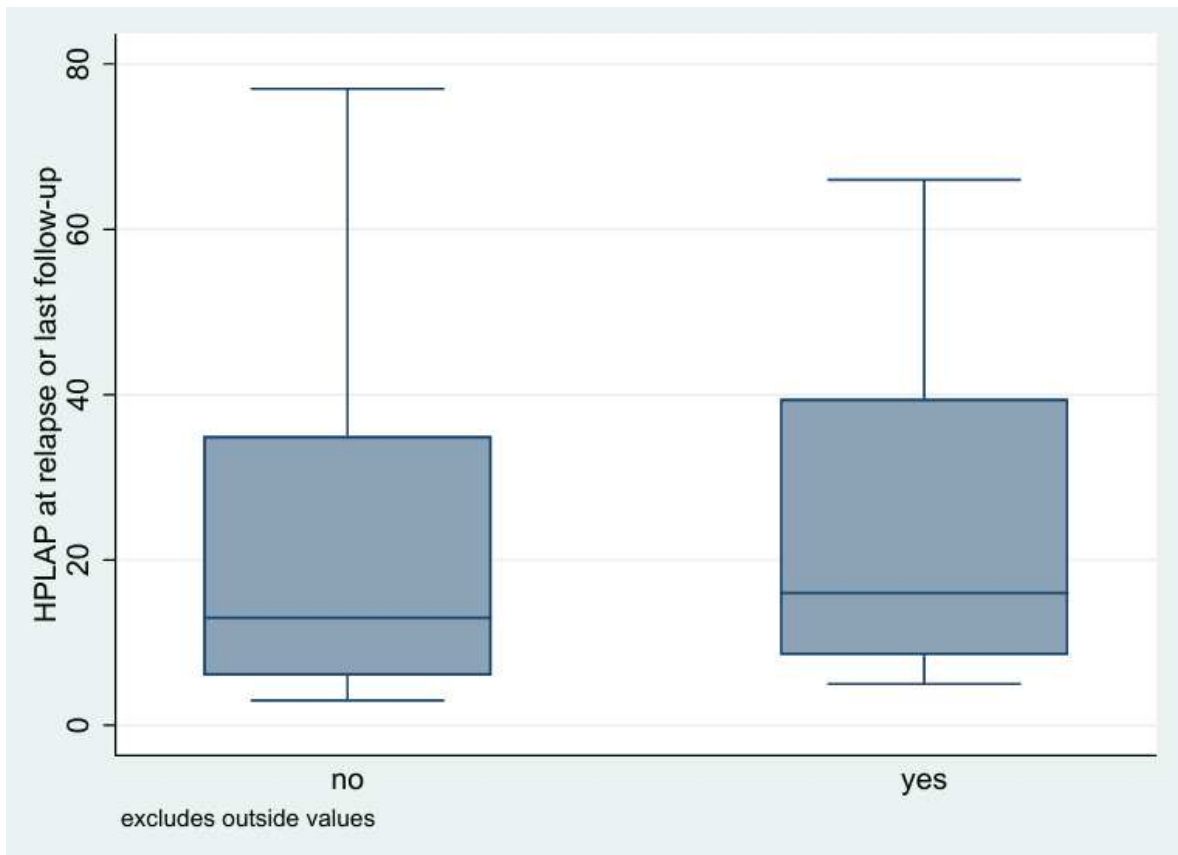


Abbildung 10: Graphische Darstellung hPLAP und Relapse

AFP und Relapse

Um einen Zusammenhang zwischen dem Wert des Tumormarkers AFP und dem Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung festzustellen, wurde aufgrund der fehlenden Darstellung der Werte in der Normalverteilung der Mann-Whitney-U Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang der beiden Parameter ($p < 0.05$).

