

Aus der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. A. Borkhardt

# Keimstrang-Stromatumoren des Ovars bei Kindern und Jugendlichen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anna-Christina Hinzen

2013

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

gez. Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: apl. Prof. Dr. Schneider

Ko-Referent: Prof. Dr. Germing

*Für meine Familie*

# Zusammenfassung

Keimstrang-Stromatumoren sind seltene, histologisch heterogene Tumoren, die bei Kindern und Jugendlichen knapp 10% aller Ovarialtumoren ausmachen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der klinischen Symptomatik und endokrinologischen Befundkonstellation bei Diagnose und im langfristigen Verlauf von Keimstrang-Stromatumoren des Ovars. In der Arbeit wurden 73 prospektiv erfasste Patientinnen der MAKEI-Studien für maligne Keimzelltumoren bei Kinder- und Jugendlichen analysiert. Im Rahmen einer ergänzenden retrospektiven Abfrage wurde geprüft, ob spezifische endokrinologische Veränderungen als diagnostische Marker eingesetzt werden können, und inwieweit bereits eingetretene Veränderungen reversibel sind oder sich langfristig auf den späteren Pubertätsverlauf auswirken.

In der Analyse zeigt sich eine altersabhängig unterschiedliche Verteilung der verschiedenen histologischen Subtypen. Juvenile Granulosazelltumoren (JGCT) treten vorwiegend bei präpubertären Patientinnen auf. Die Häufigkeit der Sertoli-Leydig Zelltumoren (SLCT) steigt mit zunehmendem Alter während der Pubertät an. Diese histologische Verteilung korreliert mit dem klinischen Bild. So zeigen präpubertäre Mädchen mit JGCT häufiger Zeichen einer isosexuellen Pseudopubertas praecox mit prämaturer Brustentwicklung, Schambehaarung bis hin zur vaginalen Blutung. Diese Veränderungen sind laborchemisch mit einer Östrogenproduktion assoziiert. Hingegen sind SLCT während der Pubertät häufiger mit einer Virilisierung oder einer sekundären Amenorrhö assoziiert. Auch wenn die SLCT im Vergleich zu den JGCT prognostisch ungünstiger verlaufen, korreliert in der hier vorgestellten Untersuchung die klinische Symptomatik nicht mit der Prognose der Patienten.

In der Beobachtung des Langzeitverlaufes insbesondere der präpubertären Patienten zeigt sich, dass sich eine endokrinologische Symptomatik während der Nachsorge in der Regel zurückbildet und ein normales und zeitgerechtes Durchlaufen der Pubertät möglich ist.

Die langfristige Prognose der Keimstrangstromatumoren ist günstig und wird wesentlich durch das Tumorstadium bedingt. Die Prognose eines Rezidivs ist nahezu infaust, so dass die Stratifizierung während der Initialtherapie prognostisch ausschlaggebend ist. Dabei ist insbesondere das Stadium Ic, das durch eine mikroskopische Aussaat -meist in die Peritonealhöhle- gekennzeichnet ist, für die Therapiestratifikation problematisch. Für eine günstige Prognose sprechen im Stadium Ic ein juveniler Granulosazelltumor mit Pseudopubertas praecox bei präpubertären Patienten, eine intraoperative Ruptur und ein guter Differenzierungsgrad mit geringer mitotischer Aktivität. Hingegen sind im Stadium Ic Sertoli-Leydig Zelltumoren, eine präoperative Ruptur oder ein geringer Differenzierungsgrad mit hoher mitotischer Aktivität eher mit einem aggressiven Verhalten assoziiert. Die Assoziation mit einer zeitlich verzögert auftretenden Zweiterkrankung erfordert aber bei allen Patientinnen eine kontinuierliche Nachsorge und Betreuung.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>AFP</b>	Alpha-1-Fetoprotein
<b>APC</b>	aktiviertes Protein C
<b>Ca125</b>	<i>Cancer-Antigen 125</i>
<b>DICER</b>	Endoribonuklease
<b>efs</b>	Ereignisfreies Überleben
<b>EICESS</b>	<i>European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study</i>
<b>EVAIA</b>	Etoposid, Vincristin, Adriamycin, Ifosfamid, Actinomycin D
<b>FIGO</b>	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
<b>FSH</b>	Follikelstimulierendes Hormon
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-Releasing-Hormon
<b>JGCT</b>	Juvenile Granulosazelltumoren
<b>LH</b>	Luteinisierendes Hormon
<b>MAKEI</b>	Prospektive Therapieoptimierungsstudien für Kinder und Jugendliche mit nicht-testikulären malignen Keimzelltumoren und Teratomen
<b>PE</b>	Cisplatin, Etoposid
<b>PEB</b>	Cisplatin, Etoposid, Bleomycin
<b>PEI</b>	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
<b>PVB</b>	Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin
<b>R</b>	Residual
<b>SEER</b>	Epidemiologisches Register " <i>Surveillance of Epidemiology and End Results</i> "
<b>SLCT</b>	Sertoli-Leydig Zelltumoren
<b>SRY</b>	<i>Sex determining region of Y-Gen</i>
<b>TNM</b>	<i>Tumor-Node-Metastasis Stagingsystem</i>
<b>TSPY</b>	<i>Testis-specific Y-encoded protein</i>
<b>β-HCG</b>	β-Untereinheit des Humanen Choriongonadotropin

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Epidemiologie und Histologie der Keimstrang-Stromatumoren.....	1
1.2	Ziele dieser Arbeit.....	2
2	Methodik .....	3
2.1	Patientenkollektiv.....	3
2.2	Datenerhebung .....	3
2.3	Auswertung der Datenerhebung.....	4
2.4	Statistische Auswertung .....	6
2.5	Literaturrecherche: .....	7
3	Ergebnisse .....	8
3.1	Altersverteilung.....	8
3.1.1	Alter der Patientinnen.....	8
3.1.2	Tumorhäufigkeit.....	9
3.2	Klinik.....	9
3.2.1	Symptomatik .....	9
3.3	Lokalisation und TumorgroÙe.....	12
3.4	Tumorstadium und Histologie.....	12
3.5	Operative Therapie.....	13
3.6	Resektionsstatus .....	13
3.7	Chemotherapie und Strahlentherapie .....	14
3.8	Nachbeobachtung, Rezidive und Mortalität.....	14
3.9	Besonderheiten in der Eigen- und Familienanamnese und Zweiterkrankungen .....	15
3.10	Körperlänge.....	16
3.11	Körpergewicht.....	18
3.12	Pubertätsentwicklung .....	20
3.12.1	Zeitpunkt der ersten Menarche.....	20
3.12.2	Brustentwicklung .....	20
3.12.3	Schambehaarung .....	22
3.13	Tumormarker und Hormonparameter .....	23
3.13.1	Alpha-1-Fetoprotein .....	23
3.13.2	Cancer-Antigen 125 .....	23
3.13.3	$\beta$ -HCG .....	24
3.13.4	Prolaktin .....	24

3.13.5	Follikelstimulierendes Hormon.....	25
3.13.6	Luteinisierendes Hormon .....	25
3.13.7	Östradiol.....	26
3.14	Überlebenszeiten und Prognosefaktoren.....	28
3.14.1	Ereignisfreies Überleben.....	28
3.14.2	Überlebensrate.....	29
3.14.3	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter .....	30
3.14.4	Überleben in Abhängigkeit vom Alter .....	31
3.14.5	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit der Histologie.....	32
3.14.6	Ereignisfreies Überleben in Korrelation zum vorliegenden Tumorstadium .....	33
3.14.7	Ereignisfreies Überleben in Bezug auf den Zeitpunkt einer Tumorrup- tur im Stadium Ic	34
3.14.8	Ereignisfreies Überleben in Bezug zum Resektionsstatus .....	35
3.14.9	Ereignisfreies Überleben in Bezug auf endokrinologische Symptomatik.....	36
3.14.10	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von abdominellen Beschwerden .....	36
4	Diskussion.....	37
4.1	Epidemiologische Daten .....	37
4.2	Erstsymptomatik.....	38
4.3	Lokalisation und Ausdehnung.....	39
4.4	Tumorstadium und Histologie.....	40
4.5	Resektionsstatus .....	40
4.6	Therapie.....	41
4.7	Klinisches Bild bei Diagnose und im Verlauf.....	41
4.7.1	Körperlänge und Körpergewicht.....	42
4.7.2	Pubertätsentwicklung .....	42
4.8	Tumormarker und Hormonparameter: .....	43
4.8.1	Alpha-1-Fetoprotein und CA 125.....	43
4.8.2	Hormonparameter.....	43
4.9	Zweiterkrankungen.....	44
4.10	Prognose.....	44
5	Schlussfolgerung.....	48
6	Literatur und Quellenverzeichnis .....	49

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Histologie der Keimstrang-Stromatumoren

Die hier vorliegende Arbeit befasst sich mit der klinischen Symptomatik und endokrinologischen Befundkonstellation bei Diagnose und im Krankheitsverlauf ovarialer Keimstrang-Stromatumoren.

Keimstrang-Stromatumoren sind seltene Tumoren der Gonaden. Sie machen bei Kindern und Jugendlichen etwa 8% aller Ovarialtumoren aus. Entsprechende Tumoren werden auch im Hoden beobachtet (Scully et al. 1998).

Die verschiedenen zellulären Elemente des gonadalen Stromas finden sich in unterschiedlicher Differenzierung und Zusammensetzung in Keimstrang-Stromatumoren wieder. Die hieraus resultierende, sehr heterogene Histologie wird in der aktuellen WHO-Klassifikation der Ovarialtumoren berücksichtigt (Tabelle 1) (Young, Scully 1994; Serov et al.1973).

**Tabelle 1: Klassifikation der Ovarialtumoren unter besonderer Gewichtung der Keimstrang-Stromatumoren: (modifiziert entsprechend Young, Scully 1994)**

<b>Keimstrang-Stromatumoren:</b>
<b>Granulosazelltumoren:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Adulter Typ</b></li><li>• <b>Juveniler Typ</b></li></ul>
<b>Sertoli-Zelltumoren</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Sertoli-Zelltumoren</b></li><li>• <b>Leydig-Zelltumoren</b></li><li>• <b>Sertoli-Leydig Zelltumoren</b></li><li>• <b>Gynandroblastome (Mischform mit Anteilen von Granulosa- und Sertoli-Leydig Zelltumoren)</b></li></ul>
<b>Andere Keimstrang-Stromatumoren</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Sex-cord tumor with annular tubules</b></li><li>• <b>Tumoren der Thekom- und Fibrom-Gruppe: Thekome, Fibrome, Stromatumoren, sklerosierende Stromatumoren</b></li><li>• <b>Unklassifizierte Tumoren</b></li></ul>

Die Namensgebung der verschiedenen Tumorarten spiegelt die zelluläre Differenzierung der Tumoren wieder (Young, Scully 1994). Bemerkenswerterweise finden sich in ovarialen Keimstrang-Stromatumoren auch zelluläre Strukturen mit testikulärer Differenzierung. Dieses Phänomen erklärt sich mit Kenntnis der embryonalen Entwicklung von Hoden und Ovar. Granulosa- und Sertolizellen leiten sich von Keimsträngen ab, die im embryonalen Hoden in der siebten Embryonalwoche als Stränge von unreifen Sertolizellen darstellbar sind. Vergleichbare Strukturen sind im embryonalen Ovar bislang nicht beobachtet worden. Prägranulosazellen, die die Keimzellen umgeben, werden erst später beobachtet. Eine geschlechtsspezifische Differenzierung erfolgt in Abhängigkeit vom jeweiligen Geschlecht und wird wesentlich durch Y-chromosomale

Gene wie SRY und TSPY kontrolliert. Somit ist es grundsätzlich möglich, dass sich in ovarialen Keimstrang-Stromatumoren ein andro- und zweigeschlechtlicher Differenzierungsgrad findet. Darüber hinaus finden sich in den Keimstrang-Stromatumoren auch Tumoren, die primär stromalen Ursprungs sind und sich aus dem Stützgewebe der Gonaden ableiten (Young, 2005, Schneider et al. 2012).

## **1.2 Ziele dieser Arbeit**

Die verschiedenen zellulären Komponenten übernehmen im gesunden Ovar unterschiedliche Funktionen, die teilweise mit einer spezifischen Hormonproduktion korrelieren. Da sich die ursprüngliche embryonale Differenzierung auch in den Keimstrang-Stromatumoren wiederfindet, stellt sich die Frage, inwiefern auch das klinische Bild zwischen den verschiedenen Tumortypen variiert. Aus der Literatur ist bekannt, dass sich juvenile Granulosazelltumoren (JGCT) bisweilen in Form einer isosexuellen Pseudopubertas praecox manifestieren, und dass Sertoli-Leydig Zelltumoren (SLCT) eher mit androgen assoziierten Symptomen auffallen (Calaminus et al. 1997; Castro et al. 2000; Norris, Taylor 1969; Bamberg et al. 1984; Bouffet et al. 1997, Breen, Maxson 1977; Scully et al. 1998; Schneider et al. 2003, Schneider et al. 2004; Schneider et al. 2005; Young et al. 1984; Schumer, Cannistra 2003; Choong et al. 2002; Oliva et al. 2005). Die Datenlage ist jedoch insgesamt lückenhaft und bezieht sich oft nur auf Fallberichte oder kleine Patientenkohorten. Außerdem fehlen Aussagen zur Häufigkeit bestimmter Symptome und Befunde sowie die weitere Entwicklung der Patienten im langfristigen Verlauf.

Darüber hinaus ist zu prüfen, ob spezifische endokrinologische Veränderungen als diagnostische Marker eingesetzt werden können. Sollten sich in der Analyse solche klinischen oder endokrinologischen Marker herausarbeiten zu lassen, ist zu prüfen, ob diese sich mit erfolgreicher Tumorbehandlung normalisieren, und inwieweit bereits eingetretene klinische Symptome reversibel sind.

Für die Erarbeitung dieser Fragestellung werden die im Rahmen der MAKEI-Studie erfassten Keimstrang-Stromatumoren retrospektiv analysiert. Die Kohorte stellt die weltweit größte, prospektiv erfasste Gruppe von Keimstrang-Stromatumoren dar, die nach einheitlichen Kriterien diagnostiziert und behandelt wurden.

## **2 Methodik**

Zur Bearbeitung der oben genannten Fragestellung wurde eine Analyse der prospektiv erfassten Patientinnen der MAKEI-Studie durchgeführt. Zusätzlich wurden retrospektiv spezielle Parameter mit Bezug auf die oben genannte endokrinologische Fragestellung erfragt und analysiert. Die MAKEI-Studie ermöglicht eine Zusammenschau der in verschiedenen Kliniken behandelten und prospektiv erfassten und dokumentierten Patientinnen und erlaubt somit eine Beurteilung des prospektiv gemeldeten Patientenkollektivs.

### **2.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv setzt sich durch die in der MAKEI-Studie im Zeitraum von 1982 bis 2005 gemeldeten und prospektiv erfassten Patientinnen zusammen. Das Gesamtkollektiv umfasste zum Zeitpunkt der Analyse 114 Patientinnen. Von diesen wurden Patientinnen über 18 Jahren in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Zu den weiteren Ausschlusskriterien gehörten Patientinnen, die in der MAKEI-Studie erstmalig im Rezidiv gemeldet worden waren. Bei diesen Patientinnen waren die primären Daten lückenhaft und außerdem keine adäquate Beobachtung bezüglich der Verlaufsbeobachtung im Vergleich mit primär erkrankten und gemeldeten Patientinnen möglich. Des Weiteren wurden Patientinnen aus der hier vorliegenden Analyse ausgeschlossen, zu denen nicht ausreichende, bzw. keine detaillierten klinischen Daten vorlagen, oder bei denen keine aussagekräftige Krankengeschichte vorhanden war. Zuletzt wurden alle Patienten ausgeschlossen, die eine Nachbeobachtungszeit von weniger als zwei Jahren nach Diagnose aufwiesen.

Darüber hinaus wurden nur die Patientinnen berücksichtigt, die ihre Einverständniserklärung zur Registrierung und Bewertung ihrer Daten gegeben hatten. Die konsekutiven MAKEI-Studien wurden seit 1983 mehrfach von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität begutachtet und befürwortet (Göbel et al. 1993, Studiennummer der Ethikkommission: Study No 837, 8/95).

Durch den Ausschluss der hier aufgeführten Patientinnen, ergibt sich ein in dieser Arbeit berücksichtigtes Patientenkollektiv von 73 Patientinnen, die der Auswertung zu Grunde liegen.

### **2.2 Datenerhebung**

Zu Beginn der Arbeit waren die primären Ziele die Erfassung und Vervollständigung der vorhandenen Daten der MAKEI-Studie, sowie die Ergänzung von endokrinologischen Parametern bei Diagnose und im Verlauf. Somit fand die Datenerhebung zunächst anhand der Einsicht in die jeweilige Patientenanamnese und Auswertung von Arztbriefen statt. Bei unvollständigen Daten

wurden Fragebögen mit der Bitte um Nach-Dokumentation der fehlenden Daten an die betreuende Klinik geschickt (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Datenerhebung anhand der Patientenanamnese**

Inhalte des Anamnesebogens:
Name, Vorname
Geburtsdatum
Diagnose, Lokalisation und Diagnosedatum
Anamnese und Anlass der Patientenaufnahme in die Behandlung bei Diagnosestellung
Operation, Operationsdatum
etwaige Besonderheiten (wie eine intraoperative/ präoperative Tumorruptur)
Tumorgröße
bei durchgeführter Chemotherapie: Beginn der Chemotherapie
Medikamenteneinnahme (insbesondere Hormonsubstitution)
Sonstige Aspekte, die in der Anamnese wichtig erschienen und keine Zuordnung zu den bereits genannten Punkten ermöglichten (wie z.B. Familienanamnese)

Fehlende histologische Befunde der lokalen Pathologen und des Referenzpathologen (Kindertumorregister an der Universität Kiel, Professor Dr. Dr. h.c. D. Harms und Professor Dr. I. Leuschner) wurden ebenso wie nicht vorhandene Operationsberichte eingefordert und in der MAKEI-Datenbank ergänzt. Darüber hinaus wurde ein Datenblatt gestaltet, das für jeden Patienten ermöglichte, retrospektiv alle für die Auswertung im Mittelpunkt stehende Parameter zu erfassen und im Verlauf zu dokumentieren. Die geforderte Nachbeobachtungszeit nach Diagnose musste mindestens zwei Jahre betragen. Das Datenblatt wurde mit dem beschriebenen Fragebogen zusammen versandt und enthielt folgende Punkte (Tabelle 3):

**Tabelle 3: Inhalte des Datenblattes**

Parameter:
Remissionsstatus
Größe und Gewicht
Pubertätsstadium nach Tanner
Laborwerte (z.B. AFP, Beta-HCG sowie CA 125 als Tumormarker)
Hormonspiegel (z.B. Östradiol, FSH, LH, Prolaktin und weitere nicht spezifisch aufgeführte Hormonparameter)

## 2.3 Auswertung der Datenerhebung

Das Alter bei Diagnose wurde durch Geburtsdatum und das Diagnosedatum der jeweiligen Patientin berechnet. Das Diagnosedatum wurde durch den Operationstag festgelegt. Anhand des Alters der Patientinnen wurden diese in zwei Altersgruppen eingeteilt. Die Altersgrenze wurde bei acht Jahren gewählt. So entstand eine Altersgruppe unter 96 Monaten entsprechend den präpubertären Mädchen und eine Altersgruppe über 96 Monaten entsprechend den pubertären Mädchen.

In der weiteren Betrachtung galt das Interesse insbesondere der klinischen Symptomatik bei Erstdiagnostik. Dabei wurden sowohl abdominelle als auch endokrinologische Symptome berücksichtigt. Es wurde dokumentiert, ob die Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder im Verlauf Ovulationshemmer oder andere Medikamente eingenommen hatten, die eine Veränderung des Hormonstatus hätten bewirken können. Wenn der Zeitpunkt der ersten Menarche bekannt war, wurde dieser dokumentiert. Größen- und Gewichtsveränderungen wurden bei Diagnose und im Verlauf erfasst und mit den altersbezogenen Perzentilenwerten verglichen.

Hinsichtlich der Tumoreigenschaften wurden in der Studie die Tumoreinteilung nach TNM-Klassifikation/ FIGO-Klassifikation und Tumorgröße gewählt (Tabelle 4):

**Tabelle 4: FIGO-Klassifikation nach: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging for ovarian tumors: (Benedet et al. 2000)**

FIGO	Ausmaß
<b>I</b>	Der Tumor ist auf die Ovarien begrenzt
<b>Ia</b>	Tumor auf ein Ovar begrenzt, kein Aszites, kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars, Kapsel intakt
<b>Ib</b>	Tumoren auf beide Ovarien begrenzt, kein Aszites, kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars, Kapsel intakt
<b>Ic</b>	Tumor auf ein oder beide Ovarien begrenzt, Tumor auf der Oberfläche eines oder beider Ovarien, oder Kapselruptur, oder Tumorzellen im Aszites oder der Peritonealspülflüssigkeit
<b>II</b>	Der Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
<b>IIa</b>	Ausbreitung und/ oder Metastasen an Uterus und/ oder Eileiter
<b>IIb</b>	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
<b>IIc</b>	Wie IIa oder IIb, jedoch mit Tumorzellen im Aszites oder der Peritonealspülflüssigkeit oder mit ruptuierter Kapsel
<b>III</b>	Tumorbefall eines oder beider Ovarien, Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/ oder retroperitoneale oder inguinale Lymphknotenmetastasen, Ausbreitung in das kleine Becken oder Omentum, oberflächliche Lebermetastasen
<b>IIIa</b>	Mikroskopische Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens
<b>IIIb</b>	Makroskopische Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens < 2 cm
<b>IIIc</b>	Makroskopische Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens > 2 cm und/ oder retroperitoneale oder inguinale Lymphknotenmetastasen
<b>IV</b>	Fernmetastasen (ausgenommen Peritonealmetastasen)

Ebenso wurde die Lokalisation der Tumoren aufgezeichnet. Darüber hinaus wurden die durch lokalen und Referenzpathologen erhobenen Befunde einschließlich der histopathologischen Differenzierung und Mitoserate dokumentiert.

Bezüglich der Tumorbehandlung wurden in der Studie folgende Aspekte berücksichtigt: Operatives Vorgehen, Resektionsanamnese, insbesondere Hinweise auf eine intraoperativ oder präoperative Tumorrupturn oder die Vollständigkeit der Resektion, und die postoperative Behandlung. Dabei wurde eine durchgeführte Chemotherapie und in Einzelfällen eine Bestrahlung detailliert dokumentiert.

