



AWMF-Register Nr.	025/028	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Keimzelltumoren des Zentralnervensystems (ZNS)

G. Calaminus, Martin Heimbrodt, B. Bison, Th. Czech

1. Allgemeine Informationen

Keimzelltumoren des ZNS entsprechen hinsichtlich ihrer Entwicklungsgeschichte den extrakraniellen Keimzelltumoren. Entsprechend der mittelliniennahen Lokalisation der Keimzelltumoren treten sie hauptsächlich in der Pinealis- und/oder der Hypophysen-/Suprasellär-Region auf (Primärlokalisation im Bereich des 3. Ventrikels, 80%) auf.

1.1 Ätiologie

18% aller Keimzelltumoren kommen im ZNS im Alter bis 15 Jahren vor und sind damit etwa gleichhäufig wie Keimzelltumoren des Hodens im gleichen Altersbereich. Germinome sind mit 50-60% die häufigsten Keimzelltumoren (Khatua et al. 2010). Im gesamten ZNS machen sie etwa 2/3 aller malignen Keimzelltumoren aus (Diez et al. 1999), in der Pinealisregion ca. 50% (Kleihues et al. 2002). Die Gruppe der nicht-germinomatösen Keimzelltumoren umfasst die Embryonalen Karzinome, Dottersacktumoren, die Chorionkarzinome, die Teratome [reif/matur (MT) oder unreif/immatür (IT)] und gemischte Keimzelltumoren der histologischen Subtypen. Diese letztere Gruppe macht etwa 1/3 aller intrakraniellen Keimzelltumoren aus (Diez et al. 1999). Nur das reife Teratom kann dabei als benigne angesehen werden (Calaminus et al. 1997). Pathognomonisch für ein Germinom des ZNS ist das synchrone bifokale Auftreten einer suprasellären Tumormanifestation und einer zweiten Manifestation in der Pinealisregion. Der supraselläre Sitz ist häufig mit einem Diabetes insipidus und gelegentlich anderen Hormonstörungen assoziiert, die der Tumordiagnosestellung zum Teil zeitlich vorausgehen, wie z.B. eine Pubertas praecox oder eine Virilisierung.

**Siehe dazu auch Ausführungen in den Leitlinien zur extrakraniellen Keimzelltumoren
AWMF Register Nr 025/010**

Etwa ein Fünftel alle Keimzelltumoren kommen im ZNS im Alter bis 15 Jahren vor und sind damit etwa gleichhäufig wie Keimzelltumoren des Hodens im gleichen Altersbereich. Germinome sind mit 50-60% die häufigsten Keimzelltumoren des ZNS. Typisch für ein Germinom des ZNS ist das synchrone bifokale Auftreten einer suprasellären Tumormanifestation und einer zweiten Manifestation in der Pinealisregion.

1.2 Histologie und Molekulare Pathologie

Für die histologische Sicherung werden heute vor allem wenig invasive Maßnahmen, wie stereotaktische Biopsie oder neuroendoskopische Eingriffe genutzt (Göbel et al. 2000; Kaatsch P, Grabow D, Spix C 2019). Embryonale Karzinome weisen große, undifferenzierte epitheliale Zellen mit reichlich Zytoplasma und prominenten Nukleolen auf. Die mitotische Aktivität ist hoch, nekrotische Veränderungen finden sich häufig. Die Tumorzellen des embryonalen Karzinoms exprimieren neben Oct3/4 CD30 und Zytokeratine (Pietsch 2018; Rosenblum et al. 2021). Germinomzellen ähneln primordialen Keimzellen. Sie sind aus monomorphen epitheloiden Zellen mit runden Kernen mit prominenten Nukleolen und PAS- positivem Zytoplasma aufgebaut. Mitosen sind häufig. Ein charakteristischer Befund ist eine starke Infiltration durch Lymphozyten, bei denen es sich überwiegend um reaktive T-Lymphozyten handelt (Pietsch 2018). In manchen Fällen ist das entzündliche Infiltrat stark dominieren, was die Diagnostik erschweren kann. Immunhistochemischer Färbungen sind hierbei wichtig, um Tumorzellen in allen Verdachtsfällen nachzuweisen. Germinome exprimieren typischerweise Oct4, KIT und PLAP, jedoch kein 5-Methylcytosin) (Pietsch 2018; Rosenblum et al. 2021). Chorionkarzinome enthalten Zellen mit zytotrophoblastischer sowie synzytiotrophoblastischer Differenzierung, welche eine starke, diffuse zytoplasmatische Immunfärbung von β -HCG und Zytokeratinen zeigen. Umfangreiche Blutungen und Nekrosen sind die Regel. Auch Germinome können vereinzelte synzytiotrophoblastisch Zellen enthalten. Dieser Befund wie auch die gelegentlich beobachtete Expression von β -HCG in Germinomzellen qualifizieren den Tumor jedoch nicht als Chorionkarzinom. Dottersacktumoren zeigen eine lockere, netz- oder sinusförmige Wachstumsstruktur. Sie haben oft eine myxoide Matrix und PAS-positive hyaline Globuli und enthalten ebenso manchmal Schiller-Duval Körper. Eine immunhistochemische Färbung für AFP kann diese Zellen identifizieren (Diez et al. 1999). Reife Teratome zeigen ausdifferenzierte Gewebsanteile aller embryonalen Keimblätter (Ektoderm, Mesoderm und Entoderm). Typischerweise findet man Plattenepithel, drüsige Strukturen, ZNS-Gewebe,

