



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>025/010</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

## Extrakranielle Keimzelltumoren

G. Calaminus, S. Schönberger, D.T. Schneider

### 1. Definition und Basisinformation

Keimzelltumoren fassen eine heterogene Gruppe von Tumoren zusammen, die sich von den unreifen primordiales Keimzellen ableiten. Sie können sich in den Gonaden (Hoden/Eierstock) oder an einer extragonadalen mittelliniennahen Lokalisation (z.B. Mediastinum, Mesenterialwurzel, Vagina, Steissbein) entwickeln. Keimzelltumoren können in fünf Typen unterteilt werden. Diese Unterteilung basiert auf unterschiedlicher Altersverteilung, Phänotyp, postulierter Ursprungszelle, Imprinting und genetischen Veränderungen (16, 21, 22).

#### 1.1 Inzidenz:

Bis zum Alter von 15 Jahren sind die eindeutig malignen Keimzelltumoren eher selten und machen im Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) etwa 3 – 4% aller Diagnosen aus (14). Die jährliche Inzidenz (DKKR) beträgt 0,5 Neuerkrankungen auf 100.000 Kinder bis 15 Jahren. Bei den Teratomen ist jedoch von einer Registrierungslücke auszugehen, ebenso wie bei Jugendlichen mit malignen Hodentumoren, die teilweise außerhalb der kideronkologischen Therapieoptimierungsstudien behandelt werden, sodass die Inzidenz wahrscheinlich insgesamt höher liegt .

#### 1.2 Altersverteilung:

Keimzelltumoren treten in jeder Altersgruppe, von der Fetalperiode bis ins hohe Alter, auf. Das Verhältnis von Mädchen zu Jungen beträgt 1.: 0,8. Bei den Steißbeinteratomen besteht eine deutliche Mädchenwendigkeit (4 : 1), bei den Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) eine Knabenwendigkeit (2 : 1). Es finden sich altersabhängige Unterschiede zwischen

Keimzelltumoren bei Neugeborenen und Kleinkindern bzw. bei Jugendlichen und Erwachsenen (27). Lokalisation und Alter korrelieren unabhängig voneinander mit der Histologie (27). Maligne Keimzelltumoren sind am häufigsten zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr und nach dem 10. Lebensjahr.

Im 1. Lebensjahr beträgt die Inzidenz (2,5/100.000 Kinder) mit starker Abnahme bis zum Alter von 4 Jahren. Bei Säuglingen und Kleinkindern überwiegen die extragonadalen Tumoren vor allem der Steißbeinregion (das Steißbeinteratom ist der häufigste solide Tumor des Neugeborenen). Danach sinkt im Grundschulalter die Inzidenz der Keimzelltumoren. Ein erneuter Häufigkeitsanstieg ist zu Beginn der Pubertät zu beobachten (Inzidenz zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr 0,3/100.000 Kinder), der sich in das Erwachsenenalter fortsetzt und wesentlich durch die gonadalen Tumoren geprägt wird.

### **1.3 Alter und Histologie:**

Im Säuglings- und Kindesalter treten fast ausnahmslos Teratome mit unterschiedlichem Unreifeegrad, Dottersacktumoren oder Kombinationen von beiden histologischen Gruppen auf. Mit Beginn der Pubertät treten die bösartigen seminomatösen Keimzelltumoren (Germinom) und nicht-seminomatösen Keimzelltumoren (Embryonales Karzinom, Chorionkarzinom) auf, sehr häufig auch als Mischformen, z.T. mit Teratomanteilen.

### **1.4. Ätiologie:**

Die Keimzelltumoren der verschiedenen Altersgruppen und Lokalisationen leiten sich von totipotenten primordialen Keimzellen ab. Dementsprechend findet sich in epigenetischen Untersuchungen ein genomisches Imprintingmuster, das diesen unreifen Keimzellen entspricht. Daher wird davon ausgegangen, dass sich die extragonadalen Keimzelltumoren von Keimzellen ableiten, die während der Migration in der frühen Embryonalentwicklung die Gonadenanlagen nicht erreicht und besiedelt haben. Dementsprechend finden sich in gonadalen und extragonadalen Keimzelltumoren ähnliche genetische Aberrationen.

