

Aus dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS)
der Heinrich–Heine–Universität Düsseldorf

Leiter: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Christian Ohmann

Andere Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen mit Keimzelltumoren

Eine Analyse des klinischen Registers für Keimzelltumoren (MAHO / MAKEI) der
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH)

Dissertation

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

vorgelegt von

Christoph Kunze

2012

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Windolf

Referent: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Göbel

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Guido Reifenberger

Meinen Eltern, Gabriele und Dr. Hans-Jochen Kunze
sowie meiner Frau Verena Kunze gewidmet.

Gliederung

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Häufigkeiten und Unterschiede von Krebserkrankungen bei Kindern und Erwachsenen | 1 |
| 1.2 Keimzelltumoren bei Kindern und Erwachsenen | 1 |
| 1.3 Fragestellung | 10 |
| 2. Material und Methodik | 13 |
| 2.1 Allgemeine Informationen | 13 |
| 2.1.1 Erfassung von Kindern mit bösartigen Erkrankungen im Kinderkrebsregister und Allokation zu den verschiedenen Therapiestudien | 13 |
| 2.1.2 Die Keimzelltumorprotokolle der GPOH | 14 |
| 2.2 Spezielle Informationen | 16 |
| 2.2.1 Registerabfrage | 16 |
| 2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien | 17 |
| 2.2.3 Art der Darstellung und statistische Auswertung | 17 |
| 3. Ergebnisse | 19 |
| 3.1 Charakteristik der Patienten des klinischen Keimzelltumorregisters | 19 |
| 3.2 Patienten mit vorbestehenden Neoplasien oder Malformationen (N.v.m.) | 25 |
| 3.3 Patienten mit synchronen andersartigen Neoplasien | 29 |
| 3.3.1 Synchrone Neoplasie innerhalb des Keimzelltumors (N.i.s.m. und N.i.s.b.) | 29 |
| 3.3.2 Synchrone Neoplasie außerhalb des Keimzelltumors (N.e.s.b.) | 32 |
| 3.4 Metachrone andersartige maligne Neoplasie (N.m.m.) | 33 |
| 3.4.1 Patienten mit vermutlich spontan aufgetretenen malignen Neoplasien | 33 |
| 3.4.2 Patienten mit vermutlich therapieinduzierten malignen Neoplasien | 35 |
| 3.5 Metachrone andersartige benigne Neoplasien | 37 |
| 3.6 Fallbeschreibungen der Patienten aus dem MAKEI- Register | 41 |
| 4. Diskussion | 107 |
| 4.1 Epidemiologische und klinische Register | 107 |
| 4.2 Therapieoptimierungsprotokolle für Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen | 108 |
| 4.3 Vergleich mit aktueller Literatur | 110 |
| 4.4 Patienten mit vorbestehenden Neoplasien | 114 |
| 4.5 Patienten mit synchronen malignen Neoplasien | 117 |
| 4.6 Patienten mit metachronen malignen Neoplasien | 119 |
| 4.7 Vergleich der drei Patientengruppen und Schlussfolgerungen | 120 |
| 5. Zusammenfassung | 122 |
| 6. Literaturverzeichnis | 123 |
| 7. Anhang | 136 |
| 7.1 Meldebogen für neu an einer malignen Neoplasie erkrankte Kinder | 137 |
| 7.2 Ersterhebungsbogen des Therapieoptimierungsprotokolls für Keimzelltumoren | 139 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--|---|
| AFP | α 1-Fetoprotein |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| Ca | Karzinom |
| CCR | kontinuierliche vollständige Remission |
| ChCa | Chorionkarzinom |
| CR | vollständige Remission |
| DO 2nd mal | dead of second malignancy |
| DOD | dead of disease |
| DOI | dead of infection |
| Dx | Diagnose |
| EC | Embryonales Karzinom |
| GCT | Keimzelltumor |
| GER | Germinom (Dysgerminom, Seminom) |
| GPOH | Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie |
| HCG | Choriongonadotropin |
| KMT | Knochenmarktransplantation |
| KZT | Keimzelltumor |
| Lfu | lost to follow up |
| MAHO | Therapieoptimierungsprotokoll für maligne Hodentumoren des Kindes- und Jugendalters |
| MAKEI | Therapieoptimierungsprotokoll für maligne nichttestikuläre Keimzelltumoren des Kindes- und Jugendalters |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| mKZT | maligner Keimzelltumor |
| mmKZT | maligner Keimzelltumor aus mehr als einer Komponente bestehend |
| N.e.s.b. | Keimzelltumor und andere extraläsionale Neoplasie synchron diagnostiziert; benigne |
| N.e.s.m. | Keimzelltumor und andere extraläsionale Neoplasie synchron diagnostiziert; maligne |
| N.i.s.b. | Keimzelltumor und andere intraläsionale Neoplasie synchron diagnostiziert; benigne |
| N.i.s.m. | Keimzelltumor und andere intraläsionale Neoplasie synchron diagnostiziert; maligne |
| N.m.b. | andersartige Neoplasie nach Keimzelltumor diagnostiziert; benigne |
| N.m.m. | andersartige Neoplasie nach Keimzelltumor diagnostiziert; maligne |
| N.v.b. | andersartige Neoplasie vorhergehend; benigne |
| N.v.m. | andersartige Neoplasie vorhergehend; maligne |
| PFÜ | progressionsfreies Überleben |
| R_{0,1,2} | Resektionsstatus; komplett entfernt, mikroskopische bzw. makroskopische Reste |
| SD | stable disease |
| T_{0,1,2,3} | Teratom mit Grad der Unreife |
| T_x, N_x, M_x | Tumorstadium, Lymphknoten, andere Metastasen |
| TMT | Teratom mit maligner Transformation |
| TOP | Therapieoptimierungsprotokoll |
| YST | Dottersacktumor |

1. Einleitung

1.1 Häufigkeiten und Unterschiede von Krebserkrankungen bei Kindern und Erwachsenen

Bösartige Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen (<16 Jahre) sind im Vergleich zu Erwachsenen selten; nach den Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (www.kinderkrebsregister.de) erkranken jährlich 14 von 100.000 neu [1, 2]. Im Vergleich dazu sind Krebserkrankungen bei Erwachsenen mehr als 65 mal so häufig [2]. Darüber hinaus unterscheiden sich die Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in den Diagnosen, der Tumorbiologie und den Behandlungsmöglichkeiten [3-10]. Bei Kindern und Jugendlichen kommen vorwiegend Leukämien, Lymphome, Blastome, Sarkome und Hirntumoren vor (Tabelle 1) [1, 11], die mittels der aktuellen Therapieoptimierungsstudien in ca. 75 % langfristig unter Kontrolle gebracht werden können, so dass von echten Heilungen gesprochen werden darf [12-15]. Dagegen überwiegen bei Erwachsenen die Karzinome mit 75% (Tabelle 2) [2, 16-18] (siehe auch www.krebsgesellschaft.de), von denen einige Typen (z.B. Bronchialkarzinome, Ösophaguskarzinome, Pankreaskarzinome) aufgrund ihrer meist geringen Chemosensibilität bzw. sich entwickelnder Chemoresistenzen weniger gut (ca. 5 - 30 % 5-Jahres-Überlebensraten) geheilt werden können [2, 19-27]. Bei Prostatakrebs, Brustkrebs, Darmkrebs, Harnblasenkrebs liegen die 5-Jahres-Überlebensraten ungefähr zwischen 50 (Darmkrebs) und 90% (Prostatakrebs) [2].

1.2 Keimzelltumoren bei Kindern und Erwachsenen

Die Keimzelltumoren (KZT) kommen sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vor. Im Deutschen Kinderkrebsregister machen die malignen KZT 3,1% der Diagnosen aus [28] und gehören mit ca. 80 Neuerkrankungen pro Jahr zu den selteneren Erkrankungen [29]. Nach dem 16. Lebensjahr nehmen die KZT vor allem bei Männern in Form von Hodentumoren stark zu, so dass diese die häufigste maligne Diagnose in den folgenden 15 Jahren darstellen [2, 29]. Histologisch und biologisch handelt es sich bei den KZT um eine sehr heterogene Tumorgruppe, deren Dignität von benigne bis hochmaligne reicht.

Ontogenetisch sollen nach dem 1965 von Teilum aufgestellten holistischen Konzept der Histogenese [30] die KZT von den primordialen Keimzellen abstammen (Abbildung 1). Diese lassen sich erstmals während der Embryogenese an der Basis des Allantois und des Dottersacks als distinkte Zellpopulation darstellen [31]. In der 4. - 6. Embryonalwoche wandern sie über die Nabelschnur in den Embryo ein und lagern sich beidseits der Wirbelsäule an [31, 32]. Erst sekundär gelangen sie in die Keimdrüsenanlage, die in Höhe der Nierenhili angelegt wird. Anschließend deszendieren sie als Eierstöcke ins kleine Becken oder als Hoden ins Skrotum. Offensichtlich nehmen nicht alle primordialen Keimzellen an dieser zweiten Wanderung teil und verbleiben paramedian. Dies erklärt, warum KZT nicht nur in den Gonaden, sondern auch im Kopf-Hals-Bereich, dem Mediastinum, dem Retroperitonealraum, der Vagina bzw. der Prostata oder sehr selten im Herz, einem Bronchus bzw. Darm vorkommen können. Sie können unabhängig vom Alter auftreten, jedoch besteht zwischen dem Alter und der Lokalisation, sowie der Histologie eine auffällige Korrelation.

Tabelle 1: Inzidenzraten bezogen auf 100.000 Kinder zwischen 0 – 14 Jahren in West-Deutschland (1987-2004) und Ost-Deutschland (1991-2004). Aus [2].

| Krebsart | Westdeutschland 1987 – 2004 | | | Ostdeutschland 1991 – 2004 | | |
|---|-----------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|
| | Anzahl Krebsfälle | Altersstandardisierte Rate | Kumulative Inzidenz | Anzahl Krebsfälle | Altersstandardisierte Rate | Kumulative Inzidenz |
| Alle Krebserkrankungen | 24948 | 14.0 | 208.3 | 3646 | 13.1 | 195.6 |
| Leukämie | 8388 | 4.7 | 69.9 | 1197 | 4.4 | 66 |
| Lymphome und retikuloendotheliale Neoplasmen | 2947 | 1.6 | 24.5 | 564 | 1.7 | 25.8 |
| ZNS-Tumoren und andere intrakranielle und intraspinale Neoplasmen | 5155 | 2.9 | 43.0 | 775 | 2.7 | 40.1 |
| Maligne Erkrankungen des sympathischen Nervensystems | 2106 | 1.2 | 17.7 | 228 | 1.1 | 15.9 |
| Retinoblastome | 604 | 0.3 | 5.1 | 41 | 0.2 | 3.0 |
| Nierentumoren | 1546 | 0.9 | 12.9 | 201 | 0.9 | 12.9 |
| Lebertumoren | 270 | 0.2 | 2.3 | 22 | 0.1 | 1.5 |
| Knochentumoren | 1104 | 0.6 | 9.2 | 197 | 0.6 | 8.6 |
| Weichteilsarkome | 1647 | 0.9 | 13.8 | 244 | 0.9 | 12.9 |
| KZT, Trophoblasttumoren und gonadale Neoplasmen | 880 | 0.5 | 7.4 | 117 | 0.4 | 6.2 |
| Karzinome und andere bösartige Neoplasmen des Epithels | 276 | 0.2 | 2.3 | 56 | 0.2 | 2.4 |
| Andere und un spezifizierte Neoplasmen | 25 | 0.0 | 0.2 | 4 | 0.0 | 0.2 |

Tabelle 2: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen bei Erwachsenen in Deutschland (ohne nicht melanotischen Hautkrebs) [2].

| Tumorlokalisation | Prozentualer Anteil bei | |
|--------------------------|-------------------------|--------|
| | Männern | Frauen |
| Brustdrüse der Frau | - | 29.3 |
| Prostata | 26.2 | - |
| Darm | 15.8 | 16.4 |
| Lunge | 14.2 | 7.4 |
| Harnblase | 8.4 | 4.1 |
| Gebärmutterkörper | - | 5.6 |
| Magen | 4.6 | 3.7 |
| Eierstöcke | - | 4.9 |
| Niere | 4.4 | 3.3 |
| Mundhöhle und Rachen | 3.5 | 1.5 |
| Malignes Melanom d. Haut | 3.2 | 4.3 |
| Non-Hodgkin Lymphom | 2.8 | 3.2 |
| Bauchspeicheldrüse | 2.8 | 3.5 |
| Leukämie | 2.2 | 2.1 |
| Hoden | 2.2 | - |
| Gebärmutterhals | - | 2.8 |
| Speiseröhre | 1.8 | <1 |
| Nervensystem | 1.7 | 1.7 |
| Schilddrüse | <1 | 1.9 |
| Kehlkopf | 1.5 | <1 |
| Morbus Hodgkin | <1 | <1 |

Germinotöse Tumoren entwickeln sich aus unipotenten, primitiven Keimzellen und weisen entsprechend die Morphologie des Keimepithels auf. Sie werden synonym als Germinome (intrakranial) (GER), Seminome (Hoden) und Dysgerminome (Ovar) bezeichnet.

Dem gegenüber steht die embryonale und extraembryonale Differenzierung pluripotenter, undifferenzierter Keimzellen. Reine embryonale Karzinome (EC) werden bei Kindern selten gefunden; vielmehr sind sie meist eine Komponente von malignen Mischtumoren (siehe Tabelle 3). Teratome (TER) sind KZT mit somatischer Differenzierung und Anteilen (meist) aller drei Keimblätter. Es werden unreife und reife Formen unterschieden abhängig vom Anteil immaturer, meist neuroepithelialer Strukturen [33]. Reife TER können Gewebe wie Haare oder Zähne enthalten, die an der Stelle ihres Auftretens sonst nicht vorkommen.

Dottersacktumoren (YST) und Chorionkarzinome (ChCa) entsprechen einer extraembryonalen Differenzierung. YST sind gekennzeichnet durch eine deutliche Sekretion von α 1-Fetoprotein (AFP) und ChCa sezernieren Choriongonadotropin (HCG), bzw. nur die β -Untereinheit.

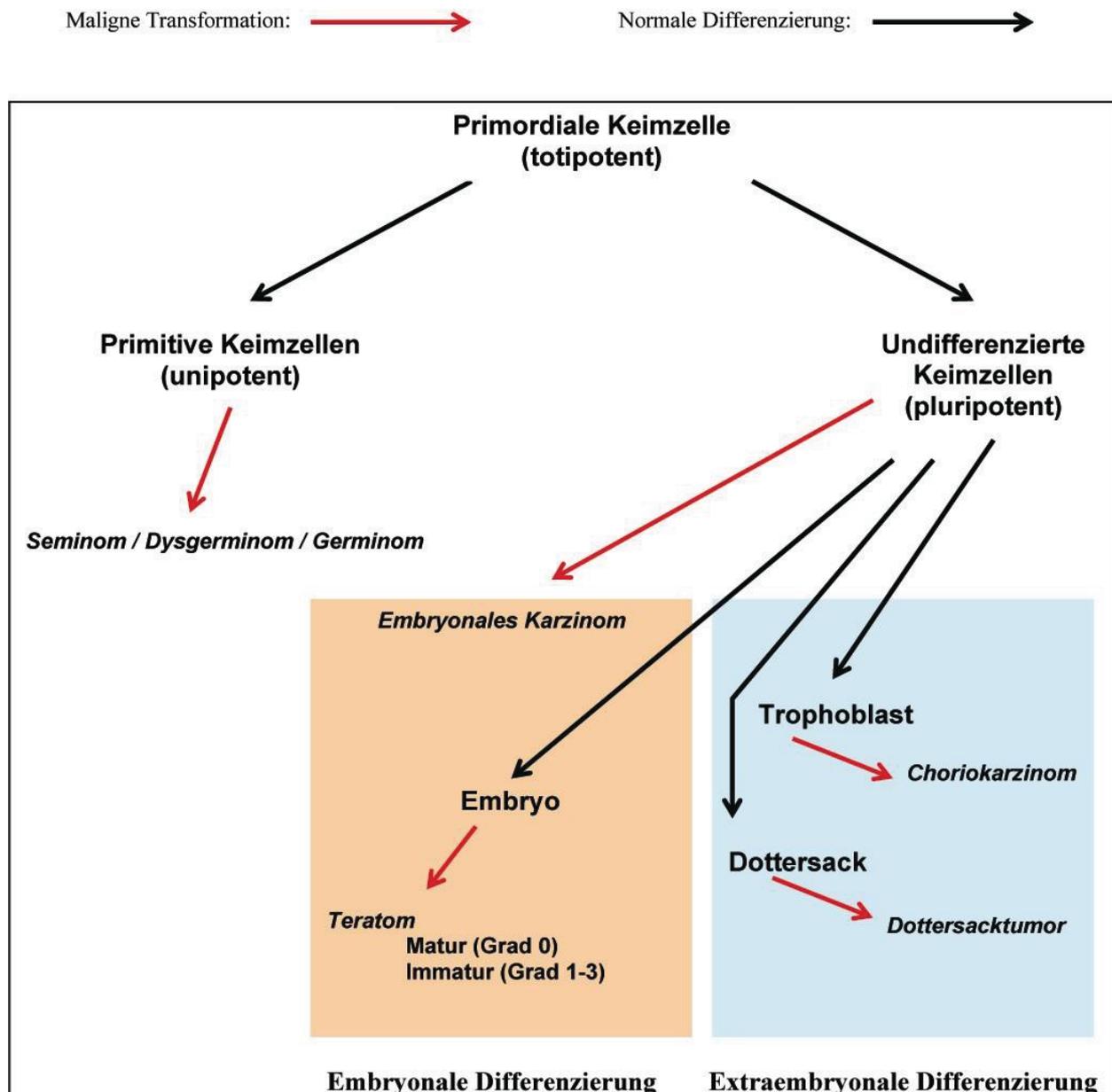


Abbildung 1: Schematische Darstellung prominenter Differenzierungsschritte der primordiales Keimzelle (Holistisches Konzept nach Teilum [30]). Die roten Pfeile kennzeichnen maligne Transformationen, die schwarzen normale Differenzierungen. Extraembryonale (hellblau) und embryonale Differenzierung (orange) sind ebenfalls farblich voneinander abgehoben. Abbildung verändert nach [34].

Es existieren unterschiedliche WHO-Klassifikationen für KZT der Hoden [35], des Ovars [36] und des zentralen Nervensystems [37]. Diese schließen einige organspezifische Tumorvarianten und weitere Unterspezifizierungen mit ein (z.B. Polyembryome, Dermoidzysten und Spermatozytische Serminome). Im Großen und Ganzen sind diese Klassifikationen aber kompatibel zueinander. Zur besseren Übersicht wurden die in Abbildung 1 dargestellten Tumorentitäten noch einmal in Tabelle 3 zusammengefasst (ohne Berücksichtigung organspezifischer Varianten). Die molekularbiologische Analyse zeigt grundlegende Unterschiede der KZT bei Erwachsenen gegenüber Kindern [9]. Die meisten Erwachsenen mit KZT weisen ein Isochromosom 12p auf (ca. 80%) oder eine Amplifikation am kurzen Arm von Chromosom 12. Bei Kindern überwiegen hingegen Veränderungen am kurzen oder langen Arm des Chromosoms 1, am langen Arm des Chromosoms 6 und an den Geschlechtschromosomen [129] (siehe Kapitel 4).

Tabelle 3: Histologische Einteilung der Keimzelltumoren nach WHO-Klassifikation

| Keimzelltumor | Abkürzung |
|---|------------------|
| Germinome (syn. Seminome, Dysgerminome) | GER |
| Embryonale Karzinome | EC |
| Chorionkarzinome | ChCa |
| Dottersacktumoren | YST |
| Reife Teratome (Grad 0) | TER |
| Unreife Teratome (Grad 1 – 3) | TER |
| Teratome mit maligner Transformation (TMT) ¹ | TER |
| Maligne Mischtumoren | mmKZT |

¹ TMT haben leicht unterschiedliche Bezeichnungen abhängig von der Lokalisation

Therapeutisch ist - wie bei allen Tumoren - die möglichst vollständige Tumorresektion die wichtigste Maßnahme, durch die alleine aber nur ein Bruchteil der Patienten geheilt werden kann. Bei erwachsenen jungen Männern sind die Hodentumoren meist schon metastasiert, so dass diese Operation nicht den baldigen Tod der Patienten verhindern kann; meist versterben die Patienten an ihren Lungenmetastasen. Adjuvante Chemotherapien mit den früher üblichen Medikamenten konnten in unterschiedlichen Kombinationen den Krankheitsverlauf nicht positiv beeinflussen, bis die Kombination von Bleomycin und Vinblastin durch Donohue 1977 eingeführt wurde [38]. Diese Zweierkombination bewirkte eine hohe Rate von Remissionen, die allerdings zeitlich limitiert waren. Nebenwirkungen durch Vinblastin waren abdominale Neuropathien, die im Einzelfall bis zum Ileus führten [39, 40]; Bleomycin führte nach höheren kumulativen Dosen zu Pneumopathien, die z.T. tödlich verliefen [41, 42, 43]; die Kombination der Medikamente verursachte periphere Durchblutungsstörungen [44-46].

Erst die zusätzliche Kombination mit Cisplatin im Jahr 1977 durch Einhorn führte dann zu anhaltenden Remissionen, so dass diese Dreierkombination allgemein als Einhorn-Schema bezeichnet wird. Neben der für Zytostatika üblichen Myelotoxizität verursacht Cisplatin regelhaft eine früher schwer zu beeinflussende Übelkeit und Inappetenz mit starker Gewichtsabnahme, eine Innenohrschwerhörigkeit kombiniert mit peripherer Neuropathie und eine tubuläre Nierenfunktionsstörung in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis. Diese gravierenden Nebenwirkungen wurden aber in Anbetracht der drastisch verbesserten Heilungsraten von 70% [47] in Kauf genommen.

Bei Kindern kommen die gleichen Keimzelltumorentitäten wie in den Hoden der erwachsenen Männer vor, unterscheiden sich aber in ihrer Zusammensetzung und den Lokalisationen ihres Auftretens [48]. Histologisch handelt es sich bei den Hodentumoren von Knaben, die ihren frühen Häufigkeitsgipfel im 2. Lebensjahr haben, um reife TER oder reine YST. Dagegen überwiegen bei den Männern Seminome oder gemischte maligne KZT mit 3-5 Tumorentitäten. Bei Kindern ist die häufigste Lokalisation der KZT in den Eierstöcken, gefolgt von der Steißbeinregion und den Hoden, dem Gehirn und selten in anderen median gelegenen Organen oder Regionen [34, 49-52] (Abbildung 2) zu beobachten. Die Häufigkeit der KZT an den einzelnen Lokalisation variiert allerdings abhängig vom Alter und Geschlecht [53].

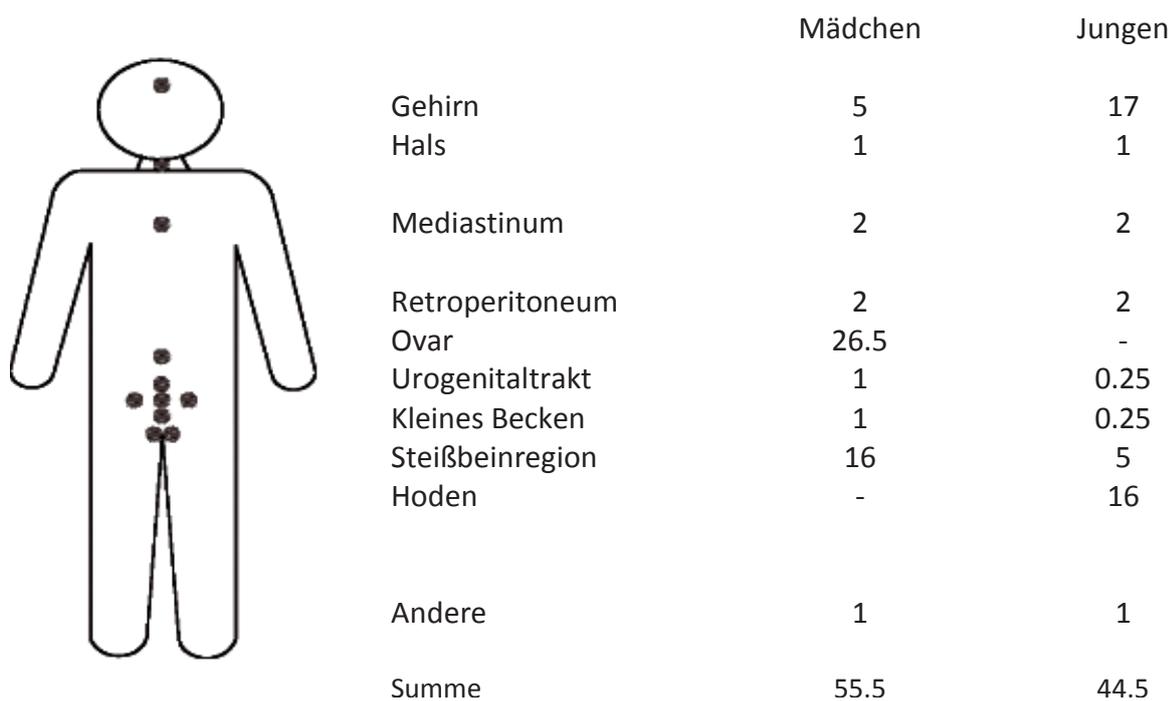


Abbildung 2: Verteilungsmuster der Keimzelltumoren (in %) [2].

Die nicht-gonadalen Lokalisationen sind in der Regel weniger leicht onkologisch radikal zu operieren, selbst wenn verstümmelnde Eingriffe in Kauf genommen wurden. So führte z. B. bei YST der Vagina die Exenteratio des kleinen Beckens gefolgt von einer regionalen Radiation nur bei 22% der so behandelten Patientinnen zu einem langfristigen Überleben.

Tabelle 4: Biologische Besonderheiten der einzelnen histologischen Subentitäten der Keimzelltumoren (verändert nach [54]).

| Subentität | Histologische Einstufung | Tumormarker | | Sensitivität gegenüber | | Fähigkeit zur Infiltration |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------|-------|------------------------|------------------|----------------------------|
| | | AFP | β-HCG | Chemotherapie | Strahlentherapie | |
| Germinom / Seminom / Dysgerminom | Maligne | - | - | +++ | +++ | +++ |
| Embryonales Karzinom | Maligne | - | - | +++ | + | +++ |
| Chorionkarzinom | Maligne | - | +++ | +++ | + | +++ |
| Dottersack-Tumor | Maligne | +++ | - | +++ | + | +++ |
| Teratom, reif ¹ | Benigne | - | - | - | - | (+) ² |
| Teratom, unreif Grad I ¹ | Benigne | - | - | - | - | + |
| Teratom, unreif Grad II ¹ | Benigne | - | - | - | - | ++ |
| Teratom, unreif Grad III ¹ | Benigne | - | - | - | - | +++ |

¹ Teratome können mikroskopisch kleine Herde („Microfoci“) von Dottersacktumorgewebe enthalten, die ohne Spezialfärbung gegen AFP der Diagnose entgehen und bei unvollständiger Resektion zu malignen Rezidiven führen können. Das Risiko korreliert mit dem Grad der Unreife. Deshalb sind Teratome biologisch als potentiell maligne einzustufen [55].

² Teratome können sog. peritoneale Implantate bilden (Gliomatosis peritonei), die gutartig sind [56].

Die Therapie der einzelnen Subentitäten ist in erster Linie die operative Entfernung. Bei fortgeschrittenen malignen Tumoren ist zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Lassen die präoperativen Untersuchungen eine Inoperabilität erkennen, ist in Kenntnis der Tumormarkerproduktion und der Lokalisation eine präoperative Chemotherapie vertretbar, um nach Tumorverkleinerung eine komplette Tumorsektion ohne verstümmelnden Eingriff zu ermöglichen (Tabelle 4). Bei malignen Mischtumoren richtet sich die Prognose nach der Komponente mit der höchsten Malignität.

1.3 Fragestellung

Im Mittel überleben bei optimalen Therapiebedingungen 10% der Kinder und Jugendlichen mit einem malignen KZT nicht dauerhaft. Weiterhin sind Rezidive der Grunderkrankung die Haupttodesursache. Zunehmend seltener sind Therapiekomplicationen wie unbeherrschbare Infektionen oder Blutungen bzw. Lungenfibrosen lebensbeendend. Dagegen wird in den letzten Jahren häufiger über maligne Zweitneoplasien berichtet [57]. So ist Etoposid nach Verabreichung höherer kumulativer Dosen mit dem Risiko der Induktion von akuten myeloischen Leukämien (AML) belastet [58-60]. Beweisend für eine durch Etoposid induzierte AML gelten Aberrationen des *MLL* Gens (*mixed-lineage leukaemia* oder *myeloid/lymphoid leukaemia*) auf Chromosom 11q23 [61-65]. Die Zytotoxizität von Etoposid basiert dabei auf der Eigenschaft, den kovalenten Komplex von DNA Topoisomerase II und DNA derart zu stabilisieren, dass es zu DNA-Doppelstrangbrüchen kommt [66, 67]. Die anschließende, fälschlicherweise ablaufende DNA-Reparatur führt dann zu abnormalen Fusionsprodukten [68-70]. Auch die radioaktive Bestrahlung mit ihrer DNA-schädigenden Wirkung kann Zweittumoren verursachen [71]. Ein bekanntes Beispiel ist die Entwicklung von Osteosarkomen nach Strahlentherapie [72, 73].

Maligne Zweiterkrankungen sind bei Patienten mit KZT aber auch ohne Verabreichung von Chemotherapie gut bekannt [74, 75]. In diesem Zusammenhang haben z.B. auch TER Eingang in die Nomenklatur der WHO in Form der „Teratome mit maligner Transformation“ (TMT) [76-78] gefunden [79], wenn auch dieser Term in der Ausgabe von 1998 bei den Hodentumoren in "teratoma with malignant areas" umbenannt worden ist [35]. Diese Zweittumoren sollen innerhalb eines TER durch maligne Entartung ausdifferenzierter Zellen entstehen [80], wie dies z. B. bei einem Bronchuskarzinom des Erwachsenen der Fall ist. Diese malignen Zweittumoren werden nach der Tumorresektion durch den Pathologen bei der sorgfältigen Aufarbeitung des KZT mehr „zufällig“ diagnostiziert [81]. Bei erwachsenen Patienten mit gemischten malignen KZT des Mediastinums tritt zudem überzufällig häufig eine AML auf, die auf die maligne Transformation von embryonalen Hämatopoeseherden in den Tumoren zurückgeführt wird [82-85].

Neben diesen in der Literatur gut bekannten malignen Zweitneoplasien sind Tumoren auch an anderer Stelle im Körper vorstellbar, die zeitgleich (synchron) mit dem KZT erkannt werden oder die erst später (metachron) klinisch in Erscheinung treten. Darüber hinaus kann ein KZT nach der erfolgreichen Behandlung einer anderen bösartigen Erkrankung als Zweittumor auftreten. Es sind also unterschiedliche Konstellationen bekannt oder vorstellbar:

- Synchroner Erkrankung
 - im Tumor
 - an anderer Stelle
- Metachrone Erkrankung
 - vermutlich spontan entstanden
 - vermutlich therapieinduziert
- KZT als Sekundärmalignom nach andersartiger vorbestehender Neoplasie oder neoplastischer Malformation

Bei Kindern und Jugendlichen mit KZT gibt es bisher nur sehr wenige Informationen zu dieser Thematik, was wesentlich durch die relative Seltenheit der Tumoren in diesem Alter zu erklären ist. In Anbetracht der unterschiedlichen molekularbiologischen Befunde bei KZT von Kindern sind deshalb zusätzliche Informationen hinsichtlich der Histologie, Dignität und Prognose andersartiger Neoplasien von besonderem Interesse, wenn die Patienten nach einheitlichen Kriterien diagnostiziert und behandelt worden sind. Fragen von allgemeiner Wichtigkeit sind:

- Haben KZT, die nach einer vorbestehenden Neoplasie behandelt werden, eine ungünstigere Prognose?
- Ist bei einer synchronen Erkrankung die Therapie entsprechend dem Keimzelltumorprotokoll oder nach dem Protokoll der andersartigen Histologie erfolgt und wie war das Ergebnis unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation und Operation?

Neben diesen prognostisch und therapeutisch wichtigen Hauptfragen ergeben sich noch Nebenfragen:

- Sind bei Kindern und Jugendlichen die beobachteten Zeitintervalle bis zur Diagnose der Zweitneoplasie prognostisch bedeutsam?
- Hat die Lokalisation des KZT einen Einfluss auf die Prognose?
- Sind die Behandlungsaussichten bei synchroner bzw. metachroner Manifestation unterschiedlich?
- Korrelieren Häufigkeit und Diagnosen der metachronen Neoplasien mit der kumulativ verabreichten Chemotherapie?

2. Material und Methodik

2.1 Allgemeine Informationen

Wegen der relativen Seltenheit von bösartigen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen hat die GPOH schon 1963 das erste kooperative Therapieprotokoll für die akute lymphatische Leukämie als häufigste Erkrankung in dieser Altersgruppe erstellt und Patienten prospektiv erfasst. Im Laufe der Jahre haben dann im Auftrag des Vorstandes der GPOH interdisziplinär zusammengesetzte Studienkommissionen für die anderen häufiger vorkommenden bösartigen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters spezielle Protokolle etabliert und die Behandlungsdaten zentral ausgewertet. Entsprechend der generierten Erkenntnisse sind im Abstand von 3 -5 Jahren die Protokolle überarbeitet worden, um eine möglichst wirksame und risikoadaptierte Therapie zu verabreichen. Dies setzte die Definition von Risikofaktoren voraus und die einheitliche Begutachtung durch entsprechende Referenzeinrichtungen, so dass die GPOH über die Jahrzehnte ein flächendeckendes Kompetenznetz entwickelt hat.

2.1.1 Erfassung von Kindern mit bösartigen Erkrankungen im Kinderkrebsregister und Allokation zu den verschiedenen Therapiestudien

Um die Häufigkeit der verschiedenen bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter zu ermitteln, baute das Institut für Medizinische Biomathematik, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg Universität in Mainz im Auftrag der GPOH im Jahre 1980 das Kinderkrebsregister auf, in dem mittlerweile über 90% aller neuerkrankten Kinder prospektiv erfasst werden. Für die Ersterfassung eines neuerkrankten Patienten steht in den Kliniken ein einseitiger Meldebogen zur Verfügung, in dem neben wenigen Kenndaten des Patienten und der behandelnden Klinik die Diagnose, das anzuwendende Therapieprotokoll und das Einverständnis des Patienten und / oder der Sorgeberechtigten zur zentralen Dokumentation einzutragen sind (Anhang 7.1.). Dieser Meldebogen wird sofort nach Diagnosestellung ausgefüllt und per Fax an das Kinderkrebsregister weitergeleitet. Dieses leitet die Meldung -bei Vorliegen des Einverständnisses- an die zutreffende Studienleitung weiter und schickt postwendend der meldenden Klinik den für die Erkrankung spezifischen

Ersterhebungsbogen zu. Dieser enthält einen allgemeinen Teil für die epidemiologischen Forschungen des Kinderkrebsregisters und einen speziellen Teil, der von der jeweiligen Studienleitung erstellt wurde und die krankheitsrelevanten Daten abfragt.

Der entsprechende Ersterhebungsbogen für nicht-testikuläre, extrakranielle KZT ist im Anhang unter 7.2. wiedergegeben. Unter Berücksichtigung des referenzpathologischen Befundes, der für einen Großteil der extrakraniellen Tumoren des Kindesalters nach einheitlichen Kriterien im Kindertumorregister am Pathologischen Institut der Christian Albrechts Universität Kiel erstellt wird, kann die Studienleitung einen Therapieplan ausarbeiten, den die behandelnde Klinik als Behandlungsempfehlung schnellstmöglich erhält. Vervollständigt wird dieses Verfahren der optimierten Diagnostik und Therapie durch Therapieverlaufsdokumentationen und regelmäßige Statuserhebungen nach Abschluss der Therapie.

2.1.2 Die Keimzelltumorprotokolle der GPOH

Der GPOH-Vorstand benannte 1981 eine interdisziplinäre Studienkommission zur Erarbeitung eines Therapieoptimierungsprotokolls (TOP) für maligne KZT, die mit Ausnahme der Hodentumoren damals noch eine nahezu infauste Prognose hatten. Das bei jungen Männern verabreichte Einhorn-Schema war für Kinder zu toxisch, sodass meist die wenig wirksame Dreierkombination Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid (VAC) verabreicht wurde [86]. Erst die nordamerikanische Childrens Cancer Study Group verabreichte ein modifiziertes Einhorn-Schema in Wechsel mit VAC und konnte die Prognose für die betroffenen Kinder erheblich bessern, ohne jedoch die bei den Erwachsenen erzielten Heilungsraten zu erreichen [87].

