

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und  
Roboter-assistierte Chirurgie  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c Axel Heidenreich

Durchgeführt in der Klinik für Urologie  
des Bundeswehrzentrankrankenhauses Koblenz  
Direktor: Professor Dr. med. Hans-Ulrich Schmelz

**Radiologische Evaluation unterschiedlicher  
Längenmaße retroperitonealer Lymphknoten von  
Hodentumorpatienten:  
Einfluss auf das klinische Stadium und die Therapie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Angelina Strauch

promoviert am 17. Juni 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. T. Nestler  
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. T. Persigehl

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Laura Kubitscheck, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz,  
Herr Dr. med. Kai Nestler, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz,  
Herr Priv.-Doz. Dr. med. Tim Nestler, Klinik für Urologie des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Das Konzept und die Fragestellung dieser Forschungsarbeit wurden gemeinsam mit Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Tim Nestler erstellt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Literaturrecherche sowie der Datensatz, d.h.  
- die Durchsicht und Auswahl der Patienten gemäß Einschlusskriterien,  
- die Erfassung und Vervollständigung zugehöriger Unterlagen sowie  
- die klinischen und histopathologischen Parameter  
wurden ausschließlich von mir selbst ohne Hilfe Dritter erhoben.

Die erforderlichen radiologischen Messungen der retroperitonealen Lymphknoten wurden in der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz von Herrn Dr. med. Kai Nestler und Frau Laura Kubitscheck ermittelt und zur Verfügung gestellt.

Die statistische Auswertung des gesamten Datensatzes ist von mir eigenständig mittels *IBM SPSS Statistics System for Windows, v29.0* (Armonk, NY, USA) durchgeführt worden.

Die Publikation vom 19.09.2024 im *Journal of Clinical Medicine* mit dem Titel „Radiological Assessment of Different Retroperitoneal Lymph Node Measurements in Stage 1 Testicular Cancer Patients: Impact on Clinical Stage and Treatment“, welche im Rahmen dieser kumulativen Dissertation angeführt wird, wurde von mir selbstständig, in inhaltlicher Zusammenarbeit mit dem Letztautor Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Tim Nestler verfasst.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 06.01.2025

Angelina Strauch

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Vorbereitung und Erstellung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Tim Nestler, der mir nach zahlreichen Diskussionen im klinischen Alltag die Anregung zu dieser Arbeit gegeben und mich mit der erkennbar klinischen Relevanz langfristig für die Thematik begeistert hat. Mit seinem zielführenden Rat sowie seiner intensiven fachlichen Betreuung hat er einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen der Arbeit geleistet.

Auch möchte ich Frau Laura Kubitscheck und Herrn Dr. med. Kai Nestler meinen herzlichen Dank aussprechen, ohne deren Expertise aus dem Fachgebiet der Radiologie die Durchführung der vorliegenden Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie und meinen Freunden für deren Geduld und immerzu ermutigende Worte, sodass ich die Arbeit stets motiviert angehen konnte.

Zuletzt möchte ich ein großes Dankeschön an Benjamin richten, der mich ab Tag 1 mit den alltäglichen Rahmenbedingungen, aber insbesondere auch emotional unterstützt hat und immer wieder vermeintliches Interesse am vorliegenden Thema zeigte – egal, wann und zu welchem Anlass ich ihm darüber berichten wollte.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1. Hintergrund	10
2.1.1. Epidemiologie	10
2.1.2. Histologie	10
2.1.3. Diagnostik und klinische Stadieneinteilung	10
2.1.4. Rezidivrisiko im cSI	13
2.1.5. Rezidivrisiko im cSII und cSIII	13
2.1.6. Therapie des cSI	15
2.1.7. Therapie des cSII und cSIII	15
2.1.8. Akut- und Langzeittoxizitäten der Chemo- und Strahlentherapie	16
2.1.9. Prognose	16
2.2. Problematik	18
2.2.1. Klinische Stadieneinteilung: Lymphknotenausmessung	18
2.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit	22
2.3.1. Hypothese	22
<b>3. PUBLIKATION</b>	<b>23</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>35</b>
4.1. Interpretation der Ergebnisse	35
4.1.1. Allgemeine Patientendaten	35
4.1.2. Große Diskrepanz zwischen den Leitlinien: cS und Therapie	35
4.1.3. Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag	36
4.1.4. Warum RECIST 1.1?	38
4.1.5. Weiterführende Diagnostik	40
4.1.6. CT vs. MRT	42
4.1.7. Studienprotokolle	42
4.1.8. Beantwortung der Hypothese	43
4.2. Limitationen der Studie	44

<b>4.3.</b>	<b>Ausblick</b>	<b>45</b>
<b>5.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>46</b>
<b>6.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>51</b>
<b>6.1.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>51</b>
<b>6.2.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>52</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
β-hCG	humanes Choriongonadotropin
cS	klinisches Stadium
CT	Computertomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
EAU	European Association of Urology
ESMO	European Society for Medical Oncology
GCNIS	germ cell neoplasia in situ
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
KZT	Keimzelltumor
LAD	long-axis diameter
LDH	Laktatdehydrogenase
LVI	lymphovaskuläre Invasion
MRT	Magnetresonanztomographie
NSGCT	non-seminomatous germ cell tumor
PEB	Cisplatin, Etoposid, Bleomycin
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RLA	retroperitoneale Lymphadenektomie
SAD	short-axis diameter
SWENOTECA	Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group
TNM	Tumor/ Node/ Metastasis
WHO	World Health Organization

# 1. Zusammenfassung

**Einleitung:** Aktuelle nationale und internationale Leitlinien zum bösartigen Hodentumor, wie die der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Onkopedia), der *European Association of Urology* (EAU), der *European Society for Medical Oncology* (ESMO), des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), der *Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group* (SWENOTECA) sowie die *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST 1.1), unterscheiden sich in ihren Stagingempfehlungen. Dies betrifft sowohl die Empfehlung zur radiologischen Messebene (transversal, sagittal, koronar) als auch die Festlegung des Durchmessers (Kurzachsendurchmesser (short-axis diameter = SAD), Längsachsendurchmesser (long-axis diameter = LAD)) für die Ausmessung der größten retroperitonealen Lymphknotenmetastase. Diese ist maßgeblich für die klinische Stadieneinteilung, auf welcher die Therapieempfehlung der Hodentumorpatienten basiert - von einer Überwachung bis hin zu vier Zyklen Polychemotherapie oder Radiatio. Aufgrund fehlender einheitlicher Angaben zum Lymphknotenstaging könnte demzufolge entweder eine Untertherapie der Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv resultieren oder die Patienten würden möglicherweise einer Übertherapie mit einer nicht notwendigen Chemo- oder Strahlentherapie zugeführt, mit dem Risiko unnötiger Akut- und Langzeittoxizitäten. Daher war das Ziel der Studie, den Einfluss der verschiedenen Lymphknotenausmessungen auf das klinische Stadium (cS) und die Therapie der Patienten zu untersuchen, um daraus für den klinischen Alltag eine Vereinheitlichung des Stagings mit möglichst wenig Unter- und Übertherapie abzuleiten.

**Methoden:** In der Klinik für Urologie des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz wurden in einer retrospektiven, explorativen Studie 154 Hodentumorpatienten im cSI eingeschlossen, welche im Zeitraum von 2000 bis 2021 mittels inguinaler Ablatio testis ohne adjuvante Therapie behandelt wurden. Ein Follow-up von mindestens 24 Monaten war obligat. Das cSI wurde definiert über den größten retroperitonealen Lymphknoten in transversaler Ebene mit einem SAD < 10mm. Für diesen Lymphknoten wurden in allen drei radiologischen Messebenen jeweils die beiden Lymphknotendurchmesser (SAD und LAD) erhoben. Die statistische Analyse der Lymphknotenmessungen erfolgte mit *IBM SPSS Statistics System for Windows, v29.0* (Armonk, NY, USA). Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit dem jeweils ersten und dritten Quartil dargestellt, kategoriale Variablen wurden als n (%) aufgeführt. Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels t-Test, Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test und Pearson-Chi-Quadrat-Test. Der Zusammenhang zwischen dem Rezidivrisiko und den histologischen Risikofaktoren wurde mithilfe einer binären logistischen Regression untersucht.

Für die Darstellung der Überlebenszeiten der Studienkohorte wurden Kaplan-Meier-Kurven berechnet. Ein  $p$ -Wert von 0,05 galt als statistisch signifikant, Konfidenzintervalle wurden mit einem Konfidenzniveau von 95% angegeben.

**Ergebnisse:** Das Gesamtüberleben der Studienkohorte der Hodentumorpatienten im cSI gemäß transversalem SAD (RECIST 1.1) betrug 100%, 82% der Patienten blieben in einer medianen Follow-up-Zeit von 83 Monaten rezidivfrei. Im Vergleich zum transversalen SAD (RECIST 1.1) würden unter Verwendung des transversalen LAD (DGU und SWENOTECA) oder des größten LAD in beliebiger Messebene (Onkopedia, EAU, ESMO und AJCC) für die retroperitonealen Lymphknotenausmessungen bereits signifikant mehr Patienten als cSIIA (0% vs. 38% vs. 52%) ( $p < 0,001$ ) oder überdies als cSIIB (0% vs. 1% vs. 25%) klassifiziert ( $p < 0,001$ ). Damit würde eine hypothetische Übertherapie in 0% vs. 31% vs. 61% der Patienten, basierend auf der Ausmessung im transversalen SAD, im transversalen LAD sowie im größten LAD in beliebiger Messebene, erfolgen ( $p < 0,001$ ). Zu einer Untertherapie käme es für die drei Messparameter in jeweils 18% vs. 10% vs. 2% der Patienten ( $p < 0,001$ ). Hypothetisch hochgerechnet auf die gesamte Studienkohorte würden bei einer stadiengerechten Behandlung unter Verwendung des transversalen SAD 34 Zyklen Chemotherapie verabreicht, bei Ausmessung im größten LAD in beliebiger Messebene wären es bis zu 361 Zyklen Chemotherapie.

**Schlussfolgerung:** Die unterschiedlichen Leitlinienempfehlungen zum Staging beim bösartigen Hodentumor führen zu einer klinisch relevant divergierenden Einteilung in das cS mit entsprechend unterschiedlichen Therapieempfehlungen für dieselben Patienten. Unter Abwägung der Risiken einer Über- und Untertherapie könnte die radiologische Lymphknotenausmessung gemäß RECIST 1.1 den bestmöglichen Messparameter für die Beurteilung der Lymphknotenmetastasen darstellen, ohne dass sich hierdurch die Rezidivrate erhöht. Aktuell wird eine Validierung der Daten in einer prospektiven, multizentrischen Studie geplant, um zukünftig ein möglichst optimales Staging einheitlich in den verschiedenen Leitlinien zu implementieren, so dass derselbe Patient überall gleich behandelt wird.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Hintergrund**

#### **2.1.1. Epidemiologie**

Pro Jahr erkranken in Deutschland ca. 4.060 Männer an einem Hodentumor <sup>1</sup>. Damit ist der Anteil an allen Krebserkrankungen gering (ca. 1,6%), jedoch handelt es sich um die häufigste Krebserkrankung bei jungen Männern in der Altersgruppe von 25 bis 45 Jahre (ca. 30%) mit steigender Inzidenz weltweit <sup>1-3</sup>.

#### **2.1.2. Histologie**

Histologisch wird der Hodentumor gemäß World Health Organization (WHO)-Klassifikation in Keimzelltumore (KZT) (90%) und Nicht-KZT (10%) eingeteilt <sup>4</sup>. Die KZT werden nochmals in zwei Gruppen unterschieden: solche, die aus einer Vorläuferläsion, der sogenannten Keimzellneoplasie in situ (*germ cell neoplasia in situ* (GCNIS)), hervorgehen sowie solche ohne Bezug zu einer GCNIS. In dieser Dissertation werden ausschließlich die KZT näher betrachtet, welche mit einer GCNIS assoziiert sind und damit den Großteil der Hodentumorpatienten umfassen. Hierbei wird zwischen den reinen Seminomen (ca. 65%) und den Nicht-Seminomen (NSGCT) (ca. 35%) unterschieden <sup>1,4</sup>.

Die GCNIS entsteht aus einer fehlerhaften Reifung der primordialen Keimzelle <sup>4</sup>. Seminome entwickeln sich im weiteren Verlauf ausschließlich aus entarteten Spermatogonien, den Stammzellen der Spermio-genese <sup>4</sup>. NSGCT hingegen treten meist als Mischformen verschiedener Keimzellgewebe auf, auch Seminom-Anteile können enthalten sein <sup>4</sup>. Die NSGCT-Subtypen sind das Embryonalzellkarzinom, das Teratom, das Chorionkarzinom und der Dottersacktumour <sup>4</sup>.

#### **2.1.3. Diagnostik und klinische Stadieneinteilung**

Das Vorliegen eines primär bilateralen (1-2%) oder extragonadalen KZT (5%) ist selten, sodass hierauf in den folgenden Abschnitten nicht weiter eingegangen wird <sup>5,6</sup>. Einzelne Patientengruppen, denen aufgrund individueller Faktoren eine Abweichung von der Standarddiagnostik und -therapie empfohlen wird, wie beispielsweise Patienten mit anderweitigen gesundheitlichen Einschränkungen, ausschließlicher GCNIS, Einzelhoden oder akut lebensbedrohlicher Situation aufgrund des KZT, werden ebenfalls nicht näher betrachtet.

Ein KZT äußert sich bei den meisten Patienten als schmerzlose Verhärtung bzw. Vergrößerung eines Hodens <sup>5,6</sup>. Zur Standarddiagnostik gehören neben der Anamnese mit Abfrage typischer Risikofaktoren (z.B. Maleszensus testis, familiäre Prädisposition,

Infertilität) die körperliche Untersuchung, die beidseitige Hodensonographie sowie die Messung von Serumentumormarkern<sup>5,6</sup>. Als Serumentumormarker sind das humane Choriongonadotropin ( $\beta$ -hCG), das Alpha-Fetoprotein (AFP) sowie die Laktatdehydrogenase (LDH) etabliert<sup>5-7</sup>. Die Ausprägung von  $\beta$ -hCG und AFP ist abhängig vom histologischen Befund und dem lokalen Tumorstadium – reine Seminome sind per Definition AFP-negativ<sup>8</sup>. Eine LDH-Erhöhung gilt als unspezifisch und spricht für eine fortgeschrittene Tumorpheriferation bzw. Metastasierung<sup>8</sup>. Die Serumentumormarker werden auch im Rahmen der Therapie bzw. Nachsorge zur Verlaufskontrolle verwendet<sup>5,6</sup>. Die Sensitivität und Spezifität der Serumentumormarker sind jedoch eingeschränkt, da deren Expression sehr vom histologischen Subtyp des KZT abhängig ist und sie in durchschnittlich weniger als 50% der Patienten präoperativ erhöht sind<sup>8,9</sup>.

Anschließend wird bei Verdacht auf einen KZT die inguinale Freilegung des betroffenen Hodens durchgeführt<sup>5,6</sup>. Bei positiven Serumentumormarkern, subtotal den Hoden aufbrauchenden Tumoren oder bei Malignitätsnachweis per intraoperativem Schnellschnitt erfolgt im Rahmen der inguinalen Freilegung ebenfalls die chirurgische Entfernung des KZT mittels Ablatio testis<sup>5</sup>. Die Ablatio testis entspricht damit sowohl einem diagnostischen Instrument zur Bestimmung des lokalen Tumorstaging als auch dem ersten therapeutischen Schritt bei einem KZT.

KZT metastasieren primär retroperitoneal, sodass für die initiale Ausbreitungsdiagnostik standardmäßig eine kontrastmittelgestützte Computertomographie (CT) des Thorax, des Abdomens und des Beckens durchgeführt wird<sup>5,6</sup>. Alternativ kann das abdominelle Staging auch mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen<sup>10,11</sup>. Anhand der Bildgebung erfolgt dann die entsprechende klinische Stadieneinteilung:

- Klinisches Stadium I (kein bildgebender Metastasennachweis);
- Klinisches Stadium II:
  - IIA (retroperitoneale Lymphknoten  $\geq 10\text{mm} \leq 20\text{mm}$ );
  - IIB (retroperitoneale Lymphknoten  $> 20\text{mm} \leq 50\text{mm}$ );
  - IIC (retroperitoneale Lymphknoten  $> 50\text{mm}$ );
- Klinisches Stadium III (nicht regionäre Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen)<sup>12,13</sup>.

Als Grundlage für weitere Differenzierungen innerhalb der cS I bis III dienen die *Tumor/Node/Metastasis* (TNM)-Klassifikation (T=Primärtumor, N=Lymphknotenmetastasen, M=Fernmetastasen) sowie der postoperative Nadir der Serumentumormarker, welcher nach Ablatio testis, jedoch vor weiterführender Therapie erfasst wird (s. **Tabelle 1**)<sup>12</sup>. Persistierende oder ansteigende Serumentumormarker nach Ablatio testis weisen neben der Bildgebung auf

eine fortbestehende Tumoraktivität hin und werden im nicht metastasierten Stadium als cS IS hervorgehoben.

Die meisten Patienten (79%) befinden sich bei Erstdiagnose eines KZT im cSI, 11% im cSII und 10% im cSIII<sup>1</sup>. Das cS gilt neben den weiteren prognostischen Faktoren (s. Kapitel 2.1.5) als ein wichtiger Parameter für die Vorhersage des individuellen Rezidivrisikos und bedingt die Therapieoptionen<sup>5</sup>.