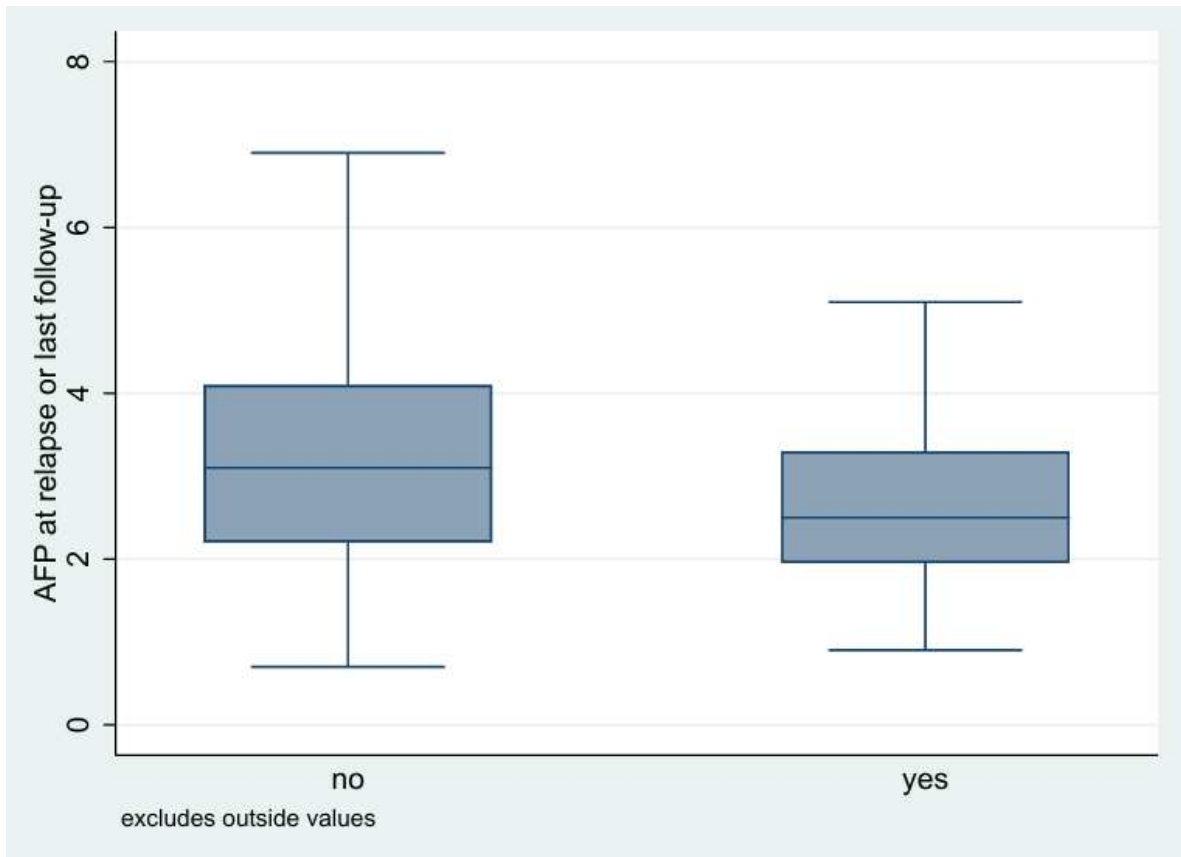


Abbildung 11: Graphische Darstellung AFP und Relapse

β-hCG und Relapse

Um einen Zusammenhang zwischen dem Wert des Tumormarkers β-hCG und dem Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung festzustellen, wurde aufgrund der fehlenden Darstellung der Werte in der Normalverteilung der Mann-Whitney-U Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Hierbei ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang der beiden Parameter ($p > 0.05$).

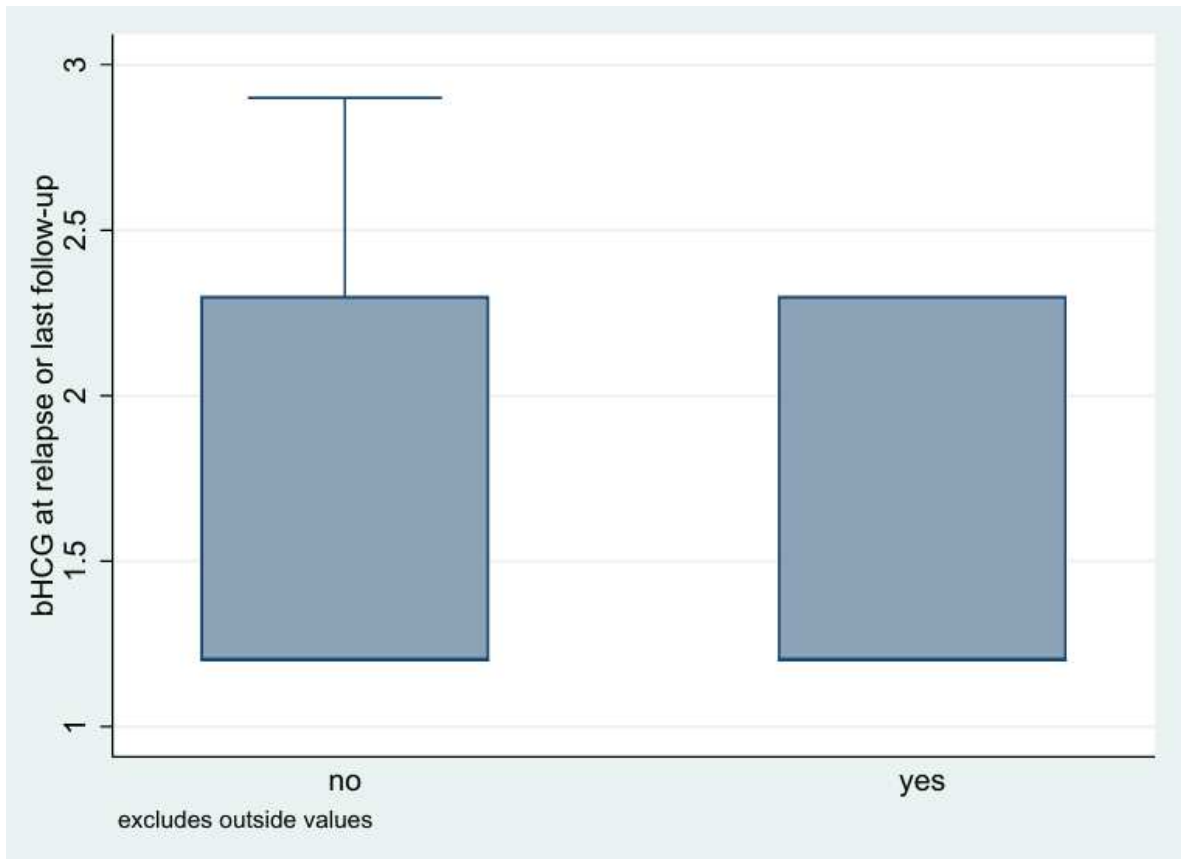


Abbildung 12: Graphische Darstellung β -hCG und Relapse

Sensitivität und Spezifität

Auf Grundlage der durchgeführten statistischen Analysen, wurden für die Tumormarker hPLAP, AFP und β -hCG eine Untersuchung hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität in Bezug auf den Nachweis eines Rezidivs der Erkrankung durchgeführt. In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse einzeln dargestellt.

Ergebnisse hPLAP

Der Tumormarker hPLAP besitzt in der durchgeführten Studie eine Sensitivität von 9.38% (95% KI 6.08, 12.67). Gleichzeitig besitzt er eine Spezifität von 88.85% (95% KI 85.29, 92.40). Der positiv prädiktive Wert (PPV) liegt bei 9.09% (95% KI 5.84, 12.34). Der negativ prädiktive Wert (NPV) liegt bei 89.18% (95% KI 85.67, 92.69). Der ebenfalls untersuchte Wert der Prävalenz, welcher die Häufigkeit von Rezidiv-Erkrankungen in der Gesamtpopulation beschreibt, liegt bei 10.63% (95% KI 7.15, 14.11).

hPLAP zur Rezidiv-Diagnostik	Wert	95% KI
Sensitivität	9.38	[6.08, 12.67]
Spezifität	88.85	[85.29, 92.40]
PPV	9.09	[5.84, 12.34]
NPV	89.18	[85.67, 92.69]

Tabelle 24: Sensitivität und Spezifität hPLAP für Rezidiv-Diagnostik

Ergebnisse AFP

Der Tumormarker AFP besitzt in der durchgeführten Studie eine Sensitivität von $< 0.01\%$ (95% KI $< 0.01, 0.01$). Gleichzeitig besitzt er eine Spezifität von 97.77% (95% KI 96.10, 99.44). Der positiv prädiktive Wert (PPV) liegt bei $< 0.01\%$ (95% KI $< 0.01, 0.01$). Der negativ prädiktive Wert (NPV) liegt bei 89.15% (95% KI 85.64, 92.67). Die Prävalenz liegt auch hier bei 10.63% (95% KI 7.15, 14.11).