Postoperativ wurden Krankheitsverlauf und Krankheitsstatus dokumentiert. Auch auftretende Rezidive und Todesfälle wurden hier verzeichnet. Dabei wurde die Nachbeobachtungszeit für das ereignisfreie Überleben als das Intervall zwischen Diagnosedatum und Zeitpunkt eines Ereignisses

(Rezidiv, Tod) bzw. der letzten unauffälligen Nachsorge berechnet. Das Gesamtüberleben bildet analog das Zeitintervall zwischen Diagnose und Tod bzw. letzter Nachsorgeuntersuchung ab.

Darüber hinaus wurden Besonderheiten in der Anamnese der Patientinnen dokumentiert. Dazu gehören Tumorerkrankungen in der Familienanamnese oder genetische beziehungsweise syndromale Erkrankungen.

Die empfohlenen Nachsorgeintervalle betragen entsprechend der MAKEI-Studie vierteljährliche, halbjährliche beziehungsweise jährliche Abstände. Da die Patientinnen alle zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf nachuntersucht worden waren, wurde eine Gruppierung vorgenommen, um die Daten einer Bewertung unterziehen zu können. Für Größe und Gewicht wurden zunächst die Daten bei Diagnose ermittelt. Danach erfolgte die Dokumentation bis zum dritten Jahr nach Diagnosezeitpunkt halbjährlich; nach dem dritten Jahr wurde sie jährlich erfasst.

Die klinischen Verlaufsdaten wurden bis zum 26.06.2011 erfasst und in dieser Auswertung berücksichtigt.

Für die Dokumentation der Laborparameter wurde diese Einteilung dadurch erweitert, dass zusätzlich alle Werte erfasst wurden, die bis zu drei Monate nach Diagnosestellung dokumentiert worden waren. Hierdurch konnten kurzfristige Veränderungen der Laborwerte erfasst werden.

Das Nachsorgeintervall wurde als Differenz zwischen Diagnose- und Untersuchungsdatum berechnet und in Monaten angegeben. Anhand dieser Differenz wurden die Daten den entsprechenden Nachbeobachtungszeitpunkten zugeordnet.

Nach Aufzeichnung von Größe und Gewicht wurde anhand des Geburtsdatums und den Nachuntersuchungsdaten die zugehörige Perzentile ermittelt. Die Laborparameter wurden zunächst mit ihrem Wert, ihrer Einheit und ihrem Referenzbereiches dokumentiert. Laborwerte, zu denen kein Referenzbereich des untersuchenden Labors aufgezeichnet worden waren, oder bei denen die Einheit nicht angegeben wurde, flossen nicht in die Auswertung mit ein. Da sich die in den verschiedenen Kliniken und Praxen verwendeten Einheiten und Referenzbereichen teilweise erheblich voneinander unterschieden, wurden die Werte als Abweichung vom laborbezogenen Normalbefund erfasst.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden vom Fragebogen in eine Microsoft-ACCESS 2003 Datenbank eingegeben und zur Analyse in ein Tabellenverarbeitungsprogramm (Microsoft Excel 2003, später 2007 und 2010) übertragen und analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte im Programm SPSS (Version 16.0).

Kategorische Daten wurden mittels Chi-Quadrat Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Nicht normalverteilte numerische Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Die

Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nach der Methode von Kaplan-Meier abgeschätzt und der prognostische Einfluss von kategorischen Parametern anhand des Log-Rank-Testes überprüft. p-Werte  $<0,05$  wurden als signifikant gewertet.

## **2.5 Literaturrecherche:**

Die Literaturrecherche wurde mit Hilfe der Internetdatenbanken Medline/Pubmed, Embase, Cochrane und Dimdi durchgeführt. Weitere Literaturhinweise wurden aus früheren Publikationen und Abstracts der MAKEI Arbeitsgruppe entnommen.

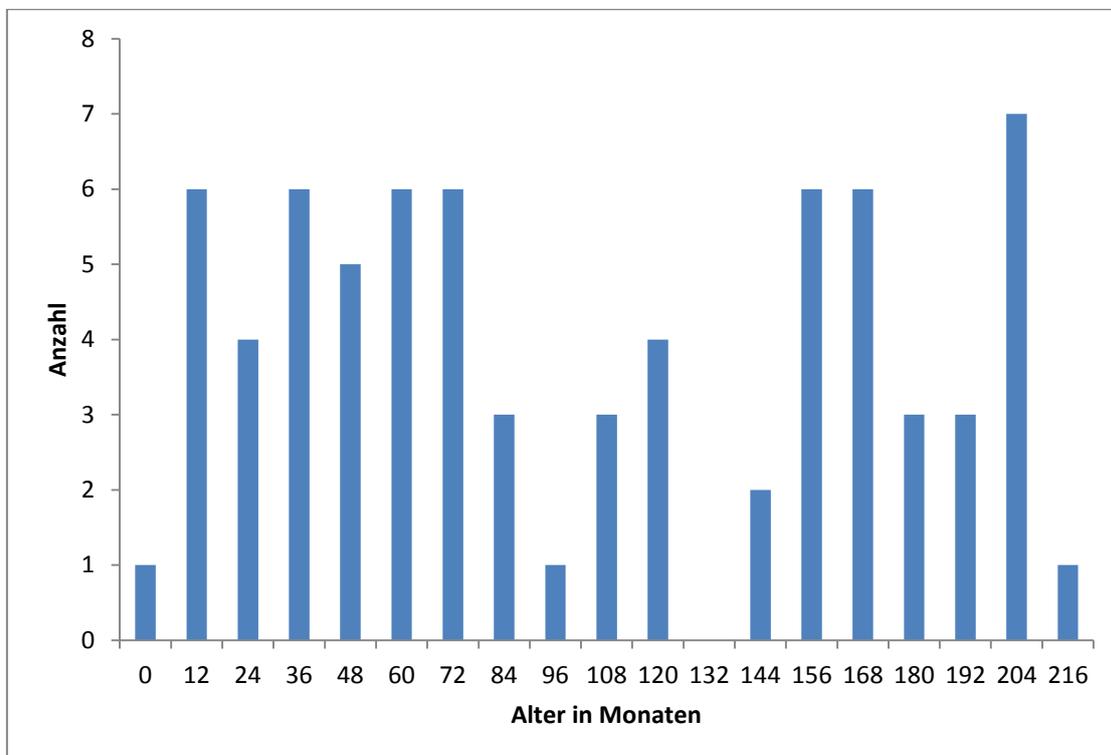
# 3 Ergebnisse

## 3.1 Altersverteilung

### 3.1.1 Alter der Patientinnen

Das Alter der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt lag zwischen 0 und 18 Jahren, der Mittelwert betrug 97 Monate, der Median 82,6 Monate (Abbildung 1). Der Altersschnitt wurde nach Definition des Pubertätsbeginns bei Mädchen bei 96 Monaten gewählt. Unter acht Jahren fanden sich 38 Patientinnen. In der Altersgruppe über acht Jahren fanden sich 35 Patientinnen.

Abbildung 1: Altersstruktur der Patientinnen



### 3.1.2 Tumorhäufigkeit

Tabelle 5: Anzahl der Tumoren in Abhängigkeit vom Alter

Alter	Tumorart	Summe	Alter	Tumorart	Summe
<96 Monate	JGCT	34	>96 Monate	JGCT	24
	SLCT	3		SLCT	8
	Gynandroblastome	1		Gynandroblastome	1
	Andere	0		Andere	2
	<b>Gesamt</b>	<b>38</b>		<b>Gesamt</b>	<b>35</b>

In beiden Altersgruppen stellten die juvenilen Granulosazelltumoren (JGCT) die größte Tumorgruppe dar, gefolgt von den Sertoli-Leydig Zelltumoren (SLCT), die überwiegend bei pubertären Mädchen auftraten (Tabelle 5). Die beiden anderen Histologien waren je ein Thekom und ein sklerosierender Stromatumor. Das mediane Alter der Patientinnen mit JGCT betrug 87,5 Monate, das der Patientinnen, mit SLCT 137 Monate. Dieser Unterschied war signifikant im Mann-Whitney-U-Test ( $p=0,03$ ).

## 3.2 Klinik

### 3.2.1 Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik der Keimstrang-Stromatumoren kann durch abdominelle und endokrinologische Beschwerden gekennzeichnet sein. Eine anamnestisch auffällige Größe oder ein auffälliges Gewicht mit Abweichung jenseits der 97. Perzentile wurde nur bei wenigen Patientinnen beobachtet (Tabelle 6).

Abdominelle Beschwerden wurden durch das verdrängende Tumorwachstum geprägt und präsentierten sich in Form von Schmerzen, Bauchumfangszunahme bei palpablen Bauchtumoren oder gastrointestinalen Symptome wie Obstipation, Durchfällen oder Erbrechen. Starke Schmerzen wurden nur von acht Patienten berichtet, jeweils vier präpubertäre und vier pubertäre Patientinnen, die mit dem Verdacht auf ein akutes Abdomen im Rahmen eines Subileus, einer Stieldrehung oder dem Verdacht auf Appendizitis als Erstsymptomatik vorstellig wurden (Tabelle 7).

Eine hormonell bedingte Symptomatik äußerte sich bei präpubertären Kindern in Zeichen einer Pseudopubertas praecox etwa durch Brustdrüenschwellung, Sekretion aus den Brustdrüsen und Schambehaarung, oder auch durch Vaginalblutungen und Fluor vaginalis. Diese Befunde wurden vor allem bei juvenilen Granulosazelltumoren beobachtet; hier waren 74% der Patientinnen betroffen (Tabelle 8a). Bei pubertären Patienten wurden mitunter Virilisierungszeichen beobachtet wie Bartwuchs oder Stimmbruch (Tabelle 8b). Je nach Alter trat auch eine primäre und sekundäre Amenorrhö auf. Letztere wurde bei fünf pubertären Patientinnen berichtet (Tabelle 8b).

**Tabelle 6: Körpermaße in Abhängigkeit von Histologie und Alter**

Alter	Histologie	Summe	Auffällige Größe ( > 97. P.)		Auffälliges Gewicht ( > 97. P.)	
			abs. [1]	rel. [%]	abs. [1]	rel. [%]
<b>&lt;96 Mo.</b>	JGCT	34	3	9%	2	6%
	SLCT	3	0	0%	0	0%
	Gynandroblastome	1	0	0%	0	0%
	Andere	0	0	0%	0	0%
	<b>Gesamt</b>	<b>38</b>	<b>3</b>	<b>8%</b>	<b>2</b>	<b>5%</b>
<b>&gt;96 Mo.</b>	JGCT	24	1	4%	6	25%
	SLCT	8	0	0%	1	13%
	Gynandroblastome	1	0	0%	0	0%
	Andere	2	0	0%	0	0%
	<b>Gesamt</b>	<b>35</b>	<b>1</b>	<b>3%</b>	<b>7</b>	<b>20%</b>

**Tabelle 7: Körpermaße und abdominelle Beschwerden und Palpationsbefund in Abhängigkeit von Histologie und Alter**

Alter	Histologie	Summe	Gastrointestinale Symptome (Obstipation, Diarrhoe)		Schmerzen		Palpabler Bauchtumor	
			abs. [1]	rel. [%]	abs. [1]	rel. [%]	abs. [1]	rel. [%]
<b>&lt;96 Mo.</b>	JGCT	34	6	18%	13	38%	14	41%
	SLCT	3	0	0%	2	67%	1	33%
	Gynandroblastome	1	0	0%	0	0%	1	100%
	Andere	0	0	0%	0	0%	0	0%
	<b>Gesamt</b>	<b>38</b>	<b>6</b>	<b>16%</b>	<b>15</b>	<b>39%</b>	<b>16</b>	<b>42%</b>
<b>&gt;96 Mo.</b>	JGCT	24	4	17%	18	75%	11	46%
	SLCT	8	1	13%	6	75%	1	13%
	Gynandroblastome	1	0	0%	1	100%	0	0%
	Andere	2	0	0%	0	0%	1	50%
	<b>Gesamt</b>	<b>35</b>	<b>5</b>	<b>14%</b>	<b>25</b>	<b>71%</b>	<b>13</b>	<b>37%</b>

**Tabelle 8a: Endokrinologische Beschwerden und Befunde in Abhängigkeit von Histologie und Alter**

Alter	Histologie	Summe	Brustdrüsen-schwellung		verfrühte Scham-behaarung		Vaginal-blutung		Fluor	
			abs. [1]	rel. [%]	abs. [1]	rel. [%]	abs. [1]	rel. [%]	abs. [1]	rel. [%]
<b>&lt;96 Monate</b>	JGCT	<b>34</b>	21	62%	14	41%	11	32%	4	12%
	SLCT	<b>3</b>	0	0%	0	0%	1	33%	0	0%
	Gynand.	<b>1</b>	1	100%	1	100%	1	100%	0	0%
	Andere	<b>0</b>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	<b>Gesamt</b>	<b>38</b>	<b>22</b>	<b>58%</b>	<b>15</b>	<b>39%</b>	<b>13</b>	<b>34%</b>	<b>4</b>	<b>11%</b>
<b>&gt;96 Monate</b>	JGCT	<b>24</b>	3	13%			5	21%	0	0%
	SLCT	<b>8</b>	0	0%			2	25%	0	0%
	Gynand.	<b>1</b>	0	0%			0	0%	0	0%
	Andere	<b>2</b>	1	50%			0	0%	0	0%
	<b>Gesamt</b>	<b>35</b>	<b>4</b>	<b>11%</b>			<b>7</b>	<b>20%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>

**Tabelle 8b: Endokrinologische Beschwerden und Befunde in Abhängigkeit von Histologie und Alter**

Alter	Histologie	Summe	sekundäre Amenorrhö		Virilisierung		hormonelle Symptome (gesamt)	
			abs. [1]	rel. [%]	abs. [1]	rel. [%]	abs. [1]	rel. [%]
<b>&lt;96 Monate</b>	JGCT	<b>34</b>	0	0%	1	3%	25	74%
	SLCT	<b>3</b>	0	0%	0	0%	1	33%
	Gynand.	<b>1</b>	0	0%	0	0%	1	100%
	Andere	<b>0</b>	0	0%	0	0%	0	0%
	<b>Gesamt</b>	<b>38</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>1</b>	<b>3%</b>	<b>27</b>	<b>71%</b>
<b>&gt;96 Monate</b>	JGCT	<b>24</b>	9	38%	1	4%	13	54%
	SLCT	<b>8</b>	3	38%	1	13%	5	63%
	Gynand.	<b>1</b>	0	0%	0	0%	0	0%
	Andere	<b>2</b>	0	0%	0	0%	1	50%
	<b>Gesamt</b>	<b>35</b>	<b>12</b>	<b>34%</b>	<b>2</b>	<b>6%</b>	<b>19</b>	<b>54%</b>

### 3.3 Lokalisation und Tumorgröße

Bei 42 Patientinnen fand sich der Tumor rechtsseitig, bei 27 Patientinnen linksseitig und bei drei Patientinnen beidseitig. Bei einer Patientin fehlte die Seitenangabe.

Die durchschnittliche Tumorgröße (größter Durchmesser) lag bei den Patientinnen in der Altersgruppe unter 96 Monaten bei 10 cm; bei den Patientinnen in der Altersgruppe über 96 Monaten bei 13 cm. Bei einer Patientin der Altersgruppe unter 96 Monaten und bei vier Patientinnen über 96 Monaten war die Größe entweder nicht bekannt oder nicht eindeutig.

Insgesamt gab es bezogen auf Lokalisation und Ausdehnung keine signifikanten altersabhängigen Unterschiede.

### 3.4 Tumorstadium und Histologie

Für die Beschreibung des Tumorstadiums wurde die Stadieneinteilung nach FIGO und WHO-TNM-Klassifikation genutzt. Die Zuordnung der Tumorstadien erfolgte unter Berücksichtigung der operativen und histologischen Befundkonstellation.

Im Stadium Ic basierte die Einordnung zumeist auf einer mikroskopisch inkompletten Resektion, meist in Form einer intraoperativen Tumoreröffnung. Bei zwei Patientinnen wurde der Tumor zwar komplett entfernt, jedoch ergab die zytologische Untersuchung des Aszites jedoch Tumorzellen, so dass diese Tumoren als Ic eingestuft wurden (Tabelle 9 und 10).

Vorbehaltlich der kleinen Fallzahlen stellen die JGCT bei den präpubertären Patientinnen die Gruppe mit der günstigsten Stadienverteilung dar. In dieser Gruppe überwogen Patientinnen in Stadium Ia, Tumorrupuren bzw. ein maligner Aszites oder eine abdominale Metastasierung fanden sich hingegen häufiger bei älteren Patientinnen mit JGCT sowie bei Patientinnen mit SLCT, unabhängig vom Alter.

**Tabelle 9: Histologie und Tumorstadium in der Altersgruppe unter 96 Monaten**

	JGCT		SCLT		Gynandroblastome		andere		Gesamt	
<b>T1a/ R0</b>	25	74%	1	33%	1	100%	0	0%	27	71%
<b>T1c/ R1</b>	8	24%	2	67%	0	0%	0	0%	10	26%
<b>T2</b>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>T3c/ R1</b>	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%

**Tabelle 10: Histologie und Tumorstadium in der Altersgruppe über 96 Monaten**

	JGCT		SCLT		Gynandroblastome		andere		Gesamt	
<b>T1a/ R0</b>	9	38%	3	38%	1	100%	2	100%	15	43%
<b>T1c/ R1</b>	13	54%	5	63%	0	0%	0	0%	18	51%
<b>T2c/R1</b>	1	4%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%
<b>T3a R1</b>	1	4%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%

### 3.5 Operative Therapie

Die Adnektomie (n=42) und Ovarektomie (n=23) stellten die häufigsten operativen Maßnahmen dar. Tendenziell wurde bei jüngeren Patientinnen häufiger eine Ovarektomie durchgeführt (Tabelle 11). Zwei Patientinnen wurden gleichzeitig appendektomiert, in einem weiteren Fall erfolgte eine Dünndarmteilresektion, bei zwei Patientinnen eine Netzresektion. Bei einer weiteren Patientin erfolgte eine Teil-Ovarektomie. In einem Fall war die Ovarektomie mit einer Teil-Netzresektion verbunden. Bei einer Patientin wurde zeitgleich mit der Adnektomie eine kontralaterale Ovarial-Probeexzision durchgeführt. In zwei Fällen wurde eine beidseitige Adnektomie durchgeführt. Eine Patientin erhielt im Stadium 1c pelvine Lymphknotenbiopsien. Eine Hysterektomie mitsamt Adnektomie wurde in einem Fall durchgeführt. Bei zwei Patientinnen wurde eine Tumorsektion ohne weitere operative Details angegeben. In einem Fall erfolgte die Tumorexstirpation zunächst Ovar erhaltend und eine zweizeitige Adnektomie etwa einem Monat später. In einem zwei weiteren Fällen fand sich eine Salpingoovarialektomie nach intraoperativer Verkleinerung durch Tumorabsaugung beziehungsweise eine laparoskopische Zystenpunktion, was jeweils eine R1 Resektion zur Folge hatte. Des Weiteren wurde in einem weiteren Fall zunächst eine Laparoskopie durchgeführt, und eine second-look Adnektomie durchgeführt.

**Tabelle 11: Operative Therapie in Korrelation mit dem Alter bei Diagnose**

	<96 Monaten	>96 Monaten
<b>Adnektomie</b>	20	22
<b>Ovarektomie</b>	16	7

### 3.6 Resektionsstatus

In der Altersgruppe unter 96 Monaten lag in 27 Fällen eine R0-Resektion, in elf Fällen eine R1-Resektion vor. Eine präoperative Ruptur wurde in drei Fällen berichtet. In drei Fällen ist nicht bekannt, ob eine präoperative Ruptur stattgefunden hat. Bei einer Patientin ist die Resektionsanamnese nicht bekannt. In der Altersgruppe über 96 Monaten fand sich in 15 Fällen eine R0- Resektion, in 20 Fällen eine R1-Resektion. Bei 12 Fällen bestand eine präoperative Ruptur. Bei einer Patientin in dieser Altersgruppe ist die Resektionsanamnese nicht bekannt (Tabelle 12).

**Tabelle 12: Resektionsstatus in Korrelation mit dem Alter bei Diagnose**

Altersgruppe	R0-Resektion	R1-Resektion
<b>&lt; 96 Monate</b>	27	11
<b>&gt; 96 Monate</b>	15	20

In der weiterführenden Analyse zeigte sich die Rate inkompletter Resektion bei pubertären Patientinnen signifikant höher als bei präpubertären Patientinnen (Chi-Quadrat Test,  $p=0,015$ ). Dabei fand sich keine Korrelation zwischen Tumorgröße und Resektionsstatus ( $p=0,172$ ).

Im Trend, aber nicht signifikant ( $p=0,083$ ) wurden Kinder mit endokrinologischer Symptomatik eher komplett reseziert (12/27 Patientinnen) als hormonell asymptomatische Patientinnen.

Des Weiteren zeigte sich, dass alle Patientinnen ( $n=3$ ) mit einer hormonellen Symptomatik, die durch eine Virilisierung auffällig wurden, inkomplett reseziert wurden. Dabei handelte es sich jeweils um Patientinnen mit SLCT.

### **3.7 Chemotherapie und Strahlentherapie**

In der Altersgruppe unter 96 Monaten erhielten vier Patientinnen eine Chemotherapie. Von diesen Patientinnen waren zwei an einem JGCT erkrankt, davon eine im Stadium 1c, die andere im Stadium 3c. Die Patientin im Stadium 1c erhielt sieben Zyklen EVAIA (Etoposid, Vincristin, Adriamycin, Ifosfamid, Actinomycin D) in Analogie zum EICESS 92 Protokoll für Ewing Tumoren (Paulussen et al. 2008). Die Patientin im Stadium 3c erhielt sechs Zyklen PEI (Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid) entsprechend der MAKEI 96 Studie (Göbel et al. 2000) und Mitoxantrone, sowie eine abdominale Strahlentherapie. Die beiden weiteren chemotherapeutisch behandelten Patientinnen litten an einem SLCT im Stadium 1c. Eine der beiden Patientinnen erhielt vier Zyklen PEI, die andere zwei Zyklen PE (Cisplatin, Etoposid).

In der Altersgruppe über 96 Monaten erhielten 12 Patientinnen eine Chemotherapie. Davon waren zehn Patientinnen an einem JGCT erkrankt. Vier Patientinnen davon befanden sich im Stadium 1c und erhielten PEI. Zwei weitere erhielten Chemotherapie mit PEB (Cisplatin, Etoposid und Bleomycin). Eine Patientin erhielt zunächst vier Zyklen PVB (Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin), dann einen Zyklus PEI (Göbel et al. 2000). Eine weitere Patientin wurde im Stadium 1c eines JGCT nach Auftreten eines Rezidivs erst mit PEI behandelt. Eine Patientin im Stadium 2c erhielt drei Zyklen BEP und einen Zyklus PEI, eine weitere im Stadium 3a PEI. Eine Patientin mit SLCT Stadium 1c erhielt PEB. Eine Patientin mit einem SLCT im Stadium 1c erhielt sechs Zyklen PEI, jedoch erst nach Verzögerung bei Verdacht auf ein lokales Rezidiv.