**Tabelle 1:** Klinische Stadieneinteilung der Hodentumorpatienten gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation<sup>14</sup>.

<b>Stadien</b>				
<b>Stadium 0</b>	pTis	N0	M0	S0, SX
<b>Stadium I</b>	pT1-T4	N0	M0	SX
<b>Stadium IA</b>	pT1	N0	M0	S0
<b>Stadium IB</b>	pT2-T4	N0	M0	S0
<b>Stadium IS</b>	Jedes pT/TX	N0	M0	S1-3
<b>Stadium II</b>	Jedes pT/TX	N1-3	M0	SX
<b>Stadium IIA</b>	Jedes pT/TX	N1	M0	S0
	Jedes pT/TX	N1	M0	S1
<b>Stadium IIB</b>	Jedes pT/TX	N2	M0	S0
	Jedes pT/TX	N2	M0	S1
<b>Stadium IIC</b>	Jedes pT/TX	N3	M0	S0
	Jedes pT/TX	N3	M0	S1
<b>Stadium III</b>	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	SX
<b>Stadium IIIA</b>	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	S0, S1
<b>Stadium IIIB</b>	Jedes pT/TX	N1-3	M0	S2
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	S2
<b>Stadium IIIC</b>	Jedes pT/TX	N1-3	M0	S3
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	S3
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1b	Jedes S

*T = Primärtumor, N = Lymphknotenmetastasen, M = Fernmetastasen, S = Serumentumormarker*

#### 2.1.4. Rezidivrisiko im cSI

Seminome sind bei Erstdiagnose in ca. 70-80% der Fälle bildgebend nicht metastasiert und werden somit dem cSI zugeordnet<sup>9</sup>. Im NSGCT sind dies ca. 45%<sup>9</sup>. Bei 5-30% der Seminom-Patienten bzw. bei 15-50% der NSGCT-Patienten besteht jedoch eine okkulte Metastasierung, d.h. die Metastasen werden erst im Rahmen der Nachsorge nachweisbar<sup>15-17</sup>. Der Großteil der Rezidive bei initialem cSI unter Überwachung tritt für Seminome und NSGCT in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung auf<sup>17,18</sup>. Als Risikofaktoren für eine okkulte Metastasierung im cSI wurden bei Seminomen die Tumorgröße (> 4cm) und die Rete testis-Infiltration sowie bei NSGCT die lymphovaskuläre Invasion (LVI) beschrieben<sup>15,19-22</sup>.

#### 2.1.5. Rezidivrisiko im cSII und cSIII

Patienten mit einem metastasierten KZT (cS  $\geq$  II) werden nach *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) anhand folgender Kriterien in die drei Prognosegruppen „gut, intermediär und schlecht“ eingeteilt: Lokalisation des Primärtumors (extragonadal vs. gonadal), extrapulmonale viszerale Metastasierung und die Höhe des postoperativen Serumentumormarkernadirs (s. **Tabelle 2**)<sup>7</sup>. 90-97% der Seminom-Patienten gehören zur guten Prognosegruppe, 3-10% werden der intermediären Prognosegruppe zugeordnet<sup>7,23</sup>. Die schlechte Prognosegruppe ist für Patienten mit reinem Seminom nicht definiert.<sup>7</sup> Im Vergleich dazu sind ca. 60% der NSGCT-Patienten in der guten Prognosegruppe, ca. 25% in der intermediären Prognosegruppe und 15% in der schlechten Prognosegruppe<sup>7,23</sup>.

Da die Patienten je nach Tumorhistologie, cS und bei cS  $\geq$  II der IGCCCG-Prognosegruppe mit unterschiedlichen Rezidivwahrscheinlichkeiten assoziiert sind, richtet sich hiernach maßgeblich die Empfehlung für eine geeignete Therapie<sup>5</sup>.

**Tabelle 2:** Einteilung der metastasierten Hodentumorpatienten gemäß *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*. Nach den drei Prognosegruppen richtet sich die Intensität der Chemotherapie (s. Kapitel 2.1.7) <sup>7</sup>.

<b>Gute Prognosegruppe</b>	
NSGCT	Alle folgenden Kriterien: -Primärtumor Hoden/ retroperitoneal -Keine extrapulmonalen viszeralen Metastasen -AFP < 1.000 ng/ml -β-hCG < 5.000 IU/l -LDH < 1,5x Obergrenze Normbereich
Seminome	Alle folgenden Kriterien: -Jede Primärtumorlokalisation -Keine extrapulmonalen viszeralen Metastasen -Normale AFP-Werte -Alle β-hCG-Werte -Alle LDH-Werte
<b>Intermediäre Prognosegruppe</b>	
NSGCT	-Primärtumor Hoden/ retroperitoneal -Keine extrapulmonalen viszeralen Metastasen Eines der folgenden Kriterien: -AFP 1.000 – 10.000 ng/ml oder -β-hCG 5.000 – 50.000 IU/l oder -LDH 1,5 – 10x Obergrenze Normbereich
Seminome	Alle der folgenden Kriterien: -Extrapulmonale viszerale Metastasen -Normale AFP-Werte -Alle β-hCG-Werte -Alle LDH-Werte
<b>Schlechte Prognosegruppe</b>	
NSGCT	(Mindestens) eines der folgenden Kriterien: -primär mediastinal -Extrapulmonale viszerale Metastasen -AFP > 10.000 ng/ml oder -β-hCG > 50.000 IU/l oder -LDH > 10x Obergrenze Normbereich
Seminome	Keine Einordnung in die schlechte Prognosegruppe

NSGCT = non-seminomatous germ cell tumor, AFP = Alpha-Fetoprotein, β-hCG = humanes Choriongonadotropin, LDH = Laktatdehydrogenase

### 2.1.6. Therapie des cSI

Patienten mit einem Seminom im cSI sollen, unabhängig von den o.g. Risikofaktoren, nach der Ablatio testis im Rahmen der Nachsorge überwacht werden <sup>5,21,24</sup>.

Das Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne Risikofaktor unter Überwachung unterscheidet sich nicht von dem Gesamtüberleben nach adjuvanter Strahlen- bzw. Chemotherapie (mit einem Zyklus Carboplatin mit einer *Area under the Curve* 7), sofern ein etwaiges Rezidiv stadiengerecht therapiert wird <sup>16,18</sup>.

NSGCT-Patienten ohne Risikofaktoren sollen ebenfalls mittels Überwachung nachgesorgt werden <sup>5,25</sup>. Bei einer LVI kann ein Zyklus Polychemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) gegeben werden, um das Rezidivrisiko von 50% auf 3% zu senken <sup>26</sup>. Patienten mit NSGCT, für welche weder die Überwachung noch die Chemotherapie in Frage kommt, kann eine primäre retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) angeboten werden <sup>5</sup>.

### 2.1.7. Therapie des cSII und cSIII

Metastasierte Seminom- sowie NSGCT-Patienten werden standardmäßig mit PEB-Chemotherapie behandelt. Die Intensität – drei oder vier Zyklen PEB – richtet sich nach der Prognosegruppe gemäß IGCCCG <sup>5,7</sup>. Patienten der guten Prognosegruppe sollen mit drei Zyklen PEB therapiert werden, bei Kontraindikation gegen Bleomycin mit vier Zyklen Cisplatin und Etoposid <sup>27</sup>. Sofern eine Einteilung in die intermediäre oder schlechte Prognosegruppe vorliegt, sollen vier Zyklen PEB gegeben werden, bei Kontraindikation gegen Bleomycin vier Zyklen Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid <sup>28</sup>. Beim Seminom kann im cSIIA bzw. IIB alternativ zur Chemotherapie auch eine Strahlentherapie mit 30 Gy bzw. 36 Gy erfolgen <sup>29,30</sup>.

Bei NSGCT-Patienten im cSIIA wird zusätzlich zwischen Tumormarker-positiven sowie Tumormarker-negativen KZT unterschieden <sup>5</sup>. Tumormarker-positive Patienten sollen je nach Prognosegruppe drei bis vier Zyklen PEB erhalten <sup>31</sup>. Tumormarker-negativen Patienten hingegen soll eine Überwachung mit Serumentummarkerkontrolle und erneuter Bildgebung nach ca. sechs Wochen angeboten werden, da initial bildgebend ein falsch-positiver Befund bei z.B. unspezifischer reaktiver retroperitonealer Lymphknotenvergrößerung vorliegen kann <sup>32</sup>. Hiernach wird bei Progress oder Tumormarkeranstieg eine PEB-Chemotherapie, bei größenkonstantem Befund eine RLA oder bei Regress der Lymphknoten eine Überwachung angeboten <sup>31</sup>.

Auf weiterführende Behandlungen bei therapierefraktären Patienten sowie konkrete Nachsorgeschemata wird nicht eingegangen.

### **2.1.8. Akut- und Langzeittoxizitäten der Chemo- und Strahlentherapie**

Bei der Durchführung einer PEB-Chemo- bzw. Strahlentherapie treten typische akute Nebenwirkungen auf, wie eine Verminderung des Allgemeinzustands, gastrointestinale Symptome, thrombembolische Ereignisse, eine erhöhte Infektanfälligkeit bis hin zur lebensbedrohlichen febrilen Neutropenie u.v.m. <sup>33-35</sup>.

Zudem weisen die unterschiedlichen Zytostatika der PEB-Chemotherapie verschiedene spezifische Nebenwirkungen auf, die akut sowie langfristig auftreten können <sup>36</sup>. Diese wurden bei entsprechend therapierten Hodentumorpatienten häufiger beobachtet als bei Patienten ohne PEB-Chemotherapie <sup>37</sup>. Hierzu gehören unter anderem eine erhöhte Oto-, Neuro- und Nephrotoxizität, eine kardiovaskuläre sowie eine pulmonale Toxizität mit erhöhtem Risiko für eine Lungenfibrose <sup>37-41</sup>.

Als Langzeitfolge gilt die Ausbildung solider Zweitmalignome, welche signifikant gehäuft nach einer Chemo- bzw. Strahlentherapie auftreten <sup>42</sup>. Das Risiko hierfür wurde nach einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie um 40% erhöht beschrieben <sup>43</sup>. Nach einer Strahlentherapie sind die Zweitmalignome vermehrt im Strahlenfeld lokalisiert (z.B. gastrointestinale oder urologische Tumore) <sup>42</sup>. Die Zweitmalignome treten insbesondere in den ersten 10 Jahren nach Therapie auf, mit steigender Inzidenz für mindestens 35 Jahre nach Diagnosestellung <sup>42,44</sup>. Außerdem haben Patienten nach einer Cisplatin- bzw. Etoposid-haltigen Chemotherapie ein höheres Risiko, an einer Leukämie (meist akute myeloische Leukämie) zu erkranken <sup>45,46</sup>.

Weitere spezifische Langzeitfolgen bei Männern mit einem therapierten KZT sind eine verminderte Fertilität, Veränderungen des Sexualverhaltens (z.B. Erektionsstörungen) sowie ein Testosteronmangel bzw. Hypogonadismus mit einhergehenden metabolischen Störungen, insbesondere mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko für die Patienten <sup>37,47-49</sup>. Dies sind keine ausschließlich auf die operative, Chemo- bzw. Strahlentherapie zurückzuführenden Nebenwirkungen, jedoch führen diese Therapien in unterschiedlichem Ausmaß zu einer negativen Verstärkung der genannten Nebenwirkungen <sup>37</sup>.

### **2.1.9. Prognose**

Die krebspezifische 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im cSI und cSII liegt bei 97-99% <sup>1</sup>. Nach zehn Jahren ist sie nahezu gleichbleibend <sup>1</sup>. Im cSIII liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 80% <sup>1</sup>. Insgesamt sind Seminome prognostisch günstiger als NSGCT und haben höhere Überlebensraten <sup>50</sup>. Bei Betrachtung der KZT abhängig von den Prognosegruppen nach der IGCCCG ergeben sich folgende 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten: gut - 95%, intermediär - 87% und schlecht - 66% <sup>23</sup>.

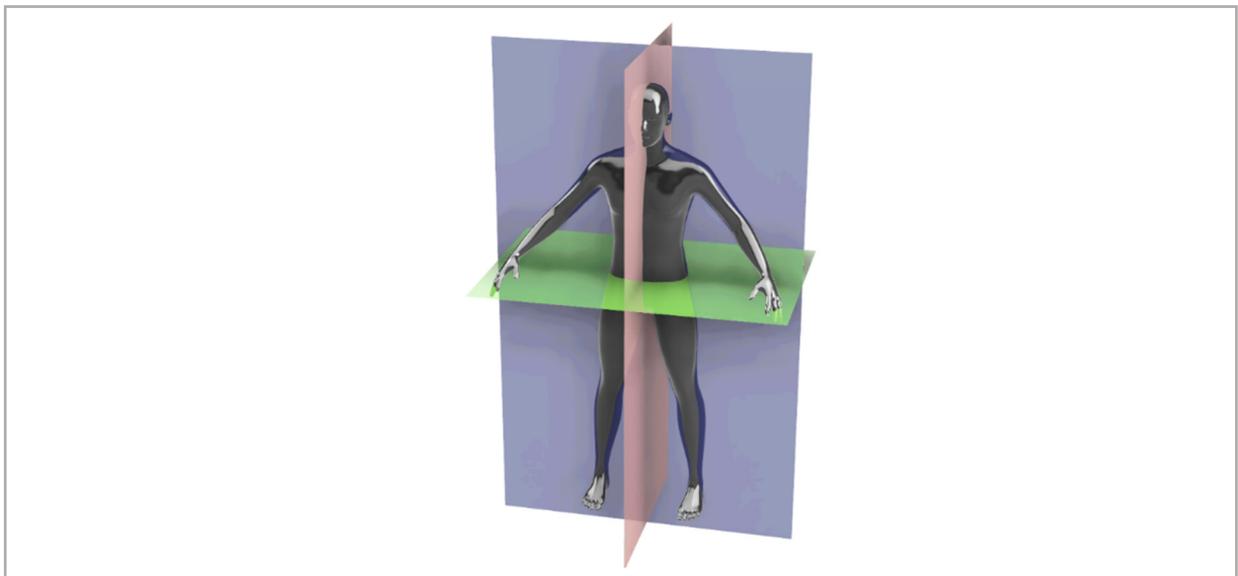
Auch wenn die relative Überlebenswahrscheinlichkeit, d.h. der Anteil an überlebenden Krebspatienten in Relation zum Überleben in der Allgemeinbevölkerung, in den letzten Jahrzehnten grundsätzlich deutlich zugenommen hat (5 Jahre nach Diagnosestellung: 1950er

Jahre: 58%, 2000er Jahre: 98%), sinkt sie dennoch im Laufe der Jahre im Rahmen des Follow-up nach Diagnosestellung<sup>51</sup>. Dies ist gerade bei dann höherem Patientenalter eher untypisch. Als Grund hierfür wird das Vorliegen der Langzeittoxizitäten der Chemo- und Strahlentherapie bei den Hodentumorpatienten genannt<sup>51,52</sup>.

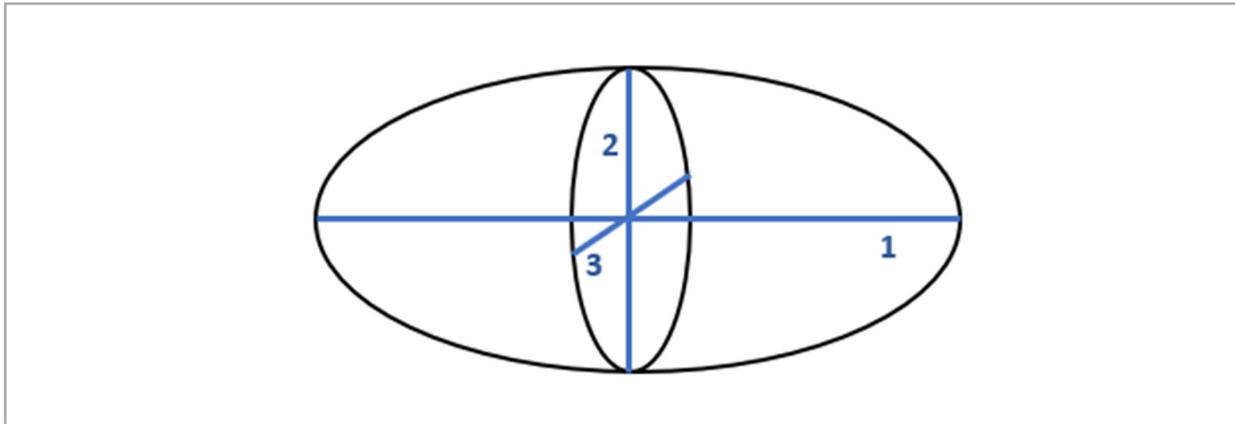
## 2.2. Problematik

### 2.2.1. Klinische Stadieneinteilung: Lymphknotenausmessung

Die festgelegte Größe der retroperitonealen Lymphknoten für die klinische Stadieneinteilung, d.h. ein cSIIA mit  $\geq 10\text{mm} \leq 20\text{mm}$ , ein cSIIB mit  $> 20\text{mm} \leq 50\text{mm}$  und ein cSIIC mit  $> 50\text{mm}$  großen retroperitonealen Lymphknoten, ist in allen Leitlinien identisch definiert. Jedoch unterscheiden sich die Leitlinienempfehlungen in Bezug auf die radiologische Ausmessung dieser Lymphknotengröße. Hierbei werden sowohl verschiedene radiologische Messebenen (transversal, sagittal oder koronar) (s. **Abbildung 1**) als auch unterschiedliche Lymphknotendurchmesser (SAD oder LAD) (s. **Abbildung 2**) benannt.