Bei jugendlichen Patienten kann im Rahmen einer testikulären Dysgenese eine Beziehung zwischen den gonadalen Keimzelltumoren und einem Maldescensus testis bestehen (30). Konstitutionelle Störungen der Geschlechtschromosomen und eine Beziehung zur Entwicklung von Keimzelltumoren wird ebenfalls beobachtet. Eine Assoziation mit dem Klinefelter-Syndrom ist für die mediastinalen malignen nicht-seminomatösen Keimzelltumoren bekannt (30). Mädchen mit weiblichem Phänotyp aber testikulärer Feminisierung und Ausprägung von Stranggonaden zeigen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für

die Entwicklung von gonadalen Keimzelltumoren, die sich z.T. aus Gonadoblastomen entwickeln können. Teilweise liegt eine ambivalente Geschlechtsdifferenzierung vor (Swyer-Syndrom) (2). Ebenso werden bei Mädchen mit einem Turner-Syndrom Keimzelltumoren beobachtet. Weiterführende genetische Untersuchungen zeigen dann häufig die Anwesenheit von Y-chromosomalen Fragmenten auf (18). Hier entwickeln sich dann die Dysgerminome, z. B. in Assoziation mit Gonadoblastomen, die damit wie eine Vorläuferläsion, entsprechend der testikulären intraepithelialen Neoplasie des Jungen, zu werten sind (15).

Die maternale Östrogenexposition während der Schwangerschaft wird bei testikulären Keimzelltumoren des jungen Mannes als relevant für deren Entstehung diskutiert. Diese Assoziation findet sich jedoch nicht für die Keimzelltumoren des Säuglings- und Kleinkindalters (29).

Bei der genetischen und molekulargenetischen Analyse zeigen Teratome in der Regel einen balanzierten Karyotyp, insbesondere, wenn sie vor der Pubertät auftreten. Hingegen können Teratome bei jugendlichen und erwachsenen Patienten chromosomale Imbalancen aufweisen, die im Muster denen bei malignen Keimzelltumoren entsprechen. Die zystischen Teratome des Ovars stellen eine Ausnahme dar, da sie sich von isodisomen Zellen mit einem (23,X) x2 Chromosomensatz ableiten. Dieses spiegelt ihren Ursprung von postmeiotischen Keimzellen wieder. Maligne Keimzelltumoren zeigen hingegen charakteristische chromosomale Imbalancen bei einem insgesamt aneuploiden Chromosomensatz.

Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen bilaterale und familiäre Keimzelltumoren mit KIT Mutationen assoziiert sein können, findet sich bei Kindern vor der Pubertät keine Häufung bilateraler oder familiärer Keimzelltumoren. Die Hälfte der Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter treten an extragonadalen Lokalisationen auf. Insgesamt sind in dem deutschen MAKEI (Maligne Keimzelltumoren) Register die verschiedenen Tumorlokalisationen unabhängig von der Histologie mit folgenden Häufigkeiten erfasst worden: Ovar 26%, Steißbein 24%, Hoden 18%, ZNS 18%, andere 13%.

## **2. Klassifikation/Stadieneinteilung**

Die histologische Einteilung der Keimzelltumoren wird entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikationen (20, 33) vorgenommen, die auf der Klassifikation von Mostofi und Sobin 1977 (19), sowie Cavalli 1980 (4) für testikuläre Keimzelltumoren und auf der Klassifikation von Serov et al. 1973 (28) für ovarielle Keimzelltumoren beruhen. Die Klassifikationen

enthalten die reinen Tumorentitäten sowie Mischformen bei unterschiedlicher Reihung. Das Grading der Teratome erfolgt meist nach von Gonzalez-Crussi (10). Die Stratifikationskriterien für die Behandlungsintensität berücksichtigen Lokalisation, Resektionsstatus bzw. Stadium und Histologie.

## **2.1 Histopathologie:**

Mit abnehmendem Malignitätsgrad können Keimzelltumoren als folgende Typen in reiner Form oder als Mischtumoren auftreten: 1. Chorionkarzinome, 2. embryonale Karzinome, 3. Dottersacktumoren, 4. Seminome (Hoden) bzw. Dysgerminome (Ovar) bzw. Germinome (ZNS), 5. Teratome (immatur und matur). Teratome haben in Abhängigkeit vom Alter ein unterschiedliches biologisches Verhalten: Bei Kindern, insbesondere bei präpubertalen testikulären Tumoren sowie in reiner reifer Form im Ovar bei jüngeren Frauen sind Teratome als benign anzusehen. Bei Adoleszenten und Erwachsenen hat die Teratomkomponente auch in reifer Form in Mischtumoren ein malignes Potential.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen werden klinisch die Seminome (Synonym: Dysgerminom [Ovar] bzw. Germinome [ZNS]) von den Nichtseminomen (Synonym: sezernierende Keimzelltumoren) differenziert.