AFP zur Rezidiv-Diagnostik	Wert	95% KI
Sensitivität	< 0.01	[$< 0.01, 0.01$]
Spezifität	97.77	[96.10, 99.44]
PPV	< 0.01	[$< 0.01, 0.01$]
NPV	89.15	[85.64, 92.67]

Tabelle 25: Sensitivität und Spezifität von AFP zur Rezidiv-Diagnostik

Ergebnisse β -hCG

Der Tumormarker β -hCG besitzt in der durchgeführten Studie eine Sensitivität von $< 0.01\%$ (95% KI $< 0.01, 0.01$). Gleichzeitig besitzt er eine Spezifität von 96.65% (95% KI 94.62, 98.69). Der positiv prädiktive Wert (PPV) liegt bei $< 0.01\%$ (95% KI $< 0.01, 0.01$). Der negativ prädiktive Wert (NPV) liegt bei 89.04% (95% KI 85.51, 92.57). Die Prävalenz liegt auch hier bei 10.63% (95% KI 7.15, 14.11).

β-hCG zur Rezidiv-Diagnostik	Wert	95% KI
Sensitivität	< 0.01	[$< 0.01, 0.01$]
Spezifität	96.65	[94.62, 98.69]
PPV	< 0.01	[$< 0.01, 0.01$]
NPV	89.04	[85.51, 92.57]

Tabelle 26: Sensitivität und Spezifität von β -hCG zur Rezidiv-Diagnostik

Diskussion

Es gibt bereits einige Publikationen zum Thema der Relevanz einzelner Tumormarker bei der Diagnose eines Hodenkarzinoms. In den aktuellen Leitlinien werden allen voran die Tumormarker AFP und β -HCG zur Sicherung der Diagnose und später für die Verlaufskontrollen empfohlen (67). Auch der Tumormarker hPLAP wurde bereits in vielen Studien bezüglich seiner Wertigkeit in der Diagnostik untersucht (74,75). Die vorliegende Arbeit befasst sich nun genauso mit der diagnostischen Relevanz des Tumormarkers hPLAP bei Patient*innen mit histologisch gesichertem Seminom im klinischen Stadium I. Besonderes Augenmerk wurde im Zuge der Studie auf die Wertigkeit in der Diagnostik eines Rezidivs des Hodentumors gelegt. Die humane plazentare alkalische Phosphatase (hPLAP) selbst ist ein membranständiges Isoenzym, welches physiologisch in der Plazenta synthetisiert wird. Besonders bei germinalen Hodentumoren, vor allem beim Seminom, zeigt die hPLAP eine erhöhte Expression und könnte daher potenziell als diagnostischer Marker eingesetzt werden. Da die klinische Anwendung aufgrund fehlenden klaren Konsenses hinsichtlich der diagnostischen Überlegenheit oder ergänzenden Rolle in der Routinediagnostik kontrovers diskutiert wird, sind Studien notwendig, um dies zu bestimmen. Im Zuge dieser Studie wurden 437 Patient*innen mit diagnostiziertem Seminom im klinischen Stadium I untersucht, ob sie einerseits ein Rezidiv ihrer Erkrankung erlitten haben und wie sich in diesem Zusammenhang die Tumormarker AFP, β -HCG und eben auch hPLAP verhalten haben. Unsere Daten sollen somit die Wertigkeit der Tumormarker in der Rezidivdiagnostik evaluieren und beschreiben.

In den aktuellen Leitlinien findet man den Tumormarker hPLAP derzeit nicht und selbst in Lehrbüchern wird die hPLAP nicht zur Standarddiagnostik gezählt (67,76). Eine ältere Studie von Koshida et al. beschreibt bereits dass die hPLAP eine Rolle in der Diagnostik spielen könnte (77). Eine andere Arbeit beschreibt das eine Erhöhung des Tumormarkers bei 36-100% der Seminome und sogar bei 10-60% der Nicht-Seminome auftreten kann (75). Über die allgemeine Bedeutung der Tumormarker AFP, β -HCG und der LDH, die als unspezifischer Tumormarker für viele Tumore in den Leitlinien Einklang findet, besteht kein Zweifel. Germa-Lluch et al. bestimmten in ihrer Arbeit, dass bei etwa jedem*r zweiten Patient*in mit einem KZT präoperativ die Tumormarker im Serum erhöht sind (78). In 40-60% der NSGCT werden Erhöhungen des Tumormarkers AFP und β -HCG nachgewiesen. Eine Erhöhung von β -HCG konnte zusätzlich in 10-25% der Seminome in der untersuchten Arbeit von Yacoub et al. nachgewiesen werden (79). Es wird ebenfalls

beschrieben, dass die Höhe der Tumormarker direkt proportional zur Tumorlast ist und eine starke Erhöhung der Tumormarker im Serum demnach mit einer schlechteren Prognose behaftet ist (80). So etabliert die Marker in der Routinediagnostik jedoch auch sind, sie haben ihre Limitationen. Ergebnisse der *Swiss Austrian German Testicular Cancer Cohort Study* ergaben, dass lediglich 43,6% der Rezidiven innerhalb der Studienpopulation durch die Tumormarker positiv angezeigt wurden, während zusätzlich 15,6% der Patient*innen sogar falsch-positive Markerwerte aufwiesen. Diese Studie unterstrich damit die begrenzte Aussagekraft der Tumormarker bei der Rezidiverkennung, was umso deutlicher macht, dass auf die Entwicklung und Etablierung weiterer Marker gesetzt werden sollte (81). Ein solcher Marker ist neben der hPLAP ebenfalls die MicroRNA miR-371a-3p, welcher sich noch in der klinischen Erprobung befindet. Jedoch sind die ersten Ergebnisse vielversprechend, so lag die Sensitivität laut einer Studie von Dieckmann et al. bei 88,7%. Weiters erwähnt die Arbeit, dass die miR-371a-3p wesentlich sensitiver und spezifischer als herkömmliche Tumormarker sein könnte (82). Weitere Studien erklärten die MicroRNA ebenfalls als zukünftigen potenziellen Marker für Hodenkarzinome (83). In unserer Studie lag das Hauptaugenmerk auf den Tumormarker hPLAP, welcher ebenfalls in einigen Studien bereits untersucht wurde (84–86).