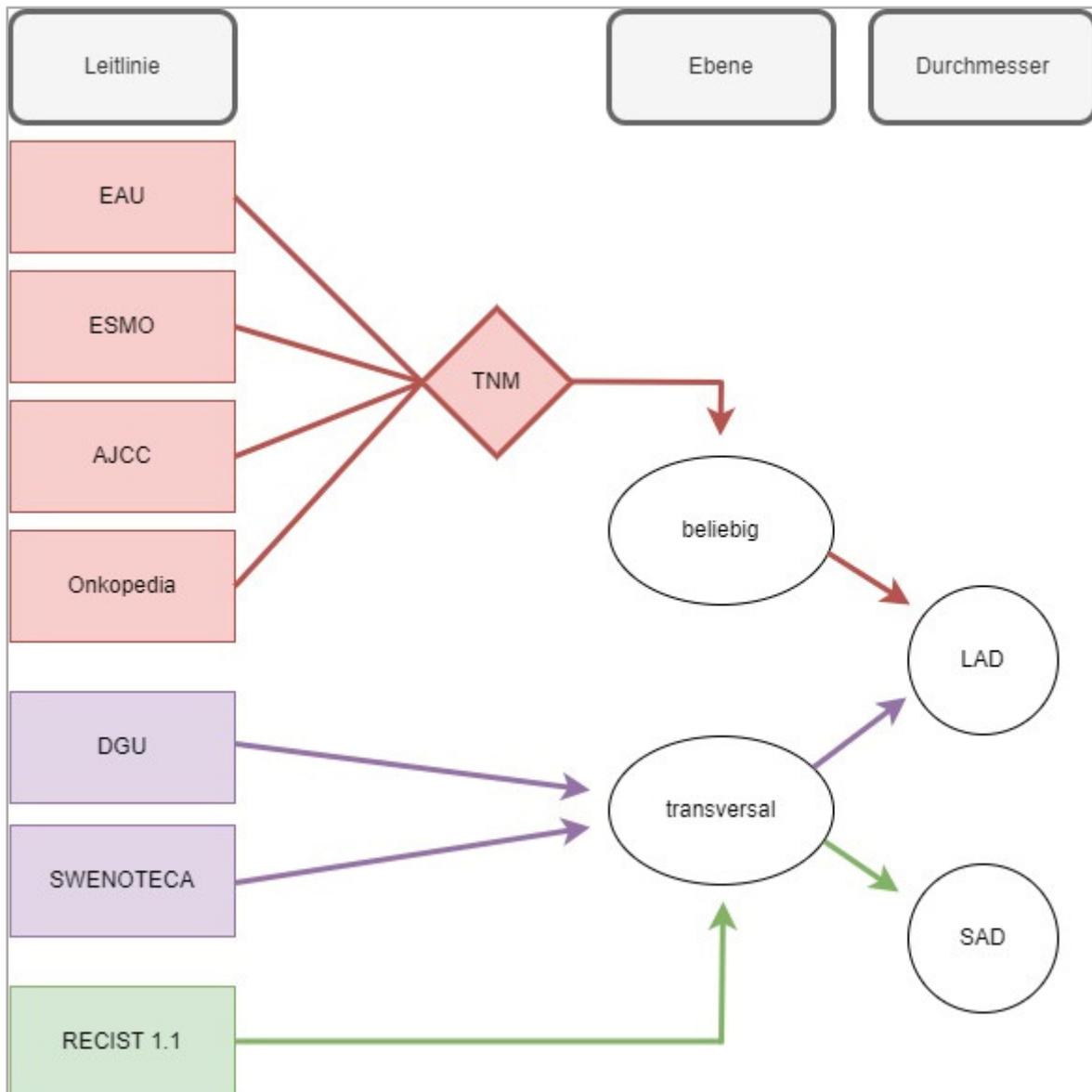


**Abbildung 1:** Darstellung der drei radiologischen Messebenen: transversal (grün), sagittal (rosa), koronar (blau).



**Abbildung 2:** Darstellung des Kurz- und Längsachsendurchmessers (SAD und LAD) innerhalb eines schematischen Lymphknotens je nach radiologischer Messebene. 1: LAD transversal oder koronar, 2: LAD sagittal oder SAD koronar, 3: SAD transversal oder sagittal.

In der nachfolgenden **Abbildung 3** sind die unterschiedlichen internationalen sowie nationalen Leitlinien mit ihren Empfehlungen zur radiologischen Ausmessung der Größe der retroperitonealen Lymphknoten dargestellt. Einige internationale Leitlinien (EAU, ESMO, AJCC) sowie die deutsche onkologische Leitlinie des offiziellen Leitlinienportals „Onkopedia“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. orientieren sich für die klinische Stadieneinteilung an der TNM-Klassifikation, welche den größten LAD in einer beliebigen Messebene berücksichtigt<sup>6,53-55</sup>. Die DGU als herausgebende Fachgesellschaft für urologische Leitlinien in Deutschland als auch die SWENOTECA beziehen sich für die klinische Stadieneinteilung hingegen auf den größten LAD in der Transversalebene<sup>5,13,56</sup>. Im Rahmen der unter Beteiligung der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* veröffentlichten RECIST-Kriterien zur Bewertung des Ansprechens von lymphogen metastasierten Tumoren auf eine Therapie wird standardmäßig der transversale SAD zur Beurteilung der Lymphknoten verwendet<sup>57</sup>.



**Abbildung 3:** Unterschiedliche Empfehlungen uro-onkologischer Leitlinien zur radiologischen retroperitonealen Lymphknotenausmessung zur klinischen Stadieneinteilung im Primärstaging von Hodentumorpatienten.

*EAU = European Association of Urology, ESMO = European Society for Medical Oncology, AJCC = American Joint Committee on Cancer, Onkopedia = Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., DGU = Deutsche Gesellschaft für Urologie, SWENOTECA = Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group, RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1, TNM = Tumor/ Node/ Metastasis, LAD = Längsachsendurchmesser, SAD = Kurzachsendurchmesser*

Entsprechend zeigte auch eine aktuelle repräsentative Umfrage von 2023, dass in der alltäglichen klinischen Praxis das Lymphknoten-Staging der Patienten mit Hodentumoren in Deutschland sehr unterschiedlich erfolgt <sup>58</sup>. In der Umfrage wurden 50 auf Hodentumore spezialisierte Zentren in Deutschland (Universitätskliniken und Mitglieder der *German Testicular Cancer Study Group*, darunter 42 Fachärzte für Urologie und 8 Fachärzte für Onkologie) zur radiologischen Lymphknotenausmessung bei Hodentumoren befragt. 54,7% der befragten Urologen verwendeten den SAD in der transversalen Ebene (21,4%) bzw. in einer beliebigen Ebene (33,3%), wohingegen 45,3% den LAD der retroperitonealen Lymphknoten in der transversalen Ebene (42,9%) bzw. in einer beliebigen Ebene (2,4%) zur klinischen Stadieneinteilung der Hodentumorpatienten heranzogen. Hierbei unterschieden sich die urologischen bzw. onkologischen Fachärzte nicht signifikant voneinander <sup>58</sup>.

Insgesamt resultiert aus den unterschiedlichen Leitlinienempfehlungen ein uneinheitliches Vorgehen bezüglich der radiologischen retroperitonealen Lymphknotenausmessung, entsprechend ggf. mit unterschiedlicher klinischer Stadieneinteilung. Hieraus folgt möglicherweise, dass Therapieempfehlungen nicht einheitlich abgeleitet werden.

Konkret würde dies bedeuten, dass im radiologischen Primärstaging je nach Ausmessung der Lymphknoten und der verwendeten Ebene das cS je nach Untersucher unterschiedlich sein kann. Dies gilt insbesondere für ein cSI sowie ein cSIIA, teilweise auch für ein cSIIB. Somit würde beispielsweise ein Hodentumorpatient mit einem 4x12 mm großen Lymphknoten in der transversalen Ebene laut RECIST-Kriterien in das cSI eingeteilt werden, laut Leitlinie der DGU würde eine Zuordnung desselben Patienten zum cSIIA erfolgen. Ein anderer Hodentumorpatient mit einem Lymphknoten-LAD  $\geq 10$ mm in der Sagittal- oder Koronarebene und einem geringeren Durchmesser in der Transversalebene würde z.B. laut EAU einem cSIIA zugeordnet werden, wohingegen die DGU- bzw. RECIST-Kriterien diesen Patienten in das cSI einteilen würden.

Die Patienten mit einem Hodentumor befinden sich überwiegend in der Altersgruppe von 25 bis 45 Jahre und die langfristige Heilungschance in den nicht oder gering metastasierten Fällen liegt bei  $> 95\%$  (vgl. Kapitel 2.1.9). Daher ist es von besonderer klinischer Relevanz, mit einem einheitlichen etablierten Messparameter sowohl eine Untertherapie mit ggf. erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit als auch eine etwaige Übertherapie mit entsprechenden Akut- und Langzeittoxizitäten einer nicht notwendigen Chemo- oder Strahlentherapie (s. Kapitel 2.1.8) zu vermeiden.

### **2.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Das Ziel der Studie war die Evaluation der bisherigen unterschiedlichen Leitlinienempfehlungen zu den CT-graphischen Größenausmessungen der retroperitonealen Lymphknoten im Primärstaging bei histologisch gesichertem KZT des Hodens. Hierbei sollte deren Einfluss auf die klinische Stadieneinteilung und die daraus hypothetisch resultierende Therapie untersucht werden. Die Therapie wurde anschließend in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs des KZT betrachtet.

Die klinische Stadieneinteilung ist einer der entscheidenden prognostischen Faktoren des Hodentumors und maßgeblich abhängig von der radiologischen Ausmessung der retroperitonealen Lymphknoten (vgl. Kapitel 2.1.3). Die Einordnung eines Patienten in ein cS  $\geq$ II ohne Entwicklung eines Rezidivs im Verlauf würde den Patienten einer unnötigen Übertherapie mit nicht notwendigen toxischen Akut- sowie Langzeitfolgen zuführen. Im Gegensatz dazu wäre ein Patient mit Einteilung in ein cSI mit der Entwicklung eines Rezidivs im Verlauf untertherapiert.

Anhand der evaluierten unterschiedlichen Messparameter der retroperitonealen Lymphknoten galt es daher, einen geeigneten Messparameter unter Abwägung der Risiken einer Über- und Untertherapie für die Patienten zu finden. Die vorliegende Studie soll damit die Vorarbeit für weiterführende Untersuchungen mit dem Ziel der Vereinheitlichung der Leitlinien zum Staging sowie den Therapieempfehlungen für Patienten mit einem KZT darstellen.

Hierfür wurde im Rahmen dieser Arbeit in der Klinik für Urologie in Kooperation mit der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des Bundeswehrzentrankrankenhauses Koblenz eine explorative retrospektive monozentrische Studie durchgeführt. In die Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen in der Klinik für Urologie im Zeitraum von 2000 bis 2021 ein KZT des Hodens im cSI ( $< 10\text{mm}$  gemäß transversalem SAD) diagnostiziert wurde, die nach der Ablatio testis keine adjuvante Therapie erhalten hatten und von denen ein Follow-up von mindestens 24 Monaten vorlag.

#### **2.3.1. Hypothese**

Hodentumorpatienten mit einem cSI (cN0), welches über die radiologische Ausmessung des SAD ( $< 10\text{mm}$ ) der retroperitonealen Lymphknoten in der transversalen Ebene definiert wird, haben kein signifikant höheres Rezidivrisiko als Patienten, bei denen das cS über den größten Lymphknotendurchmesser (LAD) in der transversalen Ebene bzw. einer der anderen Ebenen bestimmt wird. Hieraus resultiert, dass auch Hodentumorpatienten mit größeren retroperitonealen Lymphknoten ( $\geq 10\text{mm}$  im LAD) überwacht werden können.

### 3. Publikation

Auf den nachfolgenden Seiten wird die am 19.09.2024 erfolgte Veröffentlichung des Dissertationsthemas als Originalartikel im *Journal of Clinical Medicine* dargestellt. Dieser enthält gemäß der aktuell gültigen Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln vom 31.03.2021 den zugehörigen Material- und Methoden- sowie Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit. Hieran schließt sich ab Kapitel 4 die Diskussion an.

#### ***Radiological Assessment of Different Retroperitoneal Lymph Node Measurements in Stage 1 Testicular Cancer Patients: Impact on Clinical Stage and Treatment***

*Angelina Strauch<sup>1</sup>, Kai Nestler<sup>2</sup>, Justine Schoch<sup>1</sup>, Laura Kubitscheck<sup>2</sup>, Stephan Waldeck<sup>2</sup>, Hans Schmelz<sup>1</sup> and Tim Nestler<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Department of Urology, Federal Armed Forces Hospital Koblenz, 56072 Koblenz, Germany*

*<sup>2</sup> Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, Federal Armed Forces Hospital Koblenz, 56072 Koblenz, Germany*

*J Clin Med. 2024 Sep 19;13(18):5553. doi: 10.3390/jcm13185553.*

Der Artikel (inklusive Literaturverzeichnis) ist unter folgender Internetadresse abrufbar:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39337038/>

Article

# Radiological Assessment of Different Retroperitoneal Lymph Node Measurements in Stage 1 Testicular Cancer Patients: Impact on Clinical Stage and Treatment

Angelina Strauch<sup>1,†</sup>, Kai Nestler<sup>2,†</sup>, Justine Schoch<sup>1</sup>, Laura Kubitscheck<sup>2</sup>, Stephan Waldeck<sup>2</sup>, Hans Schmelz<sup>1</sup> and Tim Nestler<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Urology, Federal Armed Forces Hospital Koblenz, 56072 Koblenz, Germany

<sup>2</sup> Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, Federal Armed Forces Hospital Koblenz, 56072 Koblenz, Germany

\* Correspondence: tim-nestler@web.de

† These authors contributed equally to this work.

**Abstract: Background:** In staging for testicular germ cell tumor (GCT), current guidelines lack consensus regarding the measurement of retroperitoneal lymph node metastasis, concerning the recommended plane and dimension. This exploratory study aimed to assess its impact on clinical stage (cS) and therapy. **Methods:** We retrospectively examined 154 cSI (retroperitoneal lymph nodes < 10 mm in axial short-axis diameter (SAD)) GCT patients, without adjuvant therapy and a follow-up  $\geq 24$  months. Retroperitoneal lymph nodes were measured in staging images in different dimensions (SAD and long-axis diameter (LAD)) and planes (axial, sagittal and coronal). **Results:** Overall survival was 100%, with 82% free of recurrence after a median follow-up of 83 months. All patients were classified as cSI, based on axial SAD (RECIST 1.1). However, significantly more patients would have been classified as cSIIA (0% vs. 38% vs. 52%) or even cSIIB (0% vs. 1% vs. 25%) according to axial LAD (SWENOTECA, German S3 guideline) or maximum LAD in any plane (EAU, ESMO, AJCC and onkopedia) ( $p < 0.001$ ). Overtreatment was predicted in 0%, 31% and 61% of patients based on axial SAD, axial LAD and maximum LAD, while undertreatment was estimated at 18%, 10% and 2%, respectively, ( $p < 0.001$ ). **Conclusions:** These findings indicate considerable variability in cS based on current lymph node staging recommendations, suggesting that axial SAD (RECIST 1.1) could be the most appropriate parameter for standardized guideline recommendations.

**Keywords:** germ cell tumor; testicular cancer; retroperitoneal lymph node metastasis; RECIST 1.1; staging imaging; lymph node measurement



**Citation:** Strauch, A.; Nestler, K.; Schoch, J.; Kubitscheck, L.; Waldeck, S.; Schmelz, H.; Nestler, T. Radiological Assessment of Different Retroperitoneal Lymph Node Measurements in Stage 1 Testicular Cancer Patients: Impact on Clinical Stage and Treatment. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 5553. <https://doi.org/10.3390/jcm13185553>

Academic Editor: Felice Crocetto

Received: 14 August 2024

Revised: 11 September 2024

Accepted: 13 September 2024

Published: 19 September 2024



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Testicular germ cell tumors (GCT) are the most common malignancy among young men between the ages of 20 and 40 years [1]. Although it is a very aggressive tumor entity, cure rates and overall survival of the mostly young patients have steadily improved for years due to advancements in treatment. However, long-term relative survival rate gradually decreases, even after 30 years of follow-up, likely due to the adverse effects of surgery, chemotherapy, or radiotherapy [2].

Staging in GCT patients to identify metastasis relies on cross-sectional imaging, which determines the clinical stage (cS) as follows: cSI indicates a non-metastasized tumor, cSII refers to retroperitoneal lymph node metastasis (IIA:  $\geq 10$ –20 mm, IIB:  $> 20$ –50 mm, IIC:  $> 50$  mm), and cSIII represents distant lymph node and organ metastasis [3–7]. The size of lymph nodes is consistently defined in current guidelines, but the specific dimensions—short-axis diameter (SAD) and long-axis diameter (LAD)—and planes (axial, sagittal or coronal), recommended for cross-sectional imaging, vary between sources [3–8]. The Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1), the radiological standard

for monitoring treatment response in solid tumors, recommends using the maximum axial SAD [9]. In comparison, the maximum LAD in the axial plane is proposed by the S3-guideline of the German Society of Urology (DGU) [4]. Similarly, the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA) follows a “modified Royal Marsden Hospital staging system”, also based on axial LAD [8]. Most other guidelines, including those from the European Association of Urology (EAU) [3], the European Society for Medical Oncology (ESMO) [5], the American Joint Committee on Cancer (AJCC) [7] and onkopedia (Guidelines of the Medical Societies in Hematology and Medical Oncology of German speaking countries) [6], rely on the maximum LAD in any plane following the Tumor-Node-Metastasis (TNM) classification [10].