Bindegewebe, Muskulatur, Knorpel und Knochen (Pietsch 2018). Unreife Teratome enthalten unterschiedliche Mengen von unvollständig differenzierten Gewebe-Komponenten, die typischerweise aus Stromazellen, unreifen Elementen und primitivem neuroektodermalen Gewebe bestehen. Teratome können in seltenen Fällen zusätzlich z.B. bösartige Sarkomanteile enthalten. Diese Fälle werden als Teratom mit malignen Anteilen somatischen Typs bezeichnet. Gemischte Keimzelltumoren sind häufig aus Teratom- und weiteren bösartigen Keimzelltumorkomponenten (vor allem Dottersacktumor und Chorionkarzinom oder Germinom) zusammengesetzt. Für eine reproduzierbare histopathologische Klassifizierung ist eine zentrale Beurteilung durch das Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie empfohlen und in den Therapiestudien notwendig. Wann immer möglich, sollte eine Asservierung von Frischgewebe für eine molekularbiologische Diagnostik erfolgen.

Hinsichtlich der molekularen Pathogenese spielt die Aktivierung onkogener Signalwege eine wesentliche Rolle in Keimzelltumoren des ZNS. Gain-of-Function-Mutationen in Genen, die für MAPK-Signalwegskomponenten (KIT, RAS-Familienmitglieder) und (seltener) PI3K/AKT/mTOR-Signalwegskomponenten (MTOR-, PTEN- und PIK3-Familienmitglieder) kodieren, stellen die häufigsten Genalterationen dar, die bei malignen ZNS-Keimzelltumoren identifiziert wurden, die nach dem Säuglingsalter und dem frühen Kindesalter auftreten (Rosenblum 2021). Diese kommen über alle Subtypen hinweg vor, sind aber unterschiedlich häufig vertreten. Germinome weisen eine besonders hohe Häufigkeit von MAPK-Signalweg-aktivierenden KIT- und RAS-Genfamilien-Mutationen (in ~60% der Fälle) sowie eine häufige Koaktivierung der RAS/ERK- und AKT-Signalwege auf, mit damit verbundener schwerer Chromosomeninstabilität und globalen DNA-Hypomethylierungssignaturen, die denen primordialer Keimzellen ähneln (im Gegensatz zu anderen ZNS-Keimzelltumoren) (Schulte et al. 2016).

Für die jeweiligen histologischen Subtypen ist in Abhängigkeit ihrer pluripotenten, embryonalen oder extra-embryonalen Differenzierung zudem ein spezifisches Genexpressionsprofil beschrieben (Alagaratnam et al. 2011). Das Genexpressionsprofil unterscheidet sich innerhalb des gleichen histologischen Subtyps zwischen pädiatrischen und adulten Keimzelltumoren. So weist ein Dottersacktumor bei einem Kleinkind ein anderes Transkriptionsprofil als der Dottersacktumor eines Erwachsenen auf (Shaikh et al. 2016; Murray, M. and S. Schönberger 2014).

Die histologische Sicherung erfolgt meist durch eine stereotaktische Biopsie oder im Rahmen eines endoskopischen Eingriffs. Die histologische Aufarbeitung und Bewertung folgt den Festlegungen bei den extrakraniellen Keimzelltumoren (siehe AWMF Leitlinie Register Nr: 025/10)

1.3 Inzidenz und Altersverteilung

Bis zum Alter von 15 Jahren machen die Keimzelltumoren insgesamt im Deutschen Kinderkrebsregister etwa 3% aller Diagnosen aus (Calaminus et al. 2017; Dasgupta et al. 2017), 18% liegen davon im Zentralnervensystem. Die jährliche Inzidenz von Keimzelltumoren beträgt 0,5 Neuerkrankungen auf 100.000 Kinder bis 15 Jahren, somit handelt es sich um eine seltene Neoplasie (Dasgupta et al. 2017). Am häufigsten tritt diese Erkrankung bei Säuglingen bis Ende des ersten Lebensjahres auf (etwa 38 % aller intrakraniellen Keimzelltumoren). Germinome ebenso wie Chorionkarzinome werden typischerweise bei Jungen (3:1) in der zweiten Dekade, mit dem Gipfel zwischen 10. und 15. Lebensjahr, diagnostiziert (Reddy et al. 2015; Reith et al. 2014). Die nicht-germinomatösen Keimzelltumoren zeigen ebenfalls eine männliche Prädominanz. Insgesamt ist bei Kindern <5 Jahren die Geschlechtsverteilung ausgeglichen, bei älteren Kindern überwiegt bei malignen Keimzelltumoren das weibliche Geschlecht (1:0,63) (Bächli et al. 2018). Teratome treten meist bei Patienten unter zehn Jahren auf. Embryonalzellkarzinome und Dottersacktumoren hingegen finden sich am häufigsten in der Gruppe der 14- bis 17-Jährigen. Mischtumoren mit Anteilen eines Dottersacktumors; Chorionkarzinoms und Teratoms sind ebenso in diesem Alter häufig (Khatua et al. 2010).

Die Inzidenz variiert global: Im Vergleich zu Europa und Nordamerika sind höhere Inzidenzen in Asien zu finden, was auf einen genetischen Faktor hindeutet (Lo et al. 2020; Pietsch 2018). Bei Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten mit intrakraniellen Keimzelltumoren, die teilweise außerhalb der kideronkologischen Therapieoptimierungsstudien behandelt werden, ist von einer Registrierungslücke in das Deutsche Kinderkrebsregister auszugehen, so dass wahrscheinlich von einer insgesamt höheren Inzidenz bei den intrakraniellen Keimzelltumoren auch hierzulande auszugehen ist.