Bei dieser Ausgangslage wurde das Einhorn-Schema in Dosierung und Applikation modifiziert, um es für Kinder tolerabel zu gestalten. Die Dosierungen für Bleomycin und Vinblastin wurden halbiert. Weiterhin wurde die Pharmakotherapie geändert: Bleomycin wurde als Dauerinfusion über 24 Stunden verabreicht und die kumulative Dosis auf 180 mg/m² reduziert; nur Cisplatin wurde in der Dosis für Erwachsene verabreicht, aber über 5 Tage verteilt und auch bei der gesplitteten Gabe mit Mannit zur Förderung der Ausscheidung kombiniert gegeben, um hohe Spitzenwerte zu vermeiden. Die hierdurch bewirkte

Reduktion der akuten Toxizität erlaubte den Verzicht auf die alternierend verabreichten VAC – Blöcke.

Das Protokoll für MALIGNEN HODENTUMOREN (MAHO 82) wurde 1982 aktiviert und enthielt eine abgestufte Therapiestrategie [88; 89]. Die Zahl der Therapiekurse schwankte je nach prätherapeutischem Risikoprofil zwischen 0 und 3 Chemotherapiekursen. Bei initial schlechtem Ansprechen auf die Chemotherapie wurde nach dem 2. Therapiekurs der Wechsel auf eine Salvage –Therapie empfohlen, die anstelle von Vinblastin Etoposid [90] und anstelle von Bleomycin Ifosfamid [91] enthielt. Hierdurch sollten hohe kumulative Dosen von Bleomycin vermieden und eine verminderte Wirksamkeit der reduzierten Chemotherapie frühzeitig ausgeglichen werden. Es resultierten die Kombinationen und Dosierungen:

Vinblastin (3 mg/m² d 1+2) – Bleomycin (15 U/m² d 1-3) – Cisplatin (20 mg/m² d 1-5) (VBC)

Bleomycin – Etoposid (150 mg/m² d 1-3) – Cisplatin (BEP) und

Cisplatin – Etoposid – Ifosfamid (1500 mg/m² d 1-5 mit MESNA Uroprotektion) (PEI)

Ein Jahr später folgte das Protokoll für die nichttestikulären MALIGNEN KEIMZELLTUMOREN (MAKEI 83), das wegen der ungünstigeren Prognose dieser Patienten eine intensivere Therapiestrategie vorsah: Mädchen mit einem auf den Eierstock begrenzten malignen KZT erhielten 4 Kurse VBC und alle anderen Patienten mit extrakranialen Lokalisationen zusätzlich 4 Kurse PEI [6; 92; 93]. Auf Vorgabe der Protokollkommission der Deutschen Krebsgesellschaft, der das Protokoll zwecks sächlicher Förderung zur Begutachtung vorgelegt worden war, wurden verbindliche Therapieempfehlungen für die intrakranial lokalisierten KZT hinzugefügt (MAKEI 86) [94; 95].

Bei insgesamt hoher Effizienz mit 70% bis 90% Langzeitüberleben, aber je nach Lokalisation eingeschränkter Tolerabilität der nachgestellten 4 PEI-Blöcke wurden in dem Protokoll MAKEI 89 die Medikamente Vinblastin und Etoposid – bei gleichbleibender Dosierung – gegeneinander ausgetauscht und die Zahl der Therapieblöcke um ein Viertel reduziert: Patienten mit vermeintlich guter Prognose erhielten 3 Kurse BEP und die übrigen zusätzlich 3 Kurse VIP [96-98].

Da diese Behandlungsstrategie bei den Patienten mit nichttestikulären, extrakranialen KZT gleichgute Langzeitremissionsraten wie MAKEI 83/86 erbrachte, wurde in dem

Nachfolgeprotokoll MAKEI 96 die kumulative Chemotherapie weiter reduziert. Um ganz auf Bleomycin verzichten zu können, wurde ausschließlich die Kombination PEI verwendet und in Abhängigkeit von Histologie, Lokalisation, Tumorstadium und Resektionsstatus die Zahl der Kurse zwischen null, zwei und vier stratifiziert [78; 99]. Gleichzeitig wurden die Indikationen erhöht, bei denen anstelle einer adjuvanten Chemotherapie nur eine sorgfältige und engmaschige Nachbeobachtung empfohlen wurde [100].

2.2 Spezielle Informationen

Diese konsekutiven Dosisreduktionen haben das Langzeitergebnis der behandelten Patienten nicht beeinträchtigt, aber die Therapiedauer und die lebensbedrohlichen Komplikationen erheblich reduziert. Durch die kontinuierliche Erfassung im Keimzelltumorregister und die Nachbeobachtung der behandelten Patienten über 10 Jahre steht für die eingangs formulierten Fragen ein relativ großes Patientengut mit unterschiedlicher kumulativer Chemotherapie bei konstanter Dosierung der Einzelmedikamente pro Behandlungstag zur Verfügung.

2.2.1 Registerabfrage

Für den Stichtag 31.12.2006 wurden bei der Leitung des GPOH-Keimzelltumorregisters (Frau Dr. G. Calaminus) alle bis dahin im Register bekannt gewordenen Patienten erfragt, bei denen früher, zeitgleich oder später eine andersartige Neoplasie dokumentiert worden ist. Die Auffindung dieser Patienten ist aufgrund der Datenbank, die für jeden gemeldeten Patienten nach einheitlichem Muster erstellt wird, in einfacher Weise möglich.

Von diesen Patienten wurden durch die Studienleitung Kopien der anonymisierten Unterlagen zur Verfügung gestellt.

Weiterhin wurden allgemeine Häufigkeiten zu Gesamtzahl der erfassten Patienten, der histologischen Diagnosen und der Tumorlokalisationen freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen sind alle gemeldeten Patienten unabhängig von dem Wohnsitz bei denen entweder ein

- KZT als Sekundärmalignom nach vorbestehender Neoplasie oder Malformation bzw.
- synchron eine maligne Neoplasie
 - im Tumor bzw.
 - an anderer Stelle diagnostiziert bzw.
- metachron eine maligne Neoplasie aufgetreten ist.

Ein Alter über 15 Jahre galt nicht als Ausschlusskriterium, da das Alter möglicherweise aufgrund der unterschiedlichen molekularbiologischen Befunde in den Tumoren von Kindern und Erwachsenen ein Risikofaktor für Zweitneoplasien darstellt.

Ausgeschlossen sind alle Patienten, bei denen das Einverständnis zur zentralen Dokumentation fehlte oder bei denen keine zumindest gutartige Neoplasie oder neoplastische Malformation dokumentiert war.

Weiterhin ausgeschlossen sind die Patienten mit intrakraniellen KZT, da diese erst später registriert wurden und eine additive Strahlentherapie erhalten haben.

2.2.3 Art der Darstellung und statistische Auswertung

Mittels dieser Unterlagen sind Kurzbeschreibungen für jeden Patienten in möglichst tabellarischer Form erstellt worden, um die Übersichtlichkeit zu erhöhen. Nur die mit der Zweitneoplasie zusammenhängenden Informationen werden in beschreibender Weise wiedergegeben.

Bei den metachron aufgetretenen malignen Neoplasien wurde eine

- vermutlich *therapieinduzierte* Zweiterkrankung

unterstellt, wenn der Patient eine Chemotherapie erhalten hatte, und diese Neoplasie als therapieinduziert beschrieben worden ist und sich trotz adäquater Behandlung als therapierefraktär dargestellt hat.

Eine metachron aufgetretene maligne Neoplasie wurde als

- vermutlich *spontan* entstanden

eingestuft, wenn der Patient vorher keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatte oder wenn die nach adjuvanter Chemotherapie aufgetretene Erkrankung in adäquater Weise auf die für diese Diagnose übliche Therapie mit einer kompletten Remission reagiert hat.

Es handelt sich um die retrospektive Auswertung prospektiv erfasster Patienten. Wegen der Rarität der Patienten und der großen Heterogenität wird eine rein beschreibende statistische Auswertung zugrunde gelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristik der Patienten des klinischen Keimzelltumorregisters

Im GPOH-Keimzelltumorregister waren zum Zeitpunkt des Stichtags am 31.12.2006 insgesamt 1763 Patienten mit einem extrakraniellen KZT prospektiv erfasst, von denen zum Diagnosezeitpunkt 1193 (68%) das 10. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten und 570 (32%) älter als zehn Jahre waren.

Die Zielgruppe der vorliegenden Studie bildeten 27 Patienten, also 1,5% der insgesamt im Keimzelltumorregister erfassten Patienten, bei denen

- der KZT als Sekundärmalignom nach vorbestehender Neoplasie oder Malformation aufgetreten war,
- synchron zum KZT eine maligne Neoplasie im Tumor oder an anderer Stelle diagnostiziert worden war,
- metachron eine maligne Neoplasie vorlag.

Es handelte sich um 25 (92,6%) weibliche und zwei (7,4%) männliche Patienten mit einem medianen Alter von 13,5 Jahren, deren Daten in den Tabellen neun bis 17 zusammengefasst dargestellt werden. Acht der Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 10 Jahre, 19 hatten das 10. Lebensjahr vollendet. Somit wiesen 0,67% der unter zehnjährigen und 3,3% der über zehnjährigen Patienten des Keimzelltumorregisters andersartige Neoplasien auf (s. Abbildung 3).

Histologisch handelte es sich bei dem KZT von 13 der 27 Patienten (48%) um ein matures oder immatures TER. In Korrelation zum Alter lag bei den Patienten < 10 Jahre meist ein TER vor, gefolgt von YST in reiner Form oder kombiniert mit einem TER. Bei den älteren Patienten lagen reine TER ebenfalls am häufigsten vor, aber danach war die häufigste Erstdiagnose ein gemischter maligner KZT mit mehreren malignen Komponenten. Nur bei

zwei Patientinnen (#1399 und #1860) bestand ein reines Dysgerminom (beide älter als neun Jahre), davon einmal auf der Grundlage eines typischerweise bilateralen Gonadoblastoms.

Bilaterale KZT hatten insgesamt vier der 17 Patientinnen (23,5%) mit Ovarialtumor, davon dreimal synchron und einmal metachron. Bei einem Patienten mit bifokalem synchronem KZT waren das Mediastinum und die Steißbeinregion betroffen. Bei diesem Patienten war die andere Neoplasie ein Sarkom in dem Mediastinaltumor. Das MAKEI-Register enthält für die verschiedenen Lokalisationen unterschiedliche Häufigkeiten für bifokale Tumoren [51]. So treten 20% der intrakraniellen KZT bifokal [106; 142] auf, während an zweiter Stelle (10%) Hoden- und Ovarialtumoren folgen; jeweils 5% synchron und 5% metachron. Bifokale Tumoren anderer Lokalisationen sind sehr selten [51; 101].

Die Tumorlokalisationen der 1763 prospektiv erfassten Patienten mit KZT sind in Tabelle 5 wiedergegeben und den entsprechenden Anteilen der Patienten mit anderen Neoplasien gegenüber gestellt. Hierbei zeigt sich, dass zwei Drittel der insgesamt im Register erfassten Patienten zum Diagnosezeitpunkt jünger als 10 Jahre alt waren und bei diesen nur achtmal eine andere Neoplasie beobachtet worden ist. Dagegen wurde bei den 570 Patienten mit einem Alter von mindestens zehn Jahren 19mal eine andere Neoplasie diagnostiziert. Das Risiko bei Patienten mit gut- oder bösartigen KZT eine andere Neoplasie zu entwickeln, steigt also nach dem 9. Lebensjahr um das Sechsfache an. Hinsichtlich der Lokalisationen kommen zahlenmäßig andere Neoplasien am häufigsten bei den Patientinnen mit Ovarialtumoren vor, die bis auf drei Fälle älter als 10 Jahre alt waren. Insgesamt waren 18 KZT in den Ovarien lokalisiert, die übrigen am Steißbein (3 Patienten), intraabdominal (2 Patienten), im kleinen Becken (3 Patienten) und in der Kieferhöhle (1 Patient). Bei einem Patienten mit Tumor im kleinen Becken wurde synchron ein Tumor im Mediastinum diagnostiziert.

Tabelle 5: Lokalisation der Keimzelltumoren aller Register-Patienten und der Patienten mit anderen Neoplasien in Abhängigkeit von der Altersgruppe.

| Lokalisation | n < 10Jahre | | | n > 10 Jahre | | |
|--------------|--------------------|------|----------------|--------------------|------|----------------|
| | alle GCT-Patienten | | nur Zielgruppe | alle GCT-Patienten | | nur Zielgruppe |
| | n | % | n | n | % | n |
| Mediastinum | 57 | 4,8 | | 42 | 7,4 | 1 |
| Abdomen | | | 1 | | | 1 |
| Ovare | 337 | 28,3 | 3 | 428 | 75,1 | 15 |
| Hoden | 115 | 9,7 | | 76 | 13,3 | |
| Steiß | 492 | 41,3 | 2 | 2 | 0,4 | 1 |
| andere | 189 | 15,9 | 1 | 22 | 3,9 | 2 |

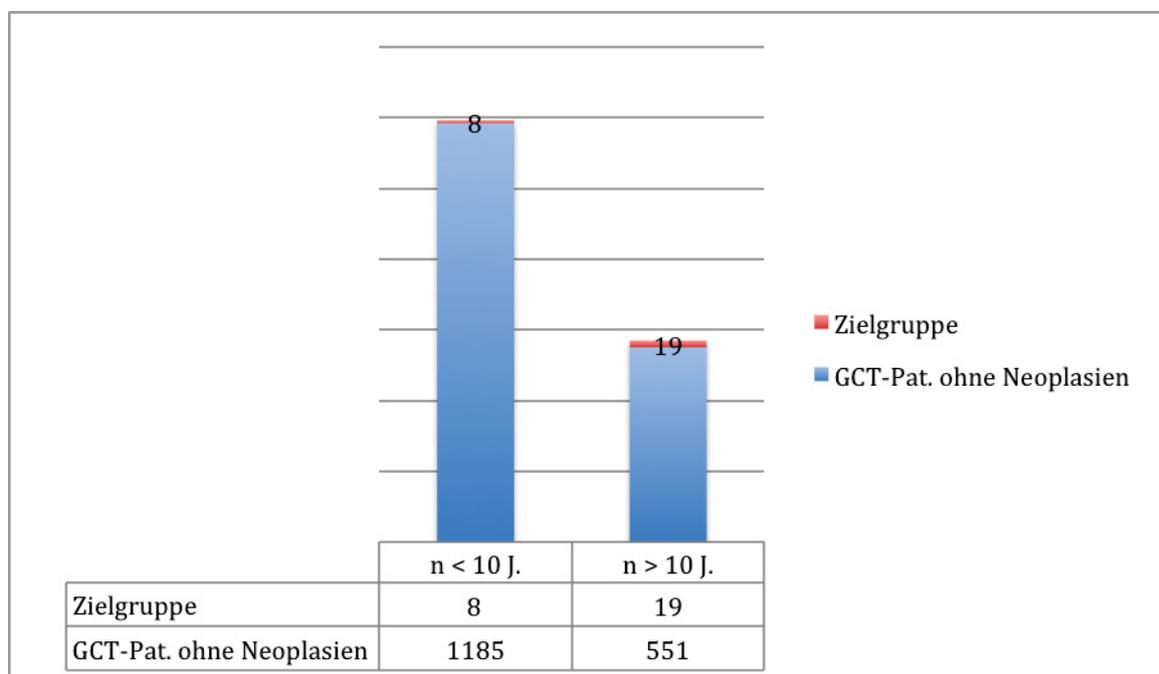


Abbildung 3: Im Keimzelltumorregister erfasste Patienten.

Die Patientendaten wurden in folgende Kategorien unterteilt, die den Zeitpunkt der Diagnosestellung der andersartigen Neoplasien, den Lokalisationsbezug zum KZT sowie deren Dignität beschreiben:

1. Kategorie **N.i.s.m.:**
„Keimzelltumor und andere intraläsionale Neoplasie synchron diagnostiziert; maligne“ (5 Patienten)
2. Kategorie **N.i.s.b.:**
„Keimzelltumor und andere intraläsionale Neoplasie synchron diagnostiziert; benigne“ (2 Patienten)
3. Kategorie **N.m.m.:**
„andersartige Neoplasie nach Keimzelltumor (metachron) diagnostiziert; maligne“ (8 Patienten)
4. Kategorie **N.v.m.:**
„andersartige Neoplasie vorhergehend; maligne“ (5 Patienten)
5. Kategorie **N.v.b.:**
„andersartige Neoplasie vorhergehend; benigne“ (4 Patienten)
6. Kategorie **N.m.b.:**
„andersartige Neoplasie nach Keimzelltumor (metachron) diagnostiziert; benigne“ (1 Patient)
7. Kategorie **N.e.s.b.:**
„Keimzelltumor und andersartige extraläsionale Neoplasie synchron diagnostiziert; benigne“ (1 Patient)
8. Kategorie **N.i.s.m. + N.m.b.:**
(1 Patient)

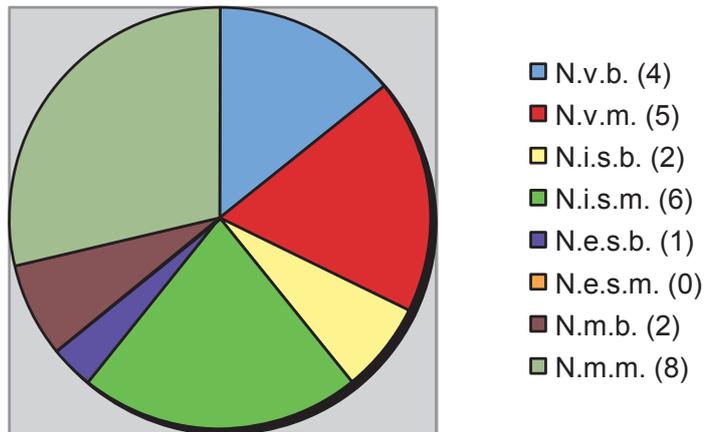


Abbildung 4: Verteilung der Neoplasien in Kategorien, abhängig von Diagnosezeitpunkt, Lokalisationsbezug und Dignität. Die Abkürzungen sind im Text erläutert.

Tabelle 6: Verteilung der Neoplasien in Kategorien, abhängig von Diagnosezeitpunkt und Dignität.

| Diagnosezeitpunkt | Sonderfall | Dignität | Kurzbezeichnung | MAKEI-Id-Nr. | Fallzahl | |
|-------------------|---------------|----------|-----------------|--------------|----------|----------|
| vorhergehend | - | benigne | N.v.b. | 2686 | 4 | |
| | | | | 2883 | | |
| | | | | 1860 | | |
| | | | | 2383 | | |
| | | 2105 | maligne | N.v.m. | 3050 | 5 |
| 1533 | | | | | | |
| gleichzeitig | intraläsional | benigne | N.i.s.b. | 0549 | 2 | |
| | | | | 0641 | | |
| | | | | 2566 | | |
| | | 3090 | maligne | N.i.s.m. | 2576 | 6 |
| | | 1910 | | | | |
| | extraläsional | benigne | N.e.s.b. | 1302 | 1 | |
| | | maligne | N.e.s.m. | 3101 | | |
| | | benigne | N.m.b. | 0544 | | |
| | | - | - | 2405 | | |
| | | - | - | 2625 | | |
| nachfolgend | - | maligne | N.m.m. | 0854 | 8 | |
| | | | | 3101 | | |
| | | | | 1620 | | |
| | | | | 1083 | | |
| | | | | 1209 | | |
| | | | | 2055 | | |
| | | | | 1274 | | |
| | | | | 1399 | | |
| | | | | 1604 | | |
| | | | | 1515 | | |

Der Altersmedian der Patientengruppe lag bei 13,5 Jahren. Die Patientinnen mit Ovarialtumoren hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein medianes Alter von 13,7 Jahren, intraabdominale Tumoren traten bei Patienten mit einem medianen Alter von 7,8 Jahren auf, bei Patienten mit Tumoren im kleinen Becken lag der Altersmedianwert bei 14,1 Jahren, und die Patientin mit einem Tumor im Kopfbereich war ein Jahr alt (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Verteilungsmuster der Keimzelltumoren der Zielgruppe und medianes Alter.

| Lokalisation | N | in % | medianes Alter (Jahre; Monate) |
|------------------------|-----------|------------|--------------------------------|
| Ovare | 18 | 66,7 | 13;7 |
| Steißbein | 3 | 11,1 | 0;9 |
| kleines Becken | 3 | 11,1 | 14;1 |
| [bifokal: Mediastinum] | [1] | [3,7] | |
| Intraabdominal | 2 | 7,4 | 7;8 |
| Kopf | 1 | 3,7 | 1 |
| Summe | 27 | 100 | 13,5 |

Die Verteilung der Neoplasien in Abhängigkeit von der Altersgruppe der Patienten und der KZT-Dignität stellt sich wie folgt dar, wobei eine Patientin sowohl der Kategorie N.i.s.m. als auch N.m.b. zugeordnet wurde (Tabelle 8):

Tabelle 8: Häufigkeit von anderen Neoplasien in Abhängigkeit von der Altersgruppe und der KZT-Dignität.

| Klassifikation der Patienten | Klassifikation der anderen Neoplasien | | | | | | | |
|------------------------------|---------------------------------------|--------|----------|----------|----------|----------|--------|--------|
| | N.v.b. | N.v.m. | N.i.s.b. | N.i.s.m. | N.e.s.b. | N.e.s.m. | N.m.b. | N.m.m. |
| ≤ 10 Jahre | | | | | | | | |
| GCT benigne | - | 1 | - | - | - | - | - | - |
| GCT maligne | 1 | - | - | 3 | - | - | - | 3 |
| ≥ 10 Jahre | | | | | | | | |
| GCT benigne | 1 | 2 | 1 | - | - | - | - | - |
| GCT maligne | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | - | 2 | 5 |

In der Gruppe der unter 10 jährigen Kinder wurden demnach ein benigner und sieben maligne KZT mit andersartigen Neoplasien erfasst.

Drei maligne Neoplasien traten synchron zu den malignen KZT und intraläsional auf (N.i.s.m.), drei weitere wurden metachron, also nachfolgend diagnostiziert und waren ebenfalls von maligner Dignität (N.m.m.). In einem Fall war dem malignen KZT eine benigne Neoplasie vorangegangen (N.v.b.). Der einzige Patient dieser Altersgruppe mit einem benignen KZT wies eine vorhergehende, maligne Neoplasie auf (N.v.m.).

Vier der KZT, die bei den älter als zehnjährigen Kindern beschrieben wurden, waren benigne. Von ihnen waren zwei nach einer malignen Neoplasie (N.v.m.) aufgetreten und ein weiterer nach einer benignen (N.v.b.). Bei dem vierten benignen KZT wurde synchron eine ebenfalls benigne intraläsionale Neoplasie diagnostiziert (N.i.s.b.).

Bei Betrachtung der malignen KZT dieser Altersgruppe fällt auf, dass zwei Drittel (n=10) der zugehörigen anderen Neoplasien ebenfalls Malignität aufwiesen. Hiervon traten zwei im Vorfeld des Tumors auf (N.v.m.), drei wurden intraläsional synchron (N.i.s.m.) und fünf metachron (N.m.m.) diagnostiziert. Keine der synchron diagnostizierten malignen Neoplasien lag extraläsional, wohingegen sich eine synchron aufgetretene benigne Neoplasie extraläsional befand (N.e.s.b.). Zwei weitere benigne Neoplasien waren im Vorfeld eines malignen KZT diagnostiziert worden (N.v.b.) und eine fand sich intraläsional (N.i.s.b.). Metachron waren zwei benigne Neoplasien aufgetreten (N.m.b.).

3.2 Patienten mit vorbestehenden Neoplasien oder Malformationen (Kategorie N.v.m. und N.v.b.)

Dieser Patientengruppe sind fünf Patienten mit malignen Neoplasien zuzuordnen, von denen vier weiblichen Geschlechts sind und einer männlichen Geschlechts (Tabelle 9). Das mediane Alter dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Diagnose des KZT liegt bei 14,6 Jahren bei einem minimalen Alter von 1 Jahr 8 Monaten und einem maximalen Alter von 24 Jahren. Der mittlere Zeitabstand zwischen Erstneoplasie und nachfolgendem KZT beträgt fünf Jahre.

Alle Zweittumoren, die sich bei den vier Patientinnen dieser Gruppe entwickelt hatten, waren im Ovar lokalisiert und konnten erfolgreich therapiert werden, wobei es sich um zwei reife TER, einen YST und einen nicht näher beschriebenen malignen KZT handelte. In drei Fällen lag der Ersttumor im Gehirn, einmal handelte es sich um ein Osteosarkom des Femur. Der männliche Patient war als Erstneoplasie an Morbus Hodgkin erkrankt und verstarb an dem vier Jahre später aufgetretenen malignen KZT.

Ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Dauer des Intervalls und der Prognose für die Heilung des Patienten besteht nicht.

Weiterhin gehören der Patientengruppe mit vorbestehenden Neoplasien vier Patientinnen mit Erstneoplasien benigner Dignität an (Tabelle 10). Der Altersmedian liegt hier bei 14,5 Jahren (minimales Alter 1 Jahr, maximales 24 Jahre, 9 Monate) zum Diagnosezeitpunkt des Zweittumors, bei einem mittleren Intervall zwischen KZT und anderer Neoplasie von 5,7 Jahren.

Auch hier lagen die KZT in drei Fällen in den Ovarien, bei der vierten Patientin trat ein YST in der Kieferhöhle auf. Die Patientinnen befinden sich alle in einer kontinuierlichen, vollständigen Remission (CCR).

Tabelle 9: Andersartige Neoplasie vorhergehend; maligne (N.v.m.)

| Kategorie | N.v.m. | | | | |
|-------------------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------------|--|
| Patient | # 3050 | # 2105 | # 0641 | # 0549 | # 1533 |
| Geburtsjahr | 1992 | 1997 | 1963 | 1966 | 1980 |
| Geschlecht | w | w | w | w | m |
| Keimzelltumor | | | | | |
| Diagnosejahr | 2004 | 1999 | 1987 | 1987 | 1996 |
| Alter (J;M) | 12;0 | 1;8 | 24;3 | 20;11 | 14;7 |
| Lokalisation | l. Ovar | r. Ovar | r. Ovar | r. Ovar | intraabdominal |
| TNM-/ Figo-Stadium | la | T0 | la | la | Peritoneal- Karzinose |
| Pathologie (lokal) | T0 | T0 | T0 | YST | malignes TER (EC) |
| Ref.-Gutachten | T0 | | | YST | Ca (EC-YST) |
| klin. Diagnose | | mGCT | | | mGCT |
| Therapie | | | | primär | |
| Resektion | RO | RO | | RO | |
| Chemotherapie | | | | 4x BEP | 1xPEI-Progress- VCR/MTX- BEP/MTX/VCR |
| Andere Neoplasie | | | | | |
| Diagnosejahr | 2003 | 1998 | 1980 | 1980 | 1991 |
| Intervall (J;M) | -1 | -1;9 | -7;0 | -6;0 | -4;0 |
| Lokalisation | Kleinhirn | Gehirn | l. Seitenventrikel | r. Femur | Hals |
| Diagnose | Medulloblastom mit Liquorbefall | Astrozytom III° | Ependymom | Osteosarkom (mehrf. Redizive) | Morbus Hodgkin |
| Therapie | kombiniert | HIT-SKK-92 | Rdt. post-op | COSS | 2xOPAE; Rdt.: 25 Gy |
| Status | DOD | Lokalrezidiv | CCR | Do 2nd Mal | DOD (GCT) |
| Letzte Kontrolle | k.A. | k.A. | 2003 | 1988 | 1996 |

Tabelle 10: Andersartige Neoplasie vorhergehend; benigne (N.v.b.)

| Kategorie | N.v.b. | | | |
|-------------------------------|------------------|---|---------------------|----------------|
| Patient | # 2383 | # 2686 | # 1860 | # 2883 |
| Geburtsjahr | 1976 | 2001 | 1982 | 1991 |
| Geschlecht | w | w | w | w |
| Keimzelltumor | | | | |
| Diagnosejahr | 2001 | 2002 | 1998 | 2004 |
| Alter (J;M) | 24;9 | 1;0 | 15;7 | 13;6 |
| Lokalisation | r. Ovar | KH re. | l. Ovar | l. Ovar |
| TNM-/ FIGO-Stadium | Ic | T _{2b} N ₀ M ₀ | III | Ia |
| Pathologie (lokal) | | | GER | TO |
| Ref.-Gutachten | | YST | GER | TO |
| klin. Diagnose | mGCT (YST) | mGCT (YST) | | |
| Therapie | | | | |
| Resektion | R0 primär | nein | primär 3x | R0 |
| Chemotherapie | | | post-op 4xPEI | |
| andere Neoplasie | | | | |
| Diagnosejahr | 1997 | 2001 | 1983 | 2001 |
| Intervall (J;M) | -4;0 | -1;0 | -15;0 | -2;10 |
| Lokalisation | l. Ovar | Wange links | Seitenventr.bds. | Appendix |
| Diagnose | Ovarialzystom l. | Hämangiom | Plexuspapillom bds. | Karzinoid |
| Therapie | | Laserung | Resektion | Hemikolektomie |
| Resektion | 1997 | nein | | R0 |
| Chemotherapie | | | | |
| Status | CCR | CCR | CCR | lebend |
| letzte Kontrolle | 10/2003 | 9/2004 | 2003 | 01/2005 |

3.3 Patienten mit synchronen andersartigen Neoplasien

3.3.1 Synchrone Neoplasie innerhalb des Keimzelltumors (Kategorien N.i.s.m. und N.i.s.b.)

Eine weitere Kategorie bilden die Neoplasien, die synchron innerhalb eines KZT auftraten. Sechs dieser Neoplasien waren maligne (Tabelle 11) und traten bei weiblichen Patientinnen mit einem Altersmedian von 14,2 Jahren auf, wobei die Diagnose bei der jüngsten Patientin unmittelbar nach der Geburt, bei der ältesten im Alter von 40 Jahren erfolgte. In dieser Kategorie handelte es sich durchgehend um TMT, die in den Ovarien (2 Fälle), der Steißbeinregion (2 Fälle), dem kleinen Becken (1 Patientin) und im Abdomen (1 Patient) lokalisiert waren. In vier Fällen wurde eine Chemotherapie gemäß des jeweils aktuellen Therapieprotokolls für KZT verabreicht - das bedeutet, in drei Fällen wurde gemäß MAKEI 96 und in einem Fall gemäß MAKEI 86 vorgegangen und eine vollständige Remission erreicht. Keine Chemotherapie erhielten die neugeborene Patientin und ein dreijähriges Mädchen, die sich beide ebenfalls in anhaltender Remission befinden. Insgesamt kam es bei fünf Patientinnen dieser Gruppe zu einer anhaltenden Remission, im sechsten Fall war zumindest bis zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung eine weitere Tumorprogression verhindert worden.

Zwei synchron und innerhalb von Ovarialtumoren aufgetretene Neoplasien waren benigne (Tabelle 12). In einem Fall war der KZT ein benignes TER, im anderen handelte es sich um einen gemischten malignen Keimzelltumor (mmKZT), der mit drei Kursen PEI behandelt wurde. Beide Patientinnen (10 und 14 Jahre alt) befinden sich in CCR.

Tabelle 11: Keimzelltumor und andere intraläsionale Neoplasie synchron diagnostiziert; maligne (N.i.s.m.)

| Kategorie | N.i.s.m. | | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|---|--|--|--|---|
| Patient | # 3101 | # 2576 | # 1910 | # 1302 | # 2405 | # 0544 |
| Geburtsjahr | 1987 | 2002 | 1997 | 1991 | 1960 | 1969 |
| Geschlecht | w | w | w | w | w | w |
| Keimzelltumor | | | | | | |
| Diagnosejahr | 2001 | 2002 | 1998 | 1995 | 2000 | 1986 |
| Alter (J;M) | 14;2 | 0;0 | 1;1 | 3;4 | 40;1 | 17;5 |
| Lokalisation | präasacral (kl. Becken) | Steißbein | intraabdominal | r. Ovar | l. Ovar | Steißbein |
| TNM-/ Figo-Stadium | | T _{1b} N ₀ M ₀ | T _{2b} N ₁ M ₀ | la | lc | T _{2b} N _x M ₀ |
| Pathologie (lokal) | malign. TER | | immatures TER mit Glioblastom- anteil | | T0 mit malign. Transform. (Hautdrüsen -Ca) | T2 mit Adeno- Ca-Arealen |
| Ref.-Gutachten | Ca (bei GCT?) | immatures TER mit immat. Nephroblastom- Anteil (blastemreich) | immat. TER I°, malign. Transform. in Astrozytom III°, Gliomatosis peritonei | monodermales Ovarialteratom, malign. Transform. aus Papillom | solides Ca mit endokriner Diff. mit reifem, zyst. TER | TER, malign. Transf. in neuroendokrines Ca (Karzinoid) |
| klin. Diagnose | | | | Ovarialtumor | mGCT | |
| Resektion | R2 | R0 | | R0 | | R1 |
| Therapie | 4xPEI,4xT h-PEI, OP, Rd 60 Gy | | 2xPEI, 6xTemozolomide | | 3xBEP | 2xVBC,4xVP- 16,IF,C |
| Andere Neoplasie | | | | | | |
| Diagnosejahr | 2001 | 2002 | 1998 | 1995 | 2000 | 1986 |
| Intervall (J;M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lokalisation | Teratom | Teratom | Teratom | Teratom | Teratom | Teratom |
| Diagnose | 1. Ca bei TER | extrarenales Nephroblastom | Astrozytom III° | karzinomatös entartetes PcP | Hautdrüsen- Ca | neuroendokrines Ca (Karzinoid) |
| Status | CCR | CCR | SD | CCR | CCR | CR |
| Letzte Kontr. | 07/2006 | 04/2007 | 12/2005 | 02/2006 | 12/2004 | 01/2006 |

Tabelle 12: Keimzelltumor und andere intraläsionale Neoplasie synchron diagnostiziert; benigne (N.i.s.b.)

| Kategorie | N.i.s.b. | |
|-------------------------------|-------------------------------|---|
| Patient | # 2566 | # 3090 |
| Geburtsjahr | 1960 | 1989 |
| Geschlecht | w | w |
| Keimzelltumor | | |
| Diagnosejahr | 2000 | 2004 |
| Alter (J;M) | 10;5 | 14;9 |
| Lokalisation | l. Ovar | beide Ovar |
| TNM-/ FIGO-Stadium | la | lc |
| Pathologie (lokal) | T+YST+AS | li: reifes TER T0 re: gemistozytisches Astrozytom III° auf reifem TER |
| Ref.-Gutachten | T+EC+Polyembryom+Hämangiom | benignes Astrozytom II° |
| klin. Diagnose | mGCT | bilaterale Ovarumoren |
| Therapie | | |
| Resektion | R0 | re; li nur Ausschälung |
| Chemotherapie | 3xPEI | |
| Andere Neoplasie | | |
| Diagnosejahr | 2000 | 2004 |
| Intervall (J;M) | 0 | 0 |
| Lokalisation | l. Ovar | re. Ovar |
| Diagnose | fragl. malign. Transformation | Astrozytom II° |
| Resektion | | |
| Chemotherapie | | |
| Status | CCR | CCR |
| letzte Kontrolle | 08/2005 | 05/2005 |

3.3.2 Synchrone Neoplasie außerhalb des Keimzelltumors (Kategorie N.e.s.b.)

Innerhalb der untersuchten Patientengruppe fand sich nur eine synchron und außerhalb des KZT aufgetretene Neoplasie (Tabelle 13). Hierbei handelte es sich um ein Osteofibrom, das in der Kieferhöhle einer 14jährigen Patientin mit YST des Ovars diagnostiziert wurde. Der KZT wurde gemäß MAKEI 96 therapiert und nach einem Rezidiv befindet sich die Patientin nun in vollständiger Remission.

