



AWMF-Register Nr.	025/010	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Extrakranielle Keimzelltumoren

M. Heimbrodt, G. Seitz, S. Schönberger, G. Calaminus

1 Allgemeine Informationen

Extrakranielle Keimzelltumoren entstehen in den Gonaden (Hoden/Eierstock) oder an einer extragonadalen mittelliniennahen Lokalisation (z.B. Mediastinum, Mesenterialwurzel, Vagina, Steissbein) und können sowohl Kinder (Typ I) als auch Jugendliche und junge Erwachsene (Typ II) betreffen. Keimzelltumoren umfassen unterschiedliche histologische Subtypen (im Folgenden ausschließlich auf Typ I und II bezogen), zu denen sowohl benigne (Teratome) als auch maligne (Dottersacktumor, Chorionkarzinom, Embryonales Karzinom, Seminom/Dysgerminom) Formen zählen. Ebenfalls kommen Mischformen aller genannten Subtypen vor. In Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung unterscheiden sich Keimzelltumoren hinsichtlich des Manifestationsortes, des histologischen Subtyps, des biologischen Profils und des Therapieansprechens. Die deutliche Verbesserung der Überlebensrate auf über 90% durch die Einführung platinbasierter Chemotherapieregime erlaubt es, in aktuellen klinischen Studien den Fokus auf eine Reduktion der Therapietoxizität sowie auf die Früherkennung von Rezidiven und Fällen, die nicht auf eine Standardtherapie ansprechen, zu richten.

1.1 Ätiologie

Untersuchungen zum genetischen Imprinting und zur Genexpression legen nahe, dass die Keimzelltumoren der Typen I und II der verschiedenen Altersgruppen und Lokalisationen auf die totipotenten, primordialen Keimzellen (Urkeimzellen) und nicht auf die Entartung eines reifen

Gameten zurückzuführen sind (Murray et al., 2015). Dieses Konzept wurde bereits 1965 von Teilum skizziert. Die Keimzellen sind in der frühen Embryogenese zwischenzeitlich extrakorporal am Boden der Allantois-Membran nachzuweisen, von wo sie entlang sympathischer Nervenfasern in den Organismus einwandern, um die Gonadenanlage zu erreichen. Eine Störung der Migration der Urkeimzelle durch genetische, epigenetische oder umweltbedingte Faktoren erklärt das Auftreten extragonadaler Keimzelltumoren in der Mittellinie des Körpers (suprasellar/pineal im Gehirn, anteriores Mediastinum, Retroperitoneum, Steißbein) (Pierce et al., 2018). Während der Migration ist eine starke Proliferation der Urkeimzellen zu beobachten. Auf molekularer Ebene ist sowohl für die physiologische Entwicklung und Migration der Urkeimzelle als auch für die Onkogenese der KIT-Signalweg als bedeutsame Signaltransduktionsachse identifiziert worden, da er (aktiviert durch den Liganden SCF („stem cell factor“)) nicht nur einen verstärkten Proliferationsreiz vermittelt, sondern auch wiederum Signalwege initiiert, die das Überleben der Zelle sowie die chemotaxische Migration sicherstellen. Vor der Differenzierung zu Spermatozyten oder Oozyten durchläuft die Urkeimzelle eine genomweite DNA-Demethylierung und erfährt weitere Veränderungen in der epigenetischen Landschaft, wie zum Beispiel an Histonmodifikationen. Nach der Differenzierung in Spermatozyten oder Oozyten muss das Pluripotenzprogramm in den Keimzellen stillgelegt werden, damit die nun unipotente Keimzelle im weiteren Verlauf ausschließlich reife Spermien oder Oogonien produzieren kann. Die oben genannten Faktoren bergen ein pro-onkogenes Potential und führen zu einer erhöhten Vulnerabilität der Keimzellen (Pierce et al., 2018). Insgesamt entstehen Keimzelltumoren vermutlich aufgrund entwicklungsbiologischer und epigenetischer Fehlentwicklungen und sind nicht als Tumorentitäten zu verstehen, die auf dezidierte somatische Mutationen zurückzuführen sind (Lobo et al., 2019).

Keimzelltumoren der Typen I und II der verschiedenen Altersgruppen und Lokalisationen sind auf die totipotenten, primordialen Keimzellen (Urkeimzellen) und nicht auf die Entartung eines reifen Gameten zurückzuführen. Sie entstehen vermutlich aufgrund entwicklungsbiologischer und epigenetischer Fehlentwicklungen und sind nicht als Tumorentitäten zu verstehen, die auf dezidierte somatische Mutationen zurückzuführen sind.

1.2 Histologie und molekulare Pathologie

Keimzelltumoren umfassen trotz ihrer gemeinsamen Ätiologie verschiedene histologische

Phänotypen, die auf unterschiedliche Differenzierungen der totipotenten primordialen Keimzelle zurückzuführen sind. Eine ausgeprägte somatische Differenzierung führt zu einem reifen Teratom, das Derivate aller drei Keimblätter (Ektoderm, Mesoderm und Endoderm) aufweisen kann. Im histologischen Resektat eines reifen Teratoms sind so oft bereits makroskopisch Haare oder Knochen zu sehen. Unreife Teratome sind weniger somatisch differenziert und weisen zusätzlich neurotubuläre Strukturen auf, deren prozentualen Anteil an der gesamten Tumorfäche nach der Klassifikation von Gonzales-Crussi das Ausmaß der Unreife bestimmt (G0-G3, vgl. Tabelle 1) (Gonzalez-Crussi, 1982).

Ein embryonales Karzinom (bei Typ II) entspricht dem malignen Gegenstück einer frühen embryonalen und pluripotenten Stammzelle. Daneben stehen Keimzelltumoren mit einer extraembryonalen Differenzierung. Hierzu zählt der Dottersacktumor und das Chorionkarzinom, dessen Histologie an trophoblastäre Zellen erinnert. Embryonales Karzinom, Dottersacktumor und Chorionkarzinom werden als nicht-seminomatöse Keimzelltumoren zusammengefasst. Seminome zeigen einen latent pluripotenten Phänotyp. Hier ist terminologisch das Seminom des Hodens vom Dysgerminom des Ovars und dem Germinom an extragonadalen Manifestationsorten, vor allem dem zentralen Nervensystem, zu unterscheiden. Für die Manifestationen der seminomatösen und nicht-seminomatösen Keimzelltumoren in den Geschlechtsorganen sind Vorläuferläsionen bekannt, namentlich die “germ cell neoplasia in situ” (GCNIS) für den Hoden und das Gonadoblastom für das Ovar. Bei der histopathologischen Beurteilung der gonadalen Keimzelltumoren ist das anhängende nicht-tumoröse Gonadengewebe hierauf dezidiert zu untersuchen. GCNIS ähneln in Histologie, Epigenetik und Genexpression den primordialen Keimzellen und können anhand ihrer immunhistochemischen Positivität für zum Beispiel hPLAP und OCT3/4 erkannt werden. Interessanterweise ist für extragonadale Keimzelltumoren bisher keine Vorläuferläsion beschrieben worden. Bei ovariellen Tumoren sollten desweiteren Stranggonaden sowie ein Gonadoblastom im Rahmen einer Gonadendysgenese ausgeschlossen werden, da bei diesen Veränderungen das Risiko einer metachronen Zweiterkrankung im kontralateralen Ovar steigt. Histopathologisch sind ebenfalls andere seltenere gonadale Tumoren, wie die Keimstrang-Stromatumoren (juvenile Granulosazelltumoren, Leydig- und Sertolizelltumoren) abzugrenzen.

Neben der klassischen Histologie unterscheiden sich die verschiedenen Typ II Keimzelltumoren auch immunhistochemisch. Seminome zeigen immunhistochemisch eine Positivität für hPLAP, SOX17 und OCT3/4, embryonale Karzinome exprimieren CD30, SOX2 und ebenfalls OCT3/4 Dottersacktumoren beispielsweise Glypikan3, AFP und FOXA2 (Wruck et al., 2021). Als generelle Keimzelltumormarker dient SALL4 identifiziert worden. In der histopathologischen Diagnose

sollten alle enthaltenen Keimzelltumorkomponenten angegeben und möglichst auch semiquantitativ erfasst werden. Dieses Vorgehen hat sich bei den im Jugendalter häufig gemischten Keimzelltumoren (30% aller Keimzelltumoren enthalten mehr als eine der vorgenannten histologischen Komponenten) bewährt. Sie werden als „Keimzelltumor aus mehr als einem histologischen Typ“ klassifiziert. Das häufige Vorkommen von Mischformen der genannten Histologien spiegelt die oben ausgeführte komplexe Ätiologie wider.