Maligne intrakranielle Keimzelltumore treten meist erst im Schulkind-.bzw. Jugendlichen Alter auf. Es besteht eine männliche Prädominanz. Im Vergleich zu Europa und

Nordamerika sind höhere Inzidenzen in Asien zu finden, was auf einen genetischen Faktor hindeutet.

2. Klassifikation

Die histologische Einteilung der intrakraniellen Keimzelltumoren wird entsprechend der WHO-Klassifikation nach Kleihues vorgenommen und in der Fassung von 2016 so beibehalten (Glenn und Barkovich 1996; Diez et al. 1999; Louis et al. 2021).

In absteigender Malignität sind Keimzelltumoren zu unterteilen in: 1. Chorionkarzinom, 2. embryonales Karzinom, 3. Dottersacktumor, 4. Germinom, 5. Teratom (immatur und matur). Teratome, die nach pathologischen Kriterien benignen Tumoren entsprechen, werden von den malignen Keimzelltumoren unterschieden. Bei Jugendlichen und Erwachsenen werden klinisch die Germinome gegenüber den Nichtgerminomen (Synonym: sezernierende Keimzelltumoren) abgegrenzt. Die früher übliche Bezeichnung des malignen Teratoms bzw. Teratokarzinoms wurde verlassen und von der histopathologisch orientierten WHO-Klassifikation abgelöst. Dieses Vorgehen erscheint bei den im Kindesalter häufigen gemischten Keimzelltumoren (30% aller Keimzelltumoren enthalten mehr als eine der vorgenannten histologischen Entitäten) sinnvoll, da die histologisch erkennbaren einzelnen Subentitäten explizit angesprochen und nach dem Hinweis „Keimzelltumor mit mehr als einer histologischen Komponente“ geordnet werden.

Tabelle 1: Klassifikation gemäß WHO, ICD 10 Code und ICD-0-3-M Code:

Germinom	C71.9	M9064/3
Embryonalzellkarzinom	C71.9	M9070/3
Dottersacktumor	C71.9	M9071/3
Chorionkarzinom	C71.9	M9100/3
Teratom	D33.9	M9080/1
Matur		M9080/0
Immatur		M9080/3
Teratom mit maligner Transformation	C71.9	M9084/3
Gemischter Keimzelltumor	C71.9	M9085/3

Internationaler Konsens besteht bezüglich der Stadieneinteilung bei ZNS-Keimzelltumoren. Die Ausbreitung wird dabei als „mikroskopisch“ definiert, wenn Tumorzellen im Liquor vorhanden

sind, oder als „makroskopisch“, wenn in der Bildgebung (kranial/spinal) Tumorabsiedlungen diagnostiziert werden (Bamberg et al. 1999). Ungefähr 15% der Patienten mit Germinom und 20% der Patienten mit Non-Germinomen weisen bei Diagnose eine Metastasierung auf. Tumoren, die parallel in der Pinealisregion und in der Hypophysen-/Suprasellarregion auftreten (etwa 20% der Patienten), werden als bifokal bezeichnet und wie nicht-metastatische Erkrankungen behandelt. Da eine niedrige Sekretion von Tumormarkern auch bei Germinomen (HCG, β -HCG) vorkommt und auch Alpha1-Fetoprotein (AFP) in Teratomen gering erhöht sein kann, wurde festgelegt, dass zur klinischen Diagnosestellung eines sezernierenden Keimzelltumors eine Erhöhung der Tumormarker mit einem $\text{AFP} \geq 25\text{ng/ml}$ und einem $\beta\text{-HCG} \geq 50\text{IU/L}$ (im Serum und/oder im Liquor) bei typischer Bildgebung ausreichend ist. (Buchfelder et al. 1989).

Die histologische Einteilung der intrakraniellen Keimzelltumoren wird entsprechend der WHO-Klassifikation nach Kleihues vorgenommen und in der Fassung von 2016 so beibehalten. Internationaler Konsens besteht bezüglich der Stadieneinteilung bei ZNS-Keimzelltumoren. Die Ausbreitung wird dabei als „mikroskopisch“ definiert, wenn Tumorzellen im Liquor vorhanden sind, oder als „makroskopisch“, wenn in der Bildgebung (kranial/spinal) Tumorabsiedlungen diagnostiziert werden. Tumoren, die parallel in der Pinealisregion und in der Hypophysen-/Suprasellarregion auftreten, werden als bifokal bezeichnet und wie nicht-metastatische Erkrankungen behandelt.

3. Leitsymptome

Hauptsymptom ist bei vielen Patienten der erhöhte intrakranielle Druck (vor allem bei Pinealistumoren), daraus resultierend Kopfschmerz, Erbrechen, Bewusstseinseintrübung und Papillenödeme. Als weiteres Symptom gilt die verringerte Vasopressin (ADH)-Produktion (Diez et al. 1999). Ein Drittel der Patienten hat jedoch als einziges Symptom endokrinologische Ausfälle. Hier ist der Diabetes insipidus (DI) (Aida et al. 1993; Göbel et al. 1998) am häufigsten. Als klassische Triade sind zusätzlich zum DI eine hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion und Sehstörungen wie Doppelbilder, bitemporale Hemianopsie und Gesichtsfeldausfälle zu nennen, so dass häufig die Patienten primär beim Augenarzt und oder Endokrinologen vorgestellt werden (Afzal et al. 2010). Zu zusätzlichen, kritischen Symptomen zählen

Pupillenexkavation, Abduzensparese, Cushing's Triade (Hypertension, Bradykardie und unregelmäßige, insuffiziente Atmung) (Diez et al. 1999).

