

Aus dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien KKS
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Christian Ohmann

Die Behandlung von Knaben (< 10 Jahre) mit testikulären
Keimzelltumoren nach dem Therapieoptimierungsprotokoll MAHO 98 der
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (GPOH e.V.)

Dissertation

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

vorgelegt von
Patricia Joanna Botorek
2014

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

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. Göbel

Zweitgutachter: Prof. Dr. Albers

Meinen Eltern und meiner Schwester in Liebe gewidmet

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Göbel U, Haas R, Calaminus G, Botorek P, Schmidt P, Teske C, Schönberger S, Schneider DT, Harms D.

Testicular Germ Cell Tumors in Boys <10 Years: Results of the Protocol MAHO 98 in Respect to Surgery and Watch & Wait Strategy

Klin Padiatr 2013; 225(06): 296-302

DOI: 10.1055/s-0033-1355427

sowie auf Bitten der Herausgeber der Zeitschrift TumorDiagnostik & Therapie als wortgetreuer Abdruck in

TumorDiagn u Ther 2014; 35(1): 28-35

DOI: 10.1055/s-0033-1356341

Zusammenfassung

Hintergrund: Keimzelltumoren sind im Kindes- und Jugendalter selten und heterogen. Hinsichtlich Lokalisation und Molekularbiologie weisen sie charakteristische Unterschiede zu jungen Erwachsenen auf, bei denen Hodentumoren die häufigste maligne Erkrankung überhaupt sind. In dem Therapieoptimierungsprotokoll (TOP) MAHO 98 wird die Chemotherapie bestehend aus Vinblastin, Bleomycin und Cisplatin nach Histologie und Stadium stratifiziert. Knaben < 10 Jahre mit einem Teratom (T) und / oder Dottersacktumor (YST) des Hodens im Stadium Lugano I A werden nach inguinaler Tumororchiektomie nur sorgfältig nachbeobachtet (*Watch & Wait* Strategie). Mit der vorliegenden Arbeit soll die prognostische Bedeutung von Risikofaktoren überprüft werden, die sich bei erkrankten Männern als relevant erwiesen haben.

Methodik: Auswertung des Registers des prospektiv angelegten TOP MAHO 98. Bei Knaben <10 Jahre wird die prognostische Bedeutung von Alter, skrotalen Vorerkrankungen, operativem Vorgehen, Histologie, Invasion von Tumorzellen in Gefäße, Stadium und Therapie in Bezug auf das ereignisfreie bzw. gesamte Überleben analysiert.

Ergebnisse: Zwischen 1991 und 2008 sind 128 Knaben <10 Jahre prospektiv erfasst worden, von diesen waren 101 zum Diagnosezeitpunkt < 3 Jahre alt. Wegen Abweichungen vom TOP wurden 30 Patienten als Beobachtungspatienten eingestuft; bei 18 Knaben war das operative Vorgehen der Grund. Histologische Diagnosen: YST n= 76, Teratome n= 46, andere n= 6. Stadienzugehörigkeit: Stadium I n=120, Stadium II n=5, Stadium III n=3. Patienten mit T waren im Median 6 Monate jünger als die mit YST und überleben ohne Rezidiv. Bei 6 Knaben mit YST ist ein Ereignis aufgetreten; es handelt sich um 5 Tumorprogressionen bei *Watch & Wait* Strategie und ein Rezidiv nach adjuvanter Chemotherapie. Bei den 6 Knaben mit einem gemischten malignen Tumor wurde nach der protokollgemäß verabreichten adjuvanten Chemotherapie kein Rezidiv beobachtet. Die Mehrzahl der Protokollpatienten befand sich im Stadium IA (n= 91), von diesen erlitten nur 2 Patienten eine Tumorprogression. Bei den 7 Protokollpatienten mit Stadium IB-III ist 1 Rezidiv vorgekommen. Beobachtungspatienten mit Stadium IA (n=30) und *Watch & Wait* Strategie hatten mit 3 Ereignissen häufiger eine Tumorprogression als Protokollpatienten und überleben gleichfalls nach Chemotherapie. Die Prognose verschlechternd erwiesen sich YST, skrotale Vorerkrankungen, Anstieg bzw. Stagnation des AFP-Werts nach der Tumororchiektomie und eine transskrotale Operation. Ohne eindeutige Aussagekraft waren die Höhe des AFP-Werts bei Diagnose oder der seltene Nachweis einer Gefäßinvasion durch den Tumor. Chemotherapie haben nur 19 der 128 Knaben erhalten; kein Patient ist verstorben.

Schlußfolgerungen: Die Prognose bei Knaben <10 Jahre mit testikulären Keimzelltumoren ist außerordentlich gut; eine *Watch & Wait* Strategie ist im Stadium IA ausreichend. Der Verzicht auf eine diagnostische Lymphadenektomie hat sich nicht als nachteilig dargestellt. Obwohl ein vom TOP abweichendes chirurgisches Vorgehen (Tumorbiopsie vor der Tumororchiektomie, transskrotaler Zugang, zweizeitiges Vorgehen) ein leicht erhöhtes Progressionsrisiko hat, ist auch hier eine *Watch & Wait* Strategie vertretbar, da alle Patienten überlebt haben. Voraussetzung ist die engmaschige Nachsorge mit regelmäßiger Kontrolle der Tumormarker. Weitere Therapiereduktionen wie z. B. die organerhaltende Operation sind prospektiv zu prüfen.

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha 1-Fetoprotein
BEP	Bleomycin, Etoposid, Cisplatin
Beta (β)-HCG	β-Untereinheit des Humanen Choriongonadotropins
CC	Chorionkarzinom
CIS	Carzinoma in situ
CT	Computertomographie
EC	Embryonales Karzinom
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HDCT	Hochdosismotherapie
IGCCCG	International Germ-Cell Cancer Collaborative Group
LDH	Lactatdehydrogenase
MAHO	Protokoll der GPOH für Maligne Hodentumoren
MAKEI	Protokoll der GPOH für Maligne Keimzelltumoren
MGCT	Malignant germ cell tumor
MRT	Magnetresonanztomographie
PAS	Periodic acid-Schiff
PEI	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
PVB	Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin
R0	Mikroskopisch komplette Resektion
R1	Makroskopisch komplette Resektion
R2	Makroskopisch inkomplette Resektion
T	Teratom
TGCT	Testicular germ cell tumor
TIN	Testikuläre intraepitheliale Neoplasie
TOP	Therapieoptimierungsprotokoll
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VBC	Vinblastin, Bleomycin, Cisplatin
WHO	Weltgesundheitsorganisation
YST	Yolk Sac Tumor oder Dottersacktumor oder Endodermaler Sinustumor

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Keimzelltumoren bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Lokalisation der Keimzelltumoren	2
1.1.2 Risikofaktoren für die Entstehung testikulärer Keimzelltumoren	2
1.1.3 Pathogenese.....	3
1.1.4 Tumormarker	4
1.1.5 Histologische Klassifikationen	6
1.1.6 Klinische Symptomatik	10
1.1.7 Diagnostik	10
1.1.8 Stadieneinteilung	11
1.1.9 Behandlung und Prognose.....	12
1.1.9.1 Behandlung von Hodentumoren vor 1977	12
1.1.9.2 Behandlung von Hodentumoren nach 1977	13
1.1.9.3 Toxizität von Vinblastin, Bleomycin, Cisplatin und Etoposid.....	13
1.1.9.4 Risikoscore für testikuläre Keimzelltumoren	15
1.1.9.5 Behandlungsdaten von Knaben mit testikulären Keimzelltumoren.....	16
1.1.9.5.1 Daten des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers	17
1.1.9.5.2 Daten der Bonner Verbundstudie	17
1.1.9.5.3 Protokolle der GPOH	18
1.2 Ziele der vorliegenden Arbeit.....	20
2. Patienten und Methoden.....	21
2.1 Einschlusskriterien	22
2.2 Ausschlusskriterien	22
2.3 Statistische Auswertung	23
2.4 Stellungnahme der Ethikkommission.....	23
2.5 Chemotherapiekombinationen.....	23
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Charakteristika der Gesamtgruppe und der Protokollpatienten.....	25
3.1.1 Alter	25
3.1.2 Histologie und Alter	26
3.1.3 Stadium und Alter	28
3.1.4 Histologie und Stadium	28
3.1.5 Skrotale Vorerkrankungen	29
3.1.6 Höhe des Tumormarkers AFP.....	30

3.1.7 Gefäßinvasion durch den Tumor.....	32
3.2 Behandlungsergebnisse der Protokollpatienten.....	32
3.2.1 Patienten mit Tumorstadium IA.....	32
3.2.2 Patienten mit Tumorstadium IB - III.....	33
3.3 Charakterisierung der Beobachtungspatienten und Behandlungsergebnisse.....	33
3.3.1 Beobachtungspatienten mit Tumorstadium IA.....	35
3.3.2 Beobachtungspatienten mit Tumorstadium IB - III.....	35
3.3.3 Behandlungsergebnisse bei den Beobachtungspatienten.....	35
3.4 Prognose der Protokollpatienten mit reinen oder gemischten Keimzelltumoren.....	36
3.4.1 Protokollpatienten mit der Histologie Teratom und Dottersacktumor.....	36
3.4.2 Patienten mit gemischten malignen Keimzelltumoren.....	37
3.5 Kasuistiken.....	40
4. Diskussion.....	50
4.1 Histologie und Tumorstadium.....	52
4.1.1 Teratome.....	53
4.1.2 Dottersacktumoren.....	54
4.1.3 Gemischte Tumoren.....	55
4.2 Skrotale Vorerkrankungen.....	57
4.3 Höhe des Tumormarkers AFP.....	57
4.4 Invasive prä- und intraoperative Diagnostik.....	60
4.5 Radikalität der Resektion und Resektionsstatus.....	62
4.6 Histologischer Nachweis einer Gefäßinvasion durch den Tumor.....	68
4.7 Vergleich MAHO 82 und MAHO 98.....	69
4.8 Schlussfolgerungen unter Berücksichtigung des Alters.....	71
5. Literaturverzeichnis.....	76

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Holistisches Konzept der Histogenese von Keimzelltumoren	4
Abb. 2: Altersverteilung der Patienten mit Hodentumoren	25
Abb. 3: Histologische Diagnosen unter Berücksichtigung des Alters	27
Abb. 4: Histologische Diagnosen unter Berücksichtigung der Lugano-Stadien	29
Abb. 5: Patienten mit und ohne Rezidiv und relevant erhöhtem AFP zum Diagnosezeitpunkt	31
Abb. 6: Altersverteilung der Patienten mit gemischten Tumoren	38
Abb. 7: AFP-Verlauf bei einem 10 monatigen Knaben im Stadium IC mit YST (#369)	41
Abb. 8: AFP-Verlauf bei einem 3 jährigen Knaben im Stadium IIB mit YST (#377)	42
Abb. 9: AFP-Verlauf bei einem 2 jährigen Knaben im Stadium IIIB mit YST (#254)	44
Abb. 10: AFP-Verlauf bei einem 3 jährigen Knaben im Stadium IIA mit YST (#372).....	46
Abb. 11: AFP-Verlauf bei einem 3 jährigen Knaben im Stadium IIIB mit YST (#415).....	47
Abb. 12: Resektionsstatus und Rezidivhäufigkeit	67
Abb. 13: Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit Gefäßinvasion und ohne Gefäßinvasion	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AFP-Werte bei reifgeborenen Kindern	6
Tabelle 2: Klassifikation der Hodentumoren nach Pugh und Cameron	7
Tabelle 3: WHO-Klassifikation der Keimzelltumoren nach Mostofi und Sobin	7
Tabelle 4: Grading der Teratome nach Gonzales-Crussi	9
Tabelle 5: WHO-Klassifikation der Hodentumoren	10
Tabelle 6: Lugano-Klassifikation zur klinischen Stadieneinteilung der Hodentumoren	11
Tabelle 7: Prognoseklassifikation der IGCCCG	15
Tabelle 8: Einhorn Score: Prognoseabschätzung für die Salvagetherapie mit HDCT	16
Tabelle 9: Histologische Entitäten bei Jungen (< 10 Jahre) mit testikulären Keimzelltumoren	26
Tabelle 10: Histologie bei Jungen (< 10 Jahre) mit testikulären Keimzelltumoren	27
Tabelle 11: Lugano-Stadium der Gesamtgruppe und der Protokollpatienten.....	28
Tabelle 12: Skrotale Vorerkrankung und Tumorprogression	30
Tabelle 13: Gründe für die Einordnung als Beobachtungspatient (n = 30)	33
Tabelle 14: Gründe für den transskrotalen Zugang	34
Tabelle 15: Protokollpatienten mit reinen YST	37
Tabelle 16: Patientencharakteristik bei gemischten Tumoren in anhaltender Erstremission..	39
Tabelle 17: Patienten mit Tumorprogression oder Rezidiv	40
Tabelle 18: Resektionsart und Auftreten von Tumorprogression	64
Tabelle 19: Auftreten von Tumorprogression bei skrotalem und inguinalem Zugang	65

1. Einleitung

1.1 Keimzelltumoren bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern

Unter dem Begriff Keimzelltumoren wird eine heterogene Gruppe von gut- und bösartigen Tumoren zusammengefasst, die in jedem Alter vorkommen können. Entsprechend der Namensgebung sollen sie sich von den primordialen Keimzellen ableiten und sind bei Erwachsenen ganz überwiegend in den Keimdrüsen lokalisiert. Folgende Subentitäten werden dazugerechnet: Germinome, Dottersacktumor (YST), Chorionkarzinom (CC), Embryonales Karzinom (EC) sowie reife und unreife Teratome.

Die Gruppe der Keimzelltumoren stellt bei jungen Männern (18 - 40 Jahre) die häufigste bösartige Tumorerkrankung dar, während sie bei gleichaltrigen Frauen sehr viel seltener ist. Bei Kindern gehören die Keimzelltumoren zu den seltenen bösartigen Erkrankungen und manifestieren sich häufiger außerhalb als innerhalb der Keimdrüsen (1).

Die primäre Therapie bei jeder Art von Tumor ist die Operation, bei der immer die möglichst vollständige Resektion in einem Stück anzustreben ist. Während bei betroffenen Männern mit Hodentumoren die Urologen die operativ tätigen Ansprechpartner sind, kommt bei Frauen mit Eierstocktumoren diese Aufgabe den Gynäkologen zu. Bei Kindern und Jugendlichen sind entsprechend den unterschiedlichen Lokalisationen weitere Fachdisziplinen gefordert, wie die Kinderchirurgen, Neurochirurgen, Plastische Kiefer- und Gesichtschirurgen, Thorax- und Abdominalchirurgen.

Die zweite Therapiemodalität bei bösartigen Tumoren ist die Strahlenbehandlung zur lokoregionalen Tumorkontrolle, die bei inkompletter Resektion oder Verdacht auf infiltratives Tumorwachstum indiziert ist. Voraussetzung ist die Strahlensensibilität der zu behandelnden Erkrankung. Bei Kindern wird die Indikation zur Strahlentherapie besonders eng gestellt, um an dem noch wachsenden Organismus Wachstumsstörungen zu vermeiden und die Fertilität möglichst zu erhalten sowie das Risiko für Zweittumoren gering zu halten.

Bei disseminierten Tumoren ist die Indikation für eine systemische Chemotherapie als dritte Säule der onkologischen Therapie gerechtfertigt, die sich nach der Chemosensibilität der zu behandelnden Erkrankung und den Toleranzgrenzen der z.T. noch sehr jungen Patienten gegenüber den toxischen Medikamenten zu richten hat.

Aufgrund dieser alters- und geschlechtsabhängigen Unterschiede ist es naheliegend, die Keimzelltumoren hinsichtlich ihrer Biologie, Epidemiologie und Prognose für genau definierte Patientengruppen zu analysieren. Beim Vergleich von Therapiemodalitäten für die

Gesamtheit der Keimzelltumorpatienten ist andererseits aber die Voraussetzung zu erfüllen, dass die verschiedenen Subgruppen und Tumorlokalisationen in repräsentativer Weise vorkommen. Die Erfüllung dieser Prämisse ist evident, da die Resektion eines Gehirntumors andere Anforderungen an den Operateur stellt, als die Entfernung eines paarigen Organs zusammen mit dem Tumor. Deshalb ist es sinnvoll nur die Tumoren einer Lokalisation z.B. unter Berücksichtigung des Geschlechts, Alters oder einer bestimmten Therapiemodalität vergleichend zu untersuchen. Hierzu werden im Folgenden die Hodentumoren für Knaben bis zum Alter von 10 Jahren ausgewählt, da wegen der Häufigkeit dieser Lokalisation bei jungen Männern die ersten und wesentlichen Erkenntnisse zur Prognose und Therapie der Keimzelltumoren generiert wurden.

1.1.1 Epidemiologie und Lokalisation der Keimzelltumoren

Bei jungen Männern (18 - 40 Jahre) kommen maligne Keimzelltumoren zu > 90% in den Hoden vor (2). Die jährliche Inzidenz wird auf 9,7/100.000 geschätzt (3). Nach der Pubertät nimmt das Risiko für die Entwicklung eines malignen Hodentumors exponentiell zu und erreicht mit Beginn des dritten Dezenniums das Maximum, um danach wieder abzusinken. Dagegen haben die Hodentumoren bei Kindern ein zweiphasiges Auftreten auf niedrigem Niveau mit einem ersten Zenit in den beiden ersten Lebensjahren, um dann auf nahezu 0 abzusinken (1). Ab dem 6. Lebensjahr beginnt wieder ein allmählicher Anstieg, der nahtlos in die exponentielle postpubertäre Zunahme übergeht (1).

In dem epidemiologischen Kinderkrebsregister der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) machen die malignen Keimzelltumoren nur 3,1 % aller Diagnosen aus und zählen damit zu den seltenen Tumorerkrankungen (3). Da jährlich etwa 1.800 Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 15 Jahren neu an Krebs erkranken, wird die jährliche Inzidenz auf 0,6 Neuerkrankungen auf 100.000 Kinder bis 15 Jahre geschätzt (3). Von diesen sind nur etwa 20% in den Hoden lokalisiert, wie die Auswertung des diagnosebezogenen klinischen Keimzelltumorregisters für die GPOH-Therapieoptimierungsprotokolle zur Diagnostik und Therapie von Keimzelltumoren ergeben hat (1). Die weiteren Hauptlokalisationen bei Kindern und Jugendlichen sind die Steißbeinregion (19%), die Eierstöcke (29%) und das Zentralnervensystem (21%) gefolgt vom Mediastinum (4%), dem Retroperitonealraum (3%), dem übrigen Urogenitaltrakt (2%) und dem Hals (2%) oder noch selteneren Lokalisationen (1).

1.1.2 Risikofaktoren für die Entstehung testikulärer Keimzelltumoren

Durch epidemiologische Untersuchungen sind mehrere Risikofaktoren für die Entstehung von testikulären Keimzelltumoren identifiziert worden. So ist die Wahrscheinlichkeit für das

Auftreten eines Keimzelltumors bei positiver Familienanamnese erhöht (4,5). Weiterhin ist in etwa 5% der auftretenden Neuerkrankungen ein Kryptorchismus als Risikofaktor bekannt (6–8). Zur Einschätzung dieses Risikos ist allerdings zu berücksichtigen, dass bei bis zu einem Drittel der frühgeborenen Jungen postpartal ein Hodenhochstand besteht (9).

Das Risiko für die Tumorerkrankung des kontralateralen Hodens wird bei Männern mit 10% angegeben (10,11). Etwa bei der Hälfte treten die beidseitigen Hodentumoren zeitgleich (synchron) und bei der anderen Hälfte zeitversetzt (metachron) auf, hierbei kann das Zeitintervall mehrere Jahre betragen (12,13). Als Vorstadium eines malignen Keimzelltumors gilt die testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN), die sich aus der maligne entarteten primordialis Keimzelle als Vorläuferläsion entwickeln soll (14). Da diese Präkanzerose histologisch gut erkennbar ist, gehört die kontralaterale Hodenbiopsie zur Diagnostik eines Hodentumors, selbst wenn der kontralaterale Hoden palpatorisch und sonographisch unauffällig erscheint (15).

Die Prognose eines neu diagnostizierten testikulären Keimzelltumors bei Erwachsenen ist von zahlreichen Faktoren abhängig; ein Maleszensus testis gilt als der am besten gesicherte Risikofaktor (7,16,17). Das Risiko eines Kryptorchismus-Patienten einen testikulären Keimzelltumor zu entwickeln, ist je nach Studie 4 - 10mal höher als in der normalen Bevölkerung (6,16).

Forman et al. (18) und Buetow et al. (19) konnten die kontralaterale Hodentumorerkrankung als entscheidenden Risikofaktor beweisen: Patienten mit einseitiger Erkrankung haben ein 25-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko am kontralateralen Hoden. Dieckmann et al. (6) haben diesen Risikofaktor nachhaltig durch den Nachweis von kontralateralen TIN gestützt.

Die familiäre Disposition gilt als weiterer gesicherter Risikofaktor; Söhne von erkrankten Vätern haben ein vier- bis sechsfach erhöhtes Erkrankungsrisiko, während das Risiko der Brüder eines Erkrankten um sechs- bis zehnfach erhöht ist (4,5).

1.1.3 Pathogenese

Das Konzept der gemeinsamen Histogenese von Keimzelltumoren aus der totipotenten primordialis Keimzelle ist erstmals von Teilum im Jahr 1975 vorgestellt worden (20). Eine vereinfachte schematische Darstellung ist in Abb. 1 wiedergegeben, die die normale und die pathologische Differenzierung einander gegenüberstellt. Die totipotente primordiale Keimzelle differenziert sich in Richtung der Keimbahn oder in die somatische Richtung; bei

der Letzteren entstehen der Embryo und extraembryonale Strukturen wie Trophoblast und Dottersack.

Bei maligner Transformation der in Keimbahnrichtung sich differenzierenden Zellen resultieren die malignen Keimzelltumoren im engeren Sinn (Germinome), die im Hoden Seminom und im Eierstock Dysgerminom genannt werden. Analog werden vom Trophoblast das Chorionkarzinom (CC) und vom Dottersack der Dottersacktumor (YST) oder Endodermale Sinustumor (YST) abgeleitet. Aus den Zellen, die sich in embryonale Richtung differenzieren, sollen das Embryonale Karzinom (EC) oder die Teratome entstehen, die je nach ihrem Differenzierungsgrad in reife (mature, Grad 0) oder unreife (immature) Teratome Grad 1-3 unterteilt werden.

Die primordialen Keimzellen sind primär im Dottersack angelegt und wandern von dort in der vierten Gestationswoche parallel zur Anlage der späteren Wirbelsäule nach rostral und kaudal, um dann konsekutiv in die primäre Gonadenanlage in Höhe der späteren Nieren einzuwandern (21). Es wird angenommen, dass an jedem Ort der Wanderung sowie auch an abweichenden Stellen Keimzelltumoren aus diesen Zellen, die nicht den Weg in die Gonadenanlage gefunden haben, entstehen können (22,23).

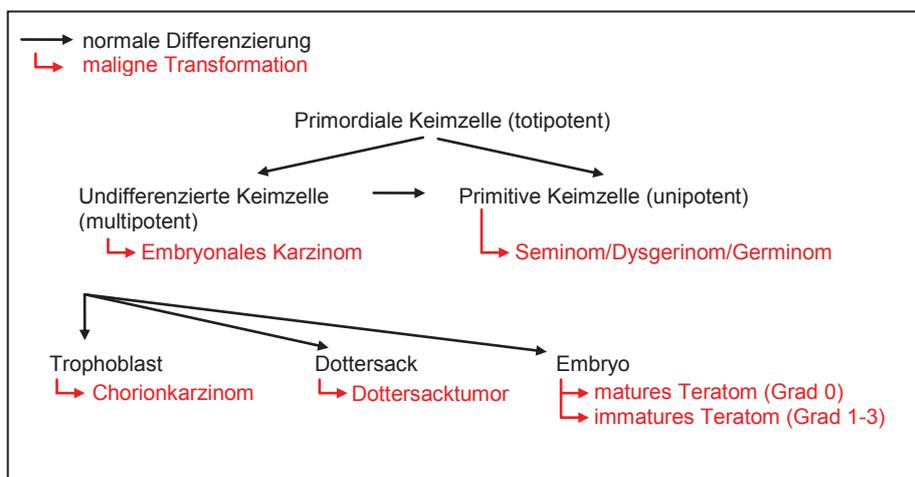


Abb. 1: Holistisches Konzept der Histogenese von Keimzelltumoren nach Teilum (1975) und Gonzales-Crussi (1982) (20)

1.1.4 Tumormarker

Eine biologische Eigenschaft einiger Keimzelltumoren ist die Fähigkeit, körpereigene Substanzen autonom und in hohen Konzentrationen zu sezernieren, die dann allgemein als Tumormarker bezeichnet werden. CC produzieren in großen Mengen Humanes Choriongonadotropin, die synzytialen Riesenzellen der Germinome (Seminom / Dysgerminom) dagegen nur in niedrigen Konzentrationen. YST bildet Alpha 1-Fetoprotein (AFP). Immature

Teratome stehen ebenfalls in Verdacht in niedriger Konzentration AFP zu bilden (24). Reines EC wird bei Kindern nur sehr selten diagnostiziert, wohl aber in Kombination mit anderen Keimzelltumorkomponenten (1).

Die signifikante Erhöhung eines oder beider Tumormarker liefert bei Verdacht auf einen malignen Keimzelltumor wertvolle klinische Hinweise auf die Histologie der tumorösen Erkrankung. Wegen ihrer sekretorischen Leistungen werden CC und YST gemeinsam mit EC als sezernierende Keimzelltumoren oder Marker-positive Tumoren bezeichnet, insbesondere wenn die Diagnose aufgrund der Bildgebung und Tumormarkererhöhung klinisch gestellt wird. Aufgrund des internationalen Konsens wird bei AFP-Werten von > 25 ng/ml und β -HCG-Werten von > 50 IU/l von erhöhten Tumormarkern gesprochen (25). Die Festlegung gilt jedoch nicht für das AFP bei Kindern < 2 Jahren oder für das HCG bei Schwangeren.

AFP ist ein aus 590 Aminosäuren bestehendes einkettiges Glykoprotein, welches während der fetalen Entwicklung von der Leber, dem Dottersack und vom Gastrointestinaltrakt produziert wird (26,27). Es fungiert als Transportprotein für Bilirubin oder Östrogen sowie als Wachstumsfaktor und gelangt ab der 5. Schwangerschaftswoche in den fetoplazentaren Kreislauf. Bei Kindern unter 2 Jahren sind die physiologisch erhöhten Werte des AFPs zu berücksichtigen (Tabelle 1) (28). Postpartal kommt es innerhalb der ersten 10 Lebensmonate oder spätestens bis zum Ende des zweiten Lebensjahres zu einer physiologischen Senkung der Alpha-Fetoproteinwerte bis in den Bereich für Erwachsene (28). Dabei lässt sich eine scheinbare Halbwertszeit von initial 5,1 Tagen ermitteln, die im Verlauf des 2. Lebensjahres auf 42 Tage ansteigt (29).

Bei einem erhöhten AFP sind deshalb speziell bei Kleinkindern eine sorgfältige Differenzialdiagnostik, eine gezielte Schnittbilddiagnostik und die histologische Verifizierung bei Tumorverdacht erforderlich (30), da dieser Tumormarker auch in anderen klinischen Situationen erhöht sein kann (26). So gehören auch andere embryonale Tumoren wie z. B. das Hepatoblastom oder das Pankreatoblastom zu den AFP-produzierenden Tumoren im Bereich des oberen Retroperitonealraumes (26,30). Erhöhte AFP-Werte finden sich zudem bei Frühgeburtlichkeit, Hepatitis, Hepatopathie, Ataxia Teleangiectasia oder hereditärer Tyrosinämie (28).

Bei gesicherter Tumordiagnose spricht die verlangsamte oder fehlende Abnahme der Tumormarker unter Therapie für ein schlechtes Ansprechen, so dass frühzeitig eine

Therapieumstellung erwogen werden kann (31). Weiterhin können die Tumormarker auch bei Kindern in der Tumornachsorge frühzeitig das Auftreten eines Rezidivs signalisieren (31).

Tabelle 1: AFP-Werte bei reifgeborenen Kindern (28,29) im Serum im 1. und 2. Lebensjahr (Alter: 0-720 Tage) mit dazugehörigem Konfidenzintervall und Halbwertszeit (in Tagen), AFP=Alpha-1-Fetoprotein

Alter (Tage)	AFP-Wert (ng/ml)	AFP 95,5% Intervall (ng/ml)	Halbwertszeit (Tage)
0	158.125	31.261 - 799.834	
1	140.605	27.797 - 711.214	
2	125.026	24.717 - 732.412	
3	111.173	21.979 - 562.341	
4	98.855	19.543 - 500.035	6
5	87.902	17.371 - 444.631	
6	77.625	15.346 - 392.645	
7	69.183	12.589 - 349.945	
8-14	43.401	6.039 - 311.889	
15-21	19.230	2.667 - 151.356	
22-28	12.246	1.164 - 118.850	
29-45	5.129	389 - 79.433	14
46-60	2.443	91 - 39.084	
61-90	1.047	19 - 21.878	
91-120	398	9 - 18.620	
121-150	193	4 - 8.318	28
151-180	108	3 - 4.365	
181-270	47	0,8 - 3.630	
271-360	18	0,4 - 832	100
361-720	4	0 - 372	

1.1.5 Histologische Klassifikationen

Bevor das holistische Konzept der Keimzelltumoren erstmals von Teilum 1975 (20) vorgestellt wurde, sind die verschiedenen histologischen Subentitäten z. T. anderen Tumorgruppen subsummiert und auch mit anderen Namen bezeichnet worden. Für die testikulären Keimzelltumoren sind die ersten einheitlichen Klassifikationen entwickelt worden, wobei zwei Konzeptionen konkurrierten. Die britische Einteilung von Pugh and Cameron (32) (Tabelle 2) legte besonderen Wert auf die mengenmäßige Zusammensetzung der Keimzelltumoren.

Tabelle 2: Klassifikation der Hodentumoren nach Pugh und Cameron (32)

Germinom
MTT (malignes teratoma trophoblastic)
MTU (malignes teratoma undifferentiated)
YST (yolk sac tumor – Dottersacktumor)
TD immature (differentiated teratoma immature)
TD (teratoma differentiated)
MIT (malignant teratoma intermediate)
MTT combined
Germinoma combined

International durchgesetzt hat sich die WHO-Klassifikation von Mostofi und Sobin (33) (Tabelle 3), bei der die verschiedenen Subentitäten nach ihrer Dignität gelistet sind. Der heterogene Charakter der Keimzelltumoren wird durch die histologische Einteilung mit Nennung der einzelnen Tumorkomponenten verdeutlicht. Bei gemischten Keimzelltumoren wird gelegentlich der Tumor nach der Komponente mit der höchsten Malignität benannt, da nach dieser die Therapie ausgerichtet wird.

Tabelle 3: WHO-Klassifikation der Keimzelltumoren nach Mostofi und Sobin (33)

1. Seminome

Seminom
Spermatozytäres Seminom

2. Nichtseminomatöse Keimzelltumore, einheitlich differenziert

Teratom
- reif
- unreif
- mit maligner Transformation
Embryonales Karzinom
Chorionkarzinom
Dottersacktumor

3. Nichtseminomatöse Keimzelltumore mit unterschiedlicher Bauart

Teratokarzinom
Embryonales Karzinom und Teratom
Chorionkarzinom und andere nicht seminomatöse Keimzelltumore

Scully und Serov veröffentlichten dann 1973 die WHO-Klassifikation für Ovarialtumoren, bei der die homologen Entitäten histologisch mit den testikulären Keimzelltumoren identisch, aber unterschiedlich gereiht waren (34). 1968 folgte dann die WHO-Klassifikation für Hirntumoren durch Zülch und Wechsler et al. (35), in der die verschiedenen Keimzelltumorentitäten aufgeführt, aber noch bei unterschiedlichen Tumorarten gelistet waren; dies ist dann in der revidierten Fassung von 2000 durch Kleihues und Cavenee korrigiert worden (36).