Für die jeweiligen histologischen Subtypen ist in Abhängigkeit ihrer embryonalen oder extra-embryonalen Differenzierung zudem ein spezifisches Genexpressionsprofil beschrieben (Alagaratnam et al., 2011). Das Genexpressionsprofil unterscheidet sich wie auch die bereits angeführten zytogenetischen Merkmale innerhalb des gleichen histologischen Subtyps zwischen pädiatrischen und adulten Keimzelltumoren. So weist ein Dottersacktumor bei einem Kleinkind unter Umständen ein anderes Transkriptionsprofil als der Dottersacktumor eines Erwachsenen auf (Murray and Schönberger, 2014; Shaikh et al., 2016). Allerdings zeigen unabhängig vom Alter sowie vom Manifestationsort oder histologischem Subtyp pädiatrische wie adulte Keimzelltumoren eine erhöhte Expression von microRNAs (miR) des 371~373- und 302/367-Clusters auf (Murray et al., 2011; Murray et al., 2015; Palmer et al., 2010). 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 (Dieckmann et al., 2019; Gillis et al., 2013; Syring et al., 2015). Auch kann eine sehr starke Expression der miR-371, miR-373 und miR-367 bei Diagnosestellung Patienten mit refraktären oder rezidivierenden Keimzelltumoren des Hodens identifizieren (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 wenn die klinische Relevanz dieser Beobachtungen bei Keimzelltumoren des Kindes- und Jugendalters noch nicht abschließend untersucht ist, unterstreicht sie doch die Bedeutung der Molekularpathologie für etwaige zukünftige Therapiestratifizierungen oder die Früherkennung von Rückfällen. Inwieweit sich die miRNAs des 371~373- und 302/367-Clusters beispielsweise für die Diagnose eines Keimzelltumors im Kindes- und Jugendalter und eine Früherkennung eines Rückfalls eignen, wird im Rahmen der Ende 2019 initiierten MAKEI V-Studie (makei@ukbonn.de) zur Behandlung von bösartigen Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter untersucht.

Die histologischen Phänotypen der Keimzelltumoren sind auf die unterschiedlichen Differenzierungen der totipotenten primordialen Keimzelle zurückzuführen. Eine ausgeprägte somatische Differenzierung führt zu einem reifen Teratom. Unreife Teratome sind weniger somatisch differenziert. Ein embryonales Karzinom entspricht dem malignen Gegenstück einer frühen embryonalen und pluripotenten Stammzelle. Keimzelltumoren mit einer extraembryonalen Differenzierung sind der Dottersacktumor und das Chorionkarzinom. Seminome zeigen einen latent pluripotenten Phänotyp. Für die Manifestationen der seminomatösen und nicht-seminomatösen Keimzelltumoren sind im Ovar das Gonadoblastom und Hoden die „germ cell neoplasia in situ“ (GCNIS) als Vorläuferläsionen bekannt. Immunhistochemisch können sie durch Positivität für hPLAP und OCT3/4 erkannt werden. Seminome zeigen eine Positivität für hPLAP, SOX17 und OCT3/4, embryonale Karzinome exprimieren CD30, SOX2 und ebenfalls OCT3/4. Dottersacktumoren sind Glypikan3, AFP und FOXA2 positiv. Als genereller Keimzelltumormarker dient SALL4. Für die jeweiligen histologischen Subtypen ist in Abhängigkeit ihrer embryonalen oder extra-embryonalen Differenzierung ein spezifisches Genexpressionsprofil beschrieben. Sie weisen unabhängig vom Alter, Lokalisation oder histologischem Subtyp eine erhöhte Expression von microRNAs (miR) des 371~373- und 302/367-Clusters auf. Inwieweit dieser Biomarker für die Diagnose, die Bewertung des Ansprechens bzw zur Erkennung eines Rezidivs herangezogen werden können wird aktuell evaluiert.

1.3 Risikofaktoren für die Entstehung von Keimzelltumoren

Bei jugendlichen Patienten kann im Rahmen einer testikulären Dysgenese eine Beziehung zwischen einem Maldescensus testis und der Entstehung eines gonadalen Keimzelltumors bestehen (Völkl et al., 2006). Eine Assoziation mit dem Klinefelter-Syndrom ist für die mediastinalen malignen nicht-seminomatösen Keimzelltumoren bekannt (Völkl et al., 2006). 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) (Amarose et al., 1977). Ebenso wird bei Mädchen mit einem Turner-Syndrom eine vermehrte Entstehung von Keimzelltumoren beobachtet.

Weiterführende genetische Untersuchungen zeigen dann häufig die Anwesenheit von Y-chromosomalen Fragmenten auf (Mazzanti et al., 2005).

Während bilaterale und familiäre Keimzelltumoren bei Erwachsenen mit KIT-Mutationen assoziiert sein können, findet sich bei Kindern vor der Pubertät keine Häufung bilateraler oder familiärer Keimzelltumoren. Hinsichtlich hormoneller Einflüsse wird die maternale Östrogenexposition während der Schwangerschaft 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 (Shankar et al., 2006).

Risikofaktoren für die Entstehung von Keimzelltumoren sind syndromale Erkrankungen mit gonadalen Dysgenesien, wie z.B. das Turner Syndrom. Ebenso sind Assoziationen mit dem Klinefeltersyndrom, dem Swyer Syndrom und dem maldescensus testis beschrieben.

1.4 Inzidenz

Zwischen 2009 und 2017 umfassten Keimzelltumore 3,9% der dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) gemeldeten Erkrankungen (Kaatsch et al., 2019). Dies korrespondiert in etwa auch zu Erhebungen aus den Vereinigten Staaten (Shaikh et al., 2016). Die zuletzt in Deutschland erhobene geschlechterübergreifende Jahresinzidenz betrug 7 Neuerkrankungen auf 1 Millionen Kinder bis 18 Jahre und lag in den Jahren zuvor zwischen 5,8-7,9. Bei den Teratomen ist jedoch von einer Registrierungslücke auszugehen, da aufgrund ihrer benignen Histologie eine alleinige Resektion ausreicht und so die Fälle nicht immer dem deutschen Kinderkrebsregister gemeldet werden. Auch werden Jugendlichen mit malignen Hodentumoren teilweise außerhalb der kideronkologischen Therapieoptimierungsstudien behandelt und somit nicht in diese registriert, so dass anzunehmen ist, dass die Inzidenz insgesamt höher liegt.

1.5 Altersverteilung

In der Neonatalzeit beträgt die Inzidenz 21,1 auf 1 Millionen Kinder. Reife und unreife Teratome, also benigne Formen, zählen zu den häufigsten histologischen Subtypen in dieser Altersgruppe, in der nahezu ausschließliche Dottersacktumoren als maligne Entität vorkommen. Im Klein- und frühen Schulkindalter sinkt die Inzidenz auf 3 bis 2,3/1 Millionen Kinder ab. Mit Einsetzen der Pubertät nimmt die Inzidenz dann wieder auf 6,4/1 Millionen Kinder zu, wohingegen nun maligne Tumoren der Gonaden dominieren (3,4/1 Millionen) (Kaatsch & Spix, 2014).

Diese zwei Altersgipfel in der Neonatalzeit und in der Pubertät entsprechen auch internationalen Beobachtungen. So wurde in den US-amerikanischen SEER-Daten (Surveillance, Epidemiology and End results) zwischen 2014 und 2018 für non-gonadale Keimzelltumoren im ersten Lebensjahr eine Inzidenz von 14/1 Millionen Kinder erhoben, danach fällt die Inzidenz auf 1,6 ab. Für gonadale Keimzelltumoren liegt die Inzidenz geschlechterübergreifend bei Kindern unter 12 Monaten bei 3,6/1 Millionen, im Kleinkind- und Schulkindalter bei 1,5, um dann in der Altersgruppe 10-14-Jähriger zunächst auf 4,9 und für 15-19-Jährige schließlich auf 22,1 anzusteigen¹.