### **3.8 Nachbeobachtung, Rezidive und Mortalität**

Die Nachbeobachtungszeit aller 38 Patientinnen in der Altersgruppe unter 96 Monaten betrug im Mittelwert 70, im Median 58 Monate. Hierbei lagen bei einer Patientin keine Verlaufsdaten vor. Eine der Patientinnen mit JGCT, 1c/ R1 verstarb nach 28 Monaten, nachdem sie 13 Monate nach Erstdiagnose ein Fernrezidiv in Leber und Omentum entwickelt hatte und nach einer Hyperthermiebehandlung eine vorübergehende komplette Remission zeigte bis sie ein Rezidiv in

der Leber entwickelte (Wessalowski et al. 1995). Weitere Rezidive oder Todesfälle wurden in dieser Altersgruppe nicht beobachtet.

In der Altersgruppe über 96 Monate lag der Mittelwert der Nachbeobachtungszeit aller 35 Patientinnen bei 61 Monaten, der Median bei 50 Monaten. Hier lagen für fünf Patientinnen keine Verlaufsdaten vor.

Eine Patientin entwickelte nach primärem SLCT im Stadium 1c eine metachrone Zweiterkrankung im kontralateralen Ovar, zeigte jedoch im Verlauf eine komplette Remission.

Vier Patientinnen verstarben. Eine Patientin mit JGCT, Ic/ R1 erhielt Chemotherapie mit PVB/PEI. Sie verstarb nach 22 Monaten an einem Rezidiv mit multiplen Milz- und Lebermetastasen. Eine weitere Patientin mit SLCT, 1c/ R1 verstarb trotz Chemotherapie mit PEB nach sieben Monaten ebenfalls nach Auftreten eines Rezidivs. Eine Patientin mit SCLT in Stadium 1c wurde primär beobachtet und dann bei Krankheitsprogression mit PEI-Gabe behandelt. Ein Rezidiv trat nach 12 Monaten auf, sie verstarb nach 19 Monaten. Eine mit JGCT, Ic/ R1, welche erst nach Auftreten des Rezidivs Chemotherapie erhielt, erkrankte 22 Monate nach Diagnose an einem Folgerezidiv und verstarb nach 27 Monaten. Zusammenfassend konnte keine Patientin mit Rezidiv nach Stadium Ic/ R1 in eine anhaltende Zweitremission gebracht werden.

### **3.9 Besonderheiten in der Eigen- und Familienanamnese und Zweiterkrankungen**

Eine präpubertäre Patientin mit JGCT im Stadium Ic/R0 hatte ein bekanntes Ullrich-Turner-Syndrom. Zwei präpubertäre Patientinnen mit JGCT im Stadium Ia/ R0 zeigten einen bekannten Albinismus. Eine dieser Patientinnen zeigte zudem ein zystisches kontralaterales Ovar, welches auf eine hormonelle Stimulation zurückzuführen ist. In der – allerdings meist nicht vollständige dokumentierten – Familienanamnese fanden sich bei den präpubertären Patientinnen auf Seiten der Eltern unter den bekannten Tumorerkrankungen ein Medulloblastom, ein Hodencarcinom und ein Schilddrüsenadenom. In der Generation der Großeltern waren ein Oesophaguscarcinom und ein Lungencarcinom zu finden. Hier fand sich zudem eine Melanomerkrankung. Im Rahmen des vierten Verwandtschaftsgrades zeigte sich ein Mammacarcinom mütterlicherseits.

Eine pubertäre Patientin mit JGCT, Ic/ R1 hat einen bekannten M. Ollier. In ihrer Familie waren gehäuft Tumorerkrankungen bekannt, die jedoch im Dokumentationsbogen nicht näher spezifiziert wurden. Eine weitere pubertäre Patientin mit JGCT, Ic/ R1 zeigte eine bekannte APC- Resistenz. Eine Patientin mit SLCT, Ia/ R0 erlitt ein bekanntes botryoides Rhabdomyosarkom der Portio.

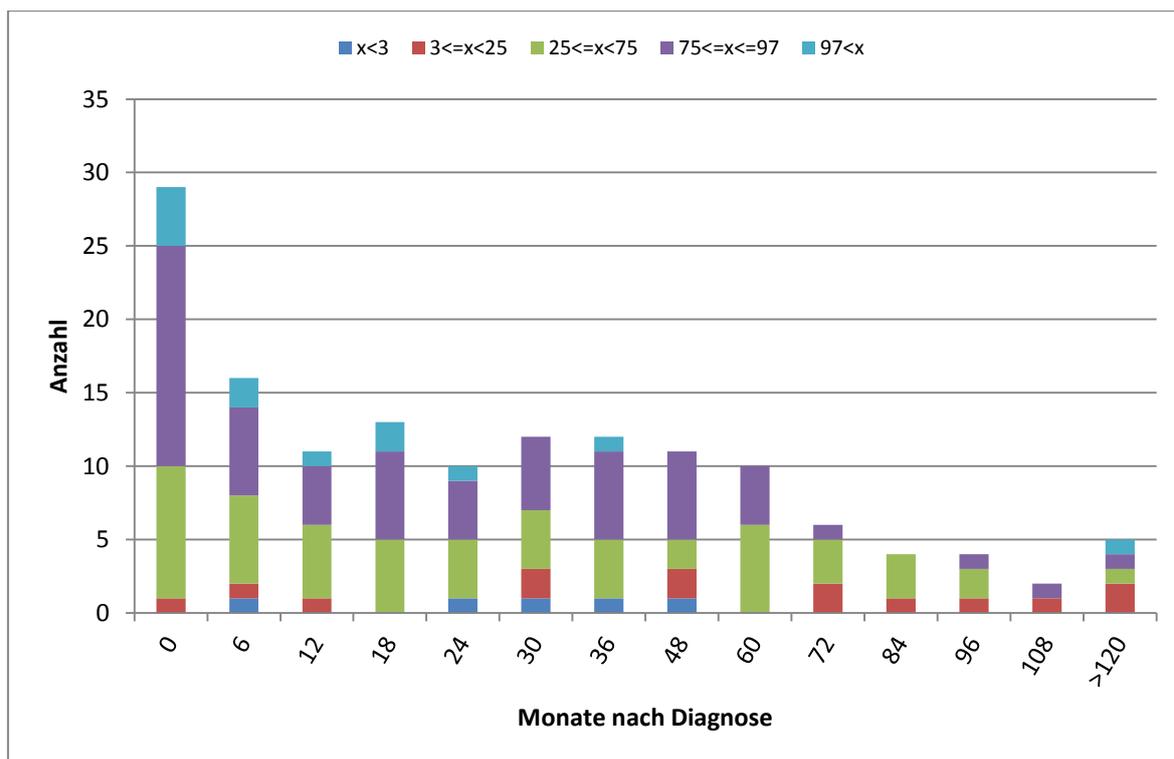
Eine weitere Patientin mit bekanntem SLCT/ 1a, entwickelte im Verlauf eine multinoduläre Schilddrüsenerkrankung.

In der Familienanamnese der pubertären Patientinnen waren ein Melanom und ein hepatozelluläres Karzinom bei zwei Müttern bekannt. Im Rahmen des zweiten Verwandtschaftsgrades, den Großeltern, waren zwei Kolonkarzinome, zwei Ovarialtumoren nicht weiter spezifizierter Histologie und jeweils ein Mamma- und Uteruskarzinom bekannt. Ein weiterer Urgroßvater zeigte ein Darmkarzinom. Tanten der Patientinnen zeigten polyzystische Ovarien, ein Uteruskarzinom und eine Leukämie.

### 3.10 Körperlänge

Daten über die Körperlänge bei Diagnose in der Altersgruppe unter 96 Monaten lagen von 29 Patientinnen vor. Die mediane Größe betrug 97,50 cm (Spannbreite 43-124). Von 22 Patientinnen der Altersgruppe <96 Monaten sind Verlaufsdaten bekannt (Abbildung 2).

**Abbildung 2: Körperlänge bei Diagnose und während der Nachsorge im Vergleich zu den altersbezogenen Perzentilen in der Altersgruppe unter 96 Monaten**



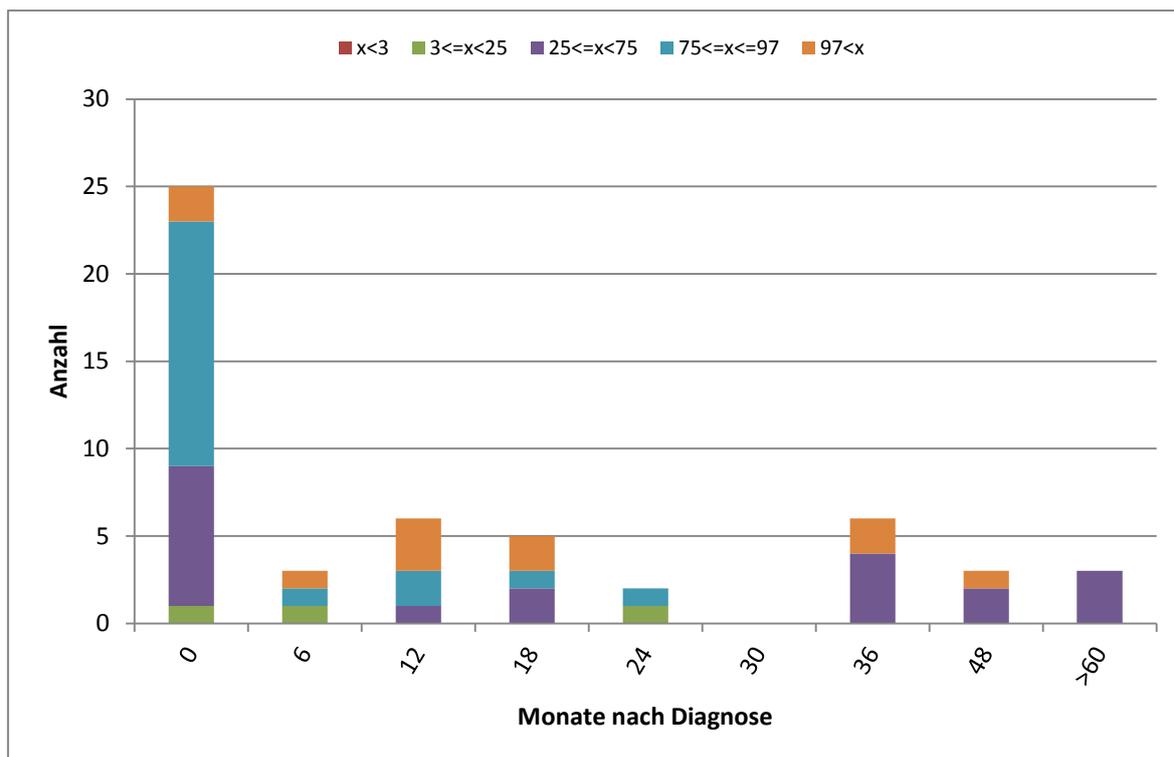
Insgesamt lagen 15 Patientinnen zwischen der 75. und 97. Perzentile, sowie vier weitere über der 97. Perzentile zum Zeitpunkt der Diagnose. Die Patientinnen zeichneten sich somit eher durch ein Wachstum im oberen Perzentilenbereich aus. Zehn Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose über der 90. Perzentile lagen, zeigten in der Nachbeobachtung einen kurvenparallelen Perzentilenverlauf. Eine Patientin, die zum Zeitpunkt der Diagnose auf der 90. Perzentile lag, fiel im Verlauf auf die 50. Perzentile, blieb dort jedoch ebenfalls stabil. Eine weitere Patientin, die zum Diagnosezeitpunkt die 97. Perzentile aufwies, zeigte ein Perzentilenschneiden bis auf die 25.

Perzentile eineinhalb Jahre nach Diagnose, wobei hier keine weiteren Verlaufsdaten bekannt sind. Sechs Patientinnen unterhalb der 90. Perzentile zeigten einen stabilen Perzentilenverlauf. Es sind zwei Patientinnen bekannt, die einen stabilen Perzentilenverlauf unter der 10. Perzentile zeigten, wobei eine dieser Patientinnen an einem bekannten Ullrich-Turner-Syndrom erkrankt ist. Bei vier weiteren Patientinnen ist die Größe zum Diagnosezeitpunkt nicht bekannt, sie zeigen jedoch im Verlauf ebenfalls einen stabilen Perzentilenverlauf, davon zwei auf der 50. Perzentile und zwei auf der 90. Perzentile.

Es wurde keine Patientin beobachtet, die im Verlauf eine auffallende Abweichung im Perzentilenverlauf im Sinne einer postoperativen Wachstumsstörung aufwies.

Daten in der Altersgruppe über 96 Monaten lagen von 25 Patientinnen vor. Hier betrug die mediane Größe 160,5 cm (Spannbreite 136-179). Im Verlauf lagen Daten von 20 Patientinnen vor (Abbildung 3).

**Abbildung 3: Körperlänge bei Diagnose und während der Nachsorge im Vergleich zu den altersbezogenen Perzentilen in der Altersgruppe über 96 Monaten**



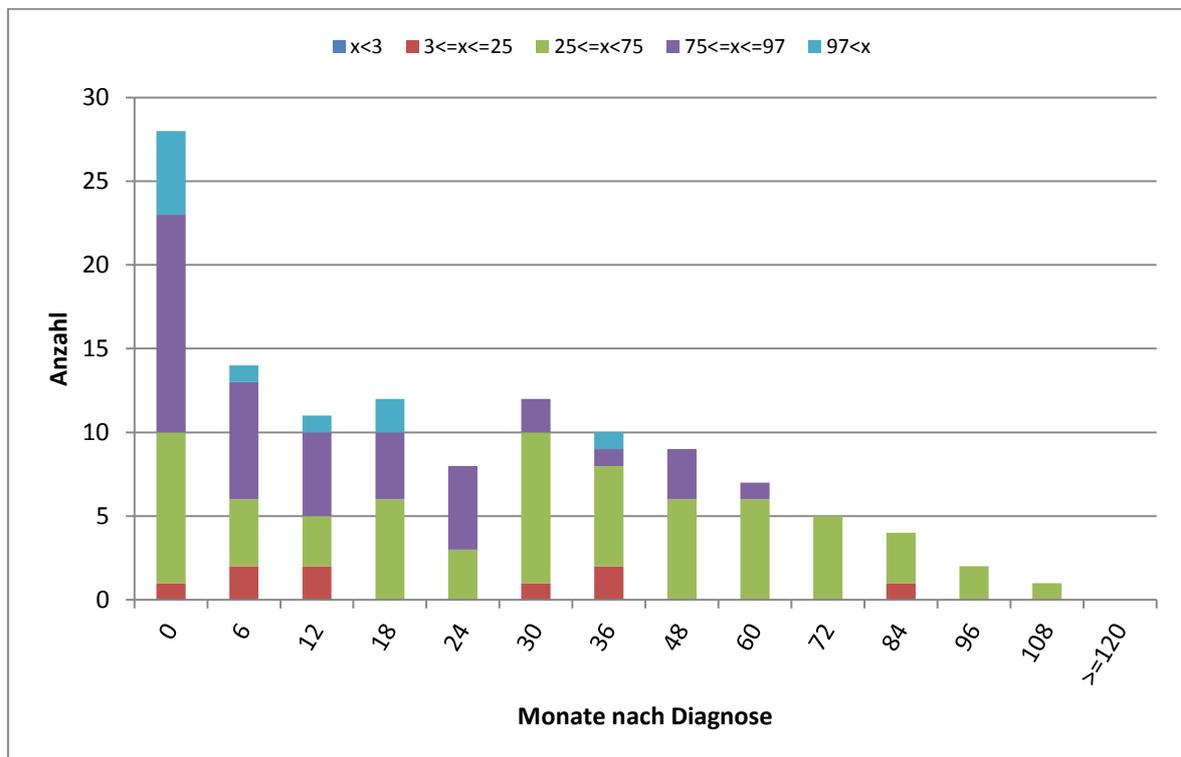
Zum Diagnosezeitpunkt fanden sich acht Patientinnen zwischen der 25. und 75. Perzentile, 14 zwischen der 75. und 97. Perzentile und weitere zwei über der 97. Perzentile. Sieben Patientinnen, die zum Diagnosezeitpunkt zwischen der 25. und 75. Perzentile lagen, zeigten einen stabilen kontinuierlichen Verlauf, lediglich eine Patientin fiel von der 43. Perzentile auf die 13. Perzentile. Bei dieser Patientin ist ein Morbus Ollier bekannt. Drei Patientinnen zwischen der 75. und 90. Perzentile zeigten einen stabilen Wachstumsverlauf. Sieben weitere Patientinnen zwischen der 90. und 100. Perzentile zeigten keine Auffälligkeiten im Verlauf.

Eine Patientin lag zum Zeitpunkt der Diagnose auf der 4. Perzentile und zeigte nach zehn Jahren ein Wachstum auf der 16. Perzentile.

### 3.11 Körpergewicht

Das mediane Gewicht in der Altersgruppe unter 96 Monaten betrug 16,3 kg (Spannbreite 2,16-23,8). Es lagen zum Diagnosezeitpunkt Daten von 28 Patientinnen vor. Im Verlauf lagen Daten von 20 Patientinnen vor (Abbildung 4).

**Abbildung 4: Körpergewicht bei Diagnose und während der Nachsorge im Vergleich zu den altersbezogenen Perzentilen in der Altersgruppe unter 96 Monaten**

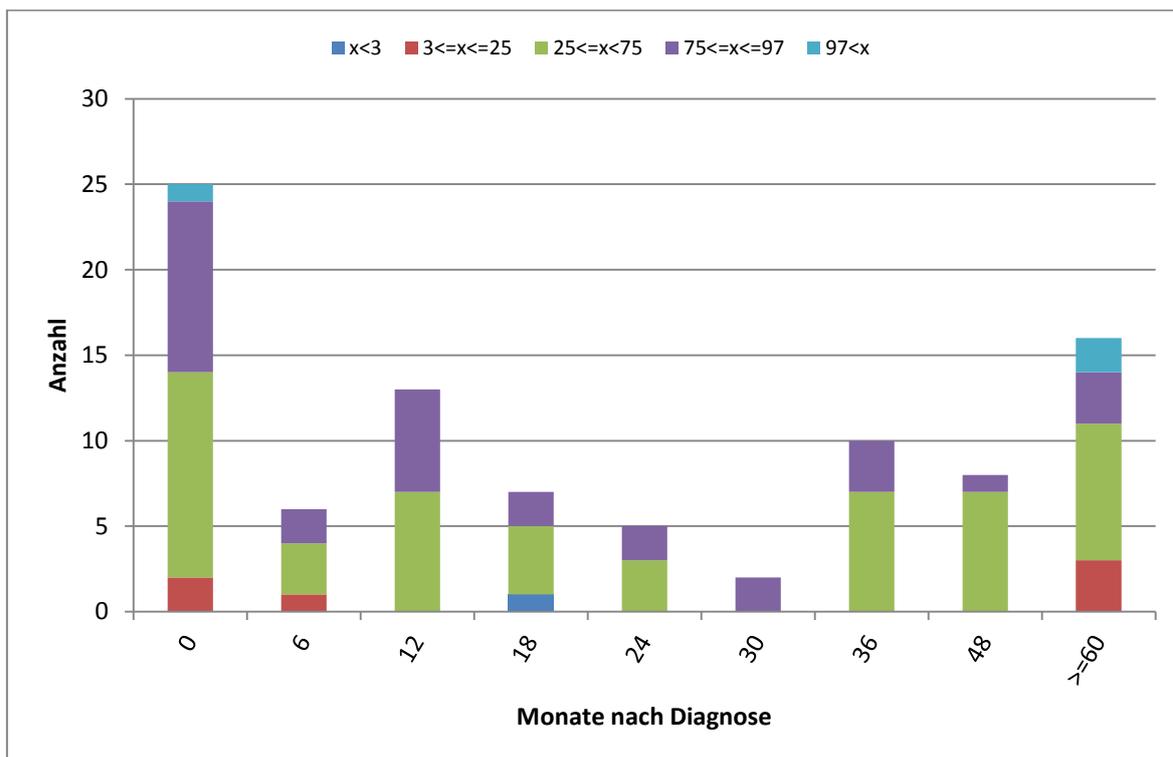


Zum Diagnosezeitpunkt fanden sich neun Patientinnen mit einem Gewicht zwischen der 25. und 75. Perzentile. Davon zeigten sechs einen stabilen Perzentilenverlauf. Eine Patientin fiel unter die 25. Perzentile. Bei zwei weiteren Patientinnen ist der Verlauf nicht bekannt.

Bei Diagnose lagen 13 Patientinnen zwischen der 75. und 97. Perzentile. Davon lagen sieben Patientinnen im Verlauf zwischen der 25. und 75. Perzentile. Drei weitere Patientinnen blieben innerhalb der 75. bis 97. Perzentile. Eine Patientin zeigte einen Gewichtsverlauf über die 97. Perzentile. Bei zwei weiteren Patientinnen ist der Verlauf nicht bekannt. Fünf Patientinnen lagen zum Diagnosezeitpunkt über der 97. Perzentile. Davon zeigte eine Patientin, einen stabilen Gewichtsverlauf; sie blieb auf der 100. Perzentile. Weitere Daten sind nicht bekannt. Eine Patientin lag zum Diagnosezeitpunkt zwischen der 3. und 25. Perzentile. Sie blieb innerhalb der Perzentile stabil. Bei drei Patientinnen lag das Gewicht zum Diagnosezeitpunkt nicht vor. Zwei von ihnen lagen im Verlauf auf der 25.-75. Perzentile. Eine Patientin lag zwischen der 75. und 97. Perzentile.

Im Vergleich zum Diagnosezeitpunkt, an dem elf Patientinnen über der 90. Perzentile lagen, zeigte lag nur noch eine Patientin nach drei Jahren ein Gewicht über der 90. Perzentile. In der Altersgruppe über 96 Monaten lag das mediane Gewicht bei 48 kg (Spannbreite 26- 75,6). Hier lagen Daten von 25 Patientinnen vor. Verlaufsdaten sind von 22 Patientinnen bekannt (Abbildung 5).