Die früher übliche Bezeichnung des malignen Teratoms bzw. Teratokarzinoms wurde verlassen und von den WHO-Klassifikationen abgelöst (22). In der histopathologischen Diagnose sollten alle enthaltenen Keimzelltumorkomponenten angegeben und möglichst auch semiquantitativ erfasst werden. Dieses Vorgehen hat sich bei den im Kindesalter häufigen gemischten Keimzelltumoren (30% aller Keimzelltumoren enthalten mehr als eine der vorgenannten histologischen Komponenten) bewährt, da die histologisch erkennbaren einzelnen Keimzelltumorkomponenten benannt und als „Keimzelltumor aus mehr als einem histologischen Typ“ klassifiziert werden.

Die Therapie richtet sich immer nach der Einzelkomponente mit der höchsten Malignität. In seltenen Fällen können Keimzelltumoren (Teratom) maligne somatische Transformationen (z.B. Neuroblastom, Nephroblastom, PNET oder Karzinom) enthalten. In diesen seltenen Fällen wird nach den zutreffenden Protokollen behandelt. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der aktuellen TNM-Klassifikation (32). Parallel wird für die Hodentumoren die modifizierte Lugano-Klassifikation (4) und für die Ovarialtumoren die FIGO-Einteilung (28) herangezogen.

Bei der histopathologischen Beurteilung der gonadalen Keimzelltumoren ist das anhängende nicht-tumoröse Gonadengewebe mitzubetrachten. So ist bei postpubertären Jungen und Männern auf die Anwesenheit einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (IGCNU - 'intratubular germ cell neoplasia, unclassified type' bzw. TIN - 'testicular intraepithelial neoplasia' nach älterer Nomenklatur) zu achten, die verlässlich durch die immunohistochemische Untersuchung mit Stammzellmarker HPLAP (humane plazentare alkalische Phosphatase) und OCT3-4 nachzuweisen ist.

Bei ovariellen Tumoren sollten Stranggonaden sowie ein Gonadoblastom im Rahmen einer Gonadendysgenese ausgeschlossen werden. Bei diesen Veränderungen steigt das Risiko einer metachronen Zweiterkrankung in der kontralateralen Gonade. Histopathologisch sind die seltenen gonadalen Tumoren, hier besonders die Keimstrang-Stromatumoren abzugrenzen.

## **2.2 Molekulargenetik:**

Chromosomale Aberrationen am langen und kurzen Arm von Chromosom 1, dem langen Arm von Chromosom 6 und am Chromosom 20 sowie Veränderungen bei den Geschlechtschromosomen sind bei Keimzelltumoren häufig. Hingegen ist für maligne Keimzelltumoren, die nach Pubertätseintritt manifest werden, ein Isochromosom 12p wie bei erwachsenen Patienten charakteristisch.

## **2.3. Pathologie und Biologie:**

Bei der histopathologischen Beurteilung der gonadalen Keimzelltumoren ist das anhängende nicht tumoröse Gonadengewebe mitzubetrachten. So ist bei postpubertären Jungen und Männern auf die Anwesenheit einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN, Carcinoma in situ) zu achten, die verlässlich durch die immunohistochemische Untersuchung mit Stammzellmarker HPLAP (humane plazentare alkalische Phosphatase) und OCT3-4 nachzuweisen ist. Bei ovariellen Tumoren sollten Stranggonaden sowie ein Gonadoblastom im Rahmen einer Gonadendysgenese ausgeschlossen werden. Bei diesen Veränderungen steigt das Risiko einer metachronen Zweiterkrankung in der kontralateralen Gonade. Ein Gonadoblastom ist zudem als Hinweis auf eine mögliche Assoziation mit einer geschlechtschromosomalen Aberration zu werten.

Histopathologisch sind die seltenen gonadalen Tumoren, hier besonders die Keimstrang-Stromatumoren abzugrenzen. Der zellbiologische Ursprung von unreifen primordialen Keimzellen unterschiedlicher Entwicklungsstadien aller histologischen Entitäten ist mittels

Untersuchungen des genomischen Imprinting nachgewiesen worden (25). Die DNA-Methylierungsmuster in Keimzelltumoren entsprechen dabei denen unreifer primordialer Keimzellen während der frühen Embryonalentwicklung.