Tabelle 13: Keimzelltumor und andere extraläsionale Neoplasie synchron diagnostiziert; benigne (N.e.s.b.)

| Kategorie | N.e.s.b. |
|-----------------------|---------------------------------------|
| Patient | # 2625 |
| Geburtsjahr | 1989 |
| Geschlecht | w |
| Keimzelltumor | |
| Diagnosejahr | 2003 |
| Alter (J;M) | 13;11 |
| Lokalisation | I. Ovar |
| TNM-/ FIGO-Stadium | III |
| Pathologie (lokal) | YST |
| Ref.-Gutachten | YST |
| klin. Diagnose | |
| Resektion | R0 primär |
| Chemotherapie | 4xPEI |
| andere Neoplasie | |
| Diagnosejahr | 2003 |
| Intervall (Jahre) | 0 |
| Lokalisation | KH re |
| Diagnose | Osteofibrom |
| Resektion | |
| Chemotherapie | |
| Status | Rezidiv (6Monate); R0+?xPIV, 2. CR |
| letzte Kontrolle | 3/2006 |

3.4 Metachrone andersartige maligne Neoplasien (N.m.m.)

Die Kategorie der metachron aufgetretenen malignen Neoplasien lässt sich wie beschrieben in die vermutlich spontan aufgetretenen und die vermutlich therapieinduzierten Erkrankungen unterteilen.

3.4.1 Patienten mit vermutlich spontan aufgetretenen malignen Neoplasien

Zwei Patientinnen im Alter von 7 Monaten und 10 Jahren wurden der Gruppe der vermutlich spontan aufgetretenen Neoplasien zugeordnet (Tabelle 14). Die in beiden Fällen malignen Neoplasien (Ewing-Tumor und doppelseitiger Wilmstumor) traten nach Intervallen von ca. vier und neun Jahren auf. In beiden Fällen waren die malignen Ersttumoren in Ovar und kleinem Becken zwar mit einer adjuvanten Chemotherapie gemäß des MAKEI 96-Protokolls behandelt worden, trotzdem wird aber von spontan aufgetretenen Neoplasien ausgegangen, da die metachron aufgetretenen Tumoren in adäquater Weise auf die für sie vorgesehene Therapie ansprachen. Des Weiteren gilt der bei der Patientin #1620 aufgetretene Wilmstumor als konstitutionell angelegt. Über den Therapieverlauf dieser Zweiterkrankung sowie den Status der Patientin ist nichts bekannt.

Tabelle 14: Andersartige Neoplasie nach Keimzelltumor (metachron) diagnostiziert; maligne (N.m.m.), vermutlich spontan aufgetreten

| Kategorie | N.m.m.: spontan aufgetreten | |
|-------------------------------|-----------------------------|--|
| Patient | # 2055 | # 1620 |
| Geburtsjahr | 1989 | 1996 |
| Geschlecht | w | w |
| Keimzelltumor | | |
| Diagnosejahr | 1999 | 1996 |
| Alter (J;M) | 10;7 | 0;7 |
| Lokalisation | r. Ovar | kl. Becken |
| TNM-/ Figo-Stadium | unklar | T ₂ N ₀ M ₀ |
| Pathologie (lokal) | T0 | |
| Ref.-Gutachten | T0 | T3 |
| klin. Diagnose | mGCT | |
| Therapie | | |
| Resektion | R0 verzögert | R1 primär |
| Chemotherapie | 3x PEI, Resektion, 1x PEI | 2x PEI |
| andere Neoplasie | | |
| Diagnosejahr | 2003 | 2005 |
| Intervall (J;M) | 3;9 | 8;8 |
| Lokalisation | Os ileum links | beide Nieren |
| Diagnose | Ewing-Tumor | Nephroblastom beidseits |
| Resektion | verzögert R0 | |
| Chemotherapie | EURO-Ewing 89 | |
| Status | lebend | k.A. |
| Letzte Kontr. | 03/2004 | 5/2005 |

3.4.2 Patienten mit vermutlich *therapieinduzierten* malignen Neoplasien

Bei sechs (75%) der acht metachron aufgetretenen malignen Neoplasien handelte es sich um therapieinduzierte Leukämien (davon fünf AML, eine Mastzell-Leukämie) nach erfolgter Chemotherapie (Tabelle 15). Von diesen sechs Patienten waren vier nach dem Therapieprotokoll MAKEI 89 behandelt worden, zwei nach MAKEI 96. Auf die gesamte Studiengruppe gesehen ergibt die Fallzahl der therapiebedingten Neoplasien einen Prozentsatz von 28,6% der 21 Patienten, denen eine Chemotherapie verabreicht wurde, wobei der Intervallmedian bis zum Auftreten der Zweitneoplasie bei 4 Jahren liegt (Min 1 Jahr, Max 7 Jahre). In fünf anderen Patientenfällen (# 2405, # 2566, # 2860, # 3101, # 2625) war der Maximalwert von 7 Jahren zwischen Chemotherapie und der letzten bekannten Kontrolluntersuchung zum Zeitpunkt des Stichtages noch nicht erreicht, so dass hier keine Aussage getroffen werden kann, ob im weiteren Verlauf eine maligne Neoplasie als Therapiefolge aufgetreten ist. Zwei Patienten (# 3050, # 0549) verstarben ein Jahr nach der Chemotherapie und ein weiterer (# 1533) nach fünf Jahren, so dass auch in diesen drei Fällen eine Einschätzung nicht möglich ist.

Die sechs in Tabelle 15 aufgeführten Patienten hatten ein medianes Alter von 12,3 Jahren, fünf waren weiblich und einer männlichen Geschlechts. In vier Fällen lagen die malignen KZT in den Ovarien, wobei es sich in drei der vier Fälle um mmKZT mit unterschiedlichen histologischen Anteilen handelte. Alle vier Ovarialtumore wiesen Anteile eines GER auf. Eine Patientin (# 1083) war an einem großen und bereits im Alter von 11 Monaten metastasierten YST in der Steißbeinregion erkrankt. Bei dem männlichen Patient (# 1604) dieser Kategorie war ein ebenfalls mmKZT im kleinen Becken, ein YST sowie ein growing teratoma syndrome diagnostiziert worden.

Fünf der sechs Patienten verstarben an der Progression der therapierefraktären Leukämie. Eine Patientin (# 1399) lebte zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung 2003 in Remission. Hierbei handelte es sich um die Patientin der Gruppe, bei der kein gemischter Tumortyp, sondern ein reines GER vorgelegen hatte. Die Zeitintervalle bis zum Auftreten der Leukämie hatten auch hier keine ersichtlichen Auswirkungen auf die Prognose.

Tabelle 15: Andersartige Neoplasie nach Keimzelltumor (metachron) diagnostiziert; maligne (N.m.m.), vermutlich therapieinduziert

| Kategorie | N.m.m.: therapieinduziert | | | | | |
|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------|---|--|
| Patient | # 1209 | # 1274 | # 1399 | # 1515 | # 1083 | # 1604 |
| Geburtsjahr | 1984 | 1983 | 1982 | 1977 | 1991 | 1981 |
| Geschlecht | w | w | w | w | w | m |
| Keimzelltumor | | | | | | |
| Diagnosejahr | 1994 | 1994 | 1995 | 1994 | 1992 | 1996 |
| Alter (J;M) | 9;10 | 11;10 | 12;9 | 16;11 | 0;11 | 14;10 |
| Lokalisation | l. Ovar | beide Ovare | l. Ovar | r. Ovar | Steißbein | kl. Becken,+Med. |
| TNM-/FIGO-Stadium | la | IIlc (LK) | Ic | Ic | T _{2b} N ₁ M ₁ | |
| Pathologie (lokal) | | T(unreif) bds.; re zus. GER+EC | | | YST | |
| Ref.-Gutachten | YST,EC,GER,T0 | | GER li, Gonadoblastom bds. | T3+GER+YST | T+YST | YST (sakral) T+EC+Sarkom (mediastinal) |
| klin. Diagnose | mGCT | mGCT | | mGCT | mGCT | mmGCT+gts |
| Therapie | | | bilater. Ovarekt. | | | Laminektomie |
| Resektion | R0 primär | R0 primär | | R0 primär | R0 verzögert | R0 n. Ch-Ter. |
| Chemotherapie | 3x BEP | 3xBEP, 2nd- look-OP, 3xVIP | 4xBEP | 2xPEI | 3xBEP,3xVIP, 4xPEI,HAT | 4xPEI+2xPE |
| andere Neoplasie | | | | | | |
| Diagnosejahr | 1996 | 2001 | 1996 | 1995 | 1996 | 1996 |
| Intervall (J;M) | 2 | 7 | 1.1;2 2. 3;3 | 1 | 4 | 1. 0J., 2. 2J. |
| Lokalisation | Knochenmark | Knochenmark | 1.Knochenmark 2.kleines Becken | Knochenmark | Knochenmark | 1.Med.,2.KM |
| Diagnose | MDS/AML | Mastzell- Leukämie | 1.AML 2.Sertoli-Leydig-T. | MDS/AML | MDS/AML | 1. Sarkom, 2. MDS/AML |
| Therapie | AML-BFM 93 | AML-BFM 93 therapierefr. | 1.autologe Stammzelltrans- plantation 2.Rd 39,6 Gy | AML-BFM 93 therapierefr. | allogen- unverw. KMT | 1.Rd 36Gy 2.allogene KMT |
| Resektion | | | | | | Thorakotomie |
| Chemotherapie | | | | | | 1.4xPEI 2. BFM-AML |
| Status | DOI | DO 2 nd Mal | CR | DO 2 nd Mal | DO 2 nd Mal | DOI |
| letzte Kontrolle | Tag 15 | 07/2001 | 11/2003 | 04/1996 | k.A. | 01/1999 |

3.5 Metachrone andersartige benigne Neoplasien

Tabelle 16: Andersartige Neoplasie nach Keimzelltumor (metachron) diagnostiziert; benigne (N.m.b.)

| Kategorie | Andersartige <u>Neoplasie</u> nach Keimzelltumor (<u>metachron</u>) diagnostiziert; <u>benigne</u> (N.m.b.) | |
|-----------------------|---|-----------------------------|
| Patient | # 3101 | # 0854 |
| Geburtsjahr | 1987 | 1972 |
| Geschlecht | w | w |
| Keimzelltumor | | |
| Diagnosejahr | 2001 | 1989 |
| Alter (J;M) | 14;2 | 17;2 |
| Lokalisation | präasacral (kl. Becken) | r. Ovar |
| TNM-/ Figo-Stadium | | Ic |
| Pathologie (lokal) | T (maligne?) | T2 |
| Ref.-Gutachten | Ca (bei GCT?) | T2 |
| klin. Diagnose | | mGCT |
| Resektion | R2 | R1 |
| Chemotherapie | 4xPEI,4xTh-PEI, OP, Rd 60 Gy | 3xBEP |
| andere Neoplasie | | |
| Diagnosejahr | 2001 | 1997 |
| Intervall (J;M) | 0 | 8 |
| Lokalisation | 1. intraläsional 2. re Femur 3. re Knie | I. Ovar |
| Diagnose | 1. Ca bei TER 2. Osteofibrom 3. Osteofibrom | Tumor mit unklarer Dignität |
| Resektion | | R0 primär |
| Chemotherapie | | |
| Status | CCR | Lebend |
| Letzte Kontr. | 07/2006 | k.A. |

Die histologischen Diagnosen der anderen Neoplasien sind in Berücksichtigung ihres Auftretens noch einmal in Tabelle 17 aufgelistet. Bei Betrachtung dieser Auflistung fällt auf, dass unter die Rubrik „histologische Diagnose der anderen Neoplasie“ fünfmal Diagnosen fallen, die einem Karzinom oder einer karzinomatösen Transformation (#2883; #0544; #1302; #2405; #3101) entsprechen und die im Kinderkrebsregister als „Karzinome und andere bösartige epitheliale Neoplasmen“ ca. 1% aller bösartigen Diagnosen ausmachen [1]. Diese für das Kindes- und Jugendalter ungewöhnlichen Diagnosen sind alle „spontan“ ohne eine vorhergehende Chemotherapie oder Bestrahlung entstanden und viermal als intraläsionale Entität gleichzeitig mit dem KZT diagnostiziert worden.

Insgesamt lebten 12 der 27 Patienten (44%) zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle in einer CCR, neun davon nach einer Neoplasie benigner Dignität.

Sieben dieser 12 Patienten gehörten den Kategorien der **synchron** aufgetretenen Neoplasien an, die insgesamt nur neun Patienten umfasste.

Aus der Gruppe der zehn Patienten mit **metachron** aufgetretenen Neoplasien hingegen lebte nur einer in Remission, wobei in diesem Fall eine benigne Neoplasie vorgelegen hatte. In acht der zehn Fälle lagen maligne metachrone Neoplasien vor, sechs davon in Form einer Leukämie. Von diesen sechs Patienten verstarben fünf. In nur einem der acht Fälle wurde eine Remission erreicht.

Von den fünf Patientenfällen, bei denen **vorhergehende** maligne Neoplasien vorlagen, verstarben zwei an der Neoplasie und einer am KZT, einer erkrankte an einem Lokalrezidiv und einer genas vollständig. Man kann demnach nicht davon ausgehen, dass KZT, die nach einer andersartigen Neoplasie auftreten, eine grundsätzlich schlechtere Prognose aufweisen als andere.

Tabelle 17: *Histologische Diagnosen der anderen Neoplasien in Abhängigkeit von Diagnosezeitpunkt und Dignität und Status der Patienten unter Auflistung der GCT-Subentitäten*

| Andere Neoplasie Kurzbezeichnung | # | Alter bei Diagnose GCT (Jahre) | GCT - Subentitäten | Histologische Diagnose der anderen Neoplasie | Status |
|-------------------------------------|------|---|--------------------------------------|---|--------------|
| N.v.b. | 2686 | 1;0 | YST | Hämangiom | CCR |
| | 2883 | 13;6 | T0 | Karzinoid des Appendix | lebend |
| | 1860 | 15;7 | GER | Plexuspapillom | CCR |
| | 2383 | 24;9 | YST | Ovarialcystom | CCR |
| N.v.m. | 2105 | 1;8 | T0 | Astrozytom III° | Lokalrezidiv |
| | 3050 | 12;0 | T0 | Medulloblastom | DO 2nd mal |
| | 1533 | 14;7 | Ca (EC – YST) | Morbus Hodgkin | DO GCT |
| | 0549 | 20;11 | YST | Osteosarkom mit mehrfachem Rezidiv | DOD |
| | 0641 | 24;3 | T0 | Ependymom | CCR |
| N.i.s.b. | 2566 | 10;5 | T+EC+Polyembryom+Hämangiom | fraglich maligne Transformation des GCT | CCR |
| | 3090 | 14;9 | T0 | Astrozytom II° | CCR |
| N.i.s.m. | 2576 | 0;0 | T (immatur) | extrarenales Nephroblastom | CCR |
| | 1910 | 1;1 | T1 | Astrozytom III° | SD |
| | 1302 | 3;4 | TMT | karzinomatös entartetes Plexus chorioideus Papillom | CCR |
| | 3101 | 14;2 | T? | drüsig differenziertes Karzinom bei Teratom | CCR |
| | 0544 | 17;5 | T2 | Neuroendokrines Karzinom vom Karzinoidtyp | CCR |
| | 2405 | 40;1 | TMT | Hautdrüsenkarzinom | CCR |
| N.e.s.b. | 2625 | 13;11 | YST | Osteofibrom | Rezidiv |
| N.e.s.m. | – | – | – | – | – |
| N.m.b. | 0854 | 17;2 | T2 | Tumor unklarer Zuordnung und Dignität | lebend |
| | 3101 | 14;2 | T? | Osteofibrom | CCR |
| N.m.m. | 1620 | 0;7 | T3 | Nephroblastom | k.A. |
| | 1083 | 0;11 | T+YST | MDS/AML | DO 2nd mal |
| | 1209 | 9;10 | YST+EC+GER+T0 | MDS/AML | DOI |
| | 2055 | 10;7 | T0 | Ewing-Tumor | lebend |
| | 1274 | 11;10 | T(immatur) bds + GER+EC rechts | Mastzell-Leukämie | DO 2nd mal |
| | 1399 | 12;9 | GER links bei Gonadoblastom bds | AML | lebend |
| | 1604 | 14;10 | YST(sakral)/T+EC+Sarkom(mediastinal) | Sarkom synchron im Mediastinaltumor/MDS/ AML | DOI |
| | 1515 | 16;11 | T3+GER+YST | MDS/AML | DO 2nd mal |

Tabelle 18 gibt einen Überblick über alle MAKEI-Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten und zeigt, nach welchem Protokoll bei ihrer Therapie vorgegangen wurde, wie viele Kurseinheiten sie erhielten und in welchem Gesundheitszustand sie sich zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung befanden. Es fällt auf, dass bei fünf der insgesamt sechs Patienten, die nach dem Protokoll MAKEI 89 therapiert worden waren, eine metachrone maligne Neoplasie aufgetreten ist.

Tabelle 18: Zuordnung der Patienten nach Kategorien und MAKEI-Protokoll mit Auflistung der verabreichten Chemotherapiekurse

| Kategorie | MAKEI-ID-Nr | Protokoll | Chemotherapie | Status |
|-----------|-------------|------------|--|------------|
| N.v.m. | # 0549 | MAKEI 86 | 4x PVB | DOD |
| | # 1533 | ? | 1xPEI,Progress, 1x VCR/MTX, 1x BEP/MTX/VCR | DOD |
| | # 2105 | HIT-SKK-92 | 1x?? | Rezidiv |
| | # 3050 | HIT 2000 | | DOD |
| N.v.b. | # 1860 | MAKEI 96 | 4x PEI | CCR |
| | # 2383 | MAKEI 96 | 3x PEI | CCR |
| | # 2686 | MAKEI 96 | 5x PEI | Resttumor |
| N.i.s.b. | # 2566 | ? | 3x Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid | CCR |
| N.i.s.m. | # 3090 | MAKEI 86 | 2x VBC, 4x PEI | CCR |
| | # 1604 | MAKEI 96 | 4x PEI, 2xPE, 4xPEI | DOD |
| | # 1910 | MAKEI 96 | 2x PEI, 6x Temozolomide | SD |
| | # 2405 | MAKEI 96 | 3x PEI | CR |
| | # 3101 | MAKEI 96 | 4x PEI, Hyperthermie | CCR |
| N.m.m. | # 1209 | MAKEI 89 | 3x BEP | DO AML |
| | # 1274 | MAKEI 89 | 3x BEP, 3x VIP | DO AML |
| | # 1399 | MAKEI 89 | 4x BEP | CCR |
| | # 1515 | MAKEI 96 | 2x PEI | DO AML |
| | # 1083 | MAKEI 89 | 3xBEP,3xVIP,4xPEI,HAT | DO MDS/AML |
| | # 1604 | MAKEI 96 | 4xPEI+2xPE, 4x PEI | DOD |
| | # 2625 | MAKEI 96 | 4x PEI | CR |
| N.m.b. | # 0854 | MAKEI 89 | 3 x BEP | Rezidiv |

3.6 Fallbeschreibungen

Die Fallbeschreibungen sind in der folgenden Weise angeordnet:

N. v. b. = Neoplasie – vorhergehend, benigne

Fallbeschreibungen der Patienten mit vorhergehender andersartiger benignen Neoplasie und nachfolgendem Keimzelltumor (MAKEI #1860, #2383, #2686, #2883)

N. v. m. = Neoplasie – vorhergehend, maligne

Fallbeschreibungen der Patienten mit vorhergehender andersartiger malignen Neoplasie und nachfolgendem Keimzelltumor (MAKEI #0549, #0641, #1533, #2105, #3050)

N. i. s. b. = Neoplasie – intraläsional, synchron, benigne

Fallbeschreibungen der Patienten mit Keimzelltumor und synchron diagnostizierter anderer benignen intraläsionaler Neoplasie (MAKEI #2566, #3090)

N. i. s. m. = Neoplasie – intraläsional, synchron, maligne

Fallbeschreibungen der Patienten mit Keimzelltumor und synchron diagnostizierter anderer malignen intraläsionaler Neoplasie (MAKEI #0544, #1302, #1910, #2405, #3101)

N. e. s. b. = Neoplasie – extraläsional, synchron, benigne

Fallbeschreibungen der Patienten mit Keimzelltumor und synchroner Diagnose einer anderen benignen extraläsionalen Neoplasie (MAKEI #2625)

N. e. s. m = Neoplasie – extraläsional, synchron, maligne

Fallbeschreibungen der Patienten mit Keimzelltumor und synchroner Diagnose einer anderen malignen extraläsionalen Neoplasie (./.)

N. m. b. = Neoplasie – metachron, benigne

Fallbeschreibungen der Patienten mit den Diagnosen eines Keimzelltumors und nachfolgend benignen Neoplasie (MAKEI #0854, #3101)

N. m. m. = Neoplasie – metachron, maligne

Fallbeschreibungen der Patienten mit den Diagnosen eines Keimzelltumors und nachfolgend malignen Neoplasie (MAKEI #1083, #1209, #1274, #1399, #1515, #1604, #1620, #2055)

N. v. b.

Fallbeschreibungen der Patienten mit vorhergehender andersartiger benigner Neoplasie und nachfolgendem KZT

MAKEI – ID-Nummer 1860

Bei der 1982 geborenen Patientin, die unter einer enddifferenzierten Epilepsie mit geistiger und statomotorischer Retardierung (Gehunfähigkeit bei linksseitiger Hemiparese) leidet, wurde im Alter von 1 Jahr ein beidseitiges Plexuspapillom diagnostiziert und reseziert. Die Familienanamnese ergab keinerlei Auffälligkeiten.

Im Alter von 16 Jahren (48 kg, 150 cm) wurde ein Tumor des linken Ovars mit iliacalen und aortalen Lymphknotenmetastasen diagnostiziert; der Tumormarker AFP befand sich im Normbereich. Die Tumorovarektomie links erfolgte in zwei Operationen, bei denen sich iliacale und aortale Lymphknotenmetastasen bestätigen ließen. Die intraoperative Tumorgröße lag bei 15 x 11 x 8 cm. Der lokale Pathologe stellte die Diagnose eines Dysgerminoms des linken Ovars, die auch durch den Referenzpathologen in Kiel bestätigt wurde (Stadium T_{3c}N₁M_x). Der zweiten Operation schlossen sich vier Kurse PEI nach dem Protokoll MAKEI 96 an; aufgrund eines tiefen Dünn- und Dickdarmileus wurde eine Relaparotomie notwendig. Wegen unregelmäßiger Menstruationsblutungen wurde temporär mit einem Gestagenpräparat behandelt. Eine letzte Untersuchung erfolgte 2003, bei der eine anhaltende Vollremission bestätigt wurde.

| | | | | |
|-------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| # 1860 | Kategorie: N.v.b. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1982 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als zweite Neoplasie | | | |
| Diagnosejahr | 1998 | Alter (Jahre): 16 | Länge (cm): 150 | Gewicht (kg): 48 |
| | | | Perzentile: <3 | Perzentile: 10-25 |
| Lokalisation | linkes Ovar | Größe: 15 x 11 x 8 | AFP: normal | β-HCG: normal |
| FIGO-Stadium | III | | | |
| Pathologie (lokal) | GER | | | |
| Referenzgut-Achten | GER | | | |
| klinische Diagnose | keine | Therapie: | Resektion: primär; 3 Eingriffe | |
| | | Chemotherapie: postoperativ 4x PEI | | |
| Andere Neoplasie | vorhergehend | | | |
| Diagnosejahr | 1983 | Intervall (Jahre): -15;0 | | |
| Lokalisation | Seitenventrikel beidseits | | | |
| Diagnose | Plexuspapillom beidseits | Therapie: Resektion | Resektion: | |
| | | Chemotherapie: keine | | |
| Status | CCR | letzte Untersuchung: 2003 (5 Jahre) | | |
| Beurteilung | KZT als zweiter Tumor mit Intervall von 15 Jahren; erste Neoplasie benigne (Plexuspapillom bds.) | | | |

N. v. b.

MAKEI – ID-Nummer 2383

Die 1976 geborene Patientin wurde im Alter von 21 Jahren wegen Geburtsstillstandes und Nabelschnurumschlingung durch Sectio von einem gesunden 4040 g schweren und 53 cm langen Jungen entbunden. Bei der Sectio fielen eine Vergrößerung beider Ovarien und eine zystische Veränderung des linken Ovars auf. Das wenig später durch Ovariectomie entfernte linke Ovar (Durchmesser 7 cm) entsprach histologisch einem Ovarialkystom ohne Hinweis auf Malignität. Familienanamnese ohne onkologische Belastung.

Im Alter von 24 Jahren beklagte die Patientin (117 kg, 169 cm) erstmalig ein Taubheitsgefühl mit Kribbelparästhesien von der Clavicula beidseits abwärts mit gleichzeitigem Druckgefühl im Brustbereich. Nach Liquor- und MRT-Diagnostik konnte eine Multiple Sklerose festgestellt werden, die seitdem mit Interferon β behandelt wird.

Ein Jahr später klagte die Patientin über starke Unterbauchschmerzen; bei einer Laparoskopie wurde ein vom rechten Ovar ausgehender ca. 10 cm großer Tumor entfernt, der präoperativ rupturiert war (Stadium T_{1c}N_?M_?). Histologisch wurde ein YST diagnostiziert; der postoperativ gemessene AFP- Wert lag bei 194 ng/ml. Die Patientin wurde nach dem Protokoll MAKEI 96 mit 3 PEI-Kursen behandelt. Mitte 2003 fand eine laut Patientenakte letzte Untersuchung statt, bei der eine anhaltende Vollremission (AFP 3,6 ng/ml) bestätigt wurde.

| | | | | |
|-------------------------|--|-----------------------------|--------------------|-----------------------|
| # 2383 | Kategorie: N.v.b. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1976 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als Zweiterkrankung | | | |
| Diagnosejahr | 2001 | Alter (Jahre): 25 | Länge (cm): 169 | Gewicht (kg): 117 |
| | | | Perzentile: 50 | Perzentile: >97 |
| Lokalisation | rechtes Ovar | Größe (cm): ca. 10 | AFP: 194 ng/ml | β-HCG: k.A. |
| FIGO-Stadium | Ic | | | |
| Pathologie (lokal) | | | | |
| Referenzgut-Achten | | | | |
| klinische Diagnose | mKZT (YST) | Therapie: | | Resektion: R0; primär |
| | | Chemotherapie: keine | | |
| | | | | |
| Andere Neoplasie | vorhergehend | | | |
| Diagnosejahr | 1997 | Intervall (Jahre): -4;0 | | |
| Lokalisation | linkes Ovar | | | |
| Diagnose | Ovarialzystom links | Therapie: | | Resektion: 1997 |
| | | Chemotherapie: keine | | |
| Status | CCR | letzte Untersuchung: X/2003 | | |
| Beurteilung | Bei einer Kaiserschnittentbindung sind beidseits vergrößerte Ovarien festgestellt worden. Nur das größere und zystisch veränderte Ovar wurde entfernt und entsprach einem gutartigen Ovarialkystom. Im Abstand von einem Jahr wurde kontralateral ein YST diagnostiziert und behandelt, der möglicherweise schon bei dem Kaiserschnitt existent war. | | | |

N. v. b.

MAKEI – ID-Nummer 2686

Das 2001 als Kind gesunder Eltern geborene Mädchen wies bei Geburt als benigne Neoplasie ein Hämangiom der linken Wange auf, das im Alter von zwei Monaten lasertherapeutisch behandelt worden war. Die Familienanamnese ergab, dass ein Onkel der Mutter an Hautkrebs und eine Cousine des Vaters an Leukämie erkrankt waren.

Im Alter von 12 Monaten traten eine Ptose des rechten Augenlides, vermehrte Unruhe und ein weinerliches Verhalten auf. Die unmittelbar eingeleitete radiologische Untersuchung ergab einen im sphenothmoidalen Gebiet vorwiegend rechts gelegenen Tumor mit Einbruch ins Ethmoid und zum Epipharynx. Bei einer transnasalen Sphenoidotomie wurde eine Tumorbioptie gewonnen, mittels der die Referenzpathologie in Kiel einen YST diagnostizierte. Der AFP-Wert war mit 1685 µg/l deutlich erhöht. Die Chemotherapie nach dem Protokoll MAKEI 96 bestand aus 5 PEI-Kursen; schon nach dem ersten Zyklus normalisierte sich der AFP-Wert. Die regelmäßig durchgeführten Schädel-MRT's zeigten einen Rückgang in der Tumorgröße, jedoch weiterhin einen großen Resttumor. Es schien sich also um einen gemischten Keimzelltumor mit YST- und TER-Anteilen zu handeln. Eine vollständige operative Entfernung war aufgrund der Größe und Lage des Tumors ausgeschlossen, weshalb man sich für eine mediane sublabiale Rhinotomie und Revision des rechten sphenoorbitoethmoidalen Winkels entschied, bei der sich jedoch nur noch nekrotisches Gewebe fand. Daraufhin beschloss man, die Therapie zunächst abzuschließen und die Patientin engmaschig zu kontrollieren. Bei der letzten dokumentierten Nachuntersuchung (November 2004) zeigte sich unverändert der Resttumor im Bereich der Mittellinie bei kontinuierlich normalen AFP-Werten.

| | | | | | |
|-------------------------|--|-----------------------|------------------------------|----------------------|--|
| # 2686 | Kategorie:N.v.b. | | | MAKEI 96 | |
| Geburtsjahr | 2001 | | | Geschlecht: weiblich | |
| Keimzell-tumor | als Zweiterkrankung | | | | |
| Diagnosejahr | 2002 | Alter (Jahre): 1;0 | Länge (cm): k.A. | Gewicht (kg): 8,9 | |
| | | | Perzentile: k.A. | Perzentile: 50 | |
| Lokalisation | Kieferhöhle rechts | Größe (cm): k.A. | AFP: 1685 µg/l | β-HCG: k.A. | |
| TNM-Stadium | T _{2b} N ₀ M ₀ | | | | |
| Pathologie (lokal) | | | | | |
| Referenzgut-Achten | YST | | | | |
| klinische Diagnose | mKZT (YST) | Therapie: | | Resektion: nein | |
| | | Chemotherapie: keine | | | |
| Andere Neoplasie | vorhergehend | | | | |
| Diagnosejahr | 2001 | | Intervall (Jahre): -1;0 | | |
| Lokalisation | Wange links | | | | |
| Diagnose | Hämangiom bei Geburt | Therapie: Laserung | | Resektion: nein | |
| | | Chemotherapie: keine | | | |
| Status | CCR | | letzte Untersuchung: IX/2004 | | |
| Beurteilung | Als benigne Neoplasie bestand ein konnatales Hämangiom der linken Wange. Mit 12 Monaten wurde dann ein YST des rechten Gesichtsschädels diagnostiziert und mit Chemotherapie offensichtlich erfolgreich behandelt (histologisch: nekrotischer Resttumor; klinische DD: TER). | | | | |

N. v. b.

MAKEI – ID-Nummer 2883

Bei der 1991 geborenen Patientin wurde mit 10 Jahren ein Appendixkarzinoid entdeckt und zwei Monate später durch eine modifizierte Hemikolektomie entfernt. Die Familienanamnese ergab keinerlei Auffälligkeiten.

Knapp drei Jahre nach dieser tumorösen Ersterkrankung fand man bei der beschwerdefreien Patientin (46 kg, 153 cm) anlässlich einer routinemäßigen Untersuchung im MRT einen Tumor des linken Ovars. Der Tumor (9 x 5 x 3 cm) ließ sich in toto exstirpieren und wog 135 Gramm. Sowohl der lokale Pathologe als auch der Referenzpathologe in Kiel diagnostizierten ein reifes zystisches Teratoms (Grad 0). Die engmaschige Nachsorge mit regelmäßiger Überprüfung der Tumormarker ergab jeweils normale Befunde.

| | | | | |
|-------------------------|--|-----------------------------|-------------------|----------------------|
| # 2883 | Kategorie: N.v.b. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1991 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als Zweiterkrankung | | | |
| Diagnosejahr | 2004 | Alter (Jahre): 13 | Länge (cm): 153 | Gewicht (kg): 46 |
| | | | Perzentile: 10-25 | Perzentile: 25-50 |
| Lokalisation | linkes Ovar | Größe (cm): 9 x 5 x 3 | AFP: normal | β-HCG: normal |
| FIGO-Stadium | Ia | | | |
| Pathologie (lokal) | T0 | | | |
| Referenzgut-Achten | T0 | | | |
| klinische Diagnose | Therapie: | | Resektion: R0 | |
| | Chemotherapie: keine | | | |
| Andere Neoplasie | vorhergehend | | | |
| Diagnosejahr | 2001 | Intervall (Jahre): -2;10 | | |
| Lokalisation | Appendix | | | |
| Diagnose | Karzinoid | Therapie: Hemikolektomie | | Resektion: R0 |
| | | Chemotherapie: keine | | |
| Status | lebend | letzte Untersuchung: I/2005 | | |
| Beurteilung | Primär Karzinoid als gutartige Neoplasie; matures TER als andere Neoplasie | | | |

N. v. m.

Fallbeschreibungen der Patienten mit vorhergehender andersartiger maligner Neoplasie und nachfolgendem Keimzelltumor (MAKEI 0549, 0641,1533, 2105, 3050)

MAKEI – ID-Nummer 0549

Bei der 1966 geborenen Patientin wurde im Alter von 14 Jahren ein Osteosarkom des rechten distalen Femurs diagnostiziert und 1981 die protokollgemäße Polychemotherapie begonnen. Eine pulmonale Metastasierung wurde 3 Jahre später festgestellt und mit einer erneuten Chemotherapie mit den Medikamenten Ifosfamid und Cisplatin angegangen. Die nach dem letzten Chemotherapiezyklus durch Thorakotomie entfernten Metastasen waren vital. Wenige Monate später wurde eine weitere Hirnmetastase links frontal entfernt und diesmal nur über einen Zeitraum von vier Wochen adjuvant chemotherapeutisch behandelt.

Dreieinhalb Jahre später stellte sich die nun 20-jährige Patientin aufgrund von seit zwei Wochen anhaltenden vaginalen Dauerblutungen beim Arzt vor. Die durchgeführte Untersuchung ergab eine druckdolente Resistenz im Bereich der linken Adnexe, weswegen die Patientin in die Frauenklinik des Krankenhauses Emden überwiesen wurde. Eine durchgeführte Abrasio mit anschließender Pelviskopie zeigte einen am oberen Pol des rechten Ovars gelegenen Tumor mit einem Durchmesser von 0,7 cm. Makroskopisch sah der Tumor wie ein Dermoid aus, weshalb ovarerhaltend operiert wurde.

Die histologische Aufbereitung des Materials ergab auch durch die Referenzpathologie in Kiel einen malignen YST bei normalen β -HCG- und AFP- Werten.

Nach Überweisung ins Universitätskrankenhaus Eppendorf erfolgte am 05. 02. 1987 eine Staging Operation, bei der die rechte Adnexe entfernt wurde. Zudem wurden eine Netzresektion und eine Keilexcision des linken Ovars durchgeführt und mehrfache Biopsien aus dem Douglas - Raum und dem Blasenperitoneum entnommen. Das schon intraoperativ unauffällig erscheinende linke und rechte Ovar zeigte auch in der Histologie keinen Anhalt für einen neoplastischen Prozess. Ebenso gab es keinen Anhalt für eine metastatische Absiedelung, weshalb der Tumor als FIGO Stadium Ia eingeordnet wurde.

Zwei Wochen später wurde mit einer Polychemotherapie entsprechend dem Studienprotokoll MAKEI – 86 begonnen. Nach nunmehr vollständiger Resektion wurden der Patientin 4 PVB-Zyklen alle 3 Wochen verabreicht.

Im August 1988, also im Alter von knapp 22 Jahren, wurde in der linken und rechten Lunge je eine Metastase radiologisch nachgewiesen; bei der nachfolgenden Thorakotomie wurden mehrere Metastasen des Osteosarkoms entfernt. Von Seiten des Dottersacktumors war kein Anhalt für ein Rezidiv oder eine Metastase gegeben. Aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs des Osteosarkoms verstarb die Patientin im Dezember 1990.

| | | | | |
|-----------------------|--|---------------------------|----------------------|----------------------|
| # 0549 | Kategorie: N.v.m. | | | MAKEI 89 |
| Geburtsjahr | 1966 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als zweite Neoplasie | | | |
| Diagnosejahr | 1987 | Alter (Jahre): 20 | Länge (cm): 165 | Gewicht (kg): 56,5 |
| | | | Perzentile: 25-50 | Perzentile: 50 |
| Lokalisation | rechtes Ovar | Größe (cm): 1 | AFP: normal | β-HCG: normal |
| FIGO-Stadium | Ia | | | |
| Pathologie (lokal) | YST | | | |
| Referenzgut-Achten | YST | | | |
| klinische Diagnose | keine | Therapie: primäre | | Resektion: R0 |
| | | Chemotherapie: 4x BEP | | |
| Zweitneoplasie | vorhergehend | | | |
| Diagnosejahr | 1980 | Intervall (Jahre): -6,0 | | |
| Lokalisation | rechter Femur | | | |
| Diagnose | Osteosarkom mit mehrfachem Rezidiv | Therapie: COSS | | Resektion: verzögert |
| | | Chemotherapie: COSS | | |
| Status | DOD (Osteosarkom) | letzte Untersuchung: 1988 | | |
| Beurteilung | Osteosarkom metastasierend und rezidivierend als Ersterkrankung, die zum Tode führte. Intermittierend wurde ein YST (Ovar) diagnostiziert und erfolgreich behandelt. | | | |

N. v. m.

MAKEI – ID-Nummer 0641

Bei der 1963 geborenen Patientin wurde im Alter von 17 Jahren ein Ependymom im linken Seitenventrikel diagnostiziert, welches sechs Monate später operiert und mit einer Schädelbestrahlung nachbehandelt wurde. Postoperativ traten Grand mal - Anfälle auf, die acht Monate später sistierten.