**Abbildung 5: Körpergewicht bei Diagnose und während der Nachsorge im Vergleich zu den altersbezogenen Perzentilen in der Altersgruppe über 96 Monaten**



Bei Diagnose fanden sich in der Altersgruppe über 96 Monate 12 Patientinnen zwischen der 25. und 75. Perzentile. Vier Patientinnen blieben im Verlauf innerhalb dieser Perzentilen. Drei weitere entwickelten sich in die 83. bis 98. Perzentile. Eine Patientin kreuzte die Perzentilen bis in die 15. Perzentile. Bei vier Patientinnen ist der Verlauf nicht bekannt.

Zehn Patientinnen lagen bei Diagnose zwischen der 75. und 97. Perzentile. Fünf Patientinnen blieben im Verlauf innerhalb der Perzentilen. Fünf weitere Patientinnen zeigten im Verlauf einen Abfall in die 25. bis 75. Perzentile. Eine Patientin befand sich zum Diagnosezeitpunkt über der 98. Perzentile. Hier sind keine Verlaufsdaten bekannt. Zwei Patientinnen lagen zum Diagnosezeitpunkt zwischen der 3. und 25. Perzentile. Eine dieser Patientin befand sich in der Verlaufsbeobachtung zwischen der 25. und 75. Perzentile; bei der zweiten Patientin ist der Verlauf nicht bekannt. Bei drei Patientinnen ist das Gewicht zum Diagnosezeitpunkt nicht bekannt. Hier zeigte sich im Verlauf je eine Patientin auf der 3. bis 25., 75. bis 97. und über der 97. Perzentile.

## 3.12 Pubertätsentwicklung

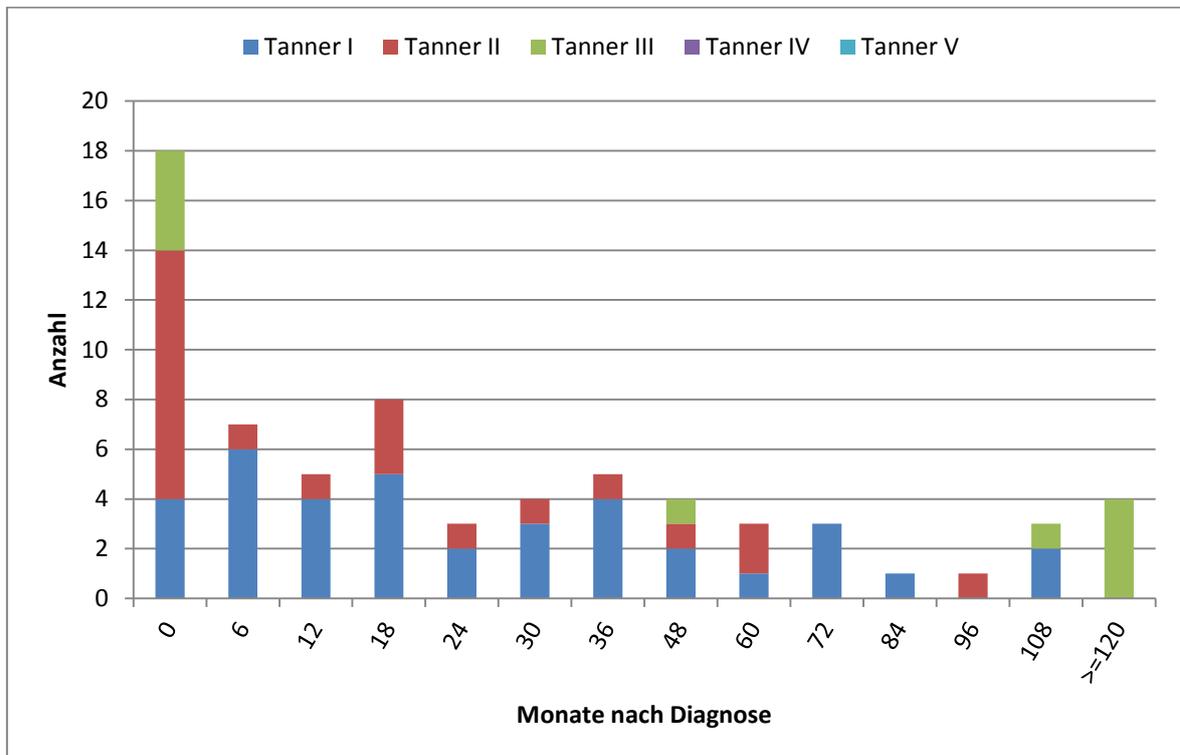
### 3.12.1 Zeitpunkt der ersten Menarche

Der Zeitpunkt der ersten Menarche ist von zwölf Patientinnen bekannt. Das Median beträgt 13 Jahre (Streuung 11,5-14,5).

### 3.12.2 Brustentwicklung

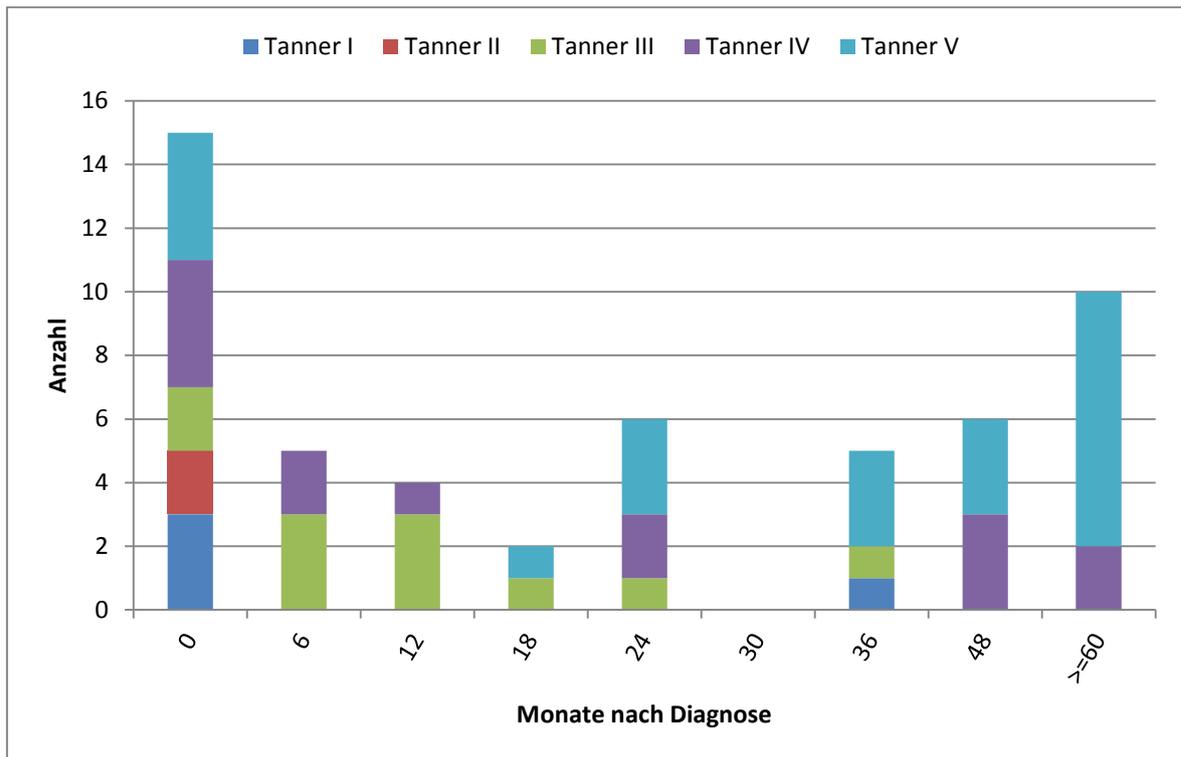
Daten über die Brustentwicklung im Rahmen der Tanner-Stadien lagen in der Altersgruppe < 96 Monaten von 18 und in der Altersgruppe > 96 Monaten von 15 Patientinnen vor (Abbildung 6 und 7).

**Abbildung 6: Brustentwicklung bei Diagnose und während der Nachsorge in der Altersgruppe unter 96 Monaten:**



Bei zehn Patientinnen fand sich zum Diagnosezeitpunkt ein Tanner-Stadium II, bei weiteren vier Patientinnen der Altersgruppe unter 96 Monaten fanden sich bei Diagnose ein Tanner-Stadium III. Bei Patientinnen mit akzelerierter Brustentwicklung bildete sich diese im Verlauf zurück, lediglich die beschriebene Patientin zeigte eine Persistenz des Tanner II Stadiums bis zum Alter von acht Jahren. Im Laufe der Nachbeobachtungszeit ist ein altersentsprechendes Einsetzen der physiologischen Brustentwicklung zu beobachten.

**Abbildung 7: Brustentwicklung in der Altersgruppe über 96 Monaten**

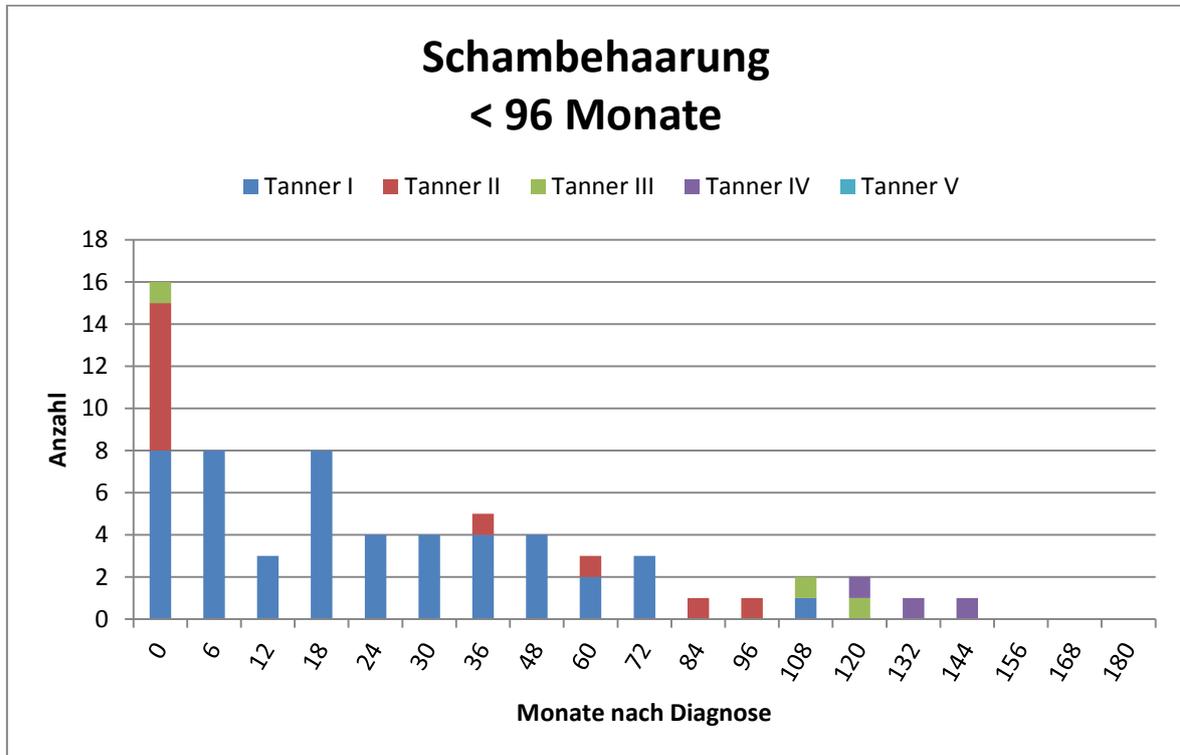


Die Patientinnen in der Altersgruppe über 96 Monate zeigten eine normale Brustentwicklung. Lediglich eine Patientin zeigte zum Diagnosezeitpunkt ein Tanner- Stadium V, welches im späteren Verlauf als ein Tanner-Stadium III beurteilt wurde.

### 3.12.3 Schambehaarung

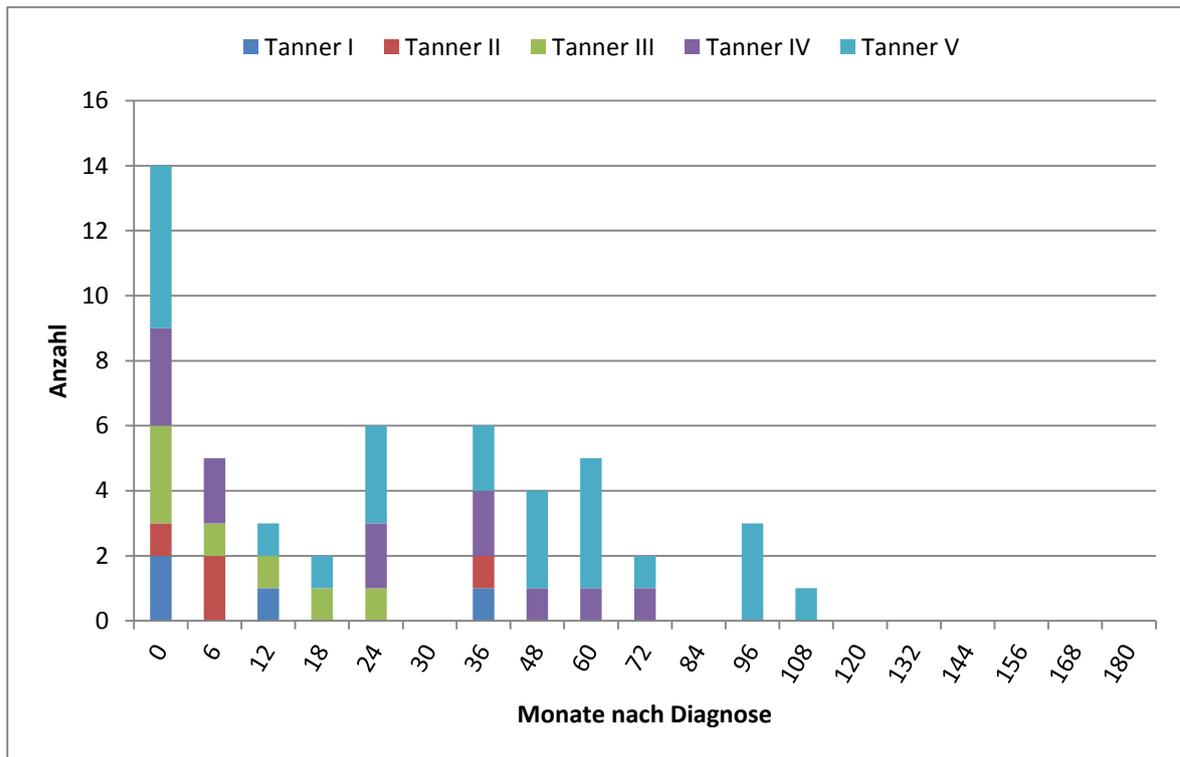
Daten über die Pubesbehaarung waren von acht Patientinnen der Altersgruppe <96 und vierzehn Mädchen der Altersgruppe > 96 Monaten bekannt (Abbildung 8 und 9).

**Abbildung 8: Schambehaarung bei Diagnose und während der Nachsorge in der Altersgruppe unter 96 Monaten**



In der Altersgruppe unter 96 Monaten fand sich eine Patientin, der eine Schambehaarung im Rahmen eines Tanner-Stadiums III zeigte. Die Schambehaarung bildete sich postoperativ zurück. Während der langfristigen Nachsorge war ein altersphysiologisches Einsetzen der Schambehaarung zu beobachten.

**Abbildung 9: Schambehaarung bei Diagnose und während der Nachsorge in der Altersgruppe über 96 Monaten**



In der Altersgruppe über 96 Monaten zeigte sich eine altersentsprechende Entwicklung der Schambehaarung.

### 3.13 Tumormarker und Hormonparameter

#### 3.13.1 Alpha-1-Fetoprotein

In der Altersgruppe unter 96 Monaten zeigten sich alle gemessenen Patientinnen (n= 17) im Normalbereich.

In der Altersgruppe über 96 Monaten (n= 11) fand sich eine Patientin mit JGCT 1c/R1, die bei Diagnose einen leicht erhöhten Wert (18,9 ng/ml) zeigte, welcher sich aber postoperativ normalisierte. Drei Monate nach Diagnose fand sich bei einer weiteren Patientin mit SLCT 1a/R0 noch ein erhöhtes AFP (43 ng/ml), welches sich ebenfalls im Verlauf normalisierte.

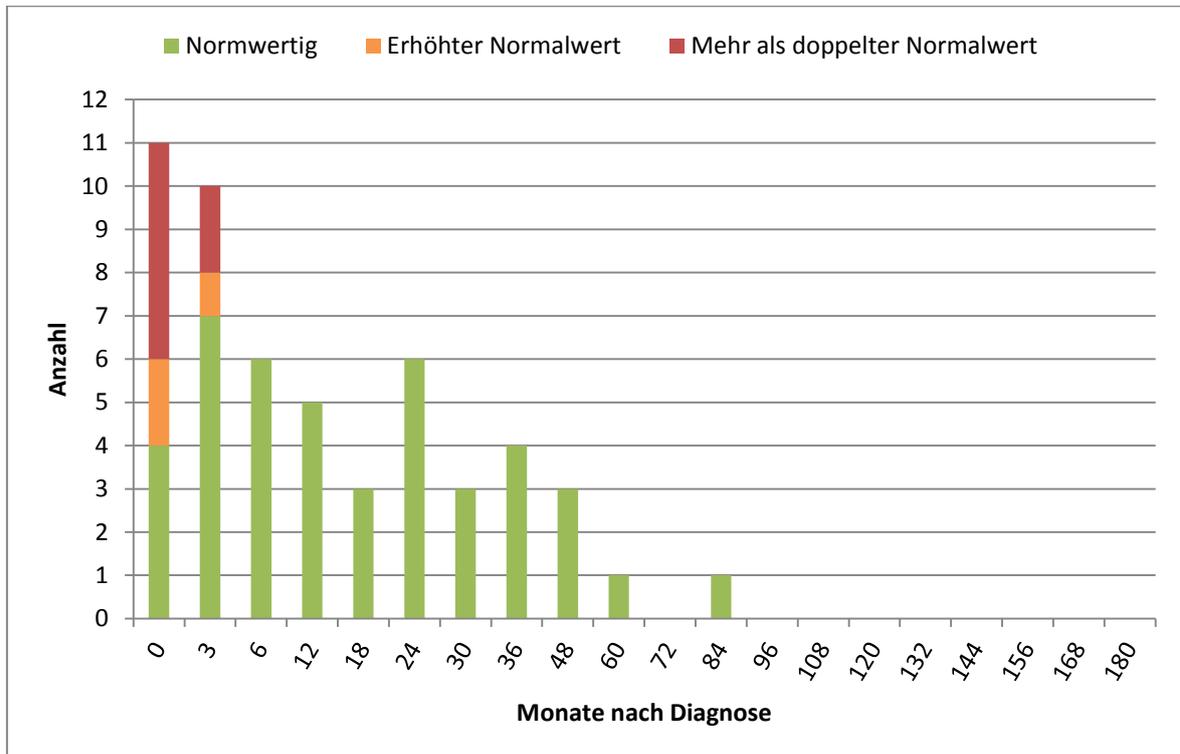
#### 3.13.2 Cancer-Antigen 125

Bei Diagnose zeigten in der Altersgruppe unter 96 Monaten (n= 4) zeigte eine Patientin einen erhöhten Wert und zwei weitere Patientinnen einen mehr als doppelt über die Normgrenze erhöhten Wert. Beide Patientinnen waren an einen JGCT erkrankt. Eine Patientin hatte ein normwertiges CA125. Weitere Parameter wurden in dieser Altersgruppe nicht erfasst. In der Altersgruppe über 96 Monaten (n= 7) zeigten drei Patientinnen einen Normwert, eine einen erhöhten Normalwert und

drei weitere einen mehr als doppelt erhöhten Wert. Alle Patientinnen mit erhöhten Werten waren an einem JGCT erkrankt (Abbildung 10).

Insgesamt normalisierten sich alle erfassten Werte bis sechs Monate nach Diagnose; erhöhte Werte wurden aber bis zu drei Monate nach Operation gemessen.

**Abbildung 10: CA125 bei Diagnose und im Verlauf**



### 3.13.3 $\beta$ -HCG

Das gemessene HCG stellte sich bei allen Patientinnen in beiden Altersgruppen (n= 42) als normwertig dar, lediglich eine Patientin in der Altersgruppe unter 96 Monaten zeigte einmalig einen erhöhten Wert, welcher sich im Verlauf auch normalisierte.

### 3.13.4 Prolaktin

In der Altersgruppe unter 96 Monaten fanden sich zwei Patientinnen, die einen mehr als doppelt erhöhten Normalwert zeigten. Weitere fünf Patientinnen wiesen Normwerte auf. Alle Patientinnen zeigten im Verlauf Normwerte.

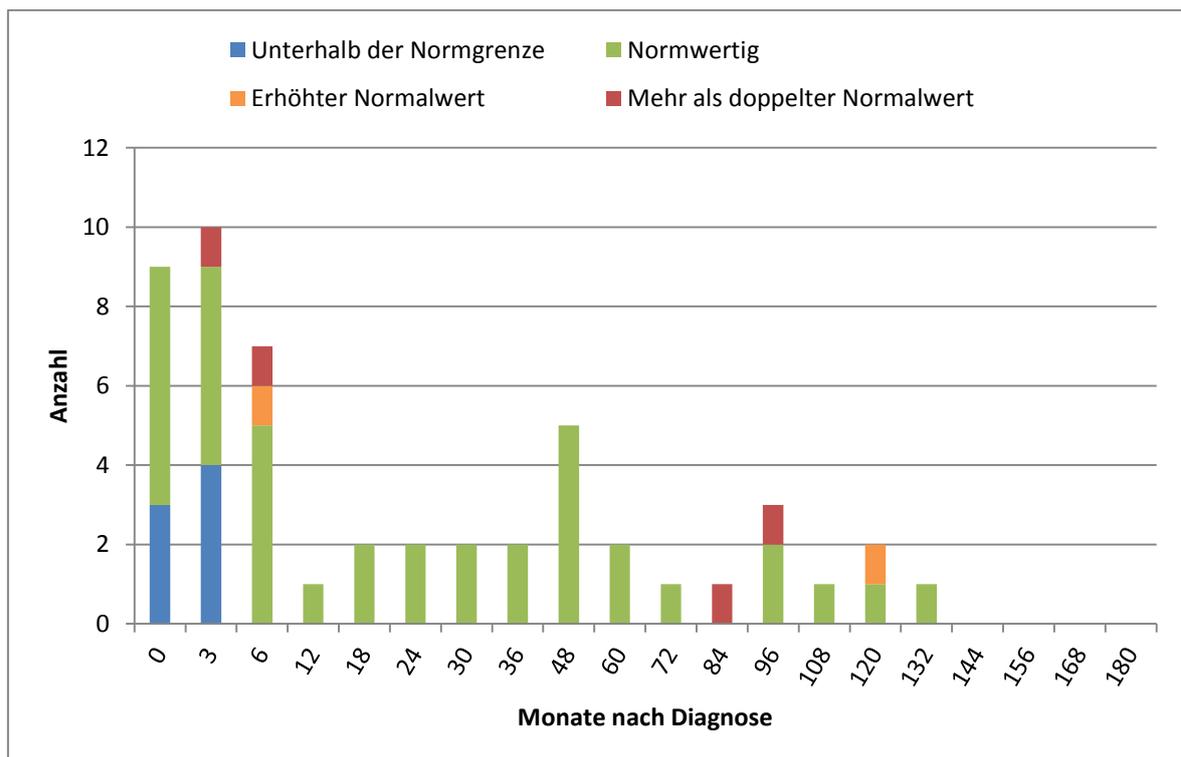
In der Altersgruppe über 96 Monaten zeigten zwei Patientinnen einen erhöhten Normalwert. Die Prolaktinwerte normalisierten sich im Verlauf.