In den vorherigen Studien der Arbeitsgruppe für maligne Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter (MAKEI) betrafen 29,3% der gemeldeten Keimzelltumoren das Ovar, 20,9% das zentrale Nervensystem, 19,3% das Steißbein, 17,3% den Hoden, 4,3% das Mediastinum, 3,5% das Retroperitoneum und 5,4% andere non-gonadele Manifestationsorte wie den Kopf-Hals-Bereich oder die Vagina (Schneider et al., 2004).

Interessanterweise zeigen Keimzelltumoren auch im Bezug auf ihre Lokalisation eine charakteristische Altersverteilung. Tumoren des Steißbeins und der Vagina sowie des Kopf-Hals-Bereichs entstehen ausschließlich in der Neonatalzeit und im Kleinkindalter. Hodentumoren sind auch in dieser Altersklasse zu beobachten, ein zweiter Altersgipfel wird dann ab dem Einsetzen der Pubertät beobachtet. Ovarielle Keimzelltumoren treten in Regel erst ab diesem Zeitpunkt und nur sehr selten im Kleinkindalter auf (Calaminus et al., 2020). Nach der Menopause kommen ovarielle Keimzelltumoren nur noch sehr selten vor und sind dann mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (Smith et al., 2006).

Auch die Verteilung der histologischen Subtypen zeigt eine alterstypische Verteilung. So treten im Säuglings- und Kindesalter fast ausnahmslos Teratome unterschiedlichen Reifegrads, Dottersacktumore oder Kombinationen beider Gruppen auf. Mit Beginn der Pubertät treten dann zusätzlich bösartige seminomatöse (Seminom/Dysgerminom) und nicht-seminomatöse Formen (Chorionkarzinom, Embryonales Karzinom) in den Vordergrund, sehr häufig auch als Mischformen mit Dottersack- und/oder Teratomanteilen vorliegend.

Ein drittes Charakteristikum von Keimzelltumoren, das diese zweigipflige Aufteilung zeigt, ist das zytogenetische Profil der malignen Formen. Die als benigne anzusehenden Teratome weisen in der Regel einen diploiden Chromosomensatz auf. Bei Säuglingen und Kleinkindern mit Dottersacktumor liegt meistens ein Erhalt des parentalen Imprintings und ein Verlust von Chromosom 1p und 6q (Typ I-Keimzelltumor) vor (Schneider et al., 2001), während sich bei

¹https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/browse_csr.php?sectionSEL=2&pageSEL=sect_02_table.01

Jugendlichen kein Imprinting mehr feststellen lässt, sondern stattdessen bei ca. 80% eine durch Iso-Chromosom Entstehung verursachte Amplifikation des chromosomalen Bereichs 12p („12p gain“) vorkommt (Typ II-Keimzelltumoren) (Oosterhuis & Looijenga, 2005). Diese genetischen Veränderungen sind unabhängig von der Histologie (Shaikh et al., 2016). Gleichwohl konnte gezeigt werden, dass für die Prognose nicht die chromosomalen Veränderungen, wohl aber der histologische Subtyp einen Risikofaktor darstellt (Greimelmaier et al., 2019).

Tabelle 1 fasst die typische Alters- und Geschlechtsverteilung in Bezug auf Lokalisation, histologischen Subtyp und genetisches Profil zusammen:

	Neugeborene / Säuglinge / Kleinkind	Jugendliche
Lokalisation	Histologischer Subtyp	
Extragenital	Teratome (Reifegrad G0-G3) und Dottersacktumoren (Hals, Steißbein, Vagina, Mediastinum)	Selten, alle Subtypen (meist im Mediastinum)
Hoden	Teratom und Dottersacktumoren	Seminom und Nicht-Seminom +/-Teratom
Ovar	Sehr selten, alle Subtypen	Dysgerminom und Nicht-Dysgerminom +/-Teratom
	Zytogenetik der malignen Formen (Auszug)	
	Typ I Keimzelltumoren Erhalt parentales Imprinting, Hinzugewinn Chromosom 1q, 12p13, 20q, Verlust von Chromosom 1p, 6q	Typ II Keimzelltumoren Verlust parentales Imprinting, Iso-Chromosom Amplifikation 12p

Keimzelltumoren zeigen im Bezug auf ihre Lokalisation eine charakteristische Altersverteilung. Tumoren des Steißbeins und der Vagina sowie des Kopf-Hals-Bereichs

entstehen ausschließlich in der Neonatalzeit und im Kleinkindalter. Hodentumoren sind auch in dieser Altersklasse zu beobachten, ein zweiter Altersgipfel wird dann ab dem Einsetzen der Pubertät beobachtet. Ovarielle Keimzelltumoren treten in Regel erst ab diesem Zeitpunkt und nur sehr selten im Kleinkindalter auf.

2 Klassifikation

Die verschiedenen histologischen Subtypen der Keimzelltumoren und ihrer ICD-O Kodierung ist in folgender Tabelle 2 dargestellt:

Histopathologische Diagnose	ICD-O
Germinom/Seminom/Dysgerminom	M9064/3
Embryonalzellkarzinom	M9070/3
Dottersacktumor	M9071/3
Chorionkarzinom	M9100/3
Teratom	M9080/1
Matur G0	M9080/0
Immatur G1-G3	M9080/3
Teratom/Keimzelltumor mit maligner Transformation	M9084/3
Gemischter Keimzelltumor	M9085/3

Die histologische Einteilung der Keimzelltumoren wird entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikationen vorgenommen (Calaminus et al., 2012; Woodward, 2004), die auf der Klassifikation von Mostofi (1977), sowie Cavalli et al. (1980) für testikuläre Keimzelltumoren und auf der Klassifikation von Serov (1973) für ovarielle Keimzelltumoren beruhen. Die Klassifikationen enthalten die reinen Tumorentitäten sowie Mischformen bei unterschiedlicher Reihung. Teratome werden entsprechend ihrer Unreife (G0-G3) nach Gonzalez-Crussi eingeteilt. Steißbeinteratome können gemäß ihres endophytischen und exophytischen Anteils nach Altmann

klassifiziert werden (Altman et al., 1974). Diese Klassifizierung dient jedoch mehr der pränatalen Diagnostik und der Abschätzung des chirurgischen Risikos und liefert keine Informationen hinsichtlich der Malignitäts- oder Rezidivwahrscheinlichkeit. Die Stratifikationskriterien für die Behandlungsintensität berücksichtigen Lokalisation, Ausbreitungsstadium, Resektionsstatus und Histologie. Die Einteilung von Krankheitsstadien erfolgt nach der aktuellen TNM-Klassifikation (Wittekind & Meyer, 2010), die im Falle der Hodentumoren die früher geläufige Lugano-Klassifikation abgelöst hat. Sie muss auch beschreiben, ob eine Invasion von Blut- oder Lymphgefäßen oder des Rete testis vorliegt (Albers et al., 2015). Im Falle eines Ovarialtumors wird die FIGO-Einteilung herangezogen (Mutch & Prat, 2014).

Die histologische Einteilung der Keimzelltumoren wird entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikationen die auf der Klassifikation von Mostofi (1977), sowie Cavalli et al. (1980) für testikuläre Keimzelltumoren und auf der Klassifikation von Serov (1973) für ovarielle Keimzelltumoren beruhen. Die Klassifikationen enthalten die reinen Tumorentitäten sowie Mischformen bei unterschiedlicher Reihung. Teratome werden entsprechend ihrer Unreife (G0-G3) nach Gonzalez-Crussi eingeteilt. Steißbeinteratome können gemäß ihres endophytischen und exophytischen Anteils nach Altmann klassifiziert werden.

3 Leitsymptome

Ein Keimzelltumor sollte bei jeder Raumforderung in der Medianlinie des Körpers wie z.B. bei einer Schwellung eines Hodens in Betracht gezogen werden. Die Leitsymptome eines Keimzelltumors werden von der jeweiligen Lokalisation bestimmt.