Die Diagnose der intrakranialen Keimzelltumoren basiert auf: klinischen Symptomen, der Messung von Tumormarkern (AFP und β -HCG) in Serum und Liquor, der Bildgebung von Endokranium und spinaler Achse, der Liquorzytologie und der Histologie. Es ist dabei zu bedenken, dass negative Tumormarker im Serum, eine Erhöhung der gleichen Marker im Liquor nicht ausschließt, sodass immer eine Messung der Marker in Serum und Liquor notwendig ist. (siehe Leitlinie Diagnostik der Hirntumoren (AWMF 025/0221))

Zur Diagnosestellung des Germinoms wird standardgemäß (bei nicht wegweisenden AFP- und β -HCG- Markern) eine Biopsie herangezogen. Darauf kann verzichtet werden, sobald neben einem Diabetes insipidus mit negativen Tumormarkern die typische Bildgebung einer bifokalen (pinealen und suprasellären) Läsion vorliegt (Calaminus et al. 2017; Kanamori et al. 2021). Eine Biopsie ist indiziert, wenn beide Tumormarker negativ in Serum und Liquor sind, um insbesondere Germinome von Fällen eines embryonalen Karzinoms (EC) zu unterscheiden, da die Behandlungsschemata für diese zwei malignen Subtypen abweichen (Calaminus et al. 2017). Alle diese Aspekte bedürfen einer Überprüfung und einer multidisziplinären Bewertung vor einer Therapieeinleitung (einschließlich einer chirurgischen Therapie) (Afzal et al. 2010; Buckner et al. 1999). Im Rahmen von Studien (z.B. SIOP CNS GCT II) und Registern sind für die initiale histopathologische, neuroradiologische und Liquordiagnostik Referenzeinrichtungen zur Qualitätssicherung verfügbar (Murray et al. 2016).

Leitsymptome sind von der Tumoralage abhängig. Bei suprasellärem Sitz sind primäre endokrinologische Ausfälle und ein Diabetes insipidus oft erste Symptome, im weiteren Verlauf können auch Sehstörungen hinzukommen. Bei Sitz in der Pinealis Region entsteht wegen der Tumoralage häufig ein Hirndruck auch hier können Sehstörungen auftreten.

3.1 MicroRNA

Unabhängig vom Alter sowie vom Manifestationsort oder histologischem Subtyp weisen pädiatrische wie adulte Keimzelltumoren eine erhöhte Expression von microRNAs (miR) des 371~373- und 302/367-Clusters auf (Palmer et al. 2010; Murray et al. 2011; Murray et al. 2015). Dabei handelt es sich um ca. 20 Nukleotide umfassende, nicht für Protein kodierende RNA-

Fragmente, die in Keimzelltumoren vermehrt gebildet und im Serum von Patienten mit Hodentumoren nachweisbar sind. Sie lassen die Diagnose eines malignen Keimzelltumors des Hodens mit einer hohen Sensitivität (85-98%) und Spezifität (94-99%) zu (Gillis et al. 2013; Syring et al. 2015; Dieckmann et al. 2019). Auch korreliert eine sehr starke Expression der miR-371, miR-373 und miR-367 bei Diagnosestellung mit dem Auftreten von refraktären oder rezidivierenden Keimzelltumoren des Hodens (Rosas Plaza et al. 2019). Im Verlauf der Therapie konnte für erwachsene Patienten mit einem nicht-seminomatösen Keimzelltumor des Hodens gezeigt werden, dass die miRNA-Expression unter Chemotherapie abfällt und bei bereits normalisierten konventionellen Tumormarkern nach Abschluss der primären Chemotherapie eine erhöhte Expression von miR-371, miR-373 und miR-367 vitales Resttumorgewebe anzeigt (Leão et al. 2018). Auch bei Patienten mit intrakraniellen Keimzelltumoren konnte gezeigt werden, dass microRNAs des 371~373- und 302/367-Clusters im Serum und/oder Liquor überexprimiert sind und so der Diagnose auch der intrakraniellen Keimzelltumoren dienen können (Murray et al. 2016).

Maligne Keimzelltumore weisen unabhängig vom Alter, Lokalisation oder histologischem Subtyp eine erhöhte Expression von microRNAs (miR) des 371~373- und 302/367-Clusters auf. Inwieweit diese Biomarker für die Diagnose, die Bewertung des Ansprechens bzw zur Erkennung eines Rezidivs herangezogen werden können wird aktuell evaluiert.

3.2 Neuroradiologische Diagnostik

Die Neuroradiologische Diagnostik folgt der SIOP-E-Imaging Guideline mit zusätzlichen Dünnschichtsequenzen der Tumorregion (Avula et al. 2021). Diese sollten mit einer Schichtdicke $\leq 3\text{mm}$ in T1-Wichtung in sagittaler Schnittführung nativ und nach intravenöser Gabe eines Gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (i.v. KM-Gabe) angefertigt werden und durch coronare $\leq 3\text{mm}$ dicke T1 gewichtete Tomogramme nach i.v. KM-Gabe eventuell auch dünne diffusionsgewichtete Tomogramme ergänzt werden. Genauere Angaben sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 im Anhang zu finden.

4. Therapie

4.1 Grundsätze

Entsprechend der verschiedenen histologischen Gruppen können Germinome, Non-Germinome und Teratome unterschieden werden. Die Therapie richtet sich immer nach der Einzelkomponente mit der höchsten Malignität. In seltenen Fällen können Keimzelltumoren (Teratom) maligne Transformationen (z.B. Neuroblastom, Nephroblastom) enthalten. In diesen seltenen Fällen wird nach den zutreffenden Protokollen behandelt.