Häufig bestehen die Keimzelltumoren aus mehr als einer Tumorkomponente, wobei gut- und bösartige Keimzelltumoren nebeneinander vorkommen können (1). Es können aber auch andere Tumoren, wie z. B. gonadale Stromatumoren, gemeinsam mit Keimzelltumoren auftreten (37,38). Schließlich können die somatisch differenzierten Teratome sekundär maligne transformiert sein und dann wie embryonale Organtumoren (z. B. Nephroblastom) oder hochdifferenzierte Karzinome (z. B. Bronchialkarzinom) imponieren (39,40).

Bei Männern mit malignen Hodentumoren kommen reine Seminome und gemischte maligne Keimzelltumoren in etwa gleicher Häufigkeit vor, während YST, CC und Teratome in reiner Form selten sind (41). Dagegen ist der reine Dottersacktumor mit einem Anteil von 89 % der häufigste maligne Keimzelltumor in der Altersgruppe der Kinder bis zum Alter von fünf Jahren (1).

Der testikuläre Dottersacktumor des Mannes und des Knaben stellt eine gut umschriebene, regressive Veränderung innerhalb der Tunica vaginalis testis mit gelblicher Schnittfläche dar. Der Tumor weist eine Vielzahl von gleichzeitig nebeneinander auftretenden Gewebsmustern auf: myxomatös, sarkomatoid mit spindelzelliger Komponente, papillär, solide, glandulär-alveolär, mikrozystisch-wabenähnlich oder makrozystisch- girlandenförmig. Typisch sind intra- und extrazellulär gelegene eosinrote PAS-positive Kugeln (20,42).

Bei Knaben ist der zweithäufigste Hodentumor das Teratom (1), das in charakteristischer Weise Anteile aller drei Keimblätter enthält. Die Komponenten können Grade der Unreife oder altersentsprechende Reife aufweisen. Makroskopisch ist eine den Tumor umgebende Kapsel erkennbar (43). Die reifen Teratome (Grad 0) sind mit Schleim, Hornschuppen, Flüssigkeit und knorpeligen Knötchen angefüllte Zysten, die nekrotische und solide Areale enthalten können. Die immaturen Teratome enthalten in unterschiedlichem Ausmaß nicht ausdifferenziertes, embryonales Gewebe von meist neurogener Ausprägung. Die Graduierung der immaturen Teratome erfolgt nach Gonzales-Crussi (Tabelle 4) (44). Immature Teratome werden als potenziell maligne angesehen, da sie infiltrativ wachsen und bei Jugendlichen und Erwachsenen metastasieren können.

Tabelle 4: Grading der Teratome nach Gonzales-Crussi (44)

(Die Prozentzahlen beziehen sich auf das mikroskopische Gesichtsfeld bei 1000facher Vergrößerung)

Benigne Teratome		
Reifes Teratom	Grad 0:	alle Gewebskomponenten gut differenziert
	Grad 1:	In nicht mehr als 10% des Tumors inkomplett differenziertes Gewebe
Unreifes benignes Teratom	Grad 2:	Mehr als 10% bis 50% unreifes Gewebe
	Grad 3:	Mehr als 50% unreifes Gewebe

Keimzelltumoren, die aus mehr als einer Komponente bestehen, werden als gemischte (maligne) Keimzelltumoren bezeichnet; die Prognose wird nach der Komponente mit der höchsten Malignität beurteilt.

Morphologisch ergeben sich keine Unterschiede für die jeweiligen Subentitäten in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter, wohl aber in ihrer Häufigkeit in Bezug auf Komposition (rein oder gemischt) sowie Lokalisation. Beispielsweise sind bisher keine Germinome (Seminome / Dysgerminome) in der Steißbeinregion beschrieben worden, im Ovar kommen sie ab dem 5. Lebensjahr und im Hoden ab dem 14. Lebensjahr in nennenswerter Zahl vor (1,45). Zytogenetische Untersuchungen zeigen bei postpubertären malignen testikulären Keimzelltumoren in >90% eine Zunahme von Chromosom 12 auf (46,47). Dagegen finden sich bei Knaben < 10 Jahren komplexe Veränderungen mit Zunahme am Chromosom 1q und Zugewinnen an 20q (48,49). Aufgrund dieser Befunde und dem differierenden biologischen Verhalten sprechen Oosterhuis und Looijenga bei den testikulären Tumoren von Typ 1 – Tumoren der Knaben, die ganz überwiegend YST und Teratome sind und von Typ 2 – Tumoren des Hodens bei Männern, die annähernd je zur Hälfte aus reinen Seminomen oder malignen gemischten Keimzelltumoren +/- Teratomen bestehen (50). Die 2004 revidierte WHO-Klassifikation für testikuläre Keimzelltumoren berücksichtigt als erste Tumorklassifikation überhaupt derartige zytogenetische Merkmale zur Unterscheidung der Subentitäten (51,48) (Tabelle 5). Hierbei sind die Patienten drei Altersgruppen (0-5, 15-45 und über 50 Jahre) zugeordnet, die miteinander verglichen werden (48). In dieser Arbeit sind 5-10 Jährige nicht spezifisch gelistet, da testikuläre Keimzelltumoren in diesem Alter sehr selten sind (1).

Tabelle 5: WHO Klassifikation der Hodentumoren (46–48,51,52) TGCT=testicular germ cell tumor, p=kurzer Arm des Chromosoms, q=langer Arm des Chromosoms

Alter des Patienten bei klinischer Manifestation	Histologie des Tumors	Klinisches Verhalten	Chromosomale Imbalancen
0-5	Teratom und/oder Dottersacktumor	gutartig böartig	nicht gefunden Verlust: 6q Zugewinn: 1q, 20q, 22
Jugendliche und junge Erwachsene (15-45)	Seminom Nicht-seminom (Embryonales Karzinom, Teratom, Dottersacktumor, Chorionkarzinom)	böartig böartig	aneuploide, und Verlust: 11, 13, 18, Y Zugewinn: 12p*, 7, 8, X
ältere Erwachsene (über 50)	Spermatozytisches Seminom	gutartig, aber kann mit Sarkom vorkommen	Zugewinn: 9

* In nahezu allen invasiven TGCTs gefunden, unabhängig von der Histologie.

1.1.6 Klinische Symptomatik

Die testikulären Keimzelltumoren können aufgrund ihrer anatomischen Lage in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Inspektorisch fällt relativ einheitlich eine symptomlose Hodenschwellung auf. Bei Kleinkindern wird die Zunahme der Größe eines oder beider Hoden von den Eltern meist beim Wechseln der Windeln bemerkt. Bei Jugendlichen wird dagegen die Diagnose des Hodentumors aus Schamgefühl oder Fehleinschätzung häufig erst in einem fortgeschrittenem Stadium aufgrund anderer Symptome gestellt (53,54). Hierzu gehören unklare Rückenschmerzen oder Husten infolge retroperitonealer oder pulmonaler Metastasierung. In seltenen Fällen kann es zur metastatischen Lymphknotenschwellung in der linken Supraclaviculargrube oder neurologischen Symptomen durch Hirnmetastasen kommen (55).

1.1.7 Diagnostik

Zu jeder körperlichen Untersuchung eines Jungen oder Adoleszenten gehört die Palpation der Hoden, da Keimzelltumoren ohne weitere Symptome wachsen können (56). Bei klinischem Verdacht auf einen Tumor ist die sorgfältig erhobene Anamnese wichtig für differentialdiagnostische Erwägungen. Die Ultraschalluntersuchung der Hoden, kombiniert mit Farbdoppler, kann meist den Verdacht erhärten (57). Die Messung der Tumormarker, bei deren Beurteilung die altersentsprechenden Werte für AFP zu berücksichtigen sind, gehört mit zu den ersten routinemäßigen Blutabnahmen. Die moderne Schnittbilddiagnostik des ganzen Bauchraumes und des Thorax ist nur bei positivem Ergebnis durch weitere

Untersuchungen (Kernspintomographie des Gehirns und Skelettszintigraphie) zu ergänzen (58).

Bei fortbestehendem Verdacht auf einen Keimzelltumor ist die histologische Verifizierung durch einseitige Tumororchiektomie nach hoher inguinaler Inzision indiziert. Hierbei ist es sinnvoll, bei Kindern Tumorfrischmaterial zu asservieren und für weitere wissenschaftliche Untersuchungen schockzugefrieren; wie dies seitens der GPOH empfohlen ist und durch eine entsprechende Logistik unterstützt wurde (59). Hierzu ist nach ausführlicher Information das gesonderte Einverständnis der Patienten bzw. der Sorgeberechtigten einzuholen.

1.1.8 Stadieneinteilung

Nach der histologischen Zuordnung ist das Tumorstadium der wichtigste Parameter zur Festlegung der Therapie und zur Abschätzung der Prognose des Patienten. Für testikuläre Keimzelltumoren existieren mehrere Stadieneinteilungen. Die pathologische TNM Stadieneinteilung fußt auf klinischen und histologischen Befunden und ist deshalb sehr genau (60,61). Für die klinischen Erfordernisse hat sich die Lugano-Klassifikation (Tabelle 6) bewährt, da gerade für die niedrigen Stadien die klinisch erhobenen Befunde (Tumormarker, Schnittbilddiagnostik) wegweisend sind (62).

Tabelle 6: Lugano-Klassifikation zur klinischen Stadieneinteilung der Hodentumoren (62)

Frühe Stadien	
I	Kein Anhalt für Metastasierung
IA	Tumor begrenzt auf Hoden und seine Anhänge
IB	Tumor infiltrierte Samenstrang oder Tumor in nicht deszendiertem Hoden
IC	Tumor infiltrierte Skrotum oder Tumor, der nach inguinaler oder skrotaler Operation entstanden ist, oder Tumor, der durch transskrotale Biopsie oder Orchiektomie behandelt wurde
II	Metastasen nur in infradiaphragmatischen Lymphknoten
IIA	Alle befallenen Lymphknoten 2cm oder kleiner
IIB	Wenigstens ein befallener Lymphknoten größer als 2cm, aber nicht größer als 5cm
Fortgeschrittene Stadien	
IIC	Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen größer 5cm
IID	Tastbarer abdominaler Tumor oder fixierte Leistenlymphknoten
III	Befall mediastinaler oder supraklavikulärer Lymphknoten
IIIA	Befall mediastinaler und/oder supraklavikulärer Lymphknoten ohne sonstige Fernmetastasen
IIIB	Fernmetastasen nur in Lunge "minimal": Weniger als 5 Knoten in jeder Lunge, keiner größer als 2 cm "advanced": Mehr als 5 Knoten in einer Lunge oder Knoten größer als 2 cm

	oder Pleuraerguss
IIIC	Hämatogene Ausbreitung außerhalb der Lunge
IIID	Nach definitiver Therapie erhöht bleibende Tumormarker ohne sonstigen Anhalt für Tumor

Im Stadium IA ist der Tumor auf einen oder beide Hoden und seine Anhänge begrenzt (62). Im Stadium IB und IC wird ein tumoröses Geschehen mit Infiltration des Samenstrangs oder des Skrotums beschrieben (62). Früher wurde auch nach transskrotaler Operation oder Biopsie von einem Stadium IC ausgegangen, sodass die Durchführung einer Biopsie in dem Protokoll MAHO 98 als obsolet deklariert wird (63). Dieser Unschärfe im Protokoll wird durch die getrennte Darstellung der entsprechenden Patienten nachgegangen. Stadium II beschreibt Tumoren mit Befall von infradiaphragmatischen und retroperitonealen Lymphknoten unterschiedlicher Größe (62). Ein Tumor mit Befall mediastinaler oder supraklavikulärer Lymphknoten oder Fernmetastasen in oder außerhalb der Lunge sowie die hämatogene Ausbreitung des Tumors ist dem Stadium III zuzuordnen (62).

1.1.9 Behandlung und Prognose

Die Behandlung der testikulären Keimzelltumoren umfasst je nach Stadium und Histologie unterschiedliche Therapiemodalitäten. Die Prognose der testikulären Keimzelltumoren hat sich in den letzten 40 Jahren enorm verbessert, was wesentlich auf die Einführung einer effektiven Chemotherapie durch Einhorn und Donohue zurückzuführen ist (64). Vor dem geschichtlichen Hintergrund wird deutlich, dass 1977 die prognoseverbessernden Therapien erst bei Männern, und im Verlauf modifiziert bei Kindern zum Einsatz kamen (64,65). Durch erste monoinstitutionelle Erfahrungsberichte (66) wurden Therapieregime miteinander vergleichbar, so dass Schlussfolgerungen für erste pädiatrische Studienprotokolle auf multizentrischer Basis resultierten (67–69). Seitens der GPOH wurde das erste Keimzelltumorprotokoll für maligne Hodentumoren (MAHO 82) eröffnet (65), dem im Folgejahr das Protokoll für nichttestikuläre Keimzelltumoren (MAKEI 83) folgte (70). Im Folgenden sind die Meilensteine der Entwicklung bei Männern und bei Knaben zusammenfassend dargestellt.

1.1.9.1 Behandlung von Hodentumoren vor 1977

Noch bis Mitte der 70er Jahre verstarben über 90 % der Patienten mit einem metastasierten nichtseminomatösen Hodentumor innerhalb weniger Monate an ihrer Erkrankung (71). Das damalige Therapiekonzept umfasste die radikale Tumorresektion (72) und die Radiotherapie (73). Hierunter waren lediglich Patienten mit Seminomen oder mit nichtmetastasierten Hodentumoren heilbar (71).

Trotz Radiotherapie und operativem Vorgehen war die Prognose des metastasierten nicht-seminomatösen Hodenkarzinoms infaust (72). Deshalb wurden verschiedene Chemotherapiepläne eingesetzt, von denen nur vier genannt werden sollen. Eine erste Verbesserung erbrachte die Kombination aus Actinomycin, Chlorambucil und Metothrexat 1960, da bei 20-30% der Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren eine Remission erreicht wurde (72). Diese Therapie zeigte jedoch noch nicht die erhoffte Besserung der Gesamtüberlebensrate, da den Remissionen regelhaft Rezidive folgten. Erst mit der Einführung von Vinblastin und Bleomycin durch Samuel et al. war neben der Erhöhung der Remissionsraten auch ein Langzeitüberleben bei 25 % der Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren zu verzeichnen (74). Cisplatin kam erstmalig 1974 in einer Phase-I-Studie zur Behandlung therapieresistenter Patienten mit metastasiertem Hodentumor erfolgreich zum Einsatz (75). Der entscheidende Durchbruch in der Therapie der malignen testikulären Keimzelltumoren konnte 1977 durch Einhorn und Donohue durch die Kombination von Cisplatin mit Vinblastin und Bleomycin (VBC) bei Patienten mit metastasierten Hodentumoren erzielt werden; sie berichten von einem Ansprechen von 100% und einer kompletten Remissionsrate von 80 % (76). Allerdings kam es noch häufig zu Rezidiven (76).

1.1.9.2 Behandlung von Hodentumoren nach 1977

Bei Patienten mit metastasierten Tumoren und adjuvanter Chemotherapie nach dem Einhorn Schema mit VBC konnte erst die Resektion der Residualtumoren ein ereignisfreies Überleben von 50 % erzielen (77). Aber nach und nach konnte - basierend auf dem Einhorn-Schema - die Therapie für maligne Keimzelltumoren schrittweise weiterverbessert werden. Vinblastin wurde im Verlauf durch Etoposid ersetzt, nachdem für Etoposid eine Einzelaktivität bei therapieresistenten testikulären Keimzelltumoren und in Kombination mit Cisplatin ein synergistischer Effekt nachgewiesen worden waren (78,79). Diese Dreimittelkombination aus Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (BEP) ging mit einer weiteren Steigerung des Langzeitüberlebens einher und setzte sich gegenüber anderen Therapieregimen durch (80).

Mit dieser Therapie werden bei Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren Heilungsraten von 80% erreicht (81) und ist damit vergleichsweise am höchsten unter allen malignen soliden Tumoren im Erwachsenenalter. Dagegen haben Patienten mit einem Tumor, der sich auf die Standarddosis von Cisplatin (100 mg/m² und Kurs) resistent verhält, eine sehr schlechte Prognose (82).

1.1.9.3 Toxizität von Vinblastin, Bleomycin, Cisplatin und Etoposid

Die Einführung der Chemotherapieregime VBC und BEP ging mit akzeptablen Toxizitäten bei Erwachsenen einher (64). Bei Kindern sind eine andere Pharmakokinetik der genannten

Chemotherapeutika und/oder eine erhöhte Vulnerabilität der Gewebe anzunehmen, wie einige Beispiele zeigen (83).

Das bei Erwachsenen bewährte Einhorn-Schema führte bei Kindern zu letalen Bleomycin assoziierten Pneumopathien (83), so dass Bleomycin in der Dosis reduziert und kontinuierlich als Infusion verabreicht wurde (84). Als Späterscheinung ist die pulmonale Toxizität von Bleomycin mit Lungenfibrosen, Pneumonitis und Pneumopathien schon früh erkannt worden (83). Akute Nebenwirkungen von Bleomycin sind Fieber, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen (85).

Nach Gabe von Vinblastin traten als Nebenwirkungen Parästhesien, Kieferschmerzen, Schluckstörungen, Heiserkeit und eine Abschwächung der Eigenreflexe als Ausdruck einer peripheren Neuropathie auf (86). Diese äußerte sich auch in einer gestörten Darmmotilität, die besonders bei Kindern zum paralytischen Ileus führen kann (87,88). Selten wurde auch das Syndrom einer inadäquaten ADH-Produktion beobachtet (89). Deshalb ist in dem TOP MAHO 82 die bei Erwachsenen übliche Dosis von Vinblastin halbiert worden (65).

Cisplatin zeigt eine starke Nephro-, Myelo-, Oto- und Neurotoxizität und besitzt eine ausgeprägte emetogene Potenz (90–92). Im Vergleich zu Carboplatin hat es eine höhere renale und otoakustische Toxizität (90,93). Aufgrund des nephrotoxischen Effektes wurde die Cisplatindosis in den TOP MAHO 82 und MAKEI 83 auf 5 Tage verteilt und erst im Anschluss an die jeweilige Bleomycin-Infusion verabreicht, um die Bleomycin-Elimination nicht einzuschränken (65). Trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen ist eine klinisch apparente Hörminderung bei den Patienten der MAKEI-Studien 83/86/89 in 20 % dokumentiert worden (94). Dies ist ein wichtiges Argument, die kumulative Cisplatindosis zu reduzieren.

Etoposid wirkt myelotoxisch und emetogen und kann zu einer Mukositis führen (95). Bei hohen kumulativen Dosen sind bei Kindern mit Nephroblastom akute myeloische Leukämien und myelodysplastische Syndrome beobachtet worden (96), sodass die kumulative Dosis auf 450 mg/m² pro Kurs beschränkt wurde.

Für alle chemotherapeutisch behandelten Patienten der MAKEI-Studien beträgt das kumulative Risiko für therapieassoziierte Leukämien/myelodysplastische Syndrome 1% nach 10 Jahren und ist neben den kumulativen Zytostatikadosen von einer zusätzlichen Bestrahlung abhängig (97).

1.1.9.4 Risikoscore für testikuläre Keimzelltumoren

Die Therapieregime beinhalteten eine an die Histologie und das Stadium risikoadaptierte Therapie, jedoch blieben dabei bis 1997 entscheidende prognostische Faktoren wie z. B. die Tumormarker unberücksichtigt. Um nicht alle Patienten in gleicher Weise den bedeutsamen Nebenwirkungen der Chemotherapie auszusetzen, wurde eine weitergehende Einteilung der Patienten mit metastasiertem Keimzelltumor in Prognosegruppen vorgenommen (98). Nach der IGCCCG-Klassifikation (98) werden alle Patienten mit einem metastasierten Keimzelltumor entsprechend ihrem Risiko stratifiziert und drei Prognosegruppen zugeteilt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Prognoseklassifikation der IGCCCG (98)

Gute Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 90 %
Nichtseminom Testis/primärer retroperitonealer Tumor und „niedrige Marker“ und keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen	„niedrige Marker“: AFP < 1.000 ng/ml β-HCG < 1.000 ng/ml (<5.000 IU/l) LDH < 1,5 x Normalwert
Seminom jede Primärlokalisierung, jede Markerhöhe und keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen	
Intermediäre Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 80 %
Nichtseminom Testis/primärer retroperitonealer Tumor und „intermediäre Marker“ und keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen	„intermediäre Marker“: AFP 1.000 – 10.000 ng/ml β-HCG 1.000 – 10.000 ng/ml (5.000 – 50.000 IU/l) LDH 1,5 – 10 x Normalwert
Seminom jede Primärlokalisierung, jede Markerhöhe und nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen (Leber, ZNS, Skelett, Intestinum)	
Schlechte Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 50 %
Nichtseminom primärer mediastenale Keimzelltumor oder Testis/retroperitonealer Tumor mit nicht-pulmonalen Metastasen (Leber, ZNS, Skelett, Intestinum) oder „hohem Marker“	„hohe Marker“: AFP > 10.000 ng/ml β-HCG > 10.000 ng/ml (50.000 IU/l) LDH > 10 x Normalwert

* mindestens 1 Laborparameter muss die Bedingung erfüllen

Hierdurch wird eine weitgehende Differenzierung möglich. Beispielsweise haben eine schlechte Prognose Patienten mit extrapulmonalen Organmetastasen, einer ungünstigen Markerkonstellation und einem mediastinalen Primärtumor (98). Dagegen ist eine gute Prognose mit niedrigen Tumormarkern und dem Fehlen von viszeralen Metastasen bei Nichtseminomen assoziiert (98). Reine Seminome haben ohne viszerale Metastasen - unabhängig von der Primärlokalisierung und von der Markerhöhe – generell eine gute Prognose (98).

Speziell für Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren haben Einhorn et al den Risikoscore unter Berücksichtigung früherer Therapiemaßnahmen weiterentwickelt (Tabelle 8)(99). Hierbei werden Punkte für einen Cisplatin-refraktären Tumor, eine ungünstige Prognosegruppe nach IGCCCG-Klassifikation und eine mehrmals durchgeführte Chemotherapie vergeben und addiert (99). Dieser Risikoscore wurde an 184 Männern mit metastasierten testikulären Keimzelltumoren entwickelt, um besser die Indikation für eine Hochdosischemotherapie stellen zu können (99). Mit diesem Risikoscore lässt sich eine Hochrisikogruppe unter allen metastasierten testikulären Keimzelltumoren (Risikoscore: > 3 Punkte) definieren, die mit BEP und konventionell dosierter Salvage-Chemotherapie sowie Resektion residualer Tumorherde nur ein Gesamtüberleben von 36% erreicht (99).

Tabelle 8: Einhorn Score zur Prognoseabschätzung für die Salvagetherapie und Indikationsstellung für eine hochdosierte Chemotherapie (99)

Risikofaktor	Scorewert
Third-line oder mehr durchgeführte Chemotherapien	3
Cisplatin-refraktärer GCT	2
Ungünstige Prognosegruppe nach der IGCCCG-Klassifikation	2
Scorewert 0:	günstige Prognose (Gesamtüberleben 81 %)*
Scorewert 2-3:	intermediäre Prognose (Gesamtüberleben 58 %)*
Scorewert > 3:	schlechte Prognose (Gesamtüberleben 36 %)*

* Werte beziehen sich auf 20 Monate

1.1.9.5 Behandlungsdaten von Knaben mit testikulären Keimzelltumoren

In den 60er Jahren wurde über entscheidende Fortschritte in der operativen Therapie testikulärer Keimzelltumoren bei Jungen berichtet (100). Mit der adjuvanten Gabe von Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid (VAC) konnten die Überlebensraten signifikant erhöht werden (66).

Trotzdem ging die Behandlung von Knaben mit metastasierten testikulären Keimzelltumoren bis 1980 mit einer eingeschränkten Prognose einher. Die Überlebensraten wurden grundlegend von den Parametern Lebensalter, Histologie und Stadium beeinflusst. Lediglich Patienten mit einem Teratom oder einem Dottersacktumor im Stadium I, die jünger als 2 Jahre waren, zeigten nach radikaler Tumororchiektomie ein gutes Gesamtüberleben (73,101).

1.1.9.5.1 Daten des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers

Im VAB-Protokoll des Memorial Sloan Kettering Cancer wurde im Jahre 1972 bei Erwachsenen mit metastasierten Hodentumoren die Kombinationstherapie aus Vinblastin, Bleomycin und Actinomycin verabreicht und lediglich in 22% der Fälle eine komplette Remission erreicht (102). Nach Hinzufügung von Cisplatin kam es zu einer Verdopplung der Remissionsraten auf 50%, aber erst nach einer Intensivierung der Therapie aus hochdosiertem Cisplatin und Cyclophosphamid sowie dem Einsatz von Adriamycin und Chlorambucil in der Konsolidierungstherapie kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Langzeitremissionsrate auf 45 % nach 2 Jahren (102,103). Im Jahr 1976 wurden mit diesem Therapieregime durch Verkürzung der Abstände zwischen den Behandlungen und durch Operation residueller Tumorherde anhaltende komplette Remissionen bei 75 % der Patienten erreicht (102,103).

Im analogen Protokoll des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers für Knaben mit bösartigen Hodentumoren wurde nach inguinale Biopsie eine radikale Tumororchiektomie mit hoher Ligatur des Samenstrangs durchgeführt (100). Patienten mit Embryonalem YST und pulmonalen Metastasen erhielten genau wie Patienten mit Teratokarzinom in allen Tumorstadien eine Vierfachchemotherapie mit Dactinomycin, Adriamycin, Vincristin und Cyclophosphamid; bei Patienten mit Teratokarzinom und paraaortalen Lymphknotenmetastasen folgte der Orchiektomie eine ipsilaterale und paraaortale Lymphknotendisektion; bei histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen schloss sich eine Bestrahlung des Retroperitonealraums an (100). Die Überlebensrate bei Knaben mit Embryonalem YST betrug 75 % und bei denen mit Teratokarzinom lediglich 50 % (100).

1.1.9.5.2 Daten der Bonner Verbundstudie

Im Rahmen der multizentrischen Register- und Verbundstudie für Hodentumoren – Bonn wurden seit September 1976 Daten von Patienten mit testikulären Keimzelltumoren aus 14 Kliniken in Deutschland, der Schweiz und Österreich gesammelt und evaluiert (71). Ziel war es, durch eine zentrale Erfassung der Daten, Aussagen über die Altersverteilung der Erkrankung, über prädisponierende Faktoren und über maskierende Begleiterkrankungen bei

Diagnosestellung zu treffen (71). Um die Effizienz der Diagnose und Therapie zu steigern, wurden die angewandten Therapieregime in ihrer Häufigkeit dokumentiert (71). Da die Studie begann, bevor das Einhorn-Schema in Deutschland angewandt wurde, spiegeln die Studiendaten den geschichtlichen Verlauf und die Entwicklung der antineoplastischen Chemotherapie wieder. Die wirksame den Durchbruch erbringende Substanz Cisplatin kam aus diesem Grund lediglich bei 38 % der registrierten Patienten zum Einsatz (71).

Die Keimzelltumoren von Kindern wurden in der Register- und Verbundstudie zusammen mit den adulten Erkrankungen erfasst (71). Wesentliche Erkenntnisse konnten anhand der gesammelten epidemiologischen Daten gewonnen und Unterschiede in der histologischen Struktur, in der Dignität, der Prognose und den notwendigen Behandlungsverfahren im Vergleich zu Erwachsenen eruiert werden (71). Die Keimzelltumoren bei Knaben < 16 Jahre zeigten eine zweigipflige Altersverteilung mit einem Maximum in den ersten beiden Lebensjahren und in der Pubertät (71). Insgesamt ist mit 90 % der Anteil der lokalisierten Erkrankungen deutlich höher als bei Erwachsenen, speziell lymphogene Metastasen kommen selten vor (71).

In den Registerdaten fiel weiterhin ein Einfluss des Alters auf die Prognose auf (71). Nach Tumororchektomie hatten Knaben < 2 Jahren ein rezidivfreies Überleben von 73 % und ältere Jungen eine Überlebensrate von lediglich 33% (71). Erst durch eine Chemotherapie konnte die Prognose der älteren Kinder verbessert werden, während die Überlebensrate bei Kindern < 2 Jahren durch weitere Maßnahmen nicht wesentlich gesteigert werden konnte (71).

1.1.9.5.3 Protokolle der GPOH

Im Jahre 1980 wurde von der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie ein interdisziplinäres Komitee unter Federführung von Professor Dr. med. Rainer H. Haas mit der Entwicklung eines Studienprotokolls zur Diagnose und Therapie der testikulären Keimzelltumoren beauftragt (65). Erstmals wurden in Deutschland die Keimzelltumoren des Hodens bei Knaben zentral erfasst, so dass Aussagen über Häufigkeit der histologischen Entitäten und charakteristische Merkmale der Keimzelltumoren möglich wurden (104). Eine vollständige Dokumentation und langfristige Verlaufsbeobachtung unter Berücksichtigung des Alters, der Histologie und des Stadiums konnte vorgenommen werden, um prognostische Kriterien zu evaluieren und die Prognose durch eine stratifizierte Therapie zu verbessern (84). Eine an die pharmakologischen Verhältnisse der Kinder angepasste Chemotherapie wurde prospektiv getestet (65). Das bei Hodentumoren des Erwachsenen bewährte Einhorn-Schema wurde entsprechend modifiziert, da schon bei niedrigen

Bleomycindosen letale Pneumopathien bei Kindern beschrieben wurden (83). Auch wurde Vinblastin in der Dosierung reduziert, da die bei Männern tolerable Dosierung bei Kindern zum neuropathischen Ileus führt (87,88).

Aus den Registerdaten der Bonner Verbundstudie konnten wesentliche Schlussfolgerungen gezogen werden, die in die Therapieempfehlungen der Studienkommission aufgenommen wurden. Weil die rezidivfreie Überlebensrate der Kinder unter 2 Jahren nach Orchiektomie bei 73 %, bei Kindern über 2 Jahren jedoch lediglich bei 33% lag, wurden Patienten mit einem lokalisierten Dottersacktumor im MAHO-Protokoll altersabhängig therapiert (65). Das zentrale Anliegen des MAHO-Protokolls 82 war es, bei Dottersacktumoren im Stadium IA zunächst bei Patienten unter zwei Jahren auf die Chemotherapie zu verzichten (65). Bei Kindern über 2 Jahren mit Dottersacktumor im Stadium I war die alleinige Orchiektomie nach Datenlage der Bonner Verbundstudie offensichtlich nicht ausreichend, so dass im ersten Studienprotokoll zusätzlich adjuvant chemotherapiert wurde (65). Da die nicht lokalisierten Erkrankungen (Stadium II-III) im Register der Bonner Verbundstudie eine deutlich schlechtere Prognose als die lokalisierte Erkrankung (Stadium I) zeigten (71), wurde im MAHO 82 Protokoll im Stadium II eine modifizierte, unilaterale Lymphadenektomie und eine adjuvante Chemotherapie und im Stadium III eine Chemotherapie mit explorativer Laparotomie empfohlen (65). Die Chemotherapie im MAHO 82-Protokoll bestand aus zwei Kursen PVB und im MAHO 98-Protokoll ab dem Stadium II C aus der Kombinationstherapie Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (65). Bei Persistieren des Tumors wurde die Salvage-Therapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid verabreicht (65).

Ab 1988 wurde dann im Protokoll der GPOH die *Watch & Wait* Strategie der Patienten mit reinen Dottersacktumoren von < 2 Jahren auf Patienten bis zum 10. Lebensjahr erweitert (63,65). Maßgeblich waren hierfür die Daten der Bonner Verbundstudie, die deutlich machten, dass eine regionale Lymphadenektomie bei Dottersacktumoren im Stadium I in 90 % der Fälle keinen histologischen Lymphknotenbefall sichern konnte (71). Weiterhin wurde nur bei ganz wenigen Knaben die im Protokoll MAHO 82 empfohlene Lymphadenektomie auch tatsächlich durchgeführt (104). Die rezidivfreie Überlebensrate betrug in den MAHO-Studien nach einer mittleren Beobachtungszeit von 60 Monaten 97% (105,106).

