

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Zentrum für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. dent. N. R. Kübler

Konnatale Keimzelltumoren
im Kopf-/Hals-Bereich

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Beate Bernbeck

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. W. H.-M. Raab

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. Lentrodt

Korreferent: Prof. Dr. med. U. Willnow

meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Die Prognose von konnatalen Keimzelltumoren nach Resektion unter Berücksichtigung der Primärlokalisierung	6
1.1	Fragen zur operativen Behandlung von angeborenen Keimzelltumoren der Kopf-Hals-Region	7
1.2	Das holistische Konzept von TEILUM zur Histogenese der Keimzelltumoren	7
1.3	Biologische Besonderheiten der Keimzelltumoren	9
1.4	Klassifikation der Keimzelltumoren	10
1.5	Lokalisationen von Keimzelltumoren im Kindesalter	11
2	Material und Methoden	13
2.1	Eigene Fälle	13
2.2	Registerdaten	13
3	Ergebnisse	15
3.1	Kasuistiken von Patienten der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	15
3.1.1	MAKEI-Identifikationsnummer 593	15
3.1.2	MAKEI-Identifikationsnummer 852	17
3.1.3	MAKEI-Identifikationsnummer 1272	18
3.1.4	MAKEI-Identifikationsnummer 1576	19
3.2	Auswertung der Registerdaten	21
3.2.1	Lokalisationen und Geschlecht	22
3.2.2	Schwangerschafts- und Geburtsverlauf	23
3.2.3	Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Geburt und Tumorumina	24
3.2.4	Notfallmaßnahmen bei Geburt	29
3.2.5	Zusätzliche Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen	29
3.2.6	Perioperative zytostatische Behandlungen	30
3.2.7	Tumormarker	31
3.2.8	Tumorresektionen	31
3.2.9	Qualitätssicherung zum Resektionsstatus	34
3.2.10	Bestimmung der Tumorumina	36
3.2.11	Histologische Diagnosen und Referenzpathologie	37
3.2.12	Histologie und Prognose	38
3.3	Spätfolgen und Lebensqualität	39
4	Diskussion	46

5	Zusammenfassung	68
6	Anhang	69
6.1	Kasuistiken der Patienten mit besonderem Krankheitsverlauf	69
6.1.1	Kasuistiken von Patienten mit postpartalem Tumorwachstum	69
6.1.1.1	MAKEI-Identifikationsnummer 840	69
6.1.1.2	MAKEI-Identifikationsnummer 1255	71
6.1.1.3	MAKEI-Identifikationsnummer 1734	71
6.1.1.4	MAKEI-Identifikationsnummer 1971	72
6.1.1.5	MAKEI-Identifikationsnummer 2309	73
6.1.2	Kasuistiken von Patienten mit maligner Tumorkomponente	73
6.1.2.1	MAKEI-Identifikationsnummer 1205	74
6.1.3	Kasuistiken von Patienten mit Chemotherapie	74
6.1.3.1	MAKEI-Identifikationsnummer 1306	75
6.1.4	Kasuistiken von Patienten mit Tumorprogression	76
6.1.4.1	MAKEI-Identifikationsnummer 1058	77
6.1.4.2	MAKEI-Identifikationsnummer 2051	77
6.1.4.3	MAKEI-Identifikationsnummer 2263	79
6.1.5	Kasuistiken von verstorbenen Patienten	80
7	Literaturverzeichnis	81
8	Anlage	90
8.1	Fragebogen	90

1 Die Prognose von konnatalen Keimzelltumoren nach Resektion unter Berücksichtigung der Primärlokalisierung

Keimzelltumoren sind eine histologisch uneinheitliche Tumorgruppe, die nahe der Mittellinie vom Kopf bis zur Steißregion auftreten und im Kinderkrebsregister der Bundesrepublik Deutschland in einer Häufigkeit von 3,4 % vertreten sind [39, 72]. Sie gehören damit zu den seltenen Tumordiagnosen im Kindesalter, während Keimzelltumoren als bösartige Hodentumoren bei jungen Männern die häufigste Krebsdiagnose überhaupt darstellen [39].

Die bevorzugte Primärlokalisierung bei Kindern ist mit 40% die Steißbeinregion; meist werden diese Erkrankungen schon perinatal erkannt. Sie sind, wenn sie bereits perinatal auftreten histologisch in der Regel gutartig und durch eine vollständige operative Entfernung heilbar [30]. Nach unvollständiger Resektion dieser Tumoren kann es jedoch zu einem Rückfall kommen; in der Hälfte der Fälle wird dann hochmalignes Keimzelltumorgewebe diagnostiziert [24].

Zwischen dem vierten und achtzehnten Lebensmonat werden in der Steißbeinregion überwiegend hochmaligne Keimzelltumoren diagnostiziert, die ohne eine zusätzliche Chemotherapie nur selten geheilt werden können. Entscheidend für den Heilerfolg ist aber die komplette Resektion des Primärtumors, die durch eine präoperative Verabreichung der Chemotherapie erleichtert werden kann [23].

In der Altersgruppe bis zu 2 Jahren werden bei Jungen relativ häufig Hodentumoren diagnostiziert, die trotz histologisch eindeutiger Bösartigkeit nahezu ausnahmslos durch eine alleinige Operation zu heilen sind [29].

Die Prognose der Patienten mit Keimzelltumoren hängt somit von der Lokalisation, dem Alter, der Malignität und der Resektabilität des Tumors ab. Das Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt und die Lokalisation der Tumoren scheinen im ersten Lebensjahr einen besonderen Einfluss zu haben, so dass die Beurteilung von Keimzelltumoren hinsichtlich der individuellen Prognose erschwert ist.

Wenige gesicherte Informationen bestehen zur Prognose von perinatal diagnostizierten Keimzelltumoren, die sich an anderen Lokalisationen als der Steißbeinregion oder den Hoden manifestieren.

1.1 Fragen zur operativen Behandlung von angeborenen Keimzelltumoren der Kopf-Hals-Region

Ausgehend von vier Neugeborenen mit Keimzelltumoren des Halses und des Kopfes, die in der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf (Direktor Professor Dr. med. Dr. med. dent. N. R. Kübler) behandelt worden sind, und den Registerdaten des Therapieoptimierungsprotokolls für maligne Keimzelltumoren des Kinder- und Jugendalters (MAKEI) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), soll deshalb zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

- Wie häufig sind Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich bei Kindern bis zum Alter von zwei Monaten in dem Keimzelltumorregister prospektiv erfasst worden?
- Ist eine alleinige chirurgische Behandlung kurativ?
- Neigen Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich nach inkompletter Resektion zum Rezidiv und wird dann wie bei den Tumoren der Steißbeinregion in der Hälfte der Fälle hochmalignes Gewebe diagnostiziert?
- Wie beurteilen überlebende Patienten bzw. ihre Eltern die Frage der Lebensqualität und welche Spätfolgen der Erkrankung und der notwendigen Therapie werden angegeben?

1.2 Das holistische Konzept von TEILUM zur Histogenese der Keimzelltumoren

TEILUM (zitiert bei TALERMAN: Pathology of the Female Genital Tract [85]) leitet die Keimzelltumoren von den pluripotenten Stammzellen ab, die sich paravertebral anordnen und dort verbleiben, anstelle die Wanderung in die Urkeimdrüse mitzumachen. Diese Keimzellen sind totipotent und können sich unter ständiger Teilung in unterschiedliche Geweberichtungen entwickeln. Bei maligner Transformation ahmen die Zellen embryonale und extraembryonale Strukturen nach (Abbildung 1).

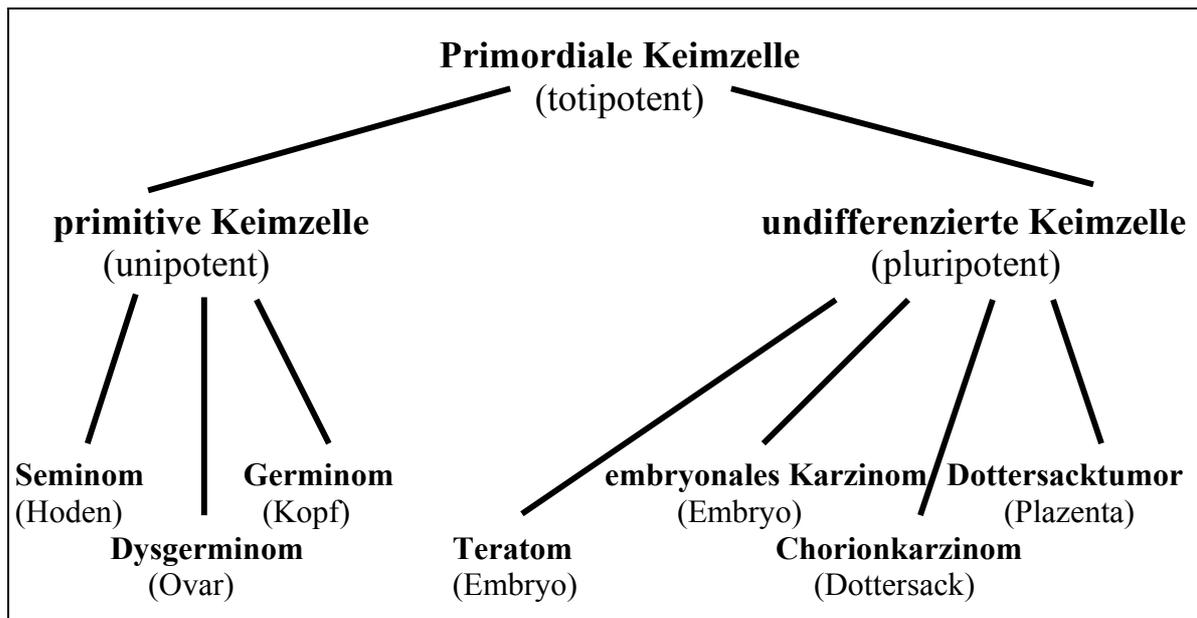


Abbildung 1: Schematische Darstellung wichtiger Differenzierungsrichtungen der primordialen Keimzelle und neoplastische Transformationen in Anlehnung an TEILUM (zitiert bei TALERMAN: Pathology of the Female Genital Tract [85]).

Bei maligner Transformation und Differenzierung in Keimbahnrichtung entstehen Seminoide des Hodens und Dysgerminome des Ovars bzw. Germinome im Gehirn.

Sehr frühzeitig erfolgt die somatische Differenzierung in Richtung des Trophoblasten, des Dottersacks oder des Embryos. Bei maligner Transformation der extraembryonal differenzierten Zellen führt dies zu dem Chorionkarzinom oder dem Dottersacktumor. Aus embryonal differenzierten Zellen können das embryonale Karzinom und Teratome entstehen. Teratome enthalten in der Regel Gewebe aller drei Keimblätter und können unterschiedlich weit ausdifferenziert sein. Reife oder mature Teratome enthalten nur völlig ausgereifte Strukturen, wie Haut, Knorpel, Knochen oder spezifische Organanlagen, wie Schilddrüsen- oder Nierengewebe. Unreife oder immature Teratome sind meist neuronal differenziert. Nach GONZALEZ-CRUSSI [25] werden unreife Teratome je nach Gehalt von immaturren Zellen dem Grad 1 (0-10% der Zellen des Gesichtsfeldes bei mittlerer mikroskopischer Betrachtung), dem Grad 2 (10-50%) bzw. dem Grad 3 (>50 %) zugeordnet [25]. Dementsprechend erhalten vollständig ausgereifte oder mature Teratome den Grad 0.

1.3 Biologische Besonderheiten der Keimzelltumoren

Embryonales Karzinom, Chorionkarzinom, Dottersacktumor und Germinome (Seminom, Dysgerminom) sind hochmaligne Tumoren und können lokal infiltrierend wachsen oder lymphogen, hämatogen bzw. über intracavitäre Flüssigkeiten (Peritonealflüssigkeit, Liquor cerebrospinalis) metastasieren.

Chorionkarzinome bilden in großen Mengen β -Choriogonadotropin (β -HCG) und Dottersacktumoren α -1-Fetoprotein (AFP), die deshalb auch als Tumormarker bei der primären Diagnostik, zur Verlaufskontrolle der Therapie und während der Nachsorge zur Rezidiverkennung genutzt werden [75]. Wegen dieser Tumormarker werden Dottersacktumoren und Chorionkarzinomen als sezernierende oder Tumormarker-positive Keimzelltumoren bezeichnet [31]. Dazugezählt wird das Embryonale Karzinom, da es selten in reiner Form vorkommt und sich biologisch ähnlich wie Dottersacktumoren oder Chorionkarzinome verhält.

Diese Unterscheidung gewinnt besondere Bedeutung, da Germinome als sehr strahlensensibel gelten, während die anderen hochmalignen Keimzelltumoren relativ strahlenresistent sind [76]. Deshalb werden im Rahmen therapeutischer Konzepte die reinen Germinome (Seminom, Dysgerminom) den sezernierenden Keimzelltumoren gegenüber gestellt.

Gemeinsam ist allen hochmalignen Keimzelltumoren ihre Sensitivität gegenüber Zytostatika wie Bleomycin, Vinblastin, Cisplatin [19, 94, 95, 96, 97], Etoposid [8] und Ifosfamid [74].

Immature Teratome gelten als potentiell maligne, obwohl sie nach histologischen Kriterien als gutartige Tumoren einzustufen sind. Sie können bei höherer Immaturität (Grad 2 und 3) infiltrierend wachsen oder bei Manifestation im Ovar sogenannte peritoneale Implantate [32] bilden, die in Einzelfällen zu großen Sekundärtumoren heranwachsen können.

Mature Teratome sind nach histologischen Kriterien und ihrem lokalen Wachstumsverhalten als gutartige Tumoren einzuordnen, können jedoch bei ungünstiger Lokalisation (z.B. Gehirn) zum Tode führen [16].

Teratome gelten weder als strahlen- noch als zytostatikasensible Tumoren und sind deshalb ausschließlich operativ zu behandeln. Bei inkomplett resezierten Teratomen kommt es je nach Lokalisation in bis zu 50% der Fälle zu Lokalrezidiven [23]. Hier

besteht eine Korrelation zur Immaturität, d.h. je unreifer der Primärtumor ist, um so häufiger werden Rezidive nach inkompletter Resektion beobachtet. Diese verschiedenen Besonderheiten der Keimzelltumoren sind synoptisch in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Synopsis der Biologie von Keimzelltumoren. Immature Teratome können in Abhängigkeit von der Unreife sogenannte peritoneale Implantate bilden ((+)), (+).

Tumorentität	Tumormarker		Bildung von Metastasen	Fähigkeit zur Infiltration	Sensitivität	
	AFP	β-HCG			Bestrahlung	Zytostatika
Germinom	-	-	++	+++	+++	+++
Embryonales Karzinom	-	-	++	+++	+	+++
Chorionkarzino	-	+++	+++	+++	+	+++
Dottersacktumor	+++	-	++	+++	+	+++
Teratom reif	-	-	-	(+)	-	-
Teratom unreif, Grad 1	-	-	-	+	-	-
Teratom unreif, Grad 2	-	-	((+))	++	-	-
Teratom unreif, Grad 3	-	-	(+)	+++	-	-

1.4 Klassifikation der Keimzelltumoren

Für die Keimzelltumoren sind in früheren Jahren sehr unterschiedliche Bezeichnungen verwendet worden, da sie aufgrund ihres unterschiedlichen histologischen Aussehens und der stark wechselnden Malignität lange Zeit nicht als einheitliche Tumorgruppe angesehen worden sind. Dies hat sich erst mit der allgemeinen Akzeptanz des holistischen Konzeptes von TEILUM geändert (zitiert bei TALERMAN: Pathology of the Female Genital Tract [85]).

Lange Zeit haben zwei Nomenklaturen konkurrierend nebeneinander gestanden. PUGH und CAMERON [68] haben neben den Dignitätskriterien zusätzlich die

quantitative Zusammensetzung der Tumoren bewertet, während die WHO-Klassifikationen die Keimzelltumoren nach der Differenzierungsrichtung und der höchsten Malignität der jeweilig vorhandenen Subentitäten benennen; diese Klassifikationen bestehen für Tumore des Gehirns [65], des Eierstockes [78] und des Hodens [59]. Etwa 20% der Keimzelltumoren enthalten mehr als einen histologischen Subtyp und werden dann auch als maligne gemischte Keimzelltumoren bezeichnet, die Nennung der verschiedenen Subentitäten ist dann aber wichtig.

Inzwischen wird überwiegend die WHO-Klassifikation verwendet, da die britische Klassifikation nur bei vollständiger Diagnosemitteilung informativ ist. So werden die von PUGH und CAMERON [68] verwendeten Definitionen Malignes Teratom undifferenziert, Malignes Teratom intermediär, Malignes Teratom trophoblastisch gelegentlich verkürzt mitgeteilt, was leicht zu Verwechslungen mit immaturren Teratomen führen kann.

1.5 Lokalisationen von Keimzelltumoren im Kindesalter

Entwicklungsgeschichtlich entstehen die embryonalen Keimzellen im Dottersack und wandern von dort über den Nabelstrang erst hinter den Magen und ordnen sich dann paravertebral von der Schädelbasis bis zum Steiß an. Erst sekundär gelangen sie in die Keimdrüsenanlage, die sich in Höhe des späteren Nierenhilus bildet. Anschließend deszendieren die Keimdrüsen ins kleine Becken (Ovar) bzw. den Hodensack (Hoden). Es wird angenommen, dass versprengte undifferenzierte Keimzellen, die nicht den Weg in die Urkeimdrüsen gefunden haben, die Ursprungszellen der sich später entwickelnden Keimzelltumoren sind [33, 44, 79].

Diese Hypothese erklärt das Auftreten von Keimzelltumoren parallel zur Mittelachse und das Fehlen im Bereich der Extremitäten. Die häufigsten Lokalisationen sind bei Kindern die Steißbeinregion, die Gonaden und die Pinealisregion im Gehirn. Seltener finden sich Keimzelltumoren im Mediastinum [76], dem Retroperitonealraum, im Uterus, der Vagina [55] bzw. der Prostata [57] (Abbildung 3). Sehr selten wird meist in Form von Kasuistiken über Manifestationen im Gesicht [22, 98], dem Hals [17, 73, 82, 87, 92], dem Herz [10, 26, 50, 102], den Bronchien [18] oder dem Magen-Darm-Kanal [63] berichtet.

Die in Abbildung 2 enthaltene Verteilung der Lokalisationen von Keimzelltumoren bei Kindern ist den seit 1982 aufgebauten Registern für Hodentumoren (MAHO) und maligne

Keimzelltumoren (MAKEI) der GPOH entnommen. Allerdings haben die Keimzelltumoren unter Berücksichtigung von Lokalisation und Alter unterschiedliche Häufigkeitsgipfel.

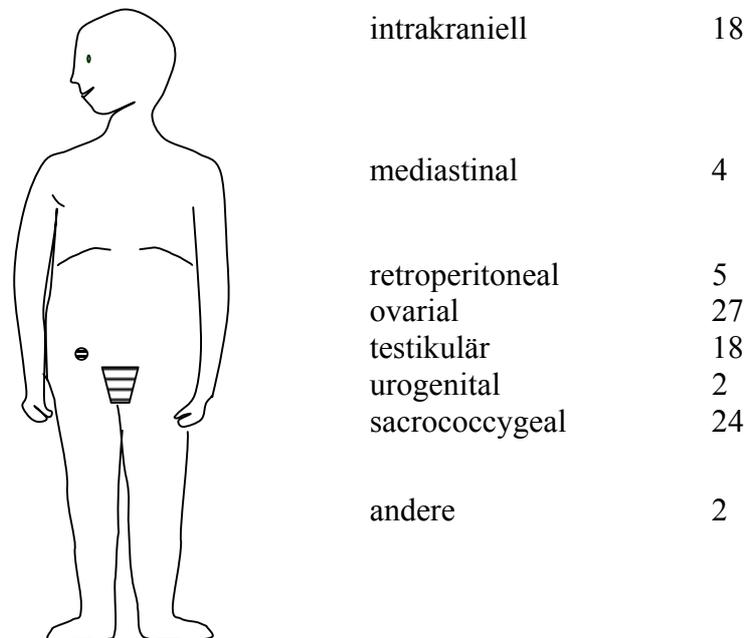


Abbildung 2: Lokalisationen (%) von Keimzelltumoren bei ca. 1.500 Kindern und Jugendlichen (≤ 15 Jahre) entsprechend den Registern der Therapieoptimierungsstudien für maligne Keimzelltumoren (MAKEI) und Hodentumoren (MAHO) der GPOH.

Etwa 40% der prospektiv erfassten Kinder mit Keimzelltumoren haben Teratome, die bei Geburt vor allem in der Steißbeinregion und bei pubertierenden Mädchen im Ovar auftreten. Die sezernierenden oder tumormarker-positiven Keimzelltumoren (Embryonales Karzinom, Chorionkarzinom und Dottersacktumor) haben ihren ersten Häufigkeitsgipfel mit sechs Monaten, während Germinome frühestens mit vier Jahren diagnostiziert werden und dann eine leichte, aber stetige Zunahme aufweisen, um im dritten Dezenium als Seminome des Hodens ihr Maximum zu erreichen.

Unter den Gesichtspunkten Histologie und Lokalisation sollen die in Düsseldorf in den ersten zwei Lebensmonaten beobachteten und behandelten Kinder mit Keimzelltumoren des Kopf-/Halsbereichs kasuistisch dargestellt und durch die entsprechenden Fälle aus dem Keimzelltumorregister ergänzt werden.

Unter Berücksichtigung von Literaturdaten soll dann zu den eingangs formulierten Fragen (Kapitel 1.1) Stellung genommen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Eigene Fälle

Die Auswertung geht von Neugeborenen und Säuglingen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich aus, die in dem Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf behandelt worden sind. Als Datenmaterial stehen dazu die Krankenakten der stationären Behandlung und ambulanten Nachsorge zur Verfügung. Diese eigenen Fälle sollen ausführlich dargestellt werden und als Grundlage für die systematische Auswertung der Registerfälle dienen.

2.2 Registerdaten

Im Rahmen des Therapieoptimierungsprotokolls für nichttestikuläre Keimzelltumoren (MAKEI) der GPOH werden seit 1983 prospektiv Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 15 Jahren erfasst, bei denen ein derartiger Tumor diagnostiziert und behandelt worden ist. Dieses Protokoll besitzt eine positive Stellungnahme der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Weiterhin liegt von allen Patienten eine Einverständniserklärung zur zentralen Dokumentation vor.

Aus dem Register werden die Fälle ermittelt, die bis zu einem Alter von zwei Monaten wegen eines Keimzelltumors im Kopf-/Halsbereich gemeldet worden sind. Bestandteil der Nachsorge ist die jährliche Abfrage bei der zuletzt behandelnden Institution, um Informationen zum aktuellen Status zu erhalten. Da die Nachbeobachtung für das genannte Therapieoptimierungsprotokoll bis zu 19 Jahre beträgt, können dokumentierte Ereignisse (Rezidive, Tod aus anderer Ursache) und Spätfolgen bis maximal 19 Jahre nach Diagnosestellung erfasst werden.

Zusätzlich ist ein Fragebogen für Auskünfte über mögliche Spätschäden bzw. Spätfolgen entworfen (Kapitel 7.1) und entweder den ehemaligen Patienten oder ihren Eltern zur Beantwortung zugesandt worden.

Die histologische Befundung erfolgt immer durch den Lokalpathologen. Zusätzlich ist protokollgemäß eine zentrale Referenzbegutachtung im Kindertumorregister (Institut für Paidopathologie der Christian-Albrechts-Universität Kiel) vorgesehen, um bei diesen seltenen Tumoren ein einheitliches Grading zu erreichen. Die Befundung erfolgt nach der

WHO-Klassifikation für Keimzelltumoren [59, 78].

Die Beurteilung der Vollständigkeit der Tumorresektion stützt sich auf den Operationsbericht, die histologische Begutachtung des Resektats und die Angaben für die MAKEI-Studie zum Diagnosezeitpunkt (Ersterhebungsbogen). Falls ausführliche Arztbriefe auch an das Register versandt worden sind, werden auch diese zur Datenerhebung heran gezogen.

Die Tumorgrößen entstammen dem Operationsprotokoll, dem pathologisch-anatomischen Gutachten oder den apparativen Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) oder Sonographie. Mit den angegebenen Maßen wird das Tumolvolumen (cm^3) nach der Formel: Länge x Tiefe x Breite x 0,523 berechnet [81].

3 Ergebnisse

Eine ausführliche kasuistische Darstellung der vier in Düsseldorf behandelten Fälle ist mit Hilfe der Krankenakten möglich (Kapitel 3.1). Neben den vier in Düsseldorf behandelten Neugeborenen mit Kopf-Hals-Tumoren sind weitere 28 Früh- und Neugeborene in dem Register der Keimzelltumorstudie (MAKEI 83/86, 89 und 96) erfasst (Kapitel 3.2).

Kinder mit besonderem Krankheitsverlauf werden am Ende der Arbeit kasuistisch dargestellt (Kapitel 5).

Die Erhebungen zu den Spätfolgen und zur Lebensqualität werden im Kapitel 3.3 wiedergegeben.

3.1 Kasuistiken von Patienten der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Die vier in Düsseldorf behandelten Kinder sind dem Register der MAKEI-Studien gemeldet worden und werden entsprechend der Identifikationsnummer dargestellt.