Das Leitsymptom des Hodentumors ist die schmerzlose skrotale Schwellung. Bei Säuglingen und Kleinkindern fällt diese oft der Bezugsperson oder im Rahmen der kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchungen auf, sodass rasch eine weitergehende Diagnostik eingeleitet wird. Die Selbstuntersuchung des Genitals bei Jugendlichen ist eine einfache und zuverlässige Methode zur Früherkennung, jedoch ist das Wissen um deren Wichtigkeit nicht weit verbreitet und das Sprechen über etwaige Auffälligkeiten schambehaftet. Diese Aspekte fließen mit in das verlängerte Symptomintervall bei Jugendlichen im Vergleich zu Kindern ein (Stoneham et al., 2019). Vorsorgeuntersuchungen wie der J1 kommt somit für die Aufklärung junger Männer eine besondere Bedeutung zu. Die Inspektion und Palpation des Hodens sollte Bestandteil jeder ärztlichen Untersuchung in diesem Alter sein.

Ovarielle Keimzelltumoren äußern sich oft mit starken Unterbauchschmerzen, sodass bei der Erstvorstellung eine akute Appendizitis häufig die Differentialdiagnose darstellt. Ebenso oft berichten die Patientinnen über ein schon länger bestehendes diffuses Unwohlsein. Ein weiteres Symptom ist eine Bauchumfangszunahme, die von den Patientinnen aus Scham nicht angegeben oder bagatellisiert wird. Diese ist daher im Rahmen der Anamnese aktiv zu erfragen.

Extragonadale Keimzelltumoren des Mediastinums führen oft zu einer oberen Einflusstauung oder einer Kompression der oberen Luftwege, so dass diese Patientengruppe meistens eine intensivmedizinische Betreuung benötigt, auch wenn vor allem im Kleinkindalter der mediastinale Keimzelltumor oft eine benigne Teratom-Histologie aufweist. Ein retroperitonealer Keimzelltumor verursacht abdominelle Schmerzen und eine Bauchumfangszunahme.

Keimzelltumoren des Steißbeins können bereits in Pränataluntersuchungen auffallen und prädisponieren zur Frühgeburtlichkeit. Die starke Vaskularisierung dieser Tumoren führt oft zu starken Herz-Kreislaufbelastungen und Blutungen, die bei oft benigner Teratom-Histologie die Mortalität wesentlich bestimmen (Kremer et al., 2016). Nach der Neonatalzeit und bis zu einem Alter von etwa drei Jahren ist die Symptomatik von Keimzelltumoren des Steißbeins diffuser. Eltern berichten über eine Unlust ihres Kindes, länger zu sitzen oder beschreiben ein auffälliges Gangbild sowie Miktions- und Defäkationsunregelmäßigkeiten.

Die ebenfalls ausschließlich im Kleinkindalter vorkommenden vaginalen Keimzelltumoren können mit einem vaginalen Blutabgang auffallen.

Keimzelltumoren des Steißbeins fallen häufig in Pränataluntersuchungen auf und prädisponieren zur Frühgeburtlichkeit. Bei Auftreten im Kleinkindesalter imponieren Schwellungen der Gesässregion, Miktions und Defäkationsbeschwerden und Veränderungen des Gangbildes. Vaginalen Keimzelltumoren, die ausschliesslich im Kleinkindesalter vorkommen, können mit einem vaginalen Blutabgang auffallen. Extragonadale Keimzelltumoren des Mediastinums führen oft zu einer oberen Einflusstauung oder einer Kompression der oberen Luftwege. Das Leitsymptom des Hodentumors ist die schmerzlose skrotale Schwellung. Bei Ovarialtumoren stehen die Bauchumfangsvermehrung, hormonelle Störungen, und bei Stieldrehung Zeichen eines akuten Abdomens im Vordergrund.

4 Diagnostik

4.1 Labordiagnostik

Mit dem alpha-Fetoprotein (AFP) und dem humanen Gonadotropin (HCG) stehen in der Diagnostik von Keimzelltumoren zwei Tumormarker zur Verfügung, deren Wertigkeit jedoch vom histologischen Subtyp abhängt.

Das AFP wird hauptsächlich von Dottersacktumoren gebildet, ist aber auch das fetale Pendant zu Albumin. Eine erhöhte, aber stetig fallende AFP-Konzentration kann daher bis zum zweiten Lebensjahr physiologisch sein. Entscheidend ist somit die Berücksichtigung altersabhängiger Normwerte und eine serielle AFP-Messung (Blohm et al., 1998). Ferner ist bei der Interpretation des AFP-Verlaufs während einer onkologischen Behandlung dessen Halbwertszeit von fünf Tagen sowie ein Anstieg durch therapieinduzierten Tumorzellzerfall zu berücksichtigen. Eine AFP-Erhöhung bei Jugendlichen weist auf eine Dottersackkomponente eines gemischt-malignen Keimzelltumors hin. Leichte AFP-Erhöhrungen sind auch bei einem embryonalen Karzinom oder einem Teratom bestimmbar. Insbesondere wenn Teratome Endodermderivate wie Leber- oder Darmzellen beinhalten. Die Höhe des AFP-Wertes bei der Primärdiagnostik ist aber nicht mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (Frazier et al., 2015). Zu den Differentialdiagnosen einer AFP-Erhöhrung zählen das Hepatoblastom, das hepatozelluläre Karzinom, eine Leberentzündung, das Pankreatoblastom (Murray & Nicholson, 2011) oder eine hereditäre AFP-Persistenz (Houwert et al., 2010).

Das HCG besteht aus einer α - und β -Untereinheit. Moderne Labormessmethoden erfassen sowohl das totale HCG, das heißt das volle Dimer, als auch die freie β -Untereinheit. HCG wird physiologisch von der Plazenta zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft gebildet, wird aber auch von Chorionkarzinomen produziert und dient so als Tumormarker. Moderate Erhöhungen (5 – 50 IU/l) deuten auf synzytiotrophoblastäre Zellen als Komponente eines embryonalen Karzinoms oder eines Seminoms hin. Eine HCG-Bestimmung bei Neugeborenen ist in den ersten Lebenstagen nicht sinnvoll, da das maternale HCG die Plazenta passiert und im kindlichen Blut nachgewiesen wird. Da bei Kindern vor der Pubertät keine Chorionkarzinom-Histologie vorkommt, ist eine HCG-Bestimmung in dieser Altersklasse insgesamt verzichtbar. Eine Ausnahme stellt das sehr seltene infantile Chorionkarzinom dar (Blohm & Goebel, 2004).

Zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen wie Keimstrangstromatumoren kann die Bestimmung von Inhibin, LH, FSH, Östrogen, Estradiol und Testosteron helfen, die im Gegensatz zu Keimzelltumoren pathologisch erhöhte Werte erbringen kann (Suardi et al., 2009).

Als Biomarker in der Diagnostik haben sich das alpha-Fetoprotein (AFP) und das humane Gonadotropin (HCG) etabliert, deren Wertigkeit jedoch vom histologischen Subtyp abhängt. Das AFP wird hauptsächlich von Dottersacktumoren gebildet, ist aber auch das fetale Pendant zu Albumin. Eine erhöhte, aber stetig fallende AFP-Konzentration kann daher bis zum zweiten Lebensjahr physiologisch sein.

4.2 Apparative Diagnostik

Gonadale Tumoren: Die obligate Sonographie sollte bei begründetem Verdacht auf einen Keimzelltumor um eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens ergänzt werden, womit die Erfassung der primären Tumorausdehnung sowie von retroperitonealen Lymphknoten und Lebermetastasen gelingt. Ein MRT des Hodens ist hilfreich bei der Abgrenzung zu Keimstrangstromatumoren oder anderen Raumforderungen des Hodens, wenn die Ultraschalluntersuchung keine eindeutige Aussage zulässt (Tsili et al., 2021).