1.2 Ziele der vorliegenden Arbeit

Ein Ziel dieser Arbeit ist, das biologische Verhalten testikulärer Keimzelltumoren bei Jungen bis zum Alter von 10 Jahren zu beschreiben, die unter den Bedingungen der Therapiestudie MAHO 98 behandelt worden sind. Nach der deskriptiven Darstellung der Patientendaten mit testikulären Keimzelltumoren werden die Behandlungsergebnisse dargestellt und im Literaturvergleich ein Risikoprofil speziell für diese Altersgruppe erstellt. Hierbei wird untersucht, wie sich folgende acht Faktoren auf die Prognose auswirken: Alter, Vorerkrankung, Stadium, Histologie, Höhe der Tumormarker AFP/HCG, intraoperative Diagnostik, Gefäßinvasion und Resektionsart in Form eines nicht-protokollgemäßen transskrotalen operativen Zugangs. Es wird geprüft, ob eine Therapiereduktion durch Ausweitung der *Watch & Wait* Strategie auf Patienten im klinischen Stadium IA, die nicht protokollgemäß sondern transskrotal operiert wurden, vertretbar ist.

Ergänzend werden die Rezidivpatienten im Rahmen von Einzelfallanalysen dargestellt, um den weiteren Behandlungsverlauf unter Berücksichtigung der zuvor definierten Risikofaktoren zu evaluieren. Es sollen also unter Berücksichtigung der heute allgemein verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten die Risikofaktoren bei den behandelten Patienten erkannt werden, die für prognostische Einschätzungen zu nutzen sind. Hierdurch wird erwartet, zukünftig bei Knaben bis zum Alter von 10 Jahren eine noch zielgerichtetere Therapie und ggf. eine Erweiterung der *Watch & Wait* Strategie empfehlen zu können.

2. Patienten und Methoden

Im Auftrag GPOH sind 1982 das Protokoll für maligne Hodentumoren (MAHO 82) und 1983 das Protokoll für maligne Keimzelltumoren (MAKEI 83) eröffnet und in den Folgejahren fortgeschrieben worden (MAHO 88 und 92, bzw. MAKEI 86, 89 und 96). Im Jahre 2005 wurde das MAHO- Protokoll mit dem MAKEI- Protokoll fusioniert. Dies eröffnete die grundsätzliche Möglichkeit, die Daten der seit 1982 prospektiv erfassten Patienten mit Hodentumoren in das MAKEI-Register zu überführen.

An diesen Protokollen beteiligten sich Kliniken in Deutschland und Österreich in zunehmender Zahl und meldeten zum Diagnosezeitpunkt ihre Patienten an die entsprechenden Studienzentralen in München bzw. Düsseldorf. Mit dem Protokoll MAHO 88 wurde die anfängliche Klassifikation der Hodentumoren nach Pugh und Cameron zugunsten der WHO- Klassifikation aufgegeben, was in den Folgejahren auch flächendeckend umgesetzt wurde.

Aus dem Register der zusammengeführten Keimzelltumorstudien MAHO und MAKEI wurden für die vorliegende Auswertung die Patienten mit testikulären Keimzelltumoren bis zum Alter von 10 Jahren ausgewählt. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich vom 1.1.1991 bis zum 21.12.2008. Für die früher behandelten Hodentumorpatienten ließ sich die Dokumentation der Patienten nicht hinreichend genau rekonstruieren, da z. B. häufig die Tumorblöckchen für eine referenzpathologische Nachbegutachtung entsprechend der WHO-Klassifikation nicht mehr zur Verfügung standen.

Für die histologische Diagnose war die WHO-Klassifikation, für die Therapie die Lugano-Klassifikation maßgebend (33,62). Bei den Teratomen erfolgte ein Grading nach Gonzales-Crussi (44). Da die Therapie in erster Linie von der histologischen Diagnose abhängt, ist die einheitliche histologische Aufarbeitung des Probenmaterials mit immunhistochemischen Untersuchungsverfahren wesentliche Grundbedingung. Für diese histologische Aufarbeitung standen und stehen im Rahmen der Therapieprotokolle Referenzpathologen zur Verfügung, die die Diagnose des örtlichen Pathologen nach einheitlichen Kriterien bestätigen bzw. verifizieren.

Die Angaben zum Krankheitsverlauf, Erkrankungsalter, klinischen Stadium, Histologie, Resektionsverfahren und zu den Therapieoptionen wurden Arztbriefen oder den Dokumentationsbögen entnommen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten mit einer lokalisierten Tumorerkrankung den Patienten mit einer nicht-lokalisierten Tumorerkrankung gegenübergestellt. Im Anschluss daran wurden Tumoren mit nur einer histologischen Entität mit histologischen Mischtumoren verglichen.

Da AFP in den ersten beiden Lebensjahren physiologischer Weise erhöht ist (28,29), wird es nicht für die initiale Diagnostik verwendet, wohl aber für die Beurteilung des späteren Therapieverlaufs. Deshalb wird in den Einzelfalldarstellungen der AFP-Verlauf genau berücksichtigt.

2.1 Einschlusskriterien

Für die retrospektive Untersuchung wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

1. Das Patientenkollektiv umfasst Kinder bis zum vollendeten 10. Lebensjahr.
2. Die Therapie der Patienten richtet sich zeitlich und organisatorisch nach den Behandlungsoptionen der MAHO/ MAKEI-Protokolle.
3. Es liegt ein histologisch gesicherter Keimzelltumor der Hoden vor.
4. Der Zeitpunkt der primären Diagnose liegt innerhalb des Studienzeitraums.
5. Der Hauptwohnsitz der Patienten ist in Deutschland.
6. Eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Behandlung nach dem Protokoll und die Datenübertragung liegt vor.

Da in dem MAHO-Protokoll die transskrotale Biopsie als obsolet bezeichnet worden ist, werden diese Patienten den Beobachtungspatienten zugeordnet und ein Stadium IC unterstellt; nach der Lugano – Stadieneinteilung (107) würde es sich um Protokollpatienten des Stadium IA gehandelt haben, sofern es nicht zu einer Tumorprogression gekommen ist.

2.2 Ausschlusskriterien

Für die Untersuchung wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

1. Die Patienten haben bei der Erstuntersuchung das 10. Lebensjahr überschritten.
2. Der Primärtumor ist nicht im Hoden lokalisiert.
3. Die Patienten sind nicht protokollgemäß behandelt worden.
4. Die primäre Diagnostik erfolgte vor Beginn des Studienzeitraums.
5. Bei dem Primärtumor handelt es sich um einen Sertoli- oder Leydig-Zell Tumor.
6. Der Patient nimmt an einer anderen Studie oder an einer onkologischen Studie für Erwachsene teil.
7. Es liegt keine schriftliche Zustimmung für die Weitergabe, Verarbeitung und Archivierung von Daten bzw. Tumormaterial vor.

8. Die Daten in Bezug auf die primäre Diagnose sind unvollständig, so dass eine Risikoschichtung nicht möglich ist.

2.3 Statistische Auswertung

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde aus dem Register der MAHO- und MAKEI-Studien für die vorliegende Arbeit ein Patientenkollektiv mit testikulären Keimzelltumoren ausgewählt und die klinischen Symptome, Angaben zu Vorerkrankungen, Tumorgröße, Tumorlokalisierung, histologischem Subtyp, Verlauf der Tumormarker, Resektionsverfahren und Informationen über die erfolgte Chemotherapie den Melde- und Therapieverlaufsbögen der MAHO- und MAKEI-Studie sowie den Arztbriefen entnommen. Die gewonnenen Daten werden nach verschiedenen Untersuchungsparametern tabellarisch in Kontingenztafeln zusammengestellt, um auffällige Unterschiede zu erkennen. Diese Unterschiede werden einer statistischen Absicherung unterzogen. Dazu verwendet man den Pearson Chi² Test und den Exakten Fischer Test für kleine Stichproben und Zelhäufigkeiten mit weniger als 5 Fällen. Genutzt wurde das SPSS Programm Version 20.0.

2.4 Stellungnahme der Ethikkommission

Im Rahmen der multizentrischen, prospektiven und interdisziplinären Therapieoptimierungsprotokolle für Keimzelltumoren MAHO und MAKEI der GPOH werden seit 1982 prospektiv Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 15 Jahren erfasst, bei denen ein derartiger Tumor diagnostiziert und behandelt wird. Es können auch ältere Patienten erfasst werden, sofern keine entsprechenden allgemein zugänglichen Therapieoptimierungsstudien für Erwachsene bestehen.

Die MAHO-/MAKEI- Protokolle besitzen positive Stellungnahmen der Ethikkommissionen der Ludwig-Maximilian-Universität München und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Nach Aufklärung über die aktuellen Behandlungsoptionen mit den konventionellen Behandlungsmethoden und der Aufteilung der Studienarme ist eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nötig.

2.5 Chemotherapiekombinationen

PVB ist in den ersten MAHO- und MAKEI-Protokollen als Standardchemotherapie mit Vinblastin 3 mg /m² an Tag 1 und 2, Bleomycin 15 mg/m² an Tag1-3 und Cisplatin 20 mg/m² an Tag 4-8 verwendet worden (63,108). Als Salvage - Therapie ist PEI mit folgenden Dosen eingesetzt worden: Cisplatin 20 mg/m² an Tag 1-5, Ifosfamid 1500 mg/m² an Tag 1-5 und

Etoposid 80 mg/m² an Tag 1-3 (63,108). Desweiteren wurde in dem Regime BEP Vinblastin durch Etoposid in der angegebenen Dosierung ersetzt (63,108). Diese Therapiekurse wurden im Abstand von drei Wochen wiederholt (MAHO 82, MAKEI 83) (63,108).

In dem Protokoll MAKEI 89 sind die Zytostatika Vinblastin und Etoposid gegeneinander ausgetauscht worden und die Zahl der Therapiekurse risikoadaptiert um ein Viertel vermindert worden, um die akute Toxizität für die Patienten zu verringern (109). Mit MAKEI 96 wurde dann ganz auf Bleomycin verzichtet und ausschließlich PEI-Blöcke verabreicht; gleichzeitig erfolgte eine nochmalige Reduktion der Therapieblöcke um ein Viertel (110). Diese Änderung wirkte sich auf die Patienten mit Hodentumoren erst 2005 aus, nachdem die Studienleitungen von MAHO und MAKEI zusammengelegt waren. Bei allen Therapieänderungen sind die Dosierungen pro Tag für die verschiedenen Zytostatika beibehalten worden (84).

3. Ergebnisse

Von Januar 1991 bis Dezember 2008 sind 128 Jungen mit testikulären Keimzelltumoren bis zum Alter von 10 Jahren gemeldet worden. Von diesen sind 98 protokollgemäß behandelt; 30 Patienten erfüllten die Kriterien des Studienprotokolls nicht und werden als Beobachtungspatienten geführt (vgl. Abschnitt 3.3).

Die histologischen Diagnosen sind durch die Referenzpathologie der MAKEI-Studie in Kiel gesichert. Die Beobachtungsdauer betrug im Median 25 Monate für die Protokollpatienten und 77 Monate für die Beobachtungspatienten.

3.1 Charakteristika der Gesamtgruppe und der Protokollpatienten

Für epidemiologische Fragen werden die Daten der Gesamtgruppe verwendet. Zusätzlich werden die Daten der Protokollpatienten gegenübergestellt, um erkennbar zu machen, worin die Unterschiede zur Gesamtgruppe bestehen.

3.1.1 Alter

Die Altersverteilung aller registrierten Patienten zeigt deutlich, dass bevorzugt Jungen im 1. und 2. Lebensjahr betroffen sind (Abb. 2).

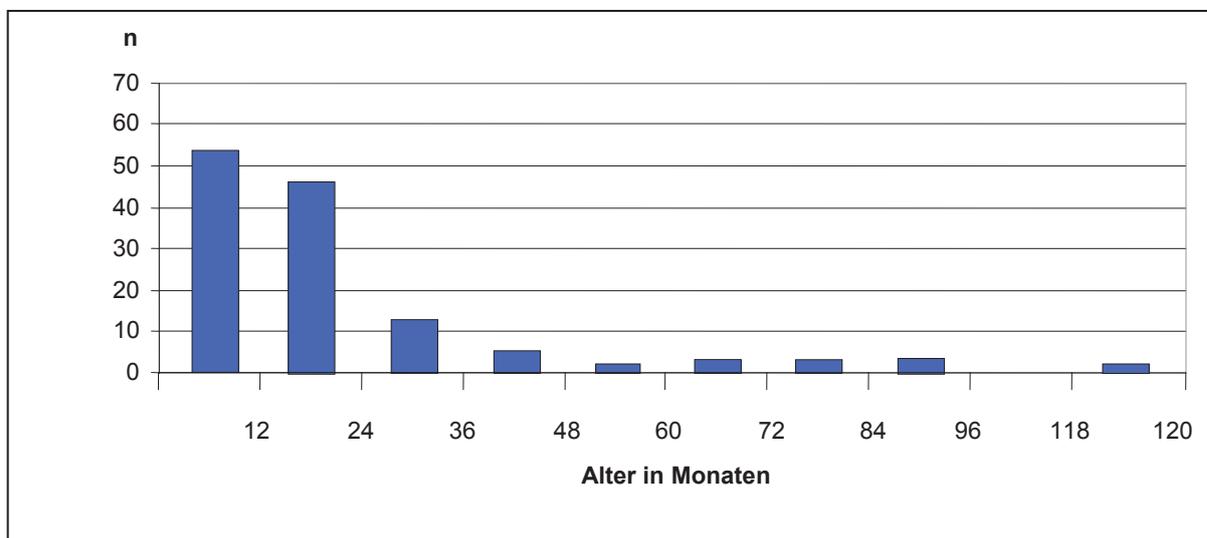


Abb. 2: Altersverteilung der Hodentumoren bei 128 Patienten
n=Anzahl

Zwischen dem 4. und dem 10. Lebensjahr sind trotz der langen Registrierungsdauer pro Jahrgang nur vereinzelt Patienten mit testikulären Keimzelltumoren gemeldet worden (n= 9).

Da nach dem 10. Lebensjahr die Zahl der Meldungen kontinuierlich zunimmt, entspricht dies der zweigipfligen Tumormanifestation in Abhängigkeit vom Alter.

3.1.2 Histologie und Alter

Bei der Gesamtgruppe der 128 Jungen sind 5 verschiedene Subentitäten in den Befunden der Pathologen beschrieben worden (Tabelle 9). Die größere Zahl der histologischen Einzeldiagnosen ergibt sich aus der Tatsache, dass bei 16 Patienten im Tumor mehrere Keimzelltumorentitäten nachgewiesen worden sind. Ganz überwiegend sind Dottersacktumoren und Teratome als histologische Diagnosen genannt. Weil den immaturren Teratomen lediglich 10mal Grad 1, 6mal Grad 2 und 2mal Grad 3 nach Gonzales-Crussi zugeordnet wurde, sind diese zu einer Gruppe zusammengefasst, die zu 14,1 % der Diagnosen beiträgt. Nur 6mal sind Embryonales Karzinom und 1mal Chorionkarzinom beschrieben, jeweils nur in Kombination mit Dottersacktumor und Teratom. Diese 6 gemischten Keimzelltumoren haben mindestens 2 maligne Tumorkomponenten und werden unter dem Begriff gemischter maligner Keimzelltumor (MGCT) geführt. Die Kombination der Subentitäten Dottersacktumor und Teratom (n=6) wird zu den Dottersacktumoren gerechnet.

Tabelle 9: Histologische Entitäten bei Jungen (< 10 Jahre) mit testikulären Keimzelltumoren

Histologische Entität	N	(%)
Dottersacktumor (YST)	86	58,9
Matures Teratom (T Grad 0)	32	21,9
Immaures Teratom (T Grad 1-3)	21	14,4
Embryonales Karzinom (EC)	6	4,1
Chorionkarzinom (CC)	1	0,7

Für Therapieentscheidungen sind bei Kindern die vier Diagnosen bzw. Diagnosegruppen Teratom matur, Teratom immatur, Dottersacktumor und MGCT relevant. Die Patienten sind entsprechend geordnet und die Häufigkeiten für die Gesamtgruppe und speziell für die Protokollpatienten in Tabelle 10 angegeben. Bezüglich des Merkmals Histologie bestehen keine auffälligen Unterschiede zwischen der Gesamtgruppe und der Gruppe der Protokollpatienten.

Tabelle 10: Histologie bei Jungen (< 10 Jahre) mit testikulären Keimzelltumoren

Histologie	Gesamtgruppe	Protokollpatienten
YST	76 (59,3 %)	55 (56,1 %)
TD imm Grad 1-3	18 (14,1 %)	15 (15,3 %)
TD matur	28 (21,9 %)	23 (23,5 %)
MGCT	6 (4,7 %)	5 (5,1%)

Unter Berücksichtigung des Alters zeigt sich, dass bei den 11 Jungen, die nach Vollendung des 3. Lebensjahrs registriert worden sind, reife Teratome mit 6 Fällen die dominierende Diagnose darstellen (Abb. 3).

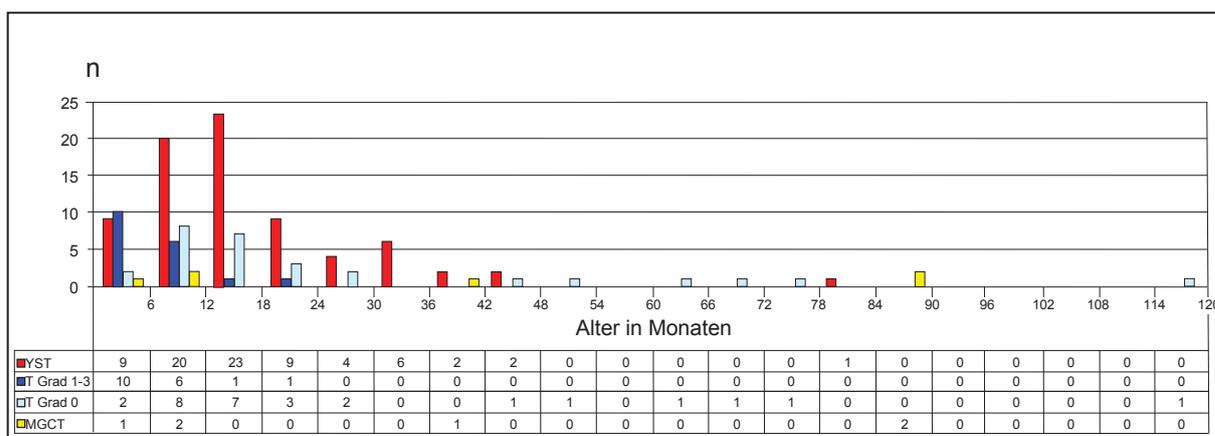


Abb. 3: Histologische Diagnosen unter Berücksichtigung des Alters bei der Gesamtgruppe der 128 Patienten YST=Dottersacktumor, T=Teratom, MGCT=Malignant germ cell tumor, n=Anzahl

Die immaturren Teratome sind vorzugsweise im 1. Lebensjahr diagnostiziert worden, aber nicht mehr nach dem 3. Lebensjahr. Während immaturre Teratome zwischen dem 1. Lebensjahr und 1;9 Jahren gemeldet wurden, traten mature Teratome zwischen 3 Monaten und 9;6 Jahren auf. Bei Testung mittels Exaktem Fischer Test ergibt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zwischen Patienten mit immaturren und Patienten mit matura Teratomen. Das Häufigkeitsmaximum der reinen Dottersacktumoren tritt zeitlich ca. 6 Monate später auf, als das der Teratome. Die 6 Patienten mit einem MGCT waren bei Diagnosestellung 0;7, 0;10, 1;2, 3;1, 7;3, 7;4 Jahre alt. Bei dieser Patientengruppe setzt sich die Diagnose aus mehreren malignen Subentitäten in unterschiedlicher Kombination (YST+EC oder CC mit oder ohne T) zusammen.

3.1.3 Stadium und Alter

Nach den klinischen Angaben sind die Patienten den Ausbreitungsstadien nach der Lugano-Klassifikation zugeordnet (Tabelle 11). Von den 128 registrierten Patienten gehören 120 dem Stadium I an, während sich auf die Stadien II und III insgesamt nur 8 Patienten verteilen. Deshalb wird in den Stadien II und III auf eine weitere Unterteilung verzichtet.

Nach therapeutischen Gesichtspunkten sind die Patienten mit lokalisierter Erkrankung (Lugano-Stadium I A) von den anderen Patienten zu trennen, da diese bis auf wenige Ausnahmen nur eine Semikastration erhalten. Das Alter dieser Patienten reicht vom 1. Lebensjahr bis zu 9,6 Jahren bei einem Median von 12 Monaten. Bei den Patienten mit einer nicht auf den Hoden lokalisierten Erkrankung (Stadien I B- III) ist bei einem vergleichbaren Altersspektrum (1. Lebensjahr bis 9;8 Jahre) der Altersgipfel mit 15 Monaten leicht nach rechts verschoben.

Tabelle 11: Lugano-Stadium der Gesamtgruppe und der Protokollpatienten

Stadium	Alle Patienten	Protokollpatienten
I A	99 (77,3 %)	91 (92,9 %)
I B	2 (1,6 %)	1 (1,0 %)
I C	19 (14,8 %)	1 (1,0 %)
II	5 (3,9 %)	2 (2,0 %)
III	3 (2,4 %)	3 (3,1 %)

Erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Stadien ergeben sich zwischen der Gesamtgruppe und der Gruppe der Protokollpatienten. Dies betrifft besonders die Stadien I A und I C wegen ihrer zahlenmäßigen Dominanz. Die Testung mittels Chi²-Test ergibt einen Chi²-Wert von 72,267 und zeigt, dass zwischen der Gesamtgruppe und der Gruppe der Protokollpatienten bezüglich des Merkmals Stadium der Unterschied signifikant ist ($p < 0,001$). Eine nicht-lokalisierte Erkrankung (Stadium IB-III C) wurde bei 7 Protokollpatienten und bei 22 Beobachtungspatienten registriert.

3.1.4 Histologie und Stadium

Die Zuordnung der Histologie zu den verschiedenen Ausbreitungsstadien ergibt keine zusätzlichen Informationen. Es bestätigt sich, dass die meisten Patienten im Stadium I A gemeldet worden sind ($n=99$). In diesem Stadium sind 46 Teratome und 48 Dottersacktumoren aufgetreten.

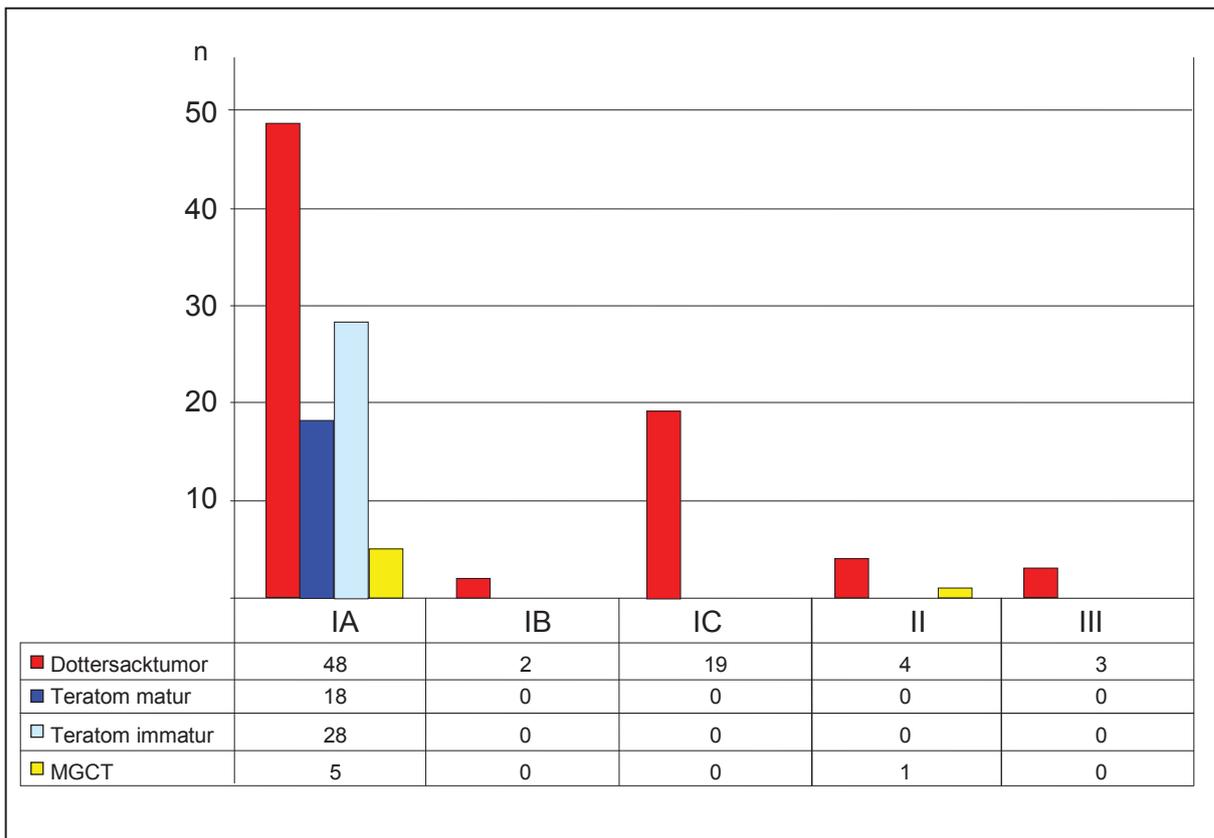


Abb. 4: Histologische Diagnosen unter Berücksichtigung der Lugano-Stadien bei der Gesamtgruppe der 128 Patienten Die Lugano-Stadien (IA, IB, IC, II, III) sind in Spalten, die Histologien (Dottersacktumor, Teratom, matur, immatur, MGCT) in Zeilen dargestellt. MGCT=Malignant germ cell tumor, n=Anzahl

Ob bei insgesamt 19 Jungen im Stadium I C das Tumorstadium durch eine lokale Tumorf infiltration bedingt ist oder auf das operative Vorgehen (transskrotale Operation) zurückgeführt werden muss, kann aufgrund der in diesem Punkt unscharfen Lugano-Klassifikation (Tabelle 6, s. S. 11) nicht unterschieden werden. Diesem Aspekt wird bei der Darstellung der Beobachtungspatienten besondere Beachtung eingeräumt.

Die protokollgemäß behandelten Patienten mit einem lokalisierten Hodentumor (Stadium IA) werden wegen der *Watch & Wait* Strategie in einem eigenen Absatz dargestellt (s. Abschnitt 3.2.1). Dagegen werden wegen der niedrigen Zahl für die Patienten mit nicht-lokalisiertem Hodentumor (Stadium IB-III C) die Behandlungsergebnisse zusammengefasst (s. Abschnitt 3.2.2).

3.1.5 Skrotale Vorerkrankungen

Von den 128 Patienten wiesen nur 2 eine skrotale Vorerkrankung auf; aber bei beiden Knaben hat eine Tumorprogression bestanden. Dagegen haben von den 126 Patienten ohne inguinale Vorerkrankung nur 4 (3,17%) eine Tumorprogression durchgemacht. Somit scheint eine skrotale Vorerkrankung einen hohen prädiktiven Wert für eine Tumorprogression zu

haben, ist aber insgesamt bei diesem Kollektiv von Knaben <10 Jahren - bei einem mittleren Alter von 12 Monaten (Spannweite von 1. Lebenstag bis 9;6 Jahre) - ein seltenes Ereignis (Tabelle 12).

Tabelle 12: Skrotale Vorerkrankung und Tumorprogression

Skrotale Vorerkrankung	Keine Tumorprogression	Tumorprogression	Summe
Keine skrotale Vorerkrankung	122	4	126
Skrotale Vorerkrankung	0	2	2
Summe	122	6	128

Bei Testung mit dem Exakten Fischer Test ergibt sich bei einem Chi²- Wert von 41,312 ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne skrotale Vorerkrankung (p=0,002) hinsichtlich einer Tumorprogression.

3.1.6 Höhe des Tumormarkers AFP

Bei den hier ausgewerteten 128 Knaben < 10 Jahre fehlt von 8 Jungen zum Diagnosezeitpunkt der AFP-Messwert; bei 70 von 76 Patienten mit YST wurde der AFP-Wert dokumentiert. Bei den 40 Patienten, die eine signifikante Erhöhung über den altersentsprechenden Normbereich hinaus aufweisen, besteht eine große Variabilität (Abb. 5); es wurden sowohl hohe wie auch niedrige Werte gemessen. Die Werte der Patienten mit Tumorprogression sind rot unterlegt. Insgesamt 35 der in Abb. 5 enthaltenen 40 Patienten befinden sich in anhaltender Erstremission. Bei den 5 Patienten mit Tumorprogression zeigte sich jeweils nach der Tumororchiektomie ein deutlicher Rückgang des AFP-Wertes. Im hier untersuchten Patientenkollektiv des MAHO/MAKEI - Registers konnte andererseits in der Rezidivsituation in allen Fällen ein Anstieg des AFP bzw. eine Stagnation der Abnahme dokumentiert und die Bedeutung des AFP in der Tumornachsorge bestätigt werden.

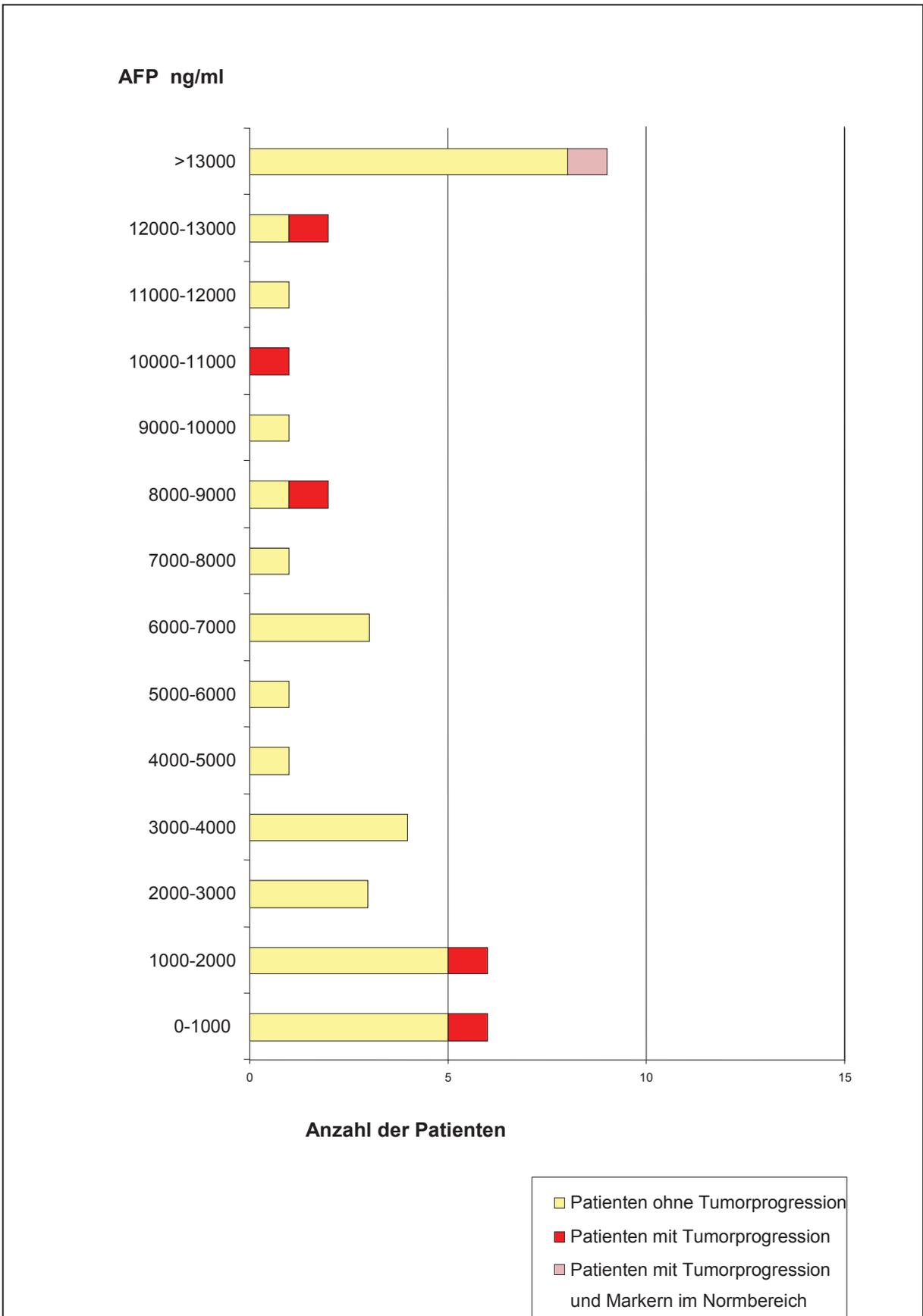


Abb. 5: Anzahl der Patienten mit und ohne Rezidiv und relevant erhöhtem AFP zum Diagnosezeitpunkt AFP=Alpha-1-Fetoprotein im Serum

3.1.7 Gefäßinvasion durch den Tumor

Bei der retrospektiven Auswertung der histologischen Gutachten wird in 31 der 128 Patienten zu dem Vorhandensein oder Fehlen einer Gefäßinvasion dezidiert Stellung genommen. Eine Gefäßinvasion wird 4mal beschrieben und 27mal verneint.