3.1.1 MAKEI-Identifikationsnummer 593

Die Patientin ist das dritte Kind gesunder Eltern und 1985 in Mexico City geboren worden. Die ältere Schwester verstarb im ersten Lebensjahr am plötzlichen Kindstod. Der ältere Bruder ist gesund. In der Familienanamnese sind mütterlicherseits bei der Großmutter ein Unterleibskarzinom bekannt, der Großvater leidet an Magengeschwüren. Die Urgroßmutter verstarb an einem Ösophaguskarzinom, der Onkel an einem Lungenkarzinom bei Raucheranamnese. Väterlicherseits bestehen bei dem Großvater Zustand nach Nephrektomie aus unbekannter Ursache, bei der Großmutter Herzbeschwerden.

Die Schwangerschaft verlief bis zur 36. Schwangerschaftswoche (SSW) komplikationslos. Zu diesem Zeitpunkt wurde im Rahmen der sonographischen Schwangerschaftsvorsorge bei dem Kind ein ausgedehnter Tumor im Halsbereich festgestellt. Aus diesem Grund

erfolgte eine elektive Sectio am damaligen Wohnort Mexico City. Postpartal traten respiratorische Probleme auf, die eine sofortige Intubation zur Folge hatten. Auf Grund einer deutlichen Größenzunahme des Tumors in den ersten Lebenstagen erfolgte am 6. Lebenstag eine Tumorresektion in toto mit einer Teilresektion der Schilddrüse. Die Tumorgöße betrug 8,0 x 5,8 x 4,7 cm, was einem Volumen von 114 cm³ entspricht.

Die histologische Aufarbeitung ergab ein immatures Teratom Grad 2-3 nach GONZALEZ-CRUSSI [25] mit mikroskopisch kleinen Anteilen eines Dottersacktumors und eines Embryonalen Karzinoms. Aufgrund dieser Herde wurde die Diagnose eines malignen gemischten Keimzelltumors gestellt und die Indikation zur Chemotherapie getroffen. Der Operationsbericht und die histologische Begutachtung beschreiben eine Tumorresektion im Gesunden (R₀). Postoperativ wurde eine Ganzkörper-CT durchgeführt. Es fand sich ein minimaler Rest an Weichteilgewebe unklarer Entität von der rechten Halsregion bis in den rechten Unterkieferwinkel reichend. Hierbei handelte es sich nach Angabe der befundenen Radiologen mit großer Wahrscheinlichkeit nicht um ein zurückgebliebenes Tumorgewebe, sondern eher um ein persistierendes Ödem oder ein Hämatom.

Aufgrund der Diagnose eines malignen gemischten Keimzelltumors wurde in der 6. Lebenswoche mit dem ersten Block der Chemotherapie mit Vincristin 0,15 mg/kg an den Tagen 1 und 2, Actinomycin D 0,0225 mg/kg an den Tagen 1 bis 5 und Cyclophosphamid 15 mg/kg an den Tagen 3 bis 5 begonnen. Nach dem zweiten Kurs erfolgte in der zwölften Lebenswoche die Kontrolluntersuchung mittels CT und des Tumormarkers α -1-Fetoprotein, die widersprüchliche Aussagen lieferten. Der α -1-Fetoprotein-Wert war nach der Operation und dem ersten Chemotherapieblock von 61.000 ng/ml auf 277 ng/ml gesunken. Im CT zeigte sich in der Halsregion weiterhin die vorbeschriebene Raumforderung. Es konnte keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden, ob es sich um Narben- oder Tumorgewebe handeln würde.

Nach Wohnortwechsel erfolgte die weitere Therapie in Düsseldorf. Im 3. Lebensmonat musste bei Pneumonie und respiratorischer Dekompensation eine Tracheotomie durchgeführt werden, so dass die Fortsetzung der Chemotherapie mit dem dritten Kurs erst im 6. Lebensmonat erfolgt ist. Die Dosierungen für Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid wurden entsprechend der Gewichtszunahme angepasst. Insgesamt erhielt die Patientin 7 Zyklen nach dem VAC-Schema. Die Patientin tolerierte die Chemotherapie gut. Der Tumormarker α -1-Fetoprotein schwankte bei den

Kontrolluntersuchungen etwas oberhalb der altersentsprechenden Norm, wie sie von WU et al. 1981 [100] publiziert worden ist, während die bildgebenden Untersuchungen keine Veränderungen des Lokalbefundes zeigten.

Elf Monate nach Geburt konnte das Tracheostoma komplikationslos geschlossen werden. In den folgenden Jahren bestanden erhebliche Probleme der oberen Luftwege mit chronisch rezidivierenden Infekten und - offensichtlich aufgrund der zurückliegenden Behandlung - Anpassungsstörungen an den Tag- und Nachtrhythmus. Die Patientin entwickelte sich dann aber im weiteren Verlauf sehr gut und besucht mit gutem Erfolg das Gymnasium. Nach ihren eigenen Angaben bezeichnet sie ihren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität als sehr gut.

3.1.2 MAKEI-Identifikationsnummer 852

Der Patient ist das erste Kind gesunder Eltern. Der Schwangerschaftsverlauf gestaltete sich unauffällig. In der 35. Schwangerschaftswoche wurde bei der sonographischen Schwangerschaftsvorsorge ein beginnender Hydrocephalus mit Verdacht auf einen Hirntumor diagnostiziert. In den folgenden Wochen wurde ein weiteres rasches Kopfwachstum sonographisch erkennbar, so dass in der 37. SSW eine elektive Sectio durchgeführt wurde.

Es folgte die Entbindung eines weitgehend ausgereiften Neugeborenen mit grau-zyanotischem Hautkolorit. Es bestand ein massiver Hydrocephalus mit weit klaffenden Schädelnähten und ausgeprägter Venenzeichnung. Der Kopfumfang maß 43 cm, die Scheitel-Fersenlänge 47 cm und das Körpergewicht betrug 2800 g. Insgesamt zeigte der Patient schlaffe Extremitäten, das Herz war auskultatorisch ohne pathologischen Befund, die Herzfrequenz betrug weniger als 100 Schläge pro Minute. Die Atmung war flach und mit jugulären und subcostalen Einziehungen verbunden. Aufgrund der schlechten Prognose wurde auf intensivmedizinische Maßnahmen verzichtet. Der Patient befand sich bereits bei der Übernahme auf die Kinderstation im Präfinalstadium. Es wurde eine Grundpflege und eine Sedierung mit Dolantin durchgeführt. Das Neugeborene verstarb noch am ersten Lebenstag im zentralen Herzkreislaufversagen.

Die Obduktion erbrachte den Befund eines Hydrocephalus internus bei einem fronto-temporobasalen polymorphen Tumor, der vom Gehirn makroskopisch gut abgrenzbar war.

Der Tumor maß 10 x 8 x 8 cm, mit einem errechneten Volumen von 334,8 cm³ und einem Gewicht von 330 g. Das Hirngewicht selbst war altersentsprechend regelrecht. Es bestand kein Anhalt für intrakranielle Blutungen. Die histologische Aufarbeitung erbrachte den Befund eines unreifen Teratoms Grad 3 nach GONZALEZ-CRUSSI [25].

3.1.3 MAKEI-Identifikationsnummer 1272

Der Patient ist das erste Kind einer 26 Jahre alten Erstpara mit Zustand nach einer Schilddrüsenresektion ohne Malignitätszeichen. Während der Schwangerschaft nahm die Mutter täglich 1 Tablette L-Thyroxin ein. Bei dem 29 Jahre alten Vater waren keine Vorerkrankungen bekannt. In der 31. SSW wurde bei der Vorsorgeuntersuchung sonographisch ein Halstumor mit der Größenausdehnung von 9,6 x 9,9 x 8,0 cm diagnostiziert. In der 35. SSW kam es zur vorzeitigen Wehentätigkeit, die zu einer primären Sectio führte. Postpartal bestand wegen des monströsen Tumors, der vom Mundboden bis an den vorderen rechten Thoraxbereich reichte, eine respiratorische Insuffizienz, die eine sofortige Intubation nötig machte. Der APGAR-Score betrug 2/3/4. Das Geburtsgewicht des hypoton wirkenden Kindes lag bei 2400 g bei einer Größe von 48 cm und einem Kopfumfang von 34 cm.

Bei raschem Größenwachstum des Tumors in den ersten Lebenstagen wurde am siebten Lebenstag der Tumor operativ entfernt. Die histologische Aufarbeitung ergab ein immatures Teratom Grad 2 nach GONZALEZ-CRUSSI [25]. Die intraoperative Tumorgöße betrug 15 x 10 x 8 cm mit einem errechneten Volumen von 627,6 cm³ bei einem Gewicht von 720 g. Die Tumorresektion erfolgte makroskopisch komplett, mikroskopisch jedoch nicht im Gesunden und beinhaltete eine Teilresektion der Schilddrüse.

Intraoperativ kam es zur Schädigung des Nervus vagus mit Recurrens- und Phrenicusparese rechts. Klinisch resultierte eine Parese der Schlund- und Rachenmuskulatur, sowie der Stimmbänder, was die Anlage eines Tracheostomas zur Folge hatte. Zum besseren Kostaufbau wurde dem Patienten eine Magen-Verweil-Sonde gelegt. Im weiteren Verlauf zeigte sich laborchemisch eine Hypothyreose, aufgrund derer eine Substitution mit L-Thyroxin erfolgte. Da sich die Schilddrüsenwerte normalisierten, kann von einer kompensatorischen Hypertrophie des verbliebenen Schilddrüsenorgans

ausgegangen werden. Der Parathormonspiegel lag im gesamten Verlauf der Nachbeobachtung im Normbereich.

Die postoperativen Kontrolluntersuchungen und die Tumormarkerbestimmung des α -1-Fetoproteins zeigten Normalbefunde bis zweieinhalb Jahre nach der Operation, zu diesem Zeitpunkt wurde im Rahmen der regelmäßigen Tumornachsorge oberhalb des Tracheostomas ein 2,5 x 2,5 cm großer, breiter, kugelig und nicht verschieblicher Tumor in Höhe des Zungenbeins festgestellt. Der α -1-Fetoprotein-Wert lag mit 10 ng/ml im oberen Grenzbereich. Der Tumor wurde operativ vollständig entfernt. Histologisch zeigte sich jetzt ein reifes Teratom.

Der Patient befindet sich seitdem in kompletter Remission. Postoperativ wurde eine Silberkanüle eingesetzt, die anschließend mit dem Einsatz einer Sprechkanüle vervollständigt werden konnte. Weitere 24 Monate später konnte das Tracheostoma verschlossen werden. Der Patient ist heute sieben Jahre alt und besucht die Grundschule. Im Fragebogen werden durch die Eltern keine Lähmungen angegeben und sein Gesundheitszustand und seine Lebensqualität mit gut angegeben. Klinisch und neurologisch gilt er als unauffällig.

3.1.4 MAKEI-Identifikationsnummer 1576

Der Patient ist das dritte Kind gesunder Eltern, die beiden Brüder sind ebenfalls gesund. In der Familienanamnese sind keine Krankheiten bekannt. In der 28. SSW war bei der Vorsorgeuntersuchung sonographisch ein großer Halstumor bei dem Kind festgestellt und die Verdachtsdiagnose eines Keimzelltumors gestellt worden. Die Entbindung des Kindes erfolgte in der 34. SSW nach vorzeitigem Blasensprung und einsetzen der Wehen durch primäre Sectio. Der APGAR-Score betrug 5/7/8. Das Neugeborene hatte ein Geburtsgewicht von 2170 g bei einer Länge von 44 cm und einem Kopfumfang von 31,5 cm. Postpartal bestand ein ausgeprägter inspiratorischer Stridor mit Einziehungen, der Zustand stabilisierte sich nach Intubation und Nasen-CPAP-Beatmung rasch.

Makroskopisch zeigte sich ein großer, knotiger Tumor mit höckerigen und verhärteten Auftreibungen im Bereich der linken Halsseite. Der Durchmesser des Tumors betrug bei der sonographischen Messung 10 cm. Die am ersten Lebenstag durchgeführten Blutabnahmen zeigten Normalwerte für Blutbild, Elektrolyte, Entzündungsparameter,

Leber- und Nierenwerte. Die LDH war initial mit 975 U/l erhöht. Der Tumormarker α -1-Fetoprotein lag mit 256.000 ng/ml im altersentsprechendem Normbereich. Die sonographische Neugeborenen-Screeninguntersuchung, das Röntgen-Thorax-Bild, als auch der Guthrie-Test waren ohne pathologischen Befund.

Aufgrund der zu beobachtenden Tumorprogredienz in den ersten Lebensstunden wurde präoperativ am zweiten Lebenstag beginnend über drei Tage ein Kurs Chemotherapie verabreicht. Die Chemotherapie beinhaltete an den Tagen 1 und 2 0,15 mg/kg Vinblastin, an den Tagen 1 bis 3 0,025 mg/kg Actinomycin D und am Tag 2 60 mg/kg Cyclophosphamid. Da in den Folgetagen eine weitere Größenzunahme des Tumors bestand, erfolgte am 7. Lebenstag die Tumoresektion. Die intraoperative Tumorgröße betrug 11 x 10 x 9,5 cm mit einem errechneten Volumen von 400 cm³ bei einem Gewicht von 350 g. Der Operationsbericht und die histologische Aufarbeitung ergaben übereinstimmend eine Tumorentfernung im Gesunden. Histologisch wurde die Diagnose eines immaturren Teratoms Grad 2 nach GONZALEZ-CRUSSI [25] gestellt.

Postoperativ trat linksseitig eine periphere Facialisparesie auf. Durch die Schädigung des linken Mundastes des Nervus facialis erschwerte sich die orale Nahrungsaufnahme durch Schluck- und Koordinationsstörungen. Der Kostaufbau erfolgte daher zusätzlich über eine Magensonde. Weiterhin fiel eine starke Verschleimung des Kehlkopfes auf. Nach 2½ Wochen erfolgte die Extubation. Im Verlauf kam es zu rezidivierenden Apnoephasen, die durch den Sekretverhalt im Kehlkopfbereich bedingt waren und ein häufiges Absaugen nötig machten. Mit 4½ Wochen sistierten die Apnoephasen. Postoperativ sank der α -1-Fetoprotein-Wert von 256.000 ng/ml auf 90.000 ng/ml, zwei Wochen später auf 50.000 ng/ml, weitere vier Wochen später betrug der α -1-Fetoprotein-Wert 1.865 ng/ml. Der Patient konnte im Alter von sechs Wochen im guten Allgemeinzustand, reizlosen Wundverhältnissen und regelrechtem internistischen Untersuchungsbefund entlassen werden. Der Patient ist heute sechs Jahre alt und besucht den Kindergarten. Es ist bisher zu keinem Rezidiv gekommen.

Weiterhin besteht eine diskrete Facialisparesie der linken Gesichtsseite, sowie eine minimale Hypoplasie des linken Unterkiefers. Laut Aussage der Eltern ist der Gesundheitszustand des Kindes als sehr gut zu betrachten.

3.2 Auswertung der Registerdaten

Einschließlich der vier in Düsseldorf behandelten Neugeborenen mit Kopf-Hals Teratomen sind in dem Keimzelltumorregister insgesamt 32 Fälle enthalten. Diese sind in Tabelle 2 synoptisch zusammengestellt, wobei Besonderheiten wie die Behandlung in Düsseldorf (D), Tumorwachstum (TW), der Nachweis einer hochmalignen Histologie (mH), eine chemotherapeutische Behandlung (CTB), eine progressive Erkrankung (PD), sowie Tod durch die Erkrankung (DOD) gesondert dokumentiert sind. Wegen dieser Besonderheiten sind diese Kinder kasuistisch im Anhang dargestellt.

Tabelle 2: Datum der MAKEI-Registrierung und Identifikationsnummer von Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich.

Fall	MAKEI-Registrierung	Identifikationsnummer	Grund der Fallbeschreibung						Kapitel
1	15.08.83	28							
2	09.12.87	593	D	TW	mH	CTB			3.1.1
3	26.09.88	636							
4	01.08.89	840		TW		CTB			6.1.1.1
5	06.12.89	852	D	TW				DOD	3.1.2
6	16.08.90	909							
7	04.04.91	944							
8	23.04.91	947							
9	09.09.91	971							
10	03.09.92	1058					PD		6.1.4.1
11	30.12.93	1189							
12	07.07.93	1205			mH		PD		6.1.2.1
13	26.05.94	1216							
14	09.02.95	1255		TW		CTB	PD	DOD	6.1.1.2
15	27.01.95	1272	D	TW			PD		3.1.3
16	20.02.95	1281							
17	10.05.95	1306				CTB			6.1.3.1
18	19.11.95	1329							
19	11.03.96	1378							
20	07.03.96	1567							
21	10.06.96	1576	D	TW		CTB			3.1.4
22	13.06.96	1585							
23	13.12.96	1647							
24	10.07.97	1720							
25	25.07.97	1725							
26	13.08.97	1734		TW				DOD	6.1.1.3
27	12.02.99	1971		TW					6.1.1.4
28	16.06.99	2011							
29	19.08.99	2051					PD		6.1.4.2
30	18.09.00	2240							
31	16.11.00	2263					PD		6.1.4.3
32	07.12.00	2309		TW	mH				6.1.1.5

3.2.1 Lokalisationen und Geschlecht

Die Lokalisationen der Tumoren sind 19 mal in der Halsregion, siebenmal im Gesichtsbereich und sechsmal innerhalb des Gehirnschädels (Tabelle 3).

Tabelle 3: Lokalisation von prospektiv erfassten Keimzelltumoren an Kopf und Hals bei 32 Früh- und Neugeborenen (MAKEI-Studien 83/86, 89, 96).

Hals	genaue Topographie	n = 19
	linksseitig	9
	rechtsseitig	3
	beidseitig	6
	Nacken	1
Gesichtsschädel		n = 7
	Augenhöhle	1
	Nasenrachenraum	5
	Flügelgaumengrube	1
Gehirnschädel		n = 6
	infratentorial	1
	Stirn-Schläfenbereich rechts	1
	Mittellinie, Scheitel-Hinterhauptsbereich	1
	Mittellinie, III Ventrikel, Seitenventrikel links,	1
	Temporallappen rechts, Mittelhirn, Kleinhirntonsillen, Augenhöhle rechts	1
	Höhe der Stammganglien und periventrikuläres Marklager rechts	1

Das Geschlechterverhältnis ist mit 18 Jungen und 14 Mädchen relativ ausgeglichen. Auffallend ist, dass die Geschlechtsverteilung bei den Neugeborenen mit Primärlokalisierung in Gesicht bzw. Gehirn besonders stark differiert (Tabelle 4).

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung bei 32 Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren in Abhängigkeit von der Lokalisation.

Lokalisationen	alle n = 32	ml. n = 18	wbl. n = 14
Hals	19	12	7
Gesichtsschädel	7	1	6
Gehirnschädel	6	5	1

3.2.2 Schwangerschafts- und Geburtsverlauf

An vorgeburtlichen Informationen ist mitgeteilt, dass 14 Kinder aus einer ersten Schwangerschaft, sieben aus einer zweiten, drei aus einer dritten und eines aus einer fünften Schwangerschaft stammen. Zwei der vorhergehenden Schwangerschaften endeten durch Fehlgeburt, ein Geschwisterkind verstarb am plötzlichen Kindstod. Über Erkrankungen der Mütter während der Schwangerschaft ist zweimal über eine Hypothyreose, zweimal über ein Hydramnion und einmal über eine EPH-Gestose berichtet worden.

Die Diagnose eines Tumors ist bei den 32 Kindern achtzehnmal präpartal zwischen der 27. und 36. SSW und zwölfmal postpartal in einem Zeitraum bis zum 24. Lebenstag gestellt worden. Dreimal fehlt eine entsprechende Zeitangabe.

Die jeweiligen Schwangerschaften sind zwölfmal vorzeitig beendet worden und zwar zwischen der 32. und 37. SSW. Der mediane Wert der Schwangerschaftsdauer liegt bei 37 Schwangerschaftswochen, bei einem Streubereich von 32 bis 41 Schwangerschaftswochen. Die Geburten sind zwanzigmal durch eine Sectio und neunmal spontan erfolgt, bei drei Kindern findet sich keine Angabe zur Art der Geburt. Bei keinem Kind ist eine Tumorrupitur oder sonstige Geburtsverletzung aufgetreten.

3.2.3 Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Geburt und Tumorvolumina

Nach der Schwangerschaftsdauer und klinischen Gesichtspunkten wie Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang und Reifezeichen sind von 32 Kindern zwölf als Frühgeborene, vier als termingerechte und zwei als übertragene Neugeborene zu bezeichnen, bei 14 Kindern ist aufgrund fehlender Daten die Einordnung nicht möglich. Das mittlere Geburtsgewicht der Kinder beträgt 3050 g, die mittlere Körperlänge 50 cm und der mittlere Kopfumfang 35,5 cm (Tabelle 5).

Tabelle 5: Gewicht, Länge und Kopfumfang von 18 Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich.

	Gewicht g	Länge cm	Kopfumfang cm
Median	3050	50	35,5
Minimal	1700	43	31,5
Maximal	4500	54	42

Die angegebenen Messwerte sind unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer in die entsprechenden Perzentilenkurven für Länge, Gewicht und Kopfumfang unter Berücksichtigung von Geschlecht und Tumorlokalisierung eingetragen (Abbildungen 3-6).

Die konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-Halsbereich haben nicht zu einer Einbuße der Körpermaße bei Geburt geführt, da alle aufgeführten Fälle sich mit ihren Maßen für Länge, Gewicht und Kopfumfang um die 50. Perzentile bewegen. Es besteht der Eindruck, dass einige Messwerte deutlich über dem Durchschnittswert liegen. Nur bei drei Knaben verringert sich das Körpergewicht nach Abzug der Tumorvolumina ($1 \text{ cm}^3 = 1\text{g}$) deutlich unter die 50. Perzentile.