Fernmetastasen in der Lunge sollten über eine Computertomographie (CT) ausgeschlossen werden. Bei kleinen Kindern kann diese Untersuchung zur Reduktion der Strahlenbelastung auch in low-dose-Technik durchgeführt werden. Alternativ ist eine Ausweitung der MRT auf die Lunge möglich und ein ergänzendes CT der Lunge bei auffälligem MRT. Ein MRT des Schädels ist bei testikulären Keimzelltumoren mit Metastasen und immer notwendig, wenn ein mediastinaler Keimzelltumor vorliegt oder die Histologie ein Chorionkarzinom aufweist (Göbel et al., 2010). Die Skelettszintigraphie ist nur bei klinischem Verdacht auf Knochenmetastasen oder massiver Organmetastasierung sinnvoll.

Extragonadale Tumore: Die apparative Diagnostik extragonadaler Tumoren hängt primär von ihrer Lokalisation ab, erfordert jedoch in der Regel ein MRT. Bei einem Tumor der Steißbeinregion ist ein MRT mit sagittalen Aufnahmen und Kontrastmittelgabe zwingend erforderlich, um eine Infiltration des Spinalkanales zu detektieren, da diese das chirurgische Vorgehen mitbestimmt. Diese Kinder sollten zum Staging ebenfalls ein MRT des Abdomens sowie ein CT der Lunge erhalten (auch hier zur Strahlenhygiene als low-dose-Aufnahme). Alternativ Ausweitung der MRT auf die Lunge und ergänzendes CT der Lunge bei auffälligem MRT.

Prinzipiell gilt für die bildgebenden Modalitäten:

Sonographie:

- alters- und regionangepasste Schallkopfauswahl (möglichst hochfrequent)
- Einsatz der Farbdopplersonographie zur Beurteilung der Perfusion

MRT:

- Alters- und regionangepasste Schichtdickenparameter
- Einsatz von 2D und 3D-Sequenzen mit Möglichkeit multiplanarer Rekonstruktionen
- diffusionswichtige Sequenz mit Erstellung von ADC-Karten (Apparent Diffusion Coefficient)
- Kontrastmittelapplikation mit T1-wichtender dynamischer Sequenz

CT:

- Alters- und gewichtsangepasste Dosisprotokolle
- bei der Fragestellung einer pulmonalen Metastasierung Verzicht auf iV-Kontrastmittel
- bei pulmonalem/thorakalem Primärtumor ist iV-Kontrastmittel erforderlich

4.3 Diagnostik im Verlauf der Therapie

Während der Therapie empfehlen sich - zur Verlaufsdagnostik vor und nach jedem Chemotherapieblock - die Messung der Nierenfunktionsparameter zur Erkennung einer Nierenfunktionsstörung und die Untersuchungen der Hörfunktion aufgrund der Verabreichung der ototoxischen Platinderivate.

Die Messung der Tumormarker AFP und/oder β -HCG bei initialer Erhöhung ist effizient zur Beurteilung des Therapieansprechens. Bei erwachsenen Patienten mit nicht-seminomatösen Keimzelltumor lässt sich ein schlechtes Therapieansprechen früh über einen unzureichenden Abfall von AFP und/oder HCG anhand der Fizazi-Formel berechnen und eine entsprechende Therapieintensivierung einleiten (Fizazi et al., 2004). Ob sich dieses Vorgehen auch auf Keimzelltumoren des Kindes- und Jugendalters übertragen lässt, wird im Rahmen der MAKEI V-Studie exploriert werden. In einer retrospektiven Analyse der französischen Studie zu Keimzelltumoren des Kindes- und Jugendalters ließ sich die Zeit bis zur Normalisierung des AFP-Wertes nicht als prognostischer Parameter identifizieren (Fresneau et al., 2018).

Die bildgebende Diagnostik im Verlauf richtet sich nach den primär erhobenen Befunden und kann bei gemischten Keimzelltumoren für den Teratomanteil ein diskordantes Tumorverhalten aufzeigen. Zudem gibt es studienadaptierte Empfehlungen zur Verlaufsdagnostik der MAKEI V-Studie.

Die apparative Diagnostik dient der Festlegung der Tumorausdehnung, der Untersuchung der Beziehung zu Nachbarorganen- und Strukturen und der Metastasensuche zur Festlegung des Erkrankungsstadiums. Hierzu sollten bevorzugt Sonographie und MRT eingesetzt werden, nur bei bestimmten Fragestellungen (Lymphknotenbefall, pulmonale Metastasen) soll das CT zum Einsatz kommen.

Im Verlauf sollen zur Beurteilung des Therapienansprechens nach Möglichkeit die gleichen Untersuchungsmodalitäten und -protokolle verwendet werden wie bei der Primärdiagnostik. Ebenso erfolgt die Überwachung der Organfunktionen (Niere, Herz, Gehör) im Rahmen der verabreichten Zytostatika Therapie und die Messung der Tumormarker AFP und HCG bei initialer Erhöhung bei Beginn und nach Ende des applizierten Chemotherapiekurses und im Nachsorgeverlauf.

5 Therapie

Bei den extragonadalen Keimzelltumoren hat sich die Tumorresektion als entscheidender prognostischer Faktor erwiesen. Die günstigste Prognose haben die Hodentumoren (90%) (Haas et al., 1994, 1999). Bei allen organüberschreitenden Tumoren hat die präoperative Chemotherapie das Ziel eine vollständige Resektion, insbesondere im kleinen Becken, zu erleichtern (Göbel et al., 2000; Göbel et al., 2001). Eine Metastasenchirurgie ist nur bei persistierenden Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie erforderlich. Ohne eine Chemotherapie wird bei nicht-organbegrenzter Erkrankung die 5-Jahres-Überlebensrate auf etwa 10% eingeschätzt. 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. Da die meisten Keimzelltumoren sehr strahlensibel sind, ist auch die Durchführung einer Strahlentherapie grundsätzlich eine lokaltherapeutische Option, die allerdings im historischen Verlauf aufgrund ihrer Spätfolgen gerade bei Patienten im Kindesalter zunehmend in den Hintergrund getreten ist und nur noch in Einzelfällen indiziert wird.

5.1 Chirurgische Therapie

Die Resektion ist der primäre Schritt bei lokal begrenzten Tumoren. Bei fortgeschrittenen oder ungünstig lokalisierten Tumoren ist eine Biopsie notwendig, sodass neben der Diagnosesicherung auch eine Konservierung von Chemotherapie-naiven Material für etwaige molekulare Analysen erfolgen kann.

5.1.1 Chirurgische Therapie von Hodentumoren

Die Resektion eines testikulären Tumors erfolgt immer über einen inguinalen Zugang. Ein transkrotaler Zugangsweg ist aufgrund der schlechteren Exposition und der Gefahr der Tumorzellverschleppung nicht indiziert. Initial wird der Samenstrang ausgeklemmt und dann der Hoden von inguinal hervorluxiert. Bei sehr großen Tumoren kann der Tumor vom inguinalen Zugang nach skrotal erweitert werden. Ziel der Operation ist die komplette Resektion, welche den Hoden, den Nebenhoden und den Samenstrang beinhaltet. Der Samenstrang wird hoch inguinal am inneren Leistenring im Gesunden abgesetzt. Eine Hemiskrotektomie bleibt Ausnahmefällen vorbehalten bei denen eine Infiltration des Skrotums besteht bzw. ein skrotaler Zugang erfolgt ist (Schlatter et al., 2003; Tröbs, 2019). Bei präpubertären Jungen ohne Tumormarkererhöhung ist bei Teratomen des Hodens ein organerhaltendes Vorgehen mit Tumorenukleation nur bei eindeutiger Diagnose (Tumormarkererhöhung, typische Bildgebung) vertretbar, sodass unter dieser Prämisse danach eine engmaschige Nachsorge (klinische, laborchemische und sonographische Kontrolle alle vier bis sechs Wochen) erfolgen kann. In den zuletzt durchgeführten Studien wurde kein Rezidiv eines testikulären Teratoms beschrieben (Calaminus et al., 2020; Terenziani et al., 2015). Alle anderen Konstellationen erfordern die komplette einseitige Orchiektomie.