Bei Teratomen der Kleinkinder und Säuglinge sind keine Aberrationen erkennbar. Sie können jedoch ähnliche epigenetische DNA-Methylierungsmuster und Genexpressionsmuster aufweisen, wie sie mitunter in malignen Tumoren zu finden sind (24).

Die Genexpressionsprofile der Keimzelltumoren bei Kleinkindern unterscheiden sich eindeutig von denen jugendlicher und erwachsener Patienten (34). Für die kleine Gruppe der therapierefraktären Tumoren bei Kleinkindern haben die bisher publizierten molekularbiologischen Studien noch keine prognostischen biologischen Marker ergeben. Bei malignen Nichtseminomen Erwachsener korreliert eine Mikrosatelliteninstabilität mit einer ungünstigen Prognose (17).

### **3. Leitsymptome**

Die Leitsymptome orientieren sich an der jeweiligen Lokalisation.

Ovar: Zunahme des Bauchumfanges, unklare oder akute abdominale Schmerzen, akutes Abdomen, vorzeitige oder ausbleibende Monatsblutung, Virilisierung (Stimmbruch, Hirsutismus)

Hoden: Eine schmerzlose Schwellung mit und ohne Hydrozele kann auf einen Keimzelltumor hinweisen. Bei 5% der Patienten besteht anamnestisch ein Kryptorchismus.

Steißbeinregion: Keimzelltumoren der Steißbeinregion können exophytisch (60%) oder endophytisch (40%) wachsen. Große exophytisch wachsende Tumoren prädisponieren zu Frühgeburtlichkeit bzw. können ein Geburtshindernis darstellen; sie neigen zur Ruptur. Endophytisch wachsende Tumoren werden postnatal durch Gesäßschwellung oder verdrängendes Wachstum symptomatisch (1).

Tumoren anderer Lokalisation: Sie verursachen Symptome entsprechend ihrer Ursprungslage.

## **4. Initiale Diagnostik:**

### **4.1. Verfahren zur Diagnose des malignen Tumors**

#### **4.1.1. Labor:**

Notwendig: spezielle Tumormarker Alpha 1-Fetoprotein (AFP), Humanes Choriongonadotropin ( $\beta$ -HCG ) im Serum. Hier sind die physiologisch erhöhten Werte für AFP bis zum Alter von zwei Jahren zu berücksichtigen (3)

Im Einzelfall nützlich: LDH, Serum-Östradiol bzw. Testosteron, LH, FSH. CA 125, CA199 als unspezifische Marker bei Tumoren des Ovars

#### **4.1.2 Apparative Diagnostik der Primärtumorregion:**

##### **4.1.2.1 Ovar:**

Notwendig: Sonographie. Im Einzelfall nützlich: MRT

##### **4.1.2.2 Hoden:**

Notwendig: Sonographie, wenn möglich, mit Farbdoppler. Im Einzelfall nützlich: MRT

##### **4.1.2.3 Steißbeinregion:**

Notwendig: Sonographie, wenn möglich, mit Endosonographie, MRT in drei Ebenen..  
Im Einzelfall nützlich: Blasen- und Mastdarmmanometrie

##### **4.1.2.4 5 Andere Lokalisationen:**

Entsprechend Ursprungsort: Sonographie und MRT

### **4.2 Verfahren zum prätherapeutischen Staging bzw. zur Therapiewahl**

Alle extrakraniellen Lokalisationen erhalten ein Staging entsprechend dem Alter des Patienten und dem primären Tumorsitz: Notwendig sind dann: Sonographie und/oder CT, MNR. Im Einzelfall nützlich erweisen sich: Röntgen-Thorax in 2 Ebenen bei wahrscheinlich fortgeschrittenen Tumoren, z.B. Lokalisation: Steiß, Alter > 6 Monate oder Lokalisation Hoden.

Eine Skelettszintigraphie ist nur bei klinischem Verdacht auf Knochenmetastasen oder massiver Organmetastasierung sinnvoll. Ein MRT des Kopfes sollte bei Hoden- und Mediastinaltumoren mit Metastasen durchgeführt werden (9).

### **4.3 Histopathologische Diagnostik:**

Die Resektion ist der primäre Schritt bei lokal begrenzten Tumoren. Bei fortgeschrittenen oder ungünstig lokalisierten Tumoren ist bei negativen Tumormarkern eine Biopsie notwendig. Die histopathologische Aufarbeitung von Biopsie- und Operationspräparaten ist auch bei klinisch eindeutigen serologischen Markern unbedingt erforderlich.