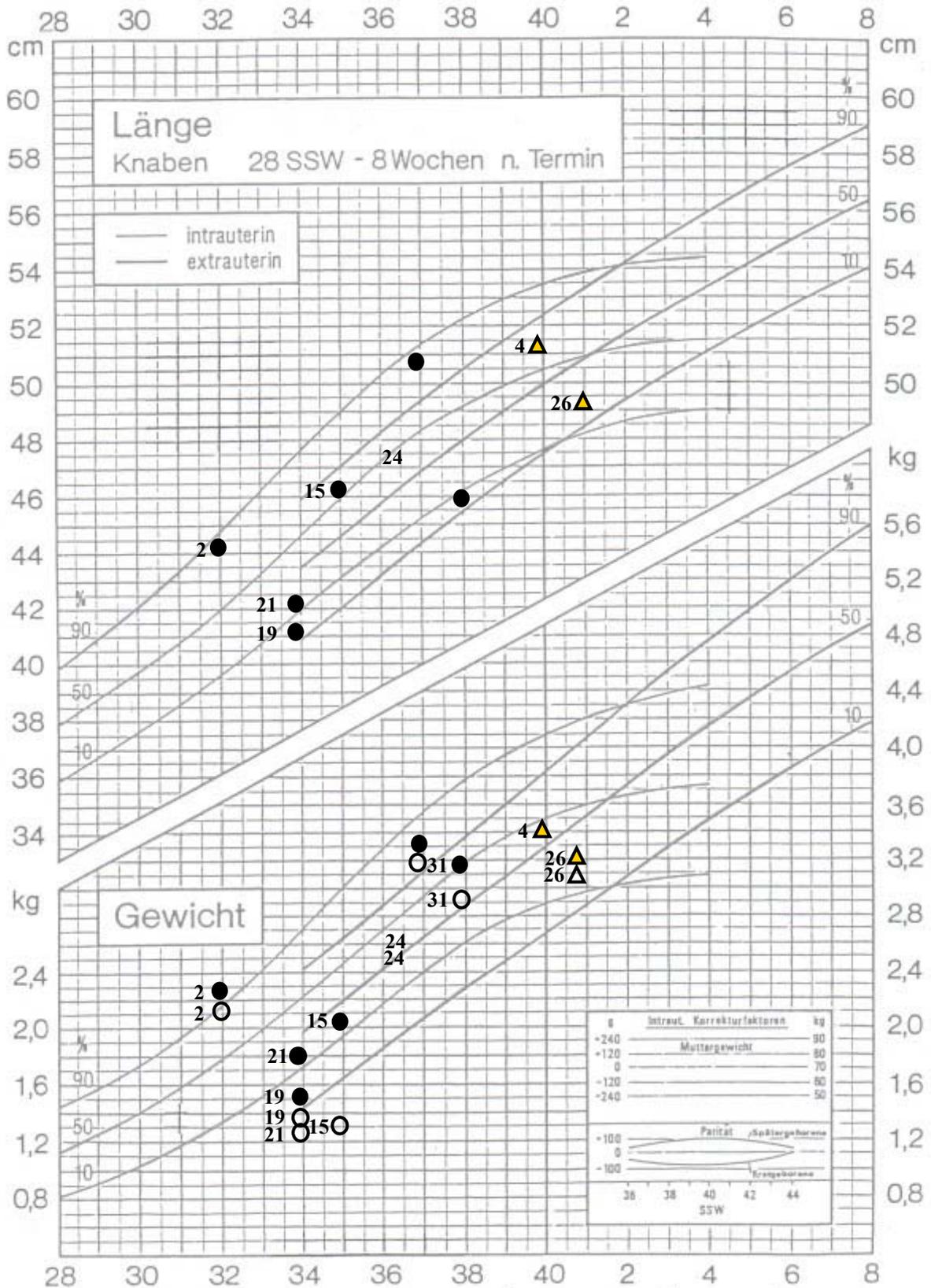


Abbildung 3: Länge und Gewicht für Jungen mit konnatalen Keimzelltumoren

Keimzelltumoren im Bereich des Halses. Angaben mit ● / ohne ○ Tumor

Keimzelltumoren im Bereich des Gesichtsschädels. Angaben mit ■ / ohne □ Tumor

Keimzelltumoren im Bereich des Gehirnschädels. Angaben mit ▲ / ohne △ Tumor

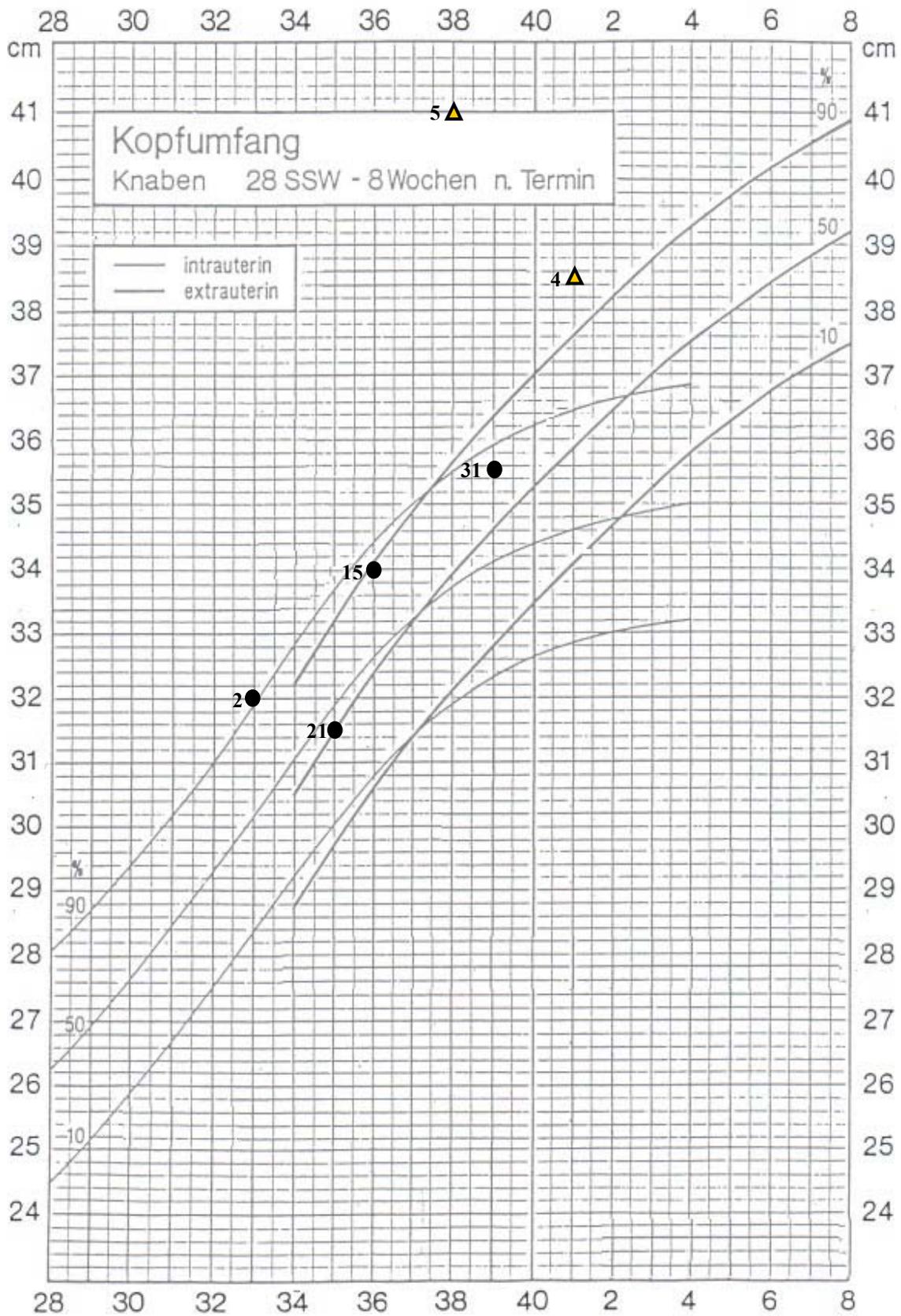


Abbildung 4: Kopfumfang für Jungen mit konnatalen Keimzelltumoren

- Keimzelltumoren im Bereich des Halses ●
- Keimzelltumoren im Bereich des Gesichtsschädels ■
- Keimzelltumoren im Bereich des Gehirnschädels ▲

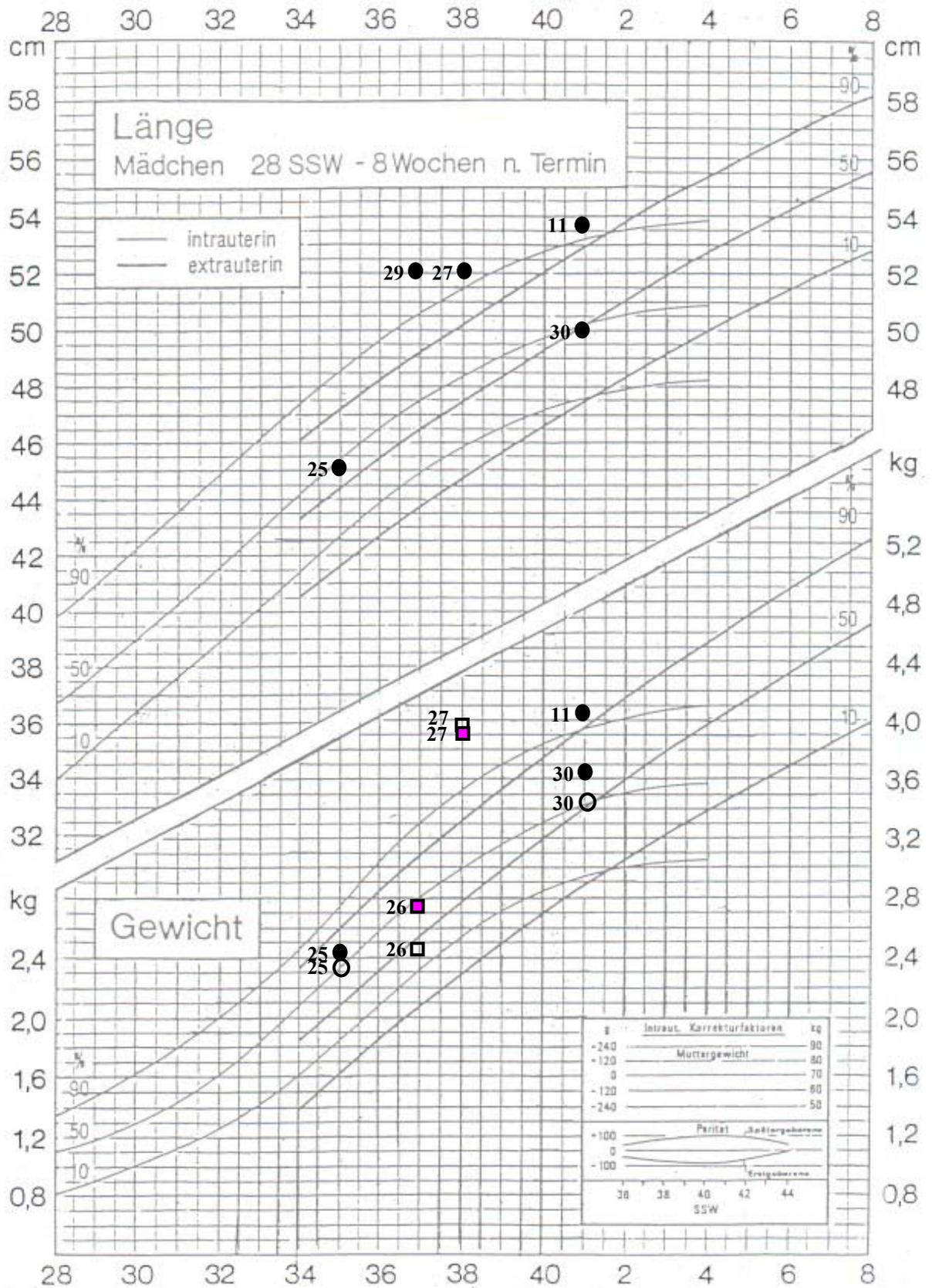


Abbildung 5: Länge und Gewicht für Mädchen mit konnatalen Keimzelltumoren

Keimzelltumoren im Bereich des Halses. Angaben mit ● / ohne ○ Tumor

Keimzelltumoren im Bereich des Gesichtsschädels. Angaben mit ■ / ohne □ Tumor

Keimzelltumoren im Bereich des Gehirnschädels. Angaben mit ▲ / ohne △ Tumor

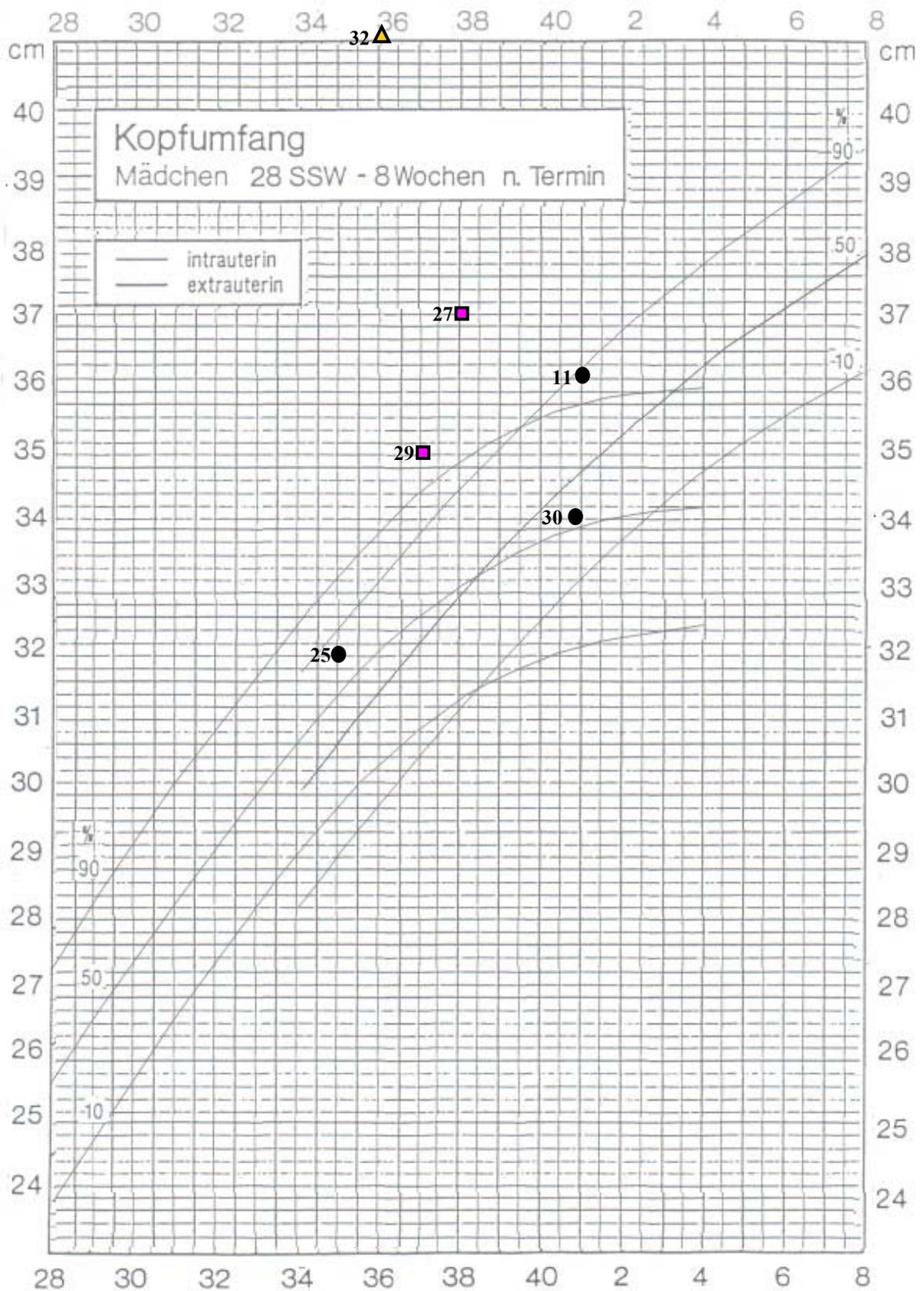


Abbildung 6: Kopfumfang für Mädchen mit konnatalen Keimzelltumoren

- Keimzelltumoren im Bereich des Halses ●
- Keimzelltumoren im Bereich des Gesichtsschädels ■
- Keimzelltumoren im Bereich des Gehirnschädels ▲

3.2.4 Notfallmaßnahmen bei Geburt

Der postpartale Allgemeinzustand in Bezug auf die Vitalfunktionen ist bei 19 Kindern als schwer beeinträchtigt beschrieben worden, so dass 14 von ihnen unmittelbar nach der Geburt intubiert worden sind. Ein Kind mit einem großen Tumor im Hirnschädel ist am ersten Lebenstag verstorben, wie in Kapitel 3.1.2 beschrieben.

Bei sieben weiteren Kindern ist die Beeinträchtigung als gering eingestuft worden, dennoch sind zwei dieser Kinder intubiert und beatmet worden. Nur bei sechs der 32 Kinder ist postpartal eine normale Aktivität dokumentiert. Als weitere therapeutische Notfallmaßnahme haben zwei Kinder mit intrakraniellen Tumoren und Hydrocephalus nach Diagnosestellung des intrakraniellen Prozesses eine externe Liquordrainage erhalten.

3.2.5 Zusätzliche Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen

Zusätzliche Fehlbildungen bzw. Entwicklungsstörungen sind bei fünfzehn Kindern festgestellt worden, die nur zum Teil direkte Folge des Tumors sind. Bei fünf von sechs Kindern, mit einem intrakraniellen Tumor und vier mit einem Halstumor sind Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen mitgeteilt, die als tumorassoziierte Fehlbildungen und Störungen anzusehen sind (Tabelle 6).

Tabelle 6: Wahrscheinlich tumorabhängige Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen.

Art der Störung	Lokalisation des Keimzelltumors		
	Hals n = 19	Gesichtsschädel n = 7	Gehirnschädel n = 6
Hydrocephalus mit muskulärer Hypotonie			2
Hydrocephalus mit Strabismus convergens			1
Makrocephalus mit Blickdeviation und Ataxie			1
Teilerstörung der Schädelbasis mit Fehlen des Felsenbeins, Facialisparesie rechts, Amaurose beidseitig			1
Hypoplasie des Unterkiefers	4	1	

Bei sieben Kindern sind von dem Tumor unabhängige Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen beschrieben (Tabelle 7).

Tabelle 7: Wahrscheinlich tumorunabhängige Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen.

Art der Störung	Lokalisation des Keimzelltumors		
	Hals n = 19	Gesichtsschädel n = 7	Gehirnschädel n = 6
Dandy-Walker-Syndrom		1	
Balkenagenesie			1
Trisomie XYY mit Lippen-Kieferspalte und Ossifikationsstörung der Schädelkalotte	1		
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei persistierender Rathke-Tasche		1	
Leistenhernie	1		
Nabelhernie	1		
Perimembranöser Ventrikelseptumdefekt	1		
Linkseitige konvexe Skoliose	1		

3.2.6 Perioperative zytostatische Behandlungen

Insgesamt fünf der 32 Kinder haben aus unterschiedlichen Indikationen perioperativ eine zytostatische Behandlung erhalten (Kapitel 5.3). Wegen eines auffällig raschen Tumorwachstums postpartal, welches bei neun Kindern beschrieben ist, hat eines von diesen präoperativ Vinblastin, Actinomycin D und Cyclophosphamid erhalten (Kapitel 3.1.4), was zu keiner Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit geführt hat. Weiterhin ist ein Kind mit einem Teratom des Gesichtsschädels wegen primärer Inoperabilität mit Etoposid und Cisplatin behandelt worden, was zu einem Wachstumsstillstand geführt hat (Kapitel 6.1.3.1).

Drei Kinder haben eine postoperative Chemotherapie erhalten: einmal bei einem malignen

gemischten Keimzelltumor des Halses (Kapitel 3.1.1), der möglicherweise auch ohne Chemotherapie allein durch die Operation hätte erfolgreich behandelt werden können. Von zwei Kindern mit intrakraniell gelegenem imaturem Teratom Grad 2 ist eines nach R₀-Resektion überlebend (Kapitel 6.1.1.1) und eines nach R₂-Resektion verstorben (Kapitel 6.1.1.2).

Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass selbst die ausführlichen kasuistischen Darstellungen eine sichere Effizienzbeurteilung der Chemotherapie nicht zulassen. Ein Nutzen der präoperativen Chemotherapie lässt sich nur einmal vermuten (Kapitel 6.1.3.1).

3.2.7 Tumormarker

Als tumorspezifische Labordiagnostik bei bösartigen Keimzelltumoren wird das α -1-Fetoprotein gemessen, das physiologischerweise bei Früh- und Neugeborenen stark erhöht ist. Die gemessenen α -1-Fetoprotein-Werte sind mit 316.000 ng/ml als höchster Wert und 794 ng/ml als niedrigster Wert angegeben, die innerhalb der Schwankungsbreite für gesunde Früh- und Neugeborene liegen.

3.2.8 Tumorresektionen

Von den 31 den ersten Lebenstag überlebenden Kinder haben 30 Kinder eine Tumorresektion erhalten, die mehrheitlich in der ersten oder zweiten Lebenswoche durchgeführt worden ist (Tabelle 8). Eine spätere Tumorresektion haben zwölf Kinder erhalten.

Tabelle 8: Operationszeitpunkt bei 30 Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-Halsbereich

Lebensalter bei Operation in Tagen	Hals n = 19	Gesichtsschädel n = 7	Gehirnschädel n = 4
1	3		
2-7	8	1	
8-14	6		
15- 21		2	1
22-28		1	
29-35	1	1	1
36-89	1	2	2

Drei Frühgeborene mit einem Tumor im Halsbereich sind am ersten Lebenstag operiert worden. Der späteste Tag der Tumorresektion ist mit dem 89. Lebenstag angegeben, bei diesem Kind hat ein Tumor der Oberkieferhöhle vorgelegen.

Die Zuordnung der Schwangerschaftsdauer zum Operationstermin und der Tumorlokalisation (Abbildung 8) lässt erkennen, dass bis auf zwei der 18 Früh- und Neugeborenen mit einem Tumor in der Halsregion alle bis spätestens zum 14. Lebenstag operiert worden sind. Tumorresektionen im Gesicht- und Gehirnschädel sind bis auf einen Fall erst nach Beendigung des 14. Lebensstages erfolgt. Offensichtlich hat die Frühgeburtlichkeit der Kinder den Operationszeitpunkt nicht beeinflusst, da beispielsweise das unreifste Kind (32. Lebenswoche) schon am ersten Lebenstag operiert wurde.

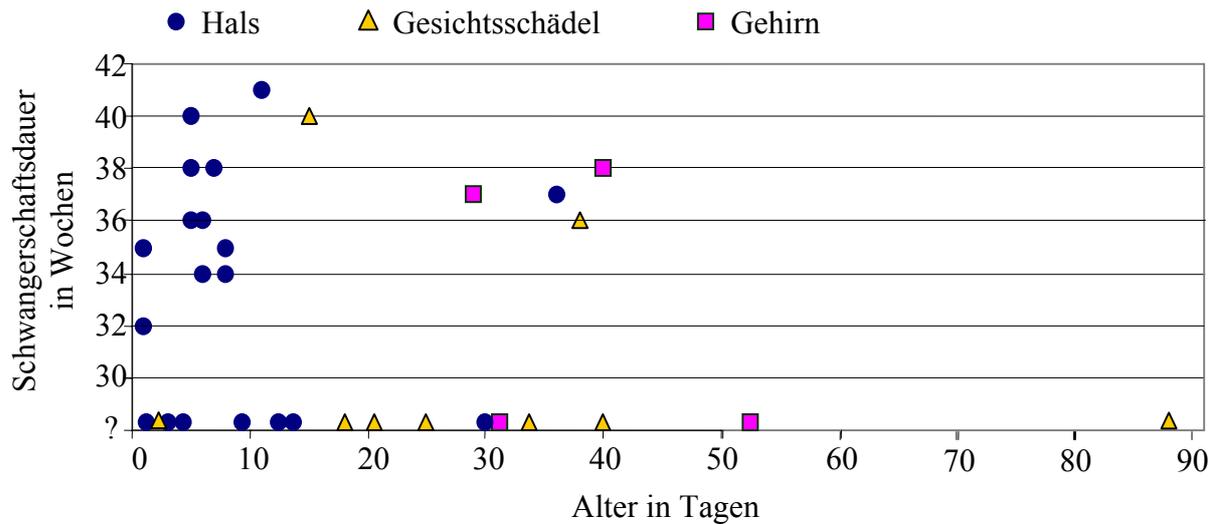


Abbildung 7: Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation und Schwangerschaftsdauer bei 16 Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich.

Die Operationen haben bei 19 Kindern zu einem R_0 -, siebenmal zu einem R_1 - und viermal zu einem R_2 -Status geführt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Lokalisation von konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich und Resektionsstatus bei 30 prospektiv erfassten Früh- und Neugeborenen.

Resektionsstatus	Hals n = 19	Gesichtsschädel n = 7	Gehirnschädel n = 4	N
R_0	14	2	3	19
R_1	4	3		7
R_2	1	2	1	4

Offensichtlich hat die Lokalisation des Tumors einen Einfluss auf den Resektionsstatus, da die Rate inkompletter Resektionen (R_1 und R_2) im Bereich des Gesichtsschädels als besonders hoch einzustufen ist.

Obwohl bei elf Kindern makroskopische oder mikroskopische Tumorreste verblieben sind, ist nur bei fünf dieser Kinder eine Zweitoperation erforderlich gewesen, die

zwischen fünf Tagen und 27 Monaten nach der Erstoperation durchgeführt und nur bei einem Kind als onkologisch radikal (R₀) eingestuft worden ist. Bei diesem Kind ist das Operationsintervall mit 27 Monaten besonders groß (Tabelle 10). Bei einem weiteren Kind ist der Status der Erstoperation mit R₀ angegeben, über den Resektionsstatus der Zweitoperation aufgrund eines Lokalrezidivs, liegen keine Angaben vor.

Nur in einem Fall ist eine dritte Operation erforderlich gewesen, die mikroskopisch als inkomplett eingestuft worden ist. Eine erneute Tumorprogression ist jedoch nicht aufgetreten.

Insgesamt sind also elf Kinder nach inkompletter Tumorresektion überlebend, bei denen nur fünf eine Zweitoperation erhalten haben, die nur einmal zu einer R₀-Resektion geführt hat.

Tabelle 10: Nachoperationen bei sechs von 30 Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-Halsbereich in Abhängigkeit vom Resektionsstatus der Erstoperation.

initiale OP		2. OP erforderlich			3. OP erforderlich		
n	Resektionsstatus	n	Intervall	Resektionsstatus	n	Intervall	Resektionsstatus
19	R ₀	1	3. Wo.	R _?			
7	R ₁	3	3. Mo. 8. Mo. 27. Mo.	R ₁ R ₁ R ₀	1	1. Mo.	R ₁
4	R ₂	2	1. Wo. 4. Mo.	R ₁ R ₁			

3.2.9 Qualitätssicherung zum Resektionsstatus

Die Angaben zur Qualität der Tumorresektionen beziehen sich auf die vorliegenden Operationsberichte, histopathologischen Gutachten, Dokumentationsbögen der MAKEI-Studie und Arztbriefe (Tabelle 11).

Tabelle 11: Verfügbare Informationen zur Erst-, Zweit- und Drittoperation bei 30 Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich.

	1. Op n = 30	2. Op n = 6	3. Op n = 1
Operationsberichte	19	1	
Pathologische Gutachten	30	5	1
Arztbrief	27	6	1
MAKEI-Dokumentation	30	6	1

Für die Beurteilung des jeweiligen Resektionsstatus gibt es verschiedene Aussagekombinationen (Tabelle 12). Alle vier Informationsquellen stehen nur bei drei Kindern und nur eine Quelle bei drei Kindern zur Verfügung. Bei den Kindern mit mehr als einer Informationsquelle stimmen die Angaben zum Resektionsstatus in jedem Einzelfall genau überein.

Tabelle 12: Festlegung und Beurteilung des Resektionsstatus R_0 , R_1 und R_2 durch Operationsberichte, histologische Befunde, Arztbriefe und Datendokumentationen bei 30 Früh- und Neugeborenen mit Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich.