A recent survey of German urologists and genitourinary oncologists, specializing in the treatment of GCT patients, highlighted the clinical impact of these inconsistencies. Of the urologists surveyed, 55% used SAD in axial or any dimension, while 45% employed LAD, mostly in the axial dimension [11]. This variance could lead to discrepancies in staging (cS), which in turn affects treatment decisions, potentially leading to over- or undertreatment. Overtreatment could expose patients to unnecessary acute and long-term toxicities, while undertreatment may increase relapse risk. This is a very important issue, as most GCT patients are young with a long life expectancy.

Therefore, the objective of this study was to compare the different lymph node measurement approaches at initial staging with consecutive cS and therapy, aiming to identify an optimal, standardized measurement parameter that balances the risks of over- and undertreatment while mitigating relapse risk.

## 2. Patients and Methods

### 2.1. Study Population

We retrospectively identified all GCT patients with cSI, diagnosed and treated at the Department of Urology, Federal Armed Forces Hospital in Koblenz, Germany, between 2000 and 2021 ( $n = 225$ ). In our study, cSI was defined as retroperitoneal lymph nodes  $< 10$  mm in axial SAD on computed tomography. Staging was performed at orchiectomy. Patients with suspiciously shaped lymph nodes, measuring  $< 10$  mm in axial SAD in the primary landing zone, or those with questionable cSIIA (in axial SAD), were re-staged after six weeks. They were only further examined, if marker-negative cSI was confirmed.

This exploratory study includes a total of 154 patients after orchiectomy without any adjuvant therapy, with normalized postoperative serum tumor markers, and a follow-up period  $\geq 24$  months. The entire patient inclusion/exclusion flowchart is depicted in Figure S1. We adhered to the Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies (STARD) recommendations [12].

Clinical data and pathological characteristics were assessed. The follow-up was conducted according to the recommendations of the German Testicular Cancer Study Group [4]. We defined relapse as enlargement of retroperitoneal lymph nodes  $\geq 10$  mm in axial SAD, elevation of tumor markers or distant metastasis during follow-up. We obtained ethical approval from the local ethics committee (2021-15756-retrospektiv).

### 2.2. Radiological Measurement

Two experienced uro-radiologists (KN, LK) independently measured retroperitoneal lymph nodes using the software Siemens Healthineers syngo.via VB60A. In case of inconsistent measurements concerning the largest lymph node in axial SAD, a consensus reading followed. The largest lymph node in axial SAD was subsequently measured across various dimensions (SAD and LAD) in the three different radiological planes: axial, sagittal and coronal.

We did not define a lower threshold value. If lymph nodes were too small to be precisely measured on 5-mm CT slices, a default value of 2.5 mm was applied for further statistical analysis of these lymph nodes.

### 2.3. Classification into Hypothetical Over-/Undertreatment

We also examined the differences in treatment resulting from the different lymph node measurement recommendations regarding relapse occurrence. Consequently, we concentrated on the threshold value for a pathological lymph node, defined as  $\geq 10$  mm according to current guidelines.

Groups were defined as follows:

- (1) correct staging/treatment
  - (a) lymph node  $< 10$  mm ( $\hat{=}$ cSI) and no relapse,
  - (b) lymph node  $\geq 10$  mm ( $\hat{=}$ cS  $\geq$  IIA) and relapse,
- (2) overstaging/overtreatment = lymph node  $\geq 10$  mm ( $\hat{=}$ cS  $\geq$  IIA) and no relapse,
- (3) understaging/undertreatment = lymph node  $< 10$  mm ( $\hat{=}$ cSI) and relapse.

In our study cohort, all patients were classified as cSI based on axial SAD and did not receive any adjuvant therapy. Thus, overstaging or overtreatment in axial SAD was absent. In comparison, according to the other lymph node measurements, which also included patients classified as cSI, we further analyzed the patients classified as hypothetical cS  $\geq$  IIA, considering the need for the hypothetical adjuvant therapy they might have received.

Patients classified as “overtreated” would have undergone unnecessary radiotherapy or chemotherapy (30/36Gy or 3 $\times$  BEP). “Undertreatment” would have led to delayed relapse diagnosis, potentially increasing cS and the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) risk group [13], thus necessitating more intense treatment—such as 36Gy instead of 30Gy for seminoma (if cSIIB instead of cSIIA) or 4 $\times$  BEP instead of 3 $\times$  BEP (if IGCCCG risk group would have been intermediate or poor).

### 2.4. Statistical Analysis

For statistical analysis, we used IBM SPSS Statistics System for Windows, v29.0 (Armonk, NY, USA). Categorical variables were presented as n (%), while continuous variables were reported as the median with 1st and 3rd quartiles. Group comparisons for continuous variables were performed using t-test, while categorical variables were analyzed using the Kruskal–Wallis test, Mann–Whitney test and Pearson’s Chi-square test. A *p* value  $< 0.05$  was considered statistically significant and a 95% confidence interval (CI) was applied. Effect sizes for mean differences between the different guideline recommendations on cS and therapy were calculated according to Cohen (1988) [14]. The classification was as follows: a small effect from  $r = 0.1$ , a medium effect from  $r = 0.3$ , and a large effect from  $r = 0.5$ .

In addition to the overall cohort analysis, we categorized patients into recurrence-free and those with recurrence during follow-up ( $\geq 24$  months) after orchiectomy, to classify into hypothetical over- and undertreatment. Group comparisons were conducted using the aforementioned statistical tests. Binary logistic regression analysis was employed to determine associations between recurrence risk and histological risk factors. The corresponding effect sizes were reported using Cohen’s  $f^2$  (1988) [14], with a small effect from  $f^2 = 0.02$ , a medium effect from  $f^2 = 0.15$ , and a large effect from  $f^2 = 0.35$ .

## 3. Results

### 3.1. Patient Characteristics

This study included a total of 154 cSI GCT patients. Seminoma and NSGCT (non-seminomatous germ cell tumor) were present in 106 (69%) and 48 (31%) patients, respectively. The majority had a low pT stage, with pT1 in 112 (73%) patients. Further patient characteristics are detailed in Table S1. Overall survival (OS) was 100% with a median follow-up of 83 (Q1 = 59; Q3 = 120) months. Relapse occurred in 27 (18%) patients, with a median relapse time of 14 (Q1 = 9; Q3 = 29) months, which is shown in the Kaplan–Meier curve in Figure S2. The relapse rates did not differ significantly between seminoma and NSGCT patients ( $p = 0.255$ ; Figure S3). Most relapses were located in retroperitoneal lymph nodes ( $n = 25$ ; 93%), while an exclusively mediastinal and inguinal lymph node relapse

occurred in one patient (4%), respectively. Based on patients' data, only initial pT stage was substantially higher in relapsed patients ( $p = 0.043$ ; Table 1). At relapse, most patients ( $n = 19$ ; 70%) presented with low-volume disease (cSIIA/B), and 26 (96%) patients were categorized as having a good prognosis according to the IGCCCG classification, with one patient (4%) classified as intermediate prognosis due to elevated serum tumor markers. No relapse occurred with isolated elevation of tumor markers. The most common treatment at relapse was 3–4× BEP (Bleomycin/Etoposide/Cisplatin) chemotherapy in 25 (93%) patients, while two (7%) patients received radiotherapy.

**Table 1.** Clinical data of the study cohort ( $n = 154$ ), comparison of patients with and without relapse. Estimates were given as median (quartile 1, quartile 3) or frequency (percentage),  $p$  values were given based on Mann–Whitney-, Pearson's Chi-square- and  $t$ -test.

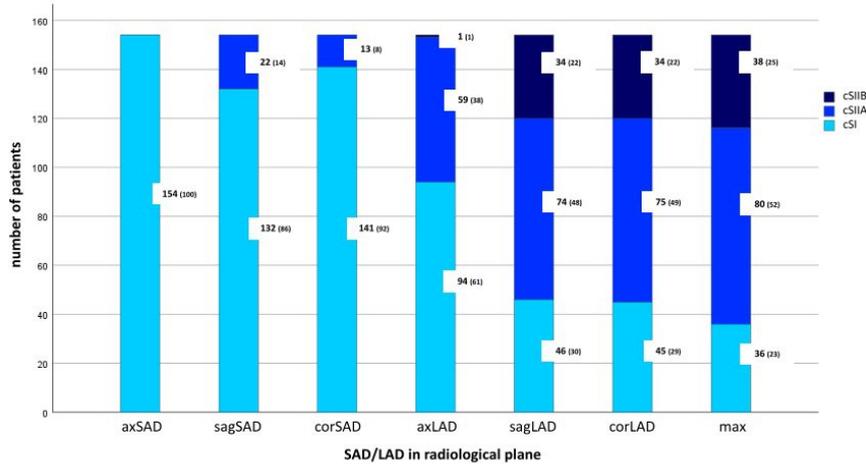
Clinical Parameters	Patients without Relapse	Patients with Relapse	$p$
number of patients, $n$ (%)	127 (82)	27 (18)	
patient age at diagnosis (years) median (quartile 1, quartile 3)	35 (29, 42)	39 (26, 44)	0.834
tumor histology, $n$ (%)			0.269
seminoma	85 (67)	21 (78)	
non-seminoma	42 (33)	6 (22)	
embryonal cell carcinoma	28 (22)	5 (19)	
teratoma	26 (20)	0	
choriocarcinoma	10 (8)	0	
yolk sac tumor	14 (11)	2 (7)	
seminoma	11 (9)	2 (7)	
pT-stage, $n$ (%)			0.043
1	96 (76)	16 (59)	
2	22 (17)	9 (33)	
3	2 (2)	1 (4)	
4	0	0	
unknown	7 (6)	1 (4)	
testicular tumor size (mm) median (quartile 1, quartile 3)	28 (18, 40)	35 (20, 60)	0.053
infiltration of rete testis, $n$ (%)	23 (18)	9 (33)	0.139
unknown	14 (11)	4 (15)	
lymphovascular invasion, $n$ (%)			
pL	16 (13)	5 (19)	0.648
pV	16 (13)	6 (22)	0.40
unknown	14 (11)	2 (7)	
tumor marker nadir median (quartile 1, quartile 3)			
AFP (norm < 5.8 IU/mL)	2.4 (1.8, 3.3)	2.7 (2.1, 4.4)	0.413
$\beta$ -hCG (norm < 5 mIU/mL)	0.7 (0.3, 1.4)	0.4 (0, 1.3)	0.216
LDH (norm < 250 U/L)	173 (152, 203)	177 (154, 194)	0.913
follow-up (months) median (quartile 1, quartile 3)	85 (56, 125)	81 (62, 89)	0.326

AFP = alpha fetoprotein,  $\beta$ -hCG = human choriongonadotropin, LDH = lactate dehydrogenase.

### 3.2. Influence on cS

cS differed significantly depending on the radiological retroperitoneal lymph node measurement recommended by different guidelines ( $p < 0.001$ ; Figure 1). According to axial SAD measurement (RECIST 1.1), all patients were classified as cSI. In contrast, according to SWENOTECA and DGU, which recommend the axial LAD, only 94 (61%, CI [53.9, 68.2]) patients would be classified as cSI. Other guidelines, using the maximum LAD, would

result in just 36 (23%, CI [17.5, 29.9]) patients being classified as cSI, with 80 (52%, CI [44.7, 59.1]) patients classified as cSIIA and even 38 (25%, CI [18.8, 30.7]) patients as cSIIB.



**Figure 1.** Clinical stages of the study cohort ( $n = 154$ ) according to the different lymph node measurements (SAD/LAD in axial, sagittal and coronal plane),  $p < 0.001$ . Estimates were given as frequency (percentage). cS = clinical stage, axSAD = axial SAD, sagSAD = sagittal SAD, corSAD = coronal SAD, axLAD = axial LAD, sagLAD = sagittal LAD, corLAD = coronal LAD, max = maximum LAD in any plane.

The discrepancy between RECIST 1.1 and SWENOTECA or DGU indicated a medium effect size based on Cohen’s criteria ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.49$ ). A medium effect size was also shown for the comparison between SWENOTECA or DGU and the other guidelines (such as EAU, ESMO, onkopedia, AJCC) ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.44$ ). However, the difference between RECIST 1.1 and the other guidelines demonstrated a large effect size according to Cohen ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.77$ ).

### 3.3. Influence on Therapy

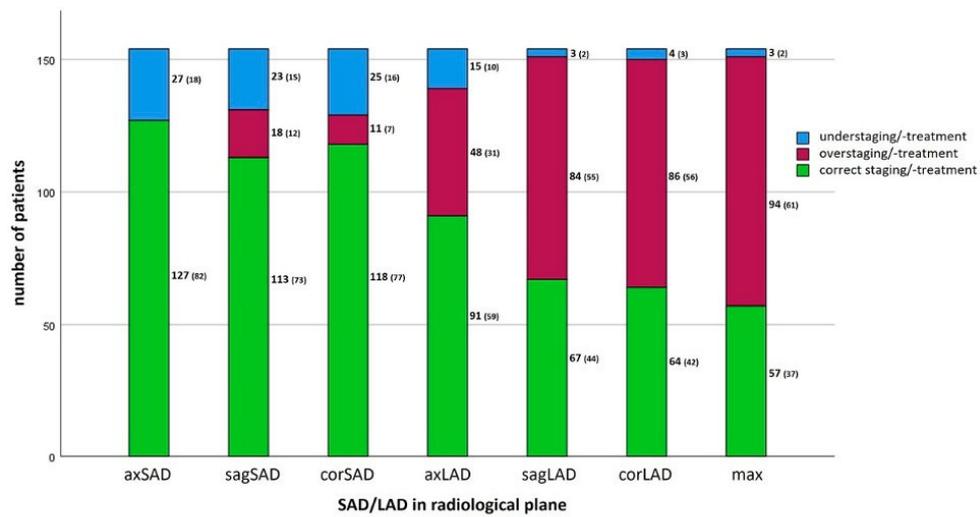
The differing lymph node measurement methods recommended by current guidelines would also result in significantly different therapeutic recommendations ( $p < 0.001$ ; Table S2). Using axial SAD (RECIST 1.1), 120 (78%, CI [72.1, 83.8]) patients were classified as cSI without risk factors, which led to a surveillance-based treatment. The remaining 34 (22%, CI [16.2, 27.9]) patients were classified as cSI with risk factors. They had the choice between surveillance and adjuvant therapy (1 × BEP or 1 × Carboplatin AUC 7), with all choosing surveillance. However, based on axial LAD (SWENOTECA, DGU) and maximum LAD (other guidelines), the number of cSI patients without risk factors with recommendation for surveillance would be only  $n = 77$  (50%, CI [42.9, 57.6]) and  $n = 29$  (19%, CI [13, 24.7]), respectively. In axial LAD, only 17 (11%, CI [7.1, 14.9]) patients, and in maximum LAD, only 7 (5%, CI [1.9, 6.5]) patients would be classified as cSI with risk factors. Substantially more patients would be diagnosed as metastasized with cSIIA/B ( $n = 60$ ; 39%, CI [32.5, 46.1]) and  $n = 118$ ; 77%, CI [69.7, 83.1]) and therefore would be treated with 3 × BEP, or for seminoma alternatively with 30/36Gy radiotherapy. In summary, stage-appropriate therapy would hypothetically require 34 optional cycles of chemotherapy (BEP or Carboplatin) for axial SAD (RECIST 1.1) compared to 361 for maximum LAD (other guidelines) (Table S2).

Again, the differences between RECIST 1.1 and SWENOTECA or DGU and SWENOTECA or DGU and the other guidelines presented a medium effect size according to Cohen ( $p < 0.001$ ,

$r = 0.37$ , respectively). Meanwhile, the difference between RECIST 1.1 and the other guidelines showed a large effect size according to Cohen ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.72$ ).

### 3.4. Influence on Over-/Undertreatment

Significant differences were observed across the three groups (correct staging and correct treatment, overstaging/overtreatment, understaging/undertreatment) depending on the different lymph node measurements ( $p < 0.001$ ), as summarized in Figure 2. By using axial SAD, most patients would be treated appropriately ( $n = 127$ ; 82%, CI [76.9, 87.7]). In contrast, based on maximum LAD, the fewest patients would be treated correctly ( $n = 57$ ; 37%, CI [30.5, 44.2]). Overtreatment would occur in axial SAD, axial LAD and maximum LAD in 0%; 31%, CI [24.7, 38.3] and 61%, CI [53.9, 67.5] ( $p < 0.001$ ), while undertreatment would affect 18%, CI [12.3, 22.7]; 10%, CI [5.8, 14.3] and 2%, CI [0, 4.5] of the patients, respectively, ( $p < 0.001$ ).



**Figure 2.** Categorization of the study cohort ( $n = 154$ ) in the 3 different groups “correct staging/treatment”, “overstaging/overtreatment” and “understaging/undertreatment” according to the different lymph node measurements (SAD and LAD in axial, sagittal and coronal plane),  $p < 0.001$ . Estimates were given as frequency (percentage). axSAD = axial SAD, sagSAD = sagittal SAD, corSAD = coronal SAD, axLAD = axial LAD, sagLAD = sagittal LAD, corLAD = coronal LAD, max = maximum LAD in any plane.