In die hier nun vorliegende Studie wurden insgesamt 437 Patient*innen eingeschlossen. Das mediane Alter der Studienteilnehmer*innen lag bei 40,34 Jahren mit einer Spannweite von 20 bis 78 Jahren. Hinsichtlich der untersuchten Tumormarker lag der Durchschnittswert der hPLAP präoperativ bei 220,65 mU/L, mit Maximalwerten von bis zu 3672 mU/L. Unter den in die Studie eingeschlossenen Patient*innen hatten 37 (8,47%) ein Rezidiv ihrer Erkrankung. Der Großteil der Patient*innen, 305 (69,79%) hatte jedoch keinen Rückfall. Dementsprechend war die Kohorte der Patient*innen, welche in die finalen Untersuchungen bezüglich des Stellenwertes der hPLAP in der Rezidivdiagnostik eingeflossen waren, wesentlich geringer. Durch die Anwendung einer Spearman-Korrelation konnte zwischen dem Alter der Patient*innen und dem Wert der hPLAP keine statistische Korrelation gefunden werden. Für unsere Kohorte bedeutet dies nun, dass die hPLAP altersunabhängig ist und das Patient*innenalter keinen relevanten Einflussfaktor auf die hPLAP-Expression zu haben scheint. Dies führt zur Annahme, dass eine Adjustierung nach Alter für weitere statistische Analysen und auch den klinischen Einsatz als Tumormarker in der Diagnostik nicht erforderlich scheint. Es ergab sich innerhalb unserer Studienpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich dem Raucherstatus der Patient*innen und der Höhe des Tumormarkers hPLAP. Dieser zeigte sich bei

Raucher*innen erhöht. Bereits einige Studien konnten nachweisen, dass die Expression von hPLAP bei Raucher*innen erhöht ist, unabhängig davon ob bei ihnen eine maligne Erkrankung vorliegt oder nicht (75,84,87,88). Dies führt zur Annahme, dass die Spezifität des Tumormarkers hPLAP bei Raucher*innen eingeschränkt ist, da eine Erhöhung der hPLAP nicht eindeutig einer malignen Genese zugeordnet werden kann. Dies erhöht wiederum das Risiko von falsch-positiven Befunden in der Subgruppe der Raucher*innen. Die Eignung von hPLAP als alleiniger diagnostischer oder prognostischer Marker ist, eingeschränkt, wenn externe Einflussfaktoren wie Nikotinkonsum die Konzentration beeinflussen. In der klinischen Praxis muss hPLAP daher immer im Kontext des Rauchverhaltens interpretiert werden. Ebenfalls aufgefallen ist, dass sowohl bei Veneninfiltration als auch bei Lymphgefäßinvasion des Tumors die Werte der hPLAP erhöht waren. Da eine Infiltration des venösen Systems und der Lymphbahnen für die invasive und potenziell metastasierende Tumorbilogie spricht, kann davon ausgegangen werden, dass die hPLAP durchaus mit aggressivem Tumoreigenschaften assoziiert ist. Ebenfalls wurde durch unsere Daten bestätigt, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem BMI und der Höhe der hPLAP gibt. Demnach ist die hPLAP bei Patient*innen mit hohem BMI erhöht. Es gibt zwar keine Studien welche einen eindeutigen Zusammenhang zwischen BMI und hPLAP herstellen konnten, jedoch ist durch viele Arbeiten bereits bekannt, dass es bei Adipositas zu metabolischen Veränderungen und ebenfalls zum Anstieg von Entzündungsparametern kommen kann (89–91). Der Tumormarker hPLAP ist laut unseren Daten auch bei Vorliegen einer Diabetes mellitus Erkrankung erhöht. Dies wiederum kann auf verschiedene Arten interpretiert werden. Da ebenfalls bekannt ist, dass sich der Organismus bei Diabetes mellitus in einer Art chronisch niedrig-gradigen Entzündungszustand befinden, kann dies, wie bereits in der Arbeit von Khaodhiar et al. erwähnt wurde, dazu führen, dass die hPLAP in diesem Fall als genereller Entzündungsmarker erhöht ist (89,92,93). Es kann demnach darauf hindeuten, dass die hPLAP teilweise die metabolisch-inflammatorischen Veränderungen bei Diabetes mellitus widerspiegelt. Da die hPLAP jedoch vor allem in der Tumordiagnostik relevant ist, muss aufgrund der Ergebnisse dieser Studie ein nicht-malignitätsbedingter Anstieg des Tumormarkers bei Diabetiker*innen differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Ähnlich wie bei Raucher*innen, könnte es dadurch zu einer erhöhten Rate an falsch-positiven Befunden kommen, sollte der diabetische Status des*der Patient*innen nicht berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der Kennwerte für die Aussagekraft der Tumormarker wie Sensitivität und Spezifität wurde in der vorliegenden Studie eine Datenreinigung durchgeführt, da unter den Studienteilnehmern 95 Patient*innen (21,74%) waren, über deren Krankheitsrezidiv nichts bekannt war. Durch die Reinigung der Daten konnte gewährleistet werden, dass alle in der Analyse verwendeten Daten auf identischen Beobachtungen beruhen, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erhöht und die Interpretierbarkeit derselben optimiert. Eine Verzerrung der statistischen Ergebnisse konnte somit vermieden werden. Die Gesamtanzahl der hPLAP-Werte bei Relapse lag demnach bei 392 mit einem Durchschnittswert von 65,08 mU/L. Bei einem Relapse war der hPLAP-Wert bei 60 Patient*innen (13,73%) erhöht und bei 331 (75,74%) nicht erhöht. Zu 46 Patient*innen (10,53%) konnte keine Aussage gemacht werden. In der anschließenden statistischen Auswertung mittels Mann-Whitney-U Test konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter hPLAP und dem Auftreten eines Rezidivs dargestellt werden. Die Ergebnisse können dahingehend interpretiert werden, dass die hPLAP in der vorliegenden Kohorte nicht als verlässlicher prädiktiver Marker für das Rezidivrisiko eingesetzt werden kann. Dies limitiert den klinischen Einsatz des Markers als alleiniger Monitoringmarker im Rahmen der Nachsorge von Seminom-Patient*innen. Aufgrund dessen muss in der Nachsorge weiterhin auf bewährte Marker wie AFP und β -hCG, bildgebende Verfahren und die passende Klinik gesetzt werden. Letztendlich wurden im Zuge der Studie die Kennwerte für die Aussagekraft des Tumormarkers hPLAP bestimmt. Dieser besitzt in unserer Auswertung eine niedrige Sensitivität von 9,38% und einen niedrig positiv prädiktiven Wert (PPV) bei gleichzeitig hoher Spezifität von 88,85% und akzeptablem negativ prädiktiven Wert. Dies bedeutet, dass aufgrund unserer Daten die hPLAP allein nicht zur zuverlässigen Detektion von Tumorrezidiven bei Seminomen geeignet ist, da ein Großteil der tatsächlichen Rezidiven nicht erkannt wird und positive Befunde häufig als falsch-positiv interpretiert werden könnten. Aufgrund dessen sollte die hPLAP – wenn überhaupt - nur in Kombination mit anderen klinischen Parametern oder Tumormarkern betrachtet und verwendet werden.