Die 6 Patienten mit Tumorprogression lassen sich folgendermaßen zuordnen: Von den 27 Patienten ohne dokumentierte Gefäßinvasion haben 4 eine Tumorprogression erlitten, während dies bei 2 der 4 Patienten mit Gefäßinvasion der Fall war. Dagegen ist 2mal eine Gefäßinvasion beschrieben worden, ohne dass es zu einem Ereignis gekommen wäre. Bei 2 von 6 Patienten mit Ereignis ist eine Gefäßinvasion durch den Pathologen beschrieben worden. Das Tumorstadium der 4 Patienten mit Gefäßinvasion entspricht in 2 Fällen Stadium IA und je einmal die Stadien II B und III B (Kasuistiken #377 und #415).

3.2 Behandlungsergebnisse der Protokollpatienten

Von den 98 protokollgemäß behandelten Patienten gehören 91 dem Stadium IA und nur 7 den Stadien IB – III an.

3.2.1 Patienten mit Tumorstadium IA

Im Vergleich zu der Gesamtgruppe zeigt die prozentuale Verteilung der histologischen Diagnosen der 91 lokalisierten Tumoren keine auffälligen Unterschiede: 52mal YST (50,5%), 29mal matures Teratom (28,2%), 18mal immatures Teratom (17,5%), 4mal EC. Da 10 dieser Tumoren gemischte Tumoren sind, ist die Zahl der histologischen Entitäten größer als die Zahl der Patienten. Werden die Diagnosegruppen zur Therapieentscheidung betrachtet, liegt in 48 Fällen ein reiner YST, in 23 Fällen ein matures Teratom, in 15 Fällen ein immatures Teratom und in 5 Fällen ein gemischter maligner Keimzelltumor mit mindestens zwei malignen Komponenten vor.

In dem Kollektiv der 91 Protokollpatienten mit Stadium I A ist die Resektion in 70 Fällen als R0-Resektion, in 8 Fällen als R1-Resektion und in 1 Fall als R2-Resektion erfolgt. In 12 Fällen ist der Resektionsstatus nicht bekannt. Bei 4 Protokollpatienten wurde eine Chemotherapie mit VBC verabreicht. Der Grund für die Chemotherapie war in allen Fällen der histologische Nachweis eines gemischten Tumors mit der Tumorkomponente eines EC.

Nur bei 2 der 91 Protokollpatienten mit Stadium I A ist eine Tumorprogression aufgetreten. Diese beiden Patienten befinden sich nach zusätzlicher Behandlung seit 10 bzw. 5 Jahren, in

anhaltender Zweitremission; die Krankheitsverläufe werden im Abschnitt Kasuistiken (#254, #377) wiedergegeben.

3.2.2 Patienten mit Tumorstadium IB - III

Bei den 7 Protokollpatienten mit einem nichtlokalisierten Tumor sind die folgenden histologischen Subentitäten beschrieben worden: 7mal YST, 1mal Teratom immatur, 1mal EC und 1mal CC. Für die Therapieplanung handelte es sich somit um 5 Patienten mit einem reinen YST und 2 Patienten mit einem gemischten Keimzelltumor. Der Tumor eines der Patienten mit gemischtem Keimzelltumor (#290) enthielt YST und immatures Teratom Grad 3. In dem zweiten Fall (#406) waren histologisch die Subentitäten YST, EC und CC beschrieben.

Der Resektionsstatus der Protokollpatientengruppe ist nach radiologischem, chirurgischem und pathologischem Befund in 5 Fällen als mikroskopisch komplett und in einem Fall als makroskopisch komplett eingestuft worden. In einem Fall ist der Resektionsstatus nicht bekannt. Als adjuvante Therapie haben 4 Patienten VBC und 3 PEB erhalten. Bei den 7 Patienten mit nicht-lokalisierter Erkrankung ist 1mal trotz R0-Resektion und adjuvanter Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten; dieser Patient (Krankheitsverlauf siehe Abschnitt Kasuistiken # 415) befindet sich seit 6;7 Jahren in Zweitremission.

3.3 Charakterisierung der Beobachtungspatienten und Behandlungsergebnisse

Unter den 128 registrierten Patienten finden sich bei 30 Patienten Gründe, die für den Status eines Beobachtungspatienten qualifizieren (Tabelle 13). Da bei einigen Patienten mehrere Gründe dokumentiert sind, ist ihre Summe größer als die Zahl der Beobachtungspatienten. Die Zuordnung der Beobachtungspatienten mit ihrer Registernummer zu den verschiedenen Protokollverstößen macht die Mehrfachnennungen nachvollziehbar und soll deren prognostische Einordnung erleichtern

Tabelle 13: Gründe für die Einordnung als Beobachtungspatient (n =30)

	Anzahl	Register – Nummer (#)	Ereignis
Im Rezidiv gemeldet	1	372	nein
Nachbeobachtung <12 Monate	2	413, 3392	nein
Operativer Zugang unklar	1	252	nein
Inkomplettes Staging	1	252	nein
Skrotaler Zugang – nachfolgend	18	317, 322, 324, 328, 334, 339, 347, 352,	

keine Hemiskrotektomie		352, 366, 369, 372, 385, 398, 404, 410, 462, 473, 3543	369 372
Intervall zwischen Biopsie und Ablatio testis > 2 Tage	8	297, 322, 328, 347, 404, 413, 464, 468	nein
Tumor (Teratom) nur enukleiert	6	276, 339, 369, 480, 3543, 3585	369
Chemotherapie nicht indiziert, aber verabreicht	2	397, 421	nein
Keine Chemotherapie verabreicht trotz Indikation	12	276, 296, 297, 317, 322, 328, 352, 369, 385, 404, 464, 3392	352 369

Nur vereinzelt handelt es sich bei den Ausschlusskriterien um die im Abschnitt 2.2 definierten Gründe, ganz überwiegend sind es Therapieabweichungen vom Studienprotokoll; in der überwiegenden Mehrzahl betreffen sie das operative Vorgehen.

Hier kommt der weitgefassten Definition des Lugano-Stadiums I C eine Bedeutung zu, da sowohl die manifeste lokale Tumordinfiltration wie auch der skrotale Operationsweg – ohne manifeste Tumordinfiltration – zu der Einstufung führen. Im TOP MAHO 98 ist der transskrotale Zugang als obsolet deklariert; da das Protokoll nachfolgend keine Therapieempfehlung enthält, ergibt sich automatisch die Qualifikation zum Beobachtungspatienten. Die Tumorbiopsie ist nur als intraoperative Schnellschnittdiagnostik vorgesehen und setzt den hochinguinalen Zugang voraus. Nicht vorgesehen sind also die transskrotale Biopsie und die nachfolgende Tumororchiektomie in zwei zeitlich getrennten Eingriffen.

Die Gründe für die große Zahl an Abweichungen zum operativen Vorgehen sind in einem Teil der Dokumentationsbögen der Patienten mitgeteilt und in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Gründe für den transskrotalen Zugang (n = 18)

Grund	Anzahl	Laufende Nummer	Ereignis
nicht angegeben	6	317, 324, 347, 352, 366, 372	2mal (352, 372)
V. a. Hodentorsion	6	322, 339, 369, 385, 398, 404	1mal (369)
V. a. Orchitis	1	328	nein
V. a. Hydrocele/Zyste	3	334, 410, 3543	nein
V. a. Leistenhoden	1	473	nein
Hodentrauma	1	462	nein

Es sind 18 Patienten wegen einer anderen klinischen Verdachtsdiagnose transskrotal operiert worden. Der überraschende intraoperative Befund eines Tumors veranlasste dann zur Durchführung einer herkömmlichen Biopsie. Die Lokalthherapie erfolgte dann in einem Zweiteingriff, der meist wie im Protokoll vorgesehen als Tumororchiektomie hochinguinal durchgeführt wurde.

Insofern besteht bei manchen der Patienten ein innerer Zusammenhang zwischen mehreren Gründen, von denen jeder einzeln zur Einordnung als Beobachtungspatient geführt hätte.

3.3.1 Beobachtungspatienten mit Tumorstadium IA

Von den insgesamt 30 Beobachtungspatienten hatten 8 das Stadium I A. Histologisch sind 5mal YST, 2mal matures Teratom, 2mal immatures Teratom und 1mal EC diagnostiziert worden. Ein Patient zeigte das Stadium IB. Ein Stadium I C hatten 18 Patienten und 3 ein Stadium II oder III.

Die Operation war bei den Beobachtungspatienten IA in einem Fall mikroskopisch komplett (R0), in 4 Fällen makroskopisch komplett (R1) und in 2 Fällen makroskopisch inkomplett (R2) dokumentiert worden. In einem Fall ist der Resektionsstatus nicht bekannt.

Eine adjuvante Chemotherapie mit VBC haben 2 Beobachtungspatienten mit Stadium I A erhalten.

3.3.2 Beobachtungspatienten mit Tumorstadium IB - III

Die Histologie bei 22 Beobachtungspatienten mit einer nichtlokalisierten Tumorerkrankung ergab folgende Einzeldiagnosen: 22 YST und 1 matures Teratom. Ein Tumor mit mehreren Komponenten ist 1mal beschrieben. 18 Patienten wurden nur wegen des operativen Vorgehens dem Stadium IC zugeordnet. Die Operation ist als 12mal mikroskopisch (R0) komplett, 1mal mikroskopisch inkomplett (R1) und 1mal makroskopisch (R2) inkomplett dokumentiert. In 8 Fällen ist der Resektionsstatus nicht bekannt.

Als adjuvante Chemotherapie ist bei 5 Patienten VBC und bei einem weiteren Patienten PEI verabreicht worden.

3.3.3 Behandlungsergebnisse bei den Beobachtungspatienten

Aufgrund der vielen Unterscheidungsmerkmale und der kleinen Fallzahl wird auf die detaillierte Wiedergabe der Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit von den Protokollab-

weichungen verzichtet. Wie aus Tabelle 13 ersichtlich, sind nur 3 Ereignisse aufgetreten; diese Patienten sind in anhaltender Zweitremission. Die Krankheitsverläufe der Patienten sind in dem Abschnitt Kasuistiken wiedergegeben.

3.4 Prognose der Protokollpatienten mit reinen oder gemischten Keimzelltumoren

Die testikulären Keimzelltumoren werden mit der 2004 revidierten WHO-Klassifikation (48,51) mittels molekularbiologischer Unterschiede drei Gruppen zugeordnet, die mit der histologischen Komposition der Tumoren und dem Alter der Patienten korreliert (48). Bei Jungen < 5 Jahren sind die Tumoren durch den Verlust von chromosomalem Material bei 6q und den Zugewinn bei 1q, 20q und 22 molekularbiologisch charakterisiert (48,49). Histologisch bestehen die Tumoren aus Teratom und/oder YST (1,48). Jugendliche und Adoleszenten mit invasiven Keimzelltumoren weisen in >90 % einen Zugewinn an Chromosom 12p in den Tumoren auf (49), die histologisch aus Seminomen oder gemischten malignen Keimzelltumoren bestehen, reine Teratome oder reine nichtseminomatöse maligne Tumoren sind dagegen selten (1). Deshalb werden die Tumoren der Kinder < 10 Jahren, die nach dem TOP MAHO 98 behandelt worden sind, nach diesen histologischen Kriterien analysiert.

3.4.1 Protokollpatienten mit der Histologie Teratom und Dottersacktumor

Von den 128 gemeldeten Jungen entsprechen 98 den Kriterien des Protokolls; von diesen wurde bei 93 Patienten nur die Subentitäten Teratom und YST diagnostiziert. Von diesen haben 84 Patienten reine Tumoren, entweder Teratom oder YST, 4 ein gemischtes Teratom und 5 einen gemischten Tumor, Teratom und YST.

Reine Teratome sind bei 38 (38%) Protokollpatienten diagnostiziert worden, entsprechend dem Grading nach Gonzales-Crussi: 27mal Grad 0 (matur), 5mal Grad 1, 5mal Grad 2 und 1mal Grad 3. Es besteht eine leichte Seitendifferenz: 14mal links- und 20mal rechtsseitige Lokalisation. Die Patienten mit murenen Teratomen waren zum Diagnosezeitpunkt im Median 13 Monate bei einer Schwankungsbreite von 3 Monaten bis 9;6 Jahren alt. Dagegen waren die Jungen mit immatorem Teratom mit einem Median von 5,5 Monaten und einer Schwankungsbreite von 1 Tag bis 1;9 auffallend Jahre jünger. Der Median in der Gruppe mit murenen und immatremen Teratomen insgesamt betrug 9,5 Monate. Alle 38 Protokollpatienten mit Teratom hatten das Stadium IA (Abb. 4) und befinden sich nach inguinaler Tumororchiektomie in anhaltender Remission.

Ein reiner YST ist bei 50 Patienten registriert (50%); das Alter bei Erstdiagnose schwankte bei einem Median von 13 Monaten zwischen 55 Tagen und 6;8 Jahren. Eine Seitendominanz ist nicht erkennbar (27mal linksseitig, 23mal rechtsseitig). Die berichteten Lugano-Stadien sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Protokollpatienten mit reinem YST (n = 50): Ereignisse in Abhängigkeit vom Lugano-Stadium

Lugano-Stadium	Anzahl	%	Ereignis
I A	45	90	2mal (254,377)
I B	1	2	0
I C	1	2	0
II	0	0	0
III	3	6	1mal (415)

In der Gruppe der Protokollpatienten mit reinem YST traten 2 Tumorprogressionen 9 bzw. 12 Monate nach Tumororchiektomie und ein Rezidiv 5 Monate nach kombinierter Behandlung (Tumororchiektomie + 3 Kurse BEP) auf.

Bei 5 Jungen sind Teratom und YST gemeinsam in dem Hodentumor beschrieben worden. Nach der revidierten WHO-Klassifikation von 2004 (48,51) bestehen die testikulären Keimzelltumoren bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen dagegen meist aus Seminomen oder gemischten malignen Keimzelltumoren, die mehr als 1 maligne Subentität enthalten. Deshalb werden die bei Jungen < 10 Jahren beobachteten Tumoren mit 1 oder >1 malignen Subentität gemeinsam dargestellt.

3.4.2 Patienten mit gemischten malignen Keimzelltumoren

Den histologisch reinen Tumoren werden die Tumoren aus mehr als einer Subentität als sogenannte gemischte Tumoren gegenübergestellt. Insgesamt gibt es in dem Keimzelltumorregister 10 Protokollpatienten und 2 Beobachtungspatienten (#468, #296) mit gemischten malignen Tumoren.

Enthält ein Tumor mehrere maligne Komponenten, erfolgt die Zuordnung nach der histologischen Entität mit der höchsten Malignität. Dabei wurde die Malignität in abnehmender Reihung wie folgt gewertet: CC > EC > YST > Germinom. In 6 Fällen war der YST, in 5 Fällen das EC und einmal das ChC die Subentität mit der höchsten Malignität. Ein Seminom (Germinom) ist bei den Knaben < 10 Jahren nicht beobachtet worden. Bei 8 von

12 gemischten Tumoren sind YST und mindestens eine Teratom Komponente nachgewiesen worden.

Die 12 Patienten mit gemischten Tumoren waren zum Diagnosezeitpunkt im Median 12 Monate bei einer Schwankungsbreite von 1 Monat und 7 Jahre alt (Abb. 6). Die Tumorstadien bei gemischten Tumoren waren zum Diagnosezeitpunkt in 9 Fällen das Tumorstadium IA nach Lugano und jeweils 1mal die Stadien IIA, IIB und IIC. Ein Stadium III ist in diesem Patientenkollektiv nicht vorgefunden worden.

Zusätzlich sind in Abb. 6 die Patienten kenntlich gemacht, bei denen zusätzlich zu YST und Teratom noch eine andere Subentität wie CC oder EC in dem Tumor beschrieben worden ist.

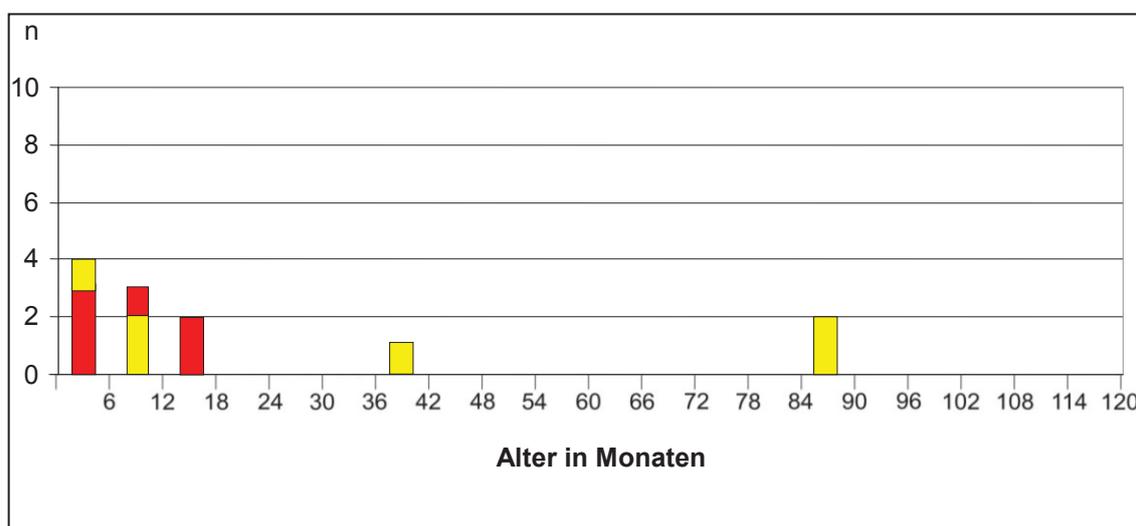


Abb. 6: Altersverteilung der Protokoll- und Beobachtungspatienten mit gemischten Tumoren unter Berücksichtigung der Histologie: rot - YST und Teratom, gelb- zusätzlich noch andere maligne Subentitäten (EC, CC), n=Anzahl

Nachfolgend sind die Patienten mit gemischten Keimzelltumoren in anhaltender Erstremission (Tabelle 16) und die Patienten mit Rezidiv oder Tumorprogression (Tabelle 17) unter Berücksichtigung des Alters zum Diagnosezeitpunkt und der Tumorphistologie aufgelistet. Diese Unterteilung erfolgt unter der Annahme, dass Patienten mit gemischten Keimzelltumoren möglicherweise eine ungünstigere Prognose haben als die mit nur einer malignen Subentität. Durch den Vergleich mit den Patienten, die ein Rezidiv oder eine Tumorprogression durchgemacht haben, sollen wichtige Unterschiede unter Berücksichtigung des Stadiums und der Therapie sichtbar gemacht werden.

Patienten mit einem gemischten Keimzelltumor, der aus reifem und unreifem Teratom besteht (Fälle #355, #350, #3516, #3519), haben nach Tumororchiektomie kein erhöhtes Progressions- oder Rezidivrisiko. Auch die Patienten mit nur einer malignen Tumorkomponente (YST) und Teratom sind bei einem Stadium IA nach Tumororchiektomie in anhaltender Remission. Eine adjuvante Chemotherapie nach Tumororchiektomie haben die Patienten mit höherem Tumorstadium und/oder Nachweis von zwei malignen Keimzelltumorkomponenten erhalten, ohne dass es zu einer Tumorprogression oder einem Rezidiv gekommen ist.

Tabelle 16: Listung der Protokoll- und Beobachtungspatienten mit gemischten Keimzelltumoren in anhaltender Erstremission unter Berücksichtigung des Alters bei Diagnose und der Histologie

Fall	Alter Monate	Tumorkomponenten			Stadium	Resektion	Therapie
1 #355	5	T Grad 1	T Grad 0		I A	R0	Orchiektomie
2 #350	3	T Grad 3	T Grad 0		I A	R0	Orchiektomie
3 #3516	5	T Grad 1	T Grad 0		I A	R0	Orchiektomie
4 #3519	12	T Grad 1	T Grad 0		I A	R0	Orchiektomie
5 #468	12	YST	T Grad 0		II A	R0	Orchiektomie + 2 x PEI
6 #290	1	YST	T Grad 3		II B	R0	Orchiektomie + 3 x VBC
7 #416	1	YST	T Grad 1		I A	R0	Orchiektomie
8 #338	4	YST	T Grad 3		I A	R0	Orchiektomie
9 #318	13	YST	T Grad 0		I A	R0t	Orchiektomie
10 #375	13	YST	T Grad 0		I A	R0	Orchiektomie
11 #326	5	EC	YST		I A	R0	Orchiektomie + 2 x VBC
12 #305	10	EC	YST		I A	R0	Orchiektomie + 2 x VBC
13 #316	11	EC	YST		I A	R0	Orchiektomie + 2 x VBC
14 #296	37	EC	YST	T Grad 0	I A	R0	Orchiektomie
15 #438	88	EC	YST	T Grad 1	I A	R0	Orchiektomie + 2 x VBC
16 #406	87	CC	EC	YST	II C	R0	Orchiektomie + 3 x BEP + 2nd look + 2 x PEI

Tabelle 17: Leistung der Protokoll- und Beobachtungspatienten mit Tumorprogression oder Rezidiv unter Berücksichtigung des Alters und der Histologie

Fall	Alter Monate	Tumorkomponenten	Stadium	Resektion	Therapie
#369	0	YST	I C	R1	Orchiektomie
#377	7	YST	I A	R0	Orchiektomie
#352	19	YST	I C	R1	Orchiektomie
#254	22	YST	I A	R0	Orchiektomie
#372	23	YST	I A	R1	Orchiektomie
#415	31	YST	III B	R0	Orchiektomie + 3 x BEP

Bei den 6 Patienten mit Tumorprogression oder Rezidiv (Tabelle 17) handelt es sich ausschließlich um Patienten mit reinem YST, von denen 3 Patienten mit der klinischen Diagnose eines Stadium IA nur eine Tumororchiektomie erhalten haben. Bei einem Neugeborenen mit dem Stadium IC ist auf Grund des Alters von der adjuvanten Chemotherapie Abstand genommen worden, während bei einem 31 Monate altem Jungen mit Stadium IIIB trotz der Verabreichung von 3 Kursen BEP ein Rezidiv aufgetreten ist. Ein Patient mit Stadium IC, der nach Tumororchiektomie lediglich nachbeobachtet wurde, hat eine Tumorprogression gezeigt. Die Rezidivbehandlung, die nicht Inhalt dieser Auswertung ist, hat bei allen Patienten zu einer anhaltenden Zweitremission geführt.

3.5 Kasuistiken

Im Folgenden werden die Kasuistiken der 3 Protokoll- und der 3 Beobachtungspatienten mit Tumorprogression oder Rezidiv vorgestellt. Hierdurch soll in Ergänzung zum Alter und der histologischen Subentitäten die Erkennung von zusätzlichen prognostisch ungünstigen Parametern erleichtert werden.

Patient # 369

Bei dem Beobachtungspatienten ist direkt postpartal eine Hodenschwellung aufgefallen und bei V.a. Hodentorsion der linke Hoden transskrotal entfernt worden. Histologisch konnte ein YST diagnostiziert werden. Der AFP-Wert lag mit einem Wert von 19500 ng/ml präoperativ im altersentsprechenden Streubereich, postoperativ kam es zu einer der Halbwertszeit entsprechenden Abnahme. Fünf Monate nach Orchiektomie stagnierte der AFP-Wert und zeigte durch die Verdopplung seines Wertes einen relevanten Anstieg (Abb. 7). Obwohl in den bildgebenden Untersuchungen keine Metastasen nachweisbar waren, konnte aufgrund der Stagnation von einer vermutlichen Mikrometastasierung ausgegangen werden. Es wurde eine Chemotherapie mit 2 Blöcken PEI nach dem Protokoll MAKEI 05 eingeleitet. Daraufhin fielen die Tumormarker in den Normbereich ab. Seit 8 Jahren befindet sich der Patient in kompletter Remission.

Aufgrund der operativen Vorgehensweise postpartal ist für den Keimzelltumor nach den Festlegungen im Therapieoptimierungsprotokoll das Stadium IC anzunehmen. Allerdings wurde wegen des Alters (Neugeburt) von einer sofortigen Chemotherapie Abstand genommen und mit einer Verzögerung von 5 Monaten verabreicht.

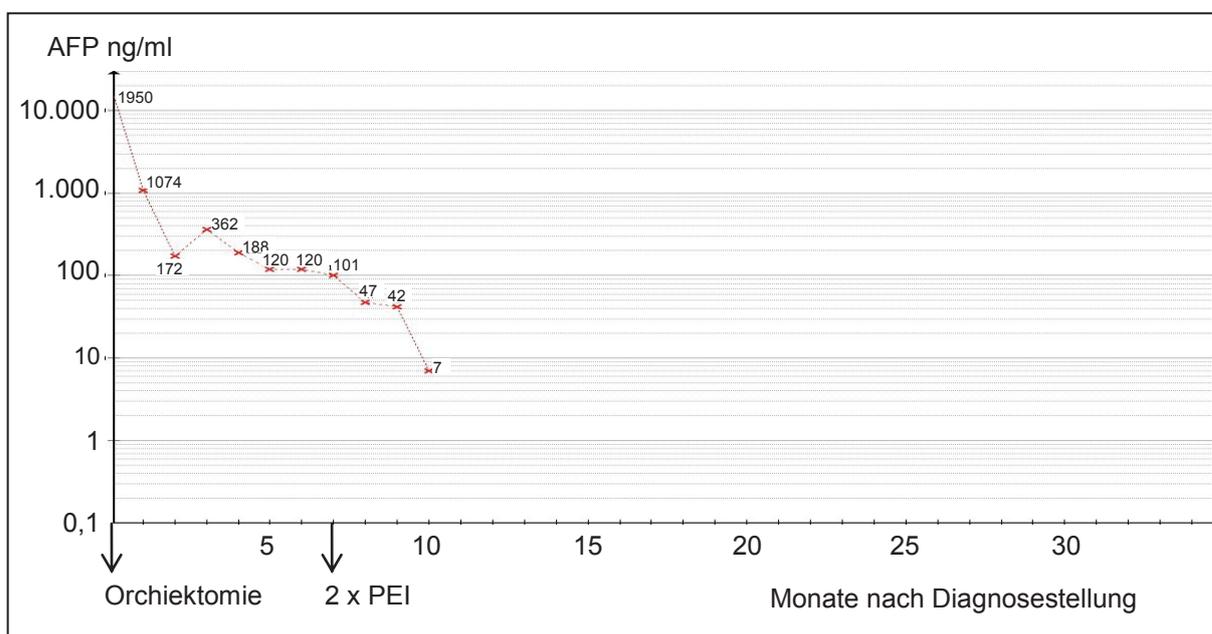


Abb. 7: AFP-Verlauf bei konnatalem YST mit transskrotaler Tumororchiektomie (Lugano-Stadium IC) (# 369) AFP=Alpha-1-Fetoprotein im Serum, logarithmisch dargestellt

Bei diesem Patienten wurde auf der kontralateralen Seite ein Pendelhoden festgestellt und im ersten Lebensjahr eine Orchidopexie durchgeführt. Andere skrotale Vorerkrankungen sind bei dem Patienten und in der Familie nicht bekannt.

Patient # 377

Im Alter von 7 Monaten ist bei dem Protokollpatienten ein vergrößerter Hoden rechts aufgefallen. Der etwa pflaumengroße Hoden wies eine derbe Konsistenz, eine inhomogene Textur und dopplersonographisch eine deutliche Hyperperfusion auf. Bei erhöhtem Tumormarker (AFP 8577 ng/ml) und klinischem Tumorverdacht erfolgte die Tumororchiektomie. Im histologischen Gutachten ist ein reiner YST beschrieben. Im Randgebiet des Präparates war ein Gefäßeinbruch erkennbar. Nach detaillierten Staging-Untersuchungen wurde klinisch das Tumorstadium IA diagnostiziert und mit regelmäßigen Kontrollen im Sinne einer *Watch & Wait* Strategie begonnen. Der AFP-Wert sank kontinuierlich ab und lag 3 Monate nach der Tumorresektion im Normbereich (Abb. 8). In einer Kontrolluntersuchung ein Jahr nach der Orchiektomie wurde ein leichter Anstieg des AFP-Wertes auf 9,1 ng/l gemessen und sonographisch 3 Lymphknoten von ca. 5-10 mm Größe rechts inferior des Pankreaskopfes dargestellt. Kernspintomographisch waren diese Lymphknoten nicht nachweisbar, sodass die *Watch & Wait* Strategie fortgesetzt wurde. Etwa zwei Jahre nach der Resektion des Primärtumors war ein langsamer kontinuierlicher Anstieg des AFP zu erkennen. Der Nachweis metastasenverdächtiger Lymphknoten gelang erst 6 Monate später mit einem Abdomen CT, in dem sich interaortocaval lokalisierte Lymphknotenmetastasen unmittelbar unterhalb des Pankreaskopfes mit einer Ausdehnung von 22 mm darstellten. Darüber hinaus wurden prävertebrale und dem M. psoas aufsitzende Lymphknoten als suspekt eingestuft. In diesem Fall wurde ein Lymphknotenrezidiv im Stadium IIB diagnostiziert. Der Patient erhielt eine Chemotherapie mit 4 Blöcken PEI nach dem MAKEI 05 Protokoll und befindet sich seitdem in Remission.

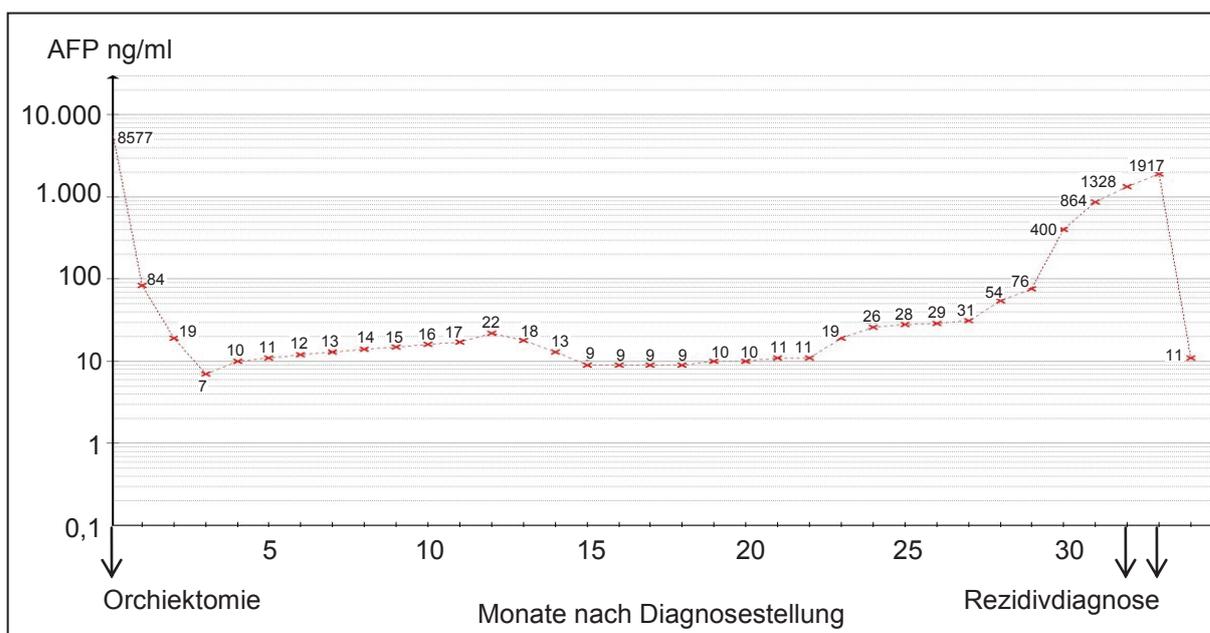


Abb. 8: AFP-Verlauf bei einem 8 Monate alten Knaben mit einem YST. Initial ist das Stadium IA angenommen worden (# 377) AFP=Alpha-1-Fetoprotein im Serum, logarithmisch dargestellt

Bereits nach 2 Blöcken konnte eine vollständige Rückbildung der retroperitonealen Lymphknoten und ein kontinuierlicher Rückgang des AFP-Spiegels nachgewiesen werden. Als Nebenwirkung der Chemotherapie trat eine Zytopenie (WHO Grad 4) mit Transfusionsbedürftigkeit auf.