### 3.13.5 Follikelstimulierendes Hormon

In der Altersgruppe unter 96 Monaten sind Werte von 18 Patientinnen bei Diagnose bekannt.

Im Verlauf findet sich eine Patientin mit erhöhten FSH-Werten drei und sechs Monate nach Diagnose. Diese Patientin hat ein bekanntes Ullrich-Turner-Syndrom. Erhöhte FSH-Werte finden sich weiterhin sieben Jahre nach Diagnose bei einer Patientin, die zu diesem Zeitpunkt elf Jahre alt war und eine FSH-Erhöhung im Rahmen der Pubertät möglich ist (Abbildung 11).

**Abbildung 11: FSH in der Altersgruppe unter 96 Monate**

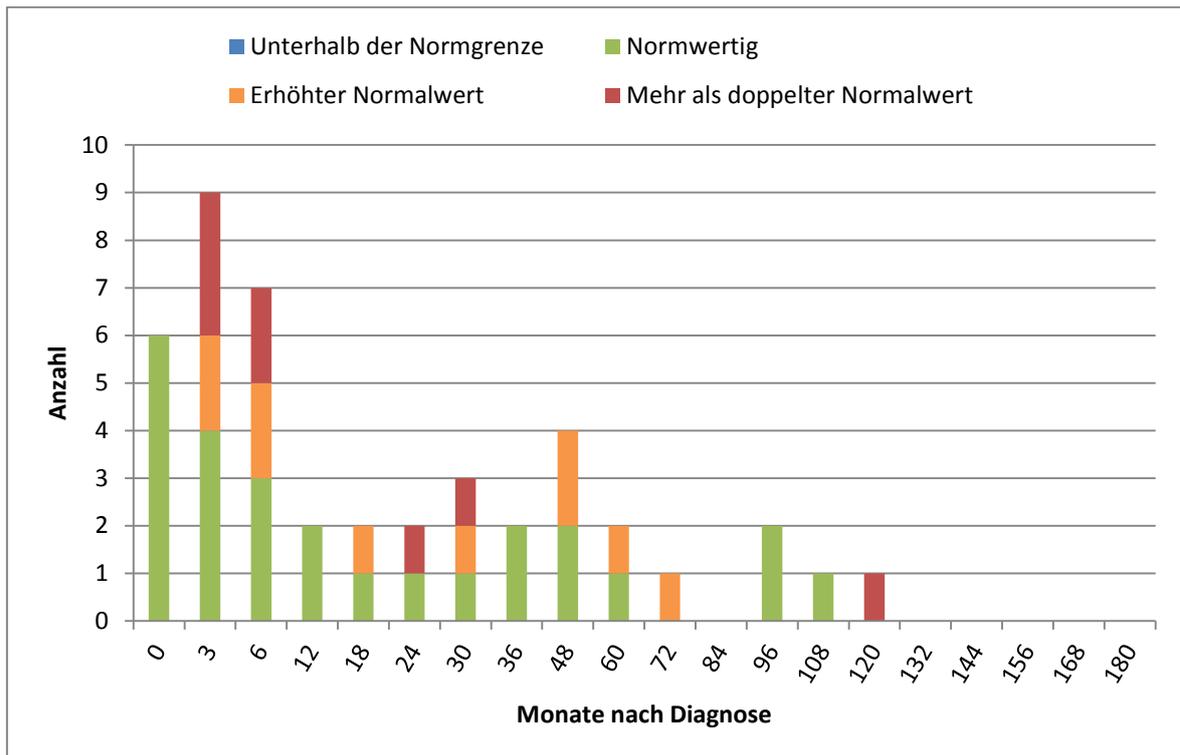


In der Altersgruppe über 96 Monaten zeigten sich Schwankungen, die auf die unterschiedlichen Phasen im Menstruationszyklus zurückgeführt werden können und daher nicht bewertet werden.

### 3.13.6 Luteinisierendes Hormon

In der Altersgruppe unter 96 Monaten (n= 6) zeigte keine Patientin zum Diagnosezeitpunkt eine Erhöhung. Im Verlauf zeigten sich dann drei Patientinnen mit doppelt erhöhten Werten und zwei weitere mit erhöhten Werten. Eine Patientin mit JGCT zeigte darunter eine Persistenz der erhöhten Werte. Die Patientin, welche an dem bekannten Ullrich-Turner-Syndrom erkrankt ist, zeigte ebenfalls erhöhte Werte im Verlauf. Eine weitere Patientin zeigte zum Diagnosezeitpunkt normwertige LH-Parameter, welche jedoch im Verlauf anstiegen (Abbildung 12).

**Abbildung 12: LH in der Altersgruppe unter 96 Monate**

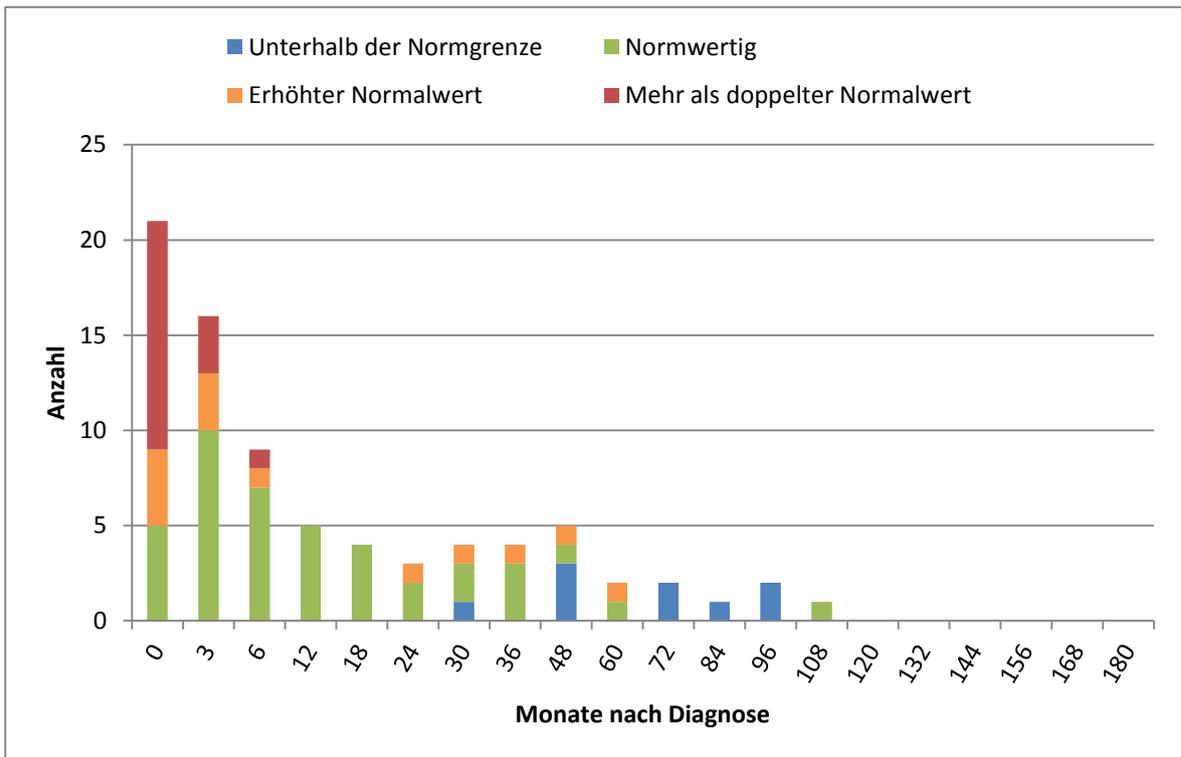


In der Altersgruppe über 96 Monaten zeigten sich wie schon bei FSH Schwankungen, die auf die Menstruationsphasen zurückgeführt werden können und daher nicht in die Bewertung mit einfließen.

### 3.13.7 Östradiol

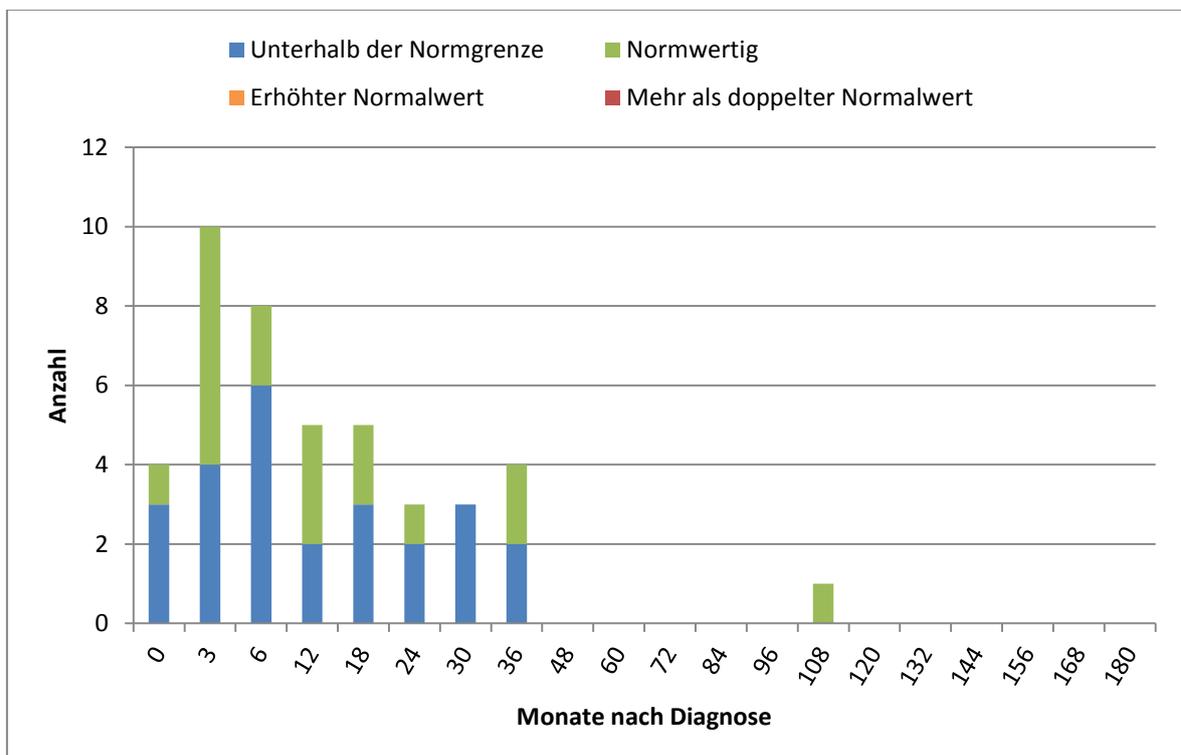
In der Altersgruppe unter 96 Monaten fanden sich 13 Patientinnen mit doppelt erhöhten Werten, vier mit erhöhten Werten, sowie fünf normwertige Patientinnen. Alle Patientinnen mit erhöhten Östradiolwerten waren an einem JGCT erkrankt (Abbildung 13).

**Abbildung 13: Östradiol bei Diagnose und während der Nachsorge in der Altersgruppe unter 96 Monate**



In der Altersgruppe über 96 Monaten fiel keine Patientin durch erhöhte Laborwerte auf. Es wurden zum Zeitpunkt der Diagnose insgesamt Daten von fünf Patientinnen erhoben (Abbildung 14).

**Abbildung 14: Östradiol bei Diagnose und während der Nachsorge in der Altersgruppe über 96 Monate**

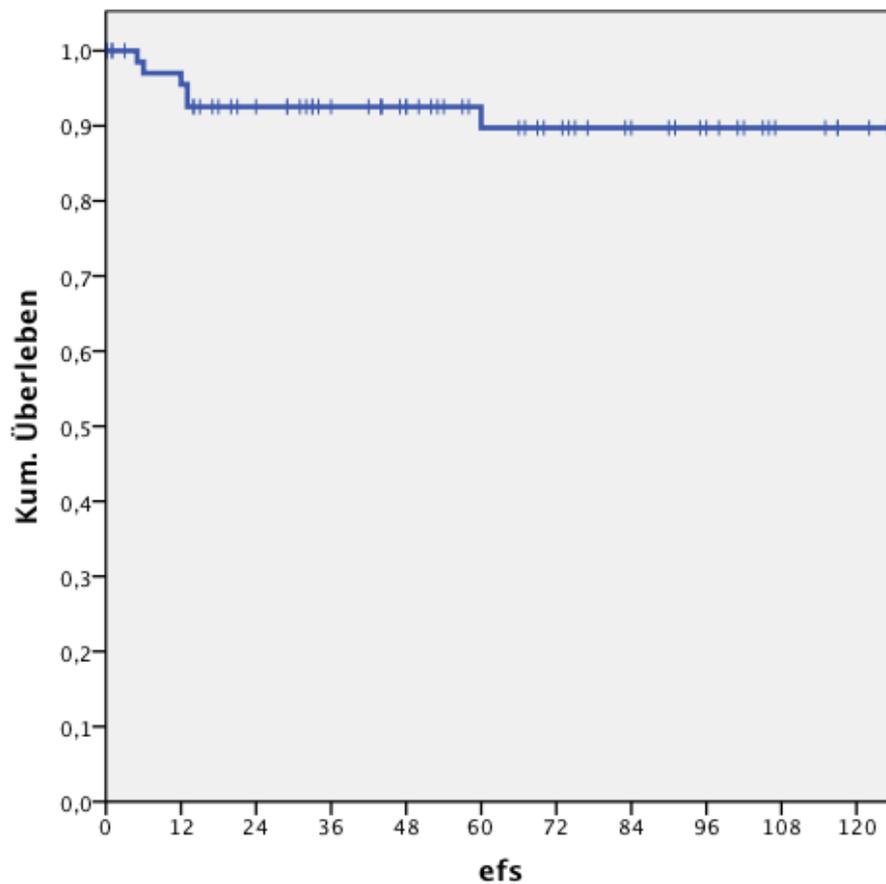


## 3.14 Überlebenszeiten und Prognosefaktoren

### 3.14.1 Ereignisfreies Überleben

Die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mithilfe der Kaplan-Meier Methode berechnet. Das ereignisfreie Überleben betrug nach drei Jahren  $0,925 \pm 0,032$  (62/67 Patienten). Nach fünf Jahren betrug das ereignisfreie Überleben  $0,897 \pm 0,42$  (61/ 67 Patienten). Das späte Ereignis fünf Jahre nach Diagnose war eine metachrone Tumorerkrankung im kontralateralen Ovar und ist daher nicht als Rezidiv im eigentlichen Sinne sondern als metachrone Zweiterkrankung zu werten (Abbildung 15).

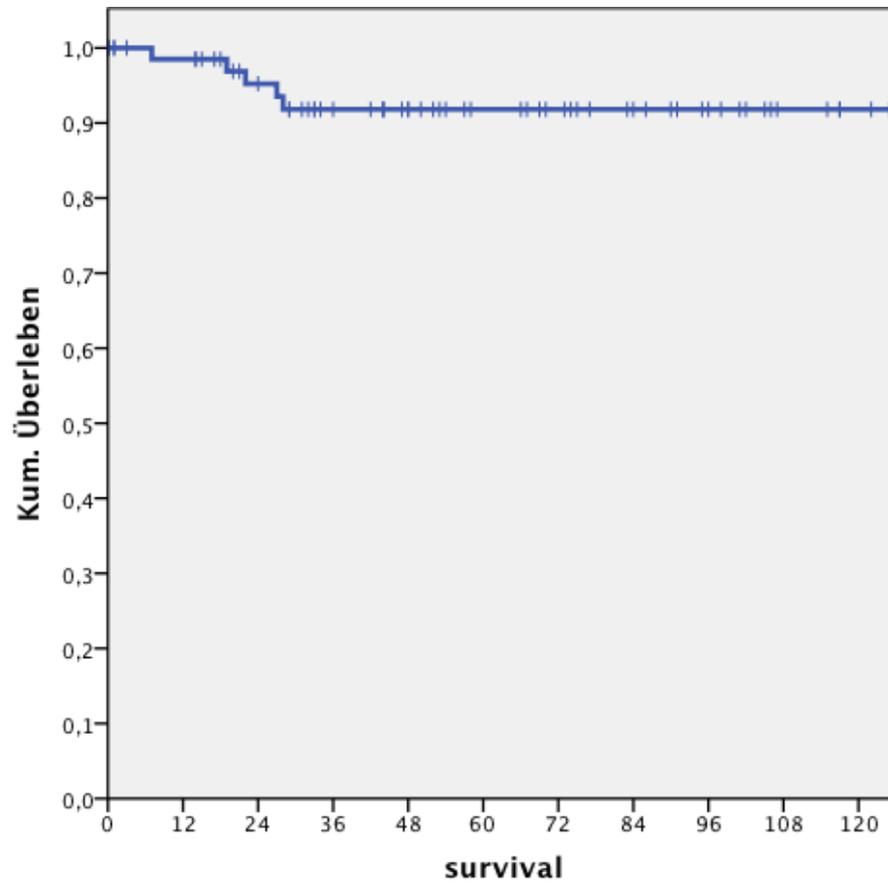
Abbildung 15: Ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit



### 3.14.2 Überlebensrate

Das Überleben wurde ebenfalls mithilfe einer Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das kumulative Überleben nach drei Jahren betrug  $0,918 \pm 0,035$  (62/67 Patientinnen; Abbildung 16).

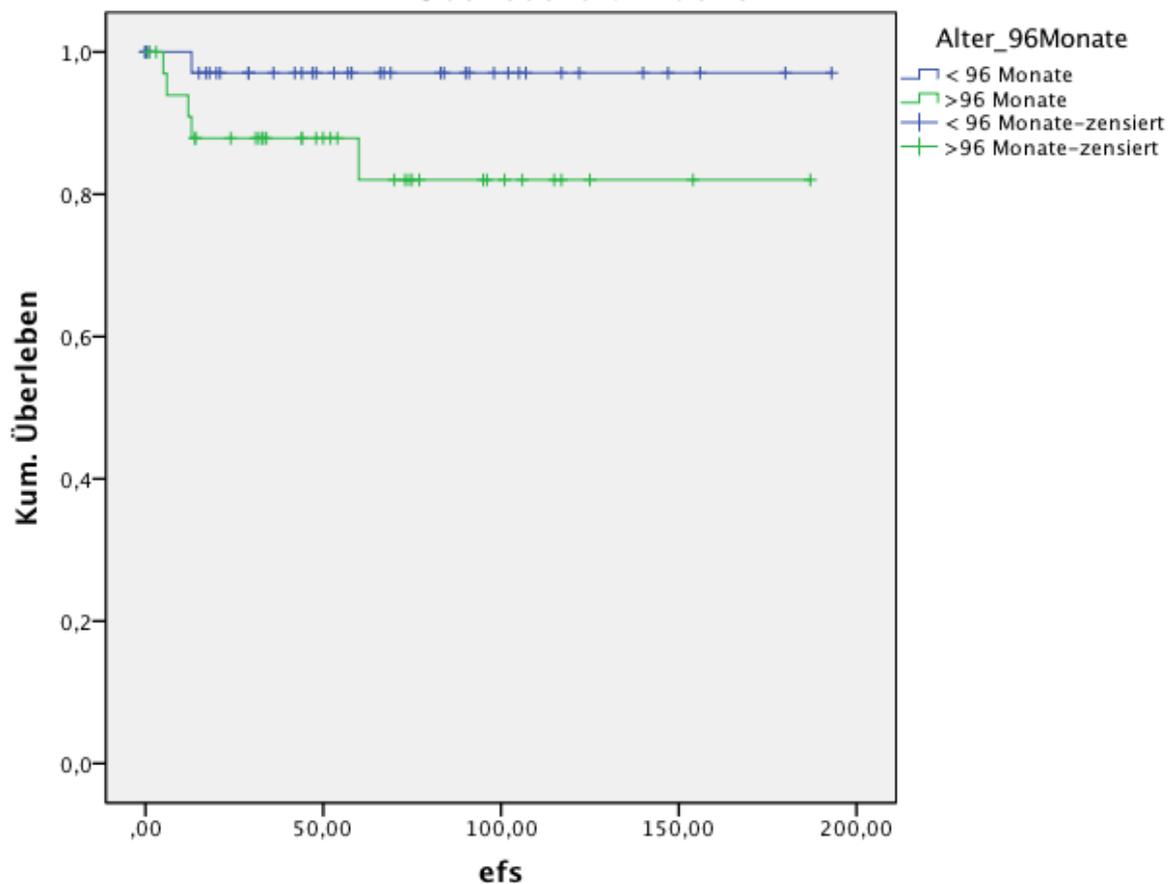
Abbildung 16: Überlebensrate



### 3.14.3 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Mithilfe eines Log-Rank-Testes wurde das ereignisfreie Überleben in Abhängigkeit vom Alter überprüft (Abbildung 17). In der Altersgruppe unter 96 Monaten verblieben 37 Patientinnen von 38 in einer kompletten Remission. In der Altersgruppe über 96 Monaten zeigten 31 Patientinnen von 35 eine anhaltende komplette Remission. Eine Patientin erlitt eine metachrone Zweiterkrankung im kontralateralen Ovar. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen in Bezug auf das ereignisfreie Überleben ( $p=0,077$ ).