Stärken und Schwächen der Studie

Zur Bewertung der Aussagekraft und Validität der vorliegenden Ergebnisse ist eine Betrachtung der methodischen Stärken und potenziellen Limitationen der Studie erforderlich. Durch kritische Reflexion darüber lassen sich mögliche Einflussfaktoren und Verzerrungen erkennen, die die Interpretation der Resultate beeinflussen können.

Zuallererst muss eine zentrale Stärke der Studie erwähnt werden. Die klar formulierte wissenschaftliche Fragestellung mit dem Ziel den Stellenwert des Tumormarkers hPLAP bei Patient*innen mit Seminomen im klinischen Stadium 1 zu ermitteln, ermöglichte eine gezielte Auswahl geeigneter Analysemethoden und statistischer Verfahren. Eine weitere Stärke der Studie ist, die unsererseits durchgeführte flächendeckende Messung und Implementierung sämtlicher erfassten Tumormarker der Patient*innen der Studienpopulation. Die Tumormarker AFP und β -hCG werden aufgrund der Empfehlungen der aktuellen Guidelines bei jedem*r Patient*in leitliniengerecht bestimmt, jedoch erfolgte die Messung der hPLAP auf Initiative der Univ.Klinik für Urologie und Univ.Klinik für Innere Medizin am Universitätsklinikum Graz. Durch diese Aufzeichnungen des Tumormarkers hPLAP war eine Durchführung der Studie überhaupt möglich. Weiters ist zu erwähnen, dass die flächendeckende Messung der hPLAP nicht in jedem Zentrum dermaßen gewissenhaft durchgeführt wird, weshalb es auch nicht viele Studien mit einem so großen Patient*innenkollektiv wie unserem zu diesem spezifischen Thema gibt. Dies kann ebenfalls eine Stärker der hier vorliegenden Studie genannt werden. Eine weitere Stärke der Studie war der Umfang der statistischen Datenanalyse. Nicht nur wurden durch Signifikanztests wie dem Mann-Whitney-U Test zur Ermittlung statistisch signifikanter Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern und den Tumormarkern berechnet, sondern auch Korrelations- und Regressionsanalysen wie etwa Spearman-Korrelationen durchgeführt. Zusätzlich wurden uni- und multivariable Implikationsmodelle erstellt, welche den Einfluss von einem bzw. mehrerer unabhängiger Variablen auf den Tumormarker hPLAP ermittelten. Dadurch ließen sich konfundierende Effekte kontrollieren und der unabhängige Beitrag jeder Variable besser abschätzen. Die eingesetzten statistischen Verfahren wurden angemessen eingesetzt und dementsprechende Ergebnisse sind daher als valide zu betrachten. Durch die Bereinigung des Datensatzes vor der statistischen Analyse wurden lediglich vollständige Datensätze in die Erstellung der Ergebnisse miteinbezogen und somit kam es hierbei zu keiner Verzerrung der Endergebnisse.

Eine wesentliche Limitation der Studie ist, dass es sich hierbei um eine monozentrische Studie handelt, welche nur Patient*innendaten aus einem Krankenhaus verwendet, ohne die Daten untereinander mit anderen Krankenanstalten zu vergleichen. Hierbei besteht die Gefahr einer eingeschränkten externen Validität. Klinische Entscheidungswege diagnostische Standards und therapeutische Konzepte können zwischen zwei Einrichtungen variieren, weshalb eine multizentrische Studie die Verallgemeinerbarkeit

der Studie erhöhen hätte können. Weiters ist die Anzahl der in der Studie aufgetretenen Events im Sinne von Rezidiv-Erkrankungen gering, sodass nur eine kleine Stichprobenanzahl für die statistischen Berechnungen verwendet wurde. Je kleiner die Stichprobe ist, desto schwieriger wird es signifikante Unterschiede oder Zusammenhänge zu erkennen. Ebenso führt dies zu größeren Konfidenzintervallen bei Mittelwerten, Mediane und Sensitivitäten bzw. Spezifitäten. Diese höhere statistische Streuung erhöht die Unsicherheit der Studie. Weiters sind durch eine kleine Stichprobenanzahl die Ergebnisse möglicherweise nicht auf andere Gruppen von Patient*innen übertragbar. Durch das retrospektive Studiendesign besteht ein erhöhtes Risiko für Verzerrungen durch unvollständige bzw. inkorrekte Dokumentation von Daten. Ebenso besteht erhöhtes Risiko für Informationsbias, indem nicht kontrolliert werden konnte, ob die Tumormarkerwerte konsistent erhoben worden sind. Durch Bereinigung der Datensätze vor der statistischen Analyse wurde versucht diese Art von Dokumentationsfehlern zu minimieren, ganz ausgeschlossen konnte dies aber nicht werden. Eine weitere Limitation der Studie ist die der Auswahlverzerrung. Wenn nur Patient*innen mit vollständiger Dokumentation oder Nachsorge in die Analyse eingeschlossen wurden, ist die Stichprobe möglicherweise nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation, da möglicherweise bestimmte Gruppen bevorzugt eingeschlossen oder systematisch ausgeschlossen wurden. Dadurch kann es sein, dass Patient*innen, welche nicht in die Studienkohorte eingeschlossen wurden, andere Risikoprofile oder Verläufe haben und somit die Ergebnisse der Studie beeinflussen.