Operationen	1. Op n = 30	2. Op n = 6	3. Op n = 1
Operationsbericht, Pathologie, Arztbrief, MAKEI	3		
Operationsbericht, Pathologie, MAKEI	1		
Operationsbericht, Pathologie, Arztbrief		1	
Pathologie, Arztbrief, MAKEI	2	1	1
Pathologie, Arztbrief	2		
Operationsbericht, Pathologie	1		
Pathologie, MAKEI	1		
Operationsbericht, Arztbrief, MAKEI	8		
Operationsbericht, MAKEI	2		
Arztbrief, MAKEI	7	3	
MAKEI	3		
Keine Angabe		1	

3.2.10 Bestimmung der Tumorumina

Für die Tumorumina sind die vorhandenen Daten in folgender Reihenfolge: Pathologie, Operationsbericht, Magnetresonanztomographie, Computertomographie bzw. Sonographie verwendet worden; trotz der vielfältigen Informationsquellen ist nur bei 24 Kindern eine Volumenberechnung möglich (Tabelle 13).

Tabelle 13: Volumina von konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-Halsbereich bei 24 Früh- und Neugeborenen.

Volumina in cm ³		
Hals	Gesichtsschädel	Gehirnschädel
66	3	2
73	12	67
75	22	335
86	38	
88	272	
131		
144		
167		
170		
201		
276		
314		
411		
547		
628		
673		

Keimzelltumoren im Halsbereich sind gekennzeichnet durch überwiegend große Volumina. Für diese Tumoren beträgt der mediane Wert 168,5 cm³; der Streubereich reicht von minimal 66 cm³ bis maximal 673 cm³. Im Gesichtsschädel sind die Volumina mit einem Medianwert von 22 cm³ deutlich geringer; dies gilt auch für die Minimal- und Maximalwerte.

Tumorumina im Bereich des Gehirnschädels liegen nur bei drei Kindern vor, die eher denen des Gesichtsschädels entsprechen.

3.2.11 Histologische Diagnosen und Referenzpathologie

Die histologische Aufarbeitung ist in allen 32 Fällen erfolgt und hat in je sechs Fällen ein reifes Teratom (Grad 0) bzw. ein unreifes Teratom Grad 1 erbracht (Tabelle 14). Bei fünfzehn Neugeborenen ist ein unreifes Teratom Grad 2 und nur in einem Fall ein unreifes Teratom Grad 3 diagnostiziert worden.

In drei Fällen sind innerhalb eines unreifen Teratoms zusätzliche Tumorkomponenten entdeckt worden, die zweimal dem eines hochmalignen Dottersacktumors entsprechen. Weiterhin ist einmal zusätzlich zu dem Teratom ein Nephroblastom beschrieben, was entsprechend der WHO-Klassifikation als maligne Transformation einer embryonalen Nierenanlage zu werten ist.

Bei einem Neugeborenen sind sich der Lokalpathologe wie auch der Referenzpathologe der histologischen Einordnung des Tumors nicht sicher und diskutieren in folgender Reihenfolge ein Hamartochondrom, ein bidermales Teratom und eine infantile Fibromatose.

Tabelle 14: Histologische Diagnosen bei 32 Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren des Kopf-Halsbereich.

	Hals n = 19	Gesichtsschädel n = 7	Gehirnschädel n = 6
Teratom Grad 0		5	
Teratom Grad 1	6		1
Teratom Grad 2	11	1	3
Teratom Grad 3			1
Teratom Grad 1 plus Nephroblastom		1	
Teratom Grad 2 plus Dottersacktumor mit Hepatoider Differenzierung			1
Teratom Grad 2-3 plus Dottersacktumor plus Embryonales Karzinom	1		
Hamartochondrom oder bidermales Teratom oder infantile Fibromatose	1		

Reife Teratome sind ausschließlich im Gesichtsbereich aufgetreten, während unreife Teratome vornehmlich im Halsbereich und Gehirn lokalisiert sind. Unreife Teratome mit zusätzlichen Tumorkomponenten sind nur dreimal diagnostiziert worden, so dass keine bevorzugte Lokalisation erkennbar ist.

Von 24 Kindern liegt die histologische Befundung sowohl durch den Lokal- als auch durch den Referenzpathologen vor, die in zwölf Fällen mit ihrer Aussage vollständig übereinstimmen (Tabelle 15). In zwei Fällen ist eine unterschiedliche Einordnung der Subentität und bei den anderen Diagnosen ein unterschiedlicher Grad der Unreife beschrieben worden. Da sich somit bei zwölf Kindern durch die Referenzbegutachtung Korrekturen ergeben haben, wird bei diesen seltenen Tumoren die Wichtigkeit einer zentralen Mitbegutachtung erkennbar.

Tabelle 15: Histologische Diagnosen durch Lokal- und Referenzpathologen.

	Hals	Gesichtsschädel	Gehirnschädel
Befunde von Lokal- und Referenzpathologie vorhanden	15	5	4
Diagnose und Grading übereinstimmend	8	3	1
Diagnose übereinstimmend, Grading unterschiedlich	6	1	1
Diagnose Keimzelltumor, aber Subentität unterschiedlich			2
Andere Tumorart	1	1	

3.2.12 Histologie und Prognose

Von den prospektiv dokumentierten 32 Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-Halsbereich sind 29 Kinder überlebend. Drei männliche Kinder sind an ihren intrakraniellen Tumoren verstorben: je ein Kind am ersten Lebenstag, in der dritten Lebenswoche und im dritten Lebensmonat. Dagegen überleben alle Kinder mit einem konnatalen Keimzelltumor im Bereich des Gesichtsschädels und der Halsregion unabhängig von dem histologischen Grading und dem Resektionsstatus.

Tabelle 16: Grading der Teratome mit postpartal dokumentiertem Tumorwachstum (rasant: innerhalb von Stunden erkennbare Größenzunahme; langsam: Größenzunahme über Tage erkennbar).

Lokalisation	Histologie	Wachstum	N	verstorben
Hals	Grad 2	rasant	2	
	Grad 2-3 maligne Foci	rasant	1	
Gesichtsschädel	Grad 0	langsam	1	
Gehirnschädel	Grad 2	rasant	3	2
	Grad 2 maligne Foci	langsam	1	
	Grad 3	rasant	1	1

Bei neun Früh- und Neugeborenen wurde innerhalb der ersten Lebensstunden oder den ersten Lebenstagen ein deutliches Tumorwachstum festgestellt.

Bei fünf Kindern handelt es sich histologisch um ein unreifes Teratom Grad 2, welches in den ersten Lebensstunden ein rasantes Wachstum zeigte. Die Lokalisationen verteilen sich zweimal auf den Hals und dreimal auf das Gehirn. Ein Kind mit einem unreifen Teratom Grad 3 im Gehirn zeigte ebenfalls postpartal eine Tumorprogredienz und verstarb innerhalb der ersten 24 Lebensstunden (Kapitel 3.1.2). Ein Kind mit unreifem Teratom Grad 2-3 plus Dottersacktumor und Embryonalen Karzinom im Halsbereich zeigte postpartal ebenfalls eine schnelle Tumorprogredienz (Kapitel 3.1.1). Bei einem Kind mit unreifem Teratom Grad 2 plus Dottersacktumor mit hepatoider Differenzierung im Gehirn (Kapitel 6.1.1.5) und bei einem Kind mit einem reifen Teratom im Gesicht (Kapitel 6.1.1.4) zeigte sich dagegen ein langsames Tumorwachstum über Wochen.

3.3 Spätfolgen und Lebensqualität

Die Auswertung des Fragebogens nach eventuellen Spätfolgen und Beeinträchtigungen verschiedener Organ- oder Sinnesfunktionen erbrachte folgende Ergebnisse (Tabelle 17):

- Drei Kinder leiden aufgrund der damaligen Erkrankung an Schluckstörungen.

- Acht Kinder geben Sprachstörungen an, vier davon beurteilen ihre Stimmlage als heiser; die übrigen vier Kinder leiden an einer motorischen Sprachstörung, im Sinne einer falschen Zungenmotorik mit falscher Lautbildung oder den Folgen einer zusätzlich angeborenen Gaumenspalte.
- In vier Fällen werden Muskellähmungen berichtet, davon zweimal eine einseitige Hypoglossusparese. Eines dieser Kinder leidet zusätzlich an einer einseitigen Gesichts- und Kiefermuskulaturlähmung. Die anderen zwei Kinder haben einseitige Gesichts- bzw. Stimmbandlähmung. Die Tumorlokalisation befand sich in diesen Fällen dreimal am Hals und einmal im Gesicht.
- Kopfhaltetstörungen werden von drei Kindern beschrieben.
- Vier Kinder geben Kieferverformungen an, wovon zwei eine kieferorthopädische Behandlung erhalten.
- Zwei Kinder mit einem Halsteratom haben sich einer kosmetischen Operation unterzogen.
- Bei einem Kind steht bis zum dritten Lebensjahr eine Rezidivoperation, bei einem anderen Kind eine Operation zum Verschluss des Tracheostomas an.
- Nur ein Kind benötigt eine Schilddrüsenhormonsubstitution.
- Kein Kind leidet an einer Geschmacksstörung oder ist auf eine weitere medikamentöse Behandlung angewiesen.

Tabelle 17: Beantwortung des Fragebogens von 22 ehemaligen Früh- und Neugeborenen und Überlebenden von konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-Halsbereich über eventuelle Spätfolgen

	Halsbereich	Gesichtsschädel
Schluckstörung	2	1
Sprachstörung	6	2
Muskellähmung	3	1
Kopfhaltestörung	2	1
Kieferverformung	1	3
Kieferorthopädische Behandlung	1	1
Kosmetische Operation	2	
Bevorstehende Rezidiv-Operationen	1	1
Hormonsubstitution	1	

Im Vergleich zu den Angaben der Patienten zu ihrem Gesundheitszustand sind die Mitteilungen der behandelnden Institutionen im Rahmen der regelmäßigen Statusabfragen weniger vollständig bezüglich den Diagnosen Schluck- und Sprachstörungen (Tabelle 18).

Tabelle 18: Objektive Angaben über Spätfolgen von 29 ehemaligen Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-Halsbereich dokumentiert durch die ärztliche Nachsorge

	Halsbereich	Gesichtsschädel	Gehirnschädel
Schluckstörungen	1		
Sprachstörungen	2		
Muskellähmungen	4	1	
Kopfhaltstörungen	2		1
Kieferverformung	4	1	
Kieferorthopädische Behandlung			
Kosmetische Operation			
Bevorstehende Rezidiv-Operationen	1	1	
Hormonsubstitution	1		

Bei zwei Kindern mit objektiv dokumentierter Parese des Nervus facialis oder des Nervus vagus, Nervus laryngeus recurrens und dem Oberkieferast des Nervus trigeminus verneinen die Eltern das Vorhandensein von Muskel- oder Nervenlähmungen.

Hingegen wird von zwei Kindern subjektiv eine heisere Stimmfarbe angegeben, die objektiv nicht auf eine Nervenschädigung des N. laryngeus recurrens zurückgeführt werden kann.

Durch die Chirurgen sind intraoperativ bei insgesamt vier Kindern mit einem Keimzelltumor im Halsbereich und einem Kind im Bereich des Gesichtsbereich eine Hypoplasie des Unterkiefers in Folge einer Druckatrophie beschrieben worden Diese Form der Spätfolge ist bereits in Kapitel 3.2.5, Tabelle 6, „Wahrscheinlich tumorabhängige Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen“ in Abhängigkeit von Primärlokalisierung der konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich bei neun von 32 Früh- und Neugeborenen“ aufgeführt. Über kieferorthopädische Behandlungen sowie kosmetische Operationen lassen sich in den Nachsorgeakten keine Aufzeichnungen finden.

Weitere Spätfolgen, die durch die Nachsorge dokumentiert wurden, sind der Tabelle 23 zu entnehmen.

Tabelle 19: Objektiv dokumentierte Spätfolgen bei 29 Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-Halsbereich

	Halsbereich	Gesichtsschädel	Gehirnschädel
Teilresektion der Schilddrüse	9		
Muskuläre Hypoplasie im Operationsbereich	2		
Überschüssige Hautfalten im Operationsgebiet	1		
Kopfasymmetrie	1		
Tracheostoma		1	
Rez. Unterkieferabszesse	1		
BNS- Krämpfe unter Chemotherapie		1	
Ganglioneurom			1

Bei neun Kindern mit konnatalem Keimzelltumor im Halsbereich erfolgte bei der Tumorresektion eine Teilresektion der Schilddrüse, aber nur ein Kind benötigt eine dauerhafte Hormonsubstitution.

Des Weiteren wurde bei zwei Kindern aufgrund der Dehnung der Halsmuskulatur durch den Tumor oder auch durch die operative Entfernung der Strukturen im Entwicklungsverlauf eine muskuläre Hypoplasie im Operationsgebiet dokumentiert.

Überschüssige Hautfalten fanden sich postoperativ und im weiten Entwicklungsverlauf bei einem Jungen der an einem Keimzelltumor im Halsbereich litt. In diesem Fall handelte es sich um den größten Keimzelltumor im Halsbereich mit einem errechneten Volumen von 673 cm^3 .

Bei einem Jungen mit einem ebenfalls voluminösen Keimzelltumor von 547 cm^3 im Halsbereich fiel postoperativ eine Kopfasymmetrie auf.

Auffallend ist, dass die Kinder mit einem Keimzelltumor im Halsbereich häufiger an tumorbedingten Spätfolgen leiden, diese jedoch weniger beeinträchtigend empfinden, als die Kinder, die unter einem Keimzelltumor im Gesichtsbereich leiden.

Fragebögen zur subjektiven Einschätzung der Lebensqualität liegen von 22 der 29 überlebenden Kindern vor (Tabelle 20). Bei 18 Patienten liegen schriftliche oder mündliche Stellungnahmen des behandelnden Arztes vor, die in den Übersichtstabellen gesondert gekennzeichnet sind (Tabelle 21).

Zwölf Kinder oder deren Eltern geben die Lebensqualität und den Gesundheitszustand mit sehr gut an, sieben Kinder befinden ihn als gut und jeweils ein Kind als mäßig oder beeinträchtigt. Insgesamt wird die Lebensqualität und der Gesundheitszustand von den Kindern mit Keimzelltumor im Halsbereich als besser befunden, als von den Kindern mit Keimzelltumor im Gesichtsbereich. Eine Aussage über die Lebensqualität der Kinder mit einem Tumor im Gehirnbereich ist aufgrund zu weniger Angaben nicht möglich.

Tabelle 20: Subjektive Beurteilung der Lebensqualität von 22 ehemaligen Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich.

Beurteilung der Lebensqualität	Halsbereich	Gesichtsschädel	Gehirnschädel
sehr gut	9	2	1
Gut	6	1	
Mäßig		1	
Beeinträchtigt		1	
stark beeinträchtigt			
keine Angabe	1		

Tabelle 21: Ärztliche Beurteilung der Lebensqualität von 29 ehemaligen Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich.

Beurteilung der Lebensqualität	Halsbereich	Gesichtsschädel	Gehirnschädel
sehr gut	9		
Gut	6		1
Mäßig		1	1
Beeinträchtigt			
stark beeinträchtigt			
keine Angabe	4	6	1

Die ärztliche Beurteilung der Lebensqualität ehemaliger Früh- und Neugeborenen mit konnatalen Tumoren im Halsbereich fällt in 16 der 18 Fälle überwiegend positiv aus, wohingegen sie bei den Patienten mit Tumoren im Gesichts- und Kopfbereich aufgrund mangelnder Datendokumentation nicht beurteilt werden kann. Bei zwei Patienten mit je einem Teratom im Gesichts- oder Gehirnbereich wird die Lebensqualität mit mäßig angegeben. Hier liegt in beiden Fällen zusätzlich eine angeborene Hirnfehlbildung vor.

Ein Kind mit einem Keimzelltumor im Gesichtsbereich, der sich verdrängend in die vordere und hintere Schädelgrube ausbreitete, besucht die Sonderschule. Die mentale Behinderung des Kindes ist jedoch eher auf das zusätzliche Dandy-Walker-Syndrom mit Balkenagenesie, Kleinhirnzysten und Subarachnoidalzyste zurückzuführen.

Tabelle 22: Schulischer Verlauf ehemaliger 22 Früh- und Neugeborener mit konnatalen Keimzelltumoren im Kopf-Halsbereich.

	Halsbereich	Gesichtsschädel	Gehirnschädel
Kleinkindalter	2	1	1
Kindergarten	3	1	
Vorschule	1		
Grundschule	5	2	
Hauptschule	1		
Realschule			
Gymnasium	3	1	
Sonderschule		1	
Keine Angabe	1		1

4 Diskussion

Bei Kindern bis zum Alter von 15 Jahren gehören die Keimzelltumoren zu den seltenen Tumorerkrankungen. Im Kinderkrebsregister der GPOH machen sie 3,4% aus [39], ähnlich niedrig werden sie in England mit 3% und den USA mit 4% angegeben. Die unterschiedlichen Häufigkeitsangaben lassen sich vor allem dadurch erklären, dass die histologisch gutartigen Teratome häufig nicht erfasst werden. Dagegen hat das Kindertumorregister der GPOH in seinem Jahresbericht von 2002 die Inzidenz für eindeutig maligne Keimzelltumoren mit 1,9 bei Kindern in den ersten zwölf Lebensmonaten und 0,5 bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr angegeben.

Die Lokalisationen und das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt bei Kindern mit Teratomen sind von LACK [47] anhand der Daten des Children's Hospital Medical Center in Boston (Massachusetts) über den Zeitraum von 1928 bis 1982 als monoinstitutionelle Daten erfasst worden (Tabelle 23).

Tabelle 23: Lokalisationen, Alter und Geschlecht bei Kindern mit Teratomen (LACK [47]).

	N	%	medianes Alter bei Diagnose	Geschlechter- verhältnis männl. weibl.	
Steißbein	102	40	Neugeborene	1	7
Ovar	94	37	13 Jahre	1	12
Hoden	8	3	3,6 Jahre	1	12
Hals	14	6	Neugeborene	1	1,38
Retroperitoneum	12	5	5 Monate	1	3
Mediastinum	11	4	8 Monate	1	1,2
Gehirn/RM	9	3	2,6 Jahre	1	1,2
Andere	4			2	1

Teratome werden somit zur Hälfte bei der Geburt diagnostiziert. Mit Hilfe der routinemäßig durchgeführten Ultraschalldiagnostik gelingt die Erkennung heute häufig schon pränatal [34, 48].

Die anatomische Verteilung der Teratome wird in den Analysen von LACK [47] und

DEHNER et al. [15], der vier Publikationen zusammenfasst, sowie dem klinischen GPOH-Register mit nur geringen Abweichungen wiedergeben (Tabelle 25). Einzig bei den gonadalen Teratomen ergeben sich stärkere Differenzen, die sich möglicherweise durch eine unvollständige Erfassung der gutartigen Ovarialteratome oder einen Bias durch Schwerpunktbildung erklären lassen.

Bei den konnatalen Kopf-/Hals-Teratomen handelt es sich um insgesamt sehr seltene Tumoren, die 1:20.000 bis 40.000 bei Geburten auftreten sollen [41, 51].

Tabelle 24: Angaben (%) zur anatomischen Verteilung von Teratomen bei Kindern

	LACK [47]	DEHNER et al. [15]	GÖBEL et al. [23]
Gesamtzahl	254	389	329
Gehirn	3	5	5
Gesicht/Hals	6	7	3
Mediastinum	4	8	3
Abdomen	5	4	7
Ovar	37	21	25
Hoden	3	6	12
Steißbeinregion	40	48	40
Andere	2	1	5

Teratome können intrauterin gut erkannt werden, da sie einen substantiellen Teil an der Größe des Kindes ausmachen. Dies trifft besonders auf die Teratome im Kopf-/Halsbereich (Tabelle 13) und der Steißbeinregion zu. Zusätzlich besteht bei Kindern mit Teratomen des Oro-/Naso-Pharynx oder der Halsregion oft ein Hydramnion, da die Kinder, durch die Größe des Tumors bedingt, das Fruchtwasser nicht schlucken können. Vor allem diese Kinder sind postpartal durch akute Atemwegsobstruktionen vital bedroht, worauf JORDAN und GAUDERER [38], sowie KERNER et al. [41] eindrucksvoll

hinweisen. Auch bei den Registerfällen war der postpartale Allgemeinzustand in Bezug auf die Vitalfunktion bei 19 der 32 Früh-/Neugeborenen so schwer beeinträchtigt, dass bei 14 unmittelbar nach der Geburt eine Intubation vorgenommen worden ist.

Teratome zeichnen sich durch ihr charakteristisches Aussehen als ovale derbe Massen mit zystischen Arealen [90] und dem Nachweis von Verkalkungen aus [37, 41] und können deshalb häufig klinisch diagnostiziert werden. Diese Aussage betrifft allerdings nur die umfassende Diagnose Teratom und lässt das Grading oder das Vorhandensein einer hochmalignen Keimzelltumorkomponente offen. Diese Diagnose kann nur durch den Pathologen gestellt werden. Da bei der Hälfte der histologischen Diagnosen Unterschiede zwischen der Begutachtung durch den Lokalpathologen und den Referenzpathologen aufgetreten sind, wird die Wichtigkeit der Nachbegutachtung bei sehr seltenen Diagnosen erkennbar. Aus klinischer Sicht kommen differentialdiagnostisch andere gutartige Erkrankungen in Betracht, wie zystisches Hygrom, branchiogene Zysten, konnataler Kropf, Thyreoglossusgangzysten, Laryngozele, Chordome, Lymphangiome, arteriovenöse Malformationen, Hämangiome, Encephalocelen, Gliome, Kraniopharyngeome, Lipome oder Neurofibrome [11, 40, 41, 51, 56, 60]. Somit wird meist erst postoperativ die zutreffende Diagnose durch die feingewebliche Untersuchung gestellt.

Wegen der relativen Seltenheit der Kopf-/Hals-Teratome sind ihr Krankheitsverlauf und ihre Prognose weniger gut bekannt, als die der häufigeren Teratome der Steißbeinregion und der Gonaden. Da man bei diesen charakteristische Unterschiede kennt, ist ein Vergleich mit diesen Tumoren gleicher Histologie aber unterschiedlicher Lokalisation sinnvoll. So lassen sich Hodenteratome durch Tumororchektomie ausnahmslos heilen. Bei Teratomen des Ovars trifft dies in gleicher Weise für reife Teratome zu, während immature Teratome eine etwas ungünstigere Prognose haben [4, 45, 46, 64, 78], die mit dem Grad der Unreife korreliert [25]. Zum einen können sogenannte peritoneale Implantate auftreten, die disseminiert über das ganze Peritoneum vorhanden sein können und dann bei der Operation als kleine Tumorknötchen wie ausgesät erscheinen [5, 32]. Sie haben meist eine gliöse Differenzierung und sind in der Regel histologisch reifer als der Primärtumor im Ovar. Gelegentlich können diese gliösen Implantate Ausgangsort für große Sekundärtumoren sein, die in kurzer Zeit heranwachsen, aber meist durch Resektion geheilt werden können [5, 32].

Ungünstiger ist die Situation bei inkomplett resezierten immaturren Ovarialteratomen, da

bei diesen Patienten im Rezidiv hochmaligne Keimzelltumorentitäten gefunden werden, meist in Form von Dottersacktumorgewebe [23, 58, 77]. Eine Heilung ist nach kombinierter Therapie, d.h. durch Operation und wirksame Chemotherapie bis auf wenige Fälle möglich.

Die bei Geburt meist schon sehr großen Steißbeinteratome können sich extra- wie intrapelvin ausdehnen. Vor allem bei intrapelviner Ausbreitung kann die vollständige Resektion in einem Stück erschwert sein.

Die Tumorsektion en bloc mit dem Steißbein führt in 96% der Fälle zur Heilung, während nach inkompletter Tumorsektion in 45% der Fälle mit einem Rezidiv der Erkrankung gerechnet werden muss [23, 32]. Bei der Hälfte dieser Rezidivpatienten findet sich neben dem Teratom hochmalignes Keimzelltumorgewebe, meist als Dottersacktumor, seltener als Embryonales Karzinom. Trotz Operation und Einsatz der als wirksam einzustufenden Chemotherapie verstirbt jedes vierte Kind an dem rezidivierenden Steißbeintumor [23].

Für dieses unterschiedliche Verhalten können neben dem histologischen Grading auch andere Faktoren ausschlaggebend sein. So treten die Ovarialteratome im Median erst mit 13 Jahren auf, während die Steißbeinteratome meist perinatal diagnostiziert werden [23, 54], so dass sowohl die unterschiedliche Lokalisation wie auch die altersbedingten Größenverhältnisse von erheblicher Bedeutung für den Operateur sind.

In Analogie zu den Teratomen der Steißbeinregion werden die Teratome des Gehirns und der Kopf-/Halsregion gleichfalls meist bei Geburt diagnostiziert und besitzen mehrheitlich ein großes Volumen. Aufgrund ihrer Lokalisation innerhalb des Gehirn- oder Gesichtsschädels erscheint eine komplette Resektion primär fraglich, was eine eingeschränkte Prognose erwarten lässt.

Grundsätzlich hängt die Prognose vom Alter des Patienten, dem Sitz des Tumors, der Ausdehnung der Erkrankung, der histologischen Diagnose und dem möglicherweise malignen Verhalten des Tumors ab.

Vor einer Prognoseschätzung ist die Qualität der zur Verfügung stehenden Informationen zu diskutieren. In aller Regel ist die Auswertung monoinstitutioneller Daten aus sorgfältig geführten Krankenakten als besonders zuverlässig und informativ zu werten.