Der Patient wurde engmaschig langfristig kontrolliert und befindet sich seit 5 Jahren in anhaltender Zweitremission. Retrospektiv ist die Chemotherapie erst 30 Monate nach der Tumordiagnose verabreicht worden.

Eine skrotale Vorerkrankung lag bei dem Patienten nicht vor.

Patient # 352

Dieser Beobachtungspatient wurde im Alter von 19 Monaten mit einer seit 7 Wochen bestehenden Schwellung des rechten Hodens stationär aufgenommen. Präoperativ wurde kein AFP bestimmt, sondern zur Diagnosesicherung eine Biopsie transskrotal entnommen. Nach Diagnosestellung wurde der Patient zwei Tage später makroskopisch komplett tumororchietomiert. Die vollständige histologische Aufarbeitung hat einen reinen YST ergeben. Eine Staging-Untersuchung wurde bei Erstdiagnose nicht durchgeführt. 6 Wochen später wurde ein Anstieg des AFP auf 198 ng/ml verzeichnet und daraufhin eine bildgebende Diagnostik veranlasst. Im MRT des Abdomens wurden Lymphknotenmetastasen in der rechten Leiste und rechts in Höhe des kaudalen Nierenpols gefunden. Nach der Lugano-Klassifikation wurde jetzt die Erkrankung dem Stadium IIB zugeordnet. Es folgte eine Chemotherapie nach dem MAKEI-Protokoll mit 4 Blöcken PEI. Unter dieser Therapie sanken die Tumormarker kontinuierlich ab und das definitive Heilungsergebnis wurde erreicht. Der Patient befand sich bei der letzten Kontrolluntersuchung 26 Monate nach Diagnosestellung in anhaltender Remission.

Initial ist bei diesem Jungen ein Stadium IA angenommen worden, ohne dass die Informationen über die Staging-Untersuchungen mitgeteilt wurden. Nach dem Verlauf wird es sich wahrscheinlich um das Stadium IIB gehandelt haben. Die Chemotherapie ist bei diesem Jungen um 6 Wochen verzögert verabreicht worden.

Eine inguinale Vorerkrankung lag zum Diagnosezeitpunkt nicht vor.

Patient # 254

Bei diesem Protokollpatienten wurde im Alter von 22 Monaten bei bereits seit 2 Wochen bestehender Hodenschwellung der Verdacht auf einen Hodentumor geäußert. Sonographisch fielen eine kleine Hydrozele und ein massiv vergrößerter Hoden mit teils zystischen, teils soliden Strukturen auf. Eine Tumorchiektomie links wurde nach hoher inguinaler Inzision im Gesunden als R0-Resektion durchgeführt. Nach der histologischen Aufarbeitung des Präparates und den Staging-Untersuchungen konnte die Diagnose eines ca. 3,5 cm großen YST im Stadium IA gestellt werden. Während präoperativ der Tumormarker AFP mit 1316 ng/ml deutlich erhöht war, kam es nach der Orchiectomie zu einer Abnahme des Tumormarkers entsprechend seiner Halbwertszeit bis in den Normbereich (Abb. 9). Nach neun Monaten wurde im Rahmen der Nachsorge bei einer Tumormarkerkontrolle ein erhöhter AFP-Wert (198 ng/ml) gemessen und somit der Hinweis auf einen Rezidivtumor gegeben. Im Röntgen-Thorax und CT-Thorax stellten sich ein solider Rundherd im Mittellappen der linken Lunge und parahiliär links vergrößerte Lymphknoten dar. Nach einem Staging wurde diese Fernmetastase des YST im Stadium IIIB protokollgemäß mit 2 Kursen BEP behandelt. Insgesamt war ein gutes Ansprechen mit Abnahme des Tumormarkers bis in den Normbereich zu beobachten. Allerdings kam es während des ersten Zyklus zu hochfebrilen Temperaturen, Verschlechterung des Allgemeinzustandes und einer Hepatopathie.

Da das Re-Staging nach den beiden BEP-Kursen eine komplette Tumorremission ergab, wurde nach MAHO-Protokoll noch ein dritter Kurs BEP verabreicht und die Therapie beendet. Bei der letzten Kontrolluntersuchung 10 Jahre nach Therapieende befand sich der Patient weiterhin in anhaltender Zweitremission.

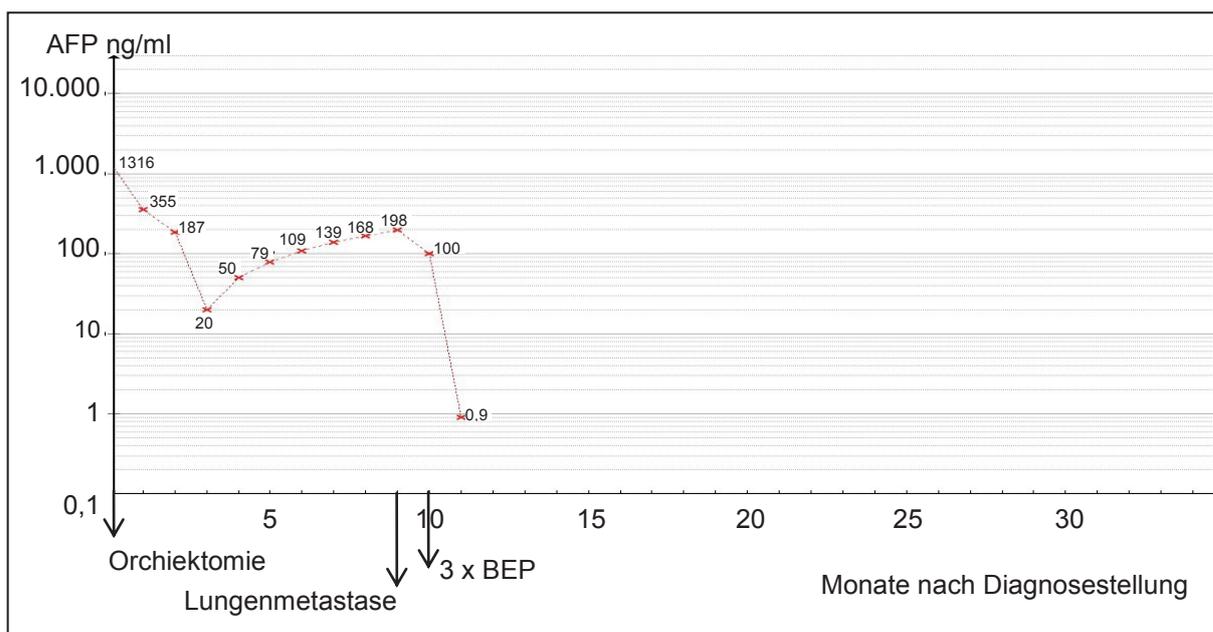


Abb. 9: AFP-Verlauf bei einem 22 Monate alten Knaben mit YST mit initialem Lugano-Stadium IA (# 254) AFP=Alpha-1-Fetoprotein im Serum, logarithmisch dargestellt

Patient # 372

Dieser Beobachtungspatient ist das erste Kind gesunder Eltern. Seit Geburt ist bei dem Patienten ein Pendelhoden rechts bekannt. Die Entwicklung war altersentsprechend bis im Alter von 23 Monaten eine schmerzlose Schwellung des linken Skrotums auffiel, die über etwa 3 Wochen bestehen blieb und zum Arztbesuch veranlasste. Nach transskrotalem Zugang erfolgte eine Semikastration links in dem zuständigen Kreiskrankenhaus. Intraoperativ ist eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt worden. Histologisch wurde der Tumor als reiner YST beschrieben. Das primäre Staging ergab das präoperative Tumorstadium IA, nach der Lugano-Klassifikation von 1980 liegt postoperativ aufgrund des transskrotalen Operation Stadium IC vor. Drei Monate nach der Operation wurde bei dem Patienten ein Anstieg des AFP festgestellt und der Patient an die Studienzentrale gemeldet. Nach den Vorgaben des MAHO-Protokolls wurde daraufhin mit der Chemotherapie mit 2 Blöcken PVB begonnen. Darunter kam es nach einem vorübergehenden leichten Anstieg zu einer vollständigen Normalisierung des Tumormarkers.

Acht Monate nach Diagnosestellung zeigte sich im Rahmen einer postoperativ durchgeführten Staging-Untersuchung im MRT links paraaortal infrarenal ein suspekter Lymphknoten von 14 x 8 mm Größe, der peripher Kontrastmittel aufnahm und zentral nekrotisch war. Aufgrund dieses Nachweises wurde die Chemotherapie mit einem Block PEI fortgeführt. Am Ende der Chemotherapie sank zwar der AFP- Wert regelrecht ab (Abb. 10), jedoch blieben am Nierenhilus als dem Ort mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv residuale Lymphknoten darstellbar. Diese verdächtigen Strukturen wurden in einer operativen Exploration komplett entfernt. Histologisch ergab sich kein Hinweis für ein Rezidiv. Der Patient befindet sich in anhaltender Remission (25 Monate seit Erstdiagnose). Es besteht kein Anhalt für eine therapiebedingte Organtoxizität oder ein Sekundärmalignom.

Rückwirkend betrachtet handelt es sich bei diesem Jungen um eine Tumorprogression nach Tumororchiektomie, die an dem AFP-Anstieg erkannt und mit dreimonatiger Verzögerung chemotherapeutisch behandelt worden ist.

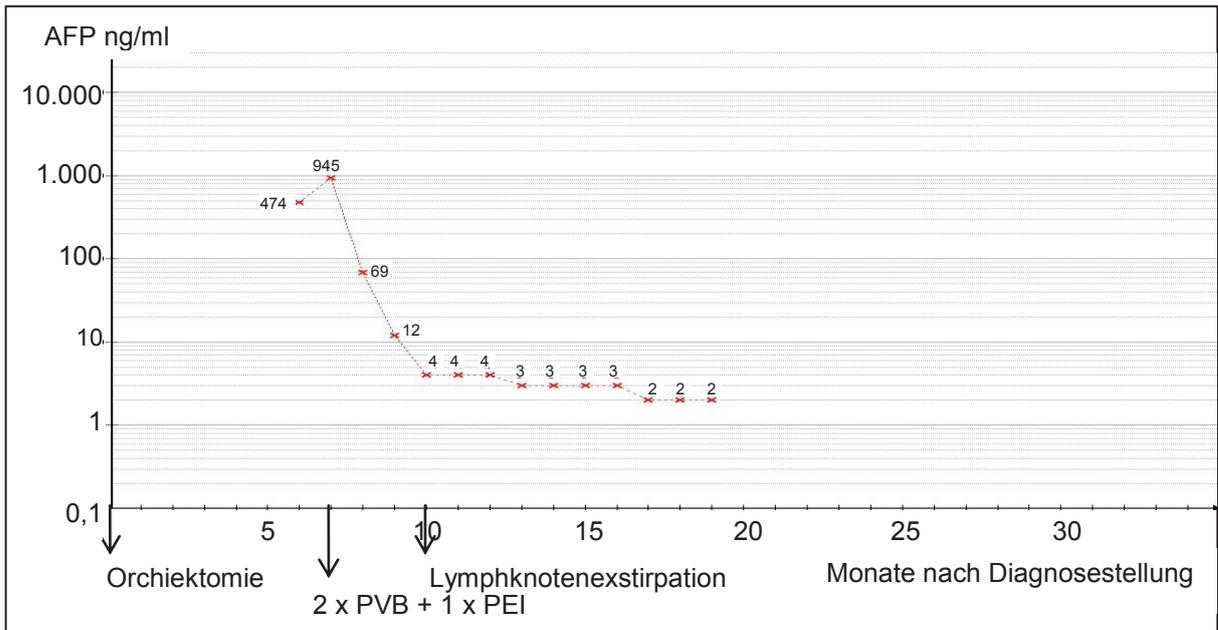


Abb. 10: AFP-Verlauf bei einem 35 Monate alten Knaben mit YST mit Stadium Lugano IA (# 372) AFP=Alpha-1-Fetoprotein im Serum, logarithmisch dargestellt, PVB= Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin, PEI=Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid

Patient # 415

Bei diesem Protokollpatienten ist im Alter von 31 Monaten eine Schwellung des Skrotums aufgetreten, die zur Diagnose eines Hodentumors links führte. Da der Tumormarker bei Diagnosestellung stark erhöht war (AFP 10455 ng/ml), wurden präoperativ Staging-Untersuchungen durchgeführt und multifokal pleuranah lokalisierte kleinherdige Metastasen in beiden Lungen festgestellt (Abb. 11). Somit wurde klinisch ein YST im Stadium IIIB diagnostiziert und nach Tumororchiektomie auch histologisch bestätigt. Histologisch waren Gefäßeinbrüche nachweisbar. Postoperativ folgte die Chemotherapie gemäß Protokoll MAHO 1998 mit 2 Kursen BEP. Da nach den ersten zwei Blöcken die pulmonalen Metastasen nicht mehr nachweisbar waren und der AFP-Wert entsprechend seiner Halbwertszeit abgesunken war, wurde die Therapie nach einem weiteren Kurs BEP protokollgemäß beendet.

Nach Erreichen der kompletten Remission wurde der Patient regelmäßig kontrolliert. Im Alter von 36 Monaten ist ein Rezidiv mit 2 pulmonalen Metastasen in der rechten Lunge aufgetreten. Die Lungenmetastasen ließen sich gut reseziieren; adjuvant wurden 4 Blöcke PEI verabreicht; der Patient befindet sich seit 6 Jahren und 7 Monaten in anhaltender Zweitremission.

Eine skrotale Vorerkrankung lag bei dem Patienten nicht vor.

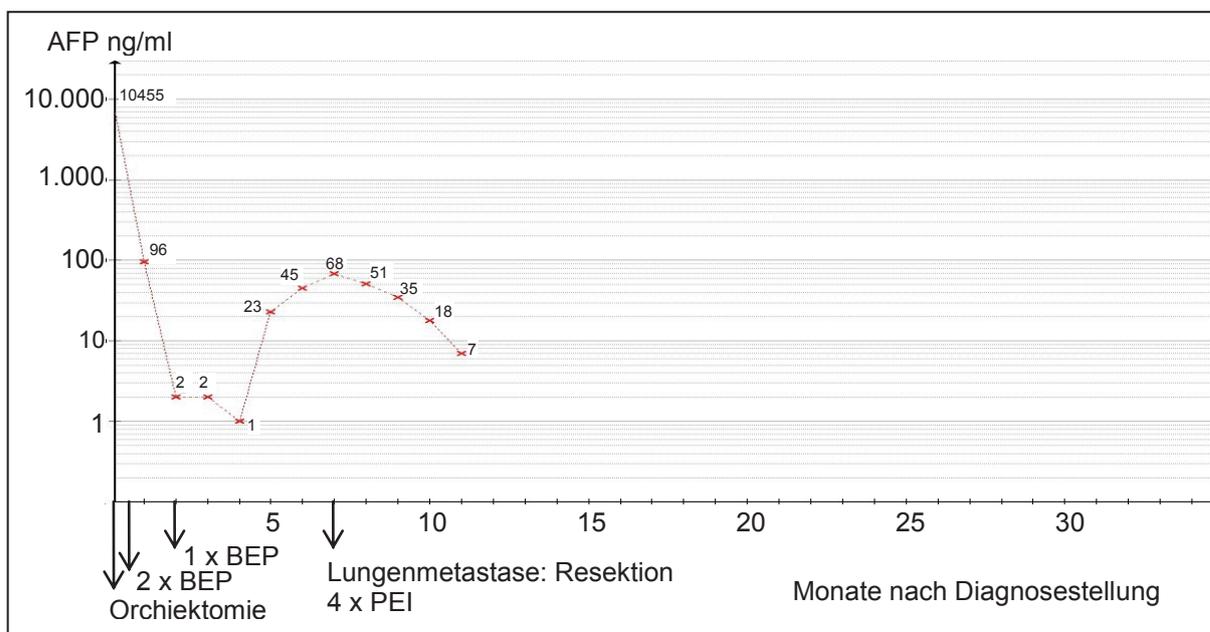


Abb. 11: AFP-Verlauf bei einem 31 Monate alten Knaben mit YST mit Stadium IIIB (#415) AFP=Alpha-1-Fetoprotein im Serum, logarithmisch dargestellt, BEP= Bleomycin, Etoposid, Cisplatin, PEI=Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid

Patientenkasuistiken mit gemischten Tumoren

Da gemischte maligne Keimzelltumoren charakteristisch für Adoleszenten und Männer sind, werden auch die Patienten mit 2 oder 3 malignen Komponenten kasuistisch vorgestellt; Hierbei handelt es sich um die protokollgemäß behandelten Fälle 11, 12, 13, 15, 16 der Tabelle 16 und um Fall 14 der Tabelle 16, der als Beobachtungspatient geführt ist.

Patient # 296

Bei diesem Beobachtungspatienten konnte im Alter von 37 Monaten bei bereits seit dem 1. Lebensjahr bestehender Vergrößerung des Hodens die Diagnose eines Hodentumors links gestellt werden. Zuvor ist man von einer Hydrozele ausgegangen. Präoperativ zeigte sich ein auf 455 ng/ml erhöhtes AFP. Histologisch konnte ein gemischter Keimzelltumor mit Anteilen eines YST, eines EC und eines reifen Teratoms diagnostiziert werden. Bei fehlenden regionalen Metastasen und Fernmetastasen in der bildgebenden Diagnostik lag Stadium IA nach Lugano vor.

Nach Tumororchiektomie und Erreichen der kompletten Remission wurde der Patient regelmäßig 2;6 Jahre im Verlauf beobachtet.

Patient # 326

Bei diesem Protokollpatienten wurde im Alter von 5 Monaten ein Hodentumor diagnostiziert. Der Tumormarker AFP zeigte einen Anstieg auf 2163 ng/ml. Der Mittelwert des AFP bei 7 Monate alten Knaben liegt bei 69183 ng/ml mit einem Streubereich von 12589 bis 349945 ng/ml. Intraoperativ ist eine Leistenhernie rechts, ein präperitoneales Lipom rechts und eine reaktive Hydrozele aufgefallen. Eine Schnellschnittuntersuchung und eine Biopsieentnahme wurden vor Tumororchiektomie durchgeführt. In der histologischen Aufarbeitung zeigte sich ein EC mit YST. Aufgrund der Diagnose eines malignen gemischten Keimzelltumors im Stadium IA nach Lugano wurde nach MAHO 98 eine Chemotherapie mit 2 Blöcken VBC verabreicht. Der Patient befindet sich seit 12 Jahren in Erstremission.

Patient # 316

Im Alter von 11 Monaten wurde bei diesem Protokollpatienten mit seit 4 Wochen bestehender Schwellung des Skrotums rechts eine Tumororchiektomie durchgeführt. Das AFP lag zu diesem Zeitpunkt bei 1904 ng/ml. Histologisch konnten ein YST und ein EC nachgewiesen werden. Das Staging ergab das Stadium IA nach Lugano. Protokollgerecht erfolgte nach MAHO 98 eine Chemotherapie mit zwei Blöcken VBC. Aktuell ist der Patient seit 11 Jahren und 9 Monaten in anhaltender Erstremission.

Eine inguinale Vorerkrankung lag zum Diagnosezeitpunkt nicht vor.

Patient # 406

Dieser Protokollpatient ist im Alter von 7;3 Jahren durch einen auffälligen Wachstumsschub, eine beginnende Behaarung axillär und genital sowie einen beginnenden Stimmbruch auffällig geworden. Bei einer linksseitigen Hodenschwellung und eines erhöhten AFP-Wertes wurden bei Verdacht auf einen testikulären Keimzelltumor Staging-Untersuchungen durchgeführt. Sonographisch sind eine echogene Raumforderung im linken Hoden und paraaortale Lymphknoten aufgefallen, weiterhin fanden sich retroperitoneal vergrößerte Lymphknoten, so dass ein Lugano-Stadium IIC diagnostiziert wurde. Nach Tumororchiektomie erhielt der Patient protokollgemäß 3 Kurse BEP und 2 Kurse PEI. In der histologischen Aufarbeitung war ein maligner Keimzelltumor mit überwiegend EC und kleinen Anteilen YST und ChC nachweisbar.

Nach 2 Kursen BEP wurden mehrere Lymphknoten am Nierenhilus und aortokaval entfernt, die histologisch eine Infiltration mit einem reifen Teratom ergaben. Der Patient befindet sich seit 7 Jahren in anhaltender Erstremission.

Patient # 438

Bei diesem Protokollpatienten wurde im Alter von 7;4 Jahren eine Schwellung des rechten Hodens und eine Pubesbehaarung festgestellt. Bei erhöhtem AFP (160 ng/ml) wurde zwei Wochen später eine Tumororchiektomie durchgeführt. Nach histologischer Aufarbeitung konnte ein gemischter Hodentumor mit Anteilen eines YST, eines immatures Teratoms und eines EC im Stadium IA nach Lugano diagnostiziert werden. Nach MAHO 98 Protokoll hat der Patient postoperativ eine Chemotherapie mit 2 Kursen VBC erhalten.

Seit 12 Jahren und 3 Monaten befindet sich der Patient in Erstremission. Inguinale Vorerkrankungen lagen zum Diagnosezeitpunkt nicht vor.

Patient # 305

Dieser Protokollpatient wurde im Alter von 14 Monaten mit einer Hodenschwellung links vorgestellt. Präoperativ wurde ein AFP-Wert von 3000 U/l gemessen. Nach Tumororchiektomie konnten histologisch ein YST mit fokalen Anteilen eines EC und klinisch ein Stadium IA gesichert werden. Entsprechend dem Protokoll MAHO 98 erhielt der Patient 2 Kurse VBC und befindet sich seit 9 Jahren und 7 Monaten in Erstremission.

Eine inguinale Vorerkrankung lag zum Diagnosezeitpunkt nicht vor.

4. Diskussion

Testikuläre Keimzelltumoren haben bei Knaben < 10 Jahren eine exzellente Prognose, da alle im Rahmen des Protokolls MAHO 98 gemeldeten Patienten überlebt haben. Hierfür sind drei Hauptgründe zu nennen. Zum einen das bessere Verständnis der Tumorbiologie, die Grundlage der sich ständig weiterentwickelnden Therapiestrategie ist. An zweiter Stelle ist die Einführung einer sehr effektiven Chemotherapie zu nennen, die eine Neubewertung konkurrierender Behandlungsverfahren wie Operation und Bestrahlung bei fortgeschrittenen Tumorstadien erlaubt. Hinzu kommen an dritter Stelle die großen Fortschritte der modernen Schnittbilddiagnostik, die die zunehmend genauere Beurteilung des Tumorstadiums ermöglichen. Das insgesamt exzellente Gesamtergebnis dieser kleinen, aber genau definierten Patientengruppe soll im Folgenden in das Gesamtbild dieser Tumorentität eingeordnet und im Kontext früherer Ergebnisse diskutiert werden.

Die testikulären Keimzelltumoren sind bei jungen Männern die häufigste Tumorerkrankung überhaupt, sodass für diese Patientengruppe sehr umfangreiche Daten zur klinischen Manifestation und Prognose in Abhängigkeit von der Erkrankung und der durchgeführten Therapie bestehen (111). Aufgrund ihrer histologischen Heterogenität mit benignen und malignen Subentitäten sind die Keimzelltumoren seit den 60er Jahren im wissenschaftlichen Blickfeld der interdisziplinären Forschung, die 1977 mit Einführung einer wirksamen Chemotherapie durch Einhorn und Donohue (64) noch zugenommen hat. Bei Kindern gehören die Keimzelltumoren dagegen zu den seltenen Erkrankungen, da sie nur 3,1 % der malignen Diagnosen ausmachen (3). Von diesen hat dann nur etwa jedes 5. betroffene Kind einen Hodentumor (1).

In der pädiatrischen Onkologie werden > 90% der Kinder mit einer bösartigen Erkrankung in kooperative interdisziplinäre Therapieoptimierungsprotokolle aufgenommen, so auch die mit malignen Keimzelltumoren (3). Die Behandlungen werden zunehmend mehr nach dem Tumorstadium, histologischen oder molekularbiologischen Besonderheiten sowie den verschiedenen Primärlokalisationen stratifiziert und die Therapie in Abhängigkeit vom Ansprechen modifiziert. Hierdurch wird eine möglichst individualisierte Therapie angestrebt, um die Nachteile einer Über- oder Untertherapie zu vermeiden. Dieses allgemeine Bemühen spiegelt sich an den Daten von drei verschiedenen Studiengruppen für pädiatrische Keimzelltumoren wieder (112–114).

Von der United Kingdom Children`s Cancer Study Group wurden Patienten mit extracranial lokalisierten Keimzelltumoren bis zum Alter von 16 Jahren prospektiv erfasst (114). Im

Studienzeitraum von Januar 1979 bis April 1987 registrierten Mann et al. insgesamt 123 Keimzelltumorpatienten, von denen 58 eine Tumorlokalisation im Hoden, 29 im Ovar, 20 im Sacrococcygealbereich, 4 in Vagina/Uterus/Prostata, 3 im Retroperitoneum, 5 im Thorax und 4 in anderen Körperregionen zeigten (114). Bei Hodentumoren im Stadium I wurde lediglich eine Orchiektomie durchgeführt, in höheren Stadien wurde mit dem Einhorn-Therapieregime, mit low-dose VAC und high-dose VAC, mit BEP oder Adriamycin behandelt (114). Von den 58 Hodentumorpatienten konnten 39 durch Orchiektomie allein und 17 durch zusätzliche Chemotherapie in anhaltende Remission gebracht werden (114).

Diez et al. führten von 1965 - 1986 eine Therapiestudie mit 61 Dottersacktumorpatienten des Hodens durch (112). Mit Orchiektomie und radikaler Lymphadenektomie wurden 47 Patienten im klinischen Stadium I behandelt, von denen 35 mit dieser Therapie eine anhaltende Remission erlangten (112); 12 Patienten entwickelten nach durchschnittlich 7 Monaten Fernmetastasen, die mit Methotrexat und Dactinomycin, Vincristin, Adriamycin, Bleomycin, Cisplatin behandelt und in Zweitremission gebracht wurden (112).

Die Arbeitsgruppe von Etcubanas et al. hat in einer prospektiven Therapiestudie das klinische Verhalten von 51 Keimzelltumorpatienten untersucht, von denen 24 Fälle im Ovar, 11 Fälle im Hoden und 16 extragonadal lokalisiert waren (113). 13 Patienten befanden sich im Stadium I, 6 im Stadium II, 22 im Stadium III und 10 im Stadium VI. Als Chemotherapie wurde VAC bei Patienten unter 10 Jahren und PVB bei Patienten über 10 Jahren verabreicht. Das Überleben im gesamten Studienkollektiv lag bei 78%; 83% bei den Ovarialtumoren; 56% bei den extragonadel lokalisierten Keimzelltumoren und 100% bei den Hodentumoren (113).

Vor dem Hintergrund der diversen Unterschiede im Studiendesign und der rekrutierten Patienten in den drei zitierten Therapiestudien ist die Vergleichbarkeit der Überlebensraten deutlich eingeschränkt. Die bei jungen Männern validierten Prognosekriterien sind deshalb auf Kinder bis zum Alter von 10 Jahren auf ihre Übertragbarkeit zu prüfen. Zuerst werden Histologie und Tumorstadium im Zusammenhang diskutiert, da das Tumorstadium wesentlich von der Dignität der Tumoren abhängt. Als Risikofaktoren für einen Keimzelltumor werden dann skrotale Vorerkrankungen und für eine progrediente Erkrankung die Höhe des Tumormarkers AFP bei Diagnose, die invasive prä- und intraoperative Diagnostik, der Resektionsstatus und der histologische Nachweis einer Gefäßinvasion durch den Tumor im Resektat evaluiert. Hierbei gilt es zu überprüfen, ob die für das MAHO Protokoll gewählten Kriterien für eine *Watch & Wait* Strategie richtig gewählt sind, ob sich die Prognose der Patienten mit Rezidiv nach alleiniger Operation durch die verzögerte Gabe der

Chemotherapie verschlechtert und ob eine nicht-protokollgemäße Tumorresektion durch transskrotalen Operationszugang eine Prognoseverschlechterung verursacht. Für die Prognoseeinschätzung nach nicht-protokollgemäßer Tumorresektion werden zuerst das Gesamtkollektiv und danach die Patienten mit klinischem Stadium IA untersucht.

4.1 Histologie und Tumorstadium

Die verschiedenen Subentitäten der Keimzelltumoren unterscheiden sich morphologisch und biologisch hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur lokalen Infiltration und/oder regionalen, bzw. disseminierten Metastasenbildung erheblich voneinander; hierbei haben das Alter und die Tumorlokalisation eine modifizierende Bedeutung (1). Dies ist auch bei den testikulären Keimzelltumoren klar erkennbar, da bei präpubertären Jungen vorzugsweise Teratome und/oder YST und postpubertal ganz überwiegend Seminome oder gemischte maligne Keimzelltumoren auftreten (1,45). Diese epidemiologischen Unterschiede sind offensichtlich Folge zytogenetischer Veränderungen, da bei den häufigen adulten Hodentumoren in >90% der Fälle eine Augmentation des Chromosoms 12 (+12p) vorliegt (46,47), während bei Kindern meist komplexere Abberationen (-1p, +1q, -6q, +20) beschrieben sind (48,49). Dies veranlasste Looinjenga und Oosterhuis, präpubertale Hodentumoren als Typ I und postpubertale Hodentumoren als Typ-II Tumoren zu bezeichnen (50). Diese zytogenetische Differenzierung hat Eingang in die revidierte WHO-Nomenklatur für Keimzelltumoren gefunden, sodass die Patienten nach dem Alter differenziert werden, sofern im individuellen Fall keine entsprechenden Untersuchungen vorliegen (48,112). Histologisch lassen die verschiedenen Subentitäten keine Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter erkennen (1).

Da bei Kindern bis zum Alter von 15 Jahren die malignen Keimzelltumoren nur 3,1 % aller bösartigen Diagnosen ausmachen (3) und nur etwa jeder 5. Keimzelltumor im Hoden lokalisiert ist (1,3), sind entsprechende molekularbiologische Untersuchungen bei Kindern vergleichsweise spärlich durchgeführt worden. Deshalb ist die Feststellung von Interesse, wie oft bei präpubertären Jungen aufgrund der histologischen Diagnose Hodentumoren dem Typ II zuzuordnen sind und ob deren Prognose bei einheitlicher Behandlungsstrategie ungünstiger ist.

Einschätzungen zur Prognose unter Berücksichtigung der Histologie und des Alters sind schon in das Protokoll MAHO 82 eingeflossen, indem bei Knaben mit YST im Stadium I A eine *Watch & Wait* Strategie empfohlen (65) und diese in dem konsekutiven Protokoll MAHO 88 auf 10 Jahre erweitert worden ist (84,115). Ziel ist es, aufgrund der detaillierten Kenntnis von Prognosefaktoren und Patientencharakteristika, die Intensität der Primärtherapie individuell an das Risikoprofil eines Patienten anzupassen. Durch Reduktion der Therapie

bei Patienten mit günstigen Prognosefaktoren können Nebenwirkungen vermieden und ggf. ein organerhaltendes Vorgehen bevorzugt werden, während bei Patienten mit ungünstigen Prognosemerkmalen eine adäquate Therapie und Surveillance einsetzen kann.

4.1.1 Teratome

Die epidemiologischen Tumorregister dokumentieren bösartige Erkrankungen in der Regel auf der Grundlage einer histologischen Diagnose. In Deutschland erfolgt im Auftrag der GPOH die flächendeckende Registrierung neuerkrankter Kinder im Kinderkrebsregister an dem Institut für Medizinische Biomathematik, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg Universität Mainz.