Conclusio

Abschließend gilt zu sagen, dass die vorliegenden Ergebnisse nahelegen, dass die hPLAP allein nicht als zuverlässiger Tumormarker zur Detektion von Rezidiven bei Hodentumoren bzw. Seminomen geeignet ist. Grund dafür sind einerseits die ausgebliebenen statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern und der hPLAP und andererseits die niedrige Sensitivität gepaart mit einem niedrigen positiv prädiktiven Wert (PPV). Aufgrund dessen sollte die hPLAP nur in Kombination mit bereits etablierten klinischen Parametern wie AFP oder β -hCG zur Diagnostik, insbesondere der Rezidivdiagnostik, von Hodentumoren verwendet werden. Insgesamt unterstreicht die Studie die Notwendigkeit weiterführender, multizentrischer und prospektiver Untersuchungen, um den diagnostischen und prognostischen Stellenwert der hPLAP im klinischen Alltag zuverlässig zu validieren.

Literaturverzeichnis

1. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen [Internet]. Waldeyer - Anatomie des Menschen. De Gruyter; 2012 [zitiert 25. März 2023]. S. 680-681. Verfügbar unter: <https://www-1degruyter-1com-10011d9n10201.han.medunigraz.at/document/doi/10.1515/9783110228632/html>
2. Aumüller G. Anatomie. Thieme; 2020. (Duale Reihe).
3. Paulsen F, Waschke J. Sobotta - Atlas der Anatomie. 24. Auflage. München, Deutschland: Elsevier; 2017.
4. Hirsch MS. Anatomy and pathology of testicular tumors -UpToDate [Internet]. [zitiert 14. Juni 2023]. Verfügbar unter: https://www-1uptodate-1com-1fzjl90af0216.han.medunigraz.at/contents/anatomy-and-pathology-of-testicular-tumors?search=testes%20anatomy&source=search_result&selectedTitle=1~22&usage_type=default&display_rank=1
5. At M, Ma E, Ca S. Anatomy, Endocrine Regulation, and Embryonic Development of the Rete Testis. Endocrinology [Internet]. 6. Januar 2021 [zitiert 14. Juni 2023];162(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5af0263.han.medunigraz.at/33661305/>
6. Behrends JC, Bischofsberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. Physiologie. 3. Auflage. Stuttgart, Deutschland: Thieme; 2017. 433 S. (Duale Reihe).
7. Benzi TC, Logsdon NT, Sampaio F, Favorito LA. Testicular arteries anatomy applied to fowler-sthephens surgery in high undescended testis - a narrative review. Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol [Internet]. Februar 2022 [zitiert 14. Juni 2023];48(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5af0263.han.medunigraz.at/34003614/>
8. Lorch A, Albers P, Beyer J, Cathomas R, Oing C, Souchon R, u. a. Onkopedia. 2020 [zitiert 25. März 2023]. Keimzelltumoren des Mannes. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes>
9. Agaimy A, Höfler G, Kreipe HH, Moch H. Pathologie: Das Lehrbuch [Internet]. 6. vollständig überarbeitete Auflage. München, Deutschland: Elsevier; 2019 [zitiert 25. März 2023]. S. 737-757. Verfügbar unter: <https://www-1clinicalkey-1com-1epnf3hn10204.han.medunigraz.at/student/content/toc/3-s2.0-C20150013612>
10. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, u. a. Testicular cancer. Nat Rev Dis Primer. 5. Oktober 2018;4(1):1–24.
11. McGlynn KA, Trabert B. Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. Nat Rev Urol. Juni 2012;9(6):339–49.
12. Garner M, Turner M, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. Int J Cancer [Internet]. 9. Januar 2005 [zitiert 27. Juni 2023];116(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5s4002d.han.medunigraz.at/15818625/>
13. Manecksha R, Fitzpatrick J. Epidemiology of testicular cancer. BJU Int [Internet]. November 2009 [zitiert 27. Juni 2023];104(9 Pt B). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5s40011.han.medunigraz.at/19840008/>

14. Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer*. 15. Juni 2006;118(12):3099–111.
15. Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie*. 5., völlig überarbeitete Auflage. München, Deutschland: Elsevier, Urban & Fischer; 2010.
16. Buetow S. Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev* [Internet]. 1995 [zitiert 27. Juni 2023];17(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5s40011.han.medunigraz.at/8654520/>
17. Mikuz G. [Testicular cancer - a matter of geography? Epidemiology and etiopathogenesis of germ cell tumors]. *Pathol* [Internet]. Mai 2014 [zitiert 27. Juni 2023];35(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5s4004e.han.medunigraz.at/24744184/>
18. Hackl M, Ihle P. STATISTIK AUSTRIA. 2023 [zitiert 27. März 2023]. *Krebserkrankungen in Österreich 2022*. Verfügbar unter: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebserkrankungen>
19. Dieckmann K, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* [Internet]. April 2004 [zitiert 31. März 2023];22(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5qg03f7.han.medunigraz.at/15034740/>
20. Richiardi L, Pettersson A, Akre O. Genetic and environmental risk factors for testicular cancer. *Int J Androl*. August 2007;30(4):230–41.
21. Martin F, Conduit C, Loveland K, Thomas B, Lewin J, Tran B. Genetics of testicular cancer: a review. *Curr Opin Urol* [Internet]. Januar 2022 [zitiert 26. April 2024];32(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fr3d22.han.medunigraz.at/35855571/>
22. Duan H, Deng T, Chen Y, Zhao Z, Wen Y, Chen Y, u. a. Association between vasectomy and risk of testicular cancer: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* [Internet]. 22. März 2018 [zitiert 28. Juni 2023];13(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5s40262.han.medunigraz.at/29566037/>
23. Dieckmann KP, Anheuser P, Gnoss A, Pichlmeier U. Kontralaterale Biopsie beim Hodentumor. *Urol*. 1. November 2014;53(11):1651–5.
24. Batool A, Karimi N, Wu XN, Chen SR, Liu YX. Testicular germ cell tumor: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci*. 1. Mai 2019;76(9):1713–27.
25. Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA, Dermitzakis ET, Linger R, Huddart RA, u. a. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet*. Mai 2009;41(7):807–10.
26. Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, Li M, Vaughn DJ, Letrero R, u. a. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet*. Juli 2009;41(7):811–5.
27. Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, Vaughn DJ, Li M, Ciosek SL, u. a. A second independent locus within DMRT1 is associated with testicular germ cell tumor susceptibility. *Hum Mol Genet*. 1. August 2011;20(15):3109–17.
28. Turnbull C, Rapley EA, Seal S, Pernet D, Renwick A, Hughes D, u. a. Variants near DMRT1, TERT and ATF7IP are associated with testicular germ cell cancer. *Nat Genet*. 13. Juni 2010;42(7):604–7.