### 3.5. Association between Histological Risk Factors and Relapse

We examined the histological risk factors such as tumor size and rete testis invasion in seminoma patients, while LVI was assessed in NSGCT patients. We compared patients with and without relapse. Among seminoma patients, only tumor size was significantly larger in those who experienced relapse compared to those who remained relapse-free ( $p = 0.026$ ). The other parameters did not show substantial differences.

In binary logistic regression analysis, a significant correlation was observed between tumor size and relapse in seminoma patients ( $p = 0.031$ ). For each unit increase in tumor size, the relative relapse probability increased by 3.3%, with a weak effect size (Cohen’s  $f^2 = 0.09$ ). No significant association was found between LVI and relapse risk in NSGCT patients.

#### 4. Discussion

Our study population was representative regarding OS, age, time to relapse and histology [15–17]. Only relapse rate in NSGCT was lower than expected compared to other studies with 13% instead of the anticipated 15–50% [15,18]. Regarding seminoma, the 20% relapse rate fell in the expected range of 5–30% [19–21]. In NSGCT, histological risk factors were less present (LVI = 13%) than in seminoma patients (rete testis infiltration and testicular tumor size = 26%), which might explain the lower relapse rate in the NSGCT cohort.

According to current guideline recommendations, the number of cS  $\geq$ IIA cases and overtreatment was considerably higher when measuring maximum LAD, as proposed by EAU, ESMO, AJCC and onkopedia, or maximum LAD in axial plane, as recommended by SWENOTECA and DGU, compared to SAD in axial plane, as recommended by RECIST 1.1. “Undertreated” patients with a delayed relapse diagnosis, mostly based on SAD measurement, could still be adequately treated with similar survival rates [20,22]. In the event of a higher clinical stage at delayed relapse diagnosis, these patients would only potentially receive a higher toxicity of chemo- or radiotherapy (one more cycle of BEP, if IGCCCG  $\geq$  intermediate, or 36Gy instead of 30Gy, only in seminoma if cSIIB instead of cSIIA). In contrast, initial false-positive patients, mainly based on LAD measurement, would be treated with unnecessary chemotherapy (at least 3  $\times$  BEP) or radiotherapy (30Gy or 36Gy) [3–7].

To date, this is the first study to examine the differences in cS and treatment based on the inconsistent staging recommendations across various guidelines. Therefore, we propose standardizing guidelines, to provide the best possible ratio between over- and underdiagnosis, balancing the risk between unnecessary acute and long-term therapeutic toxicity and relapse for the mostly young GCT patients [23]. Given the OS rate of 100% in our cohort, the axial SAD, as recommended by RECIST 1.1, might be the most appropriate parameter for lymph node staging, as it resulted in the lowest rate of overtreatment without increasing the rate of recurrence.

RECIST 1.1 is the established radiological guideline in other oncological diseases for the evaluation of lymph nodes, leading to consistent diagnostic and therapeutic results [9,24]. While it does not seem applicable to treatment monitoring of new targeted tumor therapies, it remains the standard recommendation for staging and follow-up of conventional chemo- and radiotherapeutic therapies [25]. In addition, using an already established radiological parameter could be more suitable for hospitals that are not specialized in treating GCT.

The threshold value  $\geq$  10 mm in axial SAD is also commonly used for primary lymph node staging in various other oncological diseases, and in men’s most common tumors: prostate-, lung- and colorectal cancer. However, its diagnostic reliability is well discussed due to its low sensitivity [26–28]. For diagnostic enhancement in these tumors, other criteria in addition to the lymph node size, such as radioligand imaging, were adapted and are nowadays standardly used [29,30]. However, the therapeutic consequences of cross-sectional imaging differ substantially between the aforementioned tumors and GCT. While those tumors predominantly refer to histopathological assessment of regional lymph nodes that have been resected in primary surgery to determine possible adjuvant therapy, GCT depends on accurately analyzing retroperitoneal lymph node metastasis in cross-sectional imaging for staging and treatment [3–7].

Yet, cross-sectional imaging as a diagnostic tool has its limitations in accuracy for staging. Therefore, further approaches for adequate risk stratification and individualized therapy for patients have been established. For cSI, there are well-known histological risk factors: for seminoma tumor size > 4 cm and rete testis invasion; for NSGCT LVI. Our results revealed a significant association only between tumor size and the occurrence of relapse in seminoma patients, suggesting that established risk factors provide only an approximation of optimal relapse prediction. Consequently, recent studies have sought to refine prognostic models by incorporating additional factors to better stratify patients and

once again, reduce overtreatment [31,32]. Furthermore, the combination of radiological staging and serum tumor markers might enhance diagnostic reliability of GCT [33].

Since conventional serum tumor markers have only limited sensitivity and specificity, extensive research into new tumor markers for GCT has been conducted in recent decades. A relatively new approach is measuring microRNA (miR)-371a-3p levels as a biomarker in serum. Its sensitivity and specificity are superior to conventional serum tumor markers (>90% vs. 50%) and it correlates strongly with tumor burden and cS of GCT (except teratoma) [34,35]. Furthermore, it is a promising diagnostic tool concerning the early detection of recurrence during follow-up of GCT patients [35,36]. However, it is not yet established in clinical practice. Another attempt to reduce overtreatment in marker-negative NSGCT cSIIA patients is the re-staging imaging after six weeks. According to the current EAU guideline, GCT patients should be treated like cSI, if the lymph node metastases decrease. If the metastases remain stable, further staging should be completed after six weeks; if the metastases remain unchanged, primary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) should be performed. Chemotherapy should be applied if the tumor markers are positive or if the tumor progresses to cSIIB [3]. Moreover, in patients with low-volume metastatic cSIIA/B seminoma, ongoing research into primary RPLND seeks to spare patients the need for chemotherapy [37].

Staging imaging in GCT can also be enhanced through Radiomics, a machine learning algorithm that predicts lymph node metastasis by analyzing large imaging databases [38]. In particular, the combined “radiomics-clinical model,” which incorporates additional clinical factors, appears to outperform “radiomics-only” prediction models [38]. It should be noted that those Radiomics studies focusing on initial staging imaging in GCT, lack histological confirmation of lymph node metastasis. Nevertheless, a study evaluating Radiomics for predicting malignant retroperitoneal lymph nodes prior to RPLND in NSGCT, which included histological validation, also highlighted Radiomics as a promising diagnostic tool [39].

Remarkably, some GCT studies fail to provide specific definitions of the planes and dimensions employed for their radiological lymph node measurements, which were used for clinically staging their study cohort [15,17,19,34]. This lack of standardization in study protocols raises doubts about the overall comparability of prior GCT studies at specified cS. Differing lymph node size criteria in other oncological studies were also the main reason to implement RECIST 1.1 as a standardized reference, which has already demonstrated its value by ensuring consistent diagnosis, treatment and comparability in clinical trials for patients across different studies [24].

Adapting staging criteria in international guidelines also has ethical implications. On the one hand, understaging may lead to preventable harm for the patients, due to an insufficient initial evaluation of their disease, compromising their prognosis and well-being. On the other hand, overstaging may result in overtreatment by causing avoidable harm when the disease could have been managed with less aggressive approaches. In general, a physician should discuss all benefits and risks of different treatment options, so patients are properly informed and can accept or refuse any recommended medical treatment [40]. As understaging in GCT patients is very likely to result in similar survival rates [20,22], we regard it as the preferable option for these patients. However, borderline cases, such as patients with an axial SAD of  $10 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ , could be monitored more closely with earlier follow-up imaging, similar to the approach used for NSGCT patients with questionable cSI.

Our study's retrospective design and the limited sample size ( $n = 154$ ) present certain limitations. Therefore, this study should be viewed primarily as hypothesis-generating, providing a basis for further research. A prospective multicenter study with a larger study cohort, corresponding to a robust power analysis, is essential to draw definitive conclusions for clinical practice and, ultimately, to contribute to the adaptation of international guidelines.

Due to our inclusion criteria, axial SAD < 10 mm as maximum for the lymph node size and no adjuvant therapy after orchiectomy, the study cohort is possibly biased in favor of patients with an overall better prognosis. Possibly, patients with generally “smaller”

and therefore more benign lymph nodes were included. Moreover, some patients with risk factors who received adjuvant therapy after initial staging were excluded. This would predominantly apply to NSGCT patients as they have a higher risk of recurrence at cSI than seminoma patients. These factors might have influenced our findings regarding relapse rates, particularly in relation to our limited cohort size. However, these inclusion criteria should be maintained in future prospective studies, though patient selection biases would be minimized in such a design.

Yet, our cohort is contemporary and representative, because a variety of different lymph node sizes was analyzed. We even included patients with lymph nodes  $\geq 10$  mm in cross-sectional imaging in all measurements but the axial SAD measurement. Additionally, most relapses were diagnosed only radiologically and not by histological evaluation, as is commonplace in clinical practice.

## 5. Conclusions

Our study reveals that inconsistency in current guidelines leads to very different clinical stages and treatment recommendations in GCT patients. There is an urgent need for lymph node measurement standardization to reduce avoidable acute and long-term therapeutic toxicity. Considering the OS rate of 100% and a non-elevated relapse rate in our cohort, using axial SAD as recommended by RECIST 1.1 resulted in the lowest rate of overtreatment. Consequently, this method may represent the best approach for a consistent lymph node staging. As our study was only exploratory, standardization of guideline recommendations requires further investigation through a prospective multicenter study.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm13185553/s1>, Figure S1: The flowchart summarizes patient accrual according to STARD recommendations. Figure S2: Kaplan–Meier survival curve of the entire study cohort ( $n = 154$ ) with a minimum follow-up of 27 months and a maximum of 286 months. Figure S3: Kaplan–Meier survival curve of the study cohort separated by seminoma ( $n = 106$ ) (blue line) and NSGCT ( $n = 48$ ) (red line) patients. Table S1: Clinical parameters of the study cohort ( $n = 154$ ). Estimates were given as median (quartile 1, quartile 3) or frequency (percentage). Table S2: Treatment recommendations for the study cohort ( $n = 154$ ) depending on the different lymph node measurements/guidelines.

**Author Contributions:** Conceptualization, A.S. and T.N.; Data curation, A.S., K.N., J.S., L.K. and T.N.; Formal analysis, A.S. and T.N.; Supervision, T.N.; Writing—original draft, A.S. and T.N.; Writing—review and editing, K.N., J.S., L.K., S.W. and H.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Institutional Review Board Statement:** The study complies with the Declaration of Helsinki, and local ethics committee approval was obtained (2021-15756-retrospektiv). All authors adhere to the Ethical Policies of the Journal.

**Informed Consent Statement:** The present study is a retrospective one; for this type of study formal consent is not required.

**Data Availability Statement:** The data of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Scott, A.R.; Stoltzfus, K.C.; Tchelebi, L.T.; Trifiletti, D.M.; Lehrer, E.J.; Rao, P.; Bleyer, A.; Zaorsky, N.G. Trends in Cancer Incidence in US Adolescents and Young Adults, 1973–2015. *JAMA Netw Open* **2020**, *3*, e2027738. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kvammen, O.; Myklebust, T.A.; Solberg, A.; Moller, B.; Klepp, O.H.; Fossa, S.D.; Tandstad, T. Long-term Relative Survival after Diagnosis of Testicular Germ Cell Tumor. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2016**, *25*, 773–779. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

3. European Association of Urology. EAU Guidelines on Testicular Cancer, Updated Version, 2024. Available online: <https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer> (accessed on 10 August 2024).
4. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., German Testicular Cancer Study Group. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, Langversion 1.1. Available online: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren> (accessed on 10 August 2024).
5. Oldenburg, J.; Berney, D.M.; Bokemeyer, C.; Climent, M.A.; Daugaard, G.; Gietema, J.A.; De Giorgi, U.; Haugnes, H.S.; Huddart, R.A.; Leao, R.; et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2022**, *33*, 362–375. [CrossRef]
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. onkopedia-Leitlinien: Keimzelltumoren des Mannes. Available online: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes/@@guideline/html/index.html> (accessed on 10 August 2024).
7. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2017.
8. SWENOTECA Group. SWENOTECA X—A Cancer Care Program for Germ Cell Tumours, Updated Version, 2023. Available online: [https://www.swenoteca.org/\\_files/ugd/4cd1b0\\_548866c170cd4420a4c1d5e51d4681a5.pdf](https://www.swenoteca.org/_files/ugd/4cd1b0_548866c170cd4420a4c1d5e51d4681a5.pdf) (accessed on 10 August 2024).
9. Eisenhauer, E.A.; Therasse, P.; Bogaerts, J.; Schwartz, L.H.; Sargent, D.; Ford, R.; Dancey, J.; Arbuck, S.; Gwyther, S.; Mooney, M.; et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* **2009**, *45*, 228–247. [CrossRef] [PubMed]
10. Brierley, J.D.; Gospodarowicz, M.K.; Wittekind, C. *The TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed.; Wiley Blackwell: Oxford, UK, 2017.
11. Schoch, J.; Haunschild, K.; Strauch, A.; Nestler, K.; Schmelz, H.; Paffenholz, P.; Pfister, D.; Persigehl, T.; Heidenreich, A.; Nestler, T. German specialists treating testicular cancer follow different guidelines with resulting inconsistency in assessment of retroperitoneal lymph-node metastasis: Clinical implications and possible corrective measures. *World J. Urol.* **2023**, *41*, 1353–1358. [CrossRef]
12. Bossuyt, P.M.; Reitsma, J.B.; Bruns, D.E.; Gatsonis, C.A.; Glasziou, P.P.; Irwig, L.; Lijmer, J.G.; Moher, D.; Rennie, D.; de Vet, H.C.; et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* **2015**, *351*, h5527. [CrossRef]
13. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* **1997**, *15*, 594–603. [CrossRef]
14. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*; Lawrence Erlbaum Associates: Hillsdale, MI, USA, 1988.
15. Kollmannsberger, C.; Tandstad, T.; Bedard, P.L.; Cohn-Cedermark, G.; Chung, P.W.; Jewett, M.A.; Powles, T.; Warde, P.R.; Daneshmand, S.; Protheroe, A.; et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 51–57. [CrossRef]
16. Ruf, C.G.; Isbarn, H.; Wagner, W.; Fisch, M.; Matthies, C.; Dieckmann, K.P. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: Age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol. Oncol.* **2014**, *32*, 33.e1–e6. [CrossRef]
17. Nayan, M.; Jewett, M.A.; Hosni, A.; Anson-Cartwright, L.; Bedard, P.L.; Moore, M.; Hansen, A.R.; Chung, P.; Warde, P.; Sweet, J.; et al. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. *Eur. Urol.* **2017**, *71*, 120–127. [CrossRef]
18. Blok, J.M.; Pluim, I.; Daugaard, G.; Wagner, T.; Jozwiak, K.; Wilthagen, E.A.; Looijenga, L.H.J.; Meijer, R.P.; Bosch, J.; Horenblas, S. Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: A systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* **2020**, *125*, 355–368. [CrossRef] [PubMed]
19. Aparicio, J.; Germa, J.R.; Garcia del Muro, X.; Maroto, P.; Arranz, J.A.; Saenz, A.; Barnadas, A.; Dorca, J.; Guma, J.; Olmos, D.; et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 8717–8723. [CrossRef] [PubMed]
20. Mortensen, M.S.; Bandak, M.; Kier, M.G.; Lauritsen, J.; Agerbaek, M.; Holm, N.V.; von der Maase, H.; Daugaard, G. Surveillance versus adjuvant radiotherapy for patients with high-risk stage I seminoma. *Cancer* **2017**, *123*, 1212–1218. [CrossRef] [PubMed]
21. Boormans, J.L.; Mayor de Castro, J.; Marconi, L.; Yuan, Y.; Laguna Pes, M.P.; Bokemeyer, C.; Nicolai, N.; Algaba, F.; Oldenburg, J.; Albers, P. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: A Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur. Urol.* **2018**, *73*, 394–405. [CrossRef]
22. Tandstad, T.; Smaaland, R.; Solberg, A.; Bremnes, R.M.; Langberg, C.W.; Laurell, A.; Stierner, U.K.; Stahl, O.; Cavallin-Stahl, E.K.; Klepp, O.H.; et al. Management of seminomatous testicular cancer: A binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 719–725. [CrossRef]
23. Agrawal, V.; Dinh, P.C., Jr.; Fung, C.; Monahan, P.O.; Althouse, S.K.; Norton, K.; Cary, C.; Einhorn, L.; Fossa, S.D.; Adra, N.; et al. Adverse Health Outcomes Among US Testicular Cancer Survivors After Cisplatin-Based Chemotherapy vs Surgical Management. *JNCI Cancer Spectr.* **2020**, *4*, pkz079. [CrossRef]
24. Ruchalski, K.; Braschi-Amirfarzan, M.; Douek, M.; Sai, V.; Gutierrez, A.; Dewan, R.; Goldin, J. A Primer on RECIST 1.1 for Oncologic Imaging in Clinical Drug Trials. *Radiol. Imaging Cancer* **2021**, *3*, e210008. [CrossRef]
25. Grimaldi, S.; Terroir, M.; Caramella, C. Advances in oncological treatment: Limitations of RECIST 1.1 criteria. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2018**, *62*, 129–139. [CrossRef]