5.1.2 Chirurgische Therapie von ovariellen Keimzelltumoren

Bei ovariellen Tumoren muss ebenfalls generell zwischen malignen und benignen Tumoren unterschieden werden. Die chirurgischen Prinzipien für die benignen Tumoren (reife Teratome) sind anders als für die malignen Tumoren. Man unterscheidet zwischen der Ovar-erhaltenden und der Fertilitäts-erhaltenden Chirurgie. Die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren erfolgt aufgrund einer präoperativen Risikostratifizierung. Diese umfasst den klinischen Befund (tastbarer Tumor/distendiertes Abdomen: höheres Malignitätsrisiko; Ovarialtorsion: geringes Malignitätsrisiko (1,8%); hormonelle Veränderungen wie Pubertas praecox oder Virilisierung: hohes Malignitätsrisiko), die Bildgebung mittels Sonographie oder MRT sowie die Bestimmung der relevanten Tumormarker (CA-125, AFP, β -HCG) (Gonzalez et al., 2017; Valentin et al., 2013).

Basierend auf dem Algorithmus von Renaud et al. (2019) können benigne Tumoren sehr gut von malignen Tumoren unterschieden werden, so dass das Malignitätsrisiko bei einem benignen Tumor nur 0,25% beträgt (Gonzalez-Crussi, 1982). Bei den benignen reifen Teratomen sollte dann eine Ovar-erhaltende Operation bei entsprechender Erfahrung aufgrund der Möglichkeit einer metachronen Erkrankung der Gegenseite angeboten werden (Chabaud-Williamson et al., 2011). Dies kann entweder über eine Laparoskopie oder offen über einen Pfannenstielschnitt oder eine mediane Laparotomie durchgeführt werden. Der Tumor wird hier entsprechend als Zystektomie

enukliert. Ein intraoperatives Tumorspillage verschlechtert die Prognose nicht (Harada et al., 2013).

Bei malignen Tumoren ist die fertilitätserhaltende Chirurgie der Standard. Eine Zystektomie sollte nicht durchgeführt werden. Der Zugang erfolgt über eine mediane Laparotomie, die Laparoskopie ist Ausnahmeindikationen bei kleinen Tumoren vorbehalten (Sessa et al., 2020). Der Tumor muss dann *in toto* entfernt und mittels Beugebeutel geborgen werden. Ein weiterer chirurgischer Zugangsweg ist der Pfannenstielschnitt, welcher den Nachteil hat, dass das Omentum majus und die Oberbauchorgane schlechter beurteilt werden können. Intraoperativ erfolgt die Entnahme von Peritonealflüssigkeit zur zytologischen Analyse, die Inspektion des kontralateralen Ovars und des Peritoneums sowie der iliakalen und paraaortalen Lymphknoten. Eine Omentektomie sollte im Rahmen der Operation durchgeführt werden. Die Tumorsektion erfolgt *in toto* nach zügiger vaskulärer Isolation des Tumors. Bei Infiltration erfolgt die simultane Resektion der Adnexe (Gershenson, 2007). Eine Biospie eines inspektorisch und palpatorisch unauffälligen Ovars ist nicht erforderlich, für Dysgerminome ist jedoch in 10% der Fälle ein okkultes kontralateraler Befall beschrieben (Canlorbe et al., 2021).

Ein bilateraler Befall der Ovarien erfordert ein individuelles Vorgehen unter ausführlicher Aufklärung der Patientin. Sofern prä- oder intraoperativ beidseitig ein Teratom vermutet wird, kann eine beidseitige oder, je nach intraoperativem Befund, eine einseitige Enukleation und kontralaterale Ovariectomie, durchgeführt werden. Bei einer metachronen Erkrankung des kontralateralen Ovars sollte ebenfalls zum Fertilitätserhalt die Möglichkeit einer Enukleation geprüft werden. Bei radiologisch oder laborchemischen Verdacht auf einen malignen Keimzelltumor beider Ovarien kann durch eine neoadjuvante Chemotherapie auch eine Reduktion der Tumormassen erzielt werden, sodass die Resektabilität im Anschluss erneut geprüft werden kann.

5.1.3 Chirurgische Therapie von extragonadalen Keimzelltumoren

Bei Steißbeintumoren muss das Steißbein immer komplett mitreseziert werden, da so das Risiko für ein Rezidiv reduziert wird (Göbel et al., 2001). Zur Vermeidung einer Mutilierung kann bei eindeutigem klinischem und radiologischem Befund bei gleichzeitig vorliegender AFP-Erhöhung im Falle eines vaginalen Tumors auch auf eine histologische Diagnosesicherung (Biopsie oder Resektion) verzichtet werden. Bei mediastinalen Keimzelltumoren ist vor Resektion die Lagebeziehung des Tumors zu den großen Gefäßen beispielsweise über eine MR-Angiographie zu prüfen.

5.1.4 Histologische Aufarbeitung des entnommenen Gewebes

Die histopathologische Aufarbeitung von Biopsie- und Operationspräparaten ist auch bei klinisch eindeutigen serologischen Markern unbedingt erforderlich.

Bei kleineren Tumoren sollte das Resektat komplett aufgearbeitet 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.

Die Resektion ist der primäre Schritt bei lokal begrenzten Tumoren. Bei fortgeschrittenen oder ungünstig lokalisierten Tumoren ist eine Biopsie notwendig. Die Resektion eines testikulären Tumors erfolgt immer über einen inguinalen Zugang. Ziel der Operation ist die komplette Resektion, welche den Hoden, den Nebenhoden und den Samenstrang beinhaltet. Bei ovariellen Tumoren sind die chirurgischen Prinzipien für die benignen Tumoren (reife Teratome) anders als für die malignen Tumoren. Man unterscheidet zwischen der Ovar-erhaltenden und der Fertilitäts-erhaltenden Chirurgie. Bei malignen Tumoren ist die fertilitätserhaltende Chirurgie der Standard. Bei Steißbeintumoren muss das Steißbein immer komplett mitreseziert werden, da so das Risiko für ein Rezidiv reduziert wird. Bei mediastinalen Keimzelltumoren ist vor Resektion die Lagebeziehung des Tumors zu den großen Gefäßen beispielsweise über eine MR-Angiographie zu prüfen.

5.2 Zytostatische Therapie

In der Behandlung von Keimzelltumoren des Kindes- und Jugendalters wird die Chemotherapie grundsätzlich als Kombinations-Chemotherapie, bestehend aus drei - seltener aus zwei - Zytostatika, verabreicht. Sie enthält als wichtigste Substanz Cisplatin (Einhorn & Donohue, 1977). Weitere hochwirksame Zytostatika sind Etoposid, Ifosfamid, Vinblastin und Bleomycin. Als zusätzlich wirksam haben sich auch Paclitaxel, Actinomycin D, Cyclophosphamid, Methotrexat

und Adriamycin erwiesen (Göbel et al., 2000; Göbel et al., 2001), wobei die zuletzt genannten Medikamente aber nicht in der Erstbehandlung zur Anwendung kommen. Carboplatin ist aufgrund seiner weniger ausgeprägten Langzeitnebenwirkungen (insbesondere hinsichtlich der Oto- und Nephrotoxizität und Fertilität) als Alternative zu Cisplatin relevant (Bertolini et al., 2004; Marina et al., 2005). Da die teils exzellenten Überlebensraten pädiatrischer Patienten mit Keimzelltumoren es erlauben den wissenschaftlichen Fokus auf die Reduktion therapieassoziierter Folgeschäden zu richten, überprüft die im November 2019 initiierte MAKEI V-Studie zum ersten Mal in randomisierter Form die Nicht-Unterlegenheit von Carboplatin gegenüber Cisplatin bei Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter.

Hodentumore im TNM-Stadium T1-4, N0, M0 erfordern aufgrund ihrer wiederholt dargelegten sehr guten Prognose (Calaminus et al., 2020; Schlatter et al., 2003) keine Chemotherapie und können einer Nachbeobachtungsstrategie („watch&wait“) zugeführt werden. Eine adjuvante Chemotherapie ist nur notwendig, wenn eine Invasion der Blut- oder Lymphgefäße vorliegt, die als Risikofaktor für ein Rezidiv identifiziert worden ist (Rescorla et al., 2015). Demgegenüber ist der Stellenwert einer Infiltration des Rete testis, vor allem im Kindes- und Jugendalter, noch unklar (Boormans et al., 2018).