29. Yazici S, Biondo DD, Napodano G, Grillo M, Calace FP, Prezioso D, u. a. Risk Factors for Testicular Cancer: Environment, Genes and Infections—Is It All? *Medicina (Mex)* [Internet]. April 2023 [zitiert 28. Juni 2023];59(4). Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5s40262.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC10145700/>
30. Accardo G, Vallone G, Esposito D, Barbato F, Renzullo A, Conzo G, u. a. Testicular parenchymal abnormalities in Klinefelter syndrome: a question of cancer? Examination of 40 consecutive patients. *Asian J Androl* [Internet]. Februar 2015 [zitiert 28. Juni 2023];17(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5s40262.han.medunigraz.at/25130577/>
31. L R, A P, O A. Genetic and environmental risk factors for testicular cancer. *Int J Androl* [Internet]. August 2007 [zitiert 31. März 2023];30(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5qg03ee.han.medunigraz.at/17488341/>
32. Gk L, Am G, P S, J D, T S, H BV, u. a. Cancer risk among firefighters: a review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med* [Internet]. November 2006 [zitiert 31. März 2023];48(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5qg047b.han.medunigraz.at/17099456/>
33. Hammes C, Heinrich E, Lingenfelder T. *Basics Urologie*. 5. Auflage. München, Deutschland: Elsevier; 2022. S. 62. (Basics).
34. M V. Testicular cancer. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. August 2012 [zitiert 31. März 2023];28(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5qg0491.han.medunigraz.at/22846486/>
35. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, Chism D, Cost N, Derweesh IH, u. a. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. Dezember 2019;17(12):1529–54.
36. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am*. März 2018;102(2):251–64.
37. Kawai T, Tanaka Y. Clinical characteristics of testicular germ cell tumors in patients aged 50 years and older: A large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* [Internet]. Februar 2017 [zitiert 28. Juni 2023];24(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5s40290.han.medunigraz.at/27915468/>
38. Bohle RM. *Kurzlehrbuch Pathologie*. 14. Auflage. Kirchner T, Müller-Hermelink HK, Roessner A, Herausgeber. Elsevier; 2024. (Kurzlehrbuch).
39. Murphy G. Testicular cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet]. April 1983 [zitiert 23. April 2024];33(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fr2bbe.han.medunigraz.at/6402275/>
40. MgHugh DJ, Gleeson JP, Feldman DR. Testicular cancer in 2023: Current status and recent progress. *CA Cancer J Clin* [Internet]. April 2024 [zitiert 23. April 2024];74(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fr2bbe.han.medunigraz.at/37947355/>
41. Peckham M. Testicular cancer. *Acta Oncol Stockh Swed* [Internet]. 1988 [zitiert 23. April 2024];27(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fr2b65.han.medunigraz.at/3060153/>

42. Berney DM. Update on testis tumours. *Pathology (Phila)* [Internet]. August 2012 [zitiert 26. April 2024];44(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fr3d63.han.medunigraz.at/22744174/>
43. Kundra V. Testicular cancer. *Semin Roentgenol* [Internet]. Juli 2004 [zitiert 23. April 2024];39(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fr2bbe.han.medunigraz.at/15372756/>
44. Bremmer F, Behnes C, Schweyer S. Non-seminomatous germ cell tumours. *Pathol* [Internet]. Mai 2014 [zitiert 26. April 2024];35(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fr3d32.han.medunigraz.at/24819978/>
45. Rübber H, Herausgeber. *Uroonkologie*. 3. Auflage. Heidelberg, Springer; 2000. 966 S. (Springer).
46. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. *Lancet Lond Engl* [Internet]. April 2006 [zitiert 26. April 2024];367(9512). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fr3d32.han.medunigraz.at/16517276/>
47. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens [Internet]. 2020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-049OL1_S3_Keimzelltumoren-Hoden-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-03.pdf
48. Baird DC, Meyers GJ, Hu JS. *American Family Physician*. 2018 [zitiert 25. März 2023]. Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment | AAFP. Verfügbar unter: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0215/p261.html>
49. Akdogan B, Divrik RT, Tombul T, Yazici S, Tasar C, Zorlu F, u. a. Bilateral testicular germ cell tumors in Turkey: increase in incidence in last decade and evaluation of risk factors in 30 patients. *J Urol*. Juli 2007;178(1):129–33; discussion 133.
50. Chovanec M, Cheng L. Advances in diagnosis and treatment of testicular cancer. *BMJ*. 28. November 2022;379:e070499.
51. Howard GCW, Nairn M, Guideline Development Group. Management of adult testicular germ cell tumours: summary of updated SIGN guideline. *BMJ*. 14. April 2011;342:d2005.
52. Tombal B, Vlayen J, Stordeur S, Meerleer GD, Gil T, Renard L, u. a. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een update van de nationale richtlijn voor testiskanker. 2010;
53. Sa S, Dm K, Y B, J P, Je H, Dp D, u. a. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clin Radiol* [Internet]. April 2009 [zitiert 28. März 2023];64(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5de023b.han.medunigraz.at/19264179/>
54. Zhao JY, Ma XL, Li YY, Zhang BL, Li MM, Ma XL, u. a. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET in patients with testicular cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(8):3525–31.
55. Ilic D, Misso ML. Screening for testicular cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 [zitiert 27. Juni 2023];(2). Verfügbar unter: <https://www-1cochranelibrary-1com-10013b5s40011.han.medunigraz.at/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007853.pub2/full>