Bei kleineren Tumoren sollte das Resektat komplett ausgearbeitet werden. Bei großen Resektaten wird empfohlen, zumindest eine komplette Tumorgewebsscheibe mit sog. 'bloc guide' aufzuarbeiten, um auch die Regression nach Chemotherapie erfassen zu können.

Eine immunhistochemische Untersuchung eines repräsentativen Tumorabschnitts ist (mit Ausnahme bei den reinen reifen Teratomen) immer notwendig, um die verschiedenen Keimzelltumorkomponenten sicher bestimmen und auch kleine Dottersacktumorerde erkennen zu können. Eine referenzhistopathologische Untersuchung ist empfohlen. Eine semiquantitative Angabe über die einzelnen Tumorkomponenten ist wünschenswert.

Eine Asservierung von Frischgewebe für molekularbiologische Diagnostik wird, wenn möglich, ebenfalls empfohlen.

## **5. Therapie**

Bei extrakraniellen Keimzelltumoren wird heute die klinische Diagnose durch Bildgebung und Tumormarker favorisiert. Eine primäre Resektion erfolgt bei eindeutiger Begrenzung auf das Ursprungsorgan. Bei organüberschreitenden Tumoren und/oder Entdeckung von Metastasen hat die präoperative Chemotherapie zum Ziel, eine vollständigen Resektion zu erleichtern (speziell kleines Becken) (6,7). Die günstigste Prognose haben die Hodentumoren (90%) (11,12). Ohne eine Chemotherapie wird bei nicht-organbegrenzter Erkrankung die 5-Jahres-Überlebensrate auf etwa 10% eingeschätzt. Bei den extragonadalen Keimzelltumoren hat sich die Tumorresektion als entscheidender prognostischer Faktor erwiesen. Die Rate kompletter Resektionen kann durch die präoperative Chemotherapie bei allen organüberschreitenden Tumoren verbessert werden. Eine Metastasen Chirurgie ist nur bei persistierenden Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie erforderlich.

### **5.1 Chemotherapie:**

Die Chemotherapie wird grundsätzlich als Kombinations-Chemotherapie, bestehend aus 3 - seltener aus 2 - Zytostatika, verabreicht und enthält als wichtigste Substanz Cisplatin (5).



Weitere hochwirksame Zytostatika sind Etoposid, Ifosfamid, Vinblastin und Bleomycin sowie Carboplatin als Alternative zu Cisplatin. Als wirksam haben sich auch Paclitaxel, Actinomycin D, Cyclophosphamid, Methotrexat und Adriamycin erwiesen (6.7). Diese zuletzt genannten Medikamente kommen aber nicht in der Erstbehandlung zur Anwendung.

## **5.2. Lokaltherapie:**

### **5.2.1 Chirurgische Therapie:**

Eine primäre Resektion erfolgt bei organbegrenzten tumormarker-negativen Tumoren oder bei regionaler Ausbreitung tumormarker-positiver Tumoren nur dann, wenn trotz onkologischer Radikalität eine Mutilierung vermieden werden kann. Bei fortgeschrittenen tumormarker-negativen Tumoren ist die Klärung der Artdiagnose durch eine Biopsie (mit Gewinnung von Material für pathologische und molekularbiologische Diagnostik) und eine verzögerte Resektion nach neoadjuvanter Chemotherapie erforderlich, soweit noch residueller Tumor nachweisbar ist. Bei Hodentumoren erfolgt primär eine hohe inguinale Semikastration (mit Kontrolle des kontralateralen Hodens). Unverzichtbar ist bei Ovarialtumoren die Tumorovarektomie (mit Kontrolle des kontralateralen Ovars).

### **5.2.2 Strahlentherapie:**

Germinome sind unabhängig von der Lokalisation strahlensensibel. Jedoch wird bei Kindern zum Erhalt der Fertilität und des Wachstums die Chemotherapie zur Behandlung von organüberschreitenden Tumoren bevorzugt. Bei Residualtumoren oder bei lokalen Rezidiven ist in Abhängigkeit von der Histologie und der Möglichkeit der kompletten operativen Entfernung im Einzelfall eine zusätzliche Strahlenbehandlung zu erwägen. Grundsätzlich sind bei Kindern und Jugendlichen die seltenen Keimzelltumoren im Rahmen der kooperativen Protokolle zu behandeln, so dass eine risikoadaptierte Therapie mit Qualitätskontrolle gegeben ist.