Reife und unreife Teratome sind histologisch gut definierte Entitäten, die bei Kindern generell als benigne eingestuft und deshalb nicht in den epidemiologischen Krebsregistern erfasst werden (3,116). Die Keimzelltumoren präsentieren sich im Kindesalter bei der Erstdiagnose ganz überwiegend in reiner Form als benigne Erkrankung (Teratome) oder gemeinsam mit YST als gemischter maligner Keimzelltumor, bzw. als reine Dottersacktumoren (1). In der Rezidivsituation enthalten vormals als reines Teratom diagnostizierte Keimzelltumoren in mehr als der Hälfte der Fälle hochmalignen YST, was auf die Existenz von malignen Mikrofozi zurückgeführt wird (117,118). Insofern handelt es sich bei diesen Diagnosen nicht um reine Teratome sondern strenggenommen um maligne gemischte Keimzelltumoren mit zwei Komponenten (Teratom und YST als Mikrofocus). Als Hauptrisikofaktor für derartige Rezidive gilt die inkomplette Resektion, die wesentlich von der Primärlokalisation des Tumors abhängt (119). Keimzelltumoren der Gonaden sind von der Organkapsel umgeben, sodass bei der paarigen Organanlage eine onkologisch radikale Resektion des Primärtumors durch Hemikastration oder einseitige Tumorektomie meistens erreicht wird, während bei Tumoren des Gehirns, Mediastinums oder der Steißbeinregion natürlicherweise Organkapseln fehlen, sodass ein infiltratives Wachstum begünstigt und eine onkologisch radikale Operation erschwert werden.

Reine Teratome machen einen Anteil von 38 % der testikulären Keimzelltumoren bei den prospektiv dokumentierten Protokollpatienten aus. Ross et al registrierten ebenfalls einen prozentualen Anteil der testikulären Teratome von 38 % an der Gesamtzahl aller testikulären präpubertären Keimzelltumoren (120). Trotz identischer Zahlen sind möglicherweise die Teratome in den Tumorregistern unterrepräsentiert, was auf ihre Benignität zurückzuführen ist und damit einhergehend zu einem systemischen Meldefehler führt (120,121). So ergibt die zentrale Auswertung der histologischen Entitäten aus vier Referenzzentren in Boston und

Philadelphia einen Teratomanteil von 48 % aller testikulären Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter (122).

Somit entspricht der Anteil an reinen Teratomen bei den Knaben <10 Jahren mit testikulären Keimzelltumoren in dem MAHO /MAKEI Register (38 von 98 Fällen) nicht ganz den Erwartungen. Diese werden meist im Lugano-Stadium IA diagnostiziert und neigen nicht zum Rezidiv (123). Allerdings gibt es einen Fallbericht über einen 3 Monate alten Jungen mit intraabdominal retiniertem Hoden und immatorem Teratom, der retroperitoneal vergrößerte Lymphknoten entwickelt hatte; das AFP war bei Diagnose nicht erhöht (124). Nach Resektion des Tumors wurden eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt und eine Chemotherapie mit BEP verabreicht (124).

Die isoliert vorkommende benigne Entität der testikulären Teratome bei Kindern bis zum Alter von 10 Jahren steht in Kontrast zu der hohen Metastasierungstendenz der testikulären Teratome im Erwachsenenalter, sodass bei diesen seltenen Situationen von malignen Teratomen auszugehen ist. Histologisch kommen im Erwachsenenalter Teratome jedoch meist als Mischtumoren mit nichtgerminomatösen Entitäten, die in 60 % der Fälle metastasiert sind (45). Wenn sich Teratom in den Metastasen nachweisen lässt, haben diese Patienten unter der konservativen Therapie eine eher ungünstige Prognose (125). Diese malignen Teratome sprechen nicht auf die Cisplatin-basierte Chemotherapie an und stellen ein therapeutisches Dilemma dar (39). Möglicherweise kann eine andersartige Behandlung kurativ sein, wie es in einem Einzelfall bei einem 17jährigen Adoleszenten mit einer Kombination von zytostatisch und antiangiogenetisch wirkenden Präparaten sowie nachfolgender Resektion gezeigt werden konnte (54).

4.1.2 Dottersacktumoren

Im vorliegenden Patientenkollektiv betrug die Inzidenz der Dottersacktumoren 59% und entspricht den Daten von Ross mit 62% (126), während Pohl et al. nach Auswertung der Daten von vier referenzpathologischen Zentren nur einen Anteil von 15 % registrierten (122). Diese Diskrepanz kann sowohl in dem unterschiedlichen Meldeverhalten an prospektive Studien oder Referenzeinrichtungen als auch durch die Dignität der Tumoren (benigne oder maligne Erkrankungen) begründet sein.

Die vorliegende Analyse bestätigt weiterhin die Feststellung, dass für Kinder bis zum Alter von 10 Jahren die höchste Inzidenz der Dottersacktumoren ein Jahr nach der maximalen Inzidenz der Teratome beobachtet wird (1). Im Jugendalter dagegen sinkt die Inzidenz des reinen Dottersacktumors auf einen Anteil von 8,5 % aller histologischen Entitäten ab (45). Der Dottersacktumor kommt somit in reiner Form deutlich seltener bei Jugendlichen und

jungen Männern vor, ist aber in Mischtumoren aus drei oder mehr histologischen Komponenten häufig präsent (45).

Aufgeschlüsselt nach Tumorstadium ist der YST in dem Patientenkollektiv der Protokollpatienten nicht metastasiert; 45 der 50 Knaben mit reinem YST hatten das Stadium IA; dies entspricht den Angaben anderer Autoren (56,127). Im Gegensatz dazu werden nur 39 % der Männer mit einem lokalisierten Stadium diagnostiziert (71). Dieser Unterschied kann Ausdruck einer frühen Metastasierungsneigung der postpubertären Tumoren oder einer Frühdiagnostik bei Knaben sein. Da die Kleinkinder regelmäßig gewandelt werden, fallen den Müttern auch geringe Hodenveränderungen auf. In den letzten Jahrzehnten konnte allerdings ein Anstieg der lokalisierten Stadien im Erwachsenenalter auf 76,2 % beobachtet werden, was für eine verbesserte Frühdiagnose spricht (128,129). Dies könnte z. B. durch eine Änderung im sexuellen Verhalten der Adoleszenten begründet sein.

Für eine Frühdiagnostik und eine relativ späte Metastasierungsneigung spricht auch die niedrige Rezidivrate; von den 50 protokollgemäß behandelten Knaben mit reinem YST im Stadium IA haben nur 2 (4 %) ein Rezidiv bzw. eine Tumorprogression entwickelt. Die Fortschritte in der präoperativen Diagnostik und operativen Therapie werden verdeutlicht, wenn frühere Vergleichszahlen berücksichtigt werden. Grady et al berichteten 1994 noch von einer Rezidivrate von 32% bei Knaben mit YST des Hodens (130), während in späteren Multicenterstudien nur Rezidivraten zwischen 5 und 19% registriert wurden (93,131–134). Mit protokollgemäßer Chemotherapie wurden in allen genannten Studien die Rezidivpatienten mit primär lokalisierter Tumorerkrankung (YST und Stadium IA, *Watch & Wait* Strategie) in Zweitremission gebracht (93,131–134), wie es auch bei den eigenen Patienten der Fall ist. Insofern ist für diese selektive Patientengruppe bei verzögert einsetzender Chemotherapie keine Verminderung der Überlebenschance zu erkennen, sofern eine konsequente Nachsorge nach der Tumororchiektomie erfolgt.

4.1.3 Gemischte Tumoren

In der untersuchten Patientengruppe der < 10 Jährigen mit Hodentumoren stellen die gemischten Tumoren mit 12 Fällen eine Minderheit dar. Aus wissenschaftlicher Sicht ist diese kleine Patientengruppe jedoch vor dem Hintergrund bedeutsam, dass die Tumoren mit der Histologie eines Teratoms und YST wahrscheinlich zytogenetische Veränderungen wie Typ I-Tumoren (-1p, +1q, -6q, +20) haben, während bei Vorhandensein von 2 oder 3 malignen Subentitäten histologisch ein Typ II vorliegen könnte. Ob bei diesen eine Augmentation des Chromosoms 12 (+12p) vorliegt, wie dies bei den testikulären Tumoren der Männer mit gemischter Histologie üblich ist (46,47,50), wird nur durch entsprechende zytogenetische Untersuchungen geklärt werden können.

Protokollpatienten mit gemischtem Tumor und nur einer malignen Komponente, also YST und Teratom, sind im Median 8 Monate alt, das Alter schwankt zwischen dem 1. Lebenstag und 13 Monaten. Klinisch sind in dieser Tumorgruppe niedrige Tumorstadien vertreten, da 4mal ein Stadium IA und 1mal ein Stadium IIA diagnostiziert worden ist. Chemotherapie hat 1 Protokollpatient erhalten. Tumorprogressionen oder Rezidive sind in dieser Patientengruppe nicht beobachtet worden.

Im Vergleich dazu sind die Patienten mit möglicherweise Typ II- Tumoren im Median mit 25,5 Monaten deutlich älter, das Alter schwankt zwischen 5 Monaten und 7;4 Jahren. In 4 Protokollfällen liegt das Tumorstadium IA und in einem Fall das Tumorstadium IIC vor, sodass der im Median spätere Diagnosezeitpunkt nicht zu einem höheren Tumorstadium geführt hat. Die Patienten mit gemischten Tumoren und 2 oder 3 malignen Tumorkomponenten sind - wie in den Kasuistiken beschrieben – mit adjuvanter Chemotherapie behandelt worden und befinden sich in anhaltender Erstremission. Somit verhalten sie sich prognostisch nicht erkennbar ungünstiger als maligne nongonadale Tumoren, die nach dem MAKEI-Protokoll behandelt worden sind (58). Dies führt zu der Frage, ob diese pädiatrischen Patienten im Stadium IA auch mit einer Operation allein ausreichend zu behandeln sind.

Schlatter et al. berichten von 2 Patienten mit gemischten Keimzelltumoren (Dottersacktumor und immatures Teratom), die beide rezidivfrei geblieben sind (134). In der Studie von Rogers et al. kommen gemischte Keimzelltumoren lediglich im Ovar vor (133). Bei Cushing et al. stellen die gemischten testikulären Keimzelltumoren mit 57% die dominierende histologische Entität dar, doch handelt es sich hierbei in der Mehrzahl der Fälle (80%) um Patienten, die bereits das 15. Lebensjahr überschritten haben (131). In der Literatur werden die gemischten Keimzelltumoren zwar erwähnt (1), aber hinsichtlich ihrer Prognose im Vergleich zu Hodentumoren mit nur einer malignen Komponente, nicht genauer beschrieben.

Somit ist ein Vergleich der Knaben <10 Jahre mit einem gemischten malignen Hodentumor (1 oder >1 maligne Komponente) mit jungen Männern und vergleichbarer Diagnose wegen der geringen Fallzahl der Kinder mit organüberschreitender Erkrankung nicht möglich.

Der insgesamt guten Prognose der Knaben mit Hodentumoren könnte eine unterschiedliche Molekularbiologie zugrunde liegen. Keimzelltumoren mit gleichen Histologien verhalten sich je nach Lebensalter der Patienten biologisch anders, was über eine zytogenetische und molekularbiologische Aufarbeitung sichtbar wird (23,48). Molekularbiologische

Untersuchungen bei Erwachsenen haben ergeben, dass bereits Carcinoma in situ-Zellen eine Expression des Stammzelldefekts c-kit und des embryonalen Transkriptionsfaktors OCT 3/4 aufweisen, während in den Tumorzellen chromosomale Veränderungen am kurzen Arm des Chromosoms 12 auffallen (46).

Die zytogenetischen und molekularbiologischen Untersuchungen sind bei Keimzelltumoren des Kindesalters aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der aufwendigen Logistik nur schwer zu erstellen. Da in den kooperierenden Kliniken pro Jahr nur wenige Einzelfälle auftreten und für die Untersuchungen Frischmaterial erforderlich ist, hat die GPOH besondere Vorkehrungen getroffen. Bei Verdacht auf eine embryonale Tumorerkrankung werden Tumormaterial und Normalgewebe Schock gefroren und anschließend in einer sog. Tumor-Box mit Trockeneis sowie eine separate Blutprobe an die zentrale Tumorbank transportiert, um mit geeignetem Material arbeiten zu können (59).

4.2 Skrotale Vorerkrankungen

Unterschiedliche Vorerkrankungen des äußeren Genitale gelten allgemein als Risikofaktor für das Auftreten eines testikulären Keimzelltumors (135–138). Dies trifft vor allem auf Patienten mit einem Kryptorchismus zu, die ein 3- bis 8fach höheres Risiko haben, im späteren Leben einen testikulären Keimzelltumor zu entwickeln (139). Ein Kryptorchismus in der Familiengeschichte dagegen ist prognostisch irrelevant (139). Kryptorchismus tritt als kongenitale Fehlbildung bei 1-9% der Neugeborenen auf (140), für den ein niedriger plazentarer Östrogenspiegel verantwortlich gemacht wird (141). Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen ist jedenfalls regelmäßig der testikuläre Status nicht nur zu eruieren sondern auch zu dokumentieren (142). Andererseits ist bisher kein Zusammenhang zwischen genitalen Fehlbildungen und ovarialen oder extragonadalen Keimzelltumoren gefunden worden (143).

Vor diesem Hintergrund zeigen die vorliegenden Daten, dass eine skrotale Vorerkrankung als Risikofaktor auch bei den hier prospektiv dokumentierten Knaben erkennbar und darüber hinaus für eine Tumorprogression prädiktiv ist (Tabelle 12, Seite 30).

4.3 Höhe des Tumormarkers AFP

Der für die Prognose und Therapie der Dottersacktumoren klinisch bedeutsame Tumormarker kann laborchemisch bei etwa 90% der betroffenen Patienten als erhöht nachgewiesen werden (144,145). In der Literatur wird nur in Einzelfällen von einem fehlenden Tumormarkeranstieg berichtet (146). Für Männer mit disseminierten Hodentumoren sind die Höhe von AFP und HCG maßgebliche Parameter in den gut und

wiederholt validierten Prognosescores (98,147–149). Die Frage, ob die Höhe der Tumormarker auch bei Kindern mit Keimzelltumoren mit der Prognose korreliert, ist dagegen in der Literatur nur spärlich bearbeitet und nicht ganz einheitlich beantwortet.

Von Baranzelli et al. (150) liegt dazu eine prospektive Therapiestudie an Kindern zwischen dem 1. und 18. Lebensjahr mit extracranialen Keimzelltumoren vor, die die Höhe des AFP als entscheidenden Prognosefaktor identifiziert. In dieser Studie sind die 152 Patienten in 3 Gruppen mit guter, intermediärer und schlechter Prognose anhand der Tumorlokalisierung, des Tumorstadiums und dem AFP-Wert klassifiziert worden (150). Patienten mit einem AFP <10.000 ng/ml, einem Stadium I oder II und einer Lokalisation in Testis, Ovar, Perineal- oder Retroperitonealregion bildeten die Gruppe mit guter Prognose und blieben ohne Rezidiv, während Patienten mit einem AFP >10.000 ng/ml einen deutlich ungünstigeren Krankheitsverlauf zeigten (150).

Kritisch anzumerken ist, dass in diese Studie Kinder <1 Jahr mit physiologisch erhöhtem AFP nicht aufgenommen sind, die aber einen erheblichen Anteil der pädiatrischen Patienten mit malignen Keimzelltumoren ausmachen (1) (Abb. 3, Seite 27). Bei Patienten mit malignen Steißbeintumoren hat sich dagegen die Höhe der Tumormarker als prognostisch nicht relevant gezeigt (58), während bei Patienten >10 Jahre eine negative Korrelation zwischen der AFP-Höhe und dem ereignisfreiem Überleben besteht (131). Insofern hat das Alter einen stark modifizierten Einfluss auf die Interpretation eines AFP-Wertes bei pädiatrischen Patienten.

Essentiell ist in diesem Zusammenhang die Kenntniss des physiologischen AFP-Verlaufs im Säuglingsalter. Wu et al. (151) berichteten 1985, dass der AFP bereits im ersten Lebensjahr auf die physiologischen Werte des Erwachsenenalters absinkt. In einer späteren Untersuchung werden diese niedrigen Werte aber erst im Verlauf des 2. Lebensjahres sicher erreicht (29). Eine Leberregeneration oder körperlicher Stress können bei Kindern zudem für einen passageren Anstieg des AFP verantwortlich sein (30); differentialdiagnostisch kommen bei einer AFP-Erhöhung entzündliche, metabolische und neoplastische Lebererkrankungen sowie andere seltene Blastome (z.B. Pankreatikoblastom oder Medulloblastom) in Frage (26,30,152). Trotz dieser Einschränkungen ist bei einem Patienten mit Keimzelltumoranamnese die erneute Erhöhung des AFP oder die Verlängerung der Halbwertszeit nach abgeschlossener bzw. unter laufender Therapie der erste diagnostische Hinweis auf ein Rezidiv oder Therapieversagen (153).

Von den hier erfassten Patienten wiesen nur 40 eine signifikante Erhöhung über den altersentsprechenden Normbereich hinaus auf. Die große Variabilität der Einzelwerte (Abb. 5, Seite 31) korrelierte nicht mit einer Tumorprogression. Insgesamt 35 der in Abb. 5 enthaltenen 40 Patienten befinden sich in anhaltender Erstremission.

Bei den 5 Patienten mit Tumorprogression zeigte sich jeweils nach der Tumororchiektomie ein deutlicher Rückgang des AFP-Wertes. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv des MAHO/MAKEI – Registers mit nur wenigen Tumorrezidiven konnte in allen Fällen ein Anstieg des AFP bzw. eine Stagnation der Abnahme dokumentiert werden, wie aus den Verlaufsdarstellungen ersichtlich ist (Abb. 7 - 11). Dies bestätigt die Bedeutung des AFP bei der Tumornachsorge.

Der Vergleich der AFP- Werte von Patienten mit einer lokalisierten Erkrankung mit denen der Patienten mit nichtlokalisierter Erkrankung macht andererseits deutlich, dass bei einem hohen AFP nicht auf eine ausgedehnte Erkrankung in einem fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium geschlossen werden kann. Die Kasuistik # 415 beschreibt zwar einen Fall mit sehr hohen Tumormarkern und einer ausgedehnten Erkrankung im Stadium IIIB nach Lugano, jedoch zeigt dieser Einzelfall im Gesamtkollektiv von insgesamt 76 Dottersachtumoren mit ganz überwiegend lokalisierter Erkrankung noch keinen hinweisenden Zusammenhang an; die Frage wird erst beantwortbar sein, wenn mehr Knaben <10 Jahre mit hohen Ausbreitungsstadien dokumentiert sind.

Da bei Knaben < 10 Jahren mit einem testikulären Keimzelltumor nicht von der Höhe des AFP auf das Ausbreitungsstadium geschlossen werden kann (31), sind bei der Metastasensuche regelmäßig die in Frage kommenden Metastasierungsorte zu überprüfen (154). So sind Metastasen bei dem ersten Rezidiv eines Keimzelltumors im Rahmen der MAHO/MAKEI-Studien ausschließlich in den Lungen und dem Abdomen bzw. den regionären Lymphknoten gefunden worden. Die Lokalisierung des Rezidivs ist notwendig, um bei einem ungenügendem Ansprechen auf die Rezidivtherapie frühzeitig weitergehende Maßnahmen ergreifen zu können (58); bei Kindern <10 Jahre wird dies allerdings nur selten nötig sein, da Metastasen von extragonadalen Keimzelltumoren erfahrungsgemäß sehr gut auf Chemotherapie ansprechen (58).

Dies wird durch die Darstellung der Einzelfälle auch für die testikulären Keimzelltumoren junger Knaben belegt:

- Im Fallbeispiel #369 ist AFP unter Berücksichtigung der Halbwertszeit zu langsam abgesunken, sodass eine Stagnation der AFP-Werte über einen längeren Zeitraum

wie in diesem Fall von 6 Wochen als ein diagnostisches Zeichen für eine Metastasierung zu werten ist, ohne dass diese in den bildgebenden Verfahren nachweisbar war.

- Eine marginale Tumormarkererhöhung kann der Bildgebung über Monate vorausgehen, wie beispielsweise 6 Monate im Fall # 377 (Abb. 8). Ob ein derartig marginaler Befund allerdings ein therapeutisches Eingreifen zu einem früheren Zeitpunkt gerechtfertigt, kann an derartigen Einzelfällen nicht entschieden werden. Hierbei wären zum Beispiel Kinder gleichen Alters mit regenerativen Prozessen an der Leber als Vergleichsgruppe wichtig.
- In den Abbildungen 7, 8 und 11 zeigt der Tumormarkerverlauf den Zusammenhang zwischen Absinken des Tumormarkers in Korrelation zu der verabfolgten Therapie. Da bei diesen Patienten keine Nachresektion erfolgt ist, reflektiert der Tumormarker auch das Ansprechen des Tumors auf die verabreichte Chemotherapie.

Somit sind ein Tumormarkeranstieg, eine verzögerte Abnahme oder eine Stagnation über Wochen oder Monate prognostische Parameter, die auf ein bevorstehendes Ereignis bei Patienten mit testikulären Keimzelltumoren hinweisen.

4.4 Invasive prä- und intraoperative Diagnostik

Aus historischer Sicht, als noch keine wirksame Chemotherapie zur Verfügung stand und eine metastasierte Erkrankung mit einem hohen Sterberisiko einherging, standen operative Verfahren ganz im Vordergrund der Therapie (41,43,155). Neben den besonderen Empfehlungen zum operativen Vorgehen einschließlich der Tumorbiopsie sind das operative Staging durch Biopsie der inguinalen und retroperitonealen Lymphknoten sowie die Hemiskrotektomie bei transskrotaler Operation zu nennen (63,156). Bei Lymphknotenbefall folgte die radikale retroperitoneale Lymphknotenresektion, die neben der akuten Morbidität mit einer erheblich Einschränkung der Lebensqualität verbunden war (retrograde Ejakulation, Verwachsungsbeschwerden usw.) (115).

Die Abdominalbestrahlung als Alternative kam nur bei Seminomen in Betracht (73), die bei Knaben < 10 Jahren nur in wenigen Einzelfällen beschrieben sind. Die für die Behandlung der nichtseminomatösen Keimzelltumoren erforderlichen Strahlendosen überschreiten die Toleranzgrenzen lebenswichtiger Organe wie Dünndarm und Nieren. Die Effektivität der Cisplatin-basierten Chemotherapie zur Elimination von operativ verschleppten Tumorzellen

war 1998 noch nicht prospektiv erforscht und konnte daher nicht als Therapieempfehlung in einem Therapieoptimierungsprotokoll festgeschrieben werden (63).

Mittlerweile ist bei malignen Hodentumoren die Notwendigkeit einer mikroskopisch kompletten Resektion durch eine inguinale Tumororchiektomie genauso gesichert wie die Möglichkeit eines organerhaltenden Vorgehens bei benignen Läsionen (137). Bei Männern mit testikulären Hodentumoren im Stadium I wird schon seit längerem auf eine radikale Tumororchiektomie verzichtet und eine organerhaltende Therapie mit gleichem Langzeitergebnis durchgeführt (157). Dies weist auf die Wichtigkeit der präoperativen Diagnostik hin, die mittels der Tumormarker und der modernen Schnittbilddiagnostik unter Einschluss der Doppler-Sonographie große Fortschritte gemacht hat und auch im Kindesalter möglich ist (133). Da bei Kleinkindern < 2 Jahren das AFP nur einen begrenzten diagnostischen Wert hat, kommt der dopplersonographischen Untersuchung besondere Bedeutung zu (57).

In unklaren Situationen ist die Diagnose unter Wahrung der operativen Kautelen histologisch mittels Schnellschnitt zu sichern. Bei Teratomen kann der gesunde Resthoden in situ verbleiben, wenn das umliegende tumorfreie Gewebe als präpubertäres Hodengewebe diagnostiziert wird; lassen sich im umliegenden Gewebe pubertäre Merkmale finden, wird weiterhin die radikale Tumororchiektomie bevorzugt, da ein maligner Verlauf möglich ist (126,158). Bei klinischem Verdacht auf eine maligne Läsion wie einem YST auf Grundlage des Lokalbefundes und der AFP-Erhöhung wird die Schnellschnittdiagnostik von verschiedenen Operateuren abgelehnt (126,158). Entscheidend ist in derartigen Situationen die besondere Expertise des Operateurs. Die Grundlage dieses differenzierten Vorgehens ist die Annahme, dass ein Schnellschnitt intraoperativ zu einer hämatogenen Verschleppung von Tumorzellen führen kann (126,158). Wird ein intraoperativer Schnellschnitt durchgeführt, sind die Patienten nur als makroskopisch komplett reseziert einzustufen.

Bei den hier berichteten Patienten ist 8mal von einer intraoperativen Schnellschnittdiagnostik berichtet worden (Tabelle 13, Seite 33). Häufig lag dieser vom Protokoll nicht vorgesehenen Maßnahme eine Operationsindikation zugrunde, die in diesem Lebensabschnitt wesentlich häufiger vorkommt als ein Tumor (Tabelle 14, Seite 34). Der Operateur, der von einer Hodentorsion oder einer anderen gutartigen Erkrankung ausging, wurde also intraoperativ durch den Tumor überrascht und führte zur Diagnosesicherung eine Biopsie durch. Weder das Protokoll MAHO 98 noch die Lugano-Klassifikation geben für diese Situation eine klare Entscheidungshilfe, um die weitere Therapie nach einheitlichen Empfehlungen zu planen (62,63).

Die sich hieraus ergebende Unschärfe des Protokolls führte dazu, dass Patienten mit einem abweichenden operativen Vorgehen nach onkologischen Maßstäben nicht als R0-reseziert angesehen werden können. Die Beurteilung „mikroskopisch inkomplett reseziert“ als Folge der in-vivo Verletzung der Tumor-Hodenkapsel ohne entsprechende Schutzvorkehrungen würde konsequenterweise zum Stadium IC führen. Dieser Schluss wird durch die Definition des Stadium IC von 1979 allerdings explizit ausgeschlossen (62). In diesem Dilemma sind die Patienten mit operativen Protokollabweichungen als Beobachtungspatienten im Stadium IC eingeordnet worden ohne ihnen jedoch die für dieses Stadium vorgesehene Chemotherapie zu verabreichen. Insofern bietet diese Unschärfe des Protokolls die Möglichkeit, an den prospektiv dokumentierten Patienten die Erhöhung des Rezidivrisikos durch die operativen Protokollabweichungen zu evaluieren und im Falle eines Rezidivs die Wirksamkeit einer verzögert einsetzenden Chemotherapie zu beurteilen. Theoretisch ist vorstellbar, dass spontan verbreitete Tumorzellen für die Chemotherapie leichter erreichbar sind als sogenannte Impfmastasen mit der andersartigen Gefäßversorgung.

Eine den Resthoden erhaltende Operation ist im vorhandenen Patientenkollektiv in 6 Fällen erfolgt: Die 4 Teratome und 2 Dottersacktumoren blieben im Nachbeobachtungszeitraum von >12 Monaten rezidivfrei. Dies entspricht den Daten von Shukla et al (159). Andererseits wurden die 3 Beobachtungspatienten der insgesamt 6 Patienten mit Tumorprogression bzw. Rezidivereignis lediglich makroskopisch komplett operiert. In allen 3 Fällen ist jedoch eine transskrotale Biopsie Ursache für die Einstufung als makroskopisch komplette Resektion. Somit kann der Stellenwert des Schnellschnittdiagnostik anhand der vorliegenden Daten lediglich dahingehend eingeschätzt werden, dass zumindest keine nachteilige Wirkung des Schnellschnitts festgestellt werden konnte. Gleichzeitig wird die Bedeutung einer umfangreichen präoperativen Diagnostik verdeutlicht, die eine Tumormarkerbestimmung einzuschließen hat. Bei präoperativ erhöhten Tumormarkern besteht der dringende Verdacht auf eine maligne Läsion, sodass auf einen intraoperativen Schnellschnitt verzichtet werden kann, um eine iatrogen verursachte hämatogene Streuung zu verhindern.

4.5 Radikalität der Resektion und Resektionsstatus

Bei bösartigen Tumoren steht die vollständige operative Tumorentfernung an oberster Stelle der Therapiekonzepte. Allerdings kann bei fortgeschrittenen Tumoren eine präoperative Behandlung vorgeschaltet werden, um einerseits eine vollständige Tumorsektion „im Gesunden“ zu erleichtern und andererseits verstümmelnde Eingriffe möglichst zu vermeiden. Diese Therapiestrategie erlaubt zusätzlich, therapiebegleitend das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung objektiv zu prüfen. Hierauf aufbauend kann frühzeitig die weitere Therapie stratifiziert werden, um Unter- oder Überbehandlungen zu vermeiden. Erprobte

Beispiele hierfür sind die konsekutiven Therapiestudien für Nephroblastome und Sarkome der Weichteile und Knochen (160–163), die international durchgeführt werden und daher über große Patientenzahlen verfügen. Diese Ergebnisse veranlassten auch zur Entwicklung von Konzepten zur minimal residual disease diagnostic bei hämatologischen Systemerkrankungen, um frühzeitig Therapieintensivierungen vornehmen zu können (164,165).

Unabhängig von diesen grundsätzlichen Überlegungen sind für die Resektion genaue Operationsempfehlungen erstellt worden, die die Lokalisation und die spezielle Biologie der Tumoren berücksichtigen. So ist bei Osteosarkomen schon bei der primären diagnostischen Biopsie und der Lage der Wundbettdrainagen die Schnittführung bei einer späteren Extremitäten erhaltenden Operation einzuplanen, damit alle Inzisionskanäle und Narben gemeinsam mit dem Tumor en bloc entfernt werden können (166); andernfalls gilt die Operation zum Erhalt der Extremität von vornherein als unradikal und medizinisch nicht vertretbar. Gelingt also aus operationstechnischen Gründen keine Wunddeckung, sind entweder die Amputation oder die Umdrehplastik medizinisch geboten.

Bei den malignen Keimzelltumoren des Hodens bestehen wegen der unterschiedlichen Anatomie und Tumorbilogie andere Bedingungen, die sich in den Operationsempfehlungen niederschlagen und zu anderen Definitionen einer onkologisch radikalen Resektion führen. Eine mikroskopisch komplette Resektion (R0) ist definiert als vollständige Resektion des Tumors in einem Stück zusammen mit dem gesamten Hoden ohne vorherige Biopsie, ohne Schnellschnitt, ohne Ruptur der Tumorkapsel und ohne Nachweis vitaler Tumorzellen an den Resektionsrändern des Tumors in der histologischen Untersuchung. Eine makroskopisch komplette Resektion (R1) liegt vor bei einem transskrotalen operativen Vorgehen, bei einer Entfernung des Tumors in mehreren Schritten, bei einer Resektion des Hodens in einem zweiten separaten Eingriff, bei einer Verletzung der Tumorkapsel durch Biopsie, Schnellschnitt oder Punktion sowie bei Vorhandensein von vitalen Tumorzellen an den Resektionsrändern des Tumors. Ein Tumor ist makroskopisch inkomplett reseziert (R2), wenn im Resektat der Tumor bis an den Schnitttrand reicht und der Hoden in situ belassen wurde oder wenn ein sichtbarer Tumorrest, tumorös infiltrierte Gewebe bzw. lokale Lymphknotenmetastasen in situ verblieben sind.

Operationstechnisch ist also eine hohe inguinale Inzision vorgesehen, um den Hoden hervorluxieren und auf einem eigens vorbereitetem Teil des Operationsfeldes mit einem separaten Operationsbesteck biopsieren zu können; so soll die Kontamination des Operationsgebietes mit Tumorzellen vermieden werden. Schlatter et al. berichten bei 4 Knaben mit Stadium I und transskrotaler Operation, die analog zu den eigenen Patienten gleichfalls nur mit einer

Tumororchiektomie behandelt wurden, in 3 Fällen von einem Rezidiv (134). Die Rezidive waren im ipsilateralen Skrotum, in den retroperitonealen Lymphknoten und in einem Fall sowohl retroperitoneal als auch ossär lokalisiert. In Übereinstimmung hierzu stehen auch die Daten von Lo Curto et al. bei Jugendlichen (10 - 18 Jahre) mit extrakraniellen Keimzelltumoren; bei unzureichender Resektion ist in 16 von 49 Fällen trotz adjuvanter Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten, während alle 46 Patienten mit kompletter Resektion in Remission geblieben sind (132).