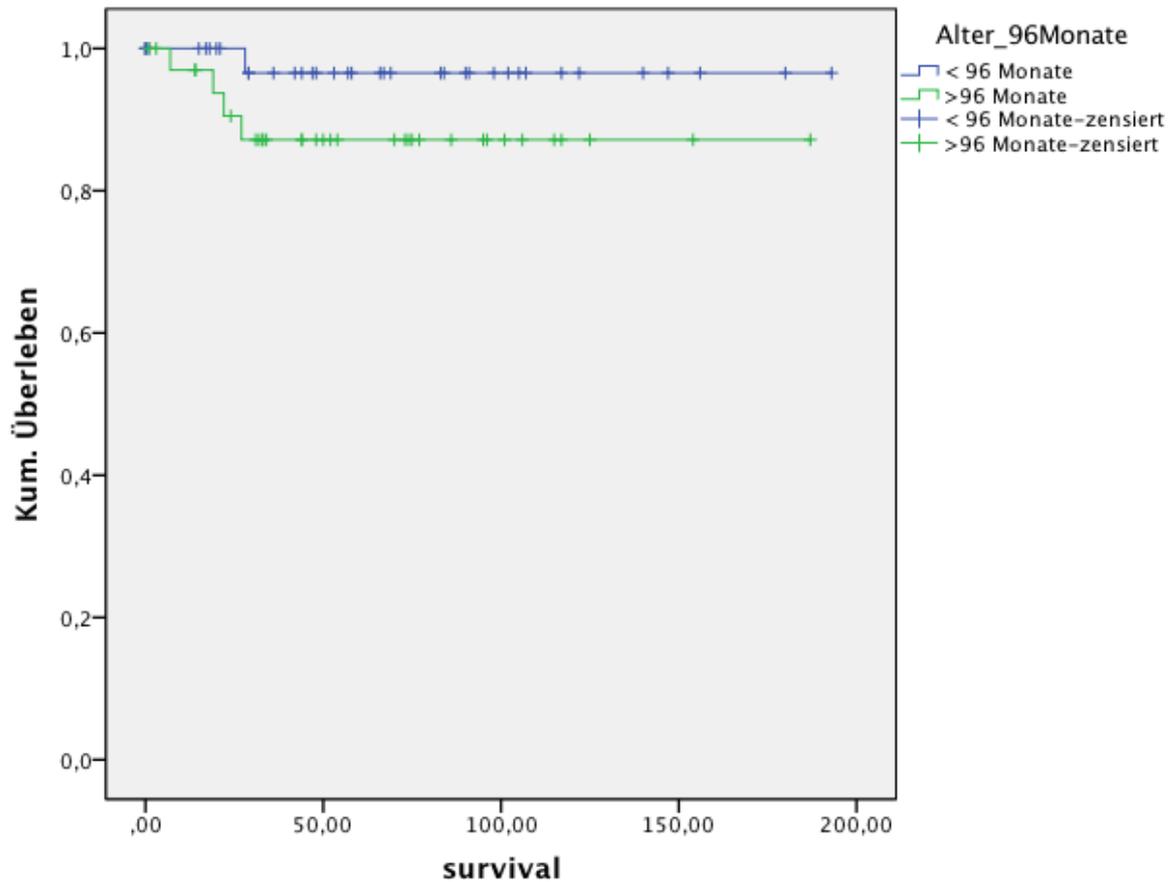
Abbildung 17: Überleben in Abhängigkeit vom Alter



### 3.14.4 Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Darüber hinaus wurde das Überleben in Bezug zum Alter überprüft (Abbildung 18). In der Altersgruppe unter 96 Monaten verstarb eine Patientin von insgesamt 38 Patientinnen. In der Altersgruppe über 96 Monaten verstarben vier von 35 Patientinnen. Hier zeigte der Log-Rank-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen ( $p=0,163$ ).

Abbildung 18: Überleben in Abhängigkeit vom Alter

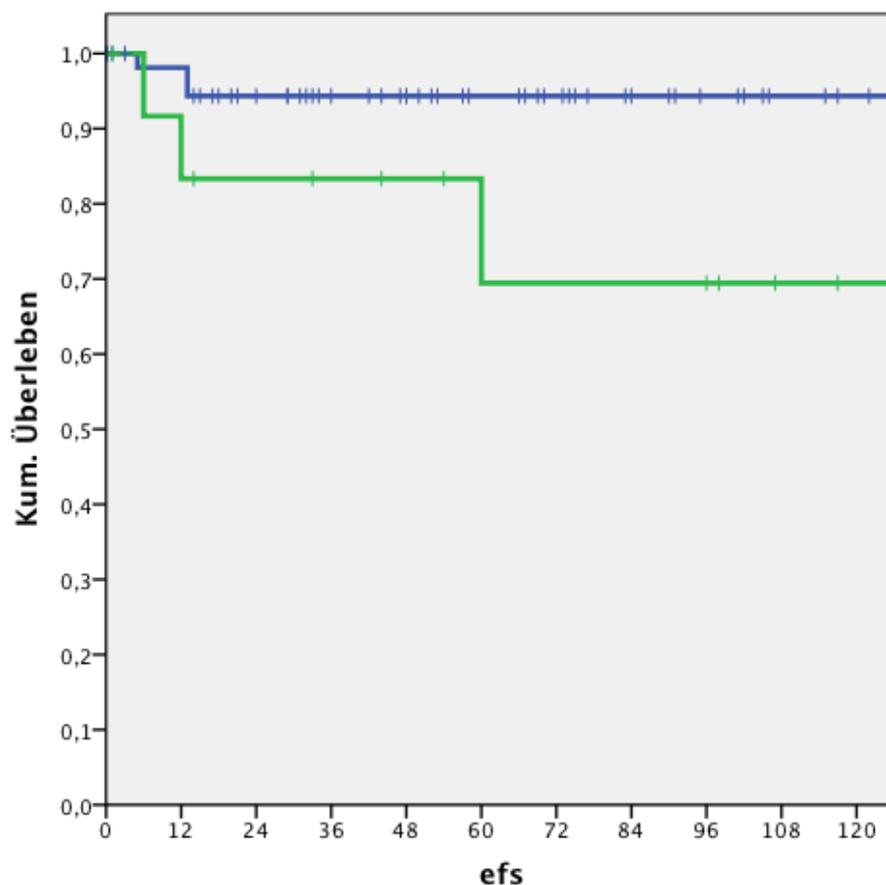


### 3.14.5 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit der Histologie

Das ereignisfreie Überleben wurde im Bezug zur Histologie bewertet. Hier zeigten sich drei Rezidive bei insgesamt 58 JGCT sowie zwei Rezidive sowie eine metachrone Zweiterkrankung bei insgesamt 11 SLCT (Abbildung 19). Zwei Patientinnen waren an einem Gynandroblastom erkrankt und rezidierten nicht.

Es wurde das ereignisfreie Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens eines JGCT bzw. eines SLCT bewertet. Hier wurde das vorliegende Gynandroblastom gemeinsam mit den SLCT bewertet. Fünf Jahre nach Diagnose lag das ereignisfreie Überleben der JGCT bei  $0,943 \pm 0,032$  (55/58) und bei  $0,694 \pm 0,155$  (10/13) für die SLCT und Gynandroblastome. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Tumorentitäten in Bezug auf das ereignisfreie Überleben war signifikant ( $p=0,037$ ).

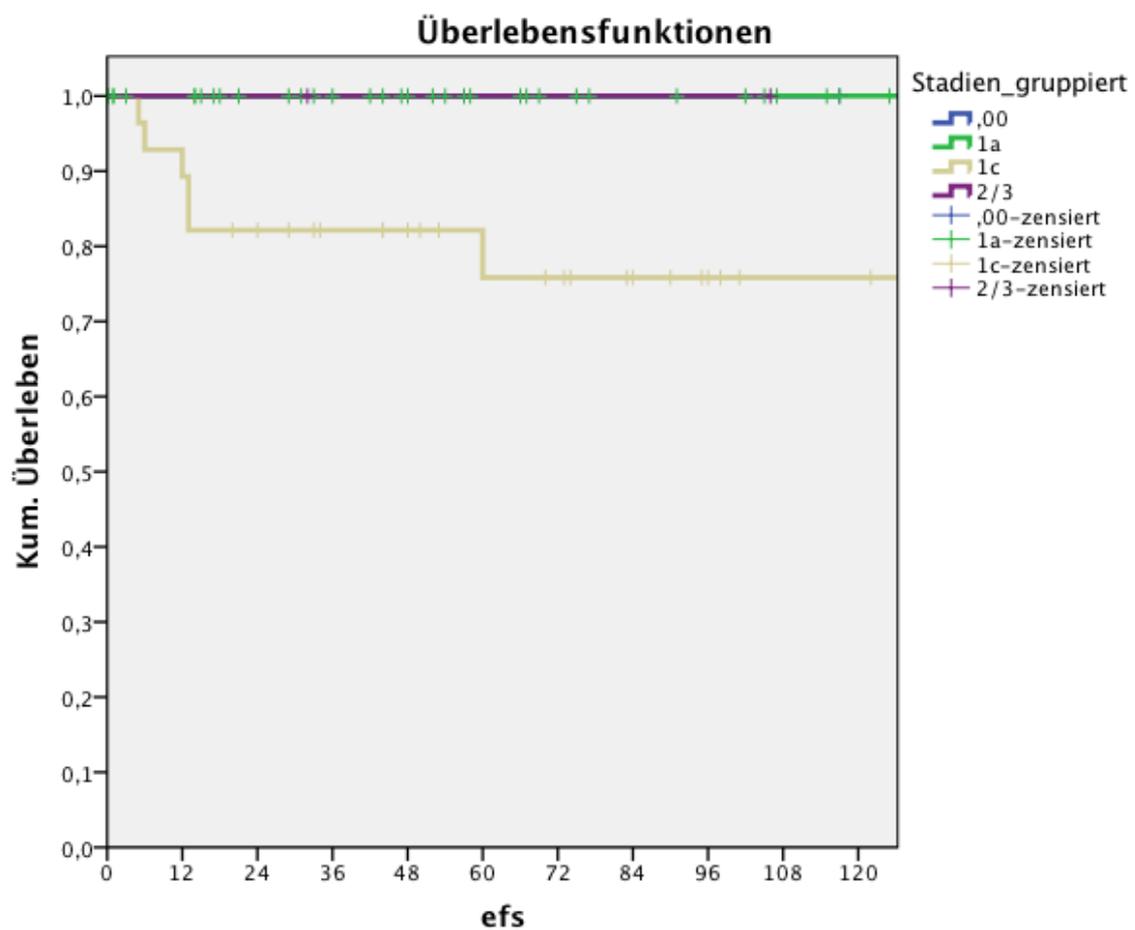
**Abbildung 19: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Histologie; die blaue Linie entspricht der juvenilen Granulosazelltumoren, die grüne den Sertoli-Leydig Zelltumoren und Gynandroblastomen.**



### 3.14.6 Ereignisfreies Überleben in Korrelation zum vorliegenden Tumorstadium

Mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve wurde das ereignisfreie Überleben im Hinblick auf die Tumorstadien dargestellt (Abbildung 20). Hier zeigte sich, dass nur Patientinnen, die im Stadium 1c diagnostiziert wurden, ein Rezidiv erlitten. Von 28 Patientinnen im Stadium 1c zeigten 22 eine komplette Remission. Nach fünf Jahren betrug das ereignisfreie Überleben  $0,758 \pm 0,090$ . Die Signifikanz zeigte sich im Log-Rank-Test ( $p=0,029$ ). Die drei Patientinnen im Stadium II und III blieben nach adjuvanter Chemotherapie in kompletter Remission.

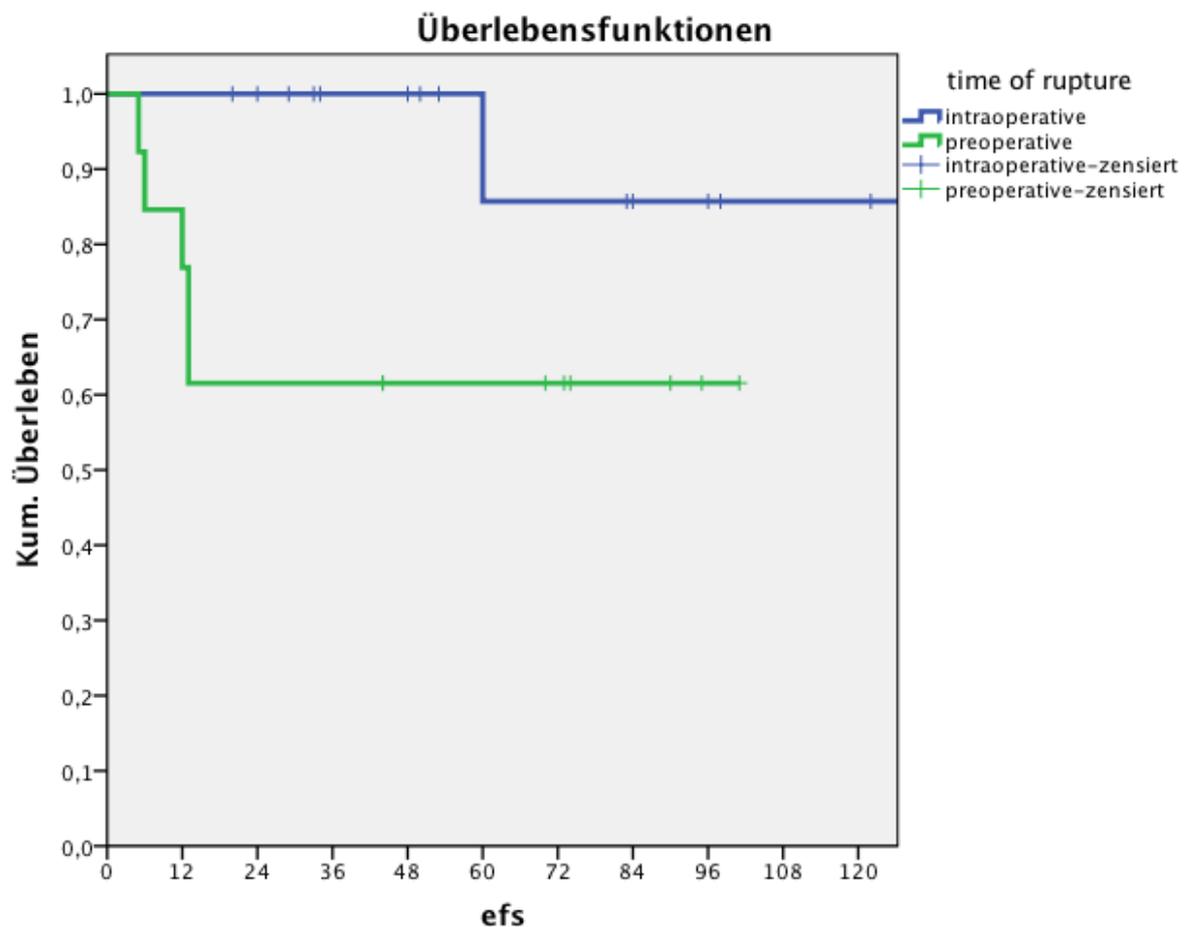
Abbildung 20: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Diagnose



### 3.14.7 Ereignisfreies Überleben in Bezug auf den Zeitpunkt einer Tumorruptur im Stadium Ic

Die prognostische Bedeutung des Zeitpunkts einer Tumorruptur wurde mittels Kaplan-Meier-Methode beurteilt. Dabei wurde die metachrone Zweiterkrankung bei einer Patientin mit Befall des kontralateralen Ovars als Ereignis berücksichtigt. Von 15 präoperativ rupturierten Tumoren, rezidierten fünf. Das Ergebnis zeigte sich im Log-Rank-Test signifikant ( $p= 0,046$ ). In der Gruppe der intraoperativ verletzten Tumoren entwickelte nur eine Patientin eine kontralaterale metachrone Zweiterkrankung; typische Rezidive, die in der Regel innerhalb von 2 Jahren nach Diagnose auftreten, wurden nicht beobachtet (Abbildung 21).

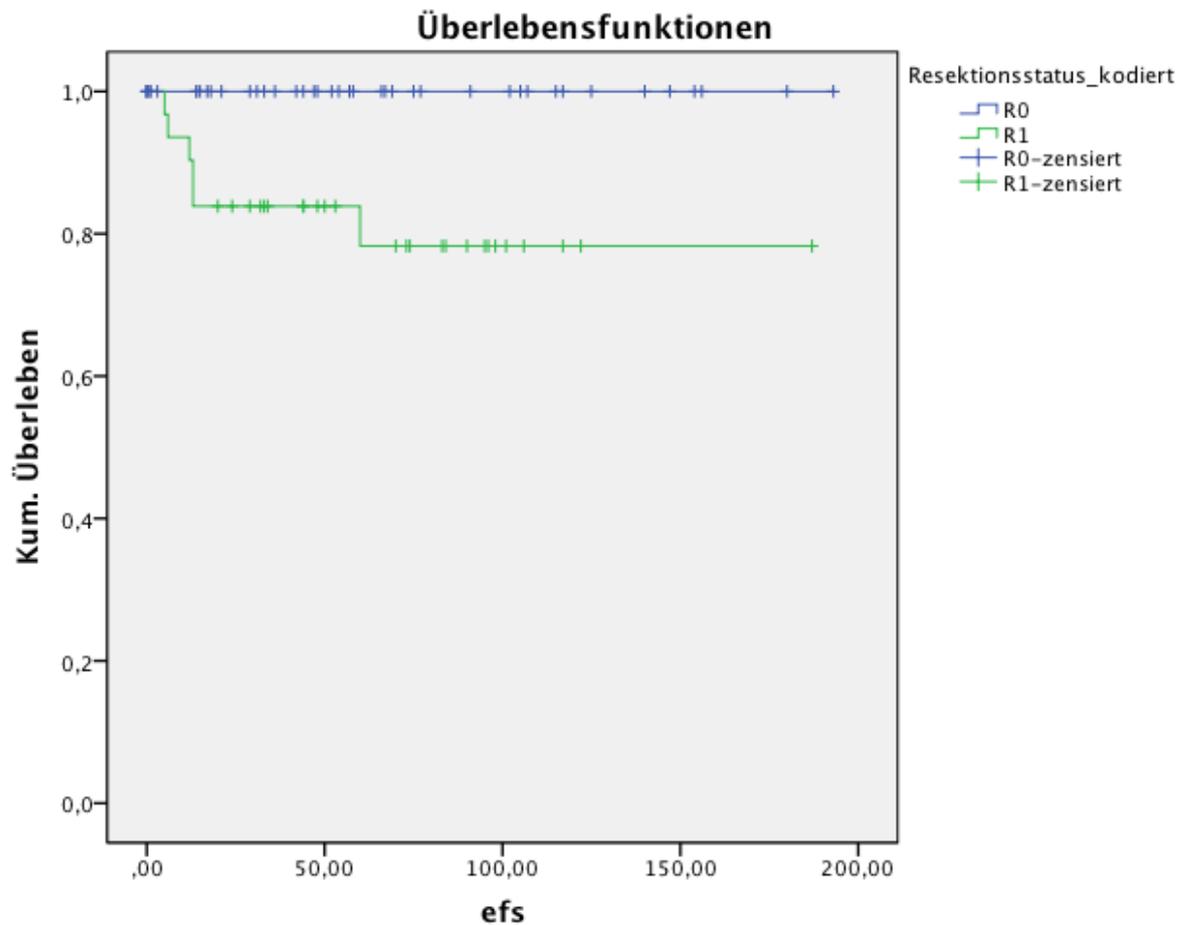
Abbildung 21: Ereignisfreies Überleben im Stadium Ic in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer Ruptur



### 3.14.8 Ereignisfreies Überleben in Bezug zum Resektionsstatus

Darüber hinaus wurde der Einfluss des Resektionsstatus auf das ereignisfreie Überleben untersucht. Unter 42 Patientinnen mit R0-Resektion wurden keine Rezidive beobachtet, während sechs von 31 Patientinnen mit R1-Resektion Rezidive entwickelt haben (Abbildung 22). Das Ergebnis erwies sich als knapp nicht signifikant ( $p=0,06$ ).

Abbildung 22: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus



### **3.14.9 Ereignisfreies Überleben in Bezug auf endokrinologische Symptomatik**

Insgesamt war das Vorliegen einer endokrinologischen Symptomatik nicht mit dem Krankheitsverlauf und der Prognose assoziiert ( $p=0,168$ ). Insbesondere korrelierten das Auftreten einer Pseudopubertas praecox, z.B. erkennbar an einer vorzeitigen Schambehaarung ( $p=0,142$ ), einer Gynäkomastie ( $p=0,065$ ) oder einer Vaginalblutung ( $p=0,574$ ) nicht mit der Prognose. Allerdings scheinen Zeichen der Virilisierung, die mit einem SLCT einhergehen, bei postpubertären Patientinnen auf eine ungünstige Prognose hinzudeuten. Allerdings war dieser Trend aufgrund der kleinen Untergruppengröße ebenfalls statistisch nicht signifikant ( $p=0,147$ ).

### **3.14.10 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von abdominellen Beschwerden**

Das Überleben wurde in Bezug auf das Vorliegen eines palpablen Bauchtumors mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Von 44 Patientinnen ohne palpablen Bauchtumor, entwickelten vier ein Rezidiv (40/44), wohingegen von 29 Patientinnen mit palpablem Bauchtumor zwei rezidierten (27/29). Es ergab sich somit kein signifikanter Unterschied ( $p=0,663$ ).

## 4 Diskussion

Keimstrang-Stromatumoren sind seltene Tumoren. In der internationalen Literatur finden sich nur vergleichsweise wenige Publikationen, die größere Fallserien zusammenfassen. Ebenso sind nur wenige Daten zu ihrer klinischen Manifestation bei Diagnose veröffentlicht. Repräsentative Studien, die den langfristigen Verlauf der Symptome und Befunde beschreiben, liegen ebenfalls nicht vor. Die hier eingereichte Arbeit befasst sich mit der Fragestellung, inwieweit endokrinologische Parameter als diagnostischer, möglicherweise auch als prognostischer Marker eingesetzt werden können. Darüber hinaus wird untersucht, wie sich die initiale endokrinologische Symptomatik nach erfolgreicher Behandlung dieser Tumoren entwickelt. Die hier vorgestellte Kohorte aus der MAKEI-Studie mit insgesamt 73 Patienten beschreibt die weltweit größte, prospektiv erfasste Gruppe der Keimstrang-Stromatumoren bei Kinder und Jugendlichen.

### 4.1 Epidemiologische Daten

Keimstrang-Stromatumoren machen etwa 8% aller Ovarialtumoren bei Kindern und Jugendlichen aus. 97% der JGCT werden in den ersten drei Lebensdekaden beschrieben (Scully et al. 1998; Young und Scully 1994). Young und Scully zeigten in einer Studie an 125 Patientinnen mit JGCT, dass etwa 44% in den ersten zehn Lebensjahren diagnostiziert werden, sowie 34,4% zwischen dem 11. und 20. Lebensjahr (Young et al. 1984). In der vorliegenden Studie wurden die Altersklassen nach dem Eintreten der Pubertät unterschieden. Entsprechend dem Alter, vor dem definitionsgemäß das Auftreten der Pubertät als vorzeitig gilt, wurde der Grenzwert bei 96 Monaten gelegt. In beiden Altersgruppen stellten die JGCT mit 89% bzw. 69% die größte Gruppe dar; allerdings waren bei den pubertären Patienten die Tumoren mit Sertoli-Leydig Histologie häufiger als vor der Pubertät.

