

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Westfälisches Kinderzentrum am Klinikum Dortmund  
Direktor: Prof. Dr. Dominik T. Schneider

Eingereicht an der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische  
Immunologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Arndt Borkhardt

## Seltene Ovarialtumoren bei Kindern und Jugendlichen

### Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Madeleine Liedtke

2022

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

Dekan/in:	Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter/in:	Prof. Dominik T. Schneider
Zweitgutachter/in:	Prof. Arndt Borkhardt

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:**

Madeleine Liedtke, Ines B. Brecht, Tabea Blessing, Benedikt Bernbeck, Gabriele Calaminus, Dominik T. Schneider, (2020), Zystadenome, Borderlinetumoren und Ovarialkarzinome - Bericht aus dem STEP Register.

Abstracts der 94. Wissenschaftlichen Tagung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Monatsschrift Kinderheilkunde, (168), 1182-1183

# I. Zusammenfassung

Eierstocktumoren sind bei Kindern und Jugendlichen insgesamt selten und machen ca. 1% aller Tumoren dieser Altersgruppe aus. Unter ihnen stellen epitheliale Tumoren neben Keimzell- und Keimstrang-Stromatumoren die dritte große histologische Gruppe dar. Mit zunehmendem Alter der Patientinnen steigt ihre Häufigkeit und bei Erwachsenen sind sie die häufigsten Eierstocktumoren. Im Rahmen dieser Studie wurden Patientinnen der Register für Maligne Keimzelltumoren (MAKEI) und seltene Tumoren (STEP) prospektiv erfasst, die Daten standardisiert erhoben und retrospektiv analysiert. Das Patientenkollektiv beinhaltet 44 Patientinnen, darunter 15 Zystadenome, sieben Borderlinetumore, drei Ovarialkarzinome und 19 kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ (OSCC-HT), welche im Zeitraum von 1994 bis 2017 erfasst worden sind. Mit zuletzt vier bis fünf neuen Patientinnen pro Jahr konnte seit Etablierung des STEP-Registers die Rekrutierungsrate deutlich gesteigert werden. Zum Zeitpunkt der Diagnose lag das mediane Alter der Patientinnen bei 13,6 Jahren. Führende Symptome waren Bauchschmerzen und eine Bauchumfangszunahme. In allen histologischen Gruppen wurde eine Erhöhung des CA125 Tumormarkers dokumentiert. Unter den Zystadenomen wurde ein hoher Anteil an Patientinnen mit angeborenen Fehlbildungen des Zentralen Nervensystems, des Gastrointestinal- und des Genitourethral-Traktes beobachtet. Innerhalb der Gruppe der Zystadenome und Borderlinetumoren wurden 36 % der Patientinnen im FIGO-Stadium Ic diagnostiziert, gekennzeichnet durch eine intraoperative Ruptur oder einen randbildenden Tumor. Eine dieser Patientinnen erlitt ein Lokalrezidiv und befindet sich nach Operation in Zweitremission. Die drei klassischen Ovarialkarzinome sind pathologisch jeweils als hochdifferenziert klassifiziert worden, bei zwei Patientinnen als fokale Transformation innerhalb eines Borderlinetumors. Nach kompletter operativer Resektion und damit einem Stadium I sind alle drei Patientinnen in anhaltender Remission. Sieben der 19 OSCC-HT wurden im Stadium Ia sowie jeweils sechs mit mikro- (Stadium Ic) oder makroskopischer (Stadium II-III) peritonealer Aussaat diagnostiziert. Vier Patientinnen im Stadium I erhielten keine Chemotherapie (eine Therapieablehnung, dann *lost to follow-up*; drei *watch-and-wait* Strategie). Die drei nachbeobachteten Patientinnen erlitten ein Rezidiv, welches bei zweien letal verlief. Fünfzehn Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie, unter diesen zehn eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Neun von 10 Patientinnen sind nach Hochdosischemotherapie in anhaltender Erstremission. Alle fünf Patientinnen ohne Hochdosischemotherapie haben ein Rezidiv erlitten. Insgesamt haben damit neun Patientinnen in erster und zwei Patientinnen in zweiter Remission langfristig überlebt. Sieben Patientinnen sind verstorben. Schlussfolgernd konnte gezeigt werden, dass die Erfassung von Patientinnen mit seltenen Ovarialtumoren mit Etablierung von Beratungs- und Registerstrukturen steigt. Während bei aggressiven Tumoren wie dem OSCC-HT frühzeitig eine intensive Therapie einschließlich Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation durchgeführt werden sollte, muss bei Tumoren mit günstiger Prognose eine Übertherapie vermieden und der Fertilitätsershalt angestrebt werden