Um im eigenen Patientengut den prognostischen Wert der Resektionsart beurteilen zu können ist das Patientenkollektiv in drei Gruppen zu betrachten. Zuerst wird die Gesamtgruppe der 128 Patienten im Hinblick auf den operativen Zugangsweg untersucht, im Anschluß wird die Gruppe der 18 transskrotal operierten Patienten beschrieben und die Problematik der eindeutigen Stadienzuordnung dieser Patienten besprochen. Zum Schluß werden diejenigen Patienten mit klinischem Stadium IA betrachtet, die lediglich aufgrund ihres transskrotalen Zuganges in das höhere Tumorstadium IC einzuordnen sind und somit aufgrund der Resektionsart eine Chemotherapie erhalten sollten. Diese 18 Patienten werden alle als Beobachtungspatienten geführt, da sie entgegen dem Studienprotokoll statt der Chemotherapie mit PVB im Stadium IC nach Lugano lediglich nachbeobachtet wurden. Ob *Watch & Wait* für diese Patienten tatsächlich von Nachteil war, ist Gegenstand der nachfolgenden Wertung.

Im Gesamtkollektiv der Protokoll- und Beobachtungspatienten ist von 36 Patienten mit einer R1 oder R2 Resektion in 3 Fällen (8,3%) eine Tumorprogression aufgetreten, wohingegen von 82 R0 resezierten Tumorpatienten 3 (3,6%) ein Ereignis erlitten (Abb. 12, Tabelle 18). In 10 Fällen ist der Resektionsstatus nicht bekannt.

Tabelle 18: Resektionsart und Auftreten von Tumorprogression

Resektion	Keine Tumorprogression	Tumorprogression	Summe
R0-Resektion	79	3	82
R1/R2 Resektion	33	3	36
Summe	112	6	118

Bei Testung mittels Exaktem Fischer Test ergibt sich bei einem Chi²- Wert von 1,133 kein signifikanter Unterschied zwischen den R0 und den R1/R2 resezierten Patienten (p=0,367).

Eine R1/R2-Resektion geht im untersuchten Patientenkollektiv also nicht unbedingt mit einer schlechteren Prognose einher. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der Empfehlung von Ross et al., einhergehend mit einer R1-Resektion einen intraoperativen Gefrierschnitt zur Bestätigung der Diagnose durchzuführen, falls eine benigne Läsion vermutet wird (120,126).

Für die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse, sind die Gründe der R1 und R2-Resektion und die Tatsache entscheidend, dass in keinem Fall ein Tumorrest in situ verblieben ist. Die R1-Resektion der Patienten ist in 54 % der Fälle in einer transskrotalen Biopsie bzw. Operationsweise begründet. Im gesamten Patientenkollektiv ist in 107 Fällen inguinal und in 18 Fällen transskrotal operiert worden.

Tabelle 19: Auftreten von Tumorprogression bei skrotalem und inguinalem Zugang

Resektion	Keine Tumorprogression	Tumorprogression	Summe
inguinal	104	3	107
skrotal	15	3	18
Summe	119	6	125

Bei Testung mittels Exaktem Fischer Test ergibt sich bei einem Chi²-Wert von 6,480 ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit inguinalem und Patienten mit transskrotalem Zugang (p=0,038). In der Gesamtgruppe der Patienten geht der skrotale Zugang häufiger mit einer Tumorprogression einher (Tabelle 19). Diese Daten unterstreichen die Bedeutung und den Stellenwert der inguinalen Tumororchiektomie als Goldstandard in der Therapie des testikulären Keimzelltumors.

Wird die Gruppe der 18 transskrotal operierten Patienten betrachtet, interessieren in erster Linie die Gründe für den nicht-protokollgemäßen Zugangsweg. Der transskrotale Zugang wurde gewählt, wenn primär der Verdacht auf eine Hodentorsion, eine Orchitis, eine Hydrozele bzw. Zyste oder einen Leistenhoden bestand (Tabelle 13, Seite33). In einem Fall ist ein Hodentrauma angenommen worden. In 3 Fällen der 18 transskrotal operierten Patienten ist es zu einem Tumorprogress gekommen.

Patienten mit präoperativem Stadium IA und transskrotaler Biopsie bzw. Operation müssen aufgrund des transskrotalen operativen Zugangsweges nach der Lugano-Stadieneinteilung der Hodentumoren von 1979 postoperativ dem Tumorstadium IC zugeordnet werden. In dieser Stadieneinteilung bedingt sowohl eine Infiltration des Skrotums als auch eine

transskrotale Biopsie bzw. transskrotale Operation die Zuordnung des Patienten in das Stadium IC. Wird hingegen für die Einteilung der transskrotal operierten Patientengruppe die revidierte Lugano-Klassifikation aus dem Jahr 2000 nach Erbar zu Grunde gelegt, ist der transskrotale Zugangsweg für die Stadieneinteilung nicht maßgeblich (107). Nach dieser Klassifikation wären diejenigen Patienten, welche lediglich aufgrund der transskrotalen Operationsweise in das klinische Stadium IC eingeteilt wurden, dem Stadium IA zuzuordnen. In der Stadieneinteilung nach Erbar liegt Stadium IC nur bei einer definitiven Infiltration des Skrotums und bei einem Tumor vor, welcher nach einem inguinalen/skrotalen Eingriff entstanden ist (107).

Ist ein Patient lediglich aufgrund der transskrotalen Biopsie dem Stadium IC zugeordnet worden und hat protokollgemäß eine Chemotherapie mit PVB nach MAHO 98 erhalten, wird dieser Patient in der MAHO-Studie als Protokollpatient geführt. Hierin wird erneut die Unschärfe im Protokoll deutlich, denn an anderer Stelle wird die Biopsie als obsolet angesehen.

In der Gruppe der 18 Patienten mit YST und präoperativem Stadium IA, die aufgrund eines transskrotalen Zuganges in das höhere Tumorstadium IC eingeordnet werden, sind alle Patienten lediglich nachbeobachtet worden. Bei 3 dieser 18 Patienten mit klinischem Stadium IA und abweichendem chirurgischem Vorgehen ist 6 Wochen, 3 Monate bzw. 6 Monate nach der Operation der Tumormarker wieder angestiegen, bzw. nicht weiter abgesunken, so dass eine Tumorprogression angezeigt wurde (# 352, 369, 372). Im Vergleich dazu traten lediglich 2 Tumorprogressionen bei 49 Patienten mit klinischem Stadium IA und inguinalem Zugang auf.

Die Zahlen zeigen, dass äquivalent zu den Ergebnissen der Gesamtgruppe (Tabelle 19) der transskrotale Zugang mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Die Frage, ob eine *Watch & Wait* Strategie für Patienten mit klinischem Stadium IA und transskrotalem Zugang vertretbar ist, kann trotzdem bejaht werden. *Watch & Wait* ist bei transskrotal operierten Patienten mit klinischem Stadium IA möglich und sicher, denn alle drei betroffenen Patienten überleben und befinden sich nach Auftreten der Tumorprogression aktuell in kompletter Remission. Nachteile entstehen durch die verzögert einsetzende Chemotherapie für die Patienten nicht, wenn von der erneuten Auseinandersetzung mit der Erkrankung abgesehen wird. Voraussetzung für diese Erweiterung der *Watch & Wait* strategie ist eine regelmäßige Kontrolle der Tumormarker, da alle Tumorprogressionen anhand eines relevanten Markeranstiegs rechtzeitig erkannt und chemotherapeutisch mit PVB behandelt werden konnten. Hierfür ist eine engmaschige Kontrolle der Tumormarker vorgeschrieben (154). Letzendlich ist durch das beschriebene Vorgehen, welches lediglich die Nachbeobachtung

mit engmaschigen Nachsorgeterminen und Tumormarkerkontrollen umfasste, 15 von 18 Patienten eine Chemotherapie erspart geblieben.

Da mit der *Watch & Wait* Strategie für die Patienten mit klinischem Stadium IA und abweichendem chirurgischem Vorgehen keine Nachteile statistisch gesichert werden konnten, besteht kein zwingender Grund, für diese Patienten die Therapie zu ändern. Wenn nach transskrotalem Zugang bei Patienten im klinischen Stadium IA lediglich bei 3 Patienten eine Tumorprogression aufgetreten ist und diese durch die dann verabfolgte Chemotherapie eine anhaltende Remission erlangten, kann die *Watch & Wait* Strategie als ausreichend angesehen werden.

Eine Therapiereduktion in Form einer organerhaltenden Resektion ist bereits von Shukla et al. bei 13 Teratompatienten durchgeführt worden, ohne dass bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren ein Rezidivereignis aufgetreten ist (159). Tröbs et al. fordern nach Ausschluss eines malignen Tumors eine hodenerhaltende Therapie für benigne Läsionen, wenn ein umschriebener Tumor vorliegt, der AFP-Wert innerhalb der altersentsprechenden Streubereiche liegt und ausreichend gesundes Hodenparenchym postoperativ verbleibt (158).

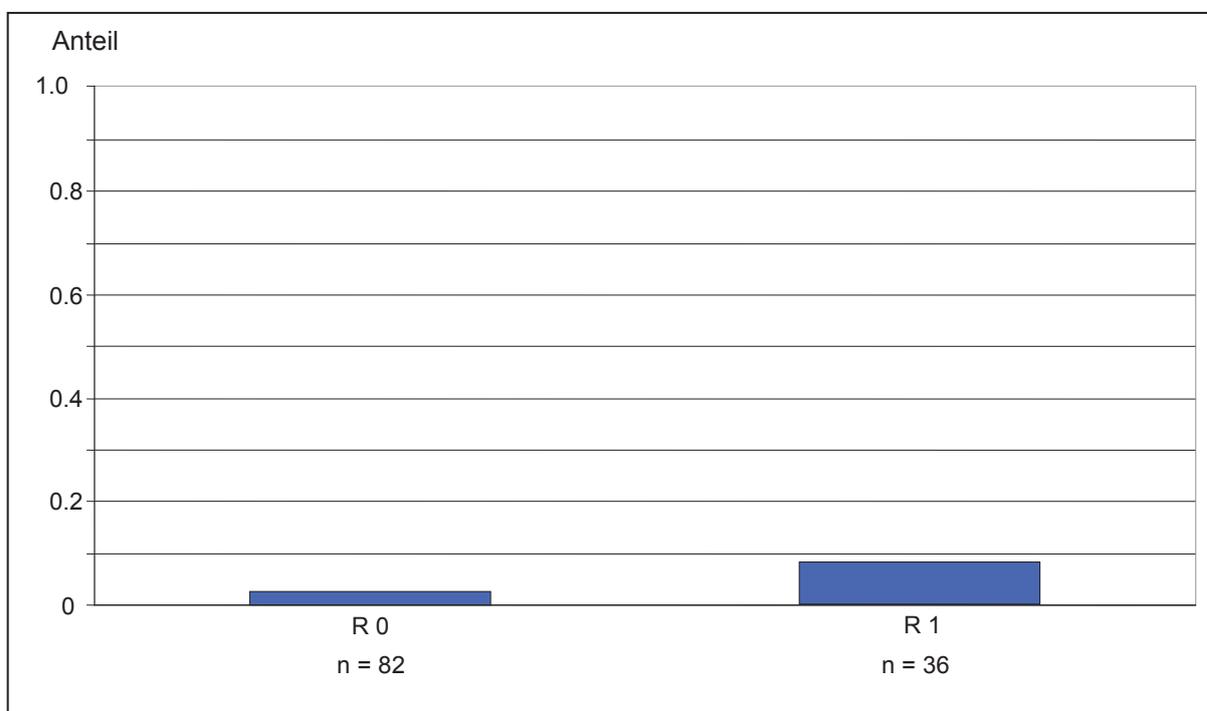


Abb. 12: Anteil der Knaben mit Tumorprogression bei testikulären Keimzelltumoren in Abhängigkeit vom Resektionsstatus. Rechte Säule: makroskopisch komplette Resektion (R1). Linke Säule: mikroskopisch komplette Resektion (R0). Von 10 Patienten fehlt der Operationsbericht

4.6 Histologischer Nachweis einer Gefäßinvasion durch den Tumor

Schon 1979 hat das Prognosemerkmal „vaskuläre Invasion durch Tumorzellen“ Eingang in die TNM-Klassifikation der Germinome gefunden (167). Inzwischen ist die prognostische Aussagekraft dieses Risikofaktors in retrospektiven und prospektiven Studien bei volljährigen Männern mit testikulären Keimzelltumoren gesichert worden (168,169). Deshalb wird bei Erwachsenen mit Keimzelltumoren bei der histologischen Begutachtung speziell auf eine Tumorinvasion geachtet. Dagegen wird in den Protokollen für Kinder mit Keimzelltumoren der histologische Nachweis einer Gefäßinvasion bisher nicht als ungünstiger Prognosefaktor aufgeführt (63). Es stellt sich folglich die Frage, ob für präpubertäre Patienten mit frühkindlichem unreifen Hodengewebe, welches nur teilweise pubertäre Merkmale aufweist, der histologische Parameter der Gefäßinvasion ebenfalls prognosebestimmend ist. Die Gefäßinvasion bezeichnet in diesem Fall den intraluminalen Nachweis von Tumorzellen in Blut- und/oder Lymphgefäßen.

Bei der retrospektiven Auswertung der histologischen Gutachten wird in 31 der 128 Patienten zu dem Vorhandensein oder Fehlen einer Gefäßinvasion dezidiert Stellung genommen. Die 6 Patienten mit Tumorprogression lassen sich folgendermaßen zuordnen: Von den 27 Patienten ohne dokumentierte Gefäßinvasion haben 4 eine Tumorprogression erlitten, während dies bei 2 der 4 Patienten mit Gefäßinvasion der Fall war (Abb. 13). Dagegen ist 2mal eine Gefäßinvasion beschrieben worden, ohne dass es zu einem Ereignis gekommen wäre (Abb. 13). Bei 2 von 6 Patienten mit Ereignis ist eine Gefäßinvasion durch den Pathologen beschrieben worden. Das Tumorstadium der 4 Patienten mit Gefäßinvasion entspricht in 2 Fällen Stadium IA und je einmal die Stadien II B und III B (Kasuistiken # 377 und # 415).

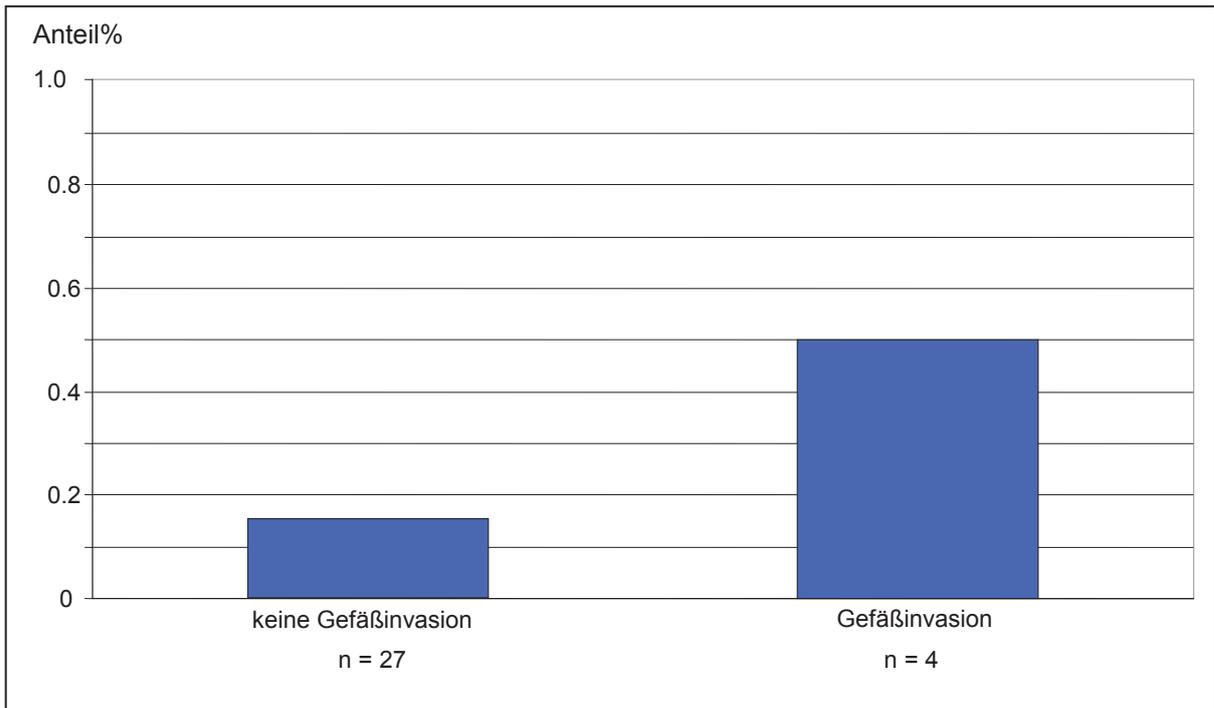


Abb. 13: Anteil der Knaben mit Tumorprogression bei testikulärem Keimzelltumor in Abhängigkeit von einer Gefäßinvasion. Linke Säule: keine Gefäßinvasion. Rechte Säule: Gefäßinvasion.

Vergleichbar mit dem Studienkollektiv geht auch bei Kindern >10 Jahre die Invasion eines Gefäßes mit einer Prognoseverschlechterung einher (145).

4.7 Vergleich MAHO 82 und MAHO 98

Die wesentlichen Unterschiede in den Therapieregimen von MAHO 82 und MAHO 98 lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Bei Knaben mit YST und dem Ausbreitungsstadium IA ist die in MAHO 82 bestehende Altersgrenze von 2 Jahren in MAHO 98 auf 10 Jahre angehoben worden (63,65).
- Verzicht auf die explorative modifizierte retroperitoneale Lymphadenektomie im klinischen Stadium IA (63).
- Intensivierung der Therapie in den höheren Stadien bei unbefriedigendem Behandlungsverlauf. In MAHO 82 wurde ab Tumorstadium IB bei einer residualen Erkrankung mit positiven Tumormarkern und/oder auffälligen Befunden in den bildgebenden Verfahren nach der Standardchemotherapie mit zwei Kursen PVB, eine explorative Laparotomie angeschlossen und bei Nachweis von vitalem Tumor 3 Kurse PEI verabreicht (65). Bei negativen Tumormarkern und unauffälligen Befunden in der bildgebenden Diagnostik wird ein weiterer Kurs PVB appliziert (65). In MAHO

98 erhielten Patienten mit Stadium IIC-III statt 2 Kursen PVB nunmehr 2 Kurse BEP. Bei persistierendem Tumor wurden noch 3 Kurse PEI gegeben (65).

Die Frage, ob die Reduktion der Therapie bei testikulären Keimzelltumoren vertretbar ist oder für die Patienten Nachteile erbracht hat, lässt sich anhand der Studiendaten für die Untergruppe der Knaben im Alter von 0-10 Jahren, die vorzugsweise an dem histologischen Typ I erkranken, gut beantworten. Die Tatsache, dass in der Gesamtgruppe der MAHO 98-Patienten nicht ein einziger Todesfall aufgetreten ist, zeigt, dass eine Reduktion der Therapie gegenüber dem vorherigen Protokoll durchführbar ist. Darüber hinaus ist 17 Patienten >2 Jahre mit YST im Stadium IA eine potentiell gefährliche Chemotherapie erspart worden. Demgegenüber sind in der MAHO 82-Studie mit insgesamt 57 Patienten fünf Rezidive und ein letaler Behandlungsverlauf beobachtet worden (104). Dieser Patient ist im Alter von 3 Jahren und 9 Monaten an einer Candida - Sepsis verstorben (104).

Da lediglich ein Rezidivereignis (# 415) in der Patientengruppe mit adjuvanter Chemotherapie aufgetreten ist und der Patient mit einer Chemotherapie aus 4 Blöcken PEI in Zweitremission gebracht werden konnte, ist eine neuerliche Änderung der in MAHO 98 eingeführten Therapieintensivierungen nicht zwingend notwendig. Es bleibt also die Therapiereduktion durch Erweiterung der *Watch & Wait* Strategie mit den Tumorprogressionen abzuwägen. Letztlich handelt es sich bei diesen Patienten um einen verzögerten Beginn einer erforderlichen Chemotherapie, sodass nur bedingt von einem Nachteil ausgegangen werden kann. Neben dem psychologischen Nachteil durch die erneute Konfrontation mit der Erkrankung kann dieser in einem zusätzlichen Kurs Chemotherapie aufgrund eines höheren Tumorstadiums beruhen. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass im Einzelfall die erforderliche Therapie nicht vorhergesagt werden kann.

Insgesamt kann die Reduktion der Therapie im Protokoll MAHO 98 gegenüber dem MAHO 82-Protokoll als machbar und sicher angesehen werden. Die Erweiterung der *Watch & Wait* Strategie von <2 Jahre auf <10 Jahre und der Verzicht auf die explorative modifizierte Lymphadenektomie blieb bei Patienten im Tumorstadium IA ohne nachteilige Konsequenz.

Ob die Intensivierung der Therapie in den höheren Stadien effektiv und vertretbar ist oder für die Patienten Nachteile gebracht hat, lässt sich sowohl an der Gesamtgruppe als auch an den Patientenkasuistiken mit Rezidiv bzw. Tumorprogression belegen. In dem Kollektiv der Keimzelltumorpatienten haben 24 Knaben eine intensiviertere Therapie bzw. Diagnostik erhalten:

- 5 Patienten mit Tumorstadien IIC-III haben 2 Kurse BEP anstatt 2 Kurse PVB bekommen.
- 4 Patienten sind bei negativem Tumor in der Reevaluation ebenfalls mit 2 Kursen BEP anstelle von 2 Kurse PVB behandelt worden.
- 20 Patienten haben eine zusätzliche Laparotomie erhalten

Die Gesamtzahl der durchgeführten Therapieintensivierungen ist größer als die Zahl der von der intensivierten Behandlung betroffenen Patienten, da 5 Patienten sowohl eine intensivierte Chemotherapie als auch eine zusätzliche Laparotomie erhalten haben. In MAHO 98 ist nach adjuvanter Chemotherapie lediglich bei 1 von 19 Patienten ein Rezidiv (# 415) aufgetreten. In MAHO 82 trat unter 21 Patienten mit adjuvanter Chemotherapie 2mal ein Rezidiv und einmal ein Todesfall wegen einer Candidainfektion auf ($p=0,607$) (104). Da kein signifikanter Unterschied zwischen den mit Chemotherapie behandelten Patienten aus MAHO 82 und den Patienten mit adjuvanter Chemotherapie aus MAHO 98 besteht, ist durch die Therapieintensivierung zumindest kein Nachteil für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie entstanden. Betrachtet man die Gesamtgruppe der Patienten in beiden Therapiestudien, werden ein signifikanter Unterschied und die Effektivität der Therapieänderungen erkennbar. Während in MAHO 82 von 57 Patienten 5 ein Rezidiv erlitten und ein Patient verstorben ist (104), überlebten alle 128 Patienten in MAHO 98 und es kam lediglich einmal zum Rezidivereignis ($p=0,001$).

4.8 Schlussfolgerungen unter Berücksichtigung des Alters

Gemischte Keimzelltumoren:

Die histologischen Diagnosen der testikulären Keimzelltumoren divergieren in Abhängigkeit vom Alter in ihrer Häufigkeit und ihrer Komposition erheblich, sodass zwischen Typ I (< 5 Jahre) und Typ II Tumoren (> 10 Jahre) unterschieden wird (170). Während die verschiedenen histologischen Subentitäten bei Knaben und Männern gleich aussehen, bestehen erhebliche zytogenetische Unterschiede (49). Bei Erwachsenen konnten in den molekularbiologischen Untersuchungen chromosomale Abberationen mit Zugewinn am kurzen Arm des Chromosoms 12 bzw. ein Isochromosom 12p mit großer Regelmäßigkeit nachgewiesen werden (46,47). Im Unterschied dazu bestehen bei Kindern chromosomale Abberationen am langen und kurzen Arm von Chromosom 1, am langen Arm von Chromosom 6 und am Chromosom 20 sowie Veränderungen auf den Geschlechtschromosomen (48,49). Die differenten molekulargenetischen Befunde können trotz gleicher Histologie möglicherweise Unterschiede im klinischen Verhalten bei Kindern und Erwachsenen erklären.

Während bei Erwachsenen Hodentumoren mit mehr als 2 malignen Komponenten häufig sind, kommen diese bei Kindern <10 Jahre nur selten vor; mit der protokollgemäßen Chemotherapie haben die Knaben zwar kein erhöhtes Rezidivrisiko. Jedoch ist aufgrund der Seltenheit der gemischten Keimzelltumoren mit zwei malignen Komponenten die Anzahl der Patienten im Studienkollektiv zu klein, um eine Aussage bezüglich der Prognose zu treffen (171). Um die Prognose dieser Patientengruppe zu beurteilen, ist eine internationale Zusammenarbeit und Datenanalyse nötig (171). Bei dieser kleinen Subgruppe von Patienten wären zytogenetische Untersuchungen von besonderem wissenschaftlichem Interesse. Aufgrund des unterschiedlichen klinischen Verhaltens können Unterschiede bei der Basenpaarung angenommen werden (171).

Watch & Wait:

Bei Patienten <10 Jahre mit Teratom und/oder Dottersacktumors wird im Stadium IA nach Lugano eine *Watch & Wait* Strategie durchgeführt. Die *Watch & Wait* -Therapie ist sicher und kann in der Mehrzahl der Knaben <10 Jahren mit lokalisierter Erkrankung eine Chemotherapie verhindern. Von einer Therapiereduktion in Form einer Erweiterung der *Watch & Wait* Strategie haben 84 der 128 Studienpatienten profitiert, da nur 4 Patienten wegen einer Progression des Tumors eine verzögerte Chemotherapie erhalten haben. Mit Hilfe der vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass die *Watch & Wait*-Therapie auch nach transskrotalem operativen Zugriff angewendet werden kann (171). Im Fall einer Tumorprogression werden die transskrotal operierten Patienten auch mit einer verzögert verabreichten Chemotherapie geheilt. Essentiell ist in diesem Zusammenhang die Einhaltung der regelmäßigen Nachsorgetermine, damit der Tumorprogress in einem frühen Stadium erkannt werden kann (171). Im ersten Jahr sind monatlich eine klinische Untersuchung, eine bildgebende Diagnostik und eine Bestimmung der Tumormarker vorgesehen. Ab dem 2. Jahr vergrößert sich das Intervall auf 2 Monate und im 3.-5. Jahr auf 3 Monate (154). Die Einhaltung der Nachsorgeuntersuchungen wird bei Patienten <10 Lebensjahr durch die Eltern und die Kinderärzte mit großer Zuverlässigkeit gewährleistet. Das Erinnerung- und Mahnsystem sowie die nachgehende Fürsorge durch das Jugendamt geben bei säumigen Familien zusätzliche Sicherheit. Diese Sorgfalt ist bei heranwachsenden Jungen >10 Jahre nicht immer zu gewährleisten.

Dass die *Watch & Wait* Strategie bei Patienten im klinischen Stadium IA mit abweichendem Vorgehen (transskrotaler Zugang) vertretbar ist, stimmt mit den Erkenntnissen der US Internationalen Studie überein: Huddert et al berichten von 10 transskrotal operierten Patienten, von denen 4 eine Hemiskrotektomie und 3 eine Chemotherapie erhalten haben. Trotzdem betrug das Gesamtüberleben der 73 Studienpatienten 100 % (172).

Eine vergleichbare Wertung haben Seitz et al. in der Behandlung von paratestikulären Rhabdomyosarkomen im Kindesalter gezogen und erachten die Hemiskrotektomie nach einer transskrotalen Operation für nicht notwendig (173).

Organerhaltende Therapie:

Seit 1995 wird über ein organerhaltendes operatives Vorgehen bei Männern mit malignen Hodentumoren im Stadium IA berichtet (155,174). Da im Patientengut alle transskrotal und inguinal operierten Teratompatienten rezidivfrei überlebten (171), ist als Therapiereduktion eine Tumorenukleation statt einer verzögerten Ablatio testis zu überlegen, wenn durch Biopsie die Diagnose eines Teratoms gestellt wurde. Ein organerhaltendes chirurgisches Vorgehen wird von mehreren Autoren aus kosmetischen und psychologischen Gründen gefordert, da bei rezidivfreiem Überleben keine Nachteile für die Patienten resultieren (158,159,166,175). Diese monoinstitutionellen Berichte bei Knaben bedürfen aber der Bestätigung durch prospektiv und kooperativ durchgeführte Protokolle. Metcalfe et al. betonen dabei die Wichtigkeit einer intraoperativen Biopsie, um benigne von malignen Läsionen sicher zu unterscheiden (176).

Intraoperativ sollte der Operateur entscheiden, ob eine Tumorenukleation zu verantworten ist.

Eine wichtige Rolle fällt hierbei der präoperativen Diagnostik mit einem hochauflösenden Ultraschall zu, um eine Entscheidungshilfe zum intraoperativen Befund zu bieten (57). Gleichzeitig ist präoperativ der international etablierte diagnostische Algorithmus zu befolgen, um benigne Geschwülste von malignen Läsionen sicherer zu unterscheiden (38). Letztendlich ist bei klinisch unklaren Situationen intraoperativ die persönliche Erfahrung des Operateurs entscheidend.

Klassifikation:

Die Zuordnung eines transskrotal operierten Patienten mit einem lokalisierten Tumorbefund muss nach der Lugano-Klassifikation von 1979 (62) in das Stadium IC erfolgen. Wird die 2000 revidierte Lugano-Klassifikation (48,112) zu Grunde gelegt, wäre der gleiche Patient dem Stadium IA zuzuordnen. Die Heterogenität der aktuell gültigen Klassifikationen erschwert nicht nur die Vergleichbarkeit der Patienten in Studien, sondern beeinträchtigt auch die Möglichkeiten, Schlussfolgerungen für folgende Protokolle zu ziehen. Vor dem Hintergrund, dass Patienten mit lokalem Tumorbefund und transskrotaler Operation lediglich nachbeobachtet werden müssen, während Patienten mit Infiltration des Skrotums einer Chemotherapie bedürfen, kann es Anliegen zukünftiger Forschung sein, Stadium IC neu zu definieren. Aufgrund der Heterogenität im Stadium IC ist eine Änderung der Klassifikation für Jungen <10 Jahren sinnvoll (171).

Radikalität

Dass sich die organerhaltende Therapie in mehreren Studien (158,159,177) als machbar erwiesen hat und die Biopsie und der Gefrierschnitt von mehreren Autoren gefordert wird (176), scheint mit dem am vorliegenden Patientenkollektiv erkannten prognostischen Wert der Radikalität der Resektion übereinzustimmen. Eine R1/R2-Resektion verschlechtert im vorliegenden Patientenkollektiv nicht zwingend die Prognose des Patienten, vorausgesetzt es ist kein Tumorrest in situ verblieben. Um jedoch den Resektionsstatus bezüglich der Prognose richtig zu deuten, ist der hohe Anteil der Teratome zu berücksichtigen. Weiterhin müssen für eine richtige Einschätzung des prognostischen Wertes vor allem die Gründe für eine R1/R2-Resektion differenziert werden. Denn die Untersuchung konnte auch zeigen, dass Patienten nach einer transskrotalen Operation im Sinne einer R1-Resektion eine schlechtere Prognose aufweisen als inguinal R0 operierte Patienten (171).

Skrotale Vorerkrankung:

Bei Jugendlichen und jungen Männern gilt der angeborene Kryptorchismus als gesicherter Risikofaktor (7), der bei Knaben <10 Jahre gering ausgeprägt ist (1-9%) (140). Allerdings hatten die wenigen Knaben mit diesem Risikofaktor zur Hälfte ein fortgeschrittenes Tumorstadium (7). Trotz ihrer Seltenheit im Kindesalter konnte eine skrotale Vorerkrankung als prognoseverschlechternder Parameter bestätigt werden. Diese Beobachtung lässt den Schluss auf unterschiedliche pathogenetische Faktoren bei prä- und postpubertären Hodentumoren zu.

AFP-Wert:

Während die Höhe des AFP-Wertes bei Erwachsenen einen die Prognose bestimmenden Faktor darstellt, ist die Höhe des AFP-Wertes im Kindesalter nicht aussagekräftig. Stattdessen hat sich eine Stagnation und der Anstieg des Wertes als prognostisch relevant herausgestellt, sodass sich auf die Wichtigkeit der regelmäßigen Kontrollen des AFP-Wertes schließen lässt.