Dies trifft für die vier in Düsseldorf behandelten Patienten zu (Kapitel 3.1). Deutlich weniger informativ sind multizentrische Daten eines klinischen Registers anzusehen, das

prospektiv nur eine begrenzte Anzahl von Informationen erfassen kann; dies gilt auch für das Keimzelltumorregister. Der Vorteil eines kooperativen Registers ist die größere Fallzahl in einer überschaubaren Zeit. Obwohl das klinische Register der GPOH Keimzelltumorstudie mehr als 90% der in Deutschland erkrankten Kinder erfasst [39], ist die Zahl der gemeldeten Neugeborenen mit Keimzelltumoren im Kopf-/Hals-Bereich mit 32 Fällen als klein anzusehen. Trotzdem handelt es sich um die größte derartige Fallsammlung innerhalb eines einheitlichen Registers. Abzugrenzen sind die Zusammenfassungen von kasuistischen Mitteilungen, die meist auf unterschiedlich dokumentierten Informationen aufbauen und in diesem Zusammenhang durch eine Schwerpunktbildung gekennzeichnet sind. So sind die wichtigen Publikationen von JENSEN [36] und GIFFORD et al. [22] auf Teratome ausschließlich der Orbita, beziehungsweise die von KERNER et al. [41], JORDAN und GAUDERER [38] auf Teratome des Halsbereichs ausgerichtet.

In dem klinischen Keimzelltumorregister sind nur bei 18 der 32 Neugeborenen mit Kopf-/Hals-Tumoren die Angaben zu Geburtsgewicht, Geburtslänge und Kopfumfang vollständig angeben (Tabelle 4), da das Hauptaugenmerk dieser Therapieoptimierungsstudie nicht auf Neugeborene ausgerichtet ist, sondern generell Kinder bis zu 18 Jahren erfasst.

Bei der Analyse dieser Daten zeigt sich, dass trotz des erheblichen Anteils von Frühgeburten (n=12) das mediane Geburtsgewicht 3050 g, die mediane Körperlänge 50 cm und der mediane Kopfumfang 35,5 cm betragen. Unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer bewegt sich die Mehrzahl der Kinder mit ihren Maßen auf oder oberhalb der 50. Perzentile (Abbildungen 3-6) [52].

Die Tumorvolumina sind bei 24 der Früh-/Neugeborenen verfügbar und schwanken zwischen 3 cm^3 und 673 cm^3 (Tabelle 13). Selbst nach Abzug dieser Volumina, wobei ein $1 \text{ cm}^3 = 1\text{g}$ gesetzt wird, liegen die Kinder mit ihrem auf diese Weise reduzierten Geburtsgewicht weiterhin mehrheitlich über der 50. Perzentile. Dies lässt den Schluss zu, dass Neugeborene mit konnatalen Teratomen eher relativ größer bzw. schwerer sind, als es nach der Schwangerschaftsdauer zu erwarten ist. Möglicherweise wird dies durch eine endogene Produktion von wachstumstimulierenden Faktoren bedingt. Mit dieser Hypothese im Einklang sind die klinischen Mitteilungen zu dem starken präpartalen Wachstum, das auch bei neun der 32 Neugeborenen postnatal beobachtet worden ist. Zum Teil ist berichtet, dass ein Halstumor innerhalb von Stunden gewachsen sei.

Von den in dem Keimzelltumorregister erfassten Kindern ist nur eines unmittelbar nach der Geburt verstorben, bei dem der große Hirntumor als Letalfaktor eingestuft worden ist.

Die Tumorresektionen sind in Abhängigkeit von der Größe und Wachstumsgeschwindigkeit einerseits und der Reife der Neugeborenen andererseits zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt worden. Kinder sind schon am 1. Lebenstag - darunter auch das unreifste Kind aus der 32. SSW - und dem 89. Lebenstag operiert worden (Tabelle 8). Offensichtlich hat die Frühgeburtlichkeit der Kinder keinen entscheidenden Einfluss auf den Operationszeitpunkt gehabt (Abbildung 7), wohl aber die Größe des jeweiligen Tumors und seine postpartale Wachstumsgeschwindigkeit.

Der Resektionsstatus ist bei 30 der 31 operierten Kinder bekannt und in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation aufgeführt (Tabelle 9). 19 mal ist eine R₀-Resektion erfolgt, davon 14 mal am Hals, zweimal im Gesicht und dreimal im Gehirn. Obwohl bei fünf Kindern eine Nachresektion erforderlich gewesen ist und nur in einem Fall zu einer R₀-Resektion geführt hat (Tabelle 10), sind 29 der registrierten Kinder langfristig überlebend, davon zwei Kinder mit makroskopisch nachweisbarem Resttumor.

Offensichtlich hat bei den inkomplett resezierten Tumoren die nahezu vollständige Tumorresektion zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums geführt.

Dies kann als weiteres Argument für die Hypothese gewertet werden, dass die Teratome im Kopf-/Hals-Bereich zumindest zum Teil ihre eigenen Wachstumsfaktoren produzieren. Eine komplette Resektion des Tumors nach onkologischen Kriterien erscheint deshalb nicht zwingend erforderlich zu sein, so dass organ- und funktionserhaltende Operationen geplant werden können. Dieser Aspekt ist bei der Diskussion der Einzellokalisationen weiter zu berücksichtigen.

Tumorabhängige Fehlbildungen oder Entwicklungsstörungen sind bei fünf der sechs Kinder mit intrakraniellen Teratomen, einem der sieben Kinder mit Teratomen des Gesichts und vier der 19 Kinder mit Teratomen des Halsbereiches mitgeteilt (Tabelle 6), die bei Beurteilung der späteren Lebensqualität besonders zu werten sind.

Tumorunabhängige Fehlbildungen oder Entwicklungsstörungen sind bei sieben der 32 Früh- und Neugeborenen aufgetreten, von denen fünf als gravierend einzustufen sind. Eine derartige Häufung von zusätzlichen Fehlbildungen ist in den Übersichtsarbeiten von LACK [47], sowie JORDAN und GAUDERER [38] nicht berichtet.

Die Durchsicht der Literatur über Teratome der Kopf-/Halsregion ist wegen der Seltenheit

dieser Erkrankung vorwiegend durch kasuistische Mitteilungen und nur wenige Fallsammlungen gekennzeichnet, die zudem meist vor mehr als 20 Jahre publiziert worden sind.

Deshalb sind die mitgeteilten Ergebnisse und darauf aufgebauten Schlussfolgerungen besonders in den älteren Arbeiten unter Berücksichtigung der zwischenzeitlich erreichten diagnostischen und therapeutischen Fortschritte kritisch zu werten. Speziell die moderne Schnittbilddiagnostik mittels Sonographie, Computer- und Kernspintomographie ist vor 20 Jahren noch nicht an jedem Krankenhaus etabliert gewesen.

Um die Bedeutung der Primärlokalisierung besser einschätzen zu können, werden die Teratome des Gehirns, des Gesichts und des Halses getrennt analysiert.

Intrakranielle Teratome

Unter den 32 Neugeborenen und jungen Säuglingen der MAKEI-Therapieoptimierungsstudie finden sich nur sechs konnatale Teratome mit intrakranieller Lokalisation.

Grundsätzlich sind konnatale Hirntumore sehr selten und machen nur 0,5 - 1,9% aller bei Kindern registrierten Hirntumoren aus [9, 35, 69, 71, 88]. Mit einem Verhältnis von 1,2:1 [39] treten bei Jungen generell bösartige Erkrankungen etwas häufiger auf, so auch bei den konnatalen Hirntumoren mit einem Verhältnis von 3:2 [9].

Unter den konnatalen Hirntumoren sind die Teratome die größte Diagnosegruppe mit 27,5% für Nordamerika [9] oder gar 51% für Japan [83]. Hierbei ist anzumerken, dass unabhängig vom Alter intrakranielle Keimzelltumoren bei Japanern häufiger diagnostiziert werden als bei Europäern oder Nordamerikanern [84].

Morphologisch finden sich bei den intrakraniellen Keimzelltumoren solide und zystische Areale, die häufig von großen Subarachnoidalzysten umgeben sind und das Gehirn weiträumig komprimieren bzw. verdrängen. Im Extremfall kann dies zur vollständigen Verdrängung des Gehirns führen. Meist sind die intrakraniellen Keimzelltumoren supratentoriell gelegen und können in die hintere Schädelgrube aber auch durch die Schädelbasis in die Orbita oder in die Fossa pterygopalatina vorwachsen. Sie führen dann zusätzlich zu Störungen am Auge, im Nasenrachenraum oder des Gesichts [84].

Histologisch handelt es sich um immature oder mature Teratome ohne Nachweis von hochmalignen Komponenten, die für dieses expansive Wachstum verantwortlich sind. Häufig entsprechen die soliden Anteile immaturren Teratomen, während die zystischen Areale matures Gewebe aller drei Keimblätter enthalten. Die makroskopische Tumormorphologie lässt jedoch keine sicheren Rückschlüsse auf die Histologie zu, da auch immature Teratome zystisch aufgebaut sein können. Darüber hinaus treten mature und immature Teratome häufig auch kombiniert auf, so dass die resezierten Tumoren möglichst vollständig durch den begutachtenden Pathologen aufgearbeitet werden sollten.

Im Rahmen der heute üblichen Schwangerschaftsvorsorge werden die intrakraniellen Teratome schon frühzeitig durch Ultraschalldiagnostik erkannt [34, 67].

Typische Symptome sind Polyhydramnion, vergrößerter biparietaler Schäeldurchmesser sowie die intrakraniellen Veränderungen durch den Tumor [67].

Als Konsequenz eines pränatal diagnostizierten Keimzelltumors ist vereinzelt die Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch, nicht jedoch zu einer vorzeitigen Geburtseinleitung gestellt worden, um frühzeitig therapeutisch intervenieren zu können [34].

Mehrere Arbeitsgruppen haben die kasuistisch mitgeteilten Fälle mit intrakraniellen Keimzelltumoren nach besonderen Gesichtspunkten zusammengefasst und analysiert. Hierbei bleibt nicht aus, dass die gleichen kasuistischen Mitteilungen in mehreren Übersichtsarbeiten aufgelistet sind. Bei der synoptischen Darstellung dieser Publikationen (Tabelle 25) sind diese Fälle immer nur in der jeweils älteren Sammelstatistik aufgeführt, so dass die Zahl der veröffentlichten Fälle häufig größer ist, als die Zahl der hier aufgelisteten Patienten.

Unabhängig von den Angaben der in Tabelle 25 zusammengestellten Fallsammlungen sind mehrere allgemeine Aussagen zulässig:

Bei ausschließlich oder überwiegend intrakraniell gelegenen konnatalen Teratomen besteht ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis. Bei der überwiegenden Zahl der Kinder hat ein immatures Teratom bzw. ein matures Teratom mit immaturren Anteilen bestanden, während reine mature Teratome deutlich in der Minderzahl zu sein scheinen.

Auffallend hoch ist die Zahl der intrauterin oder postpartal (< 3 Tage) verstorbenen Kinder, die Mehrzahl der postpartal verstorbenen Kinder hat nur wenige Minuten gelebt.

Unberücksichtigt bleiben auch die Fälle ohne genaue Angabe der Primär- bzw.

Hauptlokalisation. Tumoren der Schädelbasis mit intrakranieller Ausbreitung sind als intrakraniell gewertet worden, ansonsten nach der überwiegenden Ausbreitung als primär intra- bzw. extracranial lokalisiert eingeordnet worden.

TAKAKU et al. haben 1973 [83] und 1978 [84] jeweils Kinder mit konnatalen intrakraniell gelegenen Teratomen diagnostiziert und behandelt. Sie gelangen zu dem Schluss, dass aufgrund der raschen Tumorprogredienz eine frühe Diagnosestellung und eine möglichst komplette Tumorresektion für das Überleben der Kinder entscheidend sind.

WHITTLE und SIMPSON [99] berichten 1981 erstmals zwei Fälle aus Australien und beziehen in ihre Überlegungen hinsichtlich der operativen Therapie 10 Fälle der Weltliteratur mit ein. Sie bilden drei prognostisch unterschiedliche Gruppen:

1. Totgeborene Kinder mit vergrößertem Kopf durch massive Tumoren als größte Gruppe,
2. lebend geborene Kinder mit vergrößertem Kopf und
3. lebend geborene Kinder mit annähernd normalen Kopfumfang aber raschem Tumorwachstum in den ersten Lebenswochen

Durch pränatale Diagnostik, frühzeitige Planung und Durchführung eines neurochirurgischen Eingriffs sehen sie vor allem für die Kinder der Gruppe III eine bessere Zukunftsperspektive. Dagegen heben LIPMAN et al. [52] 1985 anhand drei eigener pränatal durch Ultraschall diagnostizierter Kinder mit intrakraniellen Teratomen die insgesamt sehr ungünstige Langzeitprognose hervor.

ARAI et al. [3] haben das Schwergewicht ihrer Untersuchung auf die Primärlokalisation gelegt und 18 Patienten detailliert beschrieben, von denen 15 einen vorwiegend intrakraniellen Tumoranteil mit einer extracranialen Expansion aufgewiesen haben. Dagegen sind nur drei Fälle beschrieben, bei denen ein Teratom des Gesichtsschädels in das Gehirn vorgewachsen ist. Der besondere Aspekt der Arbeit von ARAI et al. [3] liegt auf der operativen Rekonstruktion der Schädelbasis, die er bei zwei eigenen Patienten vorgenommen hat. Dagegen liegt in der Arbeit von IM et al. [34] der Schwerpunkt auf der pränatalen Diagnostik von ausschließlich intrakraniell gelegenen Tumoren und der Möglichkeit der Tumorresektion, wie sie bei einem selbst behandelten Kind erfolgreich durchgeführt worden ist.

Tabelle 25: Klinische Daten zu konnatalen Teratomen mit intrakranieller Lokalisation

	TAKAKU et al. 1973 [83] n=4	WHITTLE et al. 1981 [99] n=6	LIPMAN et al. 1985 [52] n = 5	ARAI et al. 1992 [3] n= 10	IM et al. 2003 [34] n = 23	Register- daten n = 6
Geschlechterverteilung M : F	1 : 1	1:1	k. A.	6 : 4	6 : 9	5 : 1
Lokalisation · nur intrakraniell · primär intrakraniell mit extracranialem Anteil · primär extracranial mit intrakraniellem Anteil	4	6	3 2	1 6 3	17 4 2	6
Histologie · matur · immatur · mit Dottersacktumor · ohne Angabe	2	6	3 2	5 5	4 13 6	5 1
Totgeburten			1	5	6	
postpartal verstorben	1		4	1	11	2
intraoperativ verstorben		1				
postoperativ verstorben	2	3		1		1
Tumorresektion	3	4		4	2	4
Shuntanlage		2				2
Resektionsstatus R ₀ R _{>1} R _x	2 1	4		2 2	1 1	3 1
Rezidiv	1	1				
überlebend >1 Jahr	1	1		2	2	3

Operative Maßnahmen sind nur vereinzelt unternommen worden, die bei 9 von 17 Kindern ein längerfristiges Überleben ermöglicht haben. Die überlebenden Fälle sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26: Synoptische Darstellung der überlebenden Kinder (> 1 Jahr) mit konnatalen intrakraniellen Teratomen und Tumorresektion

	Geschlecht	Alter bei Op	Op	Histologie	Ergebnis
Fall 1 NANDA et al. [61]	M	?	R ₀	matur	> 10
Fall 2 ULREICH et al. [86]	F	7 Tage	R ₁	matur	> 3,5 Jahre leichte neurologische Defizite
Fall 3 ARAI et al. [3]	F	19 Tage 3 Jahre	Shunt R ₁	matur	> 2 Jahre
Fall 4 FERREIRA et al. [21]	k.A.	1 Tag	R _x	matur	> 1,5 Jahre
Fall 5 Registerfall 840 (Kapitel 6.1.1.1)	M	6 Tage 15 Tage	Shunt R ₀	Immatur	>13,5 Jahre leichte Gangataxie
Fall 6 Registerfall 2011	M	32 Tage 55 Tage	R ₀ Shunt	Immatur	> 4,5 Jahre psycho- motorische Retardierung, Anfallsleiden
Fall 7 Registerfall 2309 (Kapitel 6.1.1.5)	F	37.Tage 38 Tage	Shunt R ₀	immatur mit YST mit hepatoider Differenzierung	> 2,5 Jahre

Die sporadischen Berichte zur operativen Behandlung von konnatalen intrakraniellen Teratomen lassen generell eine geringe perinatale Operabilität erkennen [3]. Jedoch ist bei den kasuistisch mitgeteilten Fällen ein Langzeitüberleben nur bei histologisch vollständig ausgereiften Teratomen beobachtet worden [3]. Allerdings hat bei den drei Kindern des Registers mit Langzeitüberleben ein immatures Teratom vorgelegen, davon einmal mit einer hochmalignen Keimzelltumorkomponente. Diese Patienten haben ihre Tumorresektion in der 3. bis 6. Lebenswoche erhalten, die jeweils als komplett beschrieben worden ist.

Langfristig überleben eher Kinder mit kleinen Tumoren. Die neurologische Beurteilung der drei überlebenden Kinder des Keimzelltumorregisters wird nur in einem Fall als eingeschränkt beurteilt. Bei diesem Kind bestand auch eine angeborene Hirnfehlbildung mit Balkenagenesie.

Dies lässt ein aktiveres perinatales Vorgehen zu: beispielsweise kann bei raschem Tumorwachstum eine vorzeitige Geburtseinleitung stattfinden oder bei großen Arachnoidalzysten gar intrauterin eine Shuntoperation vorgenommen werden. Bei den Registerdaten und den in der Literatur mitgeteilten Fällen ist ein postnataler Shunt bei vier der insgesamt neun überlebenden Kindern angelegt worden, dem die Tumorsektion zum Teil erst mit größerem zeitlichen Abstand (1 bis 55 Tage) gefolgt ist.

Hervorzuheben ist, dass eines der beiden von WHITTLE und SIMPSON [99] operativ behandelten Kinder die Neugeborenenperiode überlebt hat, aber mit 8 Monaten an einem Embryonalen Karzinom als Rezidivtumor verstorben ist. Dagegen ist in dem Registerfall Nr. 2309 (Kapitel 6.1.1.5) im Tumorsektat Dottersacktumorgewebe nachgewiesen worden, ohne dass es in den nachfolgenden 2,5 Jahren zu einem Rezidiv gekommen ist.

Teratome des Gesichtsbereichs

Teratome des Gesichtsbereichs werden meist erst postpartal erkannt, da sie nur selten ein exophytisches Wachstum besitzen. Mehrheitlich sind sie im allgemeinen im Nasopharynx lokalisiert oder von der Zunge bzw. dem Gaumen ausgehend beschrieben. Sie können postpartal zu einer akuten Atemwegsobstruktion führen, so dass meist eine sofortige Intubation postpartal notwendig wird. In Einzelfällen ist auch ein Durchwachsen des Tumors in die mittlere Schädelgrube beschrieben worden.

Sporadisch wird immer wieder über Teratome der Orbita berichtet. JENSEN [36] hat 40 derartige Einzelfälle bis 1969 zusammengestellt. Vereinzelt sind auch Teratome der Stirn [15] oder des seitlichen Gesichtsschädels beschrieben worden, wie z.B. des Mittelohrs [62] oder der Schädelbasis [49].

In diesen Fällen hat sich der Tumor bis in den Bereich der Mittellinie ausgedehnt, wodurch die Exzision erschwert ist. Makroskopisch sind die Tumoren aus zystischen und soliden Anteilen zusammengesetzt und zeichnen sich durch eine Transillumination aus. Die histologischen Diagnosen entsprechen fast immer maturen Teratomen [11]. Nach

kompletter Resektion wird von rezidivfreiem Überleben bis zu 23 Jahren berichtet [22]. Bei inkompletter Resektion sind Rezidive beschrieben, die zum Teil auch hochmalignes Gewebe enthalten haben. Dies ist bei einem der fünf Fälle von GIFFORD et al. [22] beschrieben, der neben einem Lokalrezidiv mit Destruktion der Mandibula auch Lungenmetastasen entwickelt hat, an denen er im zweiten Lebensjahr verstarb.

LACK [47] beschreibt 16 Kopf-/Halstumoren, davon sind acht Neugeborene mit benignen Teratomen des Gesichts (n = 5) bzw. Teratomen (n = 3) der Orbita betroffen. Von acht Kindern mit Halsteratomen sind zwei verstorben; einmal ist bei Unresektabilität nur eine Biopsie des Teratoms entnommen worden, während bei dem anderen Kind nach inkompletter Resektion ein Rezidiv mit Dottersacktumorgewebe aufgetreten ist, Metastasen sind in den Lungen und dem Gehirn diagnostiziert worden. Zwei weitere Patienten mit Keimzelltumoren des Oro- bzw. des Nasopharynx sind erst mit sechs bzw. mit zehn Monaten diagnostiziert worden und sind trotz multimodaler Therapie (inkomplette Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie) an ihrer metastatischen Erkrankung mit Dottersacktumorgewebe verstorben.

CARR et al. [11] berichten über neun Neugeborene mit konnatalen Teratomen, davon zwei Totgeburten. Von den Lebendgeburten haben zwei einen Tumor des Gesichtsschädels aufgewiesen, der jeweils vollständig reseziert worden ist und zu einem rezidivfreien Überleben geführt hat. Auch hier hat es sich jeweils um ein matures Teratom gehandelt.

DEHNER et al. [15] stellen fünf Neugeborene und einen Säugling mit unterschiedlich lokalisierten Keimzelltumoren im Kopf-/Halsbereich vor. Bei den drei Kindern mit Tumoren des Gesichtsbereiches ist die histologische Diagnose verzögert mit sechs Wochen, 4½ Monaten bzw. 2,6 Jahren gestellt worden und hat in allen drei Fällen Dottersacktumorgewebe, entweder in Kombination mit immatorem Teratom oder Embryonalem Karzinom ergeben. Eines der Kinder ist trotz multimodaler Therapie an Metastasen der Lunge, des Gehirns und der oberen Hohlvene verstorben.

Von den prospektiv in dem klinischen Keimzelltumorregister der GPOH erfassten Neugeborenen und Säuglingen sind sieben Teratome im Gesichtsbereich lokalisiert, davon einmal in der Orbita, fünfmal im Nasen-Rachenraum und einmal seitlich in der Fossa pterygopalatina. Die Geschlechtsverteilung zeigt ein deutliches Überwiegen der Mädchen mit 6:1, das bei den zitierten Literaturfällen mit 12:6 weniger deutlich ausfällt. Da das Volumen der Tumoren große Schwankungen sowohl bei den mitgeteilten wie auch den

eigenen Fällen aufweist, ist die pränatale Diagnostik nur bei weniger als der Hälfte der Tumoren durch Ultraschall möglich gewesen und fast alle Kinder sind spontan geboren worden. Zwei der 18 analysierten Literaturfälle sind totgeboren worden, da der Tumor den Nasenrachenraum verlegt hat.

Histologisch sind bei den 16 lebend geborenen Literaturfällen 15 mal ein reifes Teratom und nur einmal ein unreifes Teratom (rezidivfrei) beschrieben worden, die elfmal komplett und fünfmal inkomplett reseziert worden sind. Nach kompletter Resektion ist einmal ein Rezidiv und nach inkompletter Resektion viermal ein Rezidiv aufgetreten. Alle vier Kinder mit Rezidiv nach inkompletter Resektion sind an ihrem Tumor verstorben, zwei davon mit Dottersacktumor und metastatischen Erkrankungen in Lunge und Gehirn [7, 22, 38, 42].

Bei den eigenen Registerfällen mit Teratomen des Gesichtes ist nur zweimal eine komplette Resektion möglich gewesen. Die histologische Diagnose hat fünfmal ein matures und zweimal ein immatures Teratom ergeben. Beide Kinder mit immaturem Teratom (Kapitel 6.1.2.1 und 6.1.3.1) haben einen komplizierten Krankheitsverlauf genommen, obwohl einmal der Tumor komplett reseziert worden ist (Kapitel 6.1.2.1).

Bei einem Kind (Kapitel 6.1.3.1) ist wegen primärer Inoperabilität eine Chemotherapie verabreicht worden, was möglicherweise zu einer Ausreifung des Tumors geführt hat: primär ist durch die Biopsie ein Teratom Grad 2 diagnostiziert worden, während postchemotherapeutisch ein Teratom Grad 0 diagnostiziert wurde.

Bei dem anderen Kind mit immaturem Teratom ist es trotz kompletter Resektion zwei Monate später zu einem Lokalrezidiv gekommen (Kapitel 6.1.2.1), das reseziert worden ist und nur reifes Teratomgewebe enthalten hat.

Ein weiteres Kind (Kapitel 6.1.4.2) mit einem großen enoral vom harten Gaumen ausgehenden maturen Teratom hat einen metachronen Zweittumor im Bereich des Nervus opticus und später nach inkompletter Resektion des Tumors am Gaumen ein Lokalrezidiv an dem hinteren Nasenseptum entwickelt, das wegen Größenzunahme im Alter von 10 Monaten makroskopisch vollständig reseziert worden ist. Zweieinhalb Monate später zeigte sich ein weiterer Tumor im Bereich der oberen Zahnleiste. Seitdem überlebt das Kind 3,5 Jahre mit Resttumorgewebe im Bereich des Nervus opticus, der hinteren Nasenscheidewand und der oberen Zahnleiste. Aufgrund der Erkrankung und der Operationen besteht eine Kopfhaltestörung, sowie eine Gleichgewichtsstörung.