56. Shaw J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician* [Internet]. 15. Februar 2008 [zitiert 3. April 2023];77(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fj0079.han.medunigraz.at/18326165/>
57. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbæk M, Holm NV, Christensen IJ, u. a. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol*. Dezember 2014;66(6):1172–8.
58. Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, u. a. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1. August 2018;29(8):1658–86.
59. Oldenburg J, Alfsen GC, Waehre H, Fosså SD. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. *Br J Cancer*. 27. März 2006;94(6):820–7.
60. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M, u. a. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer* [Internet]. 7. Januar 2014 [zitiert 3. April 2023];110(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fj0079.han.medunigraz.at/24263066/?dopt=Abstract>
61. Tanstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, u. a. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 5. Januar 2009 [zitiert 6. April 2023];27(13). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b521002b.han.medunigraz.at/19307506/?dopt=Abstract>
62. Albers P, Siener S, Krege S, Schmelz H, Diekmann KP, Heidenreich A, u. a. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 20. Juni 2008 [zitiert 6. April 2023];26(18). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b521002b.han.medunigraz.at/18458040/?dopt=Abstract>
63. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, u. a. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. April 2015 [zitiert 6. April 2023];26(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b521002b.han.medunigraz.at/25214543/>
64. Ahmed KA, Wilder RB. Stage IIA and IIB testicular seminoma treated postorchietomy with radiation therapy versus other approaches: a population-based analysis of 241 patients. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2015;41(1):78–85.
65. Lieng H, Chung P, Lam T, Warde P, Craig T. Testicular seminoma: Scattered radiation dose to the contralateral testis in the modern era. *Pract Radiat Oncol*. 2018;8(2):e57–62.
66. Jp B, V G. PubMed. 2025 [zitiert 10. Januar 2025]. Bleomycin. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5w41aee.han.medunigraz.at/32310355/>
67. European Association of Urology. Uroweb - European Association of Urology. [zitiert 27. März 2023]. EAU Guidelines on Testicular Cancer. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer>

68. Horwich A, Norman A, Fisher C, Hendry WF, Nicholls J, Dearnaley DP. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol.* Januar 1994;151(1):72–7; discussion 77–78.
69. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol.* August 2005;174(2):557–60; discussion 560.
70. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. Dezember 2007;25(35):5597–602.
71. Culine S, Droz JP. Primary treatment in stage ii non-seminomatous germ cell tumours of the testis: a matter of scalpel or drug infusion? *Eur J Cancer.* 1. September 1996;32(10):1641–4.
72. Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D, Dobrzynski D, Sheinfeld J, Motzer RJ, u. a. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. Dezember 2005;23(36):9290–4.
73. Fosså SD, Kaye SB, Mead GM, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, u. a. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* Februar 1998;16(2):716–24.
74. Schoch J, Schmelz H, Dieckmann KP, Nestler T. Neue Tumormarker bei Hodentumoren – im hier und jetzt und in der Zukunft. *Aktuelle Urol.* Dezember 2024;55(06):520–7.
75. Koshida K, Wahren B. Placental-like alkaline phosphatase in seminoma. *Urol Res* [Internet]. 1990 [zitiert 12. Mai 2025];18(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1.ncbi.nlm.nih.gov/10013b5r61441.han.medunigraz.at/2187297/>
76. Manski D med D. Diagnose und Staging des Hodentumors (Keimzelltumoren) [Internet]. [zitiert 12. Mai 2025]. Verfügbar unter: https://www.urologielehrbuch.de/hodentumoren_03.html?utm_source=chatgpt.com
77. Koshida K, Uchibayashi T, Yamamoto H, Hirano K. Significance of placental alkaline phosphatase (PLAP) in the monitoring of patients with seminoma. *Br J Urol.* Januar 1996;77(1):138–42.
78. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Gumà J, u. a. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol.* Dezember 2002;42(6):553–62; discussion 562–563.
79. Yacoub JH, Oto A, Allen BC, Coakley FV, Friedman B, Hartman MS, u. a. ACR Appropriateness Criteria Staging of Testicular Malignancy. *J Am Coll Radiol.* Oktober 2016;13(10):1203–9.
80. Milose JC, Filson CP, Weizer AZ, Hafez KS, Montgomery JS. Role of biochemical markers in testicular cancer: diagnosis, staging, and surveillance. *Open Access J Urol.* 30. Dezember 2011;4:1–8.

81. Fischer S, Rothermundt C, Stalder O, Terbuch A, Hermanns T, Zihler D, u. a. The Value of Tumour Markers in the Detection of Relapse—Lessons Learned from the Swiss Austrian German Testicular Cancer Cohort Study. *Eur Urol Open Sci.* 20. Februar 2023;50:57–60.
82. Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M, Balks T, Matthies C, Becker P, u. a. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. *Eur Urol.* Februar 2017;71(2):213–20.
83. Dieckmann KP, Radtke A, Geczi L, Matthies C, Anheuser P, Eckardt U, u. a. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. Juni 2019;37(16):1412–23.
84. Nielsen O, Munro A, Duncan W, Sturgeon J, Gospodarowicz M, Ma J, u. a. Is placental alkaline phosphatase (PLAP) a useful marker for seminoma? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 [Internet]. 1990 [zitiert 8. April 2025];26(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5cu079e.han.medunigraz.at/2148879/>
85. Meyts ERD, Nielsen JE, Skakkebaek NE, Almstrup K. Diagnostic markers for germ cell neoplasms: from placental-like alkaline phosphatase to micro-RNAs. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015;53(3):177–88.
86. Neumann A, Keller T, Jocham D, Doehn C. [Human placental alkaline phosphatase (hPLAP) is the most frequently elevated serum marker in testicular cancer]. *Aktuelle Urol* [Internet]. September 2011 [zitiert 17. April 2025];42(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5jr02bc.han.medunigraz.at/21809268/>
87. Koshida K, Stigbrand T, Munck-Wikland D, Hisazumi H, Wahren B. Analysis of serum placental alkaline phosphatase activity in testicular cancer and cigarette smokers. *Urol Res* [Internet]. 1990 [zitiert 13. Mai 2025];18(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5r61620.han.medunigraz.at/2396349/>
88. De Broe M, Pollet D. Multicenter evaluation of human placental alkaline phosphatase as a possible tumor-associated antigen in serum. *Clin Chem* [Internet]. Oktober 1988 [zitiert 13. Mai 2025];34(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5r61620.han.medunigraz.at/3168210/>
89. Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(6):410–5.
90. Aamir AB, Kumari R, Latif R, Ahmad S, Rafique N, Salem AM, u. a. Effects of intermittent fasting and caloric restriction on inflammatory biomarkers in individuals with obesity/overweight: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* Januar 2025;26(1):e13838.
91. Mohammadian Khonsari N, Baygi F, Tabatabaei-Malazy O, Mohammadpoor Nami S, Ehsani A, Asadi S, u. a. Association of normal weight obesity phenotype with inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1044178.
92. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi A, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2020 [zitiert 13. Mai 2025];16(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5r61620.han.medunigraz.at/31657690/>

93. Rohm T, Meier D, Olefsky J, Donath M. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* [Internet]. 1. November 2022 [zitiert 13. Mai 2025];55(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5r61620.han.medunigraz.at/35021057/>