In der MAKEI V-Studie wird für die ovariellen Keimzelltumoren bei einer Gefäßinvasion ebenfalls eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Die Anzahl der Chemotherapiezyklen ist bei testikulären und ovariellen Keimzelltumoren vom Ausmaß der Lymphknoten- und Fernmetastasen abhängig.

Unter den extragonadalen Keimzelltumoren benötigen Patienten mit mikroskopisch komplett resezierten extragonadalen Keimzelltumoren ebenfalls keine Chemotherapie und können somit direkt in die Nachsorge überführt werden. In der Gruppe der extragonadalen Keimzelltumoren sollte das Alter der Patienten in die Stratifizierung einfließen, da jenseits des 10. Lebensjahres ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes Therapieansprechen gezeigt werden konnte (Frazier et al., 2015).

Für diese Patientengruppe sowie für Patienten in fortgeschrittenen Stadien (Hodentumorpatienten mit Fernmetastasen jenseits der Lunge oder ovarielle Keimzelltumoren im FIGO-Stadium IV) wird in der aktuellen MAKEI V-Studie eine Therapieintensivierung mittels hochdosierter Chemotherapie und Stammzell-„Rescue“ geprüft, da für diese Patientengruppen ein schlechteres Outcome bekannt ist (Calaminus et al., 2020; Frazier et al., 2015) sowie noch nicht publizierte Daten der MAKEI 96-Studie).

Immer ist nach Abschluss der regulären Chemotherapie die Resektion von Resttumorgewebe, auch von Metastasen, zu prüfen.

Die chemotherapeutische Behandlung wird nach Lokalisation, Stadium, Alter und Risikofaktoren (z.B komplette/inkomplette Resektion) stratifiziert. Bei lokalisierten komplett entfernten Tumoren ist in den meisten Fällen eine Watch&wait Strategie möglich. Die Chemotherapie besteht nach Stadium aus 2-4 Kursen einer Platinbasierten Therapie mit Etoposid und Ifosfamid kombiniert. Eine Zweimitteltherapie (Platin/Etoposid) wird im Rahmen der MAKEI V Studie bei komplett resezierten lokoregionalen Tumoren geprüft. Ebenso wird randomisiert die Effektivität von Carboplatin gegen Cisplatin untersucht.

5.3 Strahlentherapie

Keimzelltumoren 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 kann in Abhängigkeit von der Histologie und der Möglichkeit der kompletten operativen Resektion im Einzelfall eine zusätzliche Strahlenbehandlung erwogen werden. Dabei kann die Protonentherapie strahlentherapiebedingte Schäden verringern.

Insbesondere für mediastinale und sacrococcygeale Lokalisationen sowie im Rahmen palliativer Konzepte zur Metastasenbehandlung kann eine RT in Frage kommen. Die jeweiligen Therapiekonzepte variieren dabei je nach Alter, Lokalisation und Therapieziel.

Die Verfügbarkeit hochkonformaler strahlentherapeutischer Techniken erleichtern eine RT als Therapiebaustein bei Situationen mit hohem Lokalrezidivrisiko. So kann die Bestrahlung in Form einer Protonentherapie das Risiko für strahlentherapiebedingte Spätfolgen verringern und auch in jungem Alter gegebenenfalls eingesetzt werden (Calaminus et al., 2010).

Insbesonder vor dem Hintergrund der spärlichen Datenlage zu standardisierten RT-Konzepten sollte die Entscheidung zur Radiotherapie daher stets im Rahmen eines interdisziplinären Austausches und im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien nach Beratung durch die jeweiligen Studienleitungen und radiotherapeutischen Referenzzentren erfolgen.

Keimzelltumoren sind unabhängig von der Lokalisation strahlensensibel. Bei Kindern wird zum Erhalt der Fertilität und des Wachstums die Chemotherapie zur Behandlung von organüberschreitenden Tumoren bevorzugt. Dabei kann die Protonentherapie strahlentherapiebedingte Schäden verringern.

5.4 Therapie von Keimzelltumoren besonderer Lokalisation oder Histologie

Die im folgenden aufgelisteten Entitäten sind bis auf die Epidermoid- und Dermoidzysten ausgesprochen selten und erfordern in der Regel eine individuelle Therapieabsprache mit dem Referenzzentrum für Keimzelltumoren des Kindes- und Jugendalters. Die Auflistung dient daher der Definition und der Abgrenzung zu den oben ausgeführten Keimzelltumoren.

5.4.1 Epidermoid- und Dermoidzysten

Dermoidzysten enthalten anders als Epidermoidzysten auch Hautanhangsgebilde wie Haare oder Nägel. Extragonadale Epidermoid- und Dermoidzysten gehen auf Residuen an Lokalisationen zurück, an denen es in der Embryonalentwicklung zu einer Fusion oder Einstülpung des Ektoderms kam (Shareef & Etefagh, 2021; Young et al., 2021). Sie treten überwiegend in der Dermis der Kopf-Hals-Region auf (Orozco-Covarrubias et al., 2013) und haben keine ätiologische Gemeinsamkeit zu extragonadalen Keimzelltumoren. Bei ovariellen und den sehr viel selteneren testikulären Epidermoid- oder Dermoidzysten wird hingegen wie für die Keimzelltumoren ein Ursprung in der primordialen Keimzelle und eine dann monodermale, das heißt nur ektodermale Differenzierung, angenommen (Ulbright, 2005). Hierfür spricht, dass Dermoidzysten gemeinsam mit malignen Keimzelltumoren auftreten können (Young et al., 2021). Auch kann wie auch bei Teratomen eine maligne Transformation einer Dermoidzyste vorkommen, die jedoch dann vor allem erwachsene Frauen betrifft (Li et al., 2021; Tehranian et al., 2021).

5.4.2 Epignathus

Ein Epignathus beschreibt ein in der Regel reifes Teratom der Oropharyngealregion und wird oft bereits pränatal erkannt. Aufgrund seines teils starken exophytischen Wachstums stellt der Tumor ein Geburtshindernis dar, das oft den Einsatz eines Exutero-Intrapartum-Treatment (EXIT)-Manövers erfordert (Zhu & Li, 2021). Die Komplikationsträchtigkeit des Geburtsvorgangs sowie die mit dem Epignathus verbundene Kompression der oberen Lufwege erklärt die früher beobachtete hohe Mortalität. Auch ist eine Ausdehnung nach intrakraniell möglich, deren erschwerte und nicht immer gegebene Möglichkeit zur vollen Resektabilität regelmäßige radiologische Nachsorgeuntersuchungen erfordert (Kirishima et al., 2018).

5.4.3 Gliomatosis peritonei

Bei ovariellen Teratomen gilt als Besonderheit die peritoneale Absiedlung von glialem Gewebe (sog. Gliomatosis peritonei), die keine peritoneale Aussaat von Keimzelltumorkomponenten

darstellt. Die Biologie dieser Veränderungen ist letztlich nicht abschließend geklärt. Sie werden aber als reaktive Veränderungen bei Ovarialteratomen angesehen. Eine klonale Zugehörigkeit zum Teratom konnte bisher nicht belegt werden. Vereinzelt kann eine Gliomatosis auch ohne assoziiertes Teratom beobachtet werden (Harms et al., 2006). Die Prognose dieser Veränderungen ist gut. Große Knoten sind operativ zu entfernen und verbleibende kleine Herde sind engmaschig nachzukontrollieren, da in einer südkoreanischen Studie ein erhöhtes Rezidivrisiko des ovariellen Teratoms bei Vorliegen einer Gliomatosis peritonei beschrieben wurde (Pavone et al., 2020).

5.4.4 Maligne Transformation eines Teratoms

In seltenen Fällen können Teratome maligne somatische Transformationen (z.B. Neuroblastom, Nephroblastom, PNET, Sarkome) enthalten und auch schon metastasiert sein (Azizi et al., 2020). Eine Behandlung sollte entsprechend dem zutreffenden Protokoll für die jeweilige Tumorentität erfolgen.