Da weiterhin vier Kinder mit maturem Teratom nach inkompletter Tumorresektion rezidivfrei geblieben sind, ergeben die Registerdaten eine insgesamt günstigere Langzeitprognose als die Literaturfälle. So ist kein Kind des Registers mit Teratom des Gesichtsschädels verstorben, wohingegen dies bei vier der 16 Literaturfälle vorgekommen ist. Dies ist möglicherweise auf die engmaschigere Nachsorge der im Register prospektiv erfassten Neugeborenen zurückzuführen, die frühzeitig eine Tumorprogression erkennbar und erfolgreiche Zweiteingriffe möglich gemacht hat.

Teratome der Orbita

Im Gegensatz zu den naso- bzw. oropharyngealen Tumoren haben die Tumoren der Orbita eine besonders gute Prognose. So ist von ALKEMADE [1] in 19 Fällen, von LACK [47] und SCHAAL [72] in jeweils zwei Fälle, sowie von CHANG [13] und GUTHOFF [28] in je einem Fall von rezidivfreiem Überleben berichtet worden, wie in dem eigenen Registerfall. Mehrheitlich ist wegen der enormen Größe des Tumors oder der Ummauerung des Nervus opticus eine Exenteratio orbitae erforderlich gewesen.

In Einzelfällen ist jedoch von mikrochirurgischen Tumorresektionen berichtet worden, wodurch das Auge und zumindest teilweise die Sehkraft erhalten worden ist [13, 28, 72].

Zwei Fallbeschreibungen zeigen die Schwierigkeit bei der anatomischen Zuordnung von Teratomen zum Gesichts- oder Halsbereich.

NAVARRO et al. [62] haben einen in der 36. SSW geborenen Jungen beschrieben, bei dem ein immatures Teratom Grad 1 ausgehend vom linken Mittelohr sich in den seitlichen Halsbereich ausgedehnt und zu einer Lähmung des 7. Hirnnerven geführt hat. In der Kernspintomographie hat sich ein teils solider, teils zystischer Tumor mit Verkalkungen im Bereich des oberen seitlichen Halsdreieckes unterhalb der Glandula parotis dargestellt, während das CT eine Ausfüllung des Mittelohrs mit Projektion in die Tuba Eustachii aufwies. Bei der Resektion über einen retroauriculären und zervikalen Zugang hat sich fibrös aussehendes Gewebe im Mittelohr und ähnlich aussehende Gewebsstränge im Mastoid gezeigt, die die Kontinuität mit dem Teratom im Bereich des Foramen styloideum darstellten.

LANZINO et al. [49] berichten von einem immaturren Teratom der Schädelbasis, das sich bei einem neugeborenen Mädchen der 38. SSW über die gesamte linke Halsseite

ausgedehnt und zu erheblichen Destruktionen des knöchernen Gesichtsschädels linksseitig geführt hat. Ein multidisziplinäres Ärzteteam, bestehend aus Neurochirurg, plastischem Chirurg und Neuroophthalmologen hat dann den Tumor ausschälen und die Orbita und das Os zygomaticum mittels Knochentransplantat rekonstruieren können. Histologisch handelte es sich um ein immatures Teratom.

Todesfälle sind in der verfügbaren Literatur zu Orbitateratomen nicht berichtet worden, vielmehr liegt der Schwerpunkt der Mitteilungen auf einer möglichst organerhaltenden Tumorsektion.

Teratome im Halsbereich

Teratome im Halsbereich scheinen insgesamt häufiger aufzutreten oder häufiger beschrieben worden zu sein, da JORDAN und GAUDERER 1988 [38] über fünf eigene Fälle und eine Literaturübersicht von 194 früher mitgeteilten Kasuistiken berichten. KERNER et al. [41] haben 1996 zu ihren eigenen zwei detaillierten Kasuistiken in einer Literaturrecherche von 1990 bis 1996 bei 26 Fällen Auswertungen zum Überleben der Kinder mit konnatalen Halstumoren vorgenommen. Die erhobenen Daten der 26 Kasuistiken zum Überleben der Kinder sollen in Tabelle 28 mit den Daten der eigenen Literaturrecherche, den 194 Fällen von JORDAN und GAUDERER [38] und den 19 Registerdaten gegenüber gestellt werden.

Insgesamt sind in den letzten 20 Jahren 36 detaillierte Kasuistiken in der internationalen Literatur (LACK 1985 [47], JORDAN und GAUDERER [38] 1988, STEPHENSON et al. 1989 [80], DEHNER et al. 1990 [15], CARR et al. 1997 [11], CHOWDHARY 1997 [14], GREEN et al. 1997 [27], LIECHTY et al. 1997 [51], APRIL et al. 1998 [2], KERNER et al. 1998 [41], WAKHLU et al. 1999 [89], ELMASALME et al. 2000 [20]) erschienen und den eigenen 19 prospektiv - während des gleichen Beobachtungszeitraumes - erfassten Kindern gegenüber gestellt worden (Tabelle 27).

Tabelle 27: Klinische Daten von insgesamt 55 Kindern mit Teratomen des Halses
Die Literaturdaten beinhalten Arbeiten seit 1984 [2, 11, 14, 15, 20, 27, 38, 41, 51, 80, 89]

	Literaturdaten n= 36	Registerfälle n = 19
Geschlecht		
männlich	18	12
weiblich	12	7
ohne Angabe	6	
Lokalisation		
rechts	10	3
vorne	9	6
links	2	9
hinten	3	1
ohne Angabe	12	
Histologie		
reif	10	1
unreif	13	17
davon mit Dottersackanteilen	1	1
ohne Angaben	13	1
Resektionsstatus		
R ₀	16	14
> R ₁	5	5
ohne Angabe	13	

Die klinischen Daten dieser insgesamt 55 Kinder mit konnatalen Halsteratomen zeigen übereinstimmend ein Überwiegen des männlichen Geschlechts, während bei der Lokalisation auffällige Unterschiede zutage treten: bei den Literaturfällen überwiegt die rechte und bei den Registerdaten die linke Halsseite. Zur Frage der Lokalisation nehmen JORDAN und GAUDERER [38] mit ihrer sehr großen Fallübersicht keine Stellung, so dass eine Seitendominanz unwahrscheinlich ist. Die Angaben zur Histologie ergeben übereinstimmend ein Überwiegen von unreifen Teratomen in Einzelfällen mit kleinen Herden von Dottersacktumorgewebe. JORDAN und GAUDERER [38] sowie KERNER et al. [41] führen keine Unterscheidung zwischen reifen und unreifen Teratomen durch, sondern erwähnen eine vorhandene Malignität von 2% bzw. von 5%, ohne diese näher zu charakterisieren. Hinsichtlich der Resektabilität wird mehrheitlich von kompletten Resektionen berichtet, was einerseits bei der meist exzessiven Größe der Halsteratome und andererseits der wichtigen Strukturen am Hals überrascht. JORDAN und GAUDERER

[38] erwähnen, dass 30% der resezierten Teratome Schilddrüsengewebe enthalten haben, dies aber keinen ursprünglichen Zusammenhang impliziert, da Teratome charakteristischerweise unterschiedliche Gewebe enthalten, so auch Schilddrüsengewebe. Andererseits ist bei dem engen anatomischen Bezug auch eine teilweise oder vollständige Resektion der normalen Schilddrüse gemeinsam mit dem Tumor denkbar, wie dies in neun der 19 Registerfällen mitgeteilt ist. Besonders bei medianem Sitz kann es auch zu einer substitutionsbedürftigen Hypothyreose kommen, wie dies kasuistisch von CHOWDHARY et al [14] und bei einem Registerfall berichtet ist.

Das Überleben von Kindern mit konnatalen Halstumoren hat sich durch die Fortschritte der perinatalen Medizin erheblich geändert. Dies wird durch die Gegenüberstellung der alten Daten von JORDAN und GAUDERER [38] mit den neueren Beobachtungen der zurückliegenden 20 Jahre und den Registerfällen erkennbar (Tabelle 28).

Tabelle 28: Überleben bei Halsteratomen in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum

	JORDAN und GAUDERER [38] n = 194		KERNER et al., 36 Literaturfälle [41] n = 64		Registerdaten n = 19	
	n	%	n	%	n	%
Abruptio			1			
Tot oder moribund Geborene	27	14	9	14		
Tod postpartal an ARDS	43	22	3	5		
Tod ohne ARDS	1	0,5				
Tod unter Operation	18	9	2	3		
Tod durch Tumor	1	0,5	1	2		
Überlebend davon	122	63	48	75	19	
mit Tumor			1	2	5	
mit Rezidiv					3	

Der Vergleich der Angaben zum Überleben bei Kindern mit konnatalen Halsteratomen in Tabelle 28 lässt erkennen, dass die Mortalität seit 1988 drastisch abgenommen hat. Der Anteil der tot oder moribund geborenen Kinder ist gleich geblieben, während Todesfälle durch ein Atemnotsyndrom oder perioperative Komplikationen abgenommen haben. Dies ist in erster Linie auf die Fortschritte der perinatalen Medizin mit elektiver Sectio und Frühintubation, bzw. Nottracheotomie [41] bei nicht möglicher Intubation der atemgestörten Neugeborenen zurückzuführen, die bei riesigen Halstumoren in Einzelfällen sogar schon intrapartal vorgenommen wird [51]. Ein verzögertes Abklemmen der Nabelschnur zur Aufrechterhaltung der fetomaternalen Zirkulation ist mehrfach empfohlen worden [12, 40, 41, 48], um zwischenzeitlich die Atemwege stabilisieren zu können [12, 70]. Da es jedoch mit Entnehmen des Kindes aus dem Uterus zu einer uterinen Kontraktion und damit auch zum Stillstand des uterofetalen Sauerstofftransportes kommt, ist von LIECHTY et al. [51] eine intrapartum Intubation mit anschließender Tumorresektion bei riesigen Halstumoren durchgeführt worden [56].

Insofern haben die Fortschritte der Kinderanästhesiologie, Plastischen Kiefer- und Gesichtschirurgie und Pädiatrischen Intensivmedizin zu einer erheblichen Senkung der perinatalen und perioperativen Mortalität beigetragen. Todesfälle durch den Tumor selbst sind nur auf Einzelfälle zurückzuführen, bei denen der Tumor sich als gänzlich inoperabel erwies und nur eine Tumorbiopsie zur Diagnosestellung durchgeführt wurde [11, 15].

Eine komplette Tumorresektion scheint auch bei immaturren Halsteratomen ähnlich wie bei den meist reifen Teratomen des Gesichts zum Überleben nicht unbedingt erforderlich zu sein, da Tumorprogression oder Rezidive nur vereinzelt in den Registerdaten aufgetreten sind. Bei den durchgeführten Nachresektionen hat sich - soweit beschrieben - nur reifes Teratomgewebe (Grad 0) gefunden (Kapitel 3.1.3, 6.1.4.1, 6.1.4.3). Bei zwei weiteren Registerfällen mit residualem Tumorgewebe (nach R₁- bzw. R₂-Operationen) besteht über eine längere Nachbeobachtungszeit ein stabiler Krankheitszustand, die geplanten Nachresektionen stehen noch aus.

Von den Registerfällen haben zwei Neugeborene eine Chemotherapie erhalten:

- Bei einem durch primäre Sectio in der 36. SSW geborenen Mädchen mit immaturrem Teratom Grad 2-3 sind adjuvant Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid wegen kleiner Herde von Dottersacktumorgewebe und Embryonalem Karzinom verabreicht worden (Kapitel 3.1.1).
- Ein nach vorzeitigem Blasensprung in der 34. SSW geborener Junge mit sehr großem

immaturen Teratom (Grad 2) und deutlicher Tumorprogredienz in den ersten Lebensstunden, hat präoperativ gleichfalls Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid erhalten. Der Junge ist aber bei weiterhin stark progredientem Tumorwachstum am siebten Lebenstag operiert worden (Kapitel 3.1.4).

Ob diese beiden Kinder von der Chemotherapie profitiert haben, muss in Anbetracht der guten Prognose der übrigen Registerfälle bezweifelt werden. Lymphknotenmetastasen mit reifem Teratom (Grad 0) sind bei Kindern mit Halsteratomen bei einem Registerfall (Kapitel 6.1.2.1) beobachtet, aber auch schon früher von anderen Autoren berichtet worden, ohne zu einem fatalen Krankheitsverlauf geführt zu haben. Allerdings sind einzelne Patienten mit immaturen Teratomen an pulmonalen Implantaten verstorben [6, 43, 66, 91], wie dies auch bei älteren Patientinnen mit immaturen Teratomen des Ovars und peritonealen Implantaten bekannt ist [32].

Maligne Keimzelltumorentitäten wie Dottersacktumor oder Embryonales Karzinom sind vereinzelt als kleine Tumorknötchen gefunden worden, so in einem Registerfall (Kapitel 3.1.1) und einer Kasuistik von DEHNER et al. [15]. KERNER et al. [41] berichten von neun derartigen Tumoren unter 220 Fällen, an denen sechs Kinder verstorben sind. Häufiger sind diese hochmalignen Tumorentitäten bei konnatalen Halsteratomen beschrieben, die erst mit starker Verzögerung (>2. Lebensmonat) reseziert worden sind [53, 101]. Besonders häufig scheinen Keimzelltumoren des Halses hochmaligne zu sein, wenn sie erst im Erwachsenenalter auftreten, von denen JORDAN und GAUDERER [38] 23 Fälle auflisten.

Spätfolgen und Lebensqualität

Von den in der Literaturrecherche erhobenen 36 detaillierten Kasuistiken der Kinder mit Halsteratomen liegen bei einem Beobachtungszeitraum bis zum achten Lebensjahr nur in zehn Fällen Angaben über eine normale körperliche und neurologische Entwicklung vor.

Bei den übrigen Kasuistiken fehlen die entsprechenden Informationen.

Neben leichten postoperativen Entwicklungsverzögerungen der Kopfkontrolle und Zungenmotorik wurden über keine länger anhaltenden Spätfolgen berichtet [41]. Alle zehn Kinder haben die weiteren Meilensteine der Entwicklung zeitgerecht erreicht [11, 14, 20, 41, 89].

Ausführlichere Informationen über eventuelle Spätfolgen und über die Lebensqualität der Kinder liegen aus den eigenen Registerfällen zur Bewertung vor.

Bei Kindern, die an einem Teratom im Halsbereich litten, werden subjektiv wie objektiv häufiger Spätfolgen angegeben als bei Kindern mit Tumorlokalisierung im Gesicht oder Gehirn. Eine Erklärung der Häufigkeit könnte die Größe und damit verbundene Ausdehnung der Halstumore in wichtige Nachbarstrukturen wie Schilddrüse oder Nervenstraßen sein, was eine operative Entfernung erschwert und zudem zu Druckatrophien der Kieferknochen oder muskulärer Hypoplasie führen kann.

Die Lebensqualität wird jedoch trotz der Spätfolgen weder aus subjektiver, noch aus ärztlicher Sicht als eingeschränkt beurteilt (Tabelle 20 und 21).

Noch weniger Informationen finden sich in der Weltliteratur bei Kindern mit Teratomen im Gesicht. Hier scheinen die kosmetischen Resultate im Vordergrund zu stehen, die je nach Lokalisation und Größe des Tumors zufriedenstellend sind oder eine erneute kosmetische Korrektur erfordern [11].

Die Patienten der MAKEI-Studie mit Teratomen im Gesicht leiden deutlich häufiger an Spätfolgen, als dass diese durch die ärztliche Nachsorgeuntersuchungen festgestellt wurden. Dies kann zum einen auf das subjektive Empfinden der Patienten und zum anderen auf die mangelnde Objektivierbarkeit der Spätfolgen wie z.B. Schluckstörungen zurückzuführen sein. Die Kinder mit Tumorlokalisierung im Gesicht fühlen sich in ihrer Lebensqualität in einem höheren Maße eingeschränkt als Kinder mit Tumoren im Halsbereich. Eine objektive Beurteilung zur Lebensqualität ist nur in einem Fall erfolgt und mit der subjektiven Einschätzung deckungsgleich.

Bei den fünf überlebenden Kindern mit Teratomen im Gehirn (Tabelle 26) sind in einem Fall [86] geringe neurologischen Defizite und in dem Registerfall Nr. 840 (Kapitel 6.1.1.1) eine leichte Gangataxie beschrieben. Bei dem Kind mit schwerer psychomotorischer Retardierung (Registerfall-Nr. 2011) liegt eine angeborene Hirnfehlbildung mit Balkenagenesie vor, weshalb eine Bewertung der Spätfolgen und Lebensqualität nicht eindeutig auf die Tumorerkrankung zurückzuführen ist. Patienten mit Balkenagenesie können symptomlos bleiben, aber auch unter verschiedenen Störungen wie Entwicklungsverzögerung, Zerebralparesen, Anfällen, u.a. leiden. Um eine allgemein gültige Aussage treffen zu können, liegen zu wenige und zu ungenaue Angaben vor.

Die subjektive Bewertung der Lebensqualität ist in den meisten Fällen aufgrund des

jungen Alters der Patienten zum Erhebungszeitpunkt durch die Eltern erfolgt. Hier sollte in einigen Jahren eine erneute Erhebung in Betracht gezogen werden, um eine Einschätzung der betroffenen Kinder zu ihrer Lebensqualität zu erhalten.

Im Hinblick auf die umfassenderen Informationen der Registerdaten, insbesondere der Düsseldorfer Kasuistiken, scheinen die Spätfolgen bei Kindern mit Teratomen im Kopf-/Halsbereich geringer zu sein als bei der Größe und Lokalisation der Tumoren erwartet worden ist. Insbesondere die mit Spätfolgen assoziiert zu sehende Lebensqualität wird in der überwiegenden Zahl der Fälle unabhängig von der Tumorlokalisierung als nicht beeinträchtigt dokumentiert.

Empfohlene Vorgehensweisen bei intrauterin erkannten Tumoren im Kopf-/Halsbereich

- Präpartal wöchentlich Sonographie, um einen günstigen Zeitpunkt für eine elektive Sectio herauszufinden;
- Geburt in Anwesenheit eines Intensivpädiaters;
- Bei unklarer klinischer Diagnose eventuell Biopsie zur Beurteilung der Dignität und Erleichterung der Therapieplanung;
- Postpartal zur Operationsplanung Schnittbilddiagnostik [3, 14], eventuell mit dreidimensionaler Bildrekonstruktion [3, 15];
- Falls erforderlich Operation durch ein interdisziplinär zusammengestelltes Team;
- Eventuell präoperativ Tumorverkleinerung durch Zystenpunktion oder Drainagen, da Tumorzysten schnell wachsen können; Verhinderung von Druckatrophie und Knochenausdünnung durch große Tumoren; Druckentlastung bei Hirntumoren, eine Verkleinerung des Tumors ist zur Vergrößerung des Operationsfeldes im Einzelfall zu prüfen;
- Resektion möglichst vollständig bei Erhalt lebenswichtiger Strukturen;
- Histologie mit Referenzbegutachtung;
- Tumornachsorge in Abhängigkeit vom Resektionsstatus engmaschig planen;
- Monitoring mittels regelmäßiger Messung von AFP-Werten bei inkompletter oder zeitlich verzögerter Tumorresektion, um frühzeitig eine maligne Transformation zu erkennen.

5 Zusammenfassung

Teratome sind histologisch gutartige Tumoren, die meist bei Neugeborenen im Steißbeinbereich diagnostiziert werden. Sie gehören histologisch der Gruppe der Keimzelltumoren an und werden in reife und unreife Teratome unterteilt. Teratome haben das Risiko nach inkompletter Resektion zu rezidivieren und hochmaligne Tumorkomponenten wie Dottersacktumorgewebe oder Embryonales Karzinom zu enthalten. Ob diese Tumorbiologie auch für Teratome im Kopf-Hals-Bereich zutreffend ist, ist wegen der Seltenheit dieser Tumoren nicht bekannt. Neben vier in Düsseldorf behandelten Kindern mit Teratomen im Kopf-Halsbereich und 28 weiteren Kindern der Therapieoptimierungsstudie MAKEI, bei denen in den ersten zwei Lebensmonaten Teratome im Kopf-Halsbereich diagnostiziert wurden, sowie Literaturdaten soll dieser Frage nachgegangen werden.

Teratome im Halsbereich zeigen überwiegend immatures Gewebe und ein großes Tumolvolumen. Aufgrund der Atemwegsbehinderung und des Wachstumsverhaltens ist eine frühe Operation notwendig. Die Teratome mit hohem Immaturitätsgrad neigen nach subtotaler Resektion häufiger zu Rezidiven.

Teratome im Gesicht können zu Verlegungen des Nasen-Rachenraums führen, was häufig eine Notintubation zur Folge hat. Die Mehrzahl der Teratome weisen eine ausgereifte Histologie auf und zeigen nach subtotaler Tumorsektion ein niedrigeres Potential zu rezidivieren als immature Teratome.

Teratome im Gehirn gelten je nach Ausmaß und Größe als Letalfaktor. Hier überwiegen die Teratome mit hoher Immaturität. Bei diesen besteht meist aufgrund ihrer Lokalisation ein besonderes Risiko durch die Liquorzirkulationsstörung. Durch eine frühzeitige Geburtseinleitung und anschließende Shunt-Operation kann die Prognose möglicher Weise verbessert werden.

Teratome besitzen ein hohes Wachstumspotential, welches mit dem Grad der Immaturität korreliert. Die wichtigste Therapiemaßnahme ist die Tumorsektion. Die häufige Frühgeburtslichkeit der Kinder stellt kein Hinderungsgrund für eine frühe Operation da. Eine komplette Resektion erhöht die Heilungschancen, ist aber keine unbedingte Voraussetzung zum Überleben. Eine zusätzliche Chemotherapie verbessert nicht die Heilungschancen. Nur drei Kinder sind verstorben. Diese Kinder hatten ein intrakranielles Teratom.

6 Anhang

6.1 Kasuistiken der Patienten mit besonderem Krankheitsverlauf

Um die Dynamik der Krankheitsentwicklung zu verdeutlichen, werden die Kasuistiken der Früh- und Neugeborenen gesondert dargestellt, die postpartal ein Tumorwachstum zeigten, die histologisch hochmalignes Tumorgewebe aufwiesen, die aus klinischer Indikation eine Chemotherapie erhalten haben oder bei denen eine progressive Erkrankung aufgetreten ist, bzw. die trotz der unterschiedlichen therapeutischen Interventionen verstorben sind.

Von diesen Patienten sind vier in Düsseldorf behandelt worden und deshalb bereits ausführlich in Kapitel 3.1.1 - 3.1.4 dokumentiert.

6.1.1 Kasuistiken von Patienten mit postpartalem Tumorwachstum

Die vier Kinder, die in Düsseldorf behandelt worden sind, zeigten auch jeweils nach der Geburt ein Tumorwachstum. Sie sind in den Kapiteln 3.1.1 - 3.1.4 bereits beschrieben und ausführlich besprochen.

6.1.1.1 MAKEI-Identifikationsnummer 840

Der Patient wurde nach unauffälliger Schwangerschaft in der 40. SSW spontan geboren. Das Neugeborene wog 3800 g bei einer Länge von 53 cm, der Kopfumfang maß 38,5 cm. Der APGAR-Score ist nicht bekannt, jedoch ist in den Akten vermerkt, dass der postpartale Zustand des Kindes unauffällig war. Am sechsten Lebenstag fiel bei der zweiten Vorsorgeuntersuchung durch den Kinderarzt eine Zunahme des Kopfumfangs auf 40 cm und eine gespannte Fontanelle auf. In der sonographischen Untersuchung des Schädels zeigte sich ein deutlicher triventrikulärer Hydrocephalus mit unauffälligem 4. Ventrikel. Im Hirngewebe waren umschriebene echoarme Areale zu sehen, deren Zuordnung nicht möglich war.

Bei der sofortigen stationären Einweisung zeigte sich der Aufnahmebefund eines sechs Tage alten männlichen Neugeborenen, mit rosigem Hautkolorit, einer ausgesprochenen

Balkonstirn und etwas angespannter Fontanelle, ein deutliches Sonnenuntergangsphänomen und einschießende Streckmuster der Beine. Bei der CT-Aufnahme des Schädels fand sich in der hinteren Schädelgrube eine tumoröse Raumforderung. Infratentorial imponierte ein im Durchmesser ca. 5 cm großer Prozess, der bis in die Vierhügelregion reichte. Begleitend stellte sich eine Kompression des 4. Ventrikels, sowie eine Erweiterung der inneren Liquorräume dar. Es erfolgte die sofortige Anlage einer externen Liquordrainage zur Entlastung der inneren Liquorräume. Am 14. Lebenstag gelang eine makro- und mikroskopisch vollständige Tumorresektion. Die histologische Aufarbeitung erbrachte den Befund eines immaturren Teratoms Grad 2 nach GONZALEZ-CRUSSI [25]. Der peri- und postoperative Verlauf gestaltete sich insgesamt komplikationslos. Postoperativ erfolgten engmaschige, sonographische Kontrollen des Liquorsystems. Eine stetige Größenabnahme der Seitenventrikel ermöglichte zwei Wochen nach der Operation eine Abklemmung des Drainagensystems und nach einer weiteren Woche, bei unauffälliger Ventrikelgröße, eine Entfernung des externen Systems. Der interne Anteil in Form eines Rickham-Reservoirs wurde belassen.