Während Germinome sehr strahlensensibel sind, werden Non-Germinome grundsätzlich mit einer Kombinationsbehandlung aus Chemotherapie und Bestrahlung therapiert, wobei die notwendige Behandlung intensiver als bei den reinen Germinomen ausfällt. Teratome sind nur in Ausnahmen chemotherapiesensibel und nur weniger strahlensensibel, so dass zur lokalen Kontrolle der neurochirurgischen Tumorresektion ein hoher Stellenwert zukommt. Grundsätzlich soll eine Strahlentherapie erst bei Kindern >3 Jahren angewendet werden, um Langzeitschäden zu vermindern. Gleichzeitig wird bei Älteren die Chemotherapie mit dem Ziel eingesetzt, Strahlendosen und -felder zu verringern (Calaminus et al. 2017).

4.2 Germinome

Germinome sind gleichermaßen sensibel gegenüber einer Chemotherapie und einer Bestrahlung. Über 90% der Germinome können durch eine kraniospinale Bestrahlung (24 Gy plus 16 Gy Tumor-Boost) erfolgreich behandelt werden (Alapetite et al. 2010). Alternativ wurde ein multimodaler Therapieansatz mit platinhaltiger neoadjuvanter Chemotherapie und ventrikulärer Bestrahlung (24 Gy) (in 15 Bestrahlungsfractionen) (Garrè et al. 1996) mit oder ohne Boost entsprechend dem in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) geführten SIOP CNS GCT II Protokoll geprüft, da eine rein fokale Bestrahlung nach Chemotherapie zu Rückfällen im Ventrikelsystem führte (Acharya et al. 2015). Die Reduktion der Strahlendosis zeigte hervorragende 5Jahres EFS sowie 5Jahres PFS Raten von 0.94 ± 0.02 und 0.97 ± 0.02 (Calaminus et al. 2013). Aufgrund hoher Rezidivraten nach alleiniger Chemotherapie sollte diese nicht als einzige Primärbehandlung des intrakraniellen Germinoms eingesetzt werden (da Silva et al. 2010). Zur Kontrolle bei subklinischem Verlauf ist eine ventrikuläre Strahlentherapie nach Chemotherapie eine sichere Behandlung (Khatua et al. 2010; Kaatsch P, Grabow D, Spix C 2019). Bei disseminierten Germinomen gilt weiterhin die kraniospinale Bestrahlung, gefolgt von einem Boost der Tumorlokalisation, als Standardtherapie (Bamberg et al. 1999; Jensen et al. 2010). Laut Studienlage liefert Chemotherapie keinen zusätzlichen Nutzen (Calaminus et al. 2013). Insgesamt liegt die Langzeitprognose der intrakraniellen Germinome bei etwa 90% ereignisfreiem Überleben (Alapetite et al. 2010).

4.3 Maligne Non-Germinome

Bei den non-germinomatösen Keimzelltumoren besteht die Therapie aus Cisplatin- basierter Chemotherapie. Wenn notwendig, gefolgt von der verzögerten Tumorresektion und einer hochdosierten Tumorbettbestrahlung, bzw. einer kraniospinalen Bestrahlung bei metastatischer Erkrankung. Die Daten der europäischen Vorläuferstudie haben gezeigt, dass klinische Risikogruppen mit AFP-Wert <1000 ng/ml und ein Alter >6 Jahren mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind. Deshalb wurde für in der Anschlussstudie SIOP CNS GCT II für diese Patienten initial eine intensivierte Chemotherapie bei gleicher Strahlentherapie empfohlen. Dies konnte die Langzeitprognosen deutlich verbessern: es fand sich ein 5-Jahres-EFS und -OS von 72% bzw. 82% bei Standard-Risikopatienten, und von 68 % bzw. 75 % bei Hochrisikopatienten (Calaminus et al. 2017). Bei lokalisierter Erkrankung wird eine fokale Bestrahlung mit 54 Gy angeschlossen. Bei metastatischen Tumoren wird eine kraniospinale Bestrahlung mit 30 Gy durchgeführt und der Primärherd sowie die metastatischen Absiedlungen auf 54 Gy aufgesättigt (Bächli et al. 2018). Bei einem Residualbefund wird nach Ende der Chemotherapie eine Tumorresektion empfohlen. Etwa 70% der Patienten erreichen eine langfristige komplette Remission (Calaminus et al. 2017).

4.4 Teratome

Teratome des Zentralnervensystems werden meist bei Neugeborenen oder Säuglingen diagnostiziert. Eine komplette Entfernung ist häufig der wichtigste therapeutische Schritt. Bei unreifen (immaturen) Teratomen konnte bei einigen Patienten auch ein Ansprechen auf Chemotherapie beschrieben werden (Calaminus et al. 1994). Die Bedeutung einer zusätzlichen Radiotherapie ist bisher noch nicht systematisch evaluiert, zeigt aber entsprechend veröffentlichter Daten aus Einzelbeobachtungen, einen positiven Effekt. Inkomplett resezierte Teratome haben ein 10%-iges Rückfallrisiko bei maturem Teratom und ein 20%-iges Rückfallrisiko bei immaturem Teratom, unabhängig davon, ob eine adjuvante Chemotherapie erfolgte oder nicht (Calaminus et al. 2013; Calaminus et al. 2017). Die Behandlungsergebnisse sind für die sehr seltenen reinen Teratome im Vergleich zu den Germinomen und sezernierenden Keimzelltumoren ungünstiger (EFS ca 50%).

Maligne Non-Germinome können unter Chemotherapie in mature Teratome differenzieren und bei gleichzeitiger Normalisierung der Tumormarker wachsen. Diese Situation wird als „Growing Teratoma Syndrom“ bezeichnet (Michaël et al. 2020; Tsuyuguchi et al. 2020).