Im Alter von 24 Jahren stellte sich die Patientin zur Abklärung eines derben Unterbauchtumors in der Frauenklinik der Universität Würzburg vor (61 kg, 165 cm).

Bei der zwei Tage später durchgeführten Laparotomie wurde ein kindskopfgroßer Ovarialtumor rechts einschließlich des rechten Restovars exstirpiert, wobei der Tumor makroskopisch und mikroskopisch vollständig entfernt werden konnte. Die linke Adnexe war inspektorisch unauffällig und wurde belassen. Metastasen waren nicht festzustellen (Stadium T_{1a}N₀M₀). Histologisch ergab sich ein reifes TER des rechten Ovars (Grad 0 nach GONZALES – CRUSSI) mit ausgeprägter akuter bis subakuter eitriger Entzündung. Eine referenzpathologische Begutachtung blieb aus.

Im Januar 1997, knapp zehn Jahre nach dem letzten Grand mal - Anfall fiel die Patientin plötzlich durch eine verwaschene Sprache auf. Zeitgleich war das Sehen eingeschränkt, allerdings bestand keine Diplopie. Nach kurzzeitigem Aussetzen der Symptome traten diese wieder auf, weshalb sich die Patientin erneut in der Universitätsklinik Würzburg vorstellte.

Bei der Untersuchung zeigte sich die Patientin in gutem Allgemein- und Ernährungszustand ohne neurologische Ausfallserscheinungen. Zwischenzeitlich auftretende neuronale Ausfallserscheinungen konnten auf eigenmächtige Reduktion der antikonvulsiven Therapie zurückgeführt werden, die nach erneuter regelmäßiger Einnahme von Timonil retard 300 jedoch wieder ausblieben.

Der letzte vorliegende Arztbericht aus dem Jahr 2003 ergab eine anhaltende Erstremission des Ependymoms und des Ovarialteratoms.

| | | | | |
|-----------------------|---|--|----------------------|----------------------|
| # 0641 | Kategorie: N.v.m. | | | MAKEI 86 |
| Geburtsjahr | 1963 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als zweite Neoplasie | | | |
| Diagnosejahr | 1987 | Alter (Jahre): 24 | Länge (cm): 165 | Gewicht (kg): 61 |
| | | | Perzentile: 25-50 | Perzentile: 50-75 |
| Lokalisation | rechtes Ovar | Größe (cm): 10 | AFP: normal | β-HCG: normal |
| FIGO-Stadium | Ia | | | |
| Pathologie (lokal) | T0 | | | |
| Referenzgut-Achten | | | | |
| klinische Diagnose | keine | Therapie: | | Resektion |
| | | Chemotherapie: | | |
| | | | | |
| Zweitneoplasie | vorhergehend | | | |
| Diagnosejahr | 1980 | Intervall (Jahre): -7,0 | | |
| Lokalisation | linker Seitenventrikel | | | |
| Diagnose | Ependymom | Therapie: | | Resektion: Rx |
| | | Chemotherapie: keine; Bestrahlung postoperativ | | |
| Status | CCR | letzte Untersuchung: 2003 | | |
| Beurteilung | Ein Ependymom des linken Seitenventrikels wird mit 17 Jahren behandelt. Nach weiteren 7 Jahren wird ein matures TER des rechten Ovars entfernt. | | | |

N. v. m.

MAKEI – ID-Nummer 1533

Der 1980 geborene Patient wurde im Alter von 11 Jahren wegen einer sich langsam vergrößernden Schwellung submandibulär rechts auffällig. In der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Homburg zeigte sich ein adipöser Junge (49 kg, 155 cm) in gutem Allgemeinzustand. Familienanamnestisch ergab sich kein Anhalt für hämatologisch-onkologische Erkrankungen. Die Kernspintomographie des Halses zeigte einen rechtsseitigen submandibulär gelegenen Tumor, der nicht sicher gegen die Glandula submandibularis abgrenzbar war und infiltratives Wachstum zeigte. Es folgte eine Resektion des Tumors, dessen histologische Aufbereitung einen Morbus Hodgkin vom lymphozytenreichen Subtyp ergab (Stadium Ia). Adjuvant wurden zwei Blöcke nach dem Protokoll der Morbus Hodgkin-Studie von 1990 mit den Medikamenten Prednison, Vincristin, Adriblastin und Etoposid sowie eine involved-field-Bestrahlung mit einer Herddosis von 25 Gy verabreicht.

Im Alter von 15 Jahren kam es zu kolikartigen Schmerzen im rechten Oberbauch, die mit einer deutlichen Gewichtsabnahme sowie einer Entfärbung des Stuhls und bierbraunem Urin einhergingen. Die Tumormarker CA 19-9, CA 12-5 und CEA waren deutlich erhöht. Der α -1-Fetoprotein Wert war mit 11,3 ng/ml grenzwertig. Eine sonographische Untersuchung des Abdomens ergab eine Hepatosplenomegalie und eine rechtsseitige Nierenstauung. Ein CT des Abdomens zeigte einen perihepatischen Aszites. Am selben Tag wurde bei Verdacht auf eine abdominale Raumforderung laparotomiert, bei der sich eine Peritonealkarzinose und Tumoren im gesamten Retroperitonealraum zeigten. Die lokale pathohistologische Begutachtung ergab „Peritonealkarzinose eines monophasisch differenzierten malignen Teratoms, überwiegend vom Typ eines embryonalen Karzinoms“. Nach Stabilisierung des Allgemeinzustandes wurde mit dem ersten PEI-Block begonnen. In den folgenden Tagen kam es zu einer Zunahme des Verschlussikterus sowie einem zunehmenden mechanischen Dickdarmileus, weshalb bei einem zweiten chirurgischen Eingriff eine so genannte Stelzner Fistel angelegt wurde. Eine zwischenzeitlich diagnostizierte Tumorprogression veranlasste eine Umstellung der Chemotherapie auf MTX und Vincristin. Eine Koloskopie mit Probeexcisionen zeigte eine unauffällige Kolonschleimhaut ohne Anhalt für Malignität, sodass ein weiterer Block Polychemotherapie mit den Medikamenten Bleomycin, Etoposid, Cisplatin, Vincristin und MTX

ohne therapeutischen Erfolg verabreicht wurde. Der Junge verstarb innerhalb weniger Wochen an seinem progredienten Zweittumor.

Die histologische Nachuntersuchung in der Referenzpathologie in Kiel ergab „eine Peritonealkarzinose durch ein Karzinom, das zum Teil Züge eines embryonalen Karzinoms, zum Teil auch Züge eines Dottersacktumors aufwies“, so dass ein atypischer und therapierefraktärer KZT als zweite Neoplasie zum Tode führte.

| | | | | | |
|-----------------------|---|--|---------------------------|----------------------|--|
| # 1533 | Kategorie: N.v.m. | | | MAKEI 96 | |
| Geburtsjahr | 1980 | | | Geschlecht: männlich | |
| Keimzell-tumor | als zweite Neoplasie | | | | |
| Diagnosejahr | 1996 | Alter (Jahre): 15 | Länge (cm): 175 | Gewicht (kg): 66,9 | |
| | | | Perzentile: 75 | Perzentile: 75-90 | |
| Lokalisation | intra-abdominal | Größe (cm): k.A. | AFP: 11,3 ng/ml | β-HCG: | |
| FIGO-Stadium | Peritonealkarzinose | | | | |
| Pathologie (lokal) | malignes TER vom Typ EC | | | | |
| Referenzgut-Achten | Karzinom (EC-YST) | | | | |
| klinische Diagnose | mGCT | Therapie: | | Resektion: nein | |
| | | Chemotherapie: 1x PEI-Progress-VCR/MTX-BEP/MTX/VCR | | | |
| Zweitneoplasie | vorhergehend | | | | |
| Diagnosejahr | 1991 | | Intervall (Jahre): - 4;0 | | |
| Lokalisation | Hals | | | | |
| Diagnose | Morbus Hodgkin | Therapie: | | Resektion: primär | |
| | | Chemotherapie: 2x OPAGE; Bestrahlung 25 Gy | | | |
| Status | DOD (KZT) | | letzte Untersuchung: 1996 | | |
| Beurteilung | Morbus Hodgkin als maligne Ersterkrankung; gut 4 Jahre später Peritonealkarzinose durch atypischen KZT (YST/EC-artig) | | | | |

N. v. m.

MAKEI – ID-Nummer 2105

Die Patientin wurde im Februar 1997 als Kind gesunder Eltern geboren; ein Onkel war an einem Prostatakarzinom erkrankt. Im Juni 1998 wurde bei der Patientin ein Astrozytom WHO Grad III diagnostiziert und gemäß der Studie HIT-SKK-92 behandelt (Tumorresektion und Chemotherapie, wegen des jungen Alters keine Bestrahlung).

Im Oktober 1999, also zwölf Monate nach Diagnose des Primärmalignoms, wurde ein Tumor des rechten Ovars (5,5 x 4,5 x 4,5 cm) nachgewiesen und in toto entfernt. Die Tumormarker AFP und β -HCG lagen im Normbereich. Aufgrund der Staging-Untersuchungen wurde ein Stadium FIGO Ia diagnostiziert. Die histologische Diagnose durch die Lokal- und die Referenzpathologie lautete „matures Teratom“.

Auch knapp fünf Jahre nach Diagnosestellung des Astrozytoms Grad III konnte eine anhaltende Remission festgestellt werden. Bezüglich des maturen TER bestand ebenfalls kein Hinweis auf ein Rezidiv.

Jedoch stellte man als Folge der Therapie Beeinträchtigungen im Bereich der Sprache und der Feinmotorik bei insgesamt durchschnittlicher kognitiver Leistungsfähigkeit fest. Bei den wiederholten NMR-Kontrollen wurde im Herbst 2004, also im Alter von knapp acht Jahren, im voroperierten Bereich am hinteren Pol der Sylvischen Fissur rechts ein Rezidivtumor festgestellt und mikrochirurgisch entfernt. Die Histologie ergab ein Rezidivgliom mit phänotypischen Merkmalen eines partiell hellzelligen ependymalen Glioms (WHO-Grad II).

| | | | | |
|-------------------------|---|---------------------------|----------------------|----------------------|
| # 2105 | Kategorie: N.v.m. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1997 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als Zweiterkrankung | | | |
| Diagnosejahr | 1999 | Alter (Jahre): 1;8 | Länge (cm): 92,5 | Gewicht (kg): 13,8 |
| | | | Perzentile: 50-75 | Perzentile: 50-75 |
| Lokalisation | rechtes Ovar | Größe (cm): 6 x 5 x 4 | AFP: normal | β-HCG: normal |
| FIGO-Stadium | Ia | | | |
| Pathologie (lokal) | T0 | | | |
| Referenzgut-Achten | | | | |
| klinische Diagnose | mKZT | Therapie: | Resektion: R0 | |
| | | Chemotherapie: keine | | |
| Andere Neoplasie | vorhergehend | | | |
| Diagnosejahr | 1998 | Intervall (Jahre): -1;9 | | |
| Lokalisation | Gehirn | | | |
| Diagnose | Astrozytom Grad III | Therapie: HIT-SKK-92 | Resektion: primär | |
| | | Chemotherapie: HIT-SKK-92 | | |
| Status | Lokalrezidiv (Astrozytom Grad II) | letzte Untersuchung: k.A. | | |
| Beurteilung | 1998 wurde ein Astrozytom diagnostiziert und behandelt, das 8 Jahre später rezidierte. Zwischenzeitlich wurde ein matures TER des Ovars entfernt. | | | |

N. v. m.

MAKEI – ID-Nummer 3050

Die 1992 geborene Patientin erkrankte mit 11 Jahren an rezidivierendem Nüchternerebrechen, Doppelbildern und Schmerzen im Bereich des rechten Arms. Es bestanden ein deutlich reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand. Das MRT des Schädels zeigte einen Tumor im Bereich des IV. Ventrikels mit Übergang ins Kleinhirn.

Familienanamnestisch bestand beim Großvater mütterlicherseits ein Bauchtumor unklarer Dignität.

Noch am selben Tag wurde der Tumor makroskopisch komplett reseziert; die Histologie bestätigte die Verdachtsdiagnose eines Medulloblastoms (WHO Grad IV). Im postoperativ entnommenen Liquor wurden Zellen des Medulloblastoms nachgewiesen. Die Patientin erhielt eine Therapie gemäß dem Protokoll HIT 2000.

Ein Jahr nach der Diagnose des Medulloblastoms fiel im Rahmen einer abdominalen Sonographie eine Raumforderung im Bereich des linken Ovars auf. Die Patientin wog zu diesem Zeitpunkt 28,2 kg bei einer Körpergröße von 146 Zentimeter. Das MRT ergab retrovesikal links eine gut abgrenzbare, teils zystische, teils solide Raumforderung. Dieser Befund sprach bei einem normalen AFP für ein vom linken Ovar ausgehendes Teratom, das laparoskopisch entfernt werden konnte. Der 4 x 5 cm messende Tumor wurde sowohl von der lokalen Pathologie als auch von der Referenzpathologie in Kiel als ein reifes TER des linken Ovars (Grad 0) klassifiziert.

Die Behandlung des Medulloblastoms wurde 20 Tage nach Ovarrektomie mit der kraniospinalen Radiotherapie und parallel verabreichten wöchentlichen Vincristin-Gaben gemäß dem Studienprotokoll HIT 2000 fortgeführt. Im Jahr 2005 wurde 22 Monate nach Diagnose des Medulloblastoms eine lumbale Metastase in Höhe des LWK 3 festgestellt, die subtotal reseziert werden konnte. Es folgten eine erneute perkutane Radiotherapie der Rezidivregion mit kumulativ 30 Gy über einen Zeitraum von 20 Tagen und eine palliative Chemotherapie mit drei Zyklen Temozolomid über zwei Monate. Die Patientin verstarb im Alter von 14 Jahren an den Folgen der Erstneoplasie.

| | | | | |
|-------------------------|--|--------------------------|---|----------------------|
| # 3050 | Kategorie: N.v.m. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1992 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als Zweiterkrankung | | | |
| Diagnosejahr | 2004 | Alter (Jahre): 12 | Länge (cm): 146 | Gewicht (kg): 28 |
| | | | Perzentile: 10-25 | Perzentile: 3 |
| Lokalisation | linkes Ovar | Größe (cm): 5 x 4 x 3 | AFP: normal | β-HCG: normal |
| FIGO-Stadium | Ia | | | |
| Pathologie (lokal) | T0 | | | |
| Referenzgut-Achten | T0 | | | |
| klinische Diagnose | | | Therapie: | Resektion: R0 |
| | | | Chemotherapie: keine | |
| | | | | |
| Andere Neoplasie | vorhergehend | | | |
| Diagnosejahr | 2003 | Intervall (Jahre): -1 | | |
| Lokalisation | Kleinhirn | | | |
| Diagnose | Medulloblastom mit Liquorbefall | | Therapie: kombiniert | Resektion: primär |
| | | | Chemotherapie: HIT 2000; Bestrahlung: kraniospinal | |
| Status | Rezidiv des Medulloblastoms (22 Monate); kombinierte Therapie | | letzte Untersuchung: ?? | |
| Beurteilung | DOD durch das Medulloblastom (Ersttumor), interkurrend wurde ein TER des Ovars entfernt. | | | |

N. i. s. b.

Fallbeschreibungen der Patienten mit Keimzelltumor und synchron diagnostizierter anderer benigner intraläsionaler Neoplasie

MAKEI – ID-Nummer 2566

Bei der 1990 geborenen Patientin handelt es sich um ein Adoptivkind, sodass die Familienanamnese nicht bekannt ist. Sie wurde im Alter von 10 Jahren (36,3 kg, 145 cm) wegen abdominaler Beschwerden stationär aufgenommen. Die initiale Diagnostik mittels Ultraschall und CT ergab einen 9,4 x 6,1 x 7,9 cm großen Tumor des linken Ovars ohne Anhaltspunkte für Metastasen. Da der α -1-Fetoprotein-Wert im Serum bei 307 $\mu\text{g/l}$ lag, wurde die Diagnose eines gemischten malignen KZT (Stadium T_{1a}N₀M₀) gestellt und eine präoperative Chemotherapie mit 3 Kursen Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid eingeleitet. Bei der Operation 2 Monate später wurde ein 12 x 12 cm messender Tumor mit der linken Adnexe (Tube und Ovar) en bloc reseziert. Postoperativ ergaben Sonographie und CT kein Tumorresiduum. Der AFP-Wert nahm auf 22 $\mu\text{g/l}$ ab. Die letzte Untersuchung der Patientin fand im August 2005 statt. Sie befand sich zum damaligen Zeitpunkt in Vollremission und gutem Allgemeinzustand.

Die histologische Aufbereitung des Tumorgewebes durch den lokalen Pathologen zeigte zunächst einen YST, ein matures TER und eine Angiosarkomkomponente. Im April 2006 ergab die Nachbefundung der histologischen Präparate durch die Referenzpathologie in Kiel, dass es sich um einen malignen KZT aus mehr als einem histologischen Typ handelte; der Tumor wurde als ein „reifes Teratom mit einer Hämangiomkomponente und zusätzlich kleinen Herden eines embryonalen Karzinoms und eines Polyembryoms“ bezeichnet.

| | | | | |
|-------------------------|---|--------------------------------|----------------------|----------------------|
| # 2566 | Kategorie: N.i.s.b. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1990 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | | | | |
| Diagnosejahr | 2000 | Alter (Jahre): 10 | Länge (cm): 145 | Gewicht (kg): 36 |
| | | | Perzentile: 50-75 | Perzentile: 50-75 |
| Lokalisation | linkes Ovar | Größe: 9 x 6 x 8 cm | AFP: 307 µg/l | β-HCG: k.A. |
| FIGO-Stadium | Ia | | | |
| Pathologie (lokal) | T + YST + Angiosarkom | | | |
| Referenzgut-Achten | T + EC + Polyembryom + Hämangiom | | | |
| klinische Diagnose | mKZT | Therapie: | Resektion: R0 | |
| | | Chemotherapie: 3x PEI | | |
| Andere Neoplasie | gleichzeitig intraläsional | | | |
| Diagnosejahr | 2000 | Intervall (Jahre): 0 | | |
| Lokalisation | | | | |
| Diagnose | fraglich maligne Transformation | Therapie: | Resektion: | |
| | | Chemotherapie: keine | | |
| Status | CCR | letzte Untersuchung: VIII/2005 | | |
| Beurteilung | Es handelt sich um einen malignen gemischten KZT mit Polyembryom sowie einem intraläsionalen Hämangiom als benignem weiterem Tumor. | | | |

N. i. s. b.

MAKEI – ID-Nummer 3090

Die 1989 geborene Patientin stellte sich erstmalig im Alter von 11 Jahren im Universitätsklinikum Aachen zum Ausschluss einer verzögerten Pubertätsentwicklung bzw. Kleinwuchses vor. Sowohl diese, als auch eine 2 Jahre später durchgeführte Untersuchung zeigten keinen Anhalt für pathologische Besonderheiten. Allerdings kam es nach Eintritt der Menarche im Januar 2003 zu keiner Regelblutung mehr. Die Familienanamnese ergab bei dem Großvater väterlicherseits ein Leberkarzinom, bei der Großmutter mütterlicherseits einen gutartigen Hirntumor. Eine im Mai 2004 aufgrund von Schmerzen im rechten Unterbauch durchgeführte klinische Untersuchung ergab den Verdacht eines Tumors im rechten Unterbauch. Sonographisch fiel ein vom linken Ovar ausgehender, 8,1 x 8,6 x 6,1 cm messender Tumor auf. Im rechten Unterbauch bestätigte sich eine 5,3 x 4,1 x 3,8 cm große Raumforderung.

Nach Adnektomie rechts und mikrochirurgischer Tumorausschälung in toto links wurde referenzhistopathologisch die Diagnose eines linksseitigen maturen TER und eines rechtsseitigen gemistozytischen Astrozytoms II° auf dem Boden eines maturen TER bestätigt.

Bei der Kontrolluntersuchung 5 Monate nach Diagnose war die Patientin in anhaltender Erstremission.

| | | | | | |
|------------------------|--|--|--|-----------------------------|--|
| # 3090 | Kategorie: N.i.s.b. | | | MAKEI 96 | |
| Geburtsjahr | 1989 | | | Geschlecht: weiblich | |
| Keimzell-tumor | | | | | |
| Diagnosejahr | 2004 | Alter (Jahre): 14 | Länge (cm): | Gewicht (kg): | |
| | | | 151 | 42 | |
| | | | Perzentile: | Perzentile: | |
| | | | 3-10 | 10-25 | |
| Lokalisation | rechtes, linkes Ovar | Größe (cm): links 8,1 x 8,6 x 6,1 rechts 5,3 x 4,1 x 3,8 | AFP: 0,9 ng/ml (Norm) | β-HCG: 0,6 U/l (Norm) | |
| FIGO-Stadium | Ic | | | | |
| Pathologie (lokal) | links: T0 rechts: gemistozytisches Astrozytom II° auf dem Boden eines reifen TER | | | | |
| Referenzgut-Achten | benigner astrozytärer Tumor, den man als Astrozytom II° einordnen kann | | | | |
| klinische Diagnose | bilaterale Ovar-tumoren | Therapie: | Resektion: rechts; links nur Ausschälung | | |
| | | Chemotherapie: keine | | | |
| Zweitneo-Plasie | gleichzeitig intraläsional; maligne Transformation | | | | |
| Diagnosejahr | 2004 | Intervall (Jahre): 0 | | | |
| Lokalisation | rechtes Ovar | | | | |
| Diagnose | Astrozytom II° | Therapie: | Resektion: | | |
| | | Chemotherapie: | | | |
| Status | CR | letzte Untersuchung: 5/2005 (9 Monate später) | | | |
| Beurteilung | Es bestand ein bilateraler synchron aufgetretener KZT der Eierstöcke vom Typ des maturen TER. Zusätzlich bestand eine maligne Transformation (WHO-Klassifikation) im Sinne eines gemistozytischen Astrozytoms II° im rechten Ovar. | | | | |

N. i. s. m.

Fallbeschreibungen der Patienten mit Keimzelltumor und synchron diagnostizierter anderer maligner intraläsionaler Neoplasie

MAKEI – ID-Nummer 0544

Bei der 1969 geborenen, lernbehinderten Patientin fiel erstmalig im Alter von 17 Jahren bei einer gynäkologischen Kontrolluntersuchung ein prallelastischer tumoröser Prozess rechts pararectal auf. Die geistige Retardierung wurde von den Eltern als Folge einer Impfung im frühen Kindesalter angesehen. Die sonstige Eigen- und Familienanamnese waren unauffällig.

Die bildgebende Diagnostik zeigte eine Ausdehnung des präsakral gelegenen Tumors von 2,8 x 3 cm. Die Tumormarker AFP (3,6 ng/ml) und β -HCG (0,7 ng/ml) lagen im Normbereich. Bei der primären Laparotomie wurde ein retroperitoneal gelegener, in das kleine Becken hineinreichender frauenfaustgroßer Tumor rechts ohne das Steißbein entfernt. Aufgrund der nachfolgenden unauffälligen Staging-Untersuchungen wurde ein Stadium T_{2b}N_xM₀ festgestellt.

Die histologische Beurteilung durch den lokalen Pathologen ergab ein malignes TER, das größtenteils differenziert ist, in kleineren Arealen aber wenige differenzierte Partien vorhanden sind, die Anklänge an das Bild eines Adenokarzinoms aufwiesen. Die referenz-histologische Begutachtung in Kiel ergab „ein Teratom mit maligner Transformation unter Ausbildung eines neuroendokrinen Karzinoms vom Carcinoidtyp“.

Aufgrund dieser Diagnosen wurden 3 Wochen nach erfolgter Operation 2 VBC-Kurse und 4 PEI-Kurse entsprechend der Therapieprotokoll MAKEI 86 verabreicht. Nach dem 2. Chemotherapiekurs wurde der Tumor in toto exstirpiert und das Steißbein reseziert.

Die letzte Kontrolluntersuchung erfolgte 10;5 Jahre nach Diagnosestellung und ergab eine anhaltende Vollremission.

| | | | | |
|------------------------|---|---|--------------------|----------------------|
| # 0544 | Kategorie: N.i.s.m. | | | MAKEI 86 |
| Geburtsjahr | 1969 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | | | | |
| Diagnosejahr | 1986 | Alter (Jahre): 17;5 | Länge (cm): 152 | Gewicht (kg): 55 |
| | | | Perzentile: 63 | Perzentile: 25 - 50 |
| Lokalisation | Steißbein | Größe (cm): 2,8 x 3 | AFP: 3,6 mg/ml | β-HCG: 0,7 ng/ml |
| TNM-Stadium | T _{2b} N _x M ₀ | | | |
| Pathologie (lokal) | T 2, das größtenteils differenziert ist, in kleineren Arealen aber wenige differenzierte Partien vorhanden sind, die Anklänge an das Bild eines Adenokarzinoms aufweisen. | | | |
| Referenzgut-Achten | TER mit maligner Transformation unter Ausbildung eines neuroendokrinen Karzinoms vom Carcinoidtyp | | | |
| klinische Diagnose | Therapie: OP | | Resektion: R1 | |
| | Chemotherapie: 2x VBC; 4x VP-16, Ifosfamid, Cisplatin | | | |
| Zweitneoplasmie | gleichzeitig intraläsional; maligne Transformation | | | |
| Diagnosejahr | 1986 | Intervall (Jahre): 0 | | |
| Lokalisation | TER | | | |
| Diagnose | neuroendokrines Karzinom vom Carcinoidtyp | Therapie: | Resektion: | |
| | | Chemotherapie: | | |
| Status | CCR | letzte Untersuchung: 1/2006 (19;1 Jahre später) | | |

N. i. s. m.

MAKEI – ID-Nummer 1302

Bei der 1991 geborenen Patientin wurde im Alter von 3 Jahren ein rechtsseitiger Ovarialtumor (10 x 10 x 8 cm) entfernt (T_{1a}N₀M₀). Die Familien- und Eigenanamnese der Patientin wurden als unauffällig angegeben.

Die histopathologische Begutachtung durch die Referenzpathologie in Kiel ergab „ein monodermales Ovarialteratom mit maligner Transformation, wobei der zugrundegelegene Tumor ein karzinomatös entartetes Plexus chorioideus-Papillom darstellen dürfte“.

Es erfolgten keinerlei weitere Therapien. Bei der letztmaligen in der Krankenakte vermerkten Nachsorgeuntersuchung im Februar 2006 (15 Jahre nach Diagnosestellung) wurde eine anhaltende komplette Remission dokumentiert.

| | | | | |
|------------------------|---|--|--------------------|----------------------|
| # 1302 | Kategorie: N.i.s.m. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1991 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | | | | |
| Diagnosejahr | 1995 | Alter (Jahre): 3;4 | Länge (cm): 100 | Gewicht (kg): 16 |
| | | | Perzentile: 75 | Perzentile: 75 |
| Lokalisation | Rechtes Ovar | Größe (cm): 10 x 10 x 8 | AFP: | β-HCG: |
| FIGO-Stadium | Ia | | | |
| Pathologie (lokal) | | | | |
| Referenz-Gutachten | monodermales Ovarialteratom mit maligner Transformation, wobei der zugrundeliegende Tumor ein karzinomatös entartetes Plexus-chorioideus-Papillom darstellen dürfte | | | |
| klinische Diagnose | Ovarial-tumor | Therapie: OP | | Resektion: R0 |
| | | Chemotherapie: | | |
| Zweitneo-Plasie | gleichzeitig intraläsional; maligne Transformation | | | |
| Diagnosejahr | 1995 | Intervall (Jahre): 0 | | |
| Lokalisation | TER | | | |
| Diagnose | karzinomatös entartetes Plexus-chorioideus-Papillom | | Therapie: | Resektion: |
| | | | Chemotherapie: | |
| Status | CR | letzte Untersuchung: 2/2006 (10;11 Jahre später) | | |
| Beurteilung | Es lag ein karzinomatös entartetes Plexus-chorioideus-Papillom des rechten Ovars entsprechend der WHO-Nomenklatur als maligne transformiertes TER vor | | | |

N. i. s. m.

MAKEI – ID-Nummer 1604

Der 15jährige, 1961 nach unauffälliger Schwangerschaft geborene Patient wurde wegen anhaltender Blasen- und Mastdarmstörungen sowie Sensibilitätsstörungen im Oberschenkel im Juli 1996 in das Klinikum Buch in Berlin eingewiesen. Die durchgeführte Schnittbilddiagnostik (MRT) ergab einen präsakral gelegenen Tumor. Da die Tumormarker AFP (3600 ng/ml) und β -HCG (550 IU/l) deutlich erhöht waren, wurde klinisch die Diagnose eines gemischten malignen KZT gestellt. Da der Patient ein progredientes Caudasympptom entwickelte, wurde sofort eine dekomprimierende Laminektomie mit erweiterter Tumorbiopsie durchgeführt. Eine Woche später wurde der präsakral gelegene Tumor entfernt und dabei eine völlige Durchsetzung des Os sacrum durch den Tumor festgestellt. Da auch die vom Tumor ummauerten Nervenwurzeln nicht freipräpariert werden konnten, handelte es sich nur um eine Teilresektion. Bei den Staginguntersuchungen wurde zusätzlich ein 11 x 12 x 18 cm messender intrathorakaler Tumor gefunden. Die referenzhistopathologische Untersuchung des präsakral gelegenen Tumors ergab einen YST, während die Probeexcision des Mediastinaltumors die histologische Diagnose eines malignen gemischten KZT entsprach mit Nachweis von reifem zystischem TER und Anteilen eines EC. Entsprechend dem Protokoll MAKEI-96 wurden 4 Kurse PEI verabreicht. Wegen der schlechten Verträglichkeit wurden die Dosen des zweiten und dritten Kurses um 25% reduziert. Die anfänglich erhöhten Werte für AFP und β -HCG nahmen kontinuierlich ab; im November 1996 ließ sich jedoch wieder ein Anstieg verzeichnen. Bei der ersten MRT-Verlaufskontrolle im August 1996 stellte man trotz erfolgter Chemotherapie eine erneute Tumorprogression im Bereich des Os sacrum fest, die zu einer erheblichen Destruktion desselben führte. Auch der Mediastinaltumor hatte unter den ersten zwei Chemotherapiezyklen nicht an Größe abgenommen, weshalb man im Oktober 1996 eine Teilresektion des thorakalen Tumors durchführte. Eine CT-Kontrolle am siebten postoperativen Tag zeigte aber keine operative Verkleinerung. Der histologische Befund ergab jetzt nur noch ein reifes, zystisches Teratom des Mediastinums ohne Anhalt für Malignität, so dass ein so genanntes growing teratome syndrome vorlag. Da auch nach dem 4. PEI-Block keine deutliche Größenabnahme des Mediastinaltumors zu verzeichnen war, wurde im November 1996 wegen anhaltender Dyspnoe durch mediane Thorakotomie der Tumor exstirpiert.

Die histologische Aufarbeitung des Mediastinaltumors erbrachte neben reifen zystischen Teratomanteilen noch kleine Areale sarkomatöser Entartung, so dass eine maligne Transformation vorlag.

Fortsetzung des Fallberichtes auf den Seiten 100 bis 102 im Abschnitt für nachfolgende maligne Tumoren.

N. i. s. m.

MAKEI – ID-Nummer 1910

Bei der 1997 in der Schweiz geborenen Patientin wurde im Alter von einem Jahr mittels CT ein 11 x 10 x 10 cm messender abdominaler Tumor diagnostiziert. Die sonstige Familien- und Eigenanamnese war unauffällig. Die Tumormarker AFP und β -HCG lagen im Normbereich.

Nach bioptischer Gewebeentnahme ergab sich referenzhistopathologisch die Diagnose eines abdominalen und subdiaphragmatischen immaturren TER Grad 1 mit maligner Transformation in ein Astrozytom Grad 3; gleichzeitig wurde eine ausgeprägte Gliomatosis peritonei festgestellt.

Die Patientin erhielt entsprechend dem Therapieprotokoll MAKEI 96 2 PEI-Kurse, die jedoch zu keinem adäquaten Ansprechen des Tumors führten. Deshalb wurde die Möglichkeit einer Ganzkörper-Thermochemotherapie in Betracht gezogen; hierdurch versprach man sich eine Verkleinerung bzw. Eingrenzung der tumorösen Massen, um nachfolgend eine vollständige operative Entfernung des Tumors zu erreichen. Nach ausgebliebener Thermochemotherapie wurde im Juli 2004 erneut ein Progress der peritonealen Metastasen per bildgebender Diagnostik festgestellt, woraufhin man der Patientin 6 Kurse Temozolomide über einen Zeitraum von 5 Monaten verabreichte.

Eine letzte in der Krankenakte vermerkte Untersuchung im Dezember 2005 ergab „stable disease after progression“.

| | | | | |
|------------------------|---|------------------------------|--|----------------------|
| # 1910 | Kategorie: N.i.s.m. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1997 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | | | | |
| Diagnosejahr | 1998 | Alter (Jahre): 1 | Länge (cm): 74 | Gewicht (kg): 9 |
| | | | Perzentile: 10-25 | Perzentile: 50 |
| Lokalisation | Intra-abdominal | Größe (cm): 11 x 10 x 10 | AFP: 62 KU/l | β-HCG: < 2 U/l |
| TNM-Stadium | T _{2b} N ₁ M ₀ | | | |
| Pathologie (lokal) | immatures TER mit Glioblastomanteil (Biopsie) | | | |
| Referenzgut-Achten | T1 mit maligner Transformation in ein Astrozytom III°; Gliomatosis peritonei | | | |
| klinische Diagnose | | | Therapie: | Resektion: |
| | | | Chemotherapie: 2x PEI; 6x Tamozolomide | |
| Zweitneo-Plasie | gleichzeitig intraläsional | | | |
| Diagnosejahr | 1998 | Intervall (Jahre): 0 | | |
| Lokalisation | TER | | | |
| Diagnose | Astrozytom III° | Therapie: | | Resektion: |
| | | Chemotherapie: | | |
| Status | SD | letzte Untersuchung: 12/2005 | | |
| Beurteilung | Es handelt sich um ein immatures TER mit ausgeprägter Gliomatosis peritonei und maligner Transformation (WHO-Klassifikation) in ein Astrozytom Grad 3. Da der Tumor inoperabel war, erfolgte auf Wunsch der Eltern nur eine engmaschige Nachsorge. Hierbei wurde 6 Jahre nach Diagnosestellung eine Tumorphprogression festgestellt und ohne nochmalige Tumorbiopsie mit Temozolomid behandelt. Hierunter kam es zumindest zu einem kurzzeitigen Wachstumsstillstand. | | | |

N. i. s. m.

MAKEI – ID-Nummer 2405

Die klinische Symptomatik eines akuten Abdomens führte bei der 1960 geborenen Patientin im Alter von 40 Jahren zur stationären Aufnahme. Im Rahmen der Abklärung eines schmerzhaften Ovarialtumors links wurde ein Ovarialkarzinom klinisch im Stadium I bei einer laparoskopischen Adnektomie iatrogen eröffnet. Die 5 Tage später folgende Staging-Operation beinhaltete eine Hysterektomie mit der rechten Adnexe, die Omentektomie, eine Lymphnodektomie und eine Appendektomie.

Die histologische Zweitbegutachtung ergab ein „solides Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung mit einem reifen cystischen Teratom“.

Innerhalb von acht Wochen nach Laparotomie ergab sich bei deutlich erhöhten AFP- und β -HCG-Werten und raschem Tumorprogress der dringende Verdacht auf einen malignen KZT. Es folgten gemäß dem Protokoll MAKEI 96 drei PEI-Kurse.