Trotz der R₀-Resektion folgte aufgrund der Immaturität (Grad 2) des Tumors eine Chemotherapie mit VAC nach dem MAKEI-Protokoll. Die vier Kurse der Chemotherapie wurden ohne Komplikationen vertragen. Untersuchungen der evozierten Potentiale des visuellen und akustischen Sinnessystems erbrachten keine Hinweise auf Reizleitungs- oder Verarbeitungsstörungen.

Nach Abschluss der Chemotherapie befand sich der Patient in einem guten klinischen und neurologischen Zustand und konnte in die häusliche Pflege entlassen werden. Es erfolgten regelmäßige, ambulante Kontrolluntersuchungen, die stets eine Befundkonstanz und keinen Anhalt auf ein Rezidiv zeigten. Im achten Lebensmonat zeigte sich ein neuromuskuläres Hypotoniesyndrom mit einer motorischen Entwicklungsretardierung. Unter krankengymnastischer Betreuung verbesserte sich das Hypotoniesyndrom und der Säugling erlernte ab dem Alter von 18 Monaten verspätet das freie Sitzen, Krabbeln und Stehen mit Hilfestellung. Im Alter von 20 Monaten erfolgte die Entfernung des internen Rickham-Reservoirs.

Der Patient ist heute 13 Jahre alt und besucht das Gymnasium. Eine MRT-Untersuchung 13 Jahre nach Diagnosestellung erbrachte weiterhin keinen Anhalt auf ein Tumorrezidiv. Aufgrund der Erkrankung und der Therapie besteht eine Gangataxie. Angaben über die Selbsteinschätzung seiner Lebensqualität liegen nicht vor.

6.1.1.2 MAKEI-Identifikationsnummer 1255

Der Patient wurde 1994 als erstes Kind einer 36 Jahre alten Mutter geboren. Der Verlauf der Schwangerschaft, sowie die Art der Geburt sind in der Datendokumentation nicht enthalten. Das Neugeborene wog bei Geburt 4000 g bei einer Länge von 54 cm. Postpartal war eine Intensivbehandlung notwendig.

Zu welchem genauen Zeitpunkt der intrakranielle Tumor diagnostiziert wurde ist nicht bekannt. In der durchgeführten Computertomographie des Schädels imponierte auf Höhe der Stammganglien und dem periventriculären Marklager rechtsseitig eine 7 x 6 cm große Raumforderung. Sechs Wochen nach der Geburt erfolgte eine Biopsie, die den histologischen Befund eines immaturren Teratoms Grad 2 nach GONZALEZ-CRUSSI [25] erbrachte. Daraufhin wurde in der siebten Lebenswoche eine Tumoresektion mit makroskopischen Resten (R₂) durchgeführt. Zehn Tage nach der Operation, zu Beginn der zehnten Lebenswoche erfolgte der erste Kurs einer Chemotherapie. Die Dosierungen betragen für beide Kurse 100 mg/m²/d Etoposid an den Tagen eins bis drei und Cisplatin 20 mg/m²/d an den Tagen drei bis fünf. Unter dem zweiten Kurs der Chemotherapie wurde weiterhin eine Tumorprogredienz beobachtet. Daraufhin wurde die Chemotherapie nicht fortgesetzt. Der Patient verstarb im dritten Lebensmonat in Folge des progredienten Tumorleidens mit Zeichen der Hirndrucksymptomatik.

6.1.1.3 MAKEI-Identifikationsnummer 1734

Nach unauffälliger Schwangerschaft wurde der Patient in der 40. SSW spontan geboren. Das Neugeborene wog 3600 g bei einer Länge von 52 cm. Die APGAR-Werte betragen 9/10/10. Postpartal war der Allgemeinzustand des Kindes stabil. Äußerlich imponierte ein exophytisch wachsender raumfordernder Prozess hinter dem Bulbus orbitae mit Ausdehnung in die Wange und den Schläfenbereich. Rechtsseitig bestand eine Facialisparesse, beidseitig zeigte sich eine Amaurose bei Optikusatrophie. Ein MRT des Schädels zeigte zusätzlich eine große Raumforderung im Bereich des rechten Temporallappens mit Ausdehnung über die Mittellinie nach links frontobasal und temporal mit Verdrängung des Hirnstammes und des Mittelhirns. Tumorbedingt bestand eine Teilerstörung der Schädelbasis mit Fehlen des Felsenbeins samt Innenohranlage.

In der ersten Nacht kam es zu einer Bradykardie unter 60 Schläge pro Minute,

die einen Sauerstoffsättigungsabfall nach sich zog, so dass eine Intubation durchgeführt wurde. Am zweiten Lebenstag erfolgte die Vorstellung in den Fachabteilungen der Kinderneurochirurgie, Augenheilkunde und der Hals-Nasen-Ohren-Klinik. Das Ergebnis der Untersuchungen ergab aus Sicht der konsultierten Operateure keine Möglichkeit einer Entfernung des Tumors bzw. der plastischen Deckung des entstehenden Defektes. Es erfolgte am vierten Lebenstag eine offene Tumorbiopsie. Die histologische Aufarbeitung erbrachte den Befund eines immatures Teratoms Grad 2 nach GONZALEZ-CRUSSI [25]. Aufgrund der infausten Prognose wurde im Einvernehmen mit den Eltern auf Therapiemaßnahmen verzichtet. Der Säugling verstarb in der dritten Lebenswoche an seinem Tumorleiden.

6.1.1.4 MAKEI-Identifikationsnummer 1971

Die Patientin wurde nach einer unauffälligen Schwangerschaft als erstes Kind in der 38. Schwangerschaftswoche spontan geboren. Das Geburtsgewicht betrug 3920 g bei einer Größe von 52 cm und einem Kopfumfang von 37 cm. Peri- und postpartal zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Vier Wochen nach Geburt fiel das Kind durch ständiges Weinen und eine auffällige Atmung auf. Die Eltern bemerkten hier erstmals eine Schwellung im Mundbodenbereich. Die Vorstellung in der Kinderklinik erbrachte den Befund eines rosigen vier Wochen alten Mädchens im guten Ernährungszustand. Am Oberrand des Schildknorpels ließ sich eine 3 cm große derbe, gut verschiebliche indolente Schwellung durch die Haut tasten, die sich sonographisch als eine 2,5 x 1,5 x 2,3 cm große Raumforderung mit Arealen unterschiedlicher Echogenität darstellte. Eine Woche später erfolgte die Extirpation des unklaren kastaniengroßen Tumors. Intraoperativ zeigte sich eine Infiltration der Tumorkapsel mit dem Musculus digastricus anterior, sowie ein Vorwachsen der Tumorzapfen in die Muskulatur des Mundbodens. Die histologische Aufarbeitung ergab ein matures Teratom mit einem errechneten Volumen von 3,3 cm³, welches makroskopisch vollständig, mikroskopisch jedoch unvollständig reseziert worden ist. Das Mädchen ist heute 4,5 Jahre alt und bisher ist es zu keiner Tumorprogredienz des verbliebenen Tumorrestgewebes gekommen. Ärztliche Informationen zur Lebensqualität sowie der versandte Fragebogen zur subjektiven Einschätzung liegen nicht vor.

6.1.1.5 MAKEI-Identifikationsnummer 2309

Die Patientin wurde als erstes Kind in der 36. Schwangerschaftswoche aufgrund einer EPH-Gestose der Mutter geboren. Die Geburt erfolgte durch Sectio. Aufgrund der Frühgeburtlichkeit lag das Geburtsgewicht bei 2640 g. Der APGAR-Score betrug 9/10/10. Im Alter von vier Wochen wurde die Patientin aufgrund einer schnellen Zunahme des Kopfumfanges auf 42 cm und begleitendem Erbrechen in der Kinderklinik vorgestellt.

Bei Aufnahme zeigte sich eine gespannte Fontanelle und ein Strabismus convergens. Eine Schädelsonographie erbrachte den Befund eines Hydrocephalus internus. Es erfolgte eine Anlage einer externen Liquordrainage rechts frontal und die Entleerung von 100 ml leicht blutig tingiertem Liquor.

Im MRT zeigte sich ein polyzystischer Tumor mit soliden Arealen, der den gesamten 3. Ventrikel ausfüllte. Weiterhin stellte sich ein Verschluss des Foramen Monroi mit einer massiven Erweiterung der Seitenventrikel und des 4. Ventrikels dar. Fünf Tage nach der bildgebenden Diagnosestellung erfolgte die komplette Tumorsektion. Die externe Liquordrainage wurde noch einige Tage zur Kontrolle des Liquordrucks bzw. der Liquorbeschaffenheit belassen. Die histologische Aufarbeitung erbrachte den Befund eines unreifen Teratoms Grad 2 mit kleinen Foci von Dottersacktumorgewebe. Die Patientin zeigte postoperativ und auch später keine neurologischen Auffälligkeiten. Sie befindet sich seit 2,5 Jahren in anhaltender Vollremission und sehr guten Allgemeinzustand. Die Lebensqualität wird durch die Mutter des Kindes mit sehr gut angegeben.

6.1.2 Kasuistiken von Patienten mit maligner Tumorkomponente

In drei Registerfällen wurde eine maligne Tumorkomponente gefunden, wovon ein Fall zu den Düsseldorfer Patienten zählt (Kapitel 3.1.1) und der andere bereits bei den Kasuistiken von Patienten mit postpartalem Tumorwachstum (Kapitel 6.1.1.5) aufgeführt ist.

6.1.2.1 MAKEI-Identifikationsnummer 1205

Die Patientin wurde am 1993 als erstes Kind gesunder Eltern geboren. Durch die sonographischen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen wurde schon während der Schwangerschaft ein Tumor im Kopf-Halsbereich erkannt, so dass die Entbindung durch eine primäre Sectio erfolgte. Der Zeitpunkt der intrauterinen Diagnosestellung und der Entbindung sind nicht mitgeteilt. Es bestätigte sich die Diagnose eines von der Fossa pterygopalatina ausgehenden linksseitigen Halstumors. Das Geburtsgewicht betrug 1700 g. Postpartal war eine Intensivbehandlung mit Intubation notwendig.

Am 18. Lebenstag erfolgte die totale Tumoresektion. Die histologische Aufarbeitung erbrachte den Befund eines immaturren Teratoms Grad 1 nach GONZALEZ-CRUSSI [25] mit einem kleinen Fokus eines Nephroblastomäquivalentes. Die Resektion wurde im Dokumentationsbogen der MAKEI-Studie als im Gesunden angegeben (R₀). Zwei Monate später kam es dennoch zu einem Lokalrezidiv, so dass eine erneuerte Tumoresektion erfolgte. Über das Resektionsstadium liegen keine Angaben vor. Histologisch stellte sich nun ein matures Teratom mit kontinuierlichem Wachstum in einen Lymphknoten dar.

Die Patientin ist heute acht Jahre alt und besucht die 2. Klasse der Grundschule. Es ist seitdem zu keiner weiteren Tumorprogression mehr gekommen. Postoperativ sind eine einseitige periphere Facialisparese mit schlaffer Lähmung der linken mimischen Gesichtsmuskulatur und der linken Zungenhälfte, eine Parese des linken Nervus laryngeus recurrens mit resultierender Heiserkeit und eine Verletzung des Nervus mandibularis, mit Parese der Kau- und Kiefermuskulatur eingetreten. Weiterhin besteht aufgrund der damaligen Erkrankung eine Verformung des Kiefers.

Der subjektive Gesundheitszustand und die Lebensqualitätssituation wird durch die Eltern im Fragebogen mit der Beurteilung mäßig angegeben.

6.1.3 Kasuistiken von Patienten mit Chemotherapie

Von den 32 Registerfällen haben fünf Kinder eine Chemotherapie erhalten. Mit dem Ziel der Tumorverkleinerung ist bei zwei Kindern präoperativ (Kapitel 3.1.4 und 6.1.3.1) und auf Grund der inkompletten Tumoresektion einmal (Kapitel 6.1.1.2) und in zwei Fällen trotz kompletter Tumoresektion aufgrund der histologischen Diagnosen (Kapitel 3.1.1

und 6.1.1.1) adjuvant nachbehandelt worden.

Da zwei dieser Kinder in Düsseldorf behandelt worden sind, stehen ihre Kasuistiken zu Beginn der Arbeit (Kapitel 3.1.1 und 3.1.4). Zwei weitere Kinder zeigten postpartal Tumorwachstum und sind daher in den Kapiteln 6.1.1.1 und 6.1.1.2 erwähnt.

6.1.3.1 MAKEI-Identifikationsnummer 1306

Die Patientin wurde im Jahre 1995 als zweites Kind einer 41 Jahre alten Mutter und eines 23 Jahre alten Vaters geboren. Angaben über die Familienanamnese, den Verlauf der Schwangerschaft und die Art der Geburt sind nicht vorhanden. Das Neugeborene wog bei Geburt 3000 g bei einer Körperlänge von 52 cm. Postpartal waren intensivmedizinische Maßnahmen mit Intubation notwendig. Zu welchem genauen Zeitpunkt die Diagnose des Tumors gestellt wurde, geht aus der Datendokumentation nicht hervor. Es stellte sich ein Gesichtstumor von der rechten Oberkieferhöhle ausgehend mit Infiltration der Siebbein- und Keilbeinzellen dar. Der Tumor zeigte zudem ein verdrängendes Wachstum in Richtung der hinteren und mittleren Schädelgrube. Die Patientin wies des weiteren ein Dandy-Walker-Syndrom mit einer Kleinhirnzyste, Subarachnoidalzyste und einer Balkenagenesie auf. Außerdem bestand eine Protrusio bulbi rechts mit Hornhauttrübung.

Sieben Wochen nach der Geburt erfolgte eine Biopsie des Tumorgewebes aus den Siebbeinzellen und der Schädelbasis. Das histopathologische Gutachten erbrachte den Befund eines immaturren Teratoms Grad 2 nach GONZALEZ-CRUSSI [25]. Daraufhin wurden zwei Kurse einer Chemotherapie mit Etoposid und Cisplatin durchgeführt. Die Dosierung für Etoposid betrug an den Tagen eins bis drei $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ und für Cisplatin an den Tagen eins bis fünf $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$. Nach dem ersten Chemotherapiekurs konnte nur eine fragliche Rückbildung des Tumorgewebes beschrieben werden. Nach dem zweiten Chemotherapiekurs ist ein Stillstand des Tumorwachstums verzeichnet worden. Unter der Chemotherapie traten erstmalig Blick-Nick-Salaam Anfälle auf.

Fünf Wochen nach Beginn der Chemotherapie erfolgte nach Beendigung des zweiten Chemotherapiekurses eine endoskopisch subtotale Tumorsektion durch das rechte Nasenloch. Aus der Maxilla und dem Keilbein konnten die Tumorzapfen gut gelöst werden. Schwieriger wurde die Tumorsektion im Bereich der mittleren und hinteren Schädelbasis, wo eine Verwachsung des Tumors durch seine Kapsel mit der Dura

imponierte. Intraoperativ kam es zu einer stecknadelkopfgroßen Duraverletzung mit Liquorrhoe. Der Defekt konnte mit Fibrinkleber verschlossen werden. Aufgrund der schlechten Sichtverhältnisse und des fest an der Dura haftenden Tumors gelang laut Operationsbericht nur eine 4/5 Resektion. Das histologische Gutachten des Lokalpathologen erbrachte nun den Befund eines reifen Teratoms. Postoperativ erfolgte die Gabe des dritten Chemotherapie-kurses in der gleichen Dosierung der Medikamente wie in den ersten beiden Kursen. Einen Monat nach der Operation wurde eine erneuerte endoskopische Revision am Boden der mittleren und hinteren Schädelgrube durchgeführt. Der histologische Befund erbrachte diesmal keinen Nachweis von Tumorgewebe.

Die Patientin befindet sich weiterhin in der Nachsorge. Bei einer Kontrolluntersuchung 28 Monate nach Therapie stellte sich mittels MRT das Tumorrestgewebe im Bereich der rechten Orbita, der rechten Fossa pterygopalatina mit einer Größe von 4 x 2,5 x 2 cm und einem errechneten Volumen von 10,6 cm³ unverändert dar. Des weiteren imponierte noch Restgewebe im Sinus cavernosus, mit Ausdehnung in die Cisterna ambiens und in die präpontine Zisterne bis hin zum Kleinhirnbrückenwinkel. Die Patientin ist heute sieben Jahre alt und besucht die Sonderschule. Ihre Lernfähigkeit im kognitiven und sprachlichen Bereich ist jedoch kaum entwickelbar. In den letzten Jahren ist es zu keiner Tumorprogredienz gekommen. Bei der Patientin besteht neben dem residualen Teratom weiterhin eine psychomotorische Entwicklungsretardierung, bei unverändert bestehendem Dandy-Walker-Syndrom eine symptomatische Oligoepilepsie, ein Strabismus divergens mit einer Deprivationsamblyopie rechtsseitig bei vaskularisierter Hornhautnarbe.

6.1.4 Kasuistiken von Patienten mit Tumorprogression

Von 19 Kindern mit einer kompletten Resektion eines konnatalen Keimzelltumors kam es wider Erwarten bei einem Kind zu einem Rezidiv (Kapitel 6.1.2.1).

Dagegen ist es bei den elf Kindern mit inkompletter Tumorresektion bei nur fünf Patienten zu einer Tumorprogredienz gekommen, wovon einer der Patienten in Düsseldorf behandelt worden ist (Kapitel 3.1.3) und einer der Patienten postpartal ein Tumorwachstum zeigte und eine Chemotherapie erhalten hat (Kapitel 6.1.1.2).

6.1.4.1 MAKEI-Identifikationsnummer 1058

Die Patientin wurde 1992 geboren. Die Entbindung erfolgte aufgrund mütterlicher Indikation in der 36. SSW durch eine primäre Sectio. Der APGAR-Score betrug 5/9/9. Postpartal stellte sich im Bereich der linken Halsseite ein mandarinengroßer, derber, über die Mittellinie reichender, nicht vom Unterkieferknochen abgrenzbarer Tumor dar. Nach der Geburt verschlechterte sich der cardiopulmonale Zustand, so dass aufgrund eines inspiratorischen Stridors und einer Zyanose das Kind intubiert werden musste.

Am zehnten Lebenstag wurde der Tumor makroskopisch vollständig, histologisch jedoch unvollständig reseziert (R₁). Die intraoperative Tumorgöße betrug in Länge, Tiefe und Breite 7 x 5 x 4 cm bei einem Gewicht 73 g und errechneten Volumen von 73 cm³. Die Histologie ergab sowohl durch den Lokalpathologen, als auch durch den Referenzpathologen ein immatures Teratom Grad 2 nach GONZALEZ-CRUSSI [25]. Neun Monate später wurde bei der Nachsorgeuntersuchung mittels Magnetresonanztomographie ein Lokalrezidiv an gleicher Stelle entdeckt, welches operativ wieder nicht radikal entfernt werden konnte. Die Größe des Rezidivtumors betrug 4 x 3 x 2,5 cm mit einem Volumen von 15,6 cm³. Die histologische Aufarbeitung entsprach einem Rezidiv des bekannten Teratoms, wobei eine Ausreifung des Gewebes stattgefunden hatte, und dieses als matures teratomatöses Gewebe, teilweise in Form von ausgereiften Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurde.

Außer der operativen Tumorentfernung erfolgten keine weiteren Therapieschritte. Die Patientin ist heute zehn Jahre alt und befindet sich seither in anhaltender Vollremission. Sie hat sich sehr gut entwickelt und in ihrer Grundschulzeit die erste Klasse übersprungen. Subjektive Aussagen der Patientin oder ihrer Eltern über ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand liegen nicht vor.

6.1.4.2 MAKEI-Identifikationsnummer 2051

Die Patientin ist das fünfte Kind einer gesunden Fünftgravida und Fünftpara und eines gesunden Vaters. Bereits in der 30. SSW wurde im Rahmen der ultrasonographischen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung ein von enoral ausgehender Tumor diagnostiziert. Eine Amniozentese in der 31. SSW erbrachte den normalen Befund eines weiblichen Karyotyps und einen Normalwert des α -1- Fetoproteins. In der 37. SSW erfolgte die

Entbindung durch eine elektive Sectio, bei bekanntem, progredientem Tumor. Der Tumor stellte sich als kindskopfgroßer, aus dem Mund prolabierender, vom Vomer ausgehender Tumor dar. Postpartal war die Patientin aufgrund der Verlegung der Atemwege ateminsuffizient, weshalb eine sofortige Intubation erfolgte. Ihr Geburtsgewicht betrug 2730 g bei einer Körperlänge von 52 cm und einem Kopfumfang von 35 cm. Der APGAR-Score betrug 5/9/10. Craniofacial fiel ein zusätzlich prominenter Oberkiefer, eine Retrognathie und eine mediane Gaumenspalte auf.

Am Tag der Geburt wurde der Tumor makroskopisch vollständig laut Operationsbericht, nach dem pathologischen Gutachten mikroskopisch jedoch unvollständig entfernt (R₁). Während der Operation kam es zu einer Tubusdislokation. Eine Reintubation war nicht möglich, so dass eine Tracheotomie erfolgte. Der histologische Befund ergab im Bereich des harten Gaumens ein reifes Teratom, welches in dieser Position auch „hairy polyp“ genannt wird. Der Tumor hatte eine intraoperative Größe von 13 x 8 x 5 cm mit einem errechneten Volumen von 272 m³.

Die Patientin wurde beatmet auf die Intensivstation verlegt. Anfänglich instabile Kreislaufverhältnisse erforderten den Einsatz von Katecholaminen. Röntgenologisch zeigte sich ein Spannungspneumothorax, der drainiert wurde. Im Verlauf entwickelten sich beidseitige Oberlappenatelektasen, die unter Physiotherapie rückläufig waren.

Einen Monat später erfolgte in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie eine Nachresektion des nicht komplett entfernten Tumors, sowie die Versorgung der Gaumenspalte mit einer Gaumenplatte. Erneut konnte das Resttumorgewebe mikroskopisch nicht vollständig entfernt werden. Histologisch handelte es sich wieder um das bekannte mature Teratom.

Postoperativ wurde eine Magnetresonanztomographie des Schädels durchgeführt, in dem sich ein Zweittumor im Bereich des rechten Nervus opticus mit einer Größe von 8 x 6 cm darstellte. Nebenbefundlich stellte sich zudem ein persistierender Ductus hypophysopharyngealis (Rathke-Tasche) des Os sphenoidale dar. Die Versuche die Patientin zu dekanülieren blieben erfolglos. Auf Grund akuter Atemwegsobstruktionen erfolgte die Einlage einer Trachealkanüle. Des weiteren wurde eine Cardiainsuffizienz, die eine Gedeihstörung nach sich zog und eine hypertone Bewegungsstörung diagnostiziert, die auf die intrauterine Zwangshaltung zurückgeführt wurde. Ein durchgeführter Hörtest (Echoscreen) erbrachte beidseits pathologische Befunde.

Zweieinhalb Monate später fiel erstmals eine ca. 0,5 cm große, leicht erhabene

Rötung im Bereich der hinteren Nasenscheidewand auf. Die Patientin war in diesem Bereich sehr schmerzempfindlich und die Gaumenplatte wurde nicht mehr toleriert. Die MRT-Untersuchung erbrachte den Befund eines 2 x 1 cm großen Tumors der hinteren Nasenscheidewand, sowie eine Größenkonstanz des Tumors im Verlauf des Nervus opticus. Eine Woche nach Diagnose wurde das Tumorgewebe makroskopisch reseziert. Der histologische Befund ergab erneut ein matures Teratom.

Es erfolgte nach zwei Monaten eine Nachkontrolle mittels MRT, bei der eine minimale Größenzunahme des Resttumorgewebes im Bereich der Nasenscheidewand und eine Größenkonstanz des Tumors im Bereich des Nervus opticus festgestellt wurden. Bei den regelmäßig durchgeführten Nachsorgeuntersuchung stellte sich eine erbsengroße Schwellung im Bereich der oberen Zahnleiste rechts dar. Da die kleine Patientin klinisch und neurologisch unauffällig war, wurde vorerst eine abwartende Haltung mit regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen vereinbart und das Kind konnte erstmals nach einem Jahr stationärer Betreuung entlassen werden. Die Patientin ist heute 2,3 Jahre alt. Aufgrund der Erkrankung und der Operationen besteht eine Kopfhaltestörung, sowie eine Gleichgewichtsstörung. Durch die Gaumenspalte und die noch verbliebene Sprechkanüle durch das Tracheostomas ist die Sprache des Kindes unverständlich. Der Gesundheitszustand des Kindes wird durch die Eltern als beeinträchtigt angegeben.

6.1.4.3 MAKEI-Identifikationsnummer 2263

Der Patient ist das erste Kind einer 26 Jahre alten Zweitgravida/Erstpara. Die Geburt erfolgte durch eine elektive Sectio wegen eines bekannten Halstumors in der rechnerisch 38. SSW. Der intrauterine Diagnosezeitpunkt des Tumors ist nicht mitgeteilt. Der APGAR-Score betrug -/8/8. Das Kind hatte nach Geburt kurz geschrieen, musste jedoch in der vierten Minute bei zunehmendem Stridor intubiert werden. Das Geburtsgewicht betrug 3540 g bei einer Länge von 47,5 cm und 35,5 cm Kopfumfang. Es imponierte ein großer Halstumor an der gesamten Halsvorderseite, rechts mehr als links, mit großen prallelastischen Arealen und vereinzelt fast knochenharten Resistenzen. Der Tumor reichte bis in die obere Thoraxapertur rechts, überkreuzte die Mittellinie und komprimierte die Trachea. Die rechte Clavicula und der rechte Unterkiefer waren durch die Ausdehnung des Tumors kaum zu tasten.