5.4.5 Growing-Teratoma-Syndrom

Das Growing-Teratoma-Syndrom beschreibt das Wachstum von Primärmanifestationen oder Metastasen eines Keimzelltumors unter Chemotherapie bei normalisierten Tumormarkern (Green et al., 2021). Damit ist das Growing-Teratoma-Syndrom von einer primär Chemotherapie-refraktären Erkrankung zu unterscheiden (Rentea et al., 2017). Es betrifft sowohl gonadale wie auch extragonadale Keimzelltumoren (Murakami et al., 2021; Rebelo et al., 2021). Immer sollte eine komplette Resektion der Teratommanifestationen angestrebt werden. Ist dieses nicht möglich kann eine Kombination aus anti-angiogenetisch wirksamen Medikamenten und niedrig-dosierter Chemotherapie wirken (Calaminus et al., 2009). Auch eine maligne Transformation auf Boden eines Growing-Teratoma-Syndroms ist beschrieben (Rentea et al., 2017).

5.4.6 Infantiles Chorionkarzinom

Das infantile Chorionkarzinom betrifft Kinder, die wenige Monate alt sind, und entstammt der Plazenta. Zu den typischen Symptome zählen Anämie, Hämoptysen, Hepatomegalie, eine Pubertas praecox oder eine Gedeihstörung (Blohm & Göbel, 2004). Laborchemisch ist eine starke Erhöhung des HCG beim Kind wegweisend. Der Tumor kann sich in der Leber, in der Lunge, in der Haut oder im zentralen Nervensystem absiedeln. Auch das simultane Auftreten bei Mutter und Kind ist möglich (Rzanny-Owczarzak et al., 2021).

Seltene in die Gruppe der Keimzelltumore einzuordnende Entitäten wie z.B. Dermoidzysten, Epignathus, aber auch das Auftreten einer malignen Transformation, eines Infantilen Chorioncarcinoms, eines Growing Teratoma Syndroms erfordern in der Regel eine

individuelle Therapieabsprache mit dem Referenzzentrum für die Behandlung von Keimzelltumoren des Kindes- und Jugendalters (makei@ukbonn.de).

5.5 Rezidivtherapie

Bei Hinweisen auf ein Rezidiv eines Keimzelltumors sollte immer eine histologische Sicherung erfolgen. Im Rahmen der Biopsie des Rezidivtumors kann dann ausreichend Material für die Diagnose sowie für weiterführende molekulare Analysen des Tumors gewonnen werden. Dabei ist auf die Kryoasservierung von Tumormaterial zu achten. Die im Rahmen der Fachgesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) angebotene INFORM-Studie bietet die Möglichkeit Keimzelltumorrezidive auf genetische Auffälligkeiten hin zu untersuchen und so Ansätze für eine zielgerichtete Therapie zur Überwindung der Platinresistenz dieser Tumoren zu identifizieren.

Da bei Kindern mit rezidierten Keimzelltumoren in der Regel die lokale Tumorkontrolle das Hauptproblem darstellt, haben rein chemotherapeutische Behandlungsregime oder gar eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation bisher keinen langfristigen Behandlungserfolg gezeigt, wenn nicht schon auf die initiierte Standardrezidivbehandlung ein gutes Ansprechen gezeigt werden konnte. Bei Patienten mit einem lokoregionalen Rezidiv besteht ein kurativer Behandlungsansatz in einer kombinierten lokal applizierten Thermo-/Chemotherapie, die in Abhängigkeit von Vorbehandlung, Tumorausdehnung, -lokalisation und Patientenalter entweder als Rezidivtherapie in Kombination mit platinhaltigen Regimen oder bei verzögertem Ansprechen zur Therapieintensivierung benutzt wird (Wessalowski et al., 2013). Alternativ stehen dosisintensivierte Carbo- oder Cisplatinbasierte Chemotherapiezyklen sowie eine Kombinationschemotherapie von Gemcitabine, Oxaliplatin und Paclitaxel für die Behandlung von Patienten mit Keimzelltumorrezidiven zur Verfügung (Bokemeyer et al., 2008). Dieser Chemotherapie sollte dann eine chirurgische Resektion und eine ergänzende Strahlentherapie zur lokoregionalen Tumorkontrolle folgen.

Eine Verbesserung der Prognose durch neuartige Therapieansätze wie die Immun-Checkpoint-Inhibition konnte bisher nicht gezeigt werden (Oing et al., 2017).

Wie unter 5.3 dargestellt kann unter Verwendung hochkonformaler Techniken zum Erreichen der lokalen Tumorkontrolle im Rezidivfall auch eine Radiotherapie erwogen werden.

Bei Kindern mit rezidierten Keimzelltumoren stellt in der Regel die lokale Tumorkontrolle

das Hauptproblem dar, daher haben rein chemotherapeutische Behandlungsregime bzw. eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation ohne bereits gutes Ansprechen auf die Standardrezidivtherapie bisher keinen langfristigen Behandlungserfolg gezeigt. Bei Patienten mit einem lokoregionalen Rezidiv besteht ein kurativer Behandlungsansatz in einer kombinierten lokal applizierten Thermo-/Chemotherapie, (HYPER-PEI). Alternativ sind dosisintensivierte Carbo- oder Cisplatinbasierte Chemotherapiezyklen sowie eine Kombinationschemotherapie von Gemcitabine, Oxaliplatin und Paclitaxel möglich. Der chemotherapeutischen Behandlung sollte dann eine chirurgische Resektion und eine ergänzende Strahlentherapie zur lokoregionalen Tumorkontrolle folgen.

5.6 Therapieschema in Deutschland

Aktuelle Studie MAKEI V für maligner extracraniale Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter und für Patientinnen bis 29 Jahre, HYPER-PEI (Hyperthermie) für rezidivierende oder therapierefraktäre lokoregionale Tumore.

6 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 aufgrund der ototoxischen Platinderivate. Die Nachsorgekontrollen sind zunächst vier bis sechswöchentlich. Bei unauffälligem Befund innerhalb der ersten sechs Monate ist dann eine schrittweise Verlängerung der Intervalle auf drei Monate im 1. und 2. Nachsorgejahr angezeigt. Neben dem Vergleich zwischen Cis- oder Carboplatin in der Primärtherapie möchte die 2019 initiierte MAKEI V-Studie Nachsorgeuntersuchungen nicht mehr nur auf das reine Erkennen eines heutzutage seltenen Rezidivs sowie therapieassoziiierter Folgeschäden beschränken. So werden die Patiententinnen und Patienten zu festgelegten Zeitpunkten mittels standardisierter Fragebögen (“patient reported outcome”) zum psychosozialen Erleben der Intensivtherapie und der Phase nach Remission, aber auch zum Sexualleben und zur Fertilität befragt²²

²². <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-003.html>

Das Zweittumorrisiko ist bei Kindern mit Keimzelltumoren gering. Von 1.132 evaluierten und im Rahmen der MAKEI96-Studie behandelten Patienten entwickelten sechs eine AML/MDS, von denen fünf einen auffälligen Karyotyp wie z.B. eine Monosomie 7 aufwiesen (Schneider et al., 1999). Das Risiko war insbesondere erhöht, wenn zusätzlich zur Chemotherapie auch eine Bestrahlung angewendet wurde. In zwei großen retrospektiven Studien mit jeweils über 5000 an Hodentumoren erkrankten Erwachsenen bestand nach Chemotherapie und/oder Bestrahlung ein fast zweifach erhöhtes Zweittumorrisiko gegenüber der Kontrollgruppe, während Patienten mit alleiniger Beobachtung nach Tumorresektion kein erhöhtes Zweitmalignomrisiko aufwiesen (Groot et al., 2018; Kier et al., 2016).

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 aufgrund der ototoxischen Platinderivate. Die Nachsorgekontrollen sind zunächst vier bis sechswöchentlich. Bei unauffälligem Befund innerhalb der ersten sechs Monate ist dann eine schrittweise Verlängerung der Intervalle auf drei Monate im 1. und 2. Nachsorgejahr angezeigt. Das Zweitmalignomrisiko ist gering und erhöht sich um das Zweifache, wenn sowohl eine Chemotherapie als auch eine Bestrahlung zur Tumorkontrolle notwendig ist.

Schlüsselwörter: Keimzelltumore, extrakranial, Differenzierung, Biomarker, risikoadaptierte Chemotherapie, Lokale Tumorkontrolle

Danksagung:

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