## **6. Modifikation der Therapie**

### **6.1 Besonderheiten bei der Behandlung von Teratomen:**

Bei ovariellen Teratomen gilt als Besonderheit die peritoneale Absiedlung von glialem Gewebe (sog. Gliomatosis peritonei). Die Biologie dieser Veränderungen ist letztlich nicht

abschließend geklärt. Sie werden aber als reaktive Veränderungen bei Ovarialteratomen angesehen; eine klonale Zugehörigkeit zu dem Teratom konnte nicht belegt werden. Vereinzelt kann eine Gliomatosis auch ohne assoziiertes Teratom beobachtet werden (13). Die Prognose dieser Veränderungen ist gut. Große Knoten sind operativ zu entfernen und verbleibende kleine Herde sind engmaschig nachzukontrollieren (8).

## **7. Rezidivtherapie**

Ein Behandlungsansatz mit kurativen Aspekten besteht bei den Rezidivpatienten mit lokoregionalem Rezidiv in einer kombinierten lokal applizierten Thermo-/Chemotherapie, die in Abhängigkeit von Vorbehandlung, Tumorausdehnung, -lokalisierung und Patientenalter entweder als Rezidivtherapie in Kombination mit platinhaltigen Regimen oder bei verzögertem Ansprechen zur Therapieintensivierung benutzt wird (31). Da bei Kindern mit rezidivierten Keimzelltumoren die lokale Tumorkontrolle das Hauptproblem darstellt, haben rein chemotherapeutische Behandlungsregime oder gar Hochdosis-Chemotherapie mit Blutstammzelltransplantation bisher keinen langfristigen Behandlungserfolg gezeigt, wenn keine Remission der Erkrankung vorher erreicht wurde. Im Einzelfall kann auch eine ergänzende Strahlentherapie zur lokoregionalen Tumorkontrolle eingesetzt werden.

## **8. Therapieschema in Deutschland der GPOH**

Studie MAKEI (Maligne Keimzelltumoren im Kindesalter) (6,7,11,12). HYPER-PEI (Hyperthermie) für rezidivierende oder therapierefraktäre lokoregionale Tumore.

## **9. Zukünftige Entwicklungen**

Zur Intensivierung der Therapie wie auch in Rezidivsituationen wird eine kombinierte Thermo-Chemotherapie eingesetzt. Eine molekulare Routinediagnostik wird etabliert (24). Patienten mit hohem Risiko wie z.B. Jugendliche mit malignen Tumoren > 10 Jahre, Chorionkarzinomanteilen /Embryonalen Karzinomanteilen und Organmetastasen sollen primär eine intensiviertere Therapie erhalten (23)

## 10. Verlaufsdiagnostik

Während der Therapie empfehlen sich - zur Verlaufsdiagnostik vor und nach jedem Chemotherapieblock - die Messung der Nierenfunktionsparameter zur Erkennung einer Nierenfunktionsstörung und die Untersuchungen der Hörfunktion.

Die Messung der Tumormarker AFP und/oder  $\beta$ -HCG bei initialer Erhöhung ist effizient zur Beurteilung des Therapieansprechens. Die zusätzliche bildgebende Diagnostik richtet sich nach den primär erhobenen Befunden und kann bei gemischten Keimzelltumoren für den Teratomanteil ein diskordantes Tumorverhalten aufzeigen.

## 10. Nachsorge

Die Tumornachsorge beinhaltet die Tumormarker- sowie Ultraschalluntersuchungen oder auch andere bildgebende Verfahren zur Kontrolle der primären Tumorregion unter Berücksichtigung der Lokalisation. Zur allgemeinen Nachsorge gehören entsprechend der verabreichten Medikamente regelmäßige Kontrollen des Serum-Kreatinins und Phosphats und der Hörfunktion (Cisplatin). Die Nachsorgekontrollen sind zunächst monatlich. Bei unauffälligem Befund innerhalb der ersten 6 Monate ist dann eine schrittweise Verlängerung der Intervalle auf 2 bzw. 3 Monate angezeigt.

S. Leitlinie AWMF 025/003 **Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen** <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-003.html> und Nachsorgepläne für einzelne Therapieoptimierungsstudien auf der Website [www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de) unter [http://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e1738/e1756/index\\_ger.html](http://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e1738/e1756/index_ger.html).

### 10.1 . Risiken der Zweittumorentstehung

Das Zweittumorrisiko ist bei Kindern mit Keimzelltumoren gering. Von 1.132 evaluierten Patienten entwickelten 6 eine AML/MDS, von denen 5 einen auffälligen Karyotyp aufwiesen (z.B. Monosomie 7) (26). Das Risiko war insbesondere erhöht, wenn zusätzlich zur Chemotherapie auch eine Bestrahlung angewendet wurde.