Am fünften Lebenstag wurde der Tumor inkomplett mit Teilresektion der Schilddrüse entfernt. Die histologische Aufarbeitung ergab ein immatures Teratom Grad 2 nach GONZALEZ-CRUSSI [25]. Die Tumorgöße betrug intraoperativ 11 x 8 x 6 cm bei einem errechneten Tumolvolumen von 251 cm³. Postoperativ traten mehrmalig Atelektasen der Lungen auf. Eine Laryngoskopie erbrachte zusätzlich den Befund einer eingeschränkten Stimmlippenbewegung mit resultierendem inspiratorischen Stridor, thorakalen Einziehungen und Sauerstoffbedarf. Die Symptomatik ließ sich auf eine intraoperative Schädigung des Nervus laryngeus recurrens zurückführen. Des weiteren wurde wegen ständiger Regurgitation von Nahrungsresten eine Ernährungssonde zum besseren Kostenaufbau gelegt. Die Schilddrüsenparameter befanden sich postoperativ im Normbereich, entwickelten sich jedoch im Verlauf zu einer manifesten Hypothyreose, die mit Euthyrox behandelt wurde.

Eine aufgetretene Eisenmangel-Anämie wurde erfolgreich mit Ferro sanol behandelt. Noch während des stationären Aufenthaltes wurde eine krankengymnastische Therapie begonnen. Das Kontroll-MRT des Halses vor Entlassung brachte keinen sicheren Hinweis auf zurückgebliebenes Tumorgewebe. Bei der MRT-Untersuchung anderthalb Monate später wurde der Verdacht eines leichten Tumorprogresses im Bereich der cervicalen Gefäß-Nerven-Straße geäußert. Aufgrund der sehr ungünstigen Lage wurde von einer sofortigen Operation abgesehen und in Abhängigkeit vom Verlauf für das dritte Lebensjahr eine erneuerte Operation in Aussicht gestellt. Der Patient ist heute 17 Monate alt. Er befindet sich somit in partieller Remission.

Laut Beantwortung des Fragebogens durch die Eltern besteht aufgrund der operativen Schädigung des Nervus laryngeus recurrens eine heisere Stimme. Ihren Angaben nach befindet sich der Junge in einem guten Gesundheitszustand.

6.1.5 Kasuistiken von verstorbenen Patienten

Drei Patienten sind an ihrem Tumorleiden verstorben, die bereits alle ausführlich dargestellt sind: bei einem Kind handelt es sich um einen Düsseldorfer Patienten (Kapitel 3.1.2). Die anderen zwei Patienten zeigten postpartal ein Tumorwachstum und sind in Kapitel 6.1.1.2 und 6.1.1.3 aufgeführt.

7 Literaturverzeichnis

- 1 ALKEMADE PP. Congenital teratoma of the orbit. *Ophthalmologica* 1976; 173:274-285.
- 2 APRIL MM, WARD RF, GARELICK JM. Diagnosis, management, and follow-up of congenital head and neck teratomas. *Laryngoscope* 1998; 108:1398-1401.
- 3 ARAI H, SATO K, KADOTA Y, ITO M, ISHIMOTO K, YANAI A. Skull base reconstruction in cases of intracranial teratoma extending into the extracranial structures. *Surg Neurol* 1992; 38:383-390.
- 4 AYHAN A, AKSU T, SELCUK TUNCER Z, MERCAN R, OZBAY G. Immature teratoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14:205-207.
- 5 BAHARI CM, LURIE M, SCHOENFELD A, JOEL-COHEN SJ. Ovarian teratoma with peritoneal gliomatosis and elevated serum alpha-fetoprotein. *Am J Clin Pathol* 1980; 73:603-607.
- 6 BALE GF. Teratoma of the neck in the region of the thyroid gland. A review of the literature and report of four cases. *Am Pathol* 1950; 26:656-679.
- 7 BAUMANN FR, NERLICH A. Metastasizing cervical teratoma of the fetus. *Pediatr Pathol* 1993; 13:21-27.
- 8 BREMER K, NIEDERLE N, KRISCHKE W, HIGI M, SCHEUBEN ME, SCHMIDT, CG, SEEBER S. Etoposid - und Etoposid / Ifosfamidtherapie refraktärer Hodentumoren. In: S Seeger, GA Nagel, W Achterrath, CG Schmidt, R Raettig (Hrsg.): Etoposid - Derzeitiger Stand und neue Entwicklungen in der Chemotherapie maligner Neoplasien. W. Zuckschwerdt Vlg., München (1981).
- 9 BUETOW PC, SMIRNIOTOPOULOS JG, DONE S. Congenital brain tumors: a review of 45 cases. *AJR* 1990; 155:587-593.
- 10 CABANAS VY, MOORE WM 3rd. Malignant teratoma of the heart. *Arch Pathol* 1973; 96:399-402.
- 11 CARR MM, THORNER P, PHILLIPS JH. Congenital teratomas of the head and neck. *J Otolaryngol* 1997; 26:246-252.

- 12 CATALANO PJ, URKEN ML, ALVAREZ M, NORTON K, WEDGEWOOD J, HOLZMAN I, BILLER HF. New approach to the management of airway obstruction in "high risk" neonates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:306-309.
- 13 CHANG DF, DALLOW RL, WALTON DS. Congenital orbital teratoma: report of a case with visual preservation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1980; 17:88-95.
- 14 CHOWDHARY SK, CHITNIS M, PEROLD J, LAZARUS C. Hypothyroidism in a neonate following excision of a cervical teratoma. *Pediatr Surg Int*. 1998; 14:212-213.
- 15 DEHNER LP, MILLS A, TALERMAN A, BILLMAN GF, KROUS HF, PLATZ CE. Germ cell neoplasms of head and neck soft tissues: a pathologic spectrum of teratomatous and endodermal sinus tumors. *Hum Pathol* 1990; 21:309-318.
- 16 DOLKART LA, BALCOM RJ, EISENGER G. Intrakranial teratoma: Prolonged neonatal survival after prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162 :768-769.
- 17 DUNN CJ, NGUYEN DL, LEONARD JC. Ultrasound diagnosis of immature cervical teratoma: a case report. *Am J Perinatol* 1992; 9:445-457.
- 18 ECKERT M, GERASSIMIDIS T. Intrapulmonary teratoma: case report and review of the literature. *Fortschr Med* 1979; 97:1051-1054.
- 19 EINHORN EH. Testicular cancer: an oncological success story. *Clin Cancer Res* 1997; 3:2630-2632.
- 20 ELMASALME F, GIACOMANTONIO M, CLARKE KD, OTHMAN E, MATBOULI S. Congenital cervical teratoma in neonates. Case report and review *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10:252-257.
- 21 FERREIRA J, EVIATAR L, SCHNEIDER S. Prenatal diagnosis of intrakranial teratoma. Prolonged survival after resection of a malignant teratoma diagnosed prenatally by ultrasound : a case report and literature review. *Pediatr Neurosurg* 1993; 19:84-88.

- 22 GIFFORD GH JR, MACCOLLUM DW. Facial Teratoma in the newborn. Report of five cases. *Plast Reconstr Surg* 1972; 49:616-621.
- 23 GÖBEL U, CALAMINUS G, ENGERT J, KAATSCH P, GADNER H, BOKKERINK JP, HASS RJ, WAAG K, BLOHM ME, DIPPERT S, TESKE C, HARMS D. Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31:8-15.
- 24 GÖBEL U, CALAMINUS G, HARMS D. Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 84:1063-1067.
- 25 GONZALEZ-CRUSSI F. Extragonadal teratomas. Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 18. Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1982, pp. 1, 44, 129.
- 26 GOTTSCHALK E, LICHEY C, FRIEDRICH U. Thoracic teratomas in childhood. *Z Kinderchir Grenzgeb* 1980; 29:303-312.
- 27 GREEN JS, DICKINSON FL, RICKETT A, MOIR A. MRI in the assessment of a newborn with cervical teratoma. *Pediatr Radiol* 1998; 28:709-710.
- 28 GUTHOFF R, SCHMELZLE R, SCHÄFER HJ. Das Orbitateratom - Mikrochirurgische Therapie-Möglichkeiten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200:294-298.
- 29 HAAS RJ, SCHMIDT P, GÖBEL U, HARMS D. Therapie testikulärer Keimzelltumoren: Aktueller Stand der MAHO-Studien. *Klin Pädiatr* 1993; 205:225-230.
- 30 HARMS D, JÄNIG U. Immature teratomas of childhood. Report of 21 cases. *Pathol Res Pract* 1985; 179:388-400.
- 31 HARMS D, JÄNIG U. Germ cell tumours of childhood. Report of 170 cases including 59 pure and partial yolk-sac tumours. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986; 409:223-239
- 32 HARMS D, JÄNIG U, GÖBEL U. Gliomatosis peritonei in childhood and adolescence. Clinicopathological study of 13 cases including immunohistochemical findings. *Pathol Res Pract* 1989; 184:422-430.
- 33 HOFMANN V, WILLNOW U. Genesis and malignancy of teratomas in

- childhood. Report of 75 cases. *Kinderarztl Prax* 1971; 39:151-161.
- 34 IM SH, WANG KC, KIM SK, LEE YH, CHI JG, CHO BK. Congenital intrakranial teratoma: prenatal diagnosis and postnatal successful resection. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40:57-61.
- 35 JELLINGER J, SUNDER-PLOSSMANN M. Connatal intrakranial tumors. *Neuropadiatrie* 1973; 4:46-63.
- 36 JENSEN OA. Teratoma of the orbit. *Acta Ophthalmol* 1969;47:317-327.
- 37 JOOMA R, KENDALL BE, HAYWARD RD. Intrakranial tumors in neonates: A report of seventeen cases. *Surg Neurol* 1984; 21:165-170.
- 38 JORDAN RB, GAUDERER MW. Cervical teratomas: an analysis. Literature review and proposed classification. *J Pediatr Surg* 1988; 23:583-591.
- 39 KAATSCH P, SPIX C. Jahresbericht 2002 (1980-2001) Deutsches Kinderkrebsregister, Johannes Gutenberg Universität, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation. November 2002.
- 40 KELLY MF, BERENHOLZ L, RIZZO KA, GRECO R, WOLFSON P, ZWILLENBERG DA. Approach for oxygenation of the newborn with airway obstruction due to a cervical mass. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:179-182.
- 41 KERNER B, FLAUM E, MATHEWS H, CARLSON DE, PEPKOWITZ SH, HIXON H, GRAHAM JM Jr. Cervical teratoma: prenatal diagnosis and long-term follow-up. *Prenat Diagn* 1998; 18:51-59.
- 42 KEYNES WM. Teratoma of the neck in relation to the thyroid gland. *Br J Surg* 1959; 46:466-472.
- 43 KINGSLEY DPE, ELTON A, BENNETT MH. Malignant teratoma of the thyroid. Case report and a review of the literature. *Br J Cancer* 1968; 22:7-11.
- 44 KOUIJMAN CD. Immature teratomas in children. *Histopathology* 1988; 12:491-502.
- 45 KOSLOSKE AM, FAVARA BE, HAYS T, MAJOR FJ, BAILEY WC. Management of immature teratoma of the ovary in children by conservative resection and chemotherapy. *J Pediatr Surg* 1976; 11:839-846.

- 46 KOULOS JP, HOFFMAN JS, STEINHOFF MM. Immature teratoma for the ovary. *Gynecol Oncol* 1989; 34:46-49.
- 47 LACK EE. Extragonadal germ cell tumors of the head and neck region: review of 16 cases. *Hum Pathol* 1985; 16:56-64.
- 48 LANGER JC, TABB T, THOMPSON P, PAES BA, CACO CC. Management of prenatally diagnosed tracheal obstruction: access to the airway in utero prior to delivery. *Fetal Diagn Ther* 1992; 7:12-16.
- 49 LANZINO G, KAPTAIN GJ, JANE JA, LIN KY. Successful excision of a large immature teratoma involving the cranial base: report of a case with long-term follow-up. *Neurosurgery* 1998; 42:389-393.
- 50 LEHMANN J. Intrapericardially metastasized teratocarcinoma in a three-year-old girl. *Zentralbl Allg Pathol* 1972; 116:524-528.
- 51 LIECHTY KW, CROMBLEHOLME TM, FLAKE AW, MORGAN MA, KURTH CD, HUBBARD AM, ADZICK NS. Intrapartum airway management for giant fetal neck masses: the EXIT (ex utero intrapartum treatment) procedure. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:870-874.
- 52 LIPMAN SP, PRETORIUS DH, RUMACK CM, MANCO-JOHNSON ML. Fetal intrakranial teratoma: US diagnosis of three cases and a review of the literature. *Radiology* 1985; 157:491-494.
- 53 MAHOUR GH, LANDING BH, WOLLEY MM. Teratomas in children: clinicopathologic studies in 133 patients. *Z Kinderchir Grenzgeb* 1978; 23:365.
- 54 MARINA NM, CUSHING B, GILLER R, COHEN L, LAUER SJ, ABLIN A, WEETMAN R, CULLEN J, ROGERS P, VINOCUR C, STOLAR C, RESCORLA F, HAWKINS E, HEIFETZ S, RAO PV, KRAILO M, CASTLEBERRY RP. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:2137-2143.
- 55 MAUZ-KÖRHOLZ C, HARMS D, CALAMINUS G, GÖBEL U. Primary chemotherapy and conservative surgery for vaginal yolk-sac tumour. *Maligne Keimzelltumoren Study Group. Lancet* 2000 19;355:625.

- 56 MCNAMARA H, JOHNSON N. The effect of uterine contractions on fetal oxygen saturation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:644-647.
- 57 MICHEL F, GATTEGNO B, ROLAND J, COLOBY P, COLBERT N, THIBAUT P. Primary nonseminomatous germ cell tumor of the prostate. *J Urol* 1986;135:597-599.
- 58 MOSKOVIC E, JOBLING T, FISHER C, WILTSHAW E, PARSONS C. Retroconversion of immature teratoma of the ovary: CT appearances. *Clin Radiol* 1991; 43:402-408.
- 59 MOSTOFI FK, SESTERHENN IA. Pathology of germ cell tumors of testes. *Prog Clin Biol Res* 1985; 203:1-34.
- 60 MYCHALISKA GB, BEALER JF, GRAF JL, ROSEN MA, ADZICK NS, HARRISON MR. Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment procedure. *J Pediatr Surg* 1997; 32:227-230.
- 61 NANDA A, SCHUT L, SUTTON LN. Congenital forms of intrakranial teratoma. *Childs Nerv Syst* 1991; 7:112-114.
- 62 NAVARRO CUNCHILLOS M, BONACHERA MD, NAVARRO CUNCHILLOS M, CASSINELLO E, RAMOS LIZANA J, ONA ESTEBAN J. Middle ear teratoma in a newborn. *J Laryngol Otol* 1996; 110:875-877.
- 63 NORD C, FOSSA SD, GIERCKSKY KE. Gastrointestinal presentation of germ cell malignancy. *Eur Urol* 2000; 38:721-724.
- 64 NORRIS HJ, ZIRKIN HJ, BENSON WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976; 37:2359-2372.
- 65 PACKER RJ, COHEN BH, COONEY K. Intrakranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000; 5:312-320.
- 66 PEARL RM, WISNICKI J, SINCLAIR G. Metastatic cervical teratoma of infancy. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77:469-473.
- 67 PINTO V, MEO F, LOIUDICE L, D'ADDARIO V. Prenatal sonographic imaging of an immature intrakranial teratoma. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14:220-222.
- 68 PUGH RCB, CAMERON KM. Teratoma. In: *Pathology of testis*. Blackwell

- Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 199-244; 1964.
- 69 RADKOWSKI MA, NAIDICH TP, TOMITA T, BYRD SE, MCLONE DG. Neonatal brain tumors: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12:10-20.
- 70 ROTHSCHILD MA, CATALANO P, URKEN M, BRANDWEIN M, SOM P, NORTON K, BILLER HF. Evaluation and management of congenital cervical teratoma. Case report and review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120:444-448.
- 71 SATO O, TAMURA A, SANO K. Brain tumors of early infants. *Childs Brain* 1975; 1:121-125.
- 72 SCHAAL ST, KAMPIK A, HASENFRATZ G, BOERGEN KP. Teratoma orbitae in the neonatal period. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988; 193:295-300.
- 73 SCHADE R. Congenital teratoma of the neck. *Zentralbl Gynakol* 1969; 91:1583-1586.
- 74 SCHMOLL HJ, RHOMBERG W, DIEHL U. Ifosfamid: Activity in testicular cancer and combination therapy. In: *Current Chemotherapy*. Siegenthaler, Lüthy (Eds.) Vol. 1:1089-1091, Heidelberg (1997).
- 75 SCHNEIDER DT, CALAMINUS G, GÖBEL U. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18:11-26.
- 76 SCHNEIDER DT, WESSALOWSKI R, CALAMINUS G, PAPE H, BAMBERG M, ENGERT J, WAAG K, GADNER H, GÖBEL U. Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2001; 19:1951-1960.
- 77 SEFREN G, COLLIN J, SORIER O. Gliomatosis peritonei with malignant transformation. A case report and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1617-1621.
- 78 SEROV SF, SCULLY RE, SOBIN LH. Histological typing for ovarian tumors. International histological classification of tumors, No. 9, 46-50, World Health

Organization, Geneva 1973.

- 79 SKAKKEBAEK NE. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology* 1978; 2:157-170.
- 80 STEPHENSON JA, MAYLAND DM, KUN LE, ETCUBANAS E, THOMPSON EI, GROSS CW. Malignant germ cell tumors of the head and neck in childhood. *Laryngoscope* 1989; 99:732-735.
- 81 SORENSEN AG, PATEL S, HARMATH C, BRIDGES S, SYNNOTT J, SIEVERS A, YOON YH, LEE EJ, YANG MC, LEWIS RF, HARRIS GJ, LEV M, SCHAEFER PW, BUCHBINDER BR, BAREST G, YAMADA K, PONZO J, KWON HY, GEMMETE J, FARKAS J, TIEVSKY AL, ZIEGLER RB, SALHUS MR, WEISSKOFF R. Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. *J Clin Oncol* 2001; 19:551-557.
- 82 SUITA S, IKEDA K, NAKANO H, OOKUBO N, TAKI I, ISHIDA T, TANAKA K. Teratoma of the neck in a newborn infant - a case report *Z Kinderchir* 1981; 33:355-358.
- 83 TAKAKU A, MITA R, SUZUKI J. Intrakranial teratoma in early infancy. *J Neurosurg* 1973; 38:265-268.
- 84 TAKAKU A, KODAMA N, OHARA H, HORI S. Brain tumor in newborn babies. *Childs Brain* 1978; 4:365-375.
- 85 TALERMAN A. Germ Cell Tumors of the Ovary. In: *Pathology of the Female Genital Tract*. Ed. Ancel Blaustein, 2nd edition, 602-665; 1978.
- 86 ULREICH S, HANIEH A, EURNESS ME. Positive outcome of fetal intrakranial teratoma. *J Ultrasound Med* 1993; 3:163-165.
- 87 VISSET J, LEHUR PA, COUSIN C, PAINEAU J, DESPINS P, MOUSSEAU M. Teratoma of the neck. A report of one case. *J Chir (Paris)* 1980; 117:489-491.
- 88 WAKAI S, ARAI T, NAGAI M. Congenital brain tumors. *Surg Neurol* 1984; 21:597-609.
- 89 WAKHLU A, WAKHLU AK. Head and neck teratomas in children. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:333-337.

- 90 WARD RF, APRIL M. Teratomas of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1989; 22:621-629.
- 91 WATANATITTAN S, OTHERSEN HB JR, HUGHSON MD. Cervical teratoma in children. *Prog Pediatr Surg* 1981; 14:225-239.
- 92 WEY W, OBINWA O, SCHEIDEGGER S. Cervical teratoma. *HNO* 1970; 18:375-379.
- 93 WILLIAMS SD, EINHORN LH, GRECO FA, OLDHAM R, FLETCHER R. VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer* 1980; 46:2154-2158.
- 94 WILLIAMS SD, EINHORN LH. VP 16 salvage therapy for refractory germ cell tumors: an update. In: S. Seeger, G.A. Nagel, W. Achterrath, C.G. Schmidt, R. Raettig (Hrsg.): *Etoposid - Derzeitiger Stand und neue Entwicklungen in der Chemotherapie maligner Neoplasien*. W. Zuckschwerdt Vlg., München (1981) 167-171.
- 95 WILLIAMS SD, BLESSING J, ADCOCK L, HOMESLEY H. Treatment of Ovarian Germ Cell Tumors with Cisplatin and Vinblastine and Bleomycin (PVB). *Proceedings of ASCO (1984) Abstr C-683*.
- 96 WILLIAMS SD, BIRCH R, EINHORN LH, IRWIN L, GRECO FA, LOEHRER PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316:1435-1440.
- 97 WILLIAMS SD, BLESSING JA, MOORE DH, HOMESLEY HD, ADCOCK L. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 1989; 111:22-27.
- 98 WILSON JW, GEHWEILER JA. Teratoma of the face associated with a patent canal extending into the cranial cavity (Rathke's pouch) in a three-week-old child. *J Pediatr Surg* 1970; 5:349-359.
- 99 WHITTLE IR, SIMPSON DA. Surgical treatment of neonatal intrakranial teratoma. *Surg Neurol* 1981; 15:268-273.
- 100 WU JT, BOOK L, SUDAR K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal

infants. *Pediatr Res* 1981; 15:50-52.

101 YOUNG RC, KNAPP RC, PEREZ CA. Cancer of the ovary. In: *Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia. JB Lippincott Co. 1982. pp 884-913.

102 ZERELLA JT, HALPE DC. Intrapericardial teratoma--neonatal cardiorespiratory distress amenable to surgery. *J Pediatr Surg* 1980; 15:961-963.

8 Anlage

8.1 Fragebogen

Fragebogen

Alter? _____

Derzeitige Ausbildung?

Kindergarten Grundschule

Hauptschule Realschule

Gesamtschule Gymnasium

Wievielte Klasse? _____

Studium

Schulabschluss?

Abschluss

Mittlere Reife Fachabitur

Hochschulreife Studium

Zur Vervollständigung unserer Unterlagen bestehen noch folgende Fragen:

Erfolgte die Geburt durch Kaiserschnitt?

nein ja

Bestehen aufgrund der damaligen Erkrankung Schluckbeschwerden?

nein ja

Bestehen aufgrund der damaligen Erkrankung Geschmacksstörungen?

nein ja

Wenn ja,

bitter süß

sauer salzig

Bestehen aufgrund der damaligen Erkrankung Sprachstörungen?

nein ja

Wenn ja,

stottern lispeln

haspeln stolpern

Bestehen aufgrund der damaligen Erkrankung Muskellähmungen?

nein ja

Wenn ja,

im Gesichtsbereich

Wenn ja, wo genau _____

am Hals

Wenn ja, wo genau _____

an der Zunge

Wenn ja, wo genau _____

Fragebogen

Bestehen aufgrund der damaligen Erkrankung Kopfhaltstörungen?

nein ja

Wenn ja,

Besteht ein Schiefhals?

nein ja

sonstiges _____

Wenn ja, bitte genaue Lokalisation angeben!

Rechts links

Bestehen aufgrund der damaligen Erkrankung Verformungen des Kiefers?

nein ja

Wurden oder müssen aufgrund der damaligen Erkrankung kieferorthopädische Behandlungen durchgeführt werden?

nein ja

Waren oder sind aufgrund der damaligen Erkrankung kosmetische Nachoperationen des Gesichtes oder Halses erfolgt?

nein ja

Wenn ja,

wo genau? _____

Stehen aufgrund eines Rückfalles der damaligen Erkrankung erneuerte Operationen an?

nein ja

Wenn ja,

was für Operationen? _____

Muss aufgrund der damaligen Erkrankung eine medikamentöse Hormonsubstitution durchgeführt werden?

nein ja

Wenn ja, welche?

(z.B. Schilddrüsenhormone)

Müssen aufgrund der damaligen Erkrankung dauerhaft andere Medikamente als die o.g. eingenommen werden?

nein ja

Wenn ja, welche?

Fragebogen

- Wie ist der derzeitige Gesundheitszustand?
- sehr gut
 - gut
 - mäßig
 - beeinträchtigt
 - stark beeinträchtigt

Wir danken Ihnen ganz herzlich für Ihre Mühe!

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Professor Lentrodt für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Promotion bedanken. Auch gilt mein Dank den Mitarbeitern der MAKEI-Studie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, insbesondere Frau Doktor Calaminus und Frau Koch, die mir bei der Datenakquirierung sehr geholfen haben und immer hilfe reich zur Seite standen.

Auch möchte ich hiermit all jenen danken, die mich auf meinem bisherigen Weg auf jegliche Art und Weise unterstützt und begleitet haben. Dieser Dank gilt insbesondere meinem Mann, sowie meinen Eltern und Geschwistern.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Beate Bernbeck, geb. Göbel
geboren am: 16. September 1972
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung

1980 - 1983 Katholische Grundschule Zur Verlach, Hilden
1983 - 1992 Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium, Hilden

Studium der Humanmedizin

1992 - 1998 Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
1998 Physikum
1998 - 1999 Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
1999 1. Staatsexamen
1999 - 2001 Universität Gesamthochschule Essen
2001 2. Staatsexamen
2001 - 2002 Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
2002 3. Staatsexamen