26. Sankineni, S.; Brown, A.M.; Fascelli, M.; Law, Y.M.; Pinto, P.A.; Choyke, P.L.; Turkbey, B. Lymph node staging in prostate cancer. *Curr. Urol. Rep.* **2015**, *16*, 30. [[CrossRef](#)]
27. de Langen, A.J.; Raijmakers, P.; Riphagen, I.; Paul, M.A.; Hoekstra, O.S. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: A meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2006**, *29*, 26–29. [[CrossRef](#)]
28. Miao, S.S.; Lu, Y.F.; Chen, H.Y.; Liu, Q.M.; Chen, J.Y.; Pan, Y.; Yu, R.S. Contrast-enhanced CT imaging for the assessment of lymph node status in patients with colorectal cancer. *Oncol. Lett.* **2020**, *19*, 3451–3458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Fendler, W.P.; Eiber, M.; Beheshti, M.; Bomanji, J.; Calais, J.; Ceci, F.; Cho, S.Y.; Fanti, S.; Giesel, F.L.; Goffin, K.; et al. PSMA PET/CT: Joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2023**, *50*, 1466–1486. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Chow, K.M.; So, W.Z.; Lee, H.J.; Lee, A.; Yap, D.W.T.; Takwoingi, Y.; Tay, K.J.; Tuan, J.; Thang, S.P.; Lam, W.; et al. Head-to-head Comparison of the Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Conventional Imaging Modalities for Initial Staging of Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. Urol.* **2023**, *84*, 36–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Wagner, T.; Toft, B.G.; Lauritsen, J.; Bandak, M.; Christensen, I.J.; Engvad, B.; Kreiberg, M.; Agerbaek, M.; Dysager, L.; Carus, A.; et al. Prognostic factors for relapse in patients with clinical stage I testicular non-seminoma: A nationwide, population-based cohort study. *Eur. J. Cancer* **2024**, *202*, 114025. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Boormans, J.L.; Sylvester, R.; Anson-Cartwright, L.; Glicksman, R.M.; Hamilton, R.J.; Hahn, E.; Daugaard, G.; Lauritsen, J.; Wagner, T.; Avuzzi, B.; et al. Prognostic Factor Risk Groups for Clinical Stage I Seminoma: An Individual Patient Data Analysis by the European Association of Urology Testicular Cancer Guidelines Panel and Guidelines Office. *Eur. Urol. Oncol.* **2024**, *7*, 537–543. [[CrossRef](#)]
33. Pierorazio, P.M.; Cheaib, J.G.; Tema, G.; Patel, H.D.; Gupta, M.; Sharma, R.; Zhang, A.; Bass, E.B. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J. Urol.* **2020**, *203*, 894–901. [[CrossRef](#)]
34. Dieckmann, K.P.; Radtke, A.; Geczi, L.; Matthies, C.; Anheuser, P.; Eckardt, U.; Sommer, J.; Zengerling, F.; Trenti, E.; Pichler, R.; et al. 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.* **2019**, *37*, 1412–1423. [[CrossRef](#)]
35. Nestler, T.; Schoch, J.; Belge, G.; Dieckmann, K.P. MicroRNA-371a-3p-The Novel Serum Biomarker in Testicular Germ Cell Tumors. *Cancers* **2023**, *15*, 3944. [[CrossRef](#)]
36. Belge, G.; Dumlupinar, C.; Nestler, T.; Klemke, M.; Torzsok, P.; Trenti, E.; Pichler, R.; Loidl, W.; Che, Y.; Hiester, A.; et al. Detection of Recurrence through microRNA-371a-3p Serum Levels in a Follow-up of Stage I Testicular Germ Cell Tumors in the DRKS-00019223 Study. *Clin. Cancer Res.* **2024**, *30*, 404–412. [[CrossRef](#)]
37. Daneshmand, S.; Cary, C.; Masterson, T.; Einhorn, L.; Adra, N.; Boorjian, S.A.; Kollmannsberger, C.; Schuckman, A.; So, A.; Black, P.; et al. Surgery in Early Metastatic Seminoma: A Phase II Trial of Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Seminoma With Limited Retroperitoneal Lymphadenopathy. *J. Clin. Oncol.* **2023**, *41*, 3009–3018. [[CrossRef](#)]
38. Lisson, C.S.; Manoj, S.; Wolf, D.; Lisson, C.G.; Schmidt, S.A.; Beer, M.; Thaiss, W.; Bolenz, C.; Zengerling, F.; Goetz, M. Radiomics and Clinicopathological Characteristics for Predicting Lymph Node Metastasis in Testicular Cancer. *Cancers* **2023**, *15*, 5630. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Baessler, B.; Nestler, T.; Pinto Dos Santos, D.; Paffenholz, P.; Zeuch, V.; Pfister, D.; Maintz, D.; Heidenreich, A. Radiomics allows for detection of benign and malignant histopathology in patients with metastatic testicular germ cell tumors prior to post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur. Radiol.* **2020**, *30*, 2334–2345. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. American Medical Association, Code of Ethics, Updated Version, 2024. Available online: <https://code-medical-ethics.ama-assn.org/> (accessed on 7 September 2024).

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Interpretation der Ergebnisse**

#### **4.1.1. Allgemeine Patientendaten**

Die vorliegende Studienkohorte entspricht in ihren Merkmalen überwiegend den aus der Literatur bekannten Daten zu Hodentumorpatienten (vgl. Kapitel 2). Hierzu zählen das junge Durchschnittsalter (30-37 Jahre), die prozentuale Verteilung der histologischen Subtypen Seminom (48-63%) und NSGCT (37-53%) - mit einem geringfügig höheren Anteil an Seminom-Patienten in der vorliegenden Studienkohorte (69%) - sowie das mehrheitliche Auftreten der Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung (4-14 Monate); hauptsächlich in Form einer retroperitonealen Lymphknotenmetastasierung mit Einteilung in die gute Prognosegruppe nach IGCCCG (90-99%) (s. Kapitel 3) <sup>17,59,60</sup>. Zudem lagen die bisher bekannten histologischen Risikofaktoren für das Rezidivrisiko eines KZT (Tumorgröße > 4cm und Rete testis-Infiltration für Seminome, LVI für NSGCT) bei den Rezidivpatienten erwartungsgemäß, z.T. sogar signifikant, häufiger vor als bei den rezidivfreien Patienten. Lediglich der Anteil der NSGCT-Patienten mit einem Rezidiv war mit nur 12,5% etwas niedriger als zu erwarten gewesen wäre (15-50%) <sup>17,59</sup>. Der Rezidivanteil bei Vorliegen eines Seminoms lag mit 20% im erwarteten Bereich zwischen 5-30% (s. Kapitel 3) <sup>15,16,21</sup>. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die histologischen Risikofaktoren bei den Seminom-Patienten häufiger nachzuweisen waren (26%) als bei den NSGCT-Patienten (13%). Außerdem wurden die NSGCT-Patienten mit histologischem Risikofaktor und entsprechend höherem Rezidivrisiko im cSI vermutlich häufiger primär adjuvant therapiert und daher gar nicht erst in die Studie eingeschlossen.

#### **4.1.2. Große Diskrepanz zwischen den Leitlinien: cS und Therapie**

Die klinische Stadieneinteilung der Hodentumorpatienten in dieser Studie zeigt erhebliche Unterschiede je nach radiologischer Ausmessung der retroperitonealen Lymphknoten. Insbesondere unter Verwendung des LAD in den drei Messebenen bzw. einer beliebigen Messebene ist der Anteil der Patienten in höheren klinischen Stadien ( $\geq$  cSII) deutlich größer, als wenn der Lymphknoten-SAD herangezogen wird. Dies ist für den LAD in der Sagittal- und Koronarebene noch deutlich ausgeprägter als für die Ausmessung des LAD in der Transversalebene.

Übertragen auf die uro-onkologischen Leitlinien bedeutet dies, dass die Leitlinien von EAU <sup>6</sup>, ESMO <sup>55</sup>, AJCC <sup>53</sup> und Onkopedia <sup>54</sup> im Vergleich zu DGU <sup>5</sup> und SWENOTECA <sup>56</sup> im Vergleich zu den RECIST-Kriterien <sup>57</sup> wesentlich mehr Patienten einem cSIIA bzw. sogar IIB zuordnen

(77% vs. 39% vs. 0%). Dies würde unter Berücksichtigung der Entwicklung eines Rezidivs im Verlauf dazu führen, dass jeweils 61% vs. 31% vs. 0% der Patienten eine mögliche Übertherapie erhalten würden.

#### **4.1.3. Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag**

Bisher existieren nach unserer Kenntnis keine vergleichbaren Studien, welche die unterschiedliche klinische Stadieneinteilung und Therapie je nach Leitlinie bzw. Lymphknotenausmessung im Primärstaging bei Patienten mit KZT untersucht haben.

Die Untersuchung von Howard et al. aus dem Jahr 2014 ist die einzige Studie, welche sich mit der Vorhersage des Rezidivrisikos für Hodentumorpatienten im cSI ohne adjuvante Therapie anhand konkreter radiologischer Messparameter der retroperitonealen Lymphknoten im Primärstaging auseinandersetzt <sup>61</sup>. Hierbei wurde, vergleichbar mit der vorliegenden Dissertation, der transversale SAD  $\leq 10\text{mm}$  als Einschlusskriterium verwendet. Als radiologische Messparameter wurden jedoch lediglich der koronare LAD sowie das Lymphknotenvolumen analysiert. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem koronaren LAD bzw. der LVI und dem Rezidivrisiko beim NSGCT sowie zwischen der Tumorgröße und dem Rezidivrisiko beim Seminom festgestellt. Der koronare LAD wurde damit als möglicher zusätzlicher Risikofaktor für das Rezidivrisiko und die Therapieentscheidung beim NSGCT im cSI gewertet. Die Einteilung in das cS sowie der Anteil übertherapierter Patienten wurden nicht thematisiert. Ein konkreter Schwellenwert für die zu berücksichtigende Lymphknotengröße im koronaren LAD wurde ebenfalls nicht definiert.<sup>61</sup> Diese Daten sind nicht weiterführend untersucht und bilden damit keine Grundlage für eine Anwendung im klinischen Alltag.

Die klinische Stadieneinteilung sollte unbedingt in den nationalen sowie internationalen Leitlinien konkretisiert und vereinheitlicht werden, damit für die Patienten eine einheitliche Therapieempfehlung gegeben werden kann. Hierfür ist es essenziell, dass die behandelnden Urologen bzw. Urologinnen dieselbe Messebene bzw. denselben Lymphknotendurchmesser verwenden.

Dies ist aktuell nicht der Fall (vgl. Kapitel 2.2.1) <sup>58,62,63</sup>. Generell scheinen sich viele Urologen bzw. Urologinnen trotz Leitlinienempfehlungen zum Hodentumor nicht an diese zu halten.<sup>62,63</sup> Eine amerikanische Studie hierzu verweist insbesondere auf einen daraus resultierenden großen Anteil an ungeeigneter Stagingbildgebung (ca. 44%) sowie auf eine Übertherapie von Hodentumorpatienten (ca. 40%) <sup>62</sup>. Eine deutschlandweite Umfrage zu dieser Thematik kam zu dem Ergebnis, dass die primäre Stagingdiagnostik überwiegend leitlinienkonform

durchgeführt wird, jedoch einige Diskrepanzen im Rahmen des Follow-up bestehen<sup>63</sup>. Zudem wurde in einer weiteren deutschen Studie dargestellt, dass Hodentumorpatienten häufig untertherapiert werden, was ein signifikant reduziertes rezidivfreies Überleben zur Folge hatte<sup>64</sup>. Dies galt konkret für Patienten im cSIII oder cS IS, welchen trotz eindeutiger Leitlinienempfehlung zu wenige Zyklen PEB-Chemotherapie verabreicht wurden<sup>64</sup>. Dieses uneinheitliche Vorgehen der Urologen und Urologinnen ist nicht evidenzbasiert und kann nur durch aktives Bewerben einheitlicher Leitlinien verbessert werden.

Bei der radiologischen Ausmessung der retroperitonealen Lymphknoten für die klinische Stadieneinteilung und die damit einhergehende Therapieempfehlung für den Patienten sollte das Risiko einer möglichen Über- bzw. Untertherapie gegeneinander abgewogen werden, welches für den jeweiligen Messparameter vorliegt.

Unter Verwendung des transversalen SAD gemäß RECIST 1.1 für die klinische Stadieneinteilung und Therapieentscheidung könnten die „falsch-negativen“ Patienten mit Einordnung in ein cSI anstatt eines cS  $\geq$ II, welche im Verlauf ein Rezidiv des KZT entwickeln, bei einer engmaschigen Nachsorge trotzdem noch adäquat und stadiengerecht therapiert werden<sup>16-18</sup>. In der vorliegenden Studie waren dies 18%. Wären diese Patienten initial bereits korrekt als cS  $\geq$ II klassifiziert worden, wären sie größtenteils mit drei Zyklen PEB-Chemotherapie behandelt worden. Die spätere Einteilung in ein kontrollkonstantes cS  $\geq$ II bzw. die spätere Diagnose eines Rezidivs würde in den meisten Fällen ebenfalls zu einer Chemotherapie mit drei Zyklen PEB führen, sodass es bei dieser Vorgehensweise zu keinem Anstieg der Toxizität der verabreichten Chemotherapie für den einzelnen Patienten kommen würde. Bei Seminom-Patienten würde sich alternativ die Strahlendosis von 30 Gy auf 36 Gy erhöhen, sofern aufgrund der fortgeschrittenen Zeit bis zur Rezidivdiagnose ein cSIIB anstelle eines cSIIA diagnostiziert werden sollte<sup>5</sup>. Es ist davon auszugehen, dass die Überlebensraten sich für die Patientengruppen mit früher und später Therapie nicht wesentlich voneinander unterscheiden<sup>16-18</sup>.

Sofern die LAD-Messung für die klinische Stadieneinteilung herangezogen würde, würden gemäß EAU<sup>6</sup>, ESMO<sup>55</sup>, AJCC<sup>53</sup> und Onkopedia<sup>54</sup> 61% und basierend auf den Leitlinien der DGU<sup>5</sup> und der SWENOTECA<sup>56</sup> 31% der Patienten der vorliegenden Studie einem cS  $\geq$ II ohne Entwicklung eines Rezidivs im Verlauf zugeordnet<sup>5,6,53-55</sup>. Diese Patienten würden somit einer kompletten nicht notwendigen Strahlentherapie mit 30 Gy oder 36 Gy oder drei Zyklen PEB-Chemotherapie mit den bereits in Kapitel 2.1.8 erläuterten Akut- und Langzeittoxizitäten zugeführt. Wären diese Patienten initial als cSI klassifiziert worden, wären sie überwiegend überwacht worden. Lediglich NSGCT-Patienten im cSI mit histologischem Risikofaktor wäre zu einem Zyklus PEB geraten worden. Die letztgenannten Patienten hätten demnach bei

Einteilung in ein cS gemäß LAD-Messung zwei zusätzliche Zyklen nicht notwendiger PEB-Chemotherapie erhalten.

Aufgrund dessen erscheint es empfehlenswert, gemäß RECIST 1.1 eher eine etwaige Untertherapie eines geringen Anteils an Patienten unter Verwendung der transversalen SAD-Messung der retroperitonealen Lymphknoten in Kauf zu nehmen (18%), als einen Großteil der Patienten (31-61%) unter Verwendung der LAD-Messung (EAU, ESMO, AJCC, Onkopedia, DGU, SWENOTECA) einer möglichen nicht notwendigen Übertherapie zuzuführen.

Das Abwägen zwischen Unter- und Übertherapie sollte auch ethisch hinterfragt und offen mit dem Patienten diskutiert werden <sup>65</sup>. Entweder wird der Patient im Verlauf einer toxischeren Therapie zugeführt, die man durch eine frühere Intervention hätte vermeiden können oder er wird initial mit einer Therapie behandelt, die er aufgrund eines milden Krankheitsverlaufs nicht benötigt hätte. Ein mögliches Vorgehen zur verbesserten Risikostratifizierung ist beispielsweise die engmaschigere Nachsorge von Grenzfällen, d.h. Patienten mit einem transversalen SAD von 10mm ± 2mm in der primären Bildgebung. Dies ist ähnlich zu dem Re-Staging nach sechs Wochen bei NSGCT-Patienten mit fraglichem cSI (s. Kapitel 2.1.7) und wird aktuell bereits in einigen Institutionen im klinischen Alltag, jedoch auf Basis unterschiedlicher radiologischer Messparameter für die Lymphknoten, angewendet.

#### **4.1.4. Warum RECIST 1.1?**

Abgesehen von den zuvor genannten eher positiven Aspekten einer Untertherapie im Vergleich zu einer Übertherapie der jungen Hodentumorpatienten, welche mit der retroperitonealen Lymphknotenausmessung im transversalen SAD gemäß RECIST 1.1 einhergehen, ist RECIST 1.1 bereits eine seit vielen Jahren etablierte Leitlinie zur radiologischen Ausmessung von Lymphknoten bei anderen onkologischen Erkrankungen, vorrangig zum Primärstaging und Follow-up bei chemo- und strahlentherapeutischer Behandlung <sup>57,66</sup>. Lymphknotenmessungen in der Transversalebene sind zudem vor allem Radiologen und Radiologinnen geläufiger, deren Erfahrung auf älteren CT-Modellen beruht, welche die Sagittal- bzw. Koronarebene häufig gar nicht oder nur nach aufwendiger Rekonstruktion darstellen konnten.