In einer vergleichbaren Studie von Calaminus et al. über juvenile Granulosazelltumore betrug das mediane Alter der Patienten 7,6 Jahre (Calaminus et al. 1997). Das mediane Alter der klinisch-pathologischen Untersuchung von 72 Patientinnen aus dem Kieler Kindertumorregister betrug 9,2 Jahre (Schneider et al. 2003). In einer weiteren Studie nach Plantaz et al. an 40 Patienten betrug das mittlere Alter sechs Jahre (Plantaz et al. 1992). In dieser Studie betrug das mediane Alter der Patientinnen mit JGCT 87,5 Monate, das der SLCT 137 Monate.

SLCT machen insgesamt weniger als 0,5% aller Ovarialtumoren aus. In einer Studie nach Young und Scully, betrug das durchschnittliche Alter 25 Jahre (Scully et al. 1998; Young und Scully 1982; Young und Scully 1994). In einer Studie von Oliva et al. an 54 Patientinnen mit SLCT betrug das durchschnittliche Alter 30 Jahre (Oliva et al. 2005) und lag somit ebenfalls im jungen Erwachsenenalter. Die hier vorgelegte Studie fokussiert sich aufgrund der Patientenrekrutierung

innerhalb einer kinderonkologischen Studie auf Kinder und Jugendliche. Es zeigt sich aber eine zunehmende Erfassung von SLCT mit zunehmendem Alter der Patienten, so dass diese Daten die Daten der o.g. Arbeiten ergänzen. Zudem zeigt sich im Vergleich der histologischen Gruppen bei SLCT ein höheres Erkrankungsalter als bei JGCT. Erwachsene Patienten wurden allerdings in der hier vorgelegten Arbeit nicht mit erfasst.

## 4.2 Erstsymptomatik

In der hier vorgestellten Studie wurden abdominelle und endokrinologische Symptome unterschieden. Abdominelle Beschwerden können durch den Tumor und das Wachstum hervorgerufen werden. Im Vergleich der Altersgruppen manifestierten sich die Tumoren bei den präpubertären Patientinnen überwiegend mit einem palpablen Tumor oder Bauchschmerzen, während sich mehr als 2/3 der pubertären Patienten mit Bauchschmerzen vorstellten. Young und Scully beschreiben in der Literatur, dass JGCT nur in wenigen Ausnahmen getastet werden konnten (Young und Scully 1982). Dieser Beschreibung aus einem pathologischen Referenzzentrum widersprechen die hier beschriebenen Daten. Dieser Unterschied erklärt sich aus dem unterschiedlichen Design der Studien. Die Arbeit von Young und Scully greift auf ein pathologisches Register zurück ohne direkten Zugriff auf Patientendaten, wohingegen in der vorliegenden Studie Daten aus einer klinischen Studie analysiert werden. Andererseits könnte auch das jüngere Erkrankungsalter in unserer Studie relevant sein. So werden die meisten embryonalen Tumoren bei Kleinkindern als recht große, palpable Tumoren diagnostiziert.

Eine hormonelle Symptomatik zeigte sich am häufigsten in der Altersgruppe unter 96 Monaten. Insgesamt zeigten 27 von 38 Patientinnen in der Altersgruppe unter 96 Monaten anamnestisch eine hormonelle Symptomatik bei Diagnose. In einer Studie von Young et al an 125 JGCT Patientinnen zeigten 82% der unter Achtjährigen eine Pseudopubertät (Young et al. 1984). In der vorliegenden Arbeit ist diese Rate geringer. Am häufigsten waren eine Brustdrüsenanschwellung oder verfrühte Schambehaarung zu beobachten. 25 der insgesamt 27 Patientinnen mit hormoneller Symptomatik waren an einem JGCT erkrankt. In der Altersgruppe über 96 Monaten war eine sekundäre Amenorrhö das häufigste endokrinologische Symptom, wurde aber nur bei etwa 1/3 der Patientinnen beschrieben. In beiden Altersgruppen war eine Virilisierung mit 3% bzw. 6% selten. Insgesamt war der Anteil der Patientinnen mit eindeutiger hormoneller Symptomatik bei pubertären Patienten geringer als die Anzahl der Patientinnen in der Studie von Young et al. (Young et al. 1984).

In der Literatur werden bei Granulosazelltumoren prämenstruale Blutungen, Brustdrüsenanschwellungen, Entwicklung der sekundären Behaarung, Absonderung von vaginalem Fluor und eine Vergrößerung der Sexualorgane sowie eine Zunahme des Skelettwachstums beschrieben. Diese Symptome werden auch in der hier vorgelegten Studie beschrieben. Eine

Androgenisierung tritt nach Literaturdaten hingegen selten auf. Zudem werden Hirsutismus, sekundäre Amenorrhoe, tiefe Stimmlagen und Klitorishypertrophie beschrieben sowie lokale Beschwerden, Abdominalschmerzen und die Entwicklung eines akuten Abdomens benannt. Nahezu sechs Prozent aller Patienten entwickeln ein akutes Abdomen infolge einer Tumorruptur oder Ovarialtorsion (Scully et al. 1998).

Manifestiert sich ein JGCT nach der Pubertät zeigen sich gewöhnlich Abdominalschmerzen und Menstruationsstörungen (Calaminus et al. 1997; Castro et al. 2000; Norris und Tylor 1969; Bamberg et al. 1984; Bouffet et al. 1997; Breen und Maxson 1977; Scully et al. 1998; Schneider et al. 2003; Schneider et al. 2004; Schneider et al. 2005; Young et al. 1984).

Typisch für Sertoli-Leydigzelltumoren ist, dass die Virilisierung im Rahmen der Androgenproduktion durch den Tumor auftritt. Klinisch fallen Oligomenorrhö und Amenorrhö auf. Zudem kann es zur Atrophie der Brust kommen. Virilisierungserscheinungen zeigen sich auch im Rahmen von Akne, Hirsutismus, Vertiefung der Stimme, Haarausfall und Klitoriswachstum (Choong et al. 2002; Oliva et al. 2005; Scully et al. 1998; Pfeleiderer 1986). In der vorliegenden Studie zeigte eine Patientin mit SLCT in der Altersgruppe über 96 Monaten eine Virilisierung. In der Literatur wird in Übereinstimmung mit unseren Daten darauf hingewiesen, dass nahezu 50% der Patienten mit SLCT keine endokrine Manifestation zeigen (Scully et al. 1998).

SLCT repräsentieren histologisch Hodengewebe, wodurch sich die Androgenisierung in der Pubertät erklärt. JGCT repräsentieren hingegen histologisch das Ovarialgewebe, wodurch die Östrogenwirkung sowohl vor der Pubertät als auch während der Pubertät zu erklären ist. Somit wird das klinische Bild durch die Histologie bestimmt und ist biologisch erklärt. Gynandroblastome sind sehr selten und stellen histologische Mischformen dar. Sie können klinisch sowohl androgen und östrogen manifest werden. Wie die anderen SLCT werden auch sie meist im Stadium 1 diagnostiziert (Scully et al. 1998; Pfeleiderer 1986). In der vorliegenden Arbeit war jeweils eine Patientin in der Altersgruppe unter 96 Monaten und eine in der Altersgruppe über 96 Monaten an einem Gynandroblastom erkrankt.

### **4.3 Lokalisation und Ausdehnung**

In der Altersgruppe unter 96 Monaten lag der größte Tumordurchmesser im Durchschnitt bei 10 cm, in der Altersgruppe über 96 Monaten bei 13 cm. Diese Daten entsprechen somit den publizierten Daten aus der Literatur, denen zufolge die durchschnittliche Tumorgröße für JGCT 12,5 Zentimeter beträgt (Scully et al. 1998, Young et al. 1984, Schneider et al. 2003). Die Tumoren treten nach Literaturangaben in ca. drei Prozent der Fälle bilateral auf (Scully et al. 1998; Young und Scully 1982; Young et al. 1984). Dieses kann möglicherweise mit zugrunde liegenden genetischen Veränderungen erklärt werden. So wurde kürzlich die Assoziation von SLCT mit

Mutationen im DICER1 Gen beschrieben, so dass diese Tumoren zumindest bei einem Teil der Patientinnen in ein Tumor-Prädispositionssyndrom einzuordnen sind (Rio et al. 2011, Schultz et al 2011).

SLCT finden sich in etwa 95% der Fälle einseitig, in 3-5% der Fälle doppelseitig. Die Durchmesser variieren stark bei einem durchschnittlichen Durchmesser von etwa zehn Zentimetern (Young und Scully 1982; Oliva et al. 2005). In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Patientin in der Altersgruppe unter 96 Monaten mit einem bekannten SLCT und zwei Patientinnen in der Altersgruppe über 96 Monaten mit bekannten JGCT mit beidseitigem Befall. Zusätzlich fand sich eine metachrone Zweiterkrankung im kontralateralen Ovar.

#### **4.4 Tumorstadium und Histologie**

In einer Studie von Calaminus et al an juvenilen Granulosazelltumoren befanden sich 60% der Patientinnen im Stadium Ia, 24% im Stadium Ic, 12% im Stadium IIc und 3% im Stadium IIIc (Calaminus et al. 1997). Diese Studie umfasste die erste Kohorte von JGCT, die im Rahmen der MAKEI Studien analysiert worden sind. Im Vergleich dazu, zeigte die hier eingereichte Arbeit, die nun ein erweitertes Kollektiv überblickt, eine vergleichbare Stadienverteilung bei insgesamt während der Studienlaufzeit höherer Rekrutierungsrate.

In einer Studie von Oliva et al. wurde 54 Patientinnen mit bekanntem SLCT betrachtet. Zum Zeitpunkt der Diagnose zeigten davon 42 Patientinnen ein Stadium Ia, zwei Stadium Ic, eine Stadium II sowie drei Patientinnen Stadium III. Der Resektionsstatus dieser Patientinnen ist aus der Literatur nicht ersichtlich, jedoch wird beschrieben, dass von 27 der nachbeobachteten Patienten alle bis auf zwei kein Ereignis im Follow-up zeigten (Oliva et al. 2005).

#### **4.5 Resektionsstatus**

Die Resektionsanamnese ergab im Vergleich der beiden betrachteten Altersgruppen signifikante Unterschiede. Die Patienten unter 96 Monaten erhielten häufiger eine komplette Resektion als die Patienten in der Altersgruppe über 96 Monaten. Die Tumorgröße korrelierte hierbei nicht mit dem vorliegenden Resektionsstatus, so dass ein schlechteres Resektionsergebnis nicht durch das Tumorstadium oder -größe erklärbar scheint. Eine Korrelation zur Hormonsymptomatik bei Diagnose lag ebenfalls nicht vor. Jedoch zeigte sich, dass mehr Kinder ohne endokrinologische Symptomatik R1 reseziert wurden, als mit endokrinologischer Symptomatik. Diese Beobachtung könnte darauf hinweisen, dass eine endokrinologische Symptomatik zur Diagnose der Tumoren führt, bevor diese aufgrund ihres Wachstums zu lokalen Komplikationen wie z.B. einer Tumorruptur führen. Zudem ist in mehreren Fällen von ansonsten asymptomatischen Tumoren die Operation unter Annahme einer nicht onkologischen Diagnose (z.B. Ovarialzyste) erfolgt, so dass

hier keine komplette Resektion durchgeführt wurde. Die Tumordiagnose hat dann eine histologische Zufallsdiagnose ergeben. Hingegen kann das Symptom Bauchschmerzen durch die Kapselspannung bzw. eine drohende oder manifeste Tumorrupturn hervorgerufen werden.

## **4.6 Therapie**

In der Behandlung der JGCT wird die kurative Behandlung durch das einseitige Entfernen des betroffenen Ovars angestrebt (Scully et al. 1998; Young und Scully 1982; Schneider et al. 2002; Schneider et al. 2003; Harms und Kock 1997). Bei organbegrenzten Tumoren besteht keine Indikation zur Chemotherapie (Calaminus et al. 1997). Liegt ein Stadium Ic vor, im Rahmen eines malignen Aszites oder einer präoperativen Ruptur, bzw. ein höheres Stadium II-III, so wird eine cisplatinbasierte Chemotherapie (Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid) empfohlen. Das Ansprechen auf cisplatinhaltige Chemotherapie ist in mehreren Tumoren des Stadiums II und III beschrieben worden und wird auch von anderen Arbeitsgruppen mittlerweile berichtet (Schneider et al. 2002; Schneider et al., 2005; Calaminus et al., 1997, Ceccetto et al. 2011).

So werden in einer Untergruppenanalyse der MAKEI Studie sieben Patientinnen beschrieben, welche an einem JGCT erkrankt waren und ein FIGO-Stadium  $\geq$  II aufwiesen. Diese Patientinnen wurden einer cisplatinhaltigen Chemotherapie zugeführt, sowie eine Patientin mit einer Dosis von 40Gy abdominell bestrahlt (Schneider et al., 2002; Wessalowski et al. 1994). Im Rahmen dieser Studie haben alle Patientinnen nach cisplatinhaltiger Chemotherapie eine komplette Remission erreicht; fünf Patientinnen sind im Langzeit Follow-up tumorfrei geblieben (Schneider et al. 2002).

## **4.7 Klinisches Bild bei Diagnose und im Verlauf**

Bislang sind aus der Literatur keine Daten zu einer systematischen Nachsorge der klinischen Symptomatik nach Tumorexstirpation bekannt. Auch ist unbekannt, ob es präpubertären Patientinnen möglich ist, später eine normale Pubertät zu entwickeln. Diese Fragestellung ist daher an der hier vorliegenden Studie explizit bearbeitet worden. Dabei ist einschränkend zu sagen, dass die hier vorgelegte Studie zwar über prospektiv im Rahmen der MAKEI Studie erfasste Patienten berichtet, dass die Daten zur klinischen Symptomatik zu Diagnose und im Verlauf retrospektiv abgefragt worden sind. Hierdurch erklären sich Dokumentationslücken, insbesondere im langfristigen Verlauf. Es ist darüber hinaus auch denkbar, dass die klinischen Daten insgesamt nur unvollständig erfasst worden sind, da bei der Behandlung nicht explizit danach gefragt worden ist. Jedoch sind insbesondere die endokrinologischen Symptome wie z.B. eine Amenorrhö oder Zeichen einer Pseudopubertas praecox klinisch so relevant, dass anzunehmen ist, dass diese zu einem sehr hohen Prozentsatz dokumentiert worden sind.

### **4.7.1 Körperlänge und Körpergewicht**

Insgesamt zeichneten sich die Patientinnen durch ein Wachstum und Gewicht im oberen Perzentilenbereich auf. Allerdings lagen nur ca. 10% der präpubertären Patientinnen und nur 5% der pubertären Patientinnen oberhalb der 97. Perzentile. Deutlich häufiger fand sich jedoch ein perzentilenabweichendes Übergewicht bzw. ein Gewicht im oberen normalen Perzentilenbereich. Zu erklären ist diese Wachstumsbeschleunigung am ehesten durch die endokrinologische Wirkung der im Tumor produzierten Geschlechtshormone, insbesondere wenn es zur manifesten Ausprägung einer Pseudopubertas kommt. Diese geht oft auch mit einer Akzeleration des Knochenwachstums einher. Es ist außerdem zu diskutieren, ob ein aberranter Großwuchs beziehungsweise ein Übergewicht verkannt wurde, da dieser häufiger objektiv gemessen als subjektiv erfasst wurde. Für einen tumorassoziierten endokrinologischen Effekt sprechen auch die Erfahrungen aus der Langzeitbeobachtung. So zeigten alle Patientinnen einen normalen Perzentilenverlauf mit zunehmender Normalisierung der Perzentilenverteilung. Erfreulicher Weise zeigte keine Patientin im Follow-up eine auffällige Mikrosomie, wie sie bei vorzeitigem Verschluss der Wachstumsfugen auftreten kann.

### **4.7.2 Pubertätsentwicklung**

#### **4.7.2.1 Brustentwicklung**

Insgesamt zeigten zehn der präpubertären Patientinnen und eine pubertäre Patientin eine akzelerierte Brustentwicklung. Wie sich im Verlauf zeigte, verblieb nur eine präpubertäre Patientin im Tanner-Stadium II. Diese Patientin zeigte einen vollständig resezierten JGCT mit unauffälligem Follow-up. Die Patientin der Altersgruppe über 96 Monate bildete ihr akzeleriertes Brustwachstum zurück. Insgesamt zeigte keine Patientin eine auffällige Brustentwicklung und auch nach Eintreten der Pubertät zeichnete sich eine normale Entwicklung ab, so dass keine Persistenz im Rahmen einer Pseudopubertas praecox zu erwarten ist.

#### **4.7.2.2 Pubesbehaarung**

Insgesamt zeigte nur eine Patientin eine auffällige Schambehaarung, die sich postoperativ zurückbildete. Da nur zwei Patientinnen in der Altersgruppe unter 96 Monaten bis in die Pubertät hinein beobachtet wurden, ist eine generelle Aussage über eine Pubertätsentwicklung nicht möglich. Diese zwei Patientinnen zeigen jedoch im Alter von zehn und 14 Jahren eine altersentsprechende einsetzende Pubertät.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass sich endokrinologische Symptome in der Regel zurückbilden und eine normale Pubertätsentwicklung möglich ist.

## **4.8 Tumormarker und Hormonparameter:**

### **4.8.1 Alpha-1-Fetoprotein und CA 125**

AFP kann bei initialer Erhöhung als Verlaufsparemeter genutzt werden. In der Literatur ist bekannt, dass SLCT, die heterologe Elemente oder ein retiformes Wachstumsmuster zeigen, AFP produzieren können (Schneider et al. 2005). Differentialdiagnostisch findet sich eine AFP-Erhöhung auch bei Dottersacktumoren, was eine Abgrenzung zu diesen problematischer macht (Scully et al. 1998; Young et al. 1984).

CA 125 wird durch Ovarialtumoren epithelialen Ursprunges sezerniert (Jacobs und Bast 1989). Es wird zur Diagnostik, sowie zur Therapie- und Verlaufskontrolle von Ovarialcarcinomen eingesetzt (Thomas 1998). In der vorliegenden Studie normalisierte sich das CA 125 bei allen Patientinnen bis sechs Monate nach Diagnose, so dass CA 125 zur Statuskontrolle der einzelnen Patienten genutzt werden kann. Hierbei ist zu bemerken, dass alle Patientinnen mit erhöhtem CA 125 an einem JGCT erkrankt waren. Dies sollte in folgenden Studien berücksichtigt werden.

### **4.8.2 Hormonparameter**

Die Rate von der Patientinnen mit initial erhöhtem Östradiol liegt im Rahmen anderer vergleichbarer Studien. So wurde in einer Studie von Calaminus et al an 33 Patientinnen mit JGCT ein erhöhtes Östradiol zum Zeitpunkt der Diagnose bei sieben von 14 Patientinnen festgestellt. Diese Werte normalisierten sich ebenfalls im postoperativen Verlauf (Calaminus et al. 1997). Schumer et al. beschreiben, dass bei nahezu 30% aller Patienten mit Granulosazelltumor ein Ausbleiben der Östradiolsekretion beobachtet wird (Schumer und Cannistra, 2003). Diese Studie bezieht sich allerdings nur auf adulte Granulosazelltumoren. Östradiol wurde in der vorliegenden Studie von über 50% der Patientinnen (17/21) produziert, so dass Östradiol somit einen möglichen Verlaufsparemeter beziehungsweise Tumormarker darstellt.

In der Literatur wird beschrieben, dass  $\beta$ -HCG zur Diagnostik und Kontrolle von Keimzelltumoren eingesetzt wird. Zur Abgrenzung von epithelialen Tumoren sowie Keimzelltumoren sollten AFP sowie  $\beta$ -HCG präoperativ bestimmt werden (Schneider et al. 2004; Schneider et al. 2005; Young et al. 1984). Die hier vorgelegte Studie zeigt nun, dass  $\beta$ -HCG Produktion bei SLCT nicht zu erwarten ist.

Es ist in der Literatur bekannt, dass Pharmaka, wie Östrogene eine stimulierende Wirkung auf die Prolaktin-Sekretion haben können (Thomas, 1998). Es ist nicht bekannt, ob die Patientinnen gegebenenfalls Medikation erhalten haben. Des Weiteren kann Prolaktin physiologisch durch Stress, wie etwa durch Operationen erhöht werden (Thomas, 1998). Eine Prolaktinerhöhung kann

somit aufgrund der Datenlage nicht zur Verlaufsbeurteilung der Keimstrang-Stromatumoren herangezogen werden.

FSH und LH werden als Gonadotropine aus dem Hypophysenvorderlappen unter dem Einfluss von GnRH aus dem Hypothalamus sezerniert. Ihre Ausschüttung wechselt zyklusabhängig. In der Kindheit fehlt die Stimulation der Hypophyse durch den Hypothalamus. Erst in der Pubertät kommt es zu einer GnRH-Sekretion, einer Stimulation der Hypophyse und damit zu einer Sekretion von LH und FSH (Thomas, 1998). Da bei pubertären Patientinnen die LH- und FSH-Sekretion zyklusabhängig ist, wurden nur Daten präpubertärer Patientinnen bewertet.

FSH und LH zeigten sich bei einer präpubertären Patientin mit bekanntem Ullrich-Turner-Syndrom erhöht. Hier ist eine primäre Ovarialinsuffizienz als Ursache der erhöhten Parameter möglich. Bei einer weiteren Patientin zeigten sich sieben Jahre nach Diagnose erhöhte FSH-Werte. Hier ist eine Erhöhung im Rahmen des Menstruationszyklus möglich.

Ansonsten scheint die Beurteilung der Gonadotropine im Rahmen der Tumordiagnostik der ovariellen Keimstrang-Stromatumoren keine Relevanz im Sinne eines Tumormarkers zu haben. Allerdings ist ihre Bestimmung im Rahmen der endokrinologischen Differentialdiagnostik der Pubertas praecox unerlässlich. Darüber hinaus können sie Hinweise auf eine sekundäre Ovarialinsuffizienz in der Nachsorgeperiode liefern.