Die Patientin befand sich 4;6 Jahre nach Erstdiagnose in anhaltender Erstremission. Der Tumormarker β -HCG lag im Normbereich, der AFP-Wert war mit 7,5 ng/ml grenzwertig.

| | | | | |
|------------------------|--|---|-------------------|----------------------|
| # 2405 | Kategorie: N.i.s.m. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1960 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | | | | |
| Diagnosejahr | 2000 | Alter (Jahre): | Länge (cm): | Gewicht (kg): |
| | | 40 | Perzentile: | Perzentile: |
| Lokalisation | linkes Ovar | Größe (cm): | AFP: 358 ng/ml | β-HCG: 159 ng/ml |
| FIGO-Stadium | Ic | | | |
| Pathologie (lokal) | T0 mit maligner Transformation (Hautdrüsenkarzinom) | | | |
| Referenzgut-Achten | Prof. Ostertag (Hannover): solides CA mit endokriner Differenzierung mit reifem, zystischem Teratom | | | |
| klinische Diagnose | mKZT | Therapie: OP | | Resektion: |
| | | Chemotherapie: 3 x BEP | | |
| Zweitneo-Plasie | gleichzeitig intraläsional; maligne Transformation | | | |
| Diagnosejahr | 2000 | Intervall (Jahre): 0 | | |
| Lokalisation | TER | | | |
| Diagnose | Hautdrüsenkarzinom | Therapie: | | Resektion: |
| | | Chemotherapie: | | |
| Status | CR | letzte Untersuchung: 12/2004 (4;7 Jahre später) | | |
| Beurteilung | Es liegt ein gemischter maligner KZT des linken Ovars mit maligner Transformation in Form eines soliden Karzinoms mit neuroendokriner Differenzierung vor. Die Behandlung nach dem Keimzelltumorprotokoll mit 3 PEI-Blöcken führte zu einer anhaltenden Remission. | | | |

N. i. s. m.

MAKEI – ID-Nummer 2576

Die Patientin wurde als Frühgeburt in der 30. Schwangerschaftswoche per sectio entbunden. Unmittelbar danach fiel klinisch am Steiß eine mehr als tennisballgroße Raumforderung auf, die im Ultraschall 6,5 x 4,4 x 7,0 cm maß. Der AFP-Wert lag bei 588.212 IU/ml.

Unmittelbar nach der Geburt folgte eine Tumorexstirpation mit Steißbeinresektion, wobei der Tumor makroskopisch und mikroskopisch vollständig entfernt werden konnte (T_{1b}N₀M₀).

Die histologische Aufbereitung durch die Referenzpathologie in Kiel ergab „ein immatures Teratom mit der doch sehr seltenen immaturen Komponente eines blastemreichen Nephroblastoms“.

In Anbetracht der starken Unreife der Patientin, der wahrscheinlich kompletten Tumorexstirpation und einer venösen Infarzierung im Frontalhirn entschied man sich gegen eine adjuvante Chemotherapie und führte stattdessen eine engmaschige Nachbeobachtung durch.

Die Patientin befand sich 4;6 Jahre nach Diagnose des KZT in anhaltender Remission mit normalen Werten für AFP und β -HCG; die körperliche Entwicklung wurde als regelrecht bezeichnet.

| | | | | | |
|-----------------------|--|--|-----------------------|----------------------|--|
| # 2576 | Kategorie: N.i.s.m. | | | MAKEI 96 | |
| Geburtsjahr | 2002 | | | Geschlecht: weiblich | |
| Keimzell-tumor | | | | | |
| Diagnosejahr | 2002 | Alter (Jahre): 0 | Länge (cm): | Gewicht (kg): | |
| | | | 42 | 1,8 | |
| | | | Perzentile: 75 | Perzentile: 75 | |
| Lokalisation | Steißbein | Größe (cm): 6,5 x 4,4 x 7,0 | AFP: 588.212 IU/ml | β-HCG: k.A. | |
| TNM-Stadium | T _{1b} N ₀ M ₀ | | | | |
| Pathologie (lokal) | | | | | |
| Referenzgutachten | immatures TER mit der immaturen Komponente eines blastemreichen Nephroblastoms | | | | |
| klinische Diagnose | | | Therapie: OP | Resektion: R0 | |
| | Chemotherapie: ./. | | | | |
| Zweitneoplasie | gleichzeitig intraläsional; maligne Transformation | | | | |
| Diagnosejahr | 2002 | Intervall (Jahre): 0 | | | |
| Lokalisation | TER | | | | |
| Diagnose | extrarenales Nephroblastom | Therapie: | | Resektion: | |
| | | Chemotherapie: | | | |
| Status | CR | letzte Untersuchung: 04/2007 (4;6 Jahre später) | | | |
| Beurteilung | Es bestand ein immatures Steißbeinteratom mit gleichzeitiger intraläsionaler maligner Neoplasie in Form eines blastemreichen Nephroblastoms. WHO-Nomenklatur: TER mit maligner Transformation. | | | | |

N. i. s. m.

MAKEI – ID-Nummer 3101

Die Patientin ist 1987 als erstes Kind gesunder Eltern in der Schweiz geboren worden, die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 26 Jahre alt. Im Alter von 14 Jahren traten bei der Patientin rezidivierende Schmerzen im Bereich des Steißbeins und beider Gesäßhälften auf. Die Untersuchung durch einen Chiropraktiker ergab keinen pathologischen Befund. Der später konsultierte Sportarzt erhob die Diagnose eines Morbus Scheuermann und verordnete Physiotherapie. Wegen Zunahme der Beschwerden mit Durchfall und später auch Stuhlinkontinenz wurde ein CT des Abdomens veranlasst, das einen großen präsakralen Tumor zeigte. Bei der Aufnahme der Patientin im Kinderspital Zürich bestand ein reduzierter Allgemeinzustand (45 kg; 163 cm).

Eine Biopsie ergab die Diagnose eines malignen TER, dessen Ursprungsorgan jedoch nicht definiert werden konnte. Die Tumormarker AFP und β -HCG lagen im Normbereich. Die histologische Befundung durch die Referenzpathologie in Kiel ergab ein drüsig differenziertes Karzinom, welches möglicherweise einen Anteil eines KZT darstellt.

Es gab keinen Anhaltspunkt für Metastasen (Stadium T_{2b}N₀M₀). Nach Besserung des Allgemeinzustandes wurde mit einer präoperativen Chemotherapie nach dem Protokoll MAKEI 96 mit 4 Kursen PEI begonnen. Ein Kontroll-CT des Abdomens nach dem 1. PEI-Kurs ergab eine Reduktion des Tumolvolumens um 48% (von ursprünglich 12,5 x 10 x 9,5 cm auf 8,5 x 8,5 x 7 cm). Auch nach dem 3. PEI-Kurs ergab sich eine weitere Tumorregression, jedoch verblieb ein relativ großer Tumorrest zwischen Darm und Os sacrum mit weiterhin unklarer Beziehung zum inneren Genitale und zur Harnblase. Daraufhin wurde die Patientin in der Universitätskinderklinik Düsseldorf zusätzlich mit regionaler Tiefenhyperthermie weiterbehandelt. Nach 4 Kursen Thermo-Chemotherapie erfolgte die Tumorsektion (R2) mit makroskopischen Resten, der sich eine Radiotherapie des kleinen Beckens mit 60 Gy anschloss. Regelmäßig durchgeführte Nachkontrollen ergaben einen problemlosen Verlauf.

Bei einer Verletzung des rechten Knies durch einen Unfall wurde als Zufallsbefund ein nicht ossifizierendes Fibrom im distalen rechten Femur diagnostiziert.

Im Arztbericht vom VIII 2006 wird von einer anhaltenden Remission und Spätschäden wie Konzentrationsschwierigkeiten und eingeschränkter Nierenfunktion (milde Tubulopathie mit Proteinurie und Glukosurie) berichtet. Durch eine Hormonersatztherapie mit Cyclacur hat sich ein normaler Zyklus eingestellt.

| | | | | | |
|-------------------------|---|--|----------------------|-------------------------------|--|
| # 3101 | Kategorie: N.i.s.m. + N.m.b. | | | MAKEI 96 | |
| Geburtsjahr | 1987 | | | Geschlecht: weiblich | |
| Keimzell-tumor | | | | | |
| Diagnosejahr | 2001 | Alter (Jahre): 14 | Länge (cm): 163 | Gewicht (kg): 45 | |
| | | | Perzentile: 50 | Perzentile: 10-25 | |
| Lokalisation | präasacral im kleinen Becken | Größe (cm): 12 x 10 x 10 | AFP: negativ | β-HCG: negativ | |
| TNM-Stadium | T _{2b} N ₀ M ₀ | | | | |
| Pathologie (lokal) | T (maligne?) | | | | |
| Referenzgut-Achten | Karzinom (bei KZT?) | | | | |
| klinische Diagnose | keine | Therapie: | | Resektion: R2 | |
| | | Chemotherapie: präoperativ 4x PEI + 4x Thermo PEI; Bestrahlung: 60 Gy | | | |
| Andere Neoplasie | gleichzeitig intraläsional | | | | |
| Diagnosejahr | 2001 | Intervall (Jahre): 0 | | | |
| Lokalisation | | | | | |
| Diagnose | drüsig differenziertes Karzinom bei TER (?) | | Therapie: | Resektion: | |
| | | | Chemotherapie: keine | | |
| Dritte Neoplasie | Osteofibrom rechter Femur | | | zeitgleich | |
| Status | CCR | | | letzte Untersuchung: VII/2006 | |
| Beurteilung | Es handelte sich um einen präasacral gelegenen Tumor unklaren Ursprungs mit der histologischen Verdachtsdiagnose eines malignen TER, bei dem durch die Referenzpathologie ein drüsig differenziertes Karzinom beschrieben wurde. Später wurde als benigne Neoplasie ein ossifizierendes Osteofibrom des rechten Knies röntgenologisch diagnostiziert. Deshalb wird die Patientin auch in der Kategorie "nachfolgend benigner Tumor" gelistet. | | | | |

N. e. s. b.

Fallbeschreibungen der Patienten mit Keimzelltumor und synchroner Diagnose einer anderen benigen extraläsionalen Neoplasie

MAKEI – ID-Nummer 2625

Die 1989 geborene autistische Patientin wurde im Alter von 13 11/12 Jahren (30 kg, 157 cm) wegen eines akuten Abdomens mit Subileus im Klinikum Ingolstadt stationär aufgenommen. Die Familienanamnese ergab keinerlei Besonderheiten. Sonographisch und im MRT konnte ein den gesamten Bauchraum ausfüllender Tumor nachgewiesen werden. Ferner fand man eine Lungenmetastase. Der präoperativ bestimmte AFP-Wert lag bei 332.113 µg/l. Es wurde unmittelbar eine Tumorexstirpation in toto mit Entfernung von Netzanteilen, mesenterialen Lymphknoten, des in den Tumor eingewachsenen Appendix und einer Peritonealmetastase durchgeführt. Der Tumor maß 26 x 20 x 15 Zentimeter bei einem Gewicht von 3000 Gramm.

Postoperativ wurde die Patientin mit deutlich reduziertem Ernährungszustand entlassen. Die histopathologische Aufbereitung durch die lokale Pathologie und die Referenzpathologie Kiel ergab einen YST des linken Ovars (Stadium T₂N₁M₁). Die adjuvante Chemotherapie nach dem Protokoll MAKEI 96 wurde 13 Tage später begonnen; die Patientin vertrug die 4 PEI-Blöcke insgesamt relativ schlecht. Der AFP-Wert lag nach dem vierten Chemotherapieblock bei 4,2 ng/ml. Die vermeintliche Metastase in der Lunge stellte sich unverändert dar, so dass retrospektiv ein fibröses Geschehen angenommen wurde.

Mit dem CT des Kopfes, das im Rahmen der Staging Untersuchungen bei der ersten stationären Aufnahme angefertigt wurde, wurde ein gutartiger Knochentumor im Sinne eines Osteofibroms im Bereich des rechten Oberkiefers diagnostiziert, der in die rechte Kieferhöhle einwuchs.

Ein halbes Jahr nach Beendigung der Chemotherapie wurde bei einer Nachsorge erneut ein erhöhter AFP-Wert (59 ng/ml) festgestellt, der innerhalb von 5 Wochen auf 752 ng/ml anstieg. Das abdominale MRT zeigte links paraaortal ein Lymphknotenpaket, das bei der PET-Untersuchung stark anreicherte. Bei der erneuten Laparotomie wurden der linksseitige paraaortale Tumor sowie multiple Lymphknoten aus dem Bauchraum entfernt; weiterhin wurde eine Probeexcision aus dem rechten Ovar entnommen, das gleichfalls angereichert hatte. Die histologische Aufbereitung der Referenzpathologie in Kiel bestätigte den aus der

Vorbehandlung bekannten YST. Es folgte erneut eine Chemotherapie mit den Medikamenten Ifosfamid, Cisplatin und Vinblastin, die nach jedem Therapieblock zu Fieber in der Panzytopenie führte und zur Transfusion vorher asservierter Stammzellen veranlasste. Die Patientin wurde in gutem Allgemeinzustand entlassen und befand sich bei der letzten im März 2006 durchgeführten Untersuchung in anhaltender Remission. Aufgrund der fehlenden Menstruation bei niedrigen Östrogenwerten wurde eine Hormontherapie begonnen.

| | | | | |
|-------------------------|--|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| # 2625 | Kategorie: N.e.s.b. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1989 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | | | | |
| Diagnosejahr | 2003 | Alter (Jahre): 13;11 | Länge (cm): 157 | Gewicht (kg): 30 |
| | | | Perzentile: 10-25 | Perzentile:<3 |
| Lokalisation | linkes Ovar | Größe (cm): 26 x 20 x 15 | AFP: 332.113 µg/l | β-HCG: k.A. |
| FIGO-Stadium | III | | | |
| Pathologie (lokal) | YST | | | |
| Referenzgut-Achten | YST | | | |
| klinische Diagnose | | Therapie: | Resektion: R0; primär komplett | |
| | | Chemotherapie: 4x PEI | | |
| Andere Neoplasie | gleichzeitig extraläsional | | | |
| Diagnosejahr | 2003 zeitgleich | Intervall (Jahre): 0 | | |
| Lokalisation | Kieferhöhle rechts | | | |
| Diagnose | Osteofibrom | Therapie: keine | Resektion: nein | |
| | | Chemotherapie: keine | | |
| Status | Rezidiv nach 6 Mon.; R0 + ?x PIV; 2. CR | letzte Untersuchung: III/2006 | | |
| Beurteilung | Malformation + YST + Rezidiv, 2.CR (Osteofibrom) | | | |

N. e. s. m.

Fallbeschreibungen der Patienten mit Keimzelltumor und synchroner Diagnose einer anderen malignen extraläsionalen Neoplasie

Dieser Gruppe lässt sich kein Patient zuordnen.

N. m. b.

Fallbeschreibungen der Patienten mit den Diagnosen eines Keimzelltumors und nachfolgend benigner Neoplasie

MAKEI – ID-Nummer 0854

Die 1972 geborene Patientin erkrankte mit 17 Jahren an einem intraperitoneal im kleinen Becken gelegenen Tumor bei sonst unauffälliger Eigen- und Familienanamnese. Bei der Tumorexstirpation wurde ein 10 x 10 cm messender Tumor makroskopisch vollständig entfernt und eine Gliomatosis peritonei festgestellt. Da der Tumor mikroskopisch bis an den Resektionsrand reichte, wurde ein FIGO Stadium Ib diagnostiziert. Die lokale und referenzhistologische Untersuchung ergab ein immatures TER Grad II nach GONZALES - CRUSSI. Da der Tumormarker AFP mit 100 U/l erhöht war, wurde das Vorhandensein einer zusätzlichen Dottersacktumorkomponente angenommen und 3 Tage nach der Operation eine adjuvante Chemotherapie mit 3 BEP-Kursen entsprechend dem Protokoll MAKEI 89 begonnen.

Etwa acht Jahre nach Erstdiagnose wurde ein linksseitiger Ovarialbefund festgestellt. Die histologische Auswertung des bioptisch gewonnenen Materials zeigte einen atypischen Ovarialprozess mit unsicherer Malignität; laut Krankenakte handelte es sich dabei weder um ein Rezidiv noch um Metastasen des Primärtumors.

| | | | | |
|------------------------|--|------------------------|----------------------|----------------------|
| # 0854 | Kategorie: N.m.b. | | | MAKEI 89 |
| Geburtsjahr | 1972 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als erste Erkrankung | | | |
| Diagnosejahr | 1989 | Alter (Jahre): 17 | Länge (cm): 165 | Gewicht (kg): 56 |
| | | | Perzentile: 25-50 | Perzentile: 50 |
| Lokalisation | rechtes Ovar | Größe (cm): 10 x 10 | AFP: 100 U/l | β-HCG: k.A. |
| FIGO-Stadium | Ic | | | |
| Pathologie (lokal) | T2 | | | |
| Referenzgut-Achten | T2 | | | |
| klinische Diagnose | mKZT | Therapie: | Resektion: R1 | |
| | | Chemotherapie: 3x BEP | | |
| Zweitneoplasmie | nachfolgend | | | |
| Diagnosejahr | 1997 | Intervall (Jahre): 8 | | |
| Lokalisation | linkes Ovar | | | |
| Diagnose | histologisch unklarer Tumor unsicherer Dignität | Therapie: | Resektion: primär R0 | |
| | | Chemotherapie: keine | | |
| Status | lebend | | letzte Untersuchung: | |
| Beurteilung | Histologisch wurde ein immatures TER diagnostiziert; da das erhöhte AFP klinisch für eine YST-Komponente sprach, wurden 3x BEP gegeben. Im kontralateralen Ovar wurde 8 Jahre später ein Tumor unklarer Zuordnung und unklarer Dignität operativ behandelt (und als benigne eingestuft). | | | |

N. m. b.

MAKEI – ID-Nummer 3101

Die Patientin ist 1987 als erstes Kind gesunder Eltern in der Schweiz geboren worden; die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 26 Jahre alt. Im Alter von 14 Jahren traten bei der Patientin rezidivierende Schmerzen im Bereich des Steißbeins und beider Gesäßhälften auf. Die Untersuchung durch einen Chiropraktiker ergab keinen pathologischen Befund. Der später konsultierte Sportarzt erhob die Diagnose eines Morbus Scheuermann und verordnete Physiotherapie. Wegen Zunahme der Beschwerden mit Durchfall und später auch Stuhlinkontinenz wurde ein CT des Abdomens veranlasst, das einen großen präsakralen Tumor zeigte. Bei der Aufnahme der Patientin im Kinderspital Zürich bestand ein reduzierter Allgemeinzustand (45 kg; 163 cm).

Eine Biopsie ergab die Diagnose eines malignen TER, dessen Ursprungsorgan jedoch nicht definiert werden konnte. Die Tumormarker AFP und β -HCG lagen im Normbereich. Die histologische Befundung durch die Referenzpathologie in Kiel ergab ein drüsig differenziertes Karzinom, welches möglicherweise einen Anteil eines KZT darstellt.

Es gab keinen Anhaltspunkt für Metastasen (Stadium T_{2b}N₀M₀). Nach Besserung des Allgemeinzustandes wurde mit einer präoperativen Chemotherapie nach dem Protokoll MAKEI 96 mit 4 Kursen PEI begonnen. Ein Kontroll-CT des Abdomens nach dem 1. PEI-Kurs ergab eine Reduktion des Tumolvolumens um 48% (von ursprünglich 12,5 x 10 x 9,5 cm auf 8,5 x 8,5 x 7 cm). Auch nach dem 3. PEI-Kurs ergab sich eine weitere Tumorregression, jedoch verblieb ein relativ großer Tumorrest zwischen Darm und Os sacrum mit weiterhin unklarer Beziehung zum inneren Genitale und zur Harnblase. Daraufhin wurde die Patientin in der Universitätskinderklinik Düsseldorf zusätzlich mit regionaler Tiefenhyperthermie weiterbehandelt. Nach 4 Kursen Thermo-Chemotherapie erfolgte die Tumorsektion (R2) mit makroskopischen Resten, der sich eine Radiotherapie des kleinen Beckens mit 60 Gy anschloss. Regelmäßig durchgeführte Nachkontrollen ergaben einen problemlosen Verlauf.

Bei einer Verletzung des rechten Knies durch einen Unfall wurde als Zufallsbefund ein nicht ossifizierendes Fibrom im distalen rechten Femur diagnostiziert.

Im Arztbericht vom VIII 2006 wird von einer anhaltenden Remission und Spätschäden, wie Konzentrationsschwierigkeiten und eingeschränkter Nierenfunktion (milde Tubulopathie mit Proteinurie und Glukosurie) berichtet. Durch eine Hormonersatztherapie mit Cyclacur hat sich ein normaler Zyklus eingestellt.

N. m. m.

Fallbeschreibungen der Patienten mit den Diagnosen eines Keimzelltumors und nachfolgend maligner Neoplasie

MAKEI – ID-Nummer 1083

Schon bei Geburt des 1991 geborenen Mädchens bestand eine lumbosacrale Vorwölbung links paramedian. Im Alter von 11 Monaten kam es vermehrt zu nächtlichen Schreikrämpfen. Sie knickte beim Laufen plötzlich in den Knien ein und konnte nicht mehr stehen und sitzen. Das MRT des Abdomens ergab einen 5 x 8 cm großen Tumor am Os sacrum mit Infiltration der Muskulatur und der Subcutis. Noch am gleichen Tag wurde eine Laminektomie LWS 3-5 mit erweiterter Tumorbiopsie durchgeführt. Histologisch war der maligne Tumor schlecht differenziert und wurde als YST klassifiziert (AFP-Wert im Serum 57500 ng/ml). Da in Skelett und Lungen Metastasen nachzuweisen waren, wurde die Therapie nach dem Protokoll MAKEI 89 für Stadium IV begonnen. Nach 3 BEP-Kursen bestanden trotz deutlicher Verkleinerung des Weichteiltumors weiterhin Zeichen einer Infiltration des Os coccygium und des Os sacrum, sodass die Therapie mit 1 PIV-Block fortgesetzt und anschließend die Tumorexstirpation mit partieller Steißbeinresektion komplikationslos durchgeführt wurde. Histologisch handelte es sich nun um ein reifes Steißbeinteratom, der YST war nicht mehr nachweisbar. Protokollgemäß wurden weitere 2 PIV-Blöcke verabreicht. Bei einer Kontrolluntersuchung 12 Monate nach Diagnose war der AFP-Wert mit 2856 ng/ml erneut deutlich erhöht. Das MRT ergab ein Tumorrezidiv (5 cm) rechts gluteal, während das Thorax-CT keinen Anhalt für Lungenmetastasen ergab. Bei der primären Rezidivoperation konnte der Tumor nur partiell reseziert werden und die Chemotherapie wurde mit PEI-Blöcken wieder aufgenommen. In deren Folge kam es zu einem Absinken des AFP-Wertes und 7 Wochen später wurde eine Nachresektion vorgenommen. Der makroskopisch in toto entfernte Tumor enthielt histologisch noch eine kleinherdige Infiltration des Weichgewebes durch den YST. Auch eine nach dem 4. PEI-Block wiederholte Tumoroperation zeigte weiterhin eine Tumordinfiltration; der AFP-Wert sank von >300 ng/ml auf 42 ng/ml. In den folgenden Monaten wechselten sich bei anhaltend leicht erhöhten AFP-Werten Chemotherapie und röntgenologische Verlaufskontrollen ab. Im Verlauf zeigten sich dann bei einem Thorax-CT 2 neu aufgetretene Lungenmetastasen rechts (1,5 cm) und links. Deshalb wurde die Chemotherapie mit 3 Blöcken Carboplatin und Etoposid fortgesetzt, die bei weiterhin erhöhtem AFP (32 ng/ml) zu einem Verschwinden der

Lungenmetastasen führte. Deshalb wurde fast 2 Jahre nach der Erstdiagnose in der Kinderklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eine regionale Tiefenhyperthermie kombiniert mit PEI-Blöcken begonnen, die ein erneutes Lokalrezidiv nicht verhindern konnte.

Kurz danach wurde die Diagnose eines MDS gestellt. Nach der allogenen unverwandten Knochenmarktransplantation trat eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf und die Patientin verstarb im Alter von 5 Jahren.

| | | | | |
|-----------------------|---|--|----------------------|-------------------------|
| # 1083 | Kategorie: N.m.m. | | | MAKEI 89 |
| Geburtsjahr | 1991 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als erste Erkrankung | | | |
| Diagnosejahr | 1992 | Alter (Jahre): 0;11 | Länge (cm): 74 | Gewicht (kg): 6,8 |
| | | | Perzentile: 10 | |
| Lokalisation | Steißbein-region | Größe (cm): 6 x 5 | AFP: 57.500 ng/ml | β-HCG: normal |
| TNM-Stadium | T _{2b} N ₁ M ₁ | | | |
| Pathologie (lokal) | YST | | | |
| Referenzgut-Achten | T + YST | | | |
| klinische Diagnose | mKZT (YST) | Therapie: | | Resektion: R0 verzögert |
| | | Chemotherapie: 3x BEP - OP - 3x VIP / Hyperthermie | | |
| Zweitneoplasie | nachfolgend | | | |
| Diagnosejahr | 1996 | Intervall (Jahre): 4 | | |
| Lokalisation | Knochenmark | | | |
| Diagnose | MDS / AML | Therapie: allogen-verwandte KMT | | Resektion: |
| | | Chemotherapie: keine | | |
| Status | Tod durch MDS / AML nach KMT (XII/1996) | | letzte Untersuchung: | |
| Beurteilung | Klinisch wurde ein maligner KZT (YST) diagnostiziert und primär mit Chemotherapie behandelt, das Resektat entsprach einem maturen TER. Es traten mehrere Rezidive des YST (mit histologischer Sicherung) auf, sodass unterschiedliche Rezidivtherapien verabreicht wurden. Später wurde ein MDS / AML diagnostiziert und als Therapiefolge angesehen. Die Patientin verstarb an einer Infektion nach der KMT im Zelltief. | | | |

N. m. m.

MAKEI – ID-Nummer 1209

Die 1984 als Kind gesunder Eltern geborene Patientin klagte im Alter von 10 Jahren erstmalig über Bauchschmerzen mit wechselnder Lokalisation. Ärztlicherseits konnte kein krankhafter Befund erhoben werden und die Beschwerden wurden als wachstumsbedingt gedeutet. Nach einem kurzen Intervall traten erneut akute Bauchschmerzen auf, in deren Folge sich das Kind krümmte und nicht in der Lage war, sich aufzurichten. Eine Sonographie ergab den Befund eines großen Abdominaltumors. Bei der stationären Aufnahme zeigte sich zunächst ein lebhaftes, gut orientiertes Mädchen in wenig beeinträchtigtem Allgemeinzustand (32 kg, 141 cm). Es ließ sich ein großer bis zum Nabel reichender derber Tumor tasten. Die Tumormarker AFP (29800 U/ml) und β -HCG (176 mU/ml) waren beide erhöht. Das CT des Abdomens zeigte einen inhomogenen, teils im Abdomen, teils im Becken liegenden Tumor mit einer Ausdehnung von 16 x 8 x 12,5 cm. Bei der Laparotomie konnte zwar der Ursprungsort nicht geklärt, der Tumor aber in toto entfernt werden. Die histologische Aufbereitung durch die Referenzpathologie in Kiel ergab einen gemischten malignen KZT des linken Ovars mit Komponenten eines EC, YST, Dysgerminoms und maturen TER. Es gab weder Anzeichen für eine lokale noch distale Metastasierung, sodass es sich um ein FIGO Stadium Ia handelte. Es folgten entsprechend der Therapiestudie MAKEI 89 3 BEP-Kurse. Allerdings kam es am 3. Tag des 1. Chemotherapieblocks zu Kollapszuständen und septisch remittierendem Fieber, sodass eine supportive und antimikrobiotische Therapie eingeleitet wurde. In der Folge entwickelte sich allerdings eine protrahierte aplastische Phase, in der mehrfach Erythrozyten und Thrombozyten substituiert werden mussten. Bei den beiden nachfolgenden Kursen wurde die antineoplastische Chemotherapie in der Dosis um 25% reduziert und komplikationslos toleriert.

Bei einer der regelmäßig durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen fiel im Alter von 12 Jahren eine Trizytopenie auf, die auf eine akute myeloische Leukämie zurückzuführen war. Nach der Induktionstherapie mit Cytosin-Arabinosid, Daunoblastin und Etoposid gemäß der Studie AML-BFM-93 ergab die am Tag 15 durchgeführte Knochenmarkpunktion eine Blastenpersistenz. Ferner kam es zu septischem Fieber mit CrP – Anstieg infolge einer Candida-Sepsis, an der die Patientin im Multiorganversagen verstarb.

| | | | | |
|------------------------|--|---|--------------------|----------------------|
| # 1209 | Kategorie: N.m.m. | | | MAKEI 89 |
| Geburtsjahr | 1984 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-Tumor | als erste Erkrankung | | | |
| Diagnosejahr | 1994 | Alter (Jahre): 9 | Länge (cm): 141 | Gewicht (kg): 32 |
| | | | Perzentile: 50 | Perzentile: 50-75 |
| Lokalisation | linkes Ovar | Größe: 16 x 12 x 8 | AFP: 29.800 U/l | β-HCG: 176 mU/ml |
| FIGO-Stadium | Ia | | | |
| Pathologie (lokal) | | | | |
| Referenzgut-Achten | YST, EC, GER, T0 | | | |
| klinische Diagnose | mKZT | Therapie: | | Resektion: R0 primär |
| | | Chemotherapie: 3x BEP | | |
| Zweitneoplasmie | nachfolgend | | | |
| Diagnosejahr | 1996 | Intervall (Jahre): 2 | | |
| Lokalisation | Knochenmark | | | |
| Diagnose | MDS / AML | Therapie: AML-BFM 93 | | Resektion: |
| | | Chemotherapie: | | |
| Status | Tod durch Infektion | letzte Untersuchung: Tag 15 der Induktion | | |
| Beurteilung | Bei der Patientin bestand ein mmKZT (mit mehreren malignen Komponenten), der mit 3x BEP behandelt wurde. Trotz der geringen kumulativen Chemotherapie trat ein MDS / AML als Therapiefolge auf; DOC. | | | |

N. m. m.

MAKEI – ID-Nummer 1274

Die Patientin wurde 1983 als Kind gesunder Eltern nach unauffälliger Schwangerschaft spontan geboren. Die Eigen- und Familienanamnese ergab keinerlei Auffälligkeiten. Mit 11 Jahren kam es zu einer schmerzlosen Zunahme des Bauchumfangs, wenige Tage später traten zudem Schwindel und Fieber auf. Die Sonographie- und CT-Untersuchungen ergaben 17 x 13 x 10 bzw. 6 x 5 x 8 cm messende Tumoren beider Ovarien. Bei der Operation wurden ein kindskopfgroßer, stielgedrehter Ovarialtumor rechts und ein etwa gänseeigroßer Ovarialtumor links entfernt. Bei der Suche nach Lymphknotenmetastasen im Abdomen ließ sich retroperitoneal paraaortal links in Höhe der linken Niere ein weicher, mandelgroßer Tumor auf der Aorta finden und es wurde ein FIGO Stadium IIIc angenommen. Der AFP-Wert war mit 2895 µg/l deutlich erhöht, was auf das Vorhandensein von YST schließen ließ. Die histopathologische Auswertung des Resektates ergab ein bilaterales solides unreifes TER, der linke Tumor enthielt zusätzlich Areale eines Dysgerminoms und eines EC. Entsprechend dem Protokoll MAKEI 89 wurden 3 Kurse BEP verabreicht, die zu sehr starkem Erbrechen mit erheblicher Gewichtsabnahme führten. Am Ende der 3 BEP-Blöcke lag der AFP-Wert bei nur noch 2,0 µg/l. Bei einer second look-Operation im März 1995 ließen sich keinerlei Auffälligkeiten nachweisen; hieran schlossen sich 3 VIP-Kurse an.

Schon 7 Monate nach Diagnosestellung wurden Lymphknotenvergrößerungen entdeckt und operativ entfernt, die histologisch trotz der applizierten Chemotherapie wieder einen gleichwertigen histologischen Befund ergaben. Umgehend erfolgte eine Laparotomie, bei der zwei walnussgroße Tumoren paraaortal entfernt werden konnten. Dabei handelte es sich um Lymphknotenmetastasen eines unreifen Teratoms. Die Werte für AFP und β-HCG lagen dabei im Normbereich.

Im März 2001 wurde bei der Patientin im Rahmen der Nachsorge ein Sekundärmalignom in Form einer Mastzell-Leukämie diagnostiziert, in deren Folge eine Chemotherapie nach dem Protokoll ALL-BFM 98 durchgeführt wurde. Die Patientin verstarb im Juli 2001 im Alter von 17 Jahren an der Progression der therapierefraktären Leukämie.

| | | | | | |
|-----------------------|---|--|-------------------------------|----------------------|-----------------|
| # 1274 | Kategorie: N.m.m. | | | | MAKEI 89 |
| Geburtsjahr | 1983 | | | Geschlecht: weiblich | |
| Keimzell-tumor | bifokal | | | | |
| Diagnosejahr | 1994 | Alter (Jahre): 11 | Länge (cm): 153 | Gewicht (kg): 38 | |
| | | | Perzentile: 50 | Perzentile: 25-50 | |
| Lokalisation | beide Ovare | Größe: 17x13x10 8x6x5 | AFP: 2895 µg/ml | β-HCG: k.A. | |
| FIGO-Stadium | IIIc Lymphknoten präaortal | | | | |
| Pathologie (lokal) | T (unreif) beidseits; rechts zusätzlich GER + EC | | | | |
| Referenzgut-Achten | | | | | |
| klinische Diagnose | mKZT | Therapie: | | Resektion: R0 primär | |
| | | Chemotherapie: 3x BEP - 2nd look OP - 3x VIP | | | |
| regionales Rezidiv | VII/1995: 2 Lymphknoten | Teratom unreif | AFP negativ | Resektion: R0 | |
| Zweitneoplasie | nachfolgend | | | | |
| Diagnosejahr | 2001 | Intervall (Jahre): 7 | | | |
| Lokalisation | Knochenmark | | | | |
| Diagnose | Mastzell-Leukämie | Therapie: AML-BFM 98 therapierefraktär | | Resektion: | |
| | | Chemotherapie: | | | |
| Status | DOD (Leukämie) | | letzte Untersuchung: VII/2001 | | |
| Beurteilung | Bei der Patientin bestand ein bifokaler, synchroner KZT (T + mmKZT). Mit einem Intervall von 7 Jahren trat eine akute Leukämie auf, die zum Tod führte. | | | | |

N. m. m.

MAKEI – ID-Nummer 1399

Die Patientin wurde 1982 als Kind gesunder Eltern nach unauffälliger Schwangerschaft spontan geboren. Im Alter von 12 Jahren fiel bei der Patientin eine Zunahme des Bauchumfangs auf. Die Untersuchungen ergaben einen Unterbauchtumor von 20 x 15 cm, der durch Kompression beider Ureteren zu einer Hydronephrose geführt hatte. Die Patientin wurde im Januar 1995 im Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien aufgenommen und wog zu diesem Zeitpunkt 50 kg bei einer Körpergröße von 167 cm. Die präoperativ bestimmten Tumormarker AFP (26,2kU/l) und β -HCG (32 U/l) zeigten eine nur leichte Erhöhung. Die Patientin wurde noch am selben Tag operiert. Hierbei wurden das linke Ovar und die linke Tube in toto entfernt, sowie aus dem rechten Ovar eine Keilexzision entnommen. Die histologische Aufbereitung durch die Referenzpathologie in Kiel ergab ein Dysgerminom des linken Ovars in Assoziation mit einem beidseitigen Gonadoblastom; deshalb folgte 2 Wochen später die rechtsseitige Ovariectomie. Es handelte sich um ein FIGO-Stadium Ic, sodass sich gemäß dem Protokoll MAKEI 89 4 BEP-Kurse anschlossen.

Die Patientin entwickelte 14 Monate nach Abschluss der Chemotherapie eine AML. Die protokollgemäße Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie führte zu einer Remission der AML. Zusätzlich wurde 7 Monate nach der AML-Diagnose im Januar 1997 noch eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt.

1997, also 3 Jahre nach der Erstdiagnose, trat erneut ein Tumor im kleinen Becken auf, der durch eine mediane Unterbauchlaparotomie entfernt werden konnte. Referenzpathologisch wurden an den hierbei gewonnenen Präparaten nicht Anteile des aus der Vordiagnostik bekannten Dysgerminoms und Gonadoblastoms gesehen, es wurde vielmehr ein Keimstrangstromatumor im Sinne eines Sertoli-Leydig-Tumors diagnostiziert. Es folgte eine Bestrahlung des kleinen Beckens mit einer Gesamtdosis von 39,6 Gy über einen Zeitraum von 4 Wochen.