Der untere Schwellenwert von 10mm im transversalen SAD für einen pathologischen Lymphknoten sollte ebenfalls weiterverwendet werden. Dieser Wert ist gemäß RECIST 1.1 auch in anderen onkologischen Erkrankungen etabliert und sollte daher zu mehr Handlungssicherheit führen, auch wenn die Expertise des einzelnen Untersuchenden für die

Diagnostik von KZT, z.B. aufgrund einer sehr geringen Anzahl an Patienten am Standort, möglicherweise nicht sehr ausgeprägt ist.

Insgesamt scheint jedoch die Festlegung des unteren Schwellenwerts für einen als pathologisch zu bewertenden Lymphknoten, sprich die untere Grenze für ein cSIIA, schwierig zu sein. Ein Lymphknoten mit einer Größe  $\geq 10\text{mm}$  gilt bei einer malignen Grunderkrankung im klinischen Alltag gemäß RECIST 1.1 als auffällig<sup>57</sup>. Jedoch existiert in den zuvor genannten Leitlinien zum KZT keine explizite Empfehlung dazu, welche Größe der untere Schwellenwert haben soll und wie dieser auszumessen ist. Die DGU-Leitlinie verweist im Fließtext lediglich auf ältere, sowie im Ergebnis sehr heterogene Studien zu dieser Thematik, welche sich jeweils auf den transversalen SAD der retroperitonealen Lymphknoten beziehen<sup>5,67-69</sup>. Hierbei wird z.B. laut Hilton et al. (1997) bei einem Lymphknoten  $\geq 10\text{mm}$  im transversalen SAD eine hohe Spezifität, d.h. die Erkennung gesunder Patienten (richtig-negativ), mit nahezu 100% erreicht, dafür sinkt jedoch die Sensitivität, d.h. die Erkennung erkrankter Patienten (richtig-positiv), auf ca. 37%<sup>67</sup>. Umgekehrt verhält es sich für niedrigere Schwellenwerte ( $< 10\text{mm}$ ) für die Lymphknotengröße<sup>67,68</sup>. Coursey Moreno et al. (2015) unterscheiden sogar zwischen der Festlegung des unteren Schwellenwerts für ein N0-Stadium (cSI) sowie der Festlegung des Schwellenwerts zur Differenzierung zwischen einem N1- bis N3-Stadium ( $\geq$  cSIIA). Das N0-Stadium soll über den transversalen SAD gemessen werden, die Unterscheidung zwischen N1 bis N3 soll hingegen über den transversalen LAD erfolgen<sup>13</sup>.

Die Daten zum unteren Schwellenwert im KZT mit einem retroperitonealen Lymphknoten  $\geq 10\text{mm}$  im transversalen SAD mit einer Sensitivität zwischen 37-59% bei einer Spezifität von ca. 100% sind damit nicht einheitlich<sup>67-69</sup>. Aus der vorliegenden Studie und Literatur lassen sich jedoch keine besser geeigneteren Schwellenwerte im SAD ableiten, ohne dass sich die Spezifität darunter verringern würde. Da der transversale SAD  $< 10\text{mm}$  in dieser Dissertation als Einschlusskriterium gewählt wurde, liegen die Sensitivität bzw. Spezifität für diesen Schwellenwert formal bei 0% bzw. 100%. Die jeweilige Sensitivität bzw. Spezifität für den sagittalen SAD beträgt 15% bzw. 86% sowie für den koronaren SAD 7% bzw. 91%. D.h. in der vorliegenden Studienpopulation wären bei diesem Schwellenwert deutlich mehr Patienten „falsch-negativ“ erfasst worden als in der Literatur beschrieben (geringere Sensitivität). Da es jedoch aufgrund der o.g. Abwägung zwischen Über- und Untertherapie sinnvoll erscheint, möglichst die Rate an „falsch-positiven“ Patienten zu minimieren, ist aus hiesiger Sicht eine hohe Spezifität der Diagnostik wichtiger zu bewerten als eine hohe Sensitivität, sodass der Schwellenwert von 10mm im transversalen SAD weiterhin als am besten geeignet erachtet wird.

#### 4.1.5. Weiterführende Diagnostik

Die Ausmessung der retroperitonealen Lymphknoten im Millimeter-Bereich kann je nach CT-Diagnostik aufgrund unterschiedlicher Schichtdicke oder Untersucher sehr heterogen ausfallen. Aufgrund der Schwankungen insbesondere hinsichtlich der Sensitivität des radiologischen Schwellenwerts für einen Lymphknoten  $\geq 10\text{mm}$  (s. Kapitel 4.1.4) wurden in anderen onkologischen Erkrankungen bereits weiterführende diagnostische Maßnahmen ergänzt, so z.B. auch beim Prostatakarzinom, beim Bronchialkarzinom und Kolorektalen Karzinom als die drei häufigsten Tumoren des Mannes in Deutschland <sup>1,70-72</sup>. Beim Prostatakarzinom wird beispielsweise für bestimmte Indikationen die Positronenemissionstomographie mit dem Radioliganden *Prostata-Spezifisches Membran-Antigen* durchgeführt, um die Genauigkeit der Bildgebung sowie die sich daran anschließende individuelle Therapie für die Patienten zu verbessern <sup>73,74</sup>.

Weiterhin sind bei Tumorerkrankungen wie dem genannten Prostatakarzinom <sup>75</sup>, Bronchialkarzinom <sup>76</sup> oder Kolorektalen Karzinom <sup>77</sup> adjuvante Therapiemaßnahmen vorrangig vom postoperativen histologischen Befund der regionalen Lymphknoten abhängig. Beim KZT sind jedoch die retroperitonealen Lymphknoten maßgeblich, welche sich nicht unmittelbar im Operationsgebiet der Ablatio testis befinden, sodass hierbei weiterhin der Fokus auf einer korrekten bildgebenden bzw. anderweitigen Stagingdiagnostik liegt.

Bei spezifischen Indikationen basiert die weiterführende Therapie bereits nicht ausschließlich auf der initialen CT-Diagnostik. Hierzu gehört z.B. das Re-Staging nach sechs Wochen bei Tumormarker-negativen NSGCT-Patienten im fraglichen cSIIA zur Vermeidung einer Übertherapie von Patienten, bei denen ggf. doch keine Metastasen vorliegen (vgl. Kapitel 2.1.7) <sup>5,6</sup>.

Die nationalen und internationalen Leitlinien zum KZT werden zudem grundsätzlich regelmäßig dahingehend hinterfragt und aktualisiert, ob sie weiterhin die bestmöglichen und schonendsten Maßnahmen - unter Abwägung zwischen Über- und Untertherapie - für den Patienten aufzeigen. Seminom-Patienten mit und ohne histologischen Risikofaktor im cSI wird daher bei niedrigen Rezidivraten primär die Überwachung empfohlen. Für NSGCT-Patienten wird ein risikoadaptiertes Vorgehen vorgeschlagen, mit der Überwachung bei fehlendem Risikofaktor LVI sowie der adjuvanten Chemotherapie bei Vorliegen des Risikofaktors LVI. Die Alternative dazu ist, alle NSGCT-Patienten im cSI zu überwachen (vgl. Kapitel 2.1.6) <sup>6</sup>. Ein weiteres Beispiel der nachweislich onkologisch sicheren Therapiedeintensivierung ist die Verabreichung von nur noch einem Zyklus PEB beim NSGCT im cSI verglichen zu zuvor zwei Zyklen PEB <sup>78</sup>. Außerdem wird derzeit zur Reduktion der Verabreichung von Chemotherapie an die Patienten untersucht, ob Seminom-Patienten im cSIIA bzw. IIB ähnlich wie NSGCT-

Patienten nicht auch von einer primären RLA profitieren, um die Akut- aber vor allem Langzeitfolgen der Chemotherapie zu reduzieren <sup>79,80</sup>.

In der vorliegenden Studie konnte hinsichtlich der bekannten histologischen Risikofaktoren lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgröße > 4cm und dem Rezidivrisiko in der Subgruppe der Seminom-Patienten nachgewiesen werden. Aktuelle Studien evaluierten ebenfalls die bisher etablierten histologischen Risikofaktoren (Seminom: Tumorgröße > 4cm und Rete testis-Infiltration, NSGCT: LVI) für Patienten mit KZT im cSI mit dem Ziel einer Einteilung in neue Prognosegruppen mit weiteren Faktoren zur verbesserten individuellen Risikostratifizierung, abermals mit der Absicht, Übertherapien zu vermeiden <sup>81,82</sup>. Hierfür wurden die Hodentumorpatienten im cSI unabhängig von deren Histologie betrachtet. Je nach Modell wurden für die neuen Prognosegruppen o.g. Risikofaktoren um präoperativ erhöhte  $\beta$ -hCG- sowie LDH-Werte ergänzt und die Rete testis-Infiltration wurde auf histologischer Ebene weiter spezifiziert <sup>81,82</sup>.

Ein vielversprechender anderer Ansatz, mit deutlich höherer Sensitivität und Spezifität verglichen zu den üblichen Serumentumormarkern (> 90% vs. 50%), ist die seit mehreren Jahren untersuchte MicroRNA-371a-3p (miRNA-371a-3p) im Patientenserum <sup>83,84</sup>. Diese scheint nicht nur mit der Tumorlast bzw. dem cS eines KZT - mit Ausnahme eines Teratoms - zu korrelieren, sondern auch mit dem Ansprechen auf eine Therapie bzw. mit dem Auftreten eines Rezidivs <sup>83,85</sup>. Zudem ist die Messung der miRNA-371a-3p unabhängig vom Untersucher, d.h. individuelle Messfehler wie bei der radiologischen Lymphknotenausmessung, wo bereits wenige Millimeter einen Unterschied in der klinischen Stadieneinteilung bedingen können, treten bei dieser Messmethode nicht auf. Trotz der Marktzulassung ist eine feste Implementierung der miRNA-371a-3p in den Leitlinien für unterschiedliche Indikationen bei Hodentumorpatienten noch ausstehend. Es gilt, weitere Studien zu diesem neuen Serumentumormarker für die Vorhersage des Rezidivrisikos abzuwarten.

Zudem bietet *Radiomics* eine Möglichkeit der verbesserten radiologischen Auswertung der retroperitonealen Lymphknotenmetastasen in der Stagingdiagnostik <sup>86</sup>. Hierbei handelt es sich um eine künstliche Intelligenz, bei der tiefere Bilddateninhalte erkannt und dem histologischen Ergebnis der Lymphknoten zugeordnet werden. Die hierbei erfassten Parameter sollen dann an künftigen Bildgebungen möglichst präzise zwischen den unterschiedlichen Histologien der Lymphknoten differenzieren können. Dieser bildgebende Ansatz wurde ebenfalls in einer NSGCT-Patientenkohorte nach Chemotherapie und vor RLA angewandt. Hier wurde die künstliche Intelligenz an den präoperativen CT-Bildgebungen der im Folgenden operativ resezierten Lymphknotenmetastasen trainiert. Die Validierung erzielte zwar gute Sensitivitäten

und Spezifitäten, die jedoch noch nicht ausreichend sind, um Patienten nicht einer post-chemotherapeutischen RLA zu unterziehen <sup>87</sup>. *Radiomics* hat zudem das Potential, in Kombination mit klinischen Parametern der Patienten eine noch bessere diagnostische Genauigkeit zu erzielen <sup>86</sup>.

#### **4.1.6. CT vs. MRT**

Grundsätzlich ist bei den o.g. Empfehlungen zur klinischen Stadieneinteilung unbedingt zu berücksichtigen, dass die Bildgebung mittels CT immer eine zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten darstellt, die mit dem Risiko von Zweitmalignomen assoziiert ist <sup>88</sup>. Dies ist neben dem Primärstaging auch besonders relevant für die regelmäßigen Bildgebungen im Rahmen der Nachsorge. Es wurde gezeigt, dass die abdominelle MRT-Untersuchung im Vergleich zur CT-Untersuchung hinsichtlich der Erfassung von retroperitonealen Lymphknoten bei Hodentumorpatienten zu nicht unterlegenen Ergebnissen führt <sup>11,89</sup>. In den aktuellen Hodentumor-Leitlinien wird die MRT weiterhin „nur“ als Alternative zur CT bei Patienten mit Kontrastmittel-Allergien, Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen im Primärstaging sowie für die Follow-up-Untersuchungen empfohlen <sup>5,6</sup>. Es erscheint sinnvoll, die uro-onkologischen Leitlinien im Rahmen einer Änderung zur Vereinheitlichung der klinischen Stadieneinteilung auch in Bezug auf die Modalität der Bildgebung zu überarbeiten. Die ausgemessene Lymphknotengröße im transversalen SAD unterscheidet sich in der MRT-Untersuchung verglichen zur CT-Untersuchung nicht voneinander <sup>89</sup>.

#### **4.1.7. Studienprotokolle**

Während der Literaturrecherche zu der vorliegenden Dissertation zeigte sich, dass viele klinische Studien zu KZT teilweise entweder gar kein zugrundeliegendes Lymphknotenmaß für die klinische Stadieneinteilung der untersuchten Studienkohorte benannten oder sich auf Leitlinien bezogen, deren Empfehlungen zur radiologischen Lymphknotenausmessung bei Hodentumorpatienten sich voneinander unterscheiden <sup>15,17,60,83</sup>. In künftigen Hodentumorstudien, bei denen das cS von Relevanz ist, sollte die Bestimmung des Lymphknotenstagings präzise angegeben werden, sodass Studienergebnisse sicher vergleichbar sind.

In der Vergangenheit war die mangelnde Vergleichbarkeit von Studienergebnissen in Untersuchungen zu anderen onkologischen Erkrankungen aufgrund unterschiedlicher Definitionen der Lymphknotengröße ebenfalls der Hauptgrund für die Einführung von RECIST 1.1 als standardisierte Kriteriensammlung zur Objektivierung der Messungen <sup>66</sup>.

#### 4.1.8. Beantwortung der Hypothese

Das Gesamtüberleben der Studienkohorte lag bei 100% mit nicht erhöhter Rezidivrate von 18%. Zusätzlich wurde nach Abwägen zwischen Über- und Untertherapie die Untertherapie mit stadiengerechter Therapie der Patienten bei Auftreten eines Rezidivs im Verlauf favorisiert. Daher scheint das Einschlusskriterium des transversalen SAD < 10mm gemäß RECIST 1.1 ein adäquater Messparameter für die radiologische retroperitoneale Lymphknotenausmessung im Primärstaging von Patienten mit KZT zu sein.

Somit gilt die in Kapitel 2.3.1 genannte Hypothese grundsätzlich als zutreffend, dass Patienten, bei denen das cS über den größten LAD in der transversalen Ebene bzw. in einer der anderen Ebenen bestimmt wird, trotz höherer klinischer Stadieneinteilung überwacht und als Patienten in einem cSI angegeben werden können, welches über die radiologische Ausmessung des größten SAD der retroperitonealen Lymphknoten in der transversalen Ebene definiert wurde. Dies ist gemäß der vorliegenden Analyse jedoch nur **unter der Voraussetzung eines transversalen SAD <10mm** zutreffend. Der in der Hypothese aufgezeigte Sachverhalt wird aufgrund der genannten Voraussetzung entsprechend obsolet, da die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung eines einheitlichen Messparameters durchgeführt und erst gar keine unterschiedlichen Lymphknotenmaße als Grundlage für die klinische Stadieneinteilung und damit die weiterführende Therapie betrachtet werden sollten.

## 4.2. Limitationen der Studie

Die vorliegenden Daten wurden retrospektiv erhoben, weswegen der Einfluss auf die Selektion der Patienten limitiert war. Zudem ist die Patientenzahl aufgrund der gewählten Einschlusskriterien eingeschränkt (n=154). Jedoch ist die Studienkohorte aktuell und repräsentativ, sodass die Fragestellung der Studie als Basis für weiterführende prospektive Studien dienen sollte.

Die Einschlusskriterien „transversaler SAD < 10mm“ sowie „keine adjuvante Therapie“ führen möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse hinsichtlich einer besseren Prognose und insgesamt geringeren Rezidivrate der Studienkohorte, da mutmaßlich Patienten mit „kleineren“ und damit eher benignen Lymphknoten ausgewählt und „fortgeschrittenere“ Patienten, welchen initial eine adjuvante Therapie empfohlen wurde, aus der Studie ausgeschlossen wurden. Dies betrifft vermutlich überwiegend NSGCT-Patienten, da diese im cSI ein höheres Rezidivrisiko haben als Seminom-Patienten und somit eher einer adjuvanten Therapie zugeführt wurden. Dennoch wurden auch einige Patienten untersucht, deren Lymphknoten deutlich  $\geq 10\text{mm}$  in allen Lymphknotenausmessungen mit Ausnahme des transversalen SAD waren. Somit konnte insgesamt eine sehr vielseitige Studienkohorte mit sehr unterschiedlichen Lymphknotenkonfigurationen analysiert werden.

Das Auftreten eines Rezidivs wurde fast ausschließlich radiologisch mittels Verlaufsbildgebung diagnostiziert, ein histologischer Nachweis erfolgte nur in wenigen Fällen. Dies entspricht jedoch gängiger klinischer Praxis in der Nachsorge von Patienten mit einem KZT.