Gefäßinvasion:

Die Indikation für eine Behandlung wird bei Erwachsenen schon bei dem histologischen Befund einer Gefäßinvasion als erfüllt angesehen, da mit einer Progredienz der Erkrankung zu rechnen ist (168,169); somit ist dieser Prognosefaktor wesentlicher Bestandteil der Stadieneinteilung (60). Bisher ist bei Kindern dieser Schritt noch nicht nachvollzogen worden. Ob dies ein Fehler ist, kann auf Grund der hier vorliegenden Daten für die Knaben <10 Jahre nicht klar beantwortet werden. Offensichtlich ist, dass die Gefäßinvasion bei *Watch & Wait* Strategie nicht immer mit einer progredienten Erkrankung verbunden war und der verzögerte

Beginn der Chemotherapie bei eingetretener Progression nicht die Heilungsaussichten beeinträchtigt hat.

Abschließend kann festgestellt werden, dass Knaben <10 Jahre mit testikulären Keimzelltumoren in Deutschland unter Protokollbedingungen eine exzellente Prognose haben, da von 128 Patienten keiner verstorben ist. Von diesen 128 Patienten haben nur 19 eine Chemotherapie erhalten, die bei 18 zu einer anhaltenden Erstremission geführt hat.

5. Literaturverzeichnis

1. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ, u. a. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(2):169–75.
2. Wittekind C. Biologie und Pathologie von Keimzelltumoren des Hodens. *Der Onkologe*. 2008;14:602–10.
3. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):277–85.
4. Heimdal K, Olsson H, Tretli S, Flodgren P, Børresen AL, Fossa SD. Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden. *Br J Cancer*. 1996;73(7):964–9.
5. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1996;66(5):627–31.
6. Dieckmann K-P, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol*. 2004;22(1):2–14.
7. Giwercman A, Grindsted J, Hansen B, Jensen OM, Skakkebaek NE. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol*. 1987;138(5):1214–6.
8. Möller H. Epidemiological studies of testicular germ cell cancer. Thames Cancer Registry. King`s College London; 2001.
9. Hiort O, Wunsch L, Holterhus P-M. Differenzialdiagnostische Überlegungen beim Hodenhochstand. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2005;153(5):430 – 435.
10. Dieckmann KP, Boeckmann W, Brosig W, Jonas D, Bauer HW. Bilateral testicular germ cell tumors. Report of nine cases and review of the literature. *Cancer*. 1986;57(6):1254–8.
11. Heikkilä R, Heilo A, Stenwig AE, Fosså SD. Testicular ultrasonography and 18G biopsy for clinically undetected cancer or carcinoma in situ in patients with germ cell tumours. *Br J Urol*. 1993;71(2):214–6.
12. Che M, Tamboli P, Ro JY, Park DS, Ro JS, Amato RJ, u. a. Bilateral testicular germ cell tumors: twenty-year experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer*. 2002;95(6):1228–33.
13. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, Hansen SO, Hjalgrim H, Johansen B, u. a. Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83(19):1391–5.
14. Gondos B. Ultrastructure of developing and malignant germ cells. *Eur Urol*. 1993;23(1):68–74; discussion 75.
15. Weissbach L, Bamberg M, Schmoll HJ. [Interdisciplinary consensus conference on „diagnosis and therapy of testicular tumors“]. *Urol Aug A*. 1997;36(4):362–8.
16. Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ*. 1997;314(7093):1507–11.

17. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. *BMJ*. 1994;308(6941):1393–9.
18. Forman D, Gallagher R, Møller H, Swerdlow TJ. Aetiology and epidemiology of testicular cancer: report of consensus group. *Prog Clin Biol Res*. 1990;357:245–53.
19. Buetow SA. Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev*. 1995;17(2):433–49.
20. Teilum G, Albrechtsen R, Norgaard-Pedersen B. The histogenetic-embryologic basis for reappearance of alpha-fetoprotein in endodermal sinus tumors (yolk sac tumors) and teratomas. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*. 1975;83(1):80–6.
21. Witschi E. Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. *Contr Embryol Carnegie Inst*. 1984;209:67–80.
22. Bussey KJ, Lawce HJ, Himoe E, Shu XO, Heerema NA, Perlman EJ, u. a. SNRPN methylation patterns in germ cell tumors as a reflection of primordial germ cell development. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001;32(4):342–52.
23. Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, Hu J, Olson T, Lauer S, u. a. Multipoint imprinting analysis indicates a common precursor cell for gonadal and nongonadal pediatric germ cell tumors. *Cancer Res*. 2001;61(19):7268–76.
24. Motoyama T, Watanabe H, Yamamoto T, Sekiguchi M. Production of alpha-fetoprotein by human germ cell tumors in vivo and in vitro. *Acta Pathol Jpn*. 1987;37(8):1263–77.
25. Calaminus G, Andreussi L, Garré ML, Kortmann RD, Schober R, Göbel U. Secreting germ cell tumors of the central nervous system (CNS). First results of the cooperative German/Italian pilot study (CNS sGCT). *Klin Pädiatr*. 1997;209(4):222–7.
26. Knöpfle G, Becker M, Rotthauwe HW. [Alpha1-fetoprotein: physiology, pathology and diagnosis especially in childhood (author's transl)]. *Klin Pädiatr*. 1977;189(4):207–26.
27. Tilghman SM. The structure and regulation of the alpha-fetoprotein and albumin genes. *Oxf Surv Eukaryot Genes*. 1985;2:160–206.
28. Vesterling-Hörner D. Normalwerte für das Alpha-1-Fetoprotein und Evaluation des Einflusses verschiedener anamnestischer und klinischer Risikofaktoren auf Höhe und Verlauf des Alpha-1-Fetoproteins in den ersten zwei Lebensjahren [Dissertation]. [Düsseldorf]; 1989.
29. Blohm ME, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U. Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15(2):135–42.
30. Schneider DT, Calaminus G, Göbel U. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001;18(1):11–26.
31. Calaminus G, Vesterling-Hörner D, Bökkerink JP, Gadner H, Günther G, Haas HJ, u. a. [The prognostic significance of serum alpha 1-fetoprotein in children and adolescents with malignant extracranial non-testicular germ cell tumors]. *Klin Pädiatr*. 1991;203(4):246–50.
32. Pugh RCB, Cameron KM. Teratoma. *Pathology of the testis*. 1976. S. 199–244.

33. Mostofi FK, Sobin LH. Histological typing of testis tumours. International Histological Classification of Tumours. Geneva: WHO; 1977.
34. Serov S, Scully R, Sobin LH. International histological classification of tumors, No. 9. Histological typing of ovarian tumors. Geneva: World Health Organization; 1973.
35. Zülch KJ, Wechsler W. Pathology and classification of gliomas. *Prog Neurol Surg*. 1968;(2):1–84.
36. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2000.
37. Chevillet JC. Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord-stromal tumors. *Urol Clin North Am*. 1999;26(3):595–609.
38. Hofmann M, Schlegel PG, Hippert F, Schmidt P, von-Schweinitz D, Leuschner I, u. a. Testicular sex cord stromal tumors: analysis of patients from the MAKEI study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(10):1651–5.
39. Biskup W, Calaminus G, Schneider DT, Leuschner I, Göbel U. Teratoma with malignant transformation: experiences of the cooperative GPOH protocols MAKEI 83/86/89/96. *Klin Pädiatr*. 2006;218(6):303–8.
40. Harms D, Zahn S, Göbel U, Schneider DT. Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence. *Klin Pädiatr*. 2006;218(6):296–302.
41. Weißbach L, Hildebrand G. Testikuläre Keimzelltumoren: Histologie, Klassifikation, Pathologie und Häufigkeit. München: Zuckerschwerdt Verlag; 1982.
42. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2005;18 Suppl 2:S61–79.
43. Collin DH, Pugh RCB. The pathology of testicular tumors. Studies from the Testicular Tumor Registry of the Pathological Society of Great Britain and Ireland in association with the British Cancer Campaign for Research. *Suppl Br J Urol*. 1964;34:2.
44. Gonzales-Crussi F. Extragonadal teratomas. Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 18, Washington D.C. Armed Forces Institut of Pathology; 1982. 129 p.
45. Alanee S, Shukla A. Paediatric testicular cancer: an updated review of incidence and conditional survival from the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *BJU Int*. 2009;104(9):1280–3.
46. Looijenga LHJ, Zafarana G, Grygalewicz B, Summersgill B, Debiec-Rychter M, Veltman J, u. a. Role of gain of 12p in germ cell tumour development. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2003;111(1):161–171; discussion 172–173.
47. Van Echten J, Oosterhuis JW, Looijenga LH, van de Pol M, Wiersema J, te Meerman GJ, u. a. No recurrent structural abnormalities apart from i(12p) in primary germ cell tumors of the adult testis. *Genes Chromosomes Cancer*. 1995;14(2):133–44.
48. Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, Calaminus G, Harms D, Göbel U, u. a. Genetic analysis of childhood germ cell tumors with comparative genomic hybridization. *Klin Pädiatr*. 2001;213(4):204–11.

49. Zahn S, Sievers S, Alemazkour K, Orb S, Harms D, Schulz WA, u. a. Imbalances of chromosome arm 1p in pediatric and adult germ cell tumors are caused by true allelic loss: a combined comparative genomic hybridization and microsatellite analysis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006;45(11):995–1006.
50. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(3):210–22.
51. Eble JN, Sauter G, Epstein JL, Sesterhenn IA. Pathology and genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumours. IARC Press; 2004.
52. Rosenberg C, Mostert MC, Schut TB, van de Pol M, van Echten J, de Jong B, u. a. Chromosomal constitution of human spermatocytic seminomas: comparative genomic hybridization supported by conventional and interphase cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer*. 1998;23(4):286–91.
53. Alkassar M, Gottschling S, Krenn T, Graf N. Metastatic choriocarcinoma in a 17-year old boy. *Klin Pädiatr*. 2009;221(3):179.
54. Calaminus G, Schneider DT, Weissbach L, Schönberger S, Okpanyi V, Leuschner I, u. a. Survival after an antiangiogenic therapy and surgery in a wide spread growing teratoma originating from a testicular mixed malignant germ cell tumor. *Klin Pädiatr*. 2009;221(3):136–40.
55. Göbel U, Schneider DT, Teske C, Schönberger S, Calaminus G. Brain metastases in children and adolescents with extracranial germ cell tumor - data of the MAHO/MAKEI-registry. *Klin Pädiatr*. 2010;222(3):140–4.
56. Mann JR, Pearson D, Barrett A, Raafat F, Barnes JM, Wallendszus KR. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumor studies. *Cancer*. 1989;63(9):1657–67.
57. Tallen G, Hernáiz Driever P, Degenhardt P, Henze G, Riebel T. High reliability of scrotal ultrasonography in the management of childhood primary testicular neoplasms. *Klin Pädiatr*. 2011;223(3):131–7.
58. Calaminus G, Schneider DT, Bökkerink JPM, Gadner H, Harms D, Willers R, u. a. Prognostic value of tumor size, metastases, extension into bone, and increased tumor marker in children with malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective evaluation of 71 patients treated in the German cooperative protocols Maligne Keimzelltumoren (MAKEI) 83/86 and MAKEI 89. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(5):781–6.
59. Ernestus K, Pietsch T, Gessler M, Simon T, Hero B, Berthold F. [Structure, use, and risks of biomaterial repositories of embryonal tumors]. *Klin Pädiatr*. 2006;218(3):132–8.
60. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of the malignant tumors. UICC, 5 th edition. New york: Wiley-Liss; 1997.
61. Wittekind C, Meyer H. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.
62. Cavalli F, Monfardini S, Pizzocaro G. Report on the International Workshop on Staging and Treatment of Testicular Cancer. *Eur J Cancer*. 1980;16(10):1367–72.

63. Haas RJ, Bamberg M, Calaminus G, Göbel U, Harms D, Schmidt P, u. a. Kooperative, prospektive, nicht randomisierte Therapiestudie für maligne Hodentumoren im Kindesalter. München; 1998.
64. Einhorn LH, Donohue JP. Chemotherapy for disseminated testicular cancer. *Urol Clin North Am.* 1977;4(3):407–26.
65. Haas RJ, Brämswig J, Göbel U, Harms D, Janka G, Weissbach L. [Malignant testicular tumors in children and adolescents: concept of the MAHO 82 cooperative therapeutic study of the Society for Pediatric Oncology]. *Klin Pädiatr.* 1983;195(3):196–200.
66. Wollner N, Exelby PR, Woodruff JM, Cham WC, Murphy ML, Lewis JL Jr. Malignant ovarian tumors in childhood: prognosis in relation to initial therapy. *Cancer.* 1976;37(4):1953–64.
67. Ablin AR, Krailo MD, Ramsay NK, Malogolowkin MH, Isaacs H, Raney RB, u. a. Results of treatment of malignant germ cell tumors in 93 children: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1991;9(10):1782–92.
68. Flamant F, Schwartz L, Delons E, Caillaud JM, Hartmann O, Lemerle J. Nonseminomatous malignant germ cell tumors in children. Multidrug therapy in Stages III and IV. *Cancer.* 1984;54(8):1687–91.
69. Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Phillips M, u. 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. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30(4):217–27.
70. Göbel U, Haas RJ, Harms D, Janka G, Brämswig J, Jürgens H, u. a. [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]. *Klin Pädiatr.* 1983;195(3):201–6.
71. Weißbach L, Hildebrand G. Register-und Verbundstudie für Hodentumoren - Bonn. München. München: Zuckschwerdt Verlag; 1982.
72. Li MC, Whitmore WF Jr, Golbey R, Grabstald H. Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA J Am Med Assoc.* 1960;174(10):1291–9.
73. Caldwell WL, Kademian MT, Frias Z, Davis TE. The management of testicular seminomas, 1979. *Cancer.* 1980;45(7 Suppl):1768–74.
74. Samuels ML, Lanzotti VJ, Holoye PY, Boyle LE, Smith TL, Johnson DE. Combination chemotherapy in germinal cell tumors. *Cancer Treat Rev.* 1976;3(4):185–204.
75. Higby DJ, Wallace HJ Jr, Albert D, Holland JF. Diamminodichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J Urol.* 1974;112(1):100–4.
76. Einhorn LH, Donohue JP. Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J Urol.* 1977;117(1):65–9.
77. Einhorn LH. Curing metastatic testicular cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(7):4592–5.

78. Fitzharris BM, Kaye SB, Saverymuttu S, Newlands ES, Barrett A, Peckham MJ, u. a. VP16-213 as a single agent in advanced testicular tumors. *Eur J Cancer*. 1980;16(9):1193–7.
79. Schabel FM Jr, Trader MW, Laster WR Jr, Corbett TH, Griswold DP Jr. Cis-Dichlorodiammineplatinum(II): combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumors of mice. *Cancer Treat Rep*. 1979;63(9-10):1459–73.
80. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1435–40.
81. Schuette J, Niederle N, Scheulen ME, Seeber S, Schmidt CG. Chemotherapy of metastatic seminoma. *Br J Cancer*. 1985;51(4):467–72.
82. Kollmannsberger C, Mayer F, Kuczyk M, Kanz L, Bokemeyer C. Treatment of patients with metastatic germ cell tumors relapsing after high-dose chemotherapy. *World J Urol*. 2001;19(2):120–5.
83. Dalglish AG, Woods RL, Levi JA. Bleomycin pulmonary toxicity: its relationship to renal dysfunction. *Med Pediatr Oncol*. 1984;12(5):313–7.
84. Schmidt P, Haas RJ, Göbel U, Calaminus G. [Results of the German studies (MAHO) for treatment of testicular germ cell tumors in children--an update]. *Klin Pädiatr*. 2002;214(4):167–72.
85. Bennett JM, Reich SD. Bleomycin. *Ann Intern Med*. 1979;90(6):945–8.
86. Delaney P. Vincristine-induced laryngeal nerve paralysis. *Neurology*. 1982;32(11):1285–8.
87. Bostrom B. Severe ileus from cisplatin and vinblastine infusion in neuroblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1988;6(8):1356.
88. Pizzocardo G, Salvioni R, Zanoni F, Milani A, Piva L. Successful treatment of good-risk disseminated testicular cancer with cisplatin, bleomycin, and reduced-dose vinblastine. *Cancer*. 1986;57(11):2114–8.
89. Stahel RA, Oelz O. Syndrome of inappropriate ADH secretion secondary to vinblastine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1982;8(2):253–4.
90. Fillastre JP, Raguenez-Viotte G. Cisplatin nephrotoxicity. *Toxicol Lett*. 1989;46(1-3):163–75.
91. Hartmann O, Pinkerton CR, Philip T, Zucker JM, Breatnach F. Very-high-dose cisplatin and etoposide in children with untreated advanced neuroblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1988;6(1):44–50.
92. Reddel RR, Kefford RF, Grant JM, Coates AS, Fox RM, Tattersall MH. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(1):19–23.
93. Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Sokal M, u. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000;18(22):3809–18.
94. Göbel U, Calaminus G, Schneider DT, Schmidt P, Haas RJ, MAKEI and MAHO Study Groups of the German Society of Pediatric Oncology and Hematology, and the SIOP CNS GCT Study Group. Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkologie.* 2002;25(1):14–22.
 95. Postmus PE, Mulder NH, Sleijfer DT, Meinesz AF, Vriesendorp R, de Vries EG. High-dose etoposide for refractory malignancies: a phase I study. *Cancer Treat Rep.* 1984;68(12):1471–4.
 96. Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, Modak S, Yataghene K, Cheung N-KV. Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004;22(24):4888–92.
 97. Schneider DT, Hilgenfeld E, Schwabe D, Behnisch W, Zoubek A, Wessalowski R, u. a. Acute myelogenous leukemia after treatment for malignant germ cell tumors in children. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1999;17(10):3226–33.
 98. IGCCCG, International Germ Cell Cancer Collaborative Group. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1997;15(2):594–603.
 99. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007;357(4):340–8.
 100. Exelby PR. Malignant scrotal masses in children. *CA Cancer J Clin.* 1974;24(3):163–8.
 101. Brodeur GM, Howarth CB, Pratt CB, Caces J, Hustu HO. Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. *Cancer.* 1981;48(8):1890–8.
 102. Vugrin D, Herr H, Sogani P, Whitmore W, Golbey R. VAB-6 without maintenance: progress in chemotherapy of testicular germ cell tumors (GCT). *Proc AACR & ASCO.* 1981;22:474.
 103. Vugrin D, Whitmore WF Jr, Sogani PC, Bains M, Herr HW, Golbey RB. Combined chemotherapy and surgery in treatment of advanced germ-cell tumors. *Cancer.* 1981;47(9):2228–31.
 104. Haas RJ, Göbel U, Harms D, Schmidt P, Weissbach L. [Results of the cooperative Malignant Testicular Tumors 82 Study of the German Society of Pediatric Oncology on the therapy of malignant germ cell tumors in childhood]. *Klin Pädiatr.* 1988;200(3):230–5.
 105. Haas RJ, Schmidt P, Göbel U, Calaminus G. Risikoadaptierte Therapiestrategie bei malignen Hodentumoren im Kindesalter - Die MAHO-Studien: Rückblick und aktueller Stand. *Monatsschrift Kinderheilkd.* 2001;4:424–49.
 106. Haas RJ, Schmidt P, Göbel U, Harms D. Testicular germ cell tumors. Results of the GPO MAHO studies -82, -88, -92. *Klin Pädiatr.* 1995;207(4):145–50.

107. Erbar P. Maligne Hodentumoren. Onkologie: Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumoren Biomaterialbanken für embryonale Tumoren: Struktur, Nutzen und Risiken. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Schottauer Verlag; 2000. 484-501 p.
108. Göbel U, Gutjahr P, Jürgens H, Kabisch H, Lampert F, Spaar HJ, u. a. [Cooperative therapy study of nontesticular germ cell tumors MAKEI 83 of the Society of Pediatric Oncology: analysis after 3 years]. *Klin Pädiatr.* 1986;198(3):237–44.
109. Göbel U, Bamberg M, Engert J, Gnekow AK, Haas HJ, Jürgens H, u. a. [Treatment of non-testicular germ cell tumors in children and adolescents with BEP and VIP: initial results of the MAKEI 89 therapy study]. *Klin Pädiatr.* 1991;203(4):236–45.
110. Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2000;11(3):263–71.
111. Schmoll HJ. Maligner Keimzelltumor des Mannes. Therapiekonzepte maligner Tumoren Compendium internistische Onkologie. Berlin: Springer Verlag; 2006. S. 4789–896.
112. Diez B, Quesada E, Conforti C, Sademann-Muriel F. Improved management for yolk sac tumors of the testis. *Med Pediatr Oncol.* 1987;15(6):294.
113. Etcubanas E, Thompson E, Jenkins J, Rae B, Brodeur G, Husten O, u. a. Clinical management of childhood malignant germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol.* 1987;15(6):305.
114. Mann J, Pearson D, Barrett A, Raafat F, Barnes JM, Wallendszus KR. UKCCSG malignant germ cell tumour-treatment results. *Med Pediatr Oncol.* 1987;15:292–358.
115. Haas RJ, Göbel U, Harms D, Schmidt P, Weissbach L. [Malignant testicular tumors in children. Concept of the cooperative therapy study MAHO 88 based on MAHO 82]. *Klin Pädiatr.* 1989;201(4):269–74.
116. Walsh TJ, Grady RW, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: SEER program experience 1973 to 2000. *Urology.* 2006;68(2):402–405; discussion 405.
117. Göbel U, Calaminus G, Engert J, Kaatsch P, Gadner H, Bökkerink JP, u. a. Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol.* 1998;31(1):8–15.
118. Göbel U, Calaminus G, Schneider DT, Koch S, Teske C, Harms D. The malignant potential of teratomas in infancy and childhood: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol. *Klin Pädiatr.* 2006;218(6):309–14.
119. Göbel U, Calaminus G, Blohm M, Booss D, Felberbauer F, Hofmann U, u. a. Extracranial non-testicular teratoma in childhood and adolescence: introduction of a risk score for stratification of therapy. *Klin Pädiatr.* 1997;209(4):228–34.
120. Ross JH, Kay R. Prepubertal testis tumors. *Rev Urol.* 2004;6(1):11–8.
121. Thomas JC, Ross JH, Kay R. Stromal testis tumors in children: a report from the prepubertal testis tumor registry. *J Urol.* 2001;166(6):2338–40.

122. Pohl HG, Shukla AR, Metcalf PD, Cilento BG, Retik AB, Bagli DJ, u. a. Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. *J Urol.* 2004;172(6 Pt 1):2370–2.
123. De Backer A, Madern GC, Pieters R, Haentjens P, Hakvoort-Cammel FGAJ, Oosterhuis JW, u. a. Influence of tumor site and histology on long-term survival in 193 children with extracranial germ cell tumors. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* 2008;18(1):1–6.
124. Hasegawa T, Maeda K, Kamata N, Okita Y. A case of immature teratoma originating in intra-abdominal undescended testis in a 3-month-old infant. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(6):570–2.
125. Rabbani F, Gleave ME, Coppin CM, Murray N, Sullivan LD. Teratoma in primary testis tumor reduces complete response rates in the retroperitoneum after primary chemotherapy. The case for primary retroperitoneal lymph node dissection of stage IIb germ cell tumors with teratomatous elements. *Cancer.* 1996;78(3):480–6.
126. Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 2):1675–9.
127. Agarwal PK, Palmer JS. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. *J Urol.* 2006;176(3):875–81.
128. Biggs M-L, Schwartz SM. Cancer of the Testis. *Cancer Survival Among Adults: US SEER Program, 1988-2001 Patient and Tumor Characteristics.* 2007. S. 165–70.
129. Dieckmann K-P, German Testicular Cancer Study Group. [Seminoma clinical stage I: still open questions? □: NSR study--a nationwide study of patterns of care]. *Urol Ausg A.* 2009;48(4):419–22.
130. Grady RW, Ross JH, Kay R. Patterns of metastatic spread in prepubertal yolk sac tumor of the testis. *J Urol.* 1995;153(4):1259–61.
131. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, u. a. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study--Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004;22(13):2691–700.
132. Lo Curto M, Lumia F, Alaggio R, Cecchetto G, Almasio P, Indolfi P, u. a. Malignant germ cell tumors in childhood: results of the first Italian cooperative study „TCG 91“. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(5):417–25.
133. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, u. a. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study--Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004;22(17):3563–9.
134. Schlatter M, Rescorla F, Giller R, Cushing B, Vinocur C, Colombani P, u. a. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg.* 2003;38(3):319–324; discussion 319–324.

135. Dow JA, Mostofi FK. Testicular tumors following orchiopexy. *South Med J*. 1967;60(2):193–5.
136. Gilbert JB, Hamilton JB. Studies in malignant testis tumors: III – incidence and nature of tumors in ectopic testes. *Surg Gynecol Obstet*. 1940;71:731–43.
137. Pottern LM, Brown LM, Hoover RN, Javadpour N, O’Connell KJ, Stutzman RE, u. a. Testicular cancer risk among young men: role of cryptorchidism and inguinal hernia. *J Natl Cancer Inst*. 1985;74(2):377–81.
138. Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. *Epidemiol Camb Mass*. 1996;7(1):14–9.
139. Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):187–92.
140. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto A-M, Schmidt IM, u. a. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet*. 2004;363(9417):1264–9.
141. McGlynn KA, Graubard BI, Nam J-M, Stanczyk FZ, Longnecker MP, Klebanoff MA. Maternal hormone levels and risk of cryptorchidism among populations at high and low risk of testicular germ cell tumors. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005;14(7):1732–7.
142. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Thorsson AV, u. a. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Mai 2007;96(5):611–6.
143. Johnson KJ, Ross JA, Poynter JN, Linabery AM, Robison LL, Shu XO. Paediatric germ cell tumours and congenital abnormalities: a Children’s Oncology Group study. *Br J Cancer*. 2009;101(3):518–21.
144. Kaplan GW, Cromie WC, Kelalis PP, Silber I, Tank ES Jr. Prepubertal yolk sac testicular tumors--report of the testicular tumor registry. *J Urol*. 1988;140(5 Pt 2):1109–12.
145. Terenziani M, Piva L, Spreafico F, Salvioni R, Massimino M, Luksch R, u. a. Clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis in childhood and adolescence: an analysis of 31 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(6):454–8.
146. Muraoka K, Yokonisi T, Matsumoto T, Umemoto S, Shioi K, Komiya A, u. a. [Infantile testicular tumor (yolk sac tumor): a case report]. *Hinyokika Kyo*. 2009;55(6):367–70.
147. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, u. a. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol*. 2011;60(2):304–19.
148. Bartlett NL, Freiha FS, Torti FM. Serum markers in germ cell neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1991;5(6):1245–60.
149. Moul JW, Heidenreich A. Prognostic factors in low-stage nonseminomatous testicular cancer. *Oncol Williston Park N*. 1996;10(9):1359–1368, 1374; discussion 1377–1378.

150. Baranzelli MC, Kramar A, Bouffet E, Quintana E, Rubie H, Edan C, u. a. Prognostic factors in children with localized malignant nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999;17(4):1212–8.
151. Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res*. 1981;15(1):50–2.
152. Baumann U, Duhme V, Knerr I, Pronicka E, Auth MK, Voit PT. [Lectin-reactive alpha-fetoprotein in tyrosinaemia type I]. *Klin Pädiatr*. 2005;217(3):142–6.
153. De Bruijn HW, Sleijfer DT, Schraffordt Koops H, Suurmeijer AJ, Marrink J, Ockhuizen T. Significance of human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein, and pregnancy-specific beta-1-glycoprotein in the detection of tumor relapse and partial remission in 126 patients with nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer*. 1985;55(4):829–35.
154. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). S1-Leitlinie: Extrakranielle Keimzelltumoren. Berlin; 2012.
155. Weissbach L. Organ preserving surgery of malignant germ cell tumors. *J Urol*. 1995;153(1):90–3.
156. Kaplan WE, Firlit CF. Treatment of testicular yolk sac carcinoma in the young child. *J Urol*. 1981;126(5):663–4.
157. Albers P. Management of stage I testis cancer. *Eur Urol*. 2007;51(1):34–43; discussion 43–44.
158. Tröbs R-B, Krauss M, Geyer C, Tannapfel A, Körholz D, Hirsch W. Surgery in infants and children with testicular and paratesticular tumours: a single centre experience over a 25-year-period. *Klin Pädiatr*. 2007;219(3):146–51.
159. Shukla AR, Woodard C, Carr MC, Huff DS, Canning DA, Zderic SA, u. a. Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. *J Urol*. 2004;171(1):161–3.
160. Bürger D, Moorman-Voestermans CG, Mildenerger H, Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF, u. a. The advantages of preoperative therapy in Wilms' tumour. A summarised report on clinical trials conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Z Für Kinderchir Organ Dtsch Schweiz Osterreichischen Ges Für Kinderchir Surg Infancy Child*. 1985;40(3):170–5.
161. Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D, Leuschner I, Schmidt BF, Herbst M, u. a. Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(9):1446–55.
162. Dirksen U, Jürgens H. Approaching Ewing sarcoma. *Future Oncol Lond Engl*. 2010;6(7):1155–62.
163. Reinhard H, Semler O, Bürger D, Bode U, Flentje M, Göbel U, u. a. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Pädiatr*. 2004;216(3):132–40.
164. Bartram CR, Ludwig WD, Hiddemann W, Lyons J, Buschle M, Ritter J, u. a. Acute myeloid leukemia: analysis of ras gene mutations and clonality defined by polymorphic X-linked loci. *Leukemia*. 1989;3(4):247–56.

165. Körholz D, Kluge R, Wickmann L, Hirsch W, Lüders H, Lotz I, u. a. Importance of F18-fluorodeoxy-D-2-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for staging and therapy control of Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence - consequences for the GPOH-HD 2003 protocol. *Onkologie*. 2003;26(5):489–93.
166. Bruns PDJ, Yazigee O, Werner M, Delling G, Hossfeld DK. Biopsische Sicherung muskuloskelettaler Tumoren. *Onkol*. 2006;12(2):119–27.
167. Spiessel B, Scheibe O. TNM Klassifikation maligner Tumoren. UICC, 3 th edition. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 1979.
168. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, u. a. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(8):1505–12.
169. Pont J, Hörtl W, Kosak D, Machacek E, Kienzer H, Julcher H, u. a. Risk-adapted treatment choice in stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer by regarding vascular invasion in the primary tumor: a prospective trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1990;8(1):16–20.
170. Looijenga LHJ. [Advances in basic research on testicular germ cell tumors□: clinical implications]. *Urol Ausg A*. 2009;48(4):350–8.
171. Göbel U, Haas R, Calaminus G, Botorek P, Schmidt P, Teske C, u. a. Testicular germ cell tumors in boys <10 years: results of the protocol MAHO 98 in respect to surgery and watch & wait strategy. *Klin Pädiatr*. 2013;225(6):296–302.
172. Huddart SN, Mann JR, Gornall P, Pearson D, Barrett A, Raafat F, u. a. The UK Children's Cancer Study Group: testicular malignant germ cell tumours 1979-1988. *J Pediatr Surg*. 1990;25(4):406–10.
173. Seitz G, Dantonello T, Daniel Kosztyla, Klingebiel T, Leuschner I, Koscielniak E, u. a. Der Stellenwert der Hemiskrotektomie bei der Behandlung des embryonalen paratestikulären Rhabdomyosarkoms im Kindesalter – Ergebnisse der CWS-86, -91, -96 und -2002P-Studien. München: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.; 2013. Report No.: 10.3205/13dgch095.
174. Heidenreich A, Weissbach L, Hörtl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU, u. a. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol*. 2001;166(6):2161–5.
175. Valla JS. Testis-sparing surgery for benign testicular tumors in children. *J Urol*. 2001;165(6 Pt 2):2280–3.
176. Metcalfe PD, Farivar-Mohseni H, Farhat W, McLorie G, Khoury A, Bägli DJ. Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery. *J Urol*. 2003;170(6 Pt 1):2412–6.
177. Bujons A, Sfulcini JC, Pascual M, Feu OA, Garat JM, Villavicencio H. Prepubertal testicular tumours and efficacy of testicular preserving surgery. *BJU Int*. 2011;107(11):1812–6.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. U. Göbel danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Promotion. Frau Dr. med. G. Calaminus möchte ich für die Unterstützung meines Promotionsvorhabens und die Betreuung danken.

Bei Frau Susanne Koch und Frau Carmen Teske bedanke ich mich für die freundliche Unterstützung bei der Dokumentation.

Meinen Eltern und meiner Schwester will ich für Ihre Unterstützung und Förderung danken.

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.

11.2.2014, Patricia Botorek