Bei der im XI 2003 durchgeführten Untersuchung zeigte sich eine in Vollremission befindliche Patientin. Die Tumormarker AFP und β -HCG lagen im Normbereich. Aufgrund der beidseitigen Ovariectomie wurde eine Hormonsubstitution eingeleitet.

| | | | | |
|-----------------------|---|------------------------|--------------------|----------------------|
| # 1399 | Kategorie: N.m.m. | | | MAKEI 89 |
| Geburtsjahr | 1982 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als erste Erkrankung | | | |
| Diagnosejahr | 1995 | Alter (Jahre): 12;9 | Länge (cm): 167 | Gewicht (kg): 50 |
| | | | Perzentile: 97 | Perzentile: 75 |
| Lokalisation | linkes Ovar | Größe (cm): 20x15 | AFP: 26 kU/l | β-HCG: 32 U/l |
| FIGO-Stadium | Ic | | | |
| Pathologie (lokal) | | | | |
| Referenzgut-Achten | GER links bei Gonadoblastom beidseits | | | |
| klinische Diagnose | Therapie: bilaterale Ovariectomie | | Resektion: | |
| | Chemotherapie: 4x BEP | | | |
| Zweitneoplasie | nachfolgend | | | |
| Diagnosejahr | 1996 | Intervall (Jahre): 1;2 | | |
| Lokalisation | Knochenmark | | | |
| Diagnose | AML | | | |
| | | Chemotherapie: | | |
| Status | lebend | | | |
| Beurteilung | Gonadoblastome führen zu mKZT und bedingen eine bilaterale Ovariectomie. Wegen des Dysgerminoms wurden 4x BEP verabreicht. Die Leukämie ist als Therapiefolge zu werten, auch wenn die erreichte Remission für eine de novo Erkrankung spricht. | | | |

N. m. m.

MAKEI – ID-Nummer 1515

Die Patientin wurde 1977 als Kind gesunder Eltern nach unauffälliger Schwangerschaft spontan geboren. Die Familienanamnese ergab keinerlei Auffälligkeiten. Mit 16 Jahren wurde bei der Patientin durch den Hausarzt eine Verdickung im rechten Unterbauch festgestellt und man überwies sie an die Asklepios Paulinen Klinik in Wiesbaden. Unter der Verdachtsdiagnose einer Dermoidzyste wurde eine rechtsseitige Adnexektomie durchgeführt. Bei dem Versuch, den großen Tumor (14 x 12 x 8 cm) vor die Bauchdecke zu luxieren, perforierte dieser (FIGO Stadium Ic). Der Tumor erschien makroskopisch suspekt, sodass eine Probeexzision aus dem linken Ovar entnommen wurde. Der prätherapeutisch bestimmte AFP-Wert war mit 3912 ng/ml erhöht. Die histopathologische Auswertung durch die Referenzpathologie in Kiel ergab einen malignen KZT aus mehr als einem histologischen Typ; es handelte sich um einen YST, ein Dysgerminom und um ein unreifes TER Grad 3 nach CONZALES - CRUSSI. Im Anschluss an die Operation erhielt die Patientin entsprechend dem Protokoll MAKEI 96 zwei PEI-Kurse.

Im Rahmen der regelmäßigen ambulanten Nachsorgeuntersuchungen fielen ein Jahr nach Erstdiagnose im August 1995 im Differentialblutbild pathologische Zellen (27%) auf und die Patientin wurde erneut stationär aufgenommen. Die Tumormarker AFP und β -HCG lagen im Normbereich. Die Knochenmarkpunktion bestätigte die Verdachtsdiagnose einer AML, die nach dem Protokoll AML-BFM 93 mit Cytosin-Arabinosid, Etoposid und Daunorubicin behandelt wurde. Bei therapierefraktärer Erkrankung verstarb die Patientin im April 1996 im Alter von 18 Jahren an der Sekundärleukämie. Bezüglich des Primärtumors befand sie sich in Vollremission.

| | | | | |
|------------------------|---|---|----------------------|----------------------|
| # 1515 | Kategorie: N.m.m. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1977 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als erste Erkrankung | | | |
| Diagnosejahr | 1994 | Alter (Jahre): 16 | Länge (cm): 169 | Gewicht (kg): 63,7 |
| | | | Perzentile: 50-75 | |
| Lokalisation | rechtes Ovar | Größe (cm): 14 x 12 x 8 | AFP: 3912 ng/ml | β-HCG: k.A. |
| FIGO-Stadium | Ic | | | |
| Pathologie (lokal) | | | | |
| Referenzgut-Achten | T3 + GER + YST | | | |
| klinische Diagnose | mKZT | Therapie: | Resektion:RO primär | |
| | | Chemotherapie: 2x PEI | | |
| Zweitneo-Plasie | nachfolgend | | | |
| Diagnosejahr | 1995 | Intervall (Jahre): 1 | | |
| Lokalisation | Knochenmark | | | |
| Diagnose | MDS / AML | Therapie: AML-BFM 93 therapierefraktär | Resektion: | |
| | | Chemotherapie: | | |
| Status | DOD (AML) | letzte Untersuchung: IV/1996 | | |
| Beurteilung | Es bestand ein mmKZT, der mit OP und 2x PEI behandelt wurde. Trotz der geringen kumulativen Chemotherapie trat 1 Jahr später die AML auf. | | | |

N. m. m.

MAKEI – ID-Nummer 1604 Fortsetzung des Krankheitsverlaufs

Bei dem 15-jährigen Patienten war ein bifokaler gemischter maligner KZT mit Skelettmetastasen diagnostiziert und entsprechend dem Protokoll MAKEI 96 mit 4 PEI-Kursen behandelt worden. Wegen eines growing teratoma syndroms des Mediastinums mit Dyspnoe wurde eine 3. Thorakotomie erforderlich, bei der neben reifem TER noch kleine Areale sarkomatöser Entartung gefunden wurden. Deshalb ist die Vorgeschichte ausführlich in dem Abschnitt „gleichzeitige intraläsionale maligne Neoplasie“ beschrieben worden (s. S. 70 und 71).

Nach diesem Eingriff besserte sich der klinische Zustand des Patienten. Wegen des maligne transformierten TER sind zwei weitere Kurse Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid angeschlossen worden. Die MRT-Verlaufskontrollen zeigten eine deutliche Rückbildung der Läsionen in LWK 2 und SWK 1, jedoch weiterhin Residuen unklarer Dignität in SWK 2, 3 und 4 sowie im vorderen Mediastinum. Deshalb folgte im März und April 1997 eine Bestrahlung der Restbefunde in LWK 2, OS sacrum und Mediastinum mit insgesamt 36 Gy. Nach einer Remissionsphase mit negativem Tumormarkerstatus von 8 Monaten zeigte sich bei einer Kontrolluntersuchung erneut eine Progression der Restbefunde im Mediastinum, weshalb im Januar 1998 rethorakotomiert und 3 suspekthe Herde einschließlich der Vena brachiocephalica reseziert wurden. Die histologische Diagnose ergab ein TER mit reifen epithelialen und myosarkomatösen Anteilen.

Im März 1998, also 20 Monate nach Erstdiagnose, erkrankte der Patient an einem myelodysplastischen Syndrom, das zu einer allogenen Knochenmarktransplantation führte. Diese war mit vielen Komplikationen verbunden, führte aber zu einer Remission. Im Januar 1999 kam es zu einer erneuten stationären Aufnahme wegen Cholezystitis und Sepsis unter Immunsuppression, die zum Tod des Patienten führte.

Epikritisch sind bei diesem Patienten mehrere Besonderheiten vorhanden:

- a) Es bestand ein bifokaler maligner KZT mit Skelettmetastasen; der Tumor im kleinen Becken enthielt YST, der im Mediastinum reifes TER und EC. ChCa, das aufgrund des erhöhten HCG-Wertes vorhanden sein musste, wurde in dem Biopsat nicht gesehen.

- b) Erst bei dem 3. Eingriff am Thorax, der wegen eines growing teratoma syndrome erfolgte und zu einer weitgehenden Resektion des Mediastinaltumors führte, wurde sarkomatös entartetes Gewebe gefunden. Dies entspricht der WHO-Klassifikation „Teratom mit maligner Transformation“. Nicht auszuschließen ist, dass die maligne Transformation während der präoperativen Chemotherapie (3 Monate) auftrat.
- c) Nach insgesamt 6 Kursen Chemotherapie und einer großvolumigen Bestrahlung (Mediastinum, LWK 2 und Os sacrum) entwickelte sich ein MDS, das eine KMT erforderlich machte. Der Patient verstarb bei noch anhaltender Immunsuppression ein Jahr später an einer Infektion.

| | | | | | |
|------------------------|--|--|----------------------------------|----------------------------|--|
| # 1604 | Kategorie: N.i.s.m + N.m.m. | | | MAKEI 96 | |
| Geburtsjahr | 1981 | | | Geschlecht: männlich | |
| Keimzell-tumor | | | | | |
| Diagnosejahr | 1996 | Alter (Jahre): 15 | Länge (cm): 178 | Gewicht (kg): 71,3 | |
| | | | Perzentile: 75-90 | Perzentile: 90 | |
| Lokalisation | im kleinen Becken (SWK 2/3) + Mediastinum bifokal synchron | Größe (cm): sakral:??? mediastinal: 18 x 12 x 11 | AFP: 3600 ng/ml | β-HCG: 550 IU/l | |
| Stadium | | | | | |
| Pathologie (lokal) | | | | | |
| Referenzgut-Achten | YST (sakral) ; T + EC + Sarkom (mediastinal) | | | | |
| klinische Diagnose | gemischter maligner KZT + growing teratoma syndrome | Therapie: Notfall-Laminektomie | Resektion: R0 nach Chemotherapie | | |
| | | Chemotherapie: 4x PEI + 2x PE | | | |
| Zweitneo-Plasie | synchron im Mediastinaltumor | | | | |
| Diagnosejahr | 1996 | Intervall (Jahre): 0 | | | |
| Lokalisation | Mediastinum | | | | |
| Diagnose | Sarkom | Therapie: Radiatio (36 Gy): Mediastinum + LWS + Os sacrum | | Resektion: Thorakotomie | |
| | | Chemotherapie: 4x PEI (MAKEI96) | | | |
| Drittneo-Plasie | MDS / AML III/1998 | Chemotherapie: BFM-AML; allogene KMT | | | |
| Status | Tod durch Infektion | letzte Untersuchung: I/1999 | | | |
| Beurteilung | bifokaler Tumor mit maligner Transformation; growing teratoma syndrome + MDS/AML | | | | |

N. m. m.

MAKEI – ID-Nummer 1620

Das 1996 nach unauffälliger Schwangerschaft spontan geborene Mädchen ist das 2. Kind gesunder Eltern. Die 6-jährige Schwester war gesund. Mit 7 Monaten fiel die Patientin durch intermittierende Durchfälle und akute Harnverhaltung auf und wurde in der Kinderklinik der Städtischen Kliniken Kassel stationär aufgenommen. Bei leicht reduziertem Allgemein- und gutem Ernährungszustand waren die Tumormarker AFP und β -HCG im altersentsprechenden Bereich. Das CT des Abdomens zeigte als Ursache der Harntransportstörung ein im kleinen Becken zwischen Vagina und Rektum und dabei dem Kreuzbein aufliegenden Tumor von 70,5 cm³ Volumen. Bei der Exstirpation des ca. 5 cm im Durchmesser messenden Tumors war dieser von den umliegenden Geweben und Organen des kleinen Beckens mit Ausnahme des Os sacrum gut zu lösen. Deshalb wurde hier der Ursprung des Tumors vermutet. Die histologische Begutachtung durch die Referenzpathologie ergab ein unreifes TER Grad 3 nach CONZALES – CRUSSI mit monodermer Differenzierung. Aufgrund der inkompletten Resektion und der relativ hohen Rezidivrate immaturer TER Grad 3 wurden adjuvant 2 PEI-Kurse entsprechend dem Protokoll MAKEI 96 verabreicht. Anschließend wurde eine erweiterte Steißbeinresektion unter Mitnahme des unteren Kreuzbeinanteils vorgenommen.

Weder makroskopisch noch histologisch zeigten sich hierbei Tumorreste. Der postoperative Verlauf war unauffällig.

Nach ungefähr fünf Jahren waren die routinemäßigen Nachsorgen beendet. In dieser Zeit befand sich die Patientin in Vollremission.

Knapp neun Jahre nach Erstdiagnose trat im Mai 2005 ein Wilmstumor der Nieren beidseits als Zweitmalignom auf.

Doppelseitige Wilmsstumoren gelten als konstitutionell angelegte Tumoren. Der 9 Jahre nach der Diagnose des TER diagnostizierte doppelseitige Wilmstumor ist in diesem Fall hinsichtlich seines Manifestationsalters außergewöhnlich spät aufgetreten.

| | | | | | |
|------------------------|---|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--|
| # 1620 | Kategorie: N.m.m. | | | MAKEI 96 | |
| Geburtsjahr | 1996 | | | Geschlecht: weiblich | |
| Keimzell-tumor | als Ersterkrankung | | | | |
| Diagnosejahr | 1996 | Alter (Jahre): 0;7 | Länge (cm): 68 | Gewicht (kg): 8 | |
| | | | Perzentile: 50 | Perzentile: 50 | |
| Lokalisation | große Fontanelle | Größe: 70 cm ³ | AFP: normal | β-HCG: normal | |
| TNM-Stadium | T ₂ N ₀ M ₀ | | | | |
| Pathologie (lokal) | | | | | |
| Referenzgut-Achten | T3 | | | | |
| klinische Diagnose | | | Therapie: | Resektion: R1 primär | |
| | | | Chemotherapie: 2x PEI | | |
| | | | | | |
| Zweitneo-Plasie | nachfolgend | | | | |
| Diagnosejahr | 2005 | | Intervall (Jahre): 8;8 | | |
| Lokalisation | beide Nieren | | | | |
| Diagnose | Nephroblastom beidseits | | Therapie: Nephroblastom-Protokoll | Resektion: | |
| | | | Chemotherapie: | | |
| Status | k.A. | | letzte Untersuchung: V/2005 | | |
| Beurteilung | Primär wurde ein immatures TER behandelt. Das spätere Nephroblastom ist wegen seiner bilateralen Manifestation ungewöhnlich | | | | |

N. m. m.

MAKEI – ID-Nummer 2055

Das Mädchen wurde als erstes von zwei Kindern gesunder Eltern im Januar 1989 geboren. Die Familien-, Schwangerschafts- und Geburtsanamnese waren unauffällig. Anfang VIII 1999 wurde die Patientin durch rezidivierende krampfartige Bauchschmerzen auffällig. Erbrechen, Fieber und Gewichtsverlust waren nicht zu verzeichnen. Bei persistierenden Schmerzen wurden sonographisch eine gut abgrenzbare, inhomogene Raumforderung von ca. 10 x 10 cm im Unterbauch und eine Erhöhung des AFP (3480 ng/ml) festgestellt. Klinisch wurde ein maligner KZT diagnostiziert und wegen seiner Größe (11 x 8,6 x 6,7 cm) eine präoperative Chemotherapie gemäß dem Protokoll MAKEI 96 durchgeführt. Schon im Verlauf des 1. PEI-Blockes zeigten sich ein Rückgang des initial erhöhten AFP-Wertes und bildgebend eine deutliche Größenreduktion des Tumors. Protokollgemäß wurde nach dem 3. PEI-Block der verbliebene Tumorrest unter Mitnahme der rechten Adnexe entfernt. Histologisch ergaben sich keine vitalen Tumorzellen mehr im Resektat. Es schloss sich der 4. PEI-Block an.

Knapp 4 Jahre nach Diagnose des malignen KZT traten im Mai 2003 starke Schmerzen und eine diskrete Schwellung in der Sakralregion auf. Im MRT des Beckens konnte eine Raumforderung im Bereich des linken Os ileum dargestellt werden. Eine offene Probeentnahme ergab den histologischen Nachweis eines malignen Tumors aus der Ewing-Tumor-Gruppe. Die Referenzpathologie in Kiel bestätigte diesen Befund. Erfreulicherweise ergab sich kein Anhalt für eine Metastasierung. Die Therapie gemäß der Therapieoptimierungsstudie E.U.R.O-Ewing 99 wurde eingeleitet und 6 Monate später die lokale operative Therapie mit einer Beckenteilresektion und einer Rekonstruktion mittels eines MPDS-Implantates (Münsteraner posteriores Doppelstabsystem) vorgenommen. Dabei konnte weit im Gesunden reseziert werden. Da sich histologisch ein gutes Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie mit einem Response Grad I zeigte, konnte auf eine zusätzliche Strahlentherapie verzichtet werden. Es schlossen sich postoperativ 6 Blöcke Chemotherapie an: 2 Blöcke mit den Medikamenten Vincristin, Actinomycin D, Adriamycin und Ifosfamid, und 4 Blöcke mit den Medikamenten Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion. Die 1 Jahr später durchgeführte Kontrolle ergab keinerlei Besonderheiten, die Patientin berichtete über subjektives Wohlbefinden.

| | | | | |
|-------------------------|---|--|-------------------------|----------------------|
| # 2055 | Kategorie: N.m.m. | | | MAKEI 96 |
| Geburtsjahr | 1989 | | | Geschlecht: weiblich |
| Keimzell-tumor | als Ersterkrankung | | | |
| Diagnosejahr | 1999 | Alter (Jahre): 10 | Länge (cm): 138 | Gewicht (kg): 32 |
| | | | Perzentile: 10-25 | Perzentile: 25-50 |
| Lokalisation | rechtes Ovar | Größe (cm): 10 x 8 x 7 | AFP: 3840 ng/ml | β-HCG: k.A. |
| FIGO-Stadium | unklar | | | |
| Pathologie (lokal) | T0 | | | |
| Referenzgut-Achten | T0 | | | |
| klinische Diagnose | mKZT | Therapie: | Resektion: verzögert R0 | |
| | | Chemotherapie: 3x PEI - Resektion - 1x PEI | | |
| Andere Neoplasie | nachfolgend | | | |
| Diagnosejahr | 2003 | Intervall (Jahre): 3;9 | | |
| Lokalisation | Os ileum links | | | |
| Diagnose | Ewing-Tumor | Therapie: | Resektion: verzögert R0 | |
| | | Chemotherapie: EURO-Ewing 89 | | |
| Status | lebend | letzte Untersuchung: III/2004 | | |
| Beurteilung | Klinisch wurde bei der Patientin im Alter von 10 Jahren ein mKZT (YST) des rechten Ovars diagnostiziert und primär mit 3x PEI behandelt. Nach 3;9 Jahren wurde in der linken Beckenschaufel ein Ewing-Tumor festgestellt. | | | |

4. Diskussion

4.1 Epidemiologische und klinische Krebsregister

Grundsätzlich unterscheidet man epidemiologische von klinischen Registern, wobei die epidemiologischen Register die regionale Häufung von Krankheitsfällen erfassen und die klinischen Register an Tumorzentren und Kliniken geführt werden, um detaillierte Daten zu Diagnostik, Therapien und Verlauf der Krebserkrankungen zu erfassen [146].

Die Krebsregistrierung in Deutschland ist heute über Landeskrebsregistergesetze geregelt, die auf Basis des Bundeskrebsregisterdatengesetzes (1995 – 1999) entstanden sind. Diese nachfolgend beschlossenen Landeskrebsregistergesetze weisen bestimmte Besonderheiten auf, da die bundesweite Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch die sehr heterogenen landesgesetzlichen Regelungen erschwert wird. Die Vollständigkeit der Registrierungen schwankt je nach Bundesland stark. Während im Saarland eine Registrierungsrate von 90% der Neuerkrankungen überschritten wird, besteht in einigen Bundesländern bisher nur ein *Melderecht* und keine *Meldepflicht*. Trotz dieser Unterschiede kann bei einer bundesweiten Registrierung mit möglichst vollzähliger Tumordokumentation mit Hilfe der Register eine epidemiologische Ursachenforschung möglich werden und man kann die zeitlichen Abläufe bei Krebserkrankungen oder Therapiefolgen näher untersuchen (www.krebsgesellschaft.de).

Die möglichst vollzählige Registrierung aller Krebsfälle birgt große Chancen, zum Einen in den Möglichkeiten für Patienten, fundierte Basisinformationen zu ihrer Erkrankung und Therapie einholen zu können, zum Anderen für Therapiezentren und Ärzte, sich stets auf dem neuesten Stand der Forschung bewegen zu können und nach den aktuellen Leitlinien von Therapie und Diagnostik vorzugehen. Eine einheitliche bundesweite Regelung wäre hier deshalb äußerst erstrebenswert.

Das deutsche Kinderkrebsregister wurde 1980 in Mainz als epidemiologisches Register gegründet und ist eng mit den verschiedenen klinischen Registern der GPOH verbunden. Hier existiert keine gesetzliche Regelung – die Meldungen erfolgen freiwillig. Erfreulicherweise stimmen nahezu alle Eltern der Weiterleitung der Krankheitsdaten zu, so dass die Vollständigkeit im Kinderkrebsregister ca. 95% beträgt. Die Daten werden für Studien- und Forschungszwecke eingesetzt und sind hier unverzichtbarer Bestandteil. Darüber hinaus fließen

Daten aus Therapieoptimierungsstudien sowie Langzeitbeobachtungen ehemaliger Patienten bezüglich Spätfolgen oder Zweittumoren ein (www.kinderkrebsregister.de).

Die grundsätzliche Funktion von klinischen Diagnose-bezogenen Krebsregistern besteht in der Qualitätssicherung der onkologischen Versorgung von Patienten mit einer bestimmten Erkrankung. Die klinischen Diagnose-bezogenen Register dokumentieren unter Wahrung des Datenschutzes individuelle Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Tumorstadium, histologische Bewertung, Tumorlokalisierung und neben weiteren möglichen Risikofaktoren auch die verabreichte Therapie mit ihren akuten und späten Nebenwirkungen sowie den Therapieerfolg. Dies beinhaltet also auch die regelmäßige Nachdokumentation früher nachbehandelter Patienten für einen definierten Zeitraum.

Derartige klinische Register werden von den Studienleitungen der GPOH aufgebaut und unterhalten.

4.2 Therapieoptimierungsprotokolle für Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen

Im Jahr 1982 sind von der GPOH die TOP für maligne Hodentumoren (MAHO) und 1983 für nichttestikuläre KZT (MAKEI) eröffnet worden [6; 88]. Auf Vorschlag der Kommission zur Begutachtung von Therapiestudien (Protocol Review Committee; PRC) der Deutschen Krebsgesellschaft sind dem Protokoll MAKEI 83 auch genaue Vorgaben zur Behandlung von intrakraniellen KZT hinzugefügt worden, so dass das Protokoll MAKEI 86 resultierte [94; 97]. Bei der hier vorliegenden Auswertung bleiben allerdings die Hirntumoren außen vor, weil die onkologisch vollständige Resektion des Tumors in einem Stück bei dieser Lokalisation meist nicht möglich ist [55; 101]; deshalb wird bei Hirntumoren zur lokalen Tumorkontrolle üblicherweise eine Strahlentherapie verabreicht, durch die das Malignitätsrisiko für diese Lokalisation isoliert erhöht wird [54; 102-106].

Allgemein hängt die Art der zu wählenden Therapie von der Histologie des jeweiligen Tumors und der daraus resultierenden Empfindlichkeit gegenüber Strahlen- und Chemotherapie ab (siehe Tabelle 4). Bei Kindern mit disseminierten oder nicht vollständig resezierbaren Tumoren wird zunehmend versucht, die ungünstige Prognose möglichst durch den chemotherapeutischen Ansatz bei gleichzeitigem Verzicht einer Strahlentherapie zu verbessern.

Ziel ist, das Wachstum und die Fertilität der jungen Patienten wenig zu beeinträchtigen und das Zweittumorrisiko gering zu halten [6; 52; 87; 94; 107-109].

Im Rahmen der konsekutiven TOP MAHO 82/88/94/98 und MAKEI 83/86/89/96 sind bis zum 31.12.06 insgesamt 1763 Patienten mit einem extrakranialen KZT prospektiv erfasst worden. Von diesen sind ca. 13% älter als 15 Jahre beim Diagnosezeitpunkt gewesen, da generell für Patientinnen mit Ovarialtumoren und Patienten mit nichtgonadalen KZT in Deutschland keine alternativen multizentrischen TOP geöffnet waren. Diese Patienten sind definitionsgemäß nicht in dem epidemiologischen Kinderkrebsregister der GPOH enthalten, das seit 1980 am Institut für Medizinische Biomathematik, Epidemiologie und Informatik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz geführt wird [11; 110; 111].

Die bösartigen KZT machen bei Kindern nur 3,1% der Diagnosen in dem epidemiologisch ausgerichteten Kinderkrebsregister aus und gehören damit zu den seltenen Krebserkrankungen des Kindesalters [28]. Dies erklärt, warum die konsekutiven MAHO- und MAKEI-Protokolle keine randomisierten Fragestellungen enthalten. Nach Abschluss eines MAHO- bzw. MAKEI-TOP sind die behandelten Patienten in das klinische, diagnosebezogene Keimzelltumorregister überführt und bis zu 10 Jahre nachbeobachtet worden. Dies geschieht, um Spätfolgen der damals für Kinder innovativen Therapie zu erkennen und Spätrezidive der Erkrankung zu erfassen. Weiterhin dienen die Patienten als historische Vergleichsgruppe zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse nachfolgender Protokolle.

Da schon mit MAHO 82 bzw. MAKEI 83 hohe Remissionsraten von 97 - 99% für testikuläre KZT [89; 109] bzw. ca. 80% für nicht-testikuläre, extrakraniale KZT [92; 93] erzielt worden sind, ist in den nachfolgenden Protokollen speziell für die nichttestikulären KZT die Stratifikation in unterschiedliche Risikogruppen bei gleichzeitiger Reduktion der Chemotherapie fortgesetzt worden. So erhielten in MAKEI 83 die Patientinnen mit vollständig resezierten Dysgerminomen des Ovars mit FIGO-Stadium 1a keine Chemotherapie, die mit anderen hochmalignen KZT (YST, EC oder ChCa) 4 PVB-Blöcke und alle anderen Patienten zusätzlich 4 PEI-Blöcke. Dagegen sind beispielsweise in MAKEI 96 alle Patientinnen mit einem malignen Ovarialtumor FIGO 1a postoperativ nur engmaschig nachbeobachtet worden, während die übrigen Patienten je nach Risikogruppe zwischen zwei und vier PEI-Blöcke erhalten. Die Risikostratifikation richtet sich dabei nach dem Tumorstadium, dem Resektionsstatus des Primärtumors und der Tumorlokalisation. Weiterhin ist in MAKEI 96 protokollgemäß die regionale Tiefenhyperthermie

[112-114] für Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die Chemotherapie oder bei Rezidiven nach vorhergehender Chemotherapie eingeführt worden.

Von Anfang an ist in den konsekutiven TOP die histopathologische Referenzbegutachtung in dem Kindertumorregister der GPOH am Institut für Paidopathologie der Christian-Albrechts-Universität Kiel empfohlen worden, um die sehr heterogene Gruppe der KZT nach einheitlichen Gesichtspunkten entsprechend der WHO-Klassifikation zu beurteilen [37; 79; 115]. Auch die reifen TER, die nach histologischen Kriterien als gutartige Tumoren gelten, sind von Anfang an prospektiv miterfasst und referenzpathologisch nach Gonzales-Grussi einer Bewertung unterzogen worden [33].

4.3 Vergleich mit aktueller Literatur

Molekularbiologische Untersuchungen bei malignen Hodentumoren von Männern haben gezeigt, dass über 80% der malignen Tumoren eine Vermehrung von genetischem Material des Chromosom 12 aufweisen [117-121]. Mittels komparativer genomischer Hybridisierung lässt sich dabei regelmäßig ein amplifizierter Bereich auf 12p11.1 – 12.1 identifizieren [122-125]. Dagegen sind in den malignen Hodentumoren von Jungen < 10 Jahren meist andere chromosomale Abberationen nachweisbar [126-129]. Deshalb sind bei der Auswertung der Patienten hinsichtlich eines Zweittumorrisikos das Alter zum Diagnosezeitpunkt und die Lokalisation des Primärtumors zu berücksichtigen, da es sich bei Kindern molekularbiologisch um andere Tumoren handelt.

Die im Rahmen dieser Arbeit erfassten Patienten mit Zweittumoren waren zum Diagnosezeitpunkt zu zwei Drittel jünger als 10 Jahre. Dennoch wurden in dieser Altersgruppe mit sieben Fällen deutlich weniger Zweitneoplasien beobachtet als bei dem restlichen Drittel der Patienten, die das zehnte Lebensjahr vollendet hatten. Hier trat 20mal eine zusätzliche andere Neoplasie auf, was einem sechsfachen Risiko ab Vollendung des zehnten Lebensjahres entspricht.

Aber auch die Lokalisation ist von auffälliger Bedeutung. Beispielsweise ist keine zweite Neoplasie bei einem Jungen mit testikulärem KZT aufgetreten, während in 18 der 27 Fälle mit anderer Neoplasie ein Ovarialtumor vorgelegen hat; im Rahmen des KZT-Registers betragen die Hodentumoren ca. 11% und die Ovarialtumoren ca. 43%.

Insgesamt existieren nur wenige Studien in der Literatur, deren Fokus auf KZT im Kindesalter liegt und die Zweitneoplasien beschreiben.

Eine französisch-britische Studie zeigt, dass generell, im Vergleich zu anderen Krebsarten, das Risiko einer andersartigen Zweitneoplasie bei KZT relativ hoch ist (*odds ratio* 4.7). Nur Hodgkin-Lymphome (*odds ratio* 5.1) und Retinoblastome (*odds ratio* 5.0) haben eine ungünstigere Prognose [130]. Bei insgesamt 4581 Patienten ist 154-mal eine maligne Zweiterkrankung aufgetreten. Sieben von den 154 Patienten haben nach einem KZT andersartige Neoplasien entwickelt (Knochen $n = 1$, Bindegewebe $n = 2$, Brust $n = 1$, Schilddrüse $n = 1$, Lymphom $n = 1$, undefinierte Diagnose $n = 1$). Diese Studie enthält keine genaueren Angaben für die Patienten mit KZT hinsichtlich Alter, Geschlecht und histologischer Subentität.

Ein anderer Eindruck entsteht, wenn diagnosebezogene Auswertungen herangezogen werden, da dann nur über Einzelfälle mit maligner Zweiterkrankung berichtet wird.

So berichtet eine holländische Studie mit 66 weiblichen Patienten und ovariellen KZT von einem elf Jahre alten Mädchen mit der Erstdiagnose eines immaturren TER, das metachron ein benignes Ganglioneuroblastom im Beckengürtel entwickelt hat [131].

Auch Flamant et al. berichten für die französische Arbeitsgruppe von einem Mädchen aus einem Kollektiv von 82 Patienten, das nach einem nicht-seminatösen KZT ein Osteosarkom an einer Rippe entwickelt hat [50].

Dagegen finden sich wiederholt Einzelfallberichte zu malignen Zweiterkrankungen bei Kindern mit KZT, ohne dass Angaben zum Gesamtkollektiv gemacht werden. Einige Beispiele sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Zwei der drei weiblichen Patienten waren älter als zehn Jahre bei der Erstdiagnose und wurden wegen eines TER operativ behandelt. Trotz dieser wenigen Einzelberichte scheinen TER des Ovars für eine maligne Zweiterkrankung zu prädisponieren.

Tabelle 19: In der Literatur beschriebene Jugendliche mit KZT und zusätzlichen andersartigen Neoplasien (ohne TMT)

| Alter (Jahre) | Geschlecht | | Ersttumor / Lokalisation | Zweitumor / Lokalisation | Syn-chron | Meta-chron | Referenz |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------|------------|----------|
| | M. ¹ | W. ² | | | | | |
| 12 | X | | Malignes TER / Mediastinum | AML | | X | [132] |
| 12 | | X | TER / Ovar | AML | X | | [133] |
| 11 | | X | Immatures TER / Ovar | Ganglioneuroblastom / Beckengürtel | | X | [131] |
| k.A. ³ | | X | NSGCT ⁴ / Vagina | Osteosarkom / Rippe | | X | [50] |

¹ Männlich; ² Weiblich; ³ keine Angabe; ⁴ die Autoren spezifizieren lediglich, dass es sich nicht um ein Germinom handelt NSGCT = Nicht-seminatöser Keimzelltumor (entweder YST, EC, ChCa oder TER).

Der Vergleich mit anderen Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen und dem Auftreten von malignen Zweiterkrankungen ergibt ein uneinheitliches Bild hinsichtlich des Alters bei Ersterkrankung. Bei Bassal et al. sind 61% der Patienten mit Zweitumor bei der Erstdiagnose zwischen 10 und 20 Jahre alt gewesen [134].

Dagegen wird von Garwitz et al. in einer populationsbezogenen Fallkontrollstudie für Skandinavien das durchschnittliche Alter der Patienten bei der Erstdiagnose mit 11.3 Jahren angegeben [135]. Ähnlich verhält es sich für zwei nordamerikanische Studien mit einem mittleren Erkrankungsalter bei Erstdiagnose zwischen 10.4 und 11.7 Jahren [136; 137].

Noch jünger sind die Patienten in der holländischen Studie von Cardous-Ubbink [141], bei der ca. 80% der Patienten bei der Erstdiagnose zwischen 0 und 9 Jahren alt gewesen sind.

Diagnosebezogene Auswertungen geben noch genauere Informationen. Die Auswertung von Maule et al. beschreibt, dass 69% der Patienten mit Erstdiagnose Morbus Hodgkin (HL) zwischen zehn und 14 Jahre alt waren, während 84% der Patienten mit Erstdiagnose Leukämie bzw. 61% mit Erstdiagnose Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) jünger als neun Jahre waren [138]. Dies entspricht den bekannten Häufigkeitsgipfeln der verschiedenen Erkrankungen, wie der Vergleich mit den Daten des Kinderkrebsregisters zeigt (www.kinderkrebsregister.de).

Das Gesamtbild ist also bisher nicht einheitlich, und es ist wahrscheinlich notwendig, derartige Analysen für jede Krebsart einzeln durchzuführen. Die zitierten Studien bestätigen allerdings übereinstimmend die Ergebnisse dieser Arbeit dahingehend, dass das Risiko, an einem Zweittumor zu erkranken, für Mädchen höher ist als für Jungen [134; 136; 137; 138; 141]. Im allgemeinen erkranken Jungen häufiger als Mädchen an Krebs [2; 110], aber in den pädiatrischen Arbeiten zu KZT überwiegen oft deutlich die Mädchen [48; 52].

Bei den KZT ergeben sich für die verschiedenen Lokalisationen unterschiedliche Häufigkeitsgipfel [48]. TER und YST vorzugsweise des Hodens oder der Steißbeinregion bilden einen ersten Häufigkeitsgipfel in den ersten beiden Lebensjahren, während die Lokalisationen Ovar, Gehirn und Mediastinum im zweiten Lebensjahrzehnt vorkommen. Speziell nach dem 14. Lebensjahr nehmen die Hodentumoren exponential zu und sind die häufigste bösartige Tumorerkrankung bei jungen Männern überhaupt. Dies findet man sonst nur noch bei Mädchen <13 Jahren, die zu 30% häufiger an Osteosarkomen erkranken als Jungen entsprechenden Alters (The European and American Osteosarcoma Study group; EURAMOS www.ctu.mrc.ac.uk/Euramos).

Wie die Fallbeschreibungen belegen handelt es sich bei 13 der 27 KZT der vorliegenden Studie um ein matures oder immatures TER. In Korrelation zum Alter lag bei den Patienten < 10 Jahre vier Mal ein TER vor, gefolgt von YST in reiner Form (n= 1) oder kombiniert mit einem TER (n= 2). Bei den älteren Patienten lag neun Mal ein reines TER und vier Mal ein mmKZT mit mehreren malignen Komponenten vor.

Nur bei zwei Patientinnen (#1399 und #1860) bestand ein reines Dysgerminom (beide älter als 9 Jahre), davon einmal auf der Grundlage eines typischerweise bilateralen Gonadoblastoms.