Die Therapie der intrakraniellen Keimzelltumoren richtet sich immer nach der Einzelkomponente mit der höchsten Malignität. Germinome sind gleichermaßen sensibel gegenüber einer Chemotherapie und einer Bestrahlung. Bei den non-germinomatösen Keimzelltumoren besteht die Therapie aus Cisplatin- basierter Chemotherapie. Wenn notwendig, gefolgt von der verzögerten Tumorresektion und einer hochdosierten Tumorbettbestrahlung, bzw. einer kraniospinalen Bestrahlung bei metastatischer Erkrankung. Teratome des Zentralnervensystems werden meist bei Neugeborenen oder Säuglingen diagnostiziert. Eine komplette Entfernung ist häufig der wichtigste therapeutische Schritt. Die Empfehlungen zur Therapie der Keimzelltumore erfolgt aktuell analog den Empfehlungen des SIOP CNS GCT II Protokolls, das im August 2020 geschlossen wurde.

5. Risikofaktoren und Prognose

Als Risikofaktoren hat sich bei den malignen Non-Germinomen ein AFP ≥ 1000 ng/ml (Serum/Liquor) bei Diagnose und ein Resttumor nach Ende der Chemotherapie herauskristallisiert. Patienten mit einem initialen AFP ≥ 1000 ng/ml erhalten deshalb eine frühe Therapieintensivierung. HCG-Spiegel bei Primärdiagnose waren jedoch nicht mit einem erhöhten Rückfallrisiko assoziiert (Calaminus et al. 2017). Basierend auf jüngeren Ergebnissen, die Hälfte der Kinder mit Resttumoren erleiden einen Rückfall, wird die chirurgische Resektion aller residualer Tumoren nach Abschluss der Chemotherapie empfohlen, um die Chance auf eine lokale Tumorkontrolle zu maximieren. (Calaminus et al. 2017).

Germinome haben die Tendenz subependymal zu wachsen, deshalb können sie sich innerhalb des Ventrikelraums ausbreiten, ohne dass sich dies in der Diagnostik entsprechend nachweisen lässt (Liquordiagnostik und Bildgebung). Deshalb ist die Einbeziehung der Ventrikel in die Bestrahlung von großer Bedeutung. Auch hat sich bei Germinomen gezeigt, dass eine inkomplette Diagnostik ohne Messung der Tumormarker in Serum und Liquor und/oder eine fehlende Liquorzytologie das Risiko für einen Rückfall deutlich erhöht. Residualer Tumor nach Ende der Bestrahlung bedarf bei Germinomen keiner raschen chirurgischen Entfernung. Die

Hälfte der residualen Tumoren bildet sich im Verlauf zurück. Nur bei Nichtansprechen des Tumors auf die Chemotherapie ist eine chirurgische Entfernung zu erwägen, da es sich dann mit großer Wahrscheinlichkeit um Teratomgewebe handelt, welches dann auch einer höher dosierten Bestrahlungsbehandlung bedarf. Im Gegensatz dazu sollte bei sezernierenden Keimzelltumoren, bei denen nach Therapieende ein makroskopischer Resttumor besteht, eine maximale, sichere Tumorentfernung angestrebt werden. Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung und inadäquatem Staging (fehlender initialer Liquordiagnostik) sollte sowohl bei Non-Germinomen als auch Germinomen die Notwendigkeit einer ergänzenden kraniospinalen Bestrahlung diskutiert werden.

Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass Studienprotokolle zu einer Verbesserung der Langzeitprognose bei Germinomen und Nicht-Germinomen beitragen konnten. Acharya et al. (2015) berichten über eine Überlebenszeit von PatientenInnen nach 20 Jahren von 84,1% und nach 30 Jahren von 61,9%. Ein 5-Jahres-PFS von 72 % bzw. 68% für lokalisierte bzw. metastasierte Erkrankungen spiegelt diesen Erfolg wieder. Die Ergebnisse dieser großen multinationalen Studie waren vergleichbar zu früheren, begrenzteren Berichten über eine kombinierte Behandlung bestehend aus Chemotherapie und Bestrahlung (Calaminus et al. 2017; Acharya et al. 2015).

Prognostisch bedeutsam sind bei den malignen Non-Germinomen ein AFP \geq 1000 ng/ml (Serum/Liquor) bei Diagnose und ein Resttumor nach Ende der Chemotherapie. Germinome wachsen subependymal und können sich im Ventrikelraum ausbreiten, ohne dass sich dies in der Diagnostik entsprechend nachweisen lässt (Liquordiagnostik und Bildgebung). Deshalb ist die Einbeziehung der Ventrikel in die Bestrahlung sehr wichtig.

6. Rezidivtherapie

Etwa 15% der Patienten mit Germinomen und 30% der Patienten mit malignen Non-Germinomen entwickeln einen Rückfall. Deshalb ist eine engmaschige Nachsorge mit zunächst dreimonatlicher Bildgebung (MRT) der primären Tumorlokalisation und Bestimmung der Tumormarker unbedingt erforderlich. Zur Diagnose des Rezidivs sind die gleichen Untersuchungen wie bei der Erstdiagnose notwendig. Bei der Erkennung und Bewertung von Rezidiven werden zukünftig auch neue Biomarker (miRNA) eine Rolle spielen (Murray et al. 2016).