## Literatur

1. Altmann RP, Randolph JG, Lilly JR: Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatric Surgical Section Survey - 1973. *J Pediatr Surg* 1974; 9: 389-398,
2. Amarose AP, Kyriazis AA, Dorus E, Azizi F. Clinical, pathologic, and genetic findings in a case of 46,XY pure gonadal dysgenesis (Swyer's syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 824–828.
3. Blohm ME, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U. Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998, Mar-Apr; 15(2):135-42
4. Cavalli F, Monfardini S, Pizzocaro G: Report on the International Workshop on Staging and Treatment of Testicular Cancer. *Eur J Cancer* 1980, 16:1367-1372,
5. Einhorn LH, Donohue JP: Chemotherapy for disseminated testicular cancer. *Urol Clin North Am* 1977; 4:407,
6. Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D: Germ cell tumors in childhood and adolescence. *Ann Oncol* 2000, 11: 263-271
7. Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Jürgens H, Spaar HJ, Sternschulte W, Waag K, Harms D: Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective analysis of 66 children of the German cooperative protocols MAKEI 83/86 and 89. *J Clin Oncol* 2001, 19:1943-1950,
8. Göbel U, Calaminus G, Engert J, Kaatsch P, Gadner H, Bökkerink JPM, Haas RJ, Blohm MEG, Dippert S, Teske C, Harms D: teratoma in infancy and childhood. *Med Ped Oncol* 1998, 31: 8-15,
9. Göbel U, Schneider DT, Teske C, Schönberger S, Calaminus G. Brain metastases in children and adolescents with extracranial germ cell tumor – data of the MAHO/MAKEI-registry. *Klin Pädiatr* 2010; 222(3): 140–144.
10. Gonzalez-Crussi F.: Extragonadal teratomas. Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 18, Washington D.C. Armed Forces Inst. of Pathology: 1982
11. Haas RJ, Schmidt P, Göbel U, Harms D: Treatment of malignant testicular tumors in childhood: Results of the German National Study 1982-1992. *Med Ped Oncol* 1994; 23:400-408,
12. Haas RJ, Schmidt P, Göbel U, Harms D: Testicular germ cell tumors, an update. Results of the German Cooperative Studies 1982-1997. *Klin. Pädiatr*. 1999; 211:300-308,

- 13.Harms D, Zahn S, Göbel U, Schneider DT. Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence.Klin Padiatr. 2006 Nov-Dec;218(6):296-302.
- 14.Kaatsch P, Kaletsch U, Michaelis J. Annual Report of the German Childhood Cancer Registry. [www.kinderkrebsregister.de](http://www.kinderkrebsregister.de) 2009.
- 15.Kersemaekers AM, Honecker F, Stoop H, Cools M, Molier M, Wolffenbuttel K, Bokemeyer C, Li Y, Lau YF, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Identification of germ cells at risk for neoplastic transformation in gonadoblastoma: an immunohistochemical study for OCT3/4 and TSPY. Hum Pathol 2005; 36: 512–21.
- 16.Looijenga LH, Oosterhuis JW Pathobiology of testicular germ cell tumors: views and news. Anal Quant Cytol Histol 2002; 24: 263-279
- 17.Mayer F, Gillis AJ, Dinjens W, Oosterhuis JW, Bokemeyer C, Looijenga LH. Microsatelliteinstability of germ cell tumors is associated with resistance to systemic treatment. Cancer Res 2002; 62: 2758–60.
- 18.Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamaschi R, Scarano E, Strocchi S, Nicoletti A, Mencarelli F, Pittalis M, Forabosco A, Cacciari E. Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. Am J Med Genet A 2005; 135(2): 150–4.
- 19.Mostofi FK, Sobin LH Histological typing of testis tumors. International Histological Classification of Tumors No. 16. WHO, Geneva, 1977
- 20.Nogales F, et al. (2003) Germ cell tumours. In: Tavassoli FA, Devile P (eds.) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumors of the Breast and femal Genital Organs. IARCPress, Lyon, 163-179
- 21.Oosterhuis JW, Looijenga LH, van Echten J, de Jong B (1997) Chromosomal constitution and developmental potential of human germ cell tumors and teratomas. Cancer Genet Cytogenet. 1997 May;95(1):96-102
- 22.Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. Nat Rev Cancer 2005; 5: 210–22.
- 23.Schmoll HJ, Kollmannsberger C, Metzner B, Hartmann JT, Schleucher N, Schöffski P, Schleicher J, Rick O, Beyer J, Hossfeld D, Kanz L, Berdel WE, Andreesen R, Bokemeyer C, German Testicular Cancer Study Group. Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2003; 21: 4083–91.