Die histologischen Diagnosen der anderen Neoplasien sind für das Kindes- und Jugendalter ungewöhnlich; so fallen fünf Zweitdiagnosen unter die Rubrik der Karzinome oder karzinomatösen Transformation (#2883; #0544; #1302; #2405; #3101). Im Kinderkrebsregister sind diese als „Karzinome und andere bösartige epitheliale Neoplasmen“ gelistet und machen ca. 1% aller bösartigen Diagnosen aus [1]. Diese fünf Karzinomdiagnosen sind „spontan“ ohne eine vorhergehende Chemotherapie oder Bestrahlung entstanden und viermal als intraläsionale Entität gleichzeitig mit dem KZT diagnostiziert worden (#0544; #1302; #2405; #3101).

Die relative Häufigkeit von Karzinomen als Zweitneoplasie deckt sich gut mit den Ergebnissen aus der Literatur, da Guerin et al. hierfür eine odds ratio von 3.6 angeben [130], bzw. die WHO-Klassifikation für KZT die spezielle Subentität TER mit maligner Transformation enthält.

Als weiterer Risikofaktor sind bilaterale Ovarialtumoren zu nennen. In der vorliegenden Studie hatten insgesamt vier (#0854; #1274; #2383; #3090) der 17 Patientinnen mit Ovarialtumor eine bilaterale Tumormanifestation, davon dreimal synchron und einmal metachron auftretend. Bei einem Patienten mit zeitgleich diagnostiziertem KZT des Mediastinums und der Steißbeinregion ist ein Sarkom in dem Mediastinaltumor diagnostiziert worden (#1604).

Das MAKEI-Register enthält für die verschiedenen Lokalisationen unterschiedliche Häufigkeiten für bifokale Tumoren [51]. So treten 20% der intrakraniellen KZT bifokal [106; 142] auf, während an zweiter Stelle (10%) Hoden- und Ovarialtumoren folgen; jeweils 5% synchron und 5% metachron. Bifokale Tumoren anderer Lokalisationen sind sehr selten [51; 101].

4.4 Patienten mit vorbestehenden Neoplasien

Bei der Gruppe der Patienten mit vorhergehenden Neoplasien finden sich Diagnosen hoher und niedriger Malignität. Alle Patienten mit einer *benignen* Neoplasie (#1860; #2383; #2686; #2883) leben in kontinuierlicher Remission; dies trifft auch für die Untergruppe von Patienten mit metachron aufgetretenen malignen KZT zu. So gelten beispielsweise GER bei der Patientin mit Ovarialtumor (#1860) unbehandelt als hochmaligne, sprechen aber in der Regel sehr gut auf Chemotherapie und Bestrahlung an, so dass eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80-93% resultiert [147]. Auch in dem vorliegenden Fall ist trotz primär vorliegender Metastasen eine Heilung nach Operation und Chemotherapie eingetreten. Gleiches gilt für einen YST des rechten Ovars (#2383), obwohl diese grundsätzlich eher eine schlechte Prognose aufweisen [147]. Auch ein Patient (#2686) mit YST der Kieferhöhle, der aufgrund seiner Lage und Größe inoperabel war, überlebt nach MAKEI 96-Therapie bei Normalisierung des AFP-Wertes und einem Wachstumsstillstand des Tumors. Hier ist eine Eliminierung der malignen Tumorkomponente zu vermuten. Insofern sind benigne Tumoren / Malformationen nicht als Risikofaktoren für KZT auszumachen.

Die Gruppe der fünf Patienten mit vorbestehender *maligner* Neoplasie stellt sich sehr heterogen dar und hat eine deutlich ungünstigere Prognose, da nur zwei Patienten (#0641; #2105) überleben und drei (#0549; #1533; #3050) inzwischen verstorben sind. Der eine überlebende Patient (#0641) hatte als Ersttumor ein Ependymom im linken Seitenventrikel, dem dritthäufigsten Tumor des zentralen Nervensystems im Kindesalter. Gemäß aktueller Literaturangaben erfolgt die Therapie in der Regel – so wie auch in dem hier registrierten Fall – durch eine Operation mit zumeist angeschlossener Strahlentherapie. Ob diese erfolgen muss, hängt von der feingeweblichen Aggressivität des Tumors und dem Erfolg der Tumorresektion ab. Die Wirksamkeit einer Chemotherapie wird in der Literatur unterschiedlich eingeschätzt, vielmehr scheint die Vollständigkeit der Resektion verantwortlich für den Therapieerfolg zu sein. Nichtmetastasierte Ependymome im Kopfbereich können nach vollständiger Resektion und anschließender Radiatio in bis zu 80% anhaltend rezidivfrei bleiben [148]. Bei dem hier untersuchten Fall ist sieben Jahre nach der Therapie des Ependymoms (OP und Bestrahlung) ein reifes TER im Ovar diagnostiziert und *in toto* entfernt worden. Die Patientin lebt 16 Jahre nach der Zweiterkrankung ohne jegliche Befunde.

Eine weitere Patientin dieser Gruppe (#2105) war zunächst an einem Astrozytom dritten Grades erkrankt, das durch Tumorresektion und Chemotherapie erfolgreich behandelt werden konnte. Aufgrund des jungen Alters von einem Jahr wurde auf die Bestrahlung verzichtet, was keinen negativen Einfluss auf den Erfolg der Therapie hatte. Ein später aufgetretenes matures TER des Ovars konnte *in toto* reseziert werden. Fünf Jahre nach der Ersterkrankung wurde ein Lokalrezidiv des Astrozytoms festgestellt und mikrochirurgisch entfernt. Die Vorerkrankungen der beiden Patientinnen hatten offenbar keinen Einfluss auf die Therapie und die generell günstige Prognose der Ovarialteratome.

Zwei weitere Patientinnen (#3050; #0549) mit vorhergehenden malignen Neoplasien verstarben an ihren Primärtumoren, während die zwischenzeitlich diagnostizierten KZT der Ovarie offensichtlich erfolgreich therapiert worden waren. Im ersten Fall (#3050) war ein Jahr nach einem Medulloblastom ein reifes TER des Ovars diagnostiziert, und *in toto* reseziert worden. Trotz kombinierter Therapie und Resektion des Medulloblastoms verstarb die Patientin drei Jahre nach der Erstdiagnose. Beim Medulloblastom handelt es sich um einen hochmalignen Hirntumor aus primitiven neuroektodermalen Zellen, der immer einem WHO-Grad IV entspricht. Als prognostisch ungünstig gelten die bei der Patientin nachgewiesenen

Zellen des Medulloblastoms im Liquor, da für diese Patienten das 3-Jahre progressionsfreie Überleben lediglich 40% beträgt [149].

Die andere Patientin (#0549) war an einem Osteosarkom erkrankt, das unter besonders günstigen Bedingungen mit einem Gesamtüberleben von 89% als inzwischen gut behandelbar gilt [150]. In dem vorliegenden Fall kam es aber mehrfach zu Rezidiven, die zum Tode führten. Der zwischenzeitlich diagnostizierte YST wurde vollständig reseziert und mit 4 Kursen BEP augenscheinlich erfolgreich behandelt, da es in den zwei darauf folgenden Jahren bis zum Tode der Patientin seitens dieses Tumors keinen Rezidivverdacht gegeben hat.

Ein Patient (#1533) dieser Gruppe verstarb dagegen an seinem progredienten KZT. Es handelte sich allerdings um einen atypischen und therapierefraktären KZT des Bauchraums, der vier Jahre nach einem Morbus Hodgkin der Halsregion aufgetreten war. Es ist bekannt, dass Patienten mit erfolgreich behandeltem Morbus-Hodgkin ein stark erhöhtes Risiko für maligne Zweiterkrankungen haben. Als Risikofaktoren gelten hier ein Alter zwischen 10 und 16 Jahren beim Auftreten des Lymphoms, wie es auch in unserem Fall vorlag, sowie Bestrahlung und Chemotherapien mit Alkylantien. Als häufigste maligne Zweitneoplasien sind AML, Schilddrüsenkarzinome und Brustkrebs bekannt [151]. In dem klinischen Register, in dem seit 1978 in Deutschland und Österreich alle erfassten Morbus-Hodgkin Fälle im Alter von 2,0 bis 17,9 Jahren untersucht wurden, beträgt das kumulative Risiko für solide Zweittumoren 5,7%, wobei die Inzidenzen im zweiten Jahrzehnt nach der Erstdiagnose ansteigen; insgesamt sind 34 Zweittumoren beschrieben, darunter der hier gelistete Patient mit KZT als Einzelfall. Zehn der 34 Patienten verstarben, davon acht an ihrem Zweitmalignom [152].

Abgesehen von dem Kind mit Morbus Hodgkin ist durch die anderen vorhergehenden Neoplasien und ihrer Behandlung in dieser Studie kein negativer Einfluss auf die Therapiemöglichkeiten der KZT erkennbar, wobei auch hier die geringen Fallzahlen zu bedenken sind.

In drei (#0641; #2105; 3050) der fünf Fälle handelte es sich bei den Neoplasien um Tumoren des zentralen Nervensystems, denen metachron reife TER des Ovars folgten, die mittels einer Resektion behandelt werden konnten. Grundsätzlich ist bei Zweittumoren immer ein gründliches operatives Staging vorzunehmen, da - unabhängig von der Histologie - in 31% der klinisch als Figo I eingeschätzten Tumoren ein höheres Stadium vorliegt. Bei allen Stadien > Ia wird eine adjuvante Chemotherapie angeraten [153].

Weiterhin fällt bei der Betrachtung der Gruppe mit vorhergehenden Neoplasien auf, dass auch hier der Anteil an YST mit vier (#0549; #1533; 2383; #2686) der insgesamt neun Patienten auffallend hoch ist, wobei die YST gut auf die Therapien ansprachen. Einen gleich hohen Anteil bildeten die vier (#0641; #2105; ,2883; #3050) reifen TER des Ovars. Dieses Zahlenverhältnis ist charakteristisch für das Vorkommen von KZT bei Knaben < zwei Jahren, bei denen nahezu ausschließlich TER oder / und YST im Zahlenverhältnis 1:1 auftreten [48].

4.5 Patienten mit synchronen malignen Neoplasien

In unserer Studie waren sieben Fälle (#0544; #1302; #1604; #1910; #2405; #2576; #3101) registriert, bei denen synchron zu TER intraläsional maligne Neoplasien vorlagen. Fünf dieser Patientinnen (#0544; #1302; #2405; #2576; #3101) lebten bei der letzten Kontrolluntersuchung in Vollremission, eine weitere Patientin (#1910) lebt mit Resttumor ohne Tumorprogression. Bei dieser in der Schweiz geborenen Patientin wurde nach der als präoperativ geplanten Chemotherapie offensichtlich wegen des ungünstigen Tumorsitzes keine Resektion durchgeführt, die bei TER die einzig gesicherte Therapieform darstellt [54; 154]. Der siebte Fall (#1604) hat als Besonderheit einen bifokalen malignen KZT mit Skelettmetastasen. Ein im kleinen Becken lokalisierter Tumor enthielt YST, und der im Mediastinum lokalisierte Tumor EC und TER. Zusätzlich wies der erhöhte HCG-Wert noch auf ein ChCa hin, das aber in dem histologischen Gutachten nicht erwähnt ist. Der Behandlungsverlauf ist zusätzlich durch ein *growing teratoma syndrome* belastet, das eine dritte Operation nötig machte, bei der dann als synchrone Neoplasie sarkomatöses Gewebe gefunden wurde. All diese Befunde machten drei zum Teil radikale Operationen, sechs Kurse Chemotherapie und eine großvolumige Bestrahlung notwendig. Wahrscheinlich therapieinduziert entstand ein myelodysplastisches Syndrom (MDS), das letztlich zum Tode führte.

Epikritisch lässt sich zu den anderen Fällen sagen, dass es sich bei den zugrunde liegenden KZT um TER handelte, bei denen die Therapie zu sehr guten Ergebnissen führte, obwohl zum Teil intraläsional hochmaligne Tumoranteile vorlagen. Erfolgte eine Chemotherapie, so wurde in allen Fällen nach dem entsprechenden Keimzelltumor-Protokoll vorgegangen. In zwei Fällen (#1302; #2576) kam es trotz einer Entscheidung gegen die adjuvante Chemotherapie zu Vollremissionen. Hierbei handelte es sich zum einen um ein pränatal entwickeltes immatures

Teratom mit blastemreichem Nephroblastom in der Steißbeinregion bei einem Frühgeborenen. Durch die direkte makroskopisch und mikroskopisch vollständige Resektion von Tumor und Steißbein sowie die Unreife der Patientin wurde keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt, sondern eine engmaschige Nachbeobachtung angeschlossen. Dies geschah abweichend von dem Nephroblastom-Protokoll, das bei alleinig auftretendem blastemreichen Nephroblastom zusätzlich zur Operation zumindest eine adjuvante Chemotherapie vorsieht [155].

Ebenso wurde bei einer weiteren Patientin (#1302) auf die Chemotherapie verzichtet, bei der ein TER mit karzinomatös entarteten Plexus-Choroideus-Papillomzellen *in toto* entfernt worden war. Auch bei dieser Patientin trat eine vollständige Remission ein.

Die Fallzahl mit zwei Patienten und noch dazu unterschiedlicher Histologie ist zu gering, um daraus schließen zu können, dass eine rein resektive Therapie bei TER mit intraläsionalen Neoplasien ausreichend sei. Es fällt aber auf, dass auch die anderen vier Fälle mit TER und intraläsionaler andersartiger Neoplasie sehr gut auf die Therapie in Form von Resektion und Chemotherapie angesprochen haben, wobei in drei Fällen eine vollständige Remission erreicht wurde (#2405; #2576; #3101). Im vierten Fall (#1910) erfolgte keine abschließende Resektion, so dass das Kind mit einem Resttumor weiterlebt (*stable disease* SD). Eine der Patientinnen (#3101) wurde aufgrund eines therapierefraktären Tumorrests nach dem ersten PEI-Kurs mit regionaler Tiefenhyperthermie weiterbehandelt und bekam eine Radiotherapie, nachdem bei der Resektion Tumorreste belassen werden mussten. Diese Kombination führte zum Erfolg.

Die KZT befanden sich in der Region des kleinen Beckens oder Steißbeins, zwei waren Ovarialtumoren. Die Altersstruktur der betroffenen Patienten war sehr heterogen und wies mit einer Verteilung von 0 bis zu 40 Jahren keinerlei erkennbare Risikoaltersgruppe auf. Sechs der Patienten waren weiblich, bei dem männlichen Patienten (#1604) handelte es sich um den Fall mit bifokaler Tumormanifestation (Mediastinum und kleines Becken). Es kann also davon ausgegangen werden, dass das Risiko, an einem KZT mit synchroner intraläsionaler Neoplasie zu erkranken, bei Mädchen höher ist als bei Jungen. Weiterhin fällt auf, dass es sich bei vier (#0544; #1302; #2405; #3101) der sechs intraläsionalen Neoplasien um Karzinome oder karzinomatös entartetes Gewebe handelte. Insgesamt stellt diese Kategorie mit 7 der 27 Patienten die größte Gruppe dar. Da sechs (#0544; #1302; #1910; #2405; #2576; #3101) der sieben Patienten progressionsfrei überleben, zwei nach ausschließlicher Tumorsektion (#1302; #2576) und vier nach adjuvanter Chemotherapie entsprechend dem KZT Protokoll (#0544; #1910; #2405; #3101), ist dieser Patientengruppe eine günstige Prognose zuzubilligen, sofern es sich um eine lokalisierte Erkrankung handelt.

Ob die bei KZT wirksame Chemotherapie zum Überleben der Patienten beigetragen hat, kann anhand dieser Patienten nicht entschieden werden.

4.6 Patienten mit metachronen malignen Neoplasien

Der augenscheinlich größte Teil der metachronen anderen Neoplasien trat vermutlich therapieinduziert auf. Nur zwei Patientinnen (#1620; #2055) ließen sich der Kategorie der *spontan* entstandenen Neoplasien zuordnen, wobei es sich in einem Fall um beidseitig aufgetretene Wilms-Tumoren handelte, die als konstitutionell angelegt gelten (#1620). Bei der anderen Patientin lag ein Ewing-Tumor vor, der unter den soliden Tumoren die zweithäufigste Inzidenz bei Kindern im Alter von fünf bis 15 Jahren hat, was auch auf unsere Patientin zutrifft [156].

Die vermutlich *therapieinduzierten* metachronen Neoplasien bilden mit sechs Patienten die zweitgrößte Gruppe dieser Studie (#1083; #1209; #1274; #1399; #1515; #1604). In keinem der hier vorliegenden Fälle lag ein reines TER vor, sondern es handelte sich durchgehend um mmKZT, in vier Fällen mit GER-Anteil (#1209; #1274; #1399; #1515), in jeweils drei Fällen auch mit YST- und / oder EC-Anteilen (#1209; #1274; #1515). Der größte Anteil mit vier der sechs Tumoren war in den Ovarien von Patientinnen zwischen dem zehnten und 17. Lebensjahr lokalisiert.

Insgesamt waren bei vier Patientinnen mit metachronen Neoplasien (#1083; #1274; #1399; #1604) mehr als drei Chemotherapie-Kurse angewandt worden, in drei Fällen erhielten die Patientinnen mehrere Behandlungen mit jeweils drei bis vier Kursen Chemotherapie. Diese drei Patientinnen (#1083; #1274; #1515) mit sehr hohen kumulativen Zytostatikadosen verstarben alle an den Folgen der Zweitneoplasie. Eine andere Patientin (#1399) erkrankte drei Jahre nach Erstdiagnose an einem Sertoli-Zell-Tumor, einer seltenen Tumorart, für die es aufgrund ihrer Seltenheit keine eindeutigen Aussagen über ihre Chemotherapie- oder Strahlensensibilität gibt [157]. Bei dieser Patientin wurde das kleine Becken mit einer Gesamtdosis von 39,6 Gy über einen Zeitraum von vier Wochen bestrahlt. Sie lebte auch neun Jahre nach der Erstdiagnose des malignen KZT in Vollremission.

Anzumerken ist, dass die Patienten mit wahrscheinlich therapieinduzierten Leukämien BEP-Kurse erhalten haben, und der kumulativ hohe Etoposidanteil zur AML-Induktion beigetragen hat [158].

4.7 Vergleich der drei Patientengruppen und Schlussfolgerung

Patienten mit synchronen intraläsionalen Neoplasien haben offensichtlich die besten Heilungschancen. Es führen adjuvant verabfolgte Chemotherapien, die sich allein nach den KZT-Protokollen richten, in Kombination mit einer vorhergehenden operativen Entfernung des Tumors zum Erfolg, wobei die Tumorsektion als entscheidend für den Therapieverlauf anzusehen ist. Auch regionale Tiefenhyperthermie und Bestrahlung führten in Einzelfällen bei nicht ausreichender Tumorregression zur vollständigen Remission, was für zukünftige Behandlungsmodalitäten von Interesse sein dürfte. Wesentlich für die gute Prognose dieser Patienten war, dass alle eine loko-regionale Erkrankung ohne Fernmetastasen aufwiesen.

Vorhergehende Neoplasien haben die Heilungschancen der nachfolgenden KZT - bei denen es sich immer um reife TER gehandelt hat – nicht beeinträchtigt.

Hinsichtlich der Vorerkrankungen ist keine Tumorentität zweimal beobachtet worden, so dass es sich wahrscheinlich um ein zufälliges Zusammentreffen handelt.

Zwischen den KZT und ihren metachron aufgetretenen Neoplasien besteht wiederum ein Zusammenhang, da die hier registrierten Neoplasien in der Mehrzahl therapieinduziert auftraten. Hochmaligne KZT haben zum Teil hochdosierte Chemotherapien in mehreren Therapieansätzen mit jeweils mehreren Therapiekursen erhalten, die zu therapieresistenten Leukämien führten. In Zukunft ist bei Tumoren, die nicht ausreichend auf die Chemotherapie ansprechen, frühzeitig die Möglichkeit der Tiefenhyperthermie und / oder der Bestrahlung in Kombination mit engmaschigen Nachkontrollen in Erwägung zu ziehen.

Die Entscheidung, die reifen TER prospektiv zu erfassen, ermöglicht die Beurteilung des Potentials dieser Tumoren zur malignen Transformation als KZT. Dieses Potential hängt nicht nur vom Grad der Immaturität des Teratoms, sondern auch von der Lokalisation, dem Resektionsstatus und dem Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt ab [48; 55; 77; 78]. So bergen inkomplett resezierte immature Steißbein-TER im allgemeinen das höchste Risiko für ein

malignes Rezidiv als YST in sich [55; 78; 92], während inkomplett resezierte Kopf-Hals-TER bei Neugeborenen eine erstaunlich gute Prognose haben [116]. In unserer Studie lag kein Steißbein-TER vor, das inkomplett reseziert worden war, so dass hierzu keine Aussage gemacht werden kann. Ein Kopf-Hals-TER im Säuglingsalter lag ebenfalls nicht vor.

Retrospektiv betrachtet erwies sich die prospektive Erfassung aller TER als sinnvoll, da so die TER mit metachroner maligner somatischer Transformation gleichfalls nach einheitlichen Kriterien beurteilbar sind. Dies gilt natürlich auch für maligne KZT mit maligner somatischer Transformation, auch wenn diese Rubrik nicht gesondert in den WHO-Klassifikationen enthalten ist [35-37]. Des Weiteren wurden bei dieser Auswertung auch die Patienten berücksichtigt, bei denen eine gutartige Neoplasie in dem KZT selbst oder aber auch an einer anderen Körperstelle beschrieben worden ist. Hierbei wurde unterschieden in Patienten, bei denen die andere Neoplasie vor oder gleichzeitig mit dem KZT oder nachfolgend beschrieben bzw. aufgetreten ist. Diese Unterscheidung ist hinsichtlich des kanzerogenen Effektes der verabfolgten Chemotherapie bei Patienten mit malignen KZT von Bedeutung.

Insgesamt traten bei sieben Patienten der vorliegenden Untersuchung maligne Neoplasien synchron mit dem KZT als intraläsionale Tumormanifestation auf (#0544; #1302; #1604; #1910; #2405; #2576; #3101). Weiterhin ist zwölfmal bei den 1763 Patienten mit KZT eine andere maligne Neoplasie beobachtet worden, ohne dass vorher eine Chemotherapie oder Bestrahlung verabreicht worden ist. Dies lässt auf ein möglicherweise erhöhtes spontanes Malignomrisiko bei diesen Patienten schließen; definitiv beantwortet werden kann diese Vermutung nur in Kooperation mit dem epidemiologischen Kinderkrebsregister und der Gesamtzahl der in Deutschland lebenden Kinder.

Nach der Diagnose des KZT sind noch zweimal benigne und achtmal maligne Neoplasien beobachtet worden. Da bei zwei Patienten jeweils zwei Ereignisse aufgetreten sind (# 1604; #3101), liegen also 29 Ereignisse vor.

5. Zusammenfassung

Bei Erwachsenen mit Keimzelltumoren (KZT) sind andersartige Neoplasien bekannt. Dies betrifft zum einen die maligne Transformation von Teratomen und zum anderen die de novo Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie. Letzteres betrifft vorzugsweise Männer mit Mediastinaltumoren.

Da bei Kindern KZT insgesamt selten sind, finden sich nur spärliche Informationen zum Zusammentreffen von zwei unterschiedlichen Tumordiagnosen.

Die Daten des Registers für KZT der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie wurden hinsichtlich des Zusammentreffens von zwei Tumordiagnosen überprüft. Die gefundenen Patienten wurden danach eingeteilt, ob die andersartige Neoplasie synchron, metachron oder antegrad aufgetreten war.

Unter 1763 Patienten mit KZT fanden sich 27 Patienten (1,5%) mit Zweitneoplasien. Hiervon hatten neun Patienten eine vorhergehende (*antegrade*) Neoplasie, davon fünf maligner und vier benigner Dignität. Zeitgleiche (*synchrone*) Neoplasien traten ebenfalls bei neun Patienten auf (drei benigne, sechs maligne) und *metachrone* Neoplasien bei zehn Patienten (zwei benigne, acht maligne). Eine Patientin wies sowohl eine synchrone als auch eine metachrone Neoplasie auf und wurde beiden Gruppen zugeordnet.

Die malignen synchron aufgetretenen Neoplasien lagen immer intraläsional, während keine der antegraden oder metachronen malignen Neoplasien im tumortragenden Organ manifestiert waren. Sechs der zehn metachronen Neoplasien waren myelodysplastische Syndrome oder akute myeloische Leukämien.

Bei Kindern und Jugendlichen mit KZT und synchron oder antegrad aufgetretenen andersartigen Neoplasien sind die Heilungsaussichten als sehr gut anzusehen; 14 von 18 Patienten haben überlebt. Überwiegend (n=9) handelt es sich um Patientinnen mit operablen Ovarialteratomen. Die andersartigen Neoplasien waren heterogen differenziert (Astrozytom, Ependymom, Plexuspapillom, Appendixkarzinoid, extrarenales Nephroblastom, karzinomatös entartetes Plexus-choroideus-Papillom).

Dagegen ist nur bei zwei von zehn der Patienten mit metachroner andersartiger Neoplasie eine anhaltende Remission erzielt worden. Bei diesen Patienten war die Zweitdiagnose meist ein myelodysplastisches Syndrom oder eine akute myeloische Leukämie, die aufgrund der intensiven Vorbehandlungen als wahrscheinlich therapieinduziert eingestuft wurden.

6. Literaturverzeichnis

1. Spix, C., Eletr, D., Blettner, M. and Kaatsch, P. Temporal trends in the incidence rate of childhood cancer in Germany 1987-2004 (2008) *Int. J. Cancer* 122(8), 1859-1867.
2. Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Bertz, J., Haberland, J., Kraywinkel, K., and Wolf, U. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. 1-121. 2010. Berlin, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
3. Landbeck, G. 10 Jahre Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämie-Forschung und -Behandlung im Kindesalter e.V. - Bilanz und Ausblick, zugleich Einführung in die Verhandlungsberichte "Ergebnisse der Pädiatrischen Onkologie" (1977) *Klin. Padiatr.* 189(1), 1-6.
4. Landbeck, G. Tumoren im Kindesalter. Georgii, A. (ed.) 1978. Gustav Fischer Verlag. 13. Deutscher Krebs-Kongreß 1976.
5. Editorial Board. Treatment of childhood cancer: effects on the gonads (1978) *BMJ* 2(6140), 785-786.
6. Göbel, U., Haas, R. J., Harms, D., Janka, G., Bramswig, J., Jurgens, H., Weissbach, L., Faber, P. and Muller, E. [Treatment strategy in non-testicular malignant germ cell tumors in children and adolescents--concept of the MAKEI 83 cooperative therapeutic study of the Society for Pediatric Oncology] (1983) *Klin. Padiatr.* 195(3), 201-206.
7. Burke, G. A., Estlin, E. J. and Lowis, S. P. The role of pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in the planning of protocols for the treatment of childhood cancer (1999) *Cancer Treat. Rev.* 25(1), 13-27.
8. Bukowski, R. Cytoprotection in the treatment of pediatric cancer: review of current strategies in adults and their application to children (1999) *Med. Pediatr. Oncol.* 32(2), 124-134.
9. Göbel, U., Schneider, D. T., Calaminus, G., Haas, R. J., Schmidt, P. and Harms, D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups (2000) *Ann. Oncol.* 11(3), 263-271.
10. Schor, N. F. New approaches to pharmacotherapy of tumors of the nervous system during childhood and adolescence (2009) *Pharmacol. Ther.* 122(1), 44-55.
11. Kaatsch, P. and Mergenthaler, A. Incidence, time trends and regional variation of childhood leukaemia in Germany and Europe (2008) *Radiat. Prot. Dosimetry.* 132(2), 107-113.
12. Brenner, H. and Spix, C. Combining cohort and period methods for retrospective time trend analyses of long-term cancer patient survival rates (2003) *Br. J. Cancer* 89(7), 1260-1265.
13. Debling, D., Spix, C., Blettner, M., Michaelis, J. and Kaatsch, P. The cohort of long-term survivors at the German childhood cancer registry (2008) *Klin. Padiatr.* 220(6), 371-377.

14. Gatta, G., Capocaccia, R., Coleman, M. P., Ries, L. A. and Berrino, F. Childhood cancer survival in Europe and the United States (2002) *Cancer* 95(8), 1767-1772.
15. Linabery, A. M. and Ross, J. A. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975-1999 (2008) *Cancer* 113(9), 2575-2596.
16. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. and Pisani, P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000 (2001) *Int. J. Cancer* 94(2), 153-156.
17. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2009. 1-72. 2009.
18. Bertz, J., Dahm, S., Haberland, J., Kraywinkel, K., Kurth, B. M., and Wolf, U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. 1-183. 2010. Berlin, Robert Koch Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
19. Planchard, D., Bourgeois, H., Adoun, M., Paitel, J. F., Blanc, P., Genet, D., Ferru, A., Meurice, J. C., Deletage, C. and Tourani, J. M. Gemcitabine, ifosfamide, and cisplatin combination (GIP) in treatment of patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer: results of a phase II study (2006) *Am. J. Clin. Oncol.* 29(4), 345-351.
20. Suehisa, H. and Toyooka, S. Adjuvant chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer (2009) *Acta Med. Okayama* 63(5), 223-230.
21. Sundstrom, S., Bremnes, R. M., Kaasa, S., Aasebo, U., Hatlevoll, R., Dahle, R., Boye, N., Wang, M., Vigander, T., Vilsvik, J., Skovlund, E., Hannisdal, E. and Aamdal, S. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up (2002) *J. Clin. Oncol.* 20(24), 4665-4672.
22. Hurwitz, J. L., McCoy, F., Scullin, P. and Fennell, D. A. New advances in the second-line treatment of small cell lung cancer (2009) *Oncologist.* 14(10), 986-994.
23. Brenner, H., Rothenbacher, D. and Arndt, V. Epidemiology of stomach cancer (2009) *Methods Mol. Biol.* 472 467-477.
24. Hynstrom, J. R. and Posner, M. C. Neoadjuvant strategies for the treatment of locally advanced esophageal cancer (2010) *J. Surg. Oncol.* 101(4), 299-304.
25. Homs, M. Y., Voest, E. E. and Siersema, P. D. Emerging drugs for esophageal cancer (2009) *Expert. Opin. Emerg. Drugs* 14(2), 329-339.
26. Morganti, A. G., Massaccesi, M., La, T. G., Caravatta, L., Piscopo, A., Tambaro, R., Sofo, L., Sallustio, G., Ingrosso, M., Macchia, G., Deodato, F., Picardi, V., Ippolito, E., Cellini, N. and Valentini, V. A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer (2010) *Ann. Surg. Oncol.* 17(1), 194-205.
27. Yokoyama, Y., Nimura, Y. and Nagino, M. Advances in the treatment of pancreatic cancer: limitations of surgery and evaluation of new therapeutic strategies (2009) *Surg. Today* 39(6), 466-475.
28. Kaatsch, P. and Spix, C. Jahresbericht 2008 (1980 - 2007) Deutsches Kinderkrebsregister. 2008. Mainz, Johannes Gutenberg Universität, Institut für Medizinische Statistik.

29. Kaatsch, P. and Spix, C. Jahresbericht 2002 (1980 - 2001) Deutsches Kinderkrebsregister. Johannes Gutenberg Universität, Institut für Medizinische Statistik 2002, Mainz.
30. Teilum, G. Classification of endodermal sinus tumour (mesoblatoma vitellinum) and so-called "embryonal carcinoma" of the ovary (1965) *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 64(4), 407-429.
31. Anderson, R., Copeland, T. K., Scholer, H., Heasman, J. and Wylie, C. The onset of germ cell migration in the mouse embryo (2000) *Mech. Dev.* 91(1-2), 61-68.
32. Witschi, E. Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds (1948) *Carnegie Institute Contributionsto Embryology* 209 32 67-80.
33. Gonzalez-Crussi, F. Extragonadal teratomas (Atlas of tumor pathology). Armed Forces Institute of Pathology 1982, Washington DC, USA.
34. Göbel, U., Calaminus, G., Schneider, D. T. and Löning, G. Klinik, Symptomatik und Therapiestrategien bei Keimzelltumoren des Ovars (2004) *Der Gynäkologe* 37(9), 806-814.
35. Mostofi, F. K. and Sesterhenn, I. A. Histological typing of testis tumors. 2nd edition. Springer Verlag 1998, Berlin, Germany.
36. Scully, R. E. Histological typing of ovarian tumours. 2nd edition. Springer Verlag 1999, Berlin, Germany.
37. Kleihues, P., Burger, P. C., and Scheithauer, B. W. Histological typing of tumours of the central nervous system. 2nd edition. Springer Verlag 1993, Berlin, Germany.
38. Einhorn, L. H. and Donohue, J. P. Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer (1977) *J. Urol.* 117(1), 65-69.
39. Paulet, P., De, W. S., Kains, J. P., Robert, J. and Petre, J. J. [Paralytic ileus due to vinblastine. Case report and review of the literature] (1982) *Acta Gastroenterol. Belg.* 45(9-10), 413-419.
40. Bostrom, B. Severe ileus from cisplatin and vinblastine infusion in neuroblastoma (1988) *J. Clin. Oncol.* 6(8), 1356.
41. Ginsberg, S. J. and Comis, R. L. The pulmonary toxicity of antineoplastic agents (1982) *Semin. Oncol.* 9(1), 34-51.
42. Collis, C. H. Lung damage from cytotoxic drugs (1980) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 4(1), 17-27.
43. Eigen, H. and Wyszomierski, D. Bleomycin lung injury in children. Pathophysiology and guidelines for management (1985) *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 7(1), 71-78.
44. Bokemeyer, C., Berger, C. C., Kuczyk, M. A. and Schmoll, H. J. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer (1996) *J. Clin. Oncol.* 14(11), 2923-2932.
45. Vogelzang, N. J., Bosl, G. J., Johnson, K. and Kennedy, B. J. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer (1981) *Ann. Intern. Med.* 95(3), 288-292.

46. Adoue, D. and Arlet, P. Bleomycin and Raynaud's phenomenon (1984) *Ann. Intern. Med.* 100(5), 770.
47. Einhorn, L. H. and Donohue, J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer (1977) *Ann. Intern. Med.* 87(3), 293-298.
48. Schneider, D. T., Calaminus, G., Koch, S., Teske, C., Schmidt, P., Haas, R. J., Harms, D. and Göbel, U. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols (2004) *Pediatr. Blood Cancer* 42(2), 169-175.
49. Marsden, H. B., Birch, J. M. and Swindell, R. Germ cell tumours of childhood: a review of 137 cases (1981) *J. Clin. Pathol.* 34(8), 879-883.
50. Flamant, F., Baranzelli, M. C., Kalifa, C. and Lemerle, J. Treatment of malignant germ cell tumors in children: experience of the Institut Gustave Roussy and the French Society of Pediatric Oncology (1990) *Crit Rev. Oncol. Hematol.* 10(2), 99-110.
51. Göbel, U., Calaminus, G., Bamberg, M., Engert, J., Haas, R. J., Jonat, W., Kortmann, R. D., Schneider, D. T. and Harms, D. Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen (2000) *Der Onkologe* 6(9), 844-853.
52. Mann, J. R., Raafat, F., Robinson, K., Imeson, J., Gornall, P., Sokal, M., Gray, E., McKeever, P., Hale, J., Bailey, S. and Oakhill, A. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity (2000) *J. Clin. Oncol.* 18(22), 3809-3818.
53. Lo Curto, M., Lumia, F., Alaggio, R., Cecchetto, G., Almasio, P., Indolfi, P., Siracusa, F., Bagnulo, S., De, B. B., De Laurentis, T., Di, C. A. and Tamaro, P. Malignant germ cell tumors in childhood: results of the first Italian cooperative study "TCG 91" (2003) *Med. Pediatr. Oncol.* 41(5), 417-425.
54. Göbel, U., Schneider, D. T., Calaminus, G., Haas, R. J., Schmidt, P. and Harms, D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. (2000) *Ann. Oncol.* 11(3), 263-271.
55. Göbel, U., Calaminus, G., Engert, J., Kaatsch, P., Gadner, H., Bokkerink, J. P., Hass, R. J., Waag, K., Blohm, M. E., Dippert, S., Teske, C. and Harms, D. Teratomas in infancy and childhood (1998) *Med. Pediatr. Oncol.* 31(1), 8-15.
56. Schmidt, D. and Kommoss, F. [Teratoma of the ovary. Clinical and pathological differences between mature and immature teratomas] (2007) *Pathologie* 28(3), 203-208.
57. Kaatsch, P., Debling, D., Blettner, M. and Spix, C. Second malignant neoplasms after childhood cancer in Germany--results from the long-term follow-up of the German Childhood Cancer Registry (2009) *Strahlenther. Onkol.* 185 Suppl 2 8-10.
58. Pui, C. H. and Relling, M. V. Topoisomerase II inhibitor-related acute myeloid leukaemia (2000) *Br. J. Haematol.* 109(1), 13-23.
59. Hijiya, N., Ness, K. K., Ribeiro, R. C. and Hudson, M. M. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues (2009) *Cancer* 115(1), 23-35.