Meist sprechen Rezidivtumoren auf eine erneute Chemotherapie gut an. Bei komplettem oder partiellem klinischen Ansprechen ist eine Hochdosischemotherapie (HDC) als Konsolidierung zu erwägen. Randomisierte Studien hierzu liegen nicht vor. Ebenso ist eine zusätzliche Bestrahlung, angepasst an die bereits erfolgte Radiotherapie in der Primärbehandlung, ein wichtiger Baustein der Rezidivtherapie. Die Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Remission beträgt unter diesen Bedingungen etwa 20%. Eine Rezidivtherapie sollte standardisiert und kontrolliert, wenn möglich im Rahmen von multizentrischen Therapiestudien, durchgeführt werden.

Murray et al. (2017) untersuchten eine Kohorte von Patienten mit rezidivierenden intrakraniellen Keimzelltumors, die eine Erstlinienbehandlung einschließlich einer Strahlentherapie als Standardbehandlung erhielten. Patienten mit der Erstdiagnose eines intrakraniellen Keimzelltumors, die einen Rückfall erlitten, wurden mit SDC konventioneller Chemotherapie und erneuter Bestrahlung sowie HDC mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation mit und ohne erneuter Bestrahlung behandelt. Bei Patienten, die nach einer ursprünglichen Diagnose eines intrakraniellen non-germinomatösen Keimzelltumors einen Rückfall erlitten, überlebten im Rezidiv nur Patienten mit isoliert erhöhten HCG-Werten wenn sie eine HDC mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation AuSCR erhielten. Neben der Thiotepa-basierten HDC Therapie, sollte im Rezidiv die Option der Resektion residueller Tumorkläsionen und die Re-Bestrahlung zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle reevaluiert und ggf. angewendet werden.

Rezidivtumore sprechen auf eine erneute Chemotherapie gut an. Neben der initialen Rezidivchemo Therapie und eine Thiotepa-basierten HDC Therapie als Konsolidierung, sollte im Rezidiv die Option der Resektion residueller Tumorkläsionen und die Re-Bestrahlung zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle reevaluiert und ggf. angewendet werden. Mit einem solchen kombinierten Vorgehen beträgt die Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Remission etwa 20%

7. Therapieschema in Deutschland

Die Behandlung in Deutschland wird aktuell analog des Protokolls der inzwischen geschlossenen und in Auswertung befindlichen Protokoll SIOP CNS GCT II Studie der GPOH, sowie der

internationalen Fachgesellschaft Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) empfohlen.

8. Verlaufsdiagnostik

Während der Therapie empfiehlt sich zur Verlaufsdiagnostik vor und nach jedem Chemotherapieblock die Messung der Nierenfunktionsparameter zur Erkennung einer Nierenfunktionsstörung und die Untersuchungen der Hörfunktion zum Ausschluss einer therapieassoziierten Innenohrschwerhörigkeit.

Die Messung des Tumormarkers AFP und/oder β -HCG bei initialer Erhöhung im Serum/Liquor ist effizient zur Beurteilung des Therapieansprechens und der frühen Erkennung eines Rezidivs. Die zusätzliche bildgebende Diagnostik richtet sich nach den primär erhobenen Befunden und kann mitunter bei gemischten Keimzelltumoren für den Teratomanteil ein diskordantes Tumorverhalten aufzeigen.

Die Behandlung eines Diabetes insipidus bei Patienten mit intrakraniellm Keimzelltumor, die mit einer auf Platin und/oder Ifosfamid-basierenden Chemotherapie behandelt werden, erfordert eine Überwachung der Elektrolyte und Flüssigkeiten während der Chemotherapie und eine Hyperhydratation durch ein erfahrenes Behandlungsteam (Afzal et al. 2010).

Im Verlauf werden MRT-Untersuchungen zur Diagnose des Erkrankungsansprechens eingesetzt. Ebenso erfolgt die Überwachung der Organfunktionen (Niere, Herz, Gehör, Endokrinologie) im Rahmen der verabreichten Zytostatika Therapie und Strahlentherapie. Ebenso ist die Messung der Tumormarker AFP und HCG bei initialer Erhöhung bei Beginn und nach Ende des applizierten Chemotherapieekurses und im Nachsorgeverlauf sinnvoll.

9. Nachsorge

Die Tumornachsorge beinhaltet die Tumormarker (Hier Bestimmung im Serum) sowie 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 des Serum-und Urin- Phosphats, der Hörfunktion (Platin) sowie der Sehfunktion (suprasellärer Tumorsitz). Die Nachsorgekontrollen werden zunächst dreimonatlich empfohlen (MRT, Tumormarker, klinischer Status). Bei unauffälligem Befund innerhalb der ersten 24 Monate ist danach eine schrittweise Verlängerung der Intervalle auf 4 - 6 Monate angezeigt, da etwa 90% der Rückfälle in den ersten 2 Jahren auftreten. Ab dem 4. Jahr können die Nachsorgen jährlich erfolgen. Die Kontrolle endokrinologischer Parameter (z.B, Schilddrüsenfunktion, Cortisol, Wachstum, Pubertät) sollten altersadaptiert erfolgen.

S. Leitlinie AWMF 025/003¹ Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen und Nachsorgepläne für einzelne Therapieoptimierungsstudien auf der Website www.kinderkrebsinfo.de²

10. Risiken der Zweittumorentstehung

5-Jahres-Überlebende der Germinomgruppe wiesen in Studien ein 59-fach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall auf. Nach 25 Jahren war die kummulative Inzidenz für eine sekundäre maligne Erkrankung bei etwa 6% und betraf die Entwicklung von anderen Hirntumoren, Leukämien und Sarkomen. (Acharya et al. 2015).