- 24.Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, Calaminus G, Harms D , Göbel U, Perlman EJ:  
Genetic Analysis of Childhood Germ Cell Tumors with Comparative Genomic Hybridization.  
Klin Pädiatr 2001; 213: 204-211
- 25.Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, Hu J, Olson T, Lauer S, Göbel U, Perlman EJ.  
Multipoint Imprinting Analysis Indicates a Common Precursor Cell for Gonadal and  
Nongonadal Pediatric Germ Cell Tumors. Cancer Res 2001; 61(19): 7268–76.
- 26.Schneider DT, Hilgenfeld E, Schwabe D, Behnisch W, Zoubek A, Wessalowski R, Göbel U:  
Acute myelogenous leukemia following treatment for malignant germ cell tumors in children.  
J Clin Oncol 1999; 10, 3226-3332,
- 27.Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ, Harms D, Göbel U:  
Epidemiological Analysis of 1442 Children and Adolescents Registered in the German Germ  
Cell Tumor Protocols. Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 169-175,
- 28.Serov SF, Scully RE Histological typing of ovarian tumors . WHO International Histological  
Classification of Tumors. No. 9. WHO, Geneva, 1973
- 29.Shankar S, Davies S, Giller R, Krailo M, Davis M, Gardner K, Cai H, Robison L, Shu XO. In  
utero exposure to female hormones and germ cell tumors in children. Cancer 2006; 106:  
1169–1177.
- 30.Völkl TM, Langer T, Aigner T, Greess H, Beck JD, Rauch AM, Dörr HG. Klinefelter  
syndrome and mediastinal germ cell tumors. Am J Med Genet A 2006; 140(5): 471–81.
- 31.Wessalowski R, Kruck H, Pape H, Kahn T, Willers R, Göbel U: Hyperthermia for the  
treatment of patients with malignant germ cell tumors: a phase I/II study in ten children and  
adolescents with recurrent or refractory tumors. Cancer 1998; 82: 793-800
- 32.Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation maligner Tumoren.7. Aufl., (2010). UICC,  
Wiley-Blackwell, Weinheim, 2010
- 33.Woodward PJ, et al. (2004) Germ cell tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein Ji, Sesterhenn  
IA (eds.) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics.  
Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon, 221-249
- 34.Zahn S, Sievers S, Alemazkour K, Orb S, Harms D, Schulz WA, Calaminus G, Göbel U,  
Schneider DT. Imbalances of Chromosome 1p in Pediatric and Adult Germ Cell Tumors are  
Caused by True Allelic Loss: a Combined Comparative Genomic Hybridization and  
Microsatellite Analysis. Genes Chromosomes. Cancer 2006; 45: 995–1006.

## **Verfahren zur Konsensbildung**

**Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).**

### **Autoren**

Gabriele Calaminus, Münster; Stefan Schönberger, Bonn; Dominik T. Schneider, Dortmund

### **Mitglieder der Expertengruppe**

P. Albers (Urologie) (Düsseldorf)  
J. Beyer (Innere Medizin) (Berlin)  
G. Calaminus (Kinderonkologie) (Münster)  
A. Eggert (Kinderonkologie) (Essen)  
I. Leuschner (Pathologie)(Kiel)  
J. Schaper (Radiologie) (Düsseldorf)  
S. Schönberger (Kinderonkologie) (Bonn)  
D.T. Schneider (Kinderonkologie) (Dortmund)  
D. v. Schweinitz (Kinderchirurgie) (München)  
B.Timmermann (Radioonkologie) (Essen)  
V. Pelzer (Gynäkologie und Geburtshilfe) (Bonn)  
R. Wessalowski (Kinderonkologie) (Düsseldorf)

### **Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften**

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie;  
Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde,  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie,  
Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe,  
Gesellschaft für Urologie.  
Deutsche Gesellschaft für Radiologie,  
Deutsche Krebsgesellschaft,  
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

**Leitlinienkoordinatoren**

Ursula Creutzig, Münster; Thomas Lernbecher, Frankfurt

<b>Erstellungsdatum:</b>	1997
<b>Überarbeitung von:</b>	01/2012
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	12/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie  
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online