### **4.3. Ausblick**

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation zeigen das dringende Erfordernis zur Vereinheitlichung der uro-onkologischen Leitlinien für ein stringentes Staging mit konsekutiver Therapie, insbesondere mit der Verminderung unnötiger Übertherapie. Dies hätte mutmaßlich eine Reduktion der therapieassoziierten Nebenwirkungen und damit eine Verbesserung der Lebensqualität der meist jungen Hodentumorpatienten zur Folge. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz sollten diese Erkenntnisse in einer multizentrischen, prospektiven Studie mit adäquater Studienkohorte auf Grundlage einer Poweranalyse weiter untersucht werden, um im Nachgang zu einheitlichen Staging-Empfehlungen zu führen. Die Einschlusskriterien sollten hierbei ebenfalls den transversalen SAD < 10mm für ein cSI sowie eine nicht erfolgte adjuvante Therapie vorsehen.

Die korrekte Abgrenzung zwischen einem cSII und cSIII wurde in der vorliegenden Studie nicht behandelt. Dies scheint auch weniger von Bedeutung zu sein, da die klinisch entscheidenden Diskrepanzen der Lymphknotenausmessungen im Bereich des Schwellenwerts von 10mm liegen, also insbesondere in der Abgrenzung zwischen einem cSI und cSIIA. In diesen niedrigen Stadien befinden sich prozentual auch die meisten KZT-Patienten (79% im cSI). Zudem ist hier der Unterschied in der empfohlenen Therapie mit damit möglicherweise einhergehenden Langzeitfolgen direkt von der Lymphknotengröße abhängig, bei Patienten mit einem cSII B/C oder cSIII basiert die Therapieintensität hingegen auf der IGCCCG-Klassifikation (vgl. Kapitel 2.1.6 und 2.1.7).

Außerdem sollte bei künftigen klinischen Hodentumorstudien konkret im Studienprotokoll beschrieben werden, wie die radiologische Lymphknotenausmessung bzw. die klinische Stadieneinteilung der untersuchten Patienten erfolgt ist. Bestenfalls wird hierbei ein einheitlicher und damit vergleichbarer Messparameter aufgrund einheitlicher leitlinienübergreifender Vorgaben angegeben, für die die vorliegende Dissertation möglicherweise den initialen Denkanstoß geboten hat.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020, 14. Auflage. Berlin, Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023.
2. Scott AR, Stoltzfus KC, Tchelebi LT, et al. Trends in Cancer Incidence in US Adolescents and Young Adults, 1973-2015. *JAMA Netw Open* 2020; **3**(12): e2027738.
3. Gurney JK, Florio AA, Znaor A, et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol* 2019; **76**(5): 615-23.
4. World Health Organisation (WHO). WHO classification of tumours; urinary and male genital tumours. 5. Auflage. Lyon, World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer, 2022.
5. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., German Testicular Cancer Study Group. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, Langversion 1.1. 2020. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren> (zuletzt abgerufen am 05.10.2024).
6. European Association of Urology. EAU Guidelines on Testicular Cancer, Updated Version, 2024. 2024. <https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer> (zuletzt abgerufen am 05.10.2024).
7. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; **15**(2): 594-603.
8. Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, et al. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int* 2019: 5030349.
9. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. 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* 2002; **42**(6): 553-62; discussion 62-3.
10. Pierorazio PM, Cheaib JG, Tema G, Patel HD, Gupta M, Sharma R, Zhang A, Bass EB. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol* 2020; **203**(5): 894-901.
11. Joffe JK, Cafferty FH, Murphy L, et al. Imaging Modality and Frequency in Surveillance of Stage I Seminoma Testicular Cancer: Results From a Randomized, Phase III, Noninferiority Trial (TRISST). *J Clin Oncol* 2022; **40**(22): 2468-78.
12. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. The TNM classification of malignant tumours, 8th ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2017.
13. Coursey Moreno C, Small WC, Camacho JC, Master V, Kokabi N, Lewis M, Hartman M, Mittal PK. Testicular tumors: what radiologists need to know - differential diagnosis, staging, and management. *Radiographics* 2015; **35**(2): 400-15.
14. Wittekind C. TNM Klassifikation Maligner Tumoren, Wiley-VCH Verlag Weinheim, Deutschland; 2017.
15. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005; **23**(34): 8717-23.
16. Mortensen MS, Bandak M, Kier MG, et al. Surveillance versus adjuvant radiotherapy for patients with high-risk stage I seminoma. *Cancer* 2017; **123**(7): 1212-8.
17. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015; **33**(1): 51-7.
18. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 2011; **29**(6): 719-25.
19. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002; **20**(22): 4448-52.

20. Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; **21**(8): 1505-12.
21. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2018; **73**(3): 394-405.
22. Blok JM, Pluim I, Daugaard G, et al. Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2020; **125**(3): 355-68.
23. Kier MG, Lauritsen J, Mortensen MS, et al. Prognostic Factors and Treatment Results After Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin in Germ Cell Cancer: A Population-based Study. *Eur Urol* 2017; **71**(2): 290-8.
24. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* 2014; **66**(6): 1172-8.
25. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Gleave M, Hayes-Lattin B, Nichols CR. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol* 2010; **21**(6): 1296-301.
26. Tandstad T, Stahl O, Hakansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, Langberg CW, Laurell A, Oldenburg J, Solberg A, Soderstrom K, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Wahlquist R, Wall N, Cohn-Cedermark G, Swenoteca. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol* 2014; **25**(11): 2167-72.
27. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007; **18**(5): 917-24.
28. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 1998; **78**(6): 828-32.
29. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, Weinknecht S, Kohrmann KU, Bamberg M. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003; **21**(6): 1101-6.
30. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Fare E, Raggi D, Piva L, Catanzaro M, Basoni D, Torelli T, Stagni S, Avuzzi B, Maffezzini M, Landoni G, De Braud F, Gianni AM, Sonpavde G, Salvioni R, Necchi A. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2015; **26**(4): 657-68.
31. 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* 2007; **25**(35): 5597-602.
32. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, Fossa SD, Skakkebaek NE, de Wit R, Fizazi K, Droz JP, Pizzocaro G, Daugaard G, de Mulder PH, Horwich A, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; **15**(9): 1377-99.
33. Piketty AC, Flechon A, Laplanche A, et al. The risk of thrombo-embolic events is increased in patients with germ-cell tumours and can be predicted by serum lactate dehydrogenase and body surface area. *Br J Cancer* 2005; **93**(8): 909-14.
34. Fossa SD, Gilbert E, Dores GM, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99**(7): 533-44.

35. Fossa SD, de Wit R, Roberts JT, et al. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol* 2003; **21**(6): 1107-18.
36. Shrem NS, Wood L, Hamilton RJ, et al. Testicular cancer survivorship: Long-term toxicity and management. *Can Urol Assoc J* 2022; **16**(8): 257-72.
37. Kerns SL, Fung C, Monahan PO, et al. Cumulative Burden of Morbidity Among Testicular Cancer Survivors After Standard Cisplatin-Based Chemotherapy: A Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol* 2018; **36**(15): 1505-12.
38. Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M, et al. Cardiovascular Risk Factors and Disease After Male Germ Cell Cancer. *J Clin Oncol* 2020; **38**(6): 584-92.
39. Necchi A, Miceli R, Oualla K, et al. Effect of Bleomycin Administration on the Development of Pulmonary Toxicity in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Receiving First-Line Chemotherapy: A Meta-Analysis of Randomized Studies. *Clin Genitourin Cancer* 2017; **15**(2): 213-20 e5.
40. Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**(24): 1682-95.
41. Cost NG, Adibi M, Lubahn JD, et al. Effect of testicular germ cell tumor therapy on renal function. *Urology* 2012; **80**(3): 641-8.
42. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol* 2012; **30**(30): 3752-63.
43. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 2013; **31**(30): 3807-14.
44. Bright CJ, Reulen RC, Winter DL, et al. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2019; **20**(4): 531-45.
45. Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP, et al. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1998; **16**(10): 3386-91.
46. Howard R, Gilbert E, Lynch CF, et al. Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42,722 patients. *Ann Epidemiol* 2008; **18**(5): 416-21.
47. Nord C, Bjoro T, Ellingsen D, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003; **44**(3): 322-8.
48. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005; **93**(2): 200-7.
49. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol* 2010; **58**(1): 134-40.
50. Bertz J, Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie bösartiger Hodentumoren in Deutschland. *Der Onkologe* 2017; **23** (2): 90-6.
51. Kvammen O, Myklebust TA, Solberg A, et al. Long-term Relative Survival after Diagnosis of Testicular Germ Cell Tumor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; **25**(5): 773-9.
52. Hellesnes R, Myklebust TA, Fossa SD, et al. Testicular Cancer in the Cisplatin Era: Causes of Death and Mortality Rates in a Population-Based Cohort. *J Clin Oncol* 2021; **39**(32): 3561-73.
53. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Cham: Springer International Publishing, 2017.
54. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. onkopedia-Leitlinien: Keimzelltumoren des Mannes. 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes/@@guideline/html/index.html> (zuletzt abgerufen am 05.10.2024).
55. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; **33**(4): 362-75.

56. SWENOTECA Group. SWENOTECA X - A Cancer Care Program for Germ Cell Tumours, Updated Version, 2023. 2023. [https://www.swenoteca.org/files/ugd/4cd1b0\\_548866c170cd4420a4c1d5e51d4681a5.pdf](https://www.swenoteca.org/files/ugd/4cd1b0_548866c170cd4420a4c1d5e51d4681a5.pdf) (zuletzt abgerufen am 05.10.2024).
57. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**(2): 228-47.
58. Schoch J, Haunschild K, Strauch A, et al. German specialists treating testicular cancer follow different guidelines with resulting inconsistency in assessment of retroperitoneal lymph-node metastasis: clinical implications and possible corrective measures. *World J Urol* 2023; **41**(5): 1353-8.
59. Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* 2014; **32**(1): 33 e1-6.
60. Nayan M, Jewett MA, Hosni A, et al. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. *Eur Urol* 2017; **71**(1): 120-7.
61. Howard SA, Gray KP, O'Donnell EK, Fennessy FM, Beard CJ, Sweeney CJ. Craniocaudal retroperitoneal node length as a risk factor for relapse from clinical stage I testicular germ cell tumor. *AJR Am J Roentgenol* 2014; **203**(4): W415-20.
62. Wymer KM, Pearce SM, Harris KT, Pierorazio PM, Daneshmand S, Eggner SE. Adherence to National Comprehensive Cancer Network(R) Guidelines for Testicular Cancer. *J Urol* 2017; **197**(3 Pt 1): 684-9.
63. Nestler T, Baunacke M, Drager D, von Landenberg N, Groeben C, Huber J. Testicular cancer guideline adherence and patterns of care in Germany: A nationwide survey. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2019; **28**(1): e12917.
64. Paffenholz P, Heidegger IM, Kuhr K, Loosen SH, Pfister D, Heidenreich A. Non-Guideline-concordant Treatment of Testicular Cancer Is Associated With Reduced Relapse-free Survival. *Clin Genitourin Cancer* 2017.
65. American Medical Association, Code of Ethics, Updated Version, 2024. 2024. <https://code-medical-ethics.ama-assn.org/> (zuletzt abgerufen am 05.10.2024).
66. Ruchalski K, Braschi-Amirfarzan M, Douek M, et al. A Primer on RECIST 1.1 for Oncologic Imaging in Clinical Drug Trials. *Radiol Imaging Cancer* 2021; **3**(3): e210008.
67. Hilton S, Herr HW, Teitcher JB, Begg CB, Castellino RA. CT detection of retroperitoneal lymph node metastases in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell cancer: assessment of size and distribution criteria. *AJR Am J Roentgenol* 1997; **169**(2): 521-5.
68. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol* 1995; **154**(5): 1759-63.
69. Hudolin T, Kastelan Z, Knezevic N, Goluzza E, Tomas D, Coric M. Correlation between retroperitoneal lymph node size and presence of metastases in nonseminomatous germ cell tumors. *Int J Surg Pathol* 2012; **20**(1): 15-8.
70. Sankineni S, Brown AM, Fascelli M, et al. Lymph node staging in prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2015; **16**(5): 30.
71. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; **29**(1): 26-9.
72. Miao SS, Lu YF, Chen HY, et al. Contrast-enhanced CT imaging for the assessment of lymph node status in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett* 2020; **19**(5): 3451-8.
73. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023; **50**(5): 1466-86.
74. Chow KM, So WZ, Lee HJ, et al. Head-to-head Comparison of the Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Conventional Imaging Modalities for Initial Staging of Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2023; **84**(1): 36-48.

75. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 7.0. 2024. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom> (zuletzt abgerufen am 05.10.2024).
76. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0. 2024. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom> (zuletzt abgerufen am 05.10.2024).
77. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. 2019. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom> (zuletzt abgerufen am 05.10.2024).
78. Dieckmann KP, Pokrivcak T, Geczi L, et al. Single-course bleomycin, etoposide, and cisplatin (1xBEP) as adjuvant treatment in testicular nonseminoma clinical stage 1: outcome, safety, and risk factors for relapse in a population-based study. *Ther Adv Med Oncol* 2022; **14**: 17588359221086813.
79. Daneshmand S, Cary C, Masterson T, et al. Surgery in Early Metastatic Seminoma: A Phase II Trial of Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Seminoma With Limited Retroperitoneal Lymphadenopathy. *J Clin Oncol* 2023; **41**(16): 3009-18.
80. Heidenreich A, Paffenholz P, Hartmann F, Seelemeyer F, Pfister D. Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Clinical Stage IIA/B Metastatic Seminoma: Results of the COlogne Trial of Retroperitoneal Lymphadenectomy In Metastatic Seminoma (COTRIMS). *Eur Urol Oncol* 2024; **7**(1): 122-7.
81. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, et al. Prognostic factors for relapse in patients with clinical stage I testicular non-seminoma: A nationwide, population-based cohort study. *Eur J Cancer* 2024; **202**: 114025.
82. Boormans JL, Sylvester R, Anson-Cartwright L, et al. Prognostic Factor Risk Groups for Clinical Stage I Seminoma: An Individual Patient Data Analysis by the European Association of Urology Testicular Cancer Guidelines Panel and Guidelines Office. *Eur Urol Oncol* 2024; **7**(3): 537-43.
83. Dieckmann KP, Radtke A, Geczi L, et al. 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* 2019; **37**(16): 1412-23.
84. Nestler T, Schoch J, Belge G, Dieckmann KP. MicroRNA-371a-3p-The Novel Serum Biomarker in Testicular Germ Cell Tumors. *Cancers (Basel)* 2023; **15**(15).
85. Belge G, Dumlupinar C, Nestler T, et al. Detection of Recurrence through microRNA-371a-3p Serum Levels in a Follow-up of Stage I Testicular Germ Cell Tumors in the DRKS-00019223 Study. *Clin Cancer Res* 2024; **30**(2): 404-12.
86. Lisson CS, Manoj S, Wolf D, et al. Radiomics and Clinicopathological Characteristics for Predicting Lymph Node Metastasis in Testicular Cancer. *Cancers (Basel)* 2023; **15**(23).
87. Baessler B, Nestler T, Pinto Dos Santos D, et al. Radiomics allows for detection of benign and malignant histopathology in patients with metastatic testicular germ cell tumors prior to post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur Radiol* 2020; **30**(4): 2334-45.
88. Sullivan CJ, Murphy KP, McLaughlin PD, et al. Radiation exposure from diagnostic imaging in young patients with testicular cancer. *Eur Radiol* 2015; **25**(4): 1005-13.
89. Laukka M, Mannisto S, Beule A, Kouri M, Blomqvist C. Comparison between CT and MRI in detection of metastasis of the retroperitoneum in testicular germ cell tumors: a prospective trial. *Acta Oncol* 2020; **59**(6): 660-5.

## 6. Anhang

### 6.1. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Darstellung der drei radiologischen Messebenen: transversal (grün), sagittal (rosa), koronar (blau).....	18
<b>Abbildung 2:</b> Darstellung des Kurz- und Längsachsendurchmessers (SAD und LAD) innerhalb eines schematischen Lymphknotens je nach radiologischer Messebene. 1: LAD transversal oder koronar, 2: LAD sagittal oder SAD koronar, 3: SAD transversal oder sagittal. ....	19
<b>Abbildung 3:</b> Unterschiedliche Empfehlungen uro-onkologischer Leitlinien zur radiologischen retroperitonealen Lymphknotenausmessung zur klinischen Stadieneinteilung im Primärstaging von Hodentumorpatienten. ....	20

### 6.2. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Klinische Stadieneinteilung der Hodentumorpatienten gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation <sup>14</sup> .....	12
<b>Tabelle 2:</b> Einteilung der metastasierten Hodentumorpatienten gemäß International Germ Cell Cancer Collaborative Group. Nach den drei Prognosegruppen richtet sich die Intensität der Chemotherapie (s. Kapitel 2.1.7) <sup>7</sup> .....	14

## 7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die Daten der vorliegenden Dissertation wurden vorab auf folgenden Veranstaltungen im Rahmen von Vorträgen oder Postervorstellungen präsentiert:

- Genitourinary Cancers Symposium der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), San Francisco, 27.01.2024, Vortragender: Priv.-Doz. Dr. Tim Nestler
- Annual Congress der *European Association of Urology* (EAU), Paris, 05.04.2024, Vortragender: Priv.-Doz. Dr. Tim Nestler
- 64. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie (SWDGU), Freiburg, 21.06.2024, Vortragende: Angelina Strauch
- 76. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), Leipzig, 26.09.2024, Vortragende: Angelina Strauch

Die vorliegende Forschungsarbeit wurde zudem auf dem 55. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e.V. (DGWMP) in Augsburg am 15.11.2024 vorgestellt und mit dem Heinz-Gerngroß-Förderpreis ausgezeichnet.