## **4.9 Zweiterkrankungen**

In der vorliegenden Studie war eine Patientin an einem bekannten Morbus Ollier erkrankt. Aus der Literatur ist bekannt, dass JGCT in Verbindung mit der multiplen Enchondromatose (Morbus Ollier) auftreten (Schneider et al. 2004; Schneider et al. 2005; Young et al. 1984). Zudem wurden in der Anamnese Schilddrüsenerkrankungen benannt. Eine Patientin entwickelte im Verlauf eine multinoduläre Schilddrüsenerkrankung. Aus der Literatur ist bekannt, dass DICER1- Mutationen mit multinodulärer Struma und SLCT assoziiert sein können (Rio et al. 2011).

Die hier beschriebene Assoziation mit einer Zweiterkrankung erfordert eine kontinuierliche und langfristige Nachsorge und Betreuung der Patientinnen.

## **4.10 Prognose**

In der Literatur wurde publiziert, dass Patientinnen, die bei Diagnose jünger als zehn Jahre waren, eine gute Prognose haben (Plantaz et al. 1992). Plantaz et al beschrieben dies an 40 Patientinnen (Plantaz et al. 1992). Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass in Frankreich eine andere Stadieneinteilung angewendet wird (FIGO vs. Wollner-Klassifikation). So wurden Patientinnen nach Tumorruptur oder Vorliegen eines positiven Aszites Stadium III zugeordnet und überlebten.

Nach FIGO hätte man diese Patientinnen Stadium Ic zugewiesen (Schneider et al. 2005). In der vorliegenden Studie verblieben in der Altersgruppe unter 96 Monaten 37 Patientinnen von 38 in komplette Remission. In der Altersgruppe über 96 Monaten zeigten 31 Patientinnen von 35 eine anhaltende komplette Remission. Eine Patientin erlitt eine metachrone Zweiterkrankung im kontralateralen Ovar. Insgesamt verblieben somit 97% der präpubertären und 89% der pubertären Patientinnen in einer kompletten Remission. Bei der insgesamt günstigen Prognose zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen in Bezug auf das ereignisfreie oder das Gesamt-Überleben der Patientinnen.

Bezüglich der Histologie stellten sich die SLCT im Vergleich mit den JGCT prognostisch ungünstiger dar. Es rezidierten drei Patientinnen mit JGCT, sowie zwei Patientinnen mit SLCT bei einer insgesamt kleineren Gesamtgruppe und eine metachrone Zweiterkrankung. Patienten mit JGCT haben daher ein signifikant besseres Outcome, als Patienten mit SLCT. Hierbei ist festzustellen, dass es keine größeren Studien gibt, die diese beiden histologischen Entitäten vergleichend gegenüberstellen können. Aber auch im Vergleich der klinisch-pathologischen Registerdaten aus den USA ergibt sich der Anschein, dass bei SLCT häufiger aggressive Tumoren mit ungünstiger Prognose beobachtet werden als bei JGCT (Young und Scully 1984).

Insgesamt werden Keimstrang-Stromatumoren in ihrer Prognose als günstig eingestuft (Young und Scully 1982; Schneider et al. 2003; Schneider et al. 2004; Schneider et al. 2005; Calaminus et al. 1997; Young et al. 1984; Plantaz et al. 1992). In der vorliegenden Studie stimmen die Ergebnisse mit denen anderer Studien überein (Calaminus et al. 1997). In der vorliegenden Studie wurde das kumulative Überleben nach drei Jahren  $0,918 \pm 0,035$  (62/67 Patientinnen) berechnet. Die meisten Tumoren werden in einem niedrigen Tumorstadium diagnostiziert. Auch große Tumoren werden zumeist im Stadium I diagnostiziert. Die Tumoren wachsen zumeist organbegrenzt und können laut Literatur zumeist komplett reseziert werden (Schneider et al. 2004).

Wie in der Literatur bereits beschrieben wurde, haben Patienten mit höheren FIGO-Stadien II-IV ein schlechteres Outcome (Calaminus et al. 1997; Oliva et al. 2005). Die vorliegende Studie zeigte, dass nur Patientinnen, die im Stadium Ic oder höher diagnostiziert wurden, rezidierten. Alle fünf Patientinnen verstarben im Verlauf. Daher soll der Resektionsstatus insofern berücksichtigt werden, als dass unvollständig resezierte Tumoren in ein höheres Stadium eingeordnet werden sollen (Schneider et al. 2004; Young et al. 1984). Die Prognose eines Rezidivs ist nahezu infaust. Nur die Patientin mit metachroner Zweiterkrankung überlebte. Daher ist die richtige Therapiestratifizierung während der Primärtherapie für die langfristige Prognose entscheidend. Hierbei findet bei juvenilen Granulosazelltumoren der Zeitpunkt der Tumorrupturn Berückichtigung, da offensichtlich eine intraoperative Tumorrupturn das Rezidivrisiko nicht erhöht. Dieses stellt sich bei SLCT anders dar, bei denen auch nach nur akzidentieller intraoperativer Ruptur Rezidive

beobachtet worden sind. Somit müssen bei der Therapiestratifizierung Histologie, Stadium und Operationsbericht berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Studie verstarb eine der Patientinnen mit JGCT, Ic/ R1, nachdem sie aufgrund eines Fernrezidivs in Leber und Omentum eine Hyperthermie erhalten hatte und nach einer kompletten Remission ein erneutes Rezidiv in der Leber entwickelte. Eine weitere Patientin verstarb nach einem Rezidiv mit multiplen Leber- und Milzmetastasen. In der Literatur werden hämatogene Metastasierungen als prognostisch ungünstiges Zeichen bewertet (Schneider et al. 2004). Sollten Rezidive bei Patientinnen mit juvenilem Granulozelltumor auftreten, so finden sich diese zumeist in den ersten zwei bis drei postoperativen Jahren (Scully et al. 1998). In der vorliegenden Studie traten Rezidive zwischen fünf und 13 Monaten nach der Primärdiagnose auf. Dieses unterscheidet die juvenilen somit von den adulten Granulosazelltumoren, bei denen Rezidive mitunter noch nach Jahren und Jahrzehnten auftreten können (Scully et al. 1998). Diese Beobachtung unterstreicht auch die jeweils eigene Biologie dieser beiden histogenetisch verwandten Entitäten. Eine engmaschige Tumornachsorge sollte daher vor allem in den ersten Jahren regelmäßig durchgeführt werden.

In 80% der Fälle werden Sertoli-Leydigzelltumoren in Stadium Ia diagnostiziert. Eine Ruptur wurde von Scully und Young in 12% der Fälle beschrieben. Aszites fand sich in vier Prozent der Fälle (Scully et al. 1998). Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung oder schlecht differenziertem SLCT haben laut Literatur eine schlechte Prognose (Schneider et al. 2003).

Nach Young und Scully ist die Prognose der SLCT abhängig vom Stadium- und Differenzierungsgrad. Die Mehrheit der malignen Fälle zeigte sich unter den wenig differenzierten Tumoren und denen mit heterologen Elementen. Das Auftreten von unreifem Skelettmuskelgewebe und Knorpel soll die Prognose ebenfalls verschlechtern. (Young und Scully 1982).

Rezidive treten laut Literatur typischerweise früh auf und lassen sich in Becken und Abdomen diagnostizieren. Hämatogene Metastasen sind äußerst selten und können sich in sich in Lunge, Leber, Haut und supraklavikulären Lymphknoten finden. Das Rezidiv ist häufig weniger differenziert als der Primärtumor und prognostisch sehr ungünstig (Scully et al. 1998). In der vorliegenden Studie verstarben alle Patientinnen an ihrem Rezidiv.

In der hier vorliegenden Studie sind die Fallzahlen allerdings zu gering, um eine Beurteilung des prognostischen Wertes der histologischen Differenzierung zu erstellen. Allerdings zeigten alle rezidivierenden SLCTs bereits bei der Diagnosestellung einzelne oder mehrere als ungünstig zu beurteilende Parameter wie z.B. Tumorruptur, geringe Differenzierung oder den s.g. retiformen Subtyp.

Nahezu bei 10% der Patientinnen mit Granulosazelltumoren findet sich eine Tumorruptur (Young und Scully 1982). Kommt es bei den Patientinnen zu einer prä- oder intraoperativen Tumorruptur, werden diese entsprechend der FIGO-Klassifikation als Stadium Ic eingestuft. Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Patientinnen kein erhöhtes Rezidivrisiko tragen, wenn es ausschließlich zu einer intraoperativen Tumoreröffnung kommt. Im Vergleich dazu wird postuliert, dass Patientinnen mit präoperativ rupturiertem Tumor oder Nachweis von malignem Aszites ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko haben (Schneider et al. 2004, Schneider et al. 2005).

In der retrospektiven Studie von Plantaz et al an 40 Patientinnen wurde das Vorliegen einer Pseudopubertas praecox als Marker für einen guten prognostischen Verlauf benannt (Plantaz et al. 1992). In der vorliegenden Studie war das Vorliegen einer Pubesbehaarung, einer Gynäkomastie, einer Vaginalblutung als auch einer Virilisierung nicht mit signifikanten Unterschieden im Hinblick auf das ereignisfreie Überleben assoziiert. Diesbezüglich ist aber zu beachten, dass diejenigen Patientinnen, die eine Gynäkomastie oder Schambehaarung vorwiesen, alle im Verlauf rezidivfrei blieben. Insgesamt zeigten drei Patientinnen eine Virilisierung zum Diagnosezeitpunkt auf. Sie wurden alle inkomplett reseziert.

Das ereignisfreie Überleben in Bezug war nicht assoziiert mit dem Vorliegen eines palpablen Bauchtumors. Als mögliche Begründung liegt die Vermutung nahe, dass die Tumoren bis zu einer erheblichen Größe wachsen können, ohne dass abdominelle Beschwerden in den Vordergrund treten oder eine Metastasierung eintritt. Lokale Symptome können Ausdruck lokaler Komplikationen durch den Tumor sein. Größe und lokale Symptomatik korrelieren aber nicht mit höheren Stadium und schlechterer Prognose.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich klinische Parameter wie z.B. das Alter oder das klinische Bild nicht als prognostisch relevant erweisen. Prognostisch sind weiterhin die klassischen Parameter wie Histologie und Tumorstadium entscheidend. Dabei ist insbesondere im Stadium Ic eine sehr differenzierte Betrachtung erforderlich, um die richtige Therapiestratifizierung für die Primärtherapie zu treffen. Für eine günstige Prognose sprechen ein juveniler Granulosazelltumor mit Pseudopubertas praecox bei präpuberträren Patienten, eine intraoperative Ruptur und ein guter Differenzierungsgrad mit geringer mitotischer Aktivität. Hingegen sind im Stadium Ic Sertoli-Leydig Zelltumoren, eine präoperative Ruptur oder ein geringer Differenzierungsgrad mit hoher mitotischer Aktivität eher mit einem aggressiven Verhalten assoziiert (Young und Scully 1982, Schneider et al. 2003, Schneider et al. 2004, Schneider et al 2005, Calaminus et al. 1997; Oliva et al. 2005; Young et al. 1984; Scully et al. 1998).

## 5 Schlussfolgerung

Keimstrang-Stromatumoren sind seltene Tumoren der Gonaden. In der vorliegenden Arbeit stellen die JGCT die größte Gruppe dar, wobei sich im Laufe der Registrierungsperiode der MAKEI Studien jedoch eine zunehmende Erfassung der SLCT in der Pubertät zeigt. Es finden sich bei Erstdiagnose sowohl abdominelle als auch hormonell bedingte Beschwerdebilder, letztere insbesondere bei präpubertären Patientinnen. Da mehr Kinder ohne endokrinologische Symptomatik R1 reseziert werden, ist anzunehmen, dass eine endokrinologische Symptomatik zur Diagnose der Tumorerkrankung führt, bevor es etwa durch Tumorwachstum zu lokalen Komplikationen kommt oder eine Metastasierung eintritt.

Bisher sind aus der Literatur keine Daten der klinischen Symptomatik nach Tumorexstirpation bekannt. In der vorliegenden Studie zeigt keine Patientin im Verlauf eine auffallende langfristige Wachstumsstörung. Die endokrinologische Symptomatik bildet sich in der Regel zurück, und eine normale Pubertätsentwicklung ist zu beobachten.

Die Prognose der Keimstrang-Stromatumoren ist nach kurativer Behandlung durch einseitige Exstirpation des Ovars günstig. Prä- oder intraoperative Tumorrupturen werden entsprechend der FIGO-Klassifikation als Stadium Ic eingestuft. In fortgeschrittenen Stadien erfolgt die stadienadaptierte Behandlung mit cisplatinbasierter Chemotherapie. Patientinnen mit JGCT haben hierbei ein signifikant besseres Outcome als Patientinnen mit SLCT. Nur Patientinnen im Stadium Ic rezidierten in der vorliegenden Studie. Rezidive treten in der vorliegenden Studie zwischen fünf und 13 Monaten nach Diagnose auf, so dass eine engmaschige Tumornachsorge insbesondere in den ersten Jahren kontinuierlich und engmaschig durchgeführt werden sollte, zumal die ungünstige Prognose in der Rezidivsituation nahelegt, dass eine frühzeitige Entdeckung des Rezidiv angestrebt werden muss, um bessere therapeutische Optionen zu haben. Da Keimstrang-Stromatumoren mit Zweiterkrankungen assoziiert sein können, ist zudem eine langfristige Nachsorge zu empfehlen.

## 6 Literatur und Quellenverzeichnis

- 1) Bamberg M., Callies R., Donhuijsen und Alberti W.: Klinik und Therapie der Granulosazell-Tumoren. DMW, 1984; 109(19): 755-760
- 2) Bouffet E, Basset T, Chetail N, Dijoud F, Mollard P, Brunat-Mentigny M, David M.: Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in infants: a clinicopathologic study of three cases and review of the literature. J Pediatr Surg., 1997 May;32(5):762-5.
- 3) Breen JL, Maxson WS.: Ovarian tumors in children and adolescents. Clin Obstet Gynecol. 1977 Sep;20(3):607-23.
- 4) Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Göbel U.: Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. Gynecol Oncol. 1997 Jun;65(3):447-52.
- 5) Castro CY, Malpica A, Hearne RH, Silva EG.: Androgenic adult granulosa cell tumor in a 13-year-old prepubertal patient: a case report and review of the literature. Int J Gynecol Pathol. 2000 Jul;19(3):266-71.
- 6) Cecchetto G, Ferrari A, Bernini G, Alaggio R, Collini P, Virgone C, Terenziani M, Dall'igna P, Cozza R, Conte M, Bisogno G.: Sex cord stromal tumors of the ovary in children: a clinicopathological report from the Italian TREP project.. Pediatr Blood Cancer. 2011 Jul 1;56(7):1062-7.
- 7) Choong CS, Fuller PJ, Chu S, Jeske Y, Bowling F, Brown R, Borzi P, Balazs ND, Suppiah R, Cotterill AM, Payton D, Robertson DM, Burger HG.: Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary, a rare cause of precocious puberty in a 12-month-old infant. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jan;87(1):49-56.
- 8) Göbel U, Calaminus G, Teske C, Bamberg M, Bökkerink JP, Haas RJ, Holschneider AM, Janka-Schaub G, Jürgens H, Mittler U, et al.: [BEP/VIP in children and adolescents with malignant non-testicular germ cell tumors. A comparison of the results of treatment of therapy studies MAKEI 83/86 and 89P/89]. Klin Padiatr. 1993 Jul-Aug;205(4):231-40.
- 9) Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D.: Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. Ann Oncol. 2000 Mar;11(3):263-71.
- 10) Harms D, Kock LR.: Testicular juvenile granulosa cell and Sertoli cell tumours: a clinicopathological study of 29 cases from the Kiel Paediatric Tumour Registry. Virchows Arch. 1997 Apr;430(4):301-9.
- 11) Jacobs I, Bast RC Jr.: The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Hum Reprod. 1989 Jan;4(1):1-12.
- 12) Lothar Thomas, Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Auflage, Frankfurt/ Main: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998
- 13) Norris HJ, Taylor HB.: Prognosis of granulosa-theca tumors of the ovary. Cancer. 1968 Feb;21(2):255-63.
- 14) Norris HJ, Taylor HB.: Virilization associated with cystic granulosa tumors. Obstet Gynecol. 1969 Nov;34(5):629-35.
- 15) Oliva E, Alvarez T, Young RH.: Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. Am J Surg Pathol. 2005 Feb;29(2):143-56.
- 16) Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, Schuck A, Winkelmann W, Köhler G, Poremba C, Zoubek A, Ladenstein R, van den Berg H, Hunold A, Cassoni A, Spooner D, Grimer R, Whelan J, McTiernan A, Jürgens H; European

- Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92.: Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 20;26(27):4385-93
- 17) Pflleiderer A.: Maligne Tumoren der Ovarien: Klinik, Diagnostik und Therapie/ hrsg. von Albrecht Pflleiderer. Stuttgart: Enke, 1986 (Bücherei des Frauenarztes; Bd. 23, S.1-232)
  - 18) Plantaz D, Flamant F, Vassal G, Chappuis JP, Baranzelli MC, Bouffet E, Dyon JF, Armari C, Bost M.: Granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents. Multicenter retrospective study in 40 patients aged 7 months to 22 years. *Arch Fr Pediatr.* 1992 Nov;49(9):793-8.
  - 19) Rio Frio T, Bahubeshi A, Kanellopoulou C, Hamel N, Niedziela M, Sabbaghian N, Pouchet C, Gilbert L, O'Brien PK, Serfas K, Broderick P, Houlston RS, Lesueur F, Bonora E, Muljo S, Schimke RN, Bouron-Dal Soglio D, Arseneau J, Schultz KA, Priest JR, Nguyen VH, Harach HR, Livingston DM, Foulkes WD, Tischkowitz M.: DICER1 mutations in familial multinodular goiter with and without ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *JAMA.* 2011 Jan 5;305(1):68-77.
  - 20) Schneider D.T., Monica Terenziani, Giovanni Cecchetto and Thomas A. Olson: Gonadal and Extragonadal Germ Cell Tumors, Sex Cord Stromal and Rare Gonadal Tumors aus Schneider, Brecht, Ferrari, Olson: Rare Tumors in Children and Adolescents. *Pediatric Oncology*, Springer 2012, 327-403
  - 21) Schneider D.T., Calaminus G., Harms D. and Göbel U.: Juvenile Granulosazelltumoren und andere Keimstrang-Stromatumoren im Kindesalter. *Der Gynäkologe*, Volume 37, Number 9 / September 2004,37: 815-821
  - 22) Schneider D.T., Calaminus G., Harms D., Göbel U., for the German Maligne Keimzelltumoren Study Group, Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors in Children and Adolescents. *The Journal of Reproductive Medicine*, Volume 50, June 2005, 439-446.
  - 23) Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Harms D, Göbel U.: Therapy of advanced ovarian juvenile granulosa cell tumors. *Klin Padiatr.* 2002 Jul-Aug;214(4):173-8.
  - 24) Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Sternschulte W, Harms D, Göbel U.: Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 2003 Jun 15;21(12):2357-63.
  - 25) Schneider DT, Jänig U, Calaminus G, Göbel U, Harms D.: Ovarian sex cord-stromal tumors--a clinicopathological study of 72 cases from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Virchows Arch.* 2003 Oct;443(4):549-60.
  - 26) Schultz KA, Pacheco MC, Yang J, Williams GM, Messinger Y, Hill DA, Dehner LP, Priest JR.: Ovarian sex cord-stromal tumors, pleuropulmonary blastoma and DICER1 mutations: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Gynecol Oncol.* 2011 Aug;122(2):246-50.
  - 27) Schumer ST, Cannistra SA.: Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 15;21(6):1180-9.
  - 28) Scully E., Young R.H., Clement P.B.: Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. Fascile III. Washigton, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1998
  - 29) Serov SF, Scully RE, Sobin LH (1973) International Histological Classification of Tumours, No. 9 Histological Typing of Tumours. Geneva, World health Organisation
  - 30) Wessalowski R, Spaar HJ, Pape H, Willers R, Harms D, Göbel U.: Successful liver treatment of a juvenile granulosa cell tumor in a 4-year-old child by regional deep

- hyperthermia, systemic chemotherapy, and irradiation. *Gynecol Oncol.* 1995 Jun;57(3):417-22.
- 31) Young H., Scully E.: Sex-cord-stromal, Steroid cell and other ovarian Tumors with endocrine, Paraendocrine, and Paraneoplastic Manifestations. Kurman R.J Blaustein's Pathology of the female genital tract, Fourth Edition, Springer 1994, Chapter 19, 783-847
  - 32) Young RH, Dickersin GR, Scully RE.: Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol.* 1984 Aug;8(8):575-96.
  - 33) Young RH, Scully RE.: Ovarian sex cord-stromal tumors: recent progress. *Int J Gynecol Pathol.* 1982;1(1):101-23
  - 34) Young RH.: Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol.* 2005 Feb;18 Suppl 2:S81-98.

# Danksagung

Mein Dank gilt all denjenigen, die durch ihre Hilfe, Unterstützung, Ausdauer und Kritik die Fertigstellung dieser vorliegenden Arbeit zum Ziel geführt haben.

Ein ganz besonderer herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. D.T. Schneider, für die Vergabe dieses hochinteressanten Themas, welches mich von Anfang an fasziniert hat. Jederzeit unterstützte er mich durch viele aufmunternde Diskussionen in der Aufstellung, Verwirklichung und Korrektur dieser Arbeit. Er hat durch seine freundliche und uneingeschränkte Hilfsbereitschaft und Geduld zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Seine konstruktiven Ideen, Lebenserfahrung und professionelle Unterstützung haben mir jederzeit tatkräftig geholfen. All dies ist nicht selbstverständlich und ich weiß es dankbar zu schätzen.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei der MAKEI-Arbeitsgruppe, den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Dortmund und Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Heinrich Heine Universität Düsseldorf. Diese Arbeit wäre ohne Ihre hilfreiche Bereitschaft, Fragen zu beantworten, nicht zu verwirklichen gewesen.

Des Weiteren möchte ich bei denjenigen bedanken, die diese Arbeit überhaupt ermöglichten. Ich danke den Patientinnen und ihren Familien durch die die Teilnahme an der MAKEI-Studie, diese Arbeit zu realisieren.

Meinen Freunden danke ich für die Unterstützung, die Bereitschaft zum Zuhören und die uneingeschränkten Aufmunterungen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie:

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht und die Grundsteine meines Weges gelegt haben. Sie haben mich immer mit voller Kraft unterstützt, auch wenn ich an mir gezweifelt habe und mich jederzeit mit bedingungsloser Liebe begleitet. Meinem Bruder Marco Jürgen Braun danke ich für jeden Ratschlag und für seine Familie. Danke an sie für jede Unterstützung und Freundschaft. Mein letzter Dank gilt meinem Freund Sebastian Franz Verhoeven. Ich danke aus ganzem Herzen für alles.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzuverlässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.