Siehe dazu Ausführungen in den Leitlinien zur extrakranialen Keimzelltumoren AWMF Register Nr 025/010

11. Zukünftige Entwicklungen

In Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung ist es notwendig, Kinder und Jugendliche mit Keimzelltumoren des ZNS national und international im Rahmen eines einheitlichen Protokolls prospektiv zu erfassen, zu diagnostizieren und zu behandeln. Innerhalb des SIOP CNS GCT II Protokolls stand die weitere Risikoadaptierung der Therapie im Vordergrund. So erhielten Patienten mit einem initialem AFP ≥ 1000 ng/ml eine frühe Therapieintensivierung mit Stammzellsupport. Hier ist die Betreuung in einem entsprechend ausgerichtetem Zentrum oder Behandlungsverbund unbedingt erforderlich. Die Entfernung residualer Tumoren nach chemotherapeutischer Behandlung von malignen Non-Germinomen stellt häufig eine operativ

¹ <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-003.html>

² http://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e1738/e1756/index_ger.html.

schwierige Situation dar, die zwischen Kinderonkologen, Radiologen und Neurochirurgen unter Abwägung der Risiken diskutiert werden sollte. Eine standardisierte Erfassung der Teratome und der durchgeführten Therapie ist von großer Bedeutung für die Erstellung von Therapierichtlinien für diese Tumorentität.

Schlüsselwörter: intrakranial, Keimzelltumore, Biomarker, risikoadaptierte Chemotherapie, Bestrahlung

Danksagung:

Wir danken Frau Carmen Teske und Frau Romy Streppel für ihre wertvolle redaktionelle Unterstützung bei der Überarbeitung der Leitlinie.

12. Anhang.

12.1 Tabelle 2: MRT-Sequenzen bei kranieller Tumor-Manifestation

Kopf	Sequenz	Technik	Parameter	Schnittführung
1.5T				
Essentiell	T1w	2D SE (TSE/ FSE)	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial (entlang AC-PC-Linie)
	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial
	T2 FLAIR	2D TSE/ FSE	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial
	DWI mit ADC	2D EPI, b = 0 und 1000 mit ADC-Karte	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial
	T1w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal (über den Tumor)
	T1w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	coronar (über den Tumor)
	T1w KM	2D SE (TSE/ FSE)	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial, coronal und/ oder sagittal (90° zum axialen Bild)
3T				
Essentiell	T1w	3D GE	≤ 1mm SD keine Distanz, isotrop	axial oder sagittal
		oder 2D GE/ FFE	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial
	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial
	T2 FLAIR	2D TSE/ FSE	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial
	DWI mit ADC	2D EPI, b = 0 und 1000 mit ADC-Karte	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial (entlang AC-PC-Linie)
	T1w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal (über den Tumor)
	T1w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	coronar (über den Tumor)
	T1w KM	3D GE	≤ 1mm SD keine Distanz, isotrop	axial oder sagittal
		oder 2D GE	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial, coronal und/ oder sagittal (90° zum axialen Bild)
1.5 und 3T				
Optional	T1w	3D GE (bei 1.5T)	abhängig von Fragestellung bzw.	axial oder sagittal
	SWI	3D GE		axial oder coronar
	DWI mit ADC	2D EPI, b = 0 und 1000 mit ADC-Karte	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal (über den Tumor)
	T2 FLAIR	3D GE	bei Anforderung Neurochirurgie oder Strahlentherapie	axial oder sagittal
	T2w hochaufgelöst	2D oder 3D CISS/ B FFE/ FIESTA		axial oder coronar oder sagittal
	T2w	2D TSE/ FSE		sagittal bei nicht/ nur partiell KM-anreichernder Läsion

Wirbelsäule	Sequenz	Technik	Parameter	Schnittführung
1.5 und 3T				
Essentiell	T1w KM	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal, vollständiger spinaler Liquorraum
ggf.	T1w KM	2D TSE/ FSE	4mm SD, ohne Distanz	axial, auffällige und unklare Höhen
		oder 3D VIBE	2mm SD Rekonstruktion	axial, auffällige und unklare Höhen
Optional	T2w hochaufgelöst	2D oder 3D CISS/ B FFE/ FIESTA	≤ 1mm SD keine Distanz, isotrop	sagittal oder axial
	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial
	DWI mit ADC	2D EPI, b = 0 und 1000 mit ADC-Karte	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial
	T1w KM mit Fettsättigung		≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial

12.2 Tabelle 3: MRT-Sequenzen bei spinaler Tumor-Manifestation

Wirbelsäule	Sequenz	Technik	Parameter	Schnittführung
1.5 und 3T				
Essentiell	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal, vollständiger spinaler Liquorraum
	T1w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal, vollständiger spinaler Liquorraum
	T1w KM	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal, vollständiger spinaler Liquorraum
	T1w KM	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial, auffällige und unklare Höhen
		oder 3D VIBE	2mm SD Rekonstruktion	axial, auffällige und unklare Höhen
ggf.	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial, auffällige und unklare Höhen
Optional	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial
	T2w hochaufgelöst	2D oder 3D CISS/ B FFE/ FIESTA	≤ 1mm SD keine Distanz, isotrop	sagittal oder axial
	DWI mit ADC	2D EPI, b = 0 und 1000 mit ADC-Karte	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial
	T1w KM mit Fettsättigung		≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial

Legende:

GE: Gradientenecho

SE: Spinecho

TSE/ FFE: Turbo-/ Fast-Spinecho

SD: Schichtdicke

AC: anteriore Commissur

PC: postteriore Commissur

DWI: Diffusion weighted Imaging

ADC-map: Acquired Diffusion Coefficient

VIBE: radial volumetric interpolated breath-hold examination