60. Felix, C. A. Leukemias related to treatment with DNA topoisomerase II inhibitors (2001) *Med. Pediatr. Oncol.* 36(5), 525-535.
61. Aplan, P. D., Chervinsky, D. S., Stanulla, M. and Burhans, W. C. Site-specific DNA cleavage within the MLL breakpoint cluster region induced by topoisomerase II inhibitors (1996) *Blood* 87(7), 2649-2658.
62. Stanulla, M., Wang, J., Chervinsky, D. S., Thandla, S. and Aplan, P. D. DNA cleavage within the MLL breakpoint cluster region is a specific event which occurs as part of higher-order chromatin fragmentation during the initial stages of apoptosis (1997) *Mol. Cell Biol.* 17(7), 4070-4079.
63. Stanulla, M., Wang, J., Chervinsky, D. S. and Aplan, P. D. Topoisomerase II inhibitors induce DNA double-strand breaks at a specific site within the AML1 locus (1997) *Leukemia* 11(4), 490-496.
64. Takeyama, K., Seto, M., Uike, N., Hamajima, N., Ino, T., Mikuni, C., Kobayashi, T., Maruta, A., Muto, Y., Maseki, N., Sakamaki, H., Saitoh, H., Shimoyama, M. and Ueda, R. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: a large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors (2000) *Int. J. Hematol.* 71(2), 144-152.
65. Leone, G., Voso, M. T., Sica, S., Morosetti, R. and Pagano, L. Therapy related leukemias: susceptibility, prevention and treatment (2001) *Leuk. Lymphoma* 41(3-4), 255-276.
66. Burden, D. A. and Osheroff, N. Mechanism of action of eukaryotic topoisomerase II and drugs targeted to the enzyme (1998) *Biochim. Biophys. Acta* 1400(1-3), 139-154.
67. Berger, N. A., Chatterjee, S., Schmotzer, J. A. and Helms, S. R. Etoposide (VP-16-213)-induced gene alterations: potential contribution to cell death (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 88(19), 8740-8743.
68. Weinstock, D. M., Richardson, C. A., Elliott, B. and Jasin, M. Modeling oncogenic translocations: distinct roles for double-strand break repair pathways in translocation formation in mammalian cells (2006) *DNA Repair (Amst)* 5(9-10), 1065-1074.
69. Blanco, J. G., Edick, M. J. and Relling, M. V. Etoposide induces chimeric Mll gene fusions (2004) *FASEB J.* 18(1), 173-175.
70. Sung, P. A., Libura, J. and Richardson, C. Etoposide and illegitimate DNA double-strand break repair in the generation of MLL translocations: new insights and new questions (2006) *DNA Repair (Amst)* 5(9-10), 1109-1118.
71. Dörr, W. and Herrmann, T. Second tumors after oncologic treatment (2008) *Strahlenther. Onkol.* 184(2), 67-72.
72. Bielack, S. S., Kempf-Bielack, B., Heise, U., Schwenger, D. and Winkler, K. Combined modality treatment for osteosarcoma occurring as a second malignant disease. Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group (1999) *J. Clin. Oncol.* 17(4), 1164.
73. Tabone, M. D., Terrier, P., Pacquement, H., Brunat-Mentigny, M., Schmitt, C., Babin-Boilletot, A., Mahmoud, H. H. and Kalifa, C. Outcome of radiation-related osteosarcoma

- after treatment of childhood and adolescent cancer: a study of 23 cases (1999) *J. Clin. Oncol.* 17(9), 2789-2795.
74. Pagana, L., Pulsoni, A., Tosti, M. E., Avvisati, G., Mele, L., Mele, M., Martino, B., Visani, G., Cerri, R., Di, B. E., Invernizzi, R., Nosari, A., Clavio, M., Allione, B., Coser, P., Candoni, A., Levis, A., Camera, A., Melillo, L., Leone, G. and Mandelli, F. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia (2001) *Br. J. Haematol.* 112(1), 109-117.
 75. Pulsoni, A., Pagano, L., Lo, C. F., Avvisati, G., Mele, L., Di, B. E., Invernizzi, R., Leoni, F., Marmont, F., Mele, A., Melillo, L., Nosari, A. M., Pogliani, E. M., Vignetti, M., Visani, G., Zagonel, V., Leone, G. and Mandelli, F. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience (2002) *Blood* 100(6), 1972-1976.
 76. Biskup, W., Calaminus, G., Schneider, D. T., Leuschner, I. and Göbel, U. Teratoma with malignant transformation: experiences of the cooperative GPOH protocols MAKEI 83/86/89/96 (2006) *Klin. Padiatr.* 218(6), 303-308.
 77. Harms, D., Zahn, S., Göbel, U. and Schneider, D. T. Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence (2006) *Klin. Padiatr.* 218(6), 296-302.
 78. Göbel, U., Calaminus, G., Schneider, D. T., Koch, S., Teske, C. and Harms, D. The malignant potential of teratomas in infancy and childhood: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol (2006) *Klin. Padiatr.* 218(6), 309-314.
 79. Mostofi, F. K. and Sobin, L. H. Histological typing of testis tumours. World Health Organization 1977, Geneva, Switzerland.
 80. Motzer, R. J., Amsterdam, A., Prieto, V., Sheinfeld, J., Murty, V. V., Mazumdar, M., Bosl, G. J., Chaganti, R. S. and Reuter, V. E. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors (1998) *J. Urol.* 159(1), 133-138.
 81. Donadio, A. C., Motzer, R. J., Bajorin, D. F., Kantoff, P. W., Sheinfeld, J., Houldsworth, J., Chaganti, R. S. and Bosl, G. J. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation (2003) *J. Clin. Oncol.* 21(23), 4285-4291.
 82. Nichols, C. R., Roth, B. J., Heerema, N., Griep, J. and Tricot, G. Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumors (1990) *N. Engl. J. Med.* 322(20), 1425-1429.
 83. Orazi, A., Neiman, R. S., Ulbright, T. M., Heerema, N. A., John, K. and Nichols, C. R. Hematopoietic precursor cells within the yolk sac tumor component are the source of secondary hematopoietic malignancies in patients with mediastinal germ cell tumors (1993) *Cancer* 71(12), 3873-3881.
 84. Chaganti, R. S., Ladanyi, M., Samaniego, F., Offit, K., Reuter, V. E., Jhanwar, S. C. and Bosl, G. J. Leukemic differentiation of a mediastinal germ cell tumor (1989) *Genes Chromosomes. Cancer* 1(1), 83-87.

85. Hartmann, J. T., Nichols, C. R., Droz, J. P., Horwich, A., Gerl, A., Fossa, S. D., Beyer, J., Pont, J., Fizazi, K., Einhorn, L., Kanz, L. and Bokemeyer, C. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors (2000) *J. Natl. Cancer Inst.* 92(1), 54-61.
86. Wollner, N., Exelby, P. R., Woodruff, J. M., Cham, W. C., Murphy, M. L. and Lewis, J. L., Jr. Malignant ovarian tumors in childhood: prognosis in relation to initial therapy (1976) *Cancer* 37(4), 1953-1964.
87. Ablin, A. R., Krailo, M. D., Ramsay, N. K., Malogolowkin, M. H., Isaacs, H., Raney, R. B., Adkins, J., Hays, D. M., Benjamin, D. R., Grosfeld, J. L. and . Results of treatment of malignant germ cell tumors in 93 children: a report from the Childrens Cancer Study Group (1991) *J. Clin. Oncol.* 9(10), 1782-1792.
88. Haas, R. J., Bramswig, J., Göbel, U., Harms, D., Janka, G. and Weissbach, L. [Malignant testicular tumors in children and adolescents: concept of the MAHO 82 cooperative therapeutic study of the Society for Pediatric Oncology] (1983) *Klin. Padiatr.* 195(3), 196-200.
89. Haas, R. J., Schmidt, P., Göbel, U. and Harms, D. Treatment of malignant testicular tumors in childhood: results of the German National Study 1982-1992 (1994) *Med. Padiatr. Oncol.* 23(5), 400-405.
90. Williams, S. D. and Einhorn, L. H. Etoposide salvage therapy for refractory germ cell tumors: an update (1982) *Cancer Treat. Rev.* 9 Suppl 67-71.
91. Harstrick, A., Schmoll, H. J., Wilke, H., Kohne-Wompner, C. H., Stahl, M., Schober, C., Casper, J., Bruderek, L., Schmoll, E., Bokemeyer, C. and . Cisplatin, etoposide, and ifosfamide salvage therapy for refractory or relapsing germ cell carcinoma (1991) *J. Clin. Oncol.* 9(9), 1549-1555.
92. Göbel, U., Gutjahr, P., Jurgens, H., Kabisch, H., Lampert, F., Spaar, H. J., Sternschulte, W. and Harms, D. [Cooperative therapy study of nontesticular germ cell tumors MAKEI 83 of the Society of Pediatric Oncology: analysis after 3 years] (1986) *Klin. Padiatr.* 198(3), 237-244.
93. Göbel, U., Calaminus, G., Haas, R. J., Jurgens, H., Niethammer, D., Ritter, J., Spaar, H. J. and Harms, D. Combination chemotherapy in malignant non-seminomatous germ-cell tumors: results of a cooperative study of the German Society of Pediatric Oncology (MAKEI 83) (1989) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 24 Suppl 1 S34-S39.
94. Göbel, U., Bamberg, M., Budach, V., Haas, R. J., Janka-Schaub, G., Kuhl, J., Lenard, H. G., Rister, M. and Spaar, H. J. [Intracranial germ cell tumors: analysis of the therapy study MAKEI 83/86 and changes in protocol for the follow-up study] (1989) *Klin. Padiatr.* 201(4), 261-268.
95. Göbel, U., Bamberg, M., Haas, R. J., Bokkerink, J. P., Bramswig, G., Calaminus, G., Engert, J., Gadner, H., Havers, W., Janka-Schaub, G. E. and . [Non-testicular germ cell tumors: analysis of the therapy study MAKEI 83/86 and changes in the protocol for the follow-up study] (1989) *Klin. Padiatr.* 201(4), 247-260.

96. Göbel, U., Bamberg, M., Engert, J., Gnekow, A. K., Haas, H. J., Jurgens, H., Kuhl, J., Lenard, H. G., Lumenta, C., Niethammer, D. and . [Treatment of non-testicular germ cell tumors in children and adolescents with BEP and VIP: initial results of the MAKEI 89 therapy study] (1991) *Klin. Padiatr.* 203(4), 236-245.
97. Göbel, U., Bamberg, M., Calaminus, G., Gnekow, A. K., Herrmann, H. D., Lenard, H. G., Spaar, H. J., Niethammer, D., Kuhl, J. and Harms, D. [Improved prognosis of intracranial germ cell tumors by intensified therapy: results of the MAKEI 89 therapy protocol] (1993) *Klin. Padiatr.* 205(4), 217-224.
98. Göbel, U., Calaminus, G., Teske, C., Bamberg, M., Bokkerink, J. P., Haas, R. J., Holschneider, A. M., Janka-Schaub, G., Jurgens, H., Mittler, U. and . [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] (1993) *Klin. Padiatr.* 205(4), 231-240.
99. Schneider, D. T., Calaminus, G., Reinhard, H., Gutjahr, P., Kremens, B., Harms, D. and Göbel, U. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96 (2000) *J. Clin. Oncol.* 18(4), 832-839.
100. Göbel, U., Calaminus, G., and Schneider, D. T. Keimzelltumoren in Kompendium Internistische Onkologie (Schmoll, H. J., Höffken, K., and Possinger, K., Eds.) pp 5487-5513, Springer Verlag 2006, Berlin.
101. Göbel, U. Keimzelltumoren in Therapie in der Kinder- und Jugendmedizin: Strategien für Klinik und Praxis (Kies, W., Merckenschlager, A., Pfäffle, R., and Siekmeyer, W., Eds.) pp 855-862, Elsevier 2007, München, Germany.
102. Bamberg, M., Kortmann, R. D., Calaminus, G., Becker, G., Meisner, C., Harms, D. and Göbel, U. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89 (1999) *J. Clin. Oncol.* 17(8), 2585-2592.
103. Sano, K. and Matsutani, M. Pinealoma (Germinoma) treated by direct surgery and postoperative irradiation. A long-term follow-up (1981) *Childs Brain* 8(2), 81-97.
104. Calaminus, G., Bamberg, M., Baranzelli, M. C., Benoit, Y., di Montezemolo, L. C., Fossati-Bellani, F., Jurgens, H., Kuhl, H. J., Lenard, H. G., Curto, M. L. and . Intracranial germ cell tumors: a comprehensive update of the European data (1994) *Neuropediatrics* 25(1), 26-32.
105. Calaminus, G., Andreussi, L., Garre, M. L., Kortmann, R. D., Schober, R. and Göbel, U. Secreting germ cell tumors of the central nervous system (CNS). First results of the cooperative German/Italian pilot study (CNS sGCT) (1997) *Klin. Padiatr.* 209(4), 222-227.
106. Calaminus, G. Intrakraniale Keimzelltumoren (2008) *Monatsschr Kinderh* 156(12), 1181-1186.
107. Bouffet, E., Baranzelli, M. C., Patte, C., Portas, M., Edan, C., Chastagner, P., Mechinaud-Lacroix, F. and Kalifa, C. Combined treatment modality for intracranial germinomas:

- results of a multicentre SFOP experience. Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique (1999) Br. J. Cancer 79(7-8), 1199-1204.
108. Mann, J. R., Raafat, F., Robinson, K., Imeson, J., Gornall, P., Phillips, M., Sokal, M., Gray, E., McKeever, P. and Oakhill, A. UKCCSG's germ cell tumour (GCT) studies: improving outcome for children with malignant extracranial non-gonadal tumours--carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective and less toxic than previous regimens. United Kingdom Children's Cancer Study Group (1998) Med. Pediatr. Oncol. 30(4), 217-227.
 109. Haas, R. J., Schmidt, P., Göbel, U. and Harms, D. Testicular germ cell tumors, an update. Results of the German cooperative studies 1982-1997 (1999) Klin. Padiatr. 211(4), 300-304.
 110. Kaatsch, P., Haaf, G. and Michaelis, J. Childhood malignancies in Germany--methods and results of a nationwide registry (1995) Eur. J. Cancer 31A(6), 993-999.
 111. Kaatsch, P. Das Deutsche Kinderkrebsregister im Umfeld gunstiger Rahmenbedingungen (2004) Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz. 47(5), 437-443.
 112. Wessalowski, R., Blohm, M., Calaminus, G., Engert, J., Harms, D., Krause, I., Kruck, H., Gruttner, H. P., Pape, H. and Göbel, U. Treatment results in children and adolescents with loco-regional recurrences of abdominal germ cell tumors (GCTs): a pilot-study with PEI chemotherapy and regional deep hyperthermia (RHT) in comparison to a matched cohort (1997) Klin. Padiatr. 209(4), 250-256.
 113. Wessalowski, R., Kruck, H., Pape, H., Kahn, T., Willers, R. and Göbel, U. Hyperthermia for the treatment of patients with malignant germ cell tumors: a phase I/II study in ten children and adolescents with recurrent or refractory tumors (1998) Cancer 82(4), 793-800.
 114. Wessalowski, R., Schneider, D. T., Mils, O., Hannen, M., Calaminus, G., Engelbrecht, V., Pape, H., Willers, R., Engert, J., Harms, D. and Göbel, U. An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors (2003) Klin. Padiatr. 215(6), 303-309.
 115. Serov, S. F. and Scully, R. E. Histological typing of ovarian tumours. World Health Organization 1973, Geneva, Switzerland.
 116. Bernbeck, B., Schneider, D. T., Bernbeck, B., Koch, S., Teske, C., Lentrodt, J., Harms, D., Göbel, U. and Calaminus, G. Germ cell tumors of the head and neck: report from the MAKEI Study Group (2009) Pediatr. Blood Cancer 52(2), 223-226.
 117. Rodriguez, E., Mathew, S., Reuter, V., Ilson, D. H., Bosl, G. J. and Chaganti, R. S. Cytogenetic analysis of 124 prospectively ascertained male germ cell tumors (1992) Cancer Res. 52(8), 2285-2291.
 118. Rodriguez, E., Mathew, S., Mukherjee, A. B., Reuter, V. E., Bosl, G. J. and Chaganti, R. S. Analysis of chromosome 12 aneuploidy in interphase cells from human male germ cell tumors by fluorescence in situ hybridization (1992) Genes Chromosomes. Cancer 5(1), 21-29.

119. Rodriguez, E., Houldsworth, J., Reuter, V. E., Meltzer, P., Zhang, J., Trent, J. M., Bosl, G. J. and Chaganti, R. S. Molecular cytogenetic analysis of i(12p)-negative human male germ cell tumors (1993) *Genes Chromosomes. Cancer* 8(4), 230-236.
120. Sandberg, A. A., Meloni, A. M. and Suijkerbuijk, R. F. Reviews of chromosome studies in urological tumors. III. Cytogenetics and genes in testicular tumors (1996) *J. Urol.* 155(5), 1531-1556.
121. van, E. J., Oosterhuis, J. W., Looijenga, L. H., van de, P. M., Wiersema, J., te Meerman, G. J., Schaffordt, K. H., Sleijfer, D. T. and de, J. B. No recurrent structural abnormalities apart from i(12p) in primary germ cell tumors of the adult testis (1995) *Genes Chromosomes. Cancer* 14(2), 133-144.
122. Korn, W. M., Oide Weghuis, D. E., Suijkerbuijk, R. F., Schmidt, U., Otto, T., du, M. S., Geurts van, K. A., Harstrick, A., Seeber, S. and Becher, R. Detection of chromosomal DNA gains and losses in testicular germ cell tumors by comparative genomic hybridization (1996) *Genes Chromosomes. Cancer* 17(2), 78-87.
123. Mostert, M. C., Verkerk, A. J., van de, P. M., Heighway, J., Marynen, P., Rosenberg, C., van Kessel, A. G., van, E. J., de, J. B., Oosterhuis, J. W. and Looijenga, L. H. Identification of the critical region of 12p over-representation in testicular germ cell tumors of adolescents and adults (1998) *Oncogene* 16(20), 2617-2627.
124. Roelofs, H., Mostert, M. C., Pompe, K., Zafarana, G., van, O. M., van Gorp, R. J., Gillis, A. J., Stoop, H., Beverloo, B., Oosterhuis, J. W., Bokemeyer, C. and Looijenga, L. H. Restricted 12p amplification and RAS mutation in human germ cell tumors of the adult testis (2000) *Am. J. Pathol.* 157(4), 1155-1166.
125. Rosenberg, C., Schut, T. B., Mostert, M., Tanke, H., Raap, A., Oosterhuis, J. W. and Looijenga, L. Chromosomal gains and losses in testicular germ cell tumors of adolescents and adults investigated by a modified comparative genomic hybridization approach (1999) *Lab Invest* 79(12), 1447-1451.
126. Stock, C., Ambros, I. M., Lion, T., Haas, O. A., Zoubek, A., Gadner, H. and Ambros, P. F. Detection of numerical and structural chromosome abnormalities in pediatric germ cell tumors by means of interphase cytogenetics (1994) *Genes Chromosomes. Cancer* 11(1), 40-50.
127. Perlman, E. J., Valentine, M. B., Griffin, C. A. and Look, A. T. Deletion of 1p36 in childhood endodermal sinus tumors by two-color fluorescence in situ hybridization: a pediatric oncology group study (1996) *Genes Chromosomes. Cancer* 16(1), 15-20.
128. Jenderny, J., Koster, E., Borchers, O., Meyer, A., Grote, W., Harms, D. and Janig, U. Interphase cytogenetics on paraffin sections of paediatric extragonadal yolk sac tumours (1996) *Virchows Arch.* 428(1), 53-57.
129. Bussey, K. J., Lawce, H. J., Olson, S. B., Arthur, D. C., Kalousek, D. K., Krailo, M., Giller, R., Heifetz, S., Womer, R. and Magenis, R. E. Chromosome abnormalities of eighty-one pediatric germ cell tumors: sex-, age-, site-, and histopathology-related differences--a Children's Cancer Group study (1999) *Genes Chromosomes. Cancer* 25(2), 134-146.

130. Guerin, S., Hawkins, M., Shamsaldin, A., Guibout, C., Diallo, I., Oberlin, O., Brugieres, L. and de, V. F. Treatment-adjusted predisposition to second malignant neoplasms after a solid cancer in childhood: a case-control study (2007) *J. Clin. Oncol.* 25(19), 2833-2839.
131. De Backer, A., Madern, G. C., Oosterhuis, J. W., Hakvoort-Cammel, F. G. and Hazebroek, F. W. Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients (2006) *Pediatr. Blood Cancer* 46(4), 459-464.
132. PENCHANSKY, L. and Krause, J. R. Acute leukemia following a malignant teratoma in a child with Klinefelter's syndrome: case report and review of secondary leukemias in children following treatment of a primary neoplasm (1982) *Cancer* 50(4), 684-689.
133. Lohr, H. and Haller, J. *Leukämie und Teratoblastom in Archiv für Kinderheilkunde* Nr. 164 pp 46-55, Verlag F. Enke 1961, Stuttgart, Germany.
134. Bassal, M., Mertens, A. C., Taylor, L., Neglia, J. P., Greffe, B. S., Hammond, S., Ronckers, C. M., Friedman, D. L., Stovall, M., Yasui, Y. Y., Robison, L. L., Meadows, A. T. and Kadan-Lottick, N. S. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study (2006) *J. Clin. Oncol.* 24(3), 476-483.
135. Garwicz, S., Anderson, H., Olsen, J. H., Dollner, H., Hertz, H., Jonmundsson, G., Langmark, F., Lanning, M., Moller, T., Sankila, R. and Tulinius, H. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries (2000) *Int. J. Cancer* 88(4), 672-678.
136. Neglia, J. P., Friedman, D. L., Yasui, Y., Mertens, A. C., Hammond, S., Stovall, M., Donaldson, S. S., Meadows, A. T. and Robison, L. L. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study (2001) *J. Natl. Cancer Inst.* 93(8), 618-629.
137. MacArthur, A. C., Spinelli, J. J., Rogers, P. C., Goddard, K. J., Phillips, N. and McBride, M. L. Risk of a second malignant neoplasm among 5-year survivors of cancer in childhood and adolescence in British Columbia, Canada (2007) *Pediatr. Blood Cancer* 48(4), 453-459.
138. Maule, M., Scelo, G., Pastore, G., Brennan, P., Hemminki, K., Tracey, E., Sankila, R., Weiderpass, E., Olsen, J. H., McBride, M. L., Brewster, D. H., Pompe-Kirn, V., Kliewer, E. V., Chia, K. S., Tonita, J. M., Martos, C., Jonasson, J. G., Merletti, F. and Boffetta, P. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study (2007) *J. Natl. Cancer Inst.* 99(10), 790-800.
139. de Vathaire, F., Hawkins, M., Campbell, S., Oberlin, O., Raquin, M. A., Schlienger, J. Y., Shamsaldin, A., Diallo, I., Bell, J., Grimaud, E., Hardiman, C., Lagrange, J. L., Ly-Schweitzer, N., Panis, X., Zucker, J. M., Sancho-Garnier, H., Eschwege, F., Chavaudra, J. and Lemerle, J. Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment (1999) *Br. J. Cancer* 79(11-12), 1884-1893.

140. Kaatsch, P., Reinisch, I., Spix, C., Berthold, F., Janka-Schaub, G., Mergenthaler, A., Michaelis, J. and Blettner, M. Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany (2009) *Cancer Causes Control* 20(6), 965-980.
141. Cardous-Ubbink, M. C., Heinen, R. C., Bakker, P. J., van den, B. H., Oldenburger, F., Caron, H. N., Voute, P. A. and van Leeuwen, F. E. Risk of second malignancies in long-term survivors of childhood cancer (2007) *Eur. J. Cancer* 43(2), 351-362.
142. Jaing, T. H., Wang, H. S., Hung, I. J., Tseng, C. K., Yang, C. P., Hung, P. C. and Lui, T. N. Intracranial germ cell tumors: a retrospective study of 44 children (2002) *Pediatr. Neurol.* 26(5), 369-373.
143. Mann, J. R., Pearson, D., Barrett, A., Raafat, F., Barnes, J. M. and Wallendszus, K. R. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumor studies (1989) *Cancer* 63(9), 1657-1667.
144. Watanabe, T., Makiyama, Y., Nishimoto, H., Matsumoto, M., Kikuchi, A. and Tsubokawa, T. Metachronous ovarian dysgerminoma after a suprasellar germ-cell tumor treated by radiation therapy. Case report (1995) *J. Neurosurg.* 83(1), 149-153.
145. Hentrich, M., Weber, N., Bergsdorf, T., Liedl, B., Hartenstein, R. and Gerl, A. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: Twenty-five year experience in Munich (2005) *Acta Oncol.* 44(6), 529-536.
146. Becker, N. *Epidemiologie von Tumoren*. H.-J. Schmoll, K. Höffken, K. Possinger (eds.). 2006. Springer Verlag. Kompendium Internistische Onkologie.
147. World Health Organisation Classification of Tumours - Pathology & Genetics - Tumours of the Nervous System. IARC Press 2007, Lyon, France.
148. Massimino, M., Buttarelli, F.R., Antonelli, M., Gandola, L., Modena, P. and Giangaspero, F. Intracranial ependymoma: factors affecting outcome (2009) *Future Oncol.* 5(2), 207-16.
149. Kortmann, R.D., Kühl, J., Timmermann, B., Mittler, U., Urban, C., Budach, V., Richter, E., Willich, N., Flentje, M., Berthold, F., Slavic, I., Wolff, J., Meisner, C., Wiestler, O., Sörensen, N., Warmuth-Metz, M. and Bamberg, M. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT'91 (2000) *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46(2), 269-79.
150. Nagarajan, R., Kamruzzaman, A., Ness, K.K., Marchese, V.G., Sklar, C., Mertens, A., Yasui, Y., Robison, L.L. and Marina, N. Twenty years of follow-up of survivors of childhood osteosarcoma. A report from the childhood cancer survivor study (2011) *Cancer* 117(3), 625-34.
151. Bhatia, S., Robinson, L.L., Oberlin, O., Greenberg, M., Bunin, G., Fossati-Bellani, F. and Meadows, A.T. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkins's disease (1996) *N. Eng. J. Med.* 334(12), 745-51.

152. Schellong, G. and Riepenhausen, M. Spätfolgen nach Hodgkinscher Krankheit (2003) WIR 1, 18-24.
153. Petru, E., Benedicic, C., Kimmig, R. and Marth, C. Frühes Ovarialkarzinom (FIGO Stadium I-IIA) (2008) Der Onkologe 14(11), 1130-1139.
154. Göbel, U. Teratome und andere Keimzelltumoren. Dietrich Reinhardt (ed.) 2007. Springer Verlag. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter.
155. Graf, N., Semler O. and Reinhard H. Die Prognose des Wilms-Tumors im Verlauf der SIOP-Studien (2004) Urologe A 43, 421-428.
156. Schajowics, F. Tumors and Tumorlike Lesions of Bone. Springer 1994, Heidelberg, Germany.
157. Pectasides, D., Pectasides, E. and Psyri, A. Granulosa cell tumor of the ovary (2008) Cancer Treat. Rev. 34(1), 1-12.
158. Schneider, D. T., Hilgenfeld, E., Schwabe, D., Behnisch, W., Zoubeck, A., Wessalowski, R. and Göbel, U. Acute myelogenous leukemia following treatment for malignant germ cell tumors in children (1999) J. Clin. Oncol. 17(10), 3226-3233.

7. Anhang

Diese Erstmeldung dient zur vollzähligen Erfassung von Krebserkrankungen* im Kindes- und Jugendalter (Diagnosestellung vor dem 18. Geburtstag).

Die Diagnose sollte bei Erstmeldung soweit abgeklärt sein, dass das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) in der Lage ist, Ihnen für das Krankheitsbild spezifische weitere Dokumentationsunterlagen zuzusenden. Auch vorläufige Diagnosen können gemeldet werden. Diese Erstmeldung kann **auch für Zweit-/Mehrfachneoplasien** verwendet werden (unabhängig vom Alter).

*** Welche Diagnosen (Krebserkrankungen) sollen an das DKKR gemeldet werden?**

Gemäß **internationaler Konvention** werden alle histologisch malignen Erkrankungen und – unabhängig von der Dignität – alle ZNS-Tumoren aufgenommen. Zusätzlich werden auch die Langerhanszell-Histiozytosen (LCH), alle (schweren) aplastischen Anämien, das mesoblastische Nephrom, die aggressive Fibromatose und das Kostmann-Syndrom systematisch erfasst.

Diagnosedatum:

Als Diagnosedatum geben Sie bitte das **früheste Datum** an, an dem in der Klinik die (Verdachts-) Diagnose einer entsprechenden Krebserkrankung gestellt wurde (auch wenn noch nicht histologisch / zytologisch gesichert).

Identifikation und Adresse des Patienten:

Tragen Sie bitte zur Identifikation in die dafür vorgesehenen Felder ein:

- *Familiennamen (wenn unterschiedlich auch Geburtsnamen), Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum*
- *ob der Patient zum Zeitpunkt der Erkrankung mit Hauptwohnsitz bei der zuständigen Meldebehörde in Deutschland gemeldet war*
- *wenn ja, die Adresse des Hauptwohnsitzes*
- *in Deutschland geboren: Geburtsort; im Ausland geboren: Geburtsland*

Sie können jedoch auch gerne eine Adressette aufkleben, wenn diese die erforderlichen Angaben enthält.

Der **GPOH-PID** (Patienten-Identifikator der GPOH) ist eine **zusätzliche Identifikation**, die via Internet von einem zentralen Server abgerufen werden soll (<https://www.gpoh.de>).

Einwilligung zur Datenübermittlung und –speicherung (siehe Regelwerk des DKKR zu datenschutzrelevanten Aspekten, <http://www.kinderkrebsregister.de/regelwerk.html>) :

Die **schriftliche** Einwilligung zur Datenübermittlung und -speicherung muss **vom Patienten persönlich** eingeholt werden, wenn er bei Diagnosestellung bereits über eine entsprechende Einsichtsfähigkeit verfügt. Dies dürfte in der Regel bei 16-Jährigen gegeben sein, kann aber auch bei deutlich Jüngeren bereits der Fall sein (z.B. bei 12-Jährigen).

Falls dies nicht zutrifft, ist die **schriftliche** Einwilligung **von den Sorgeberechtigten** einzuholen. Dies gilt auch, wenn die Frage nach der Einwilligung für den Patienten nicht zumutbar ist (z.B. keine Aufklärung über die Erkrankung).

Mit Ihrer Unterschrift bestätigen Sie die von Ihnen gemachte Angabe über das Vorliegen der Einwilligung. Dieses Vorgehen ist mit dem Landesbeauftragten für den Datenschutz Rheinland-Pfalz abgestimmt und deckt die Mindestanforderungen der Datenschutzgesetzgebung in allen Bundesländern ab.

Wenn die Einwilligung verweigert wurde, werden am DKKR nur Geschlecht, Geburtsmonat und Geburtsjahr, definitive Diagnose, Datum der Diagnosestellung (Monat, Jahr) und weitere Angaben zur Diagnose sowie Postleitzahl und Wohnort zum Zeitpunkt der Erkrankung, jedoch keine weiteren Angaben zum Patienten gespeichert.

Weitermeldung an das jeweils zuständige Landeskrebsregister:

Wie im Bundeskrebsregistergesetz (1994) vorgesehen, wurden in den Ländern Landeskrebsregistergesetze (KRG) verabschiedet und nahezu flächendeckend Landeskrebsregister (LKR) eingeführt. In den meisten KRG ist eine Meldepflicht an das LKR und eine Informationspflicht des Patienten / Sorgeberechtigten - verbunden mit einem Widerspruchsrecht - vorgesehen.

Um Doppelmeldungen zu vermeiden, hat sich das DKKR grundsätzlich verpflichtet, entsprechend informierte Patienten konsequent an das jeweils zuständige LKR weiterzumelden. Hat der Patient / Sorgeberechtigte ausdrücklich der Weiterleitung der Meldung an ein gegebenenfalls zuständiges Landeskrebsregister widersprochen, vermerken Sie dies bitte handschriftlich auf der Vorderseite, damit diese Meldung unterbleibt.

Der gelbe Bogen ist für Ihre Unterlagen vorgesehen.

Ein weißer Bogen ist für das DKKR bestimmt. Der zweite weiße Bogen wird bei Teilnahme an einer GPOH-Studie vom DKKR an die Leitung der entsprechenden GPOH-Studiengruppe geschickt.

Rückfragen richten Sie bitte an das DKKR:

Telefon: 06131 / 17 -3227
-6808

Telefax: 06131 / 17 -4462
E-Mail: kinderkrebsregister@imbei.uni-mainz.de
Homepage: www.kinderkrebsregister.de

V.1/01.07.2010

MAKEI 96

PATIENT'S EVALUATION

Dr. Calaminus, Dep. of Ped. Hematology and Oncology
University Children's Hospital, 48129 Münster

page 2/6

Name: _____

| | |
|-----------------|-----------------------------|
| pat.no.: | □□□□□□ |
| hosp.no.: | □□□ |
| identification: | □□□□□□ |
| sex: | □□□□□□□□ D D M M Y Y Y Y |

- Reason for registration:**
- tumor symptoms caused examination
 - medical check up
 - detection during another examination

First clinical symptoms due to the tumor: □□□□□□□□
D D M M Y Y Y Y

Which: _____

CLINICAL EXAMINATION: □□□□□□□□
D D M M Y Y Y Y

Patient's condition pre-op (Lansky/Karnofsky score see page 6): □□□

Body measurements:

- standing height: □□□ cm
- body weight: □□□ kg

Pubertal status (Tanner score):

- breasts: □□ - age at menarche: □□ ; □□
- pubic hair: □□ - genitalia (male): □□

IMAGING (primary tumor) by: CT MRI ultrasound

Tumor localization:

- coccyx
- ovary
- other: _____

Tumor site: right left median on both sides

Tumor size: □□ x □□ x □□ cm

IMAGING (metastasis) by: CT MRI ultrasound

Metastases at diagnosis: no yes:

- lung
- liver
- skeleton: _____
- CNS: _____
- lymph nodes: _____
- other: _____

PRETHERAPEUTIC DIAGNOSTIC PROCEDURES

Renal function: normal abnormal not done

Hearing function: normal abnormal not done

Manometry (rectum / bladder function): normal abnormal not done

MAKEI 96

PATIENT'S EVALUATION

Dr. Calaminus, Dep. of Ped. Hematology and Oncology
University Children's Hospital, 48129 Münster

page 4/6

Name: _____

| | |
|-----------------|------------------------------------|
| pat.no.: | □ □ □ □ □ □ □ □ |
| hosp.no. | □ □ □ □ |
| identification: | □ □ □ □ □ □ □ □ |
| sex: | □ □ □ □ □ □ □ □ D D M M Y Y Y Y |

POSTOPERATIVE STATUS by: CT MRI ultrasound

Tumor residuum:

no yes, □ □ x □ □ x □ □ cm

Coccyx / ovary residuum:

no yes

HISTOLOGY

IMPORTANT: Please send histological reports. If not yet available, please answer the following questions and send histological reports as soon as possible.

Local pathologist

(address, telephone, fax,
path. lab no.)

Histopathological diagnosis (please mark all subtypes):

| | primary tumor | metastasis |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Dysgerminoma: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Embryonal Carcinoma: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Yolk sac tumor: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Choriocarcinoma: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Teratoma grade 3 (immature): | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Teratoma grade 2 (immature): | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Teratoma grade 1 (immature): | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Teratoma grade 0 (mature): | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Other: _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Histological examination at reference center:

no yes: Kiel, Germany reference no.: _____
 at other place, where: _____

IMPORTANT: Please send reference report. If not yet available, send reference report as soon as possible.

Danksagung

Es ist mir ein persönliches Anliegen, Herrn Prof. Dr. U. Göbel für die Vergabe des Themas, sowie die Unterstützung bei dessen Bearbeitung und den jederzeit möglichen und uneingeschränkten persönlichen Austausch zu danken.

Ein weiterer großer Dank gilt meiner Familie und meiner Ehefrau Verena Kunze für die bedingungslose Unterstützung, die kritischen Anmerkungen bei der Durchsicht sowie die Ermutigungen während der Anfertigung dieser Arbeit.

Eidesstattliche Versicherung

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

20. November 2012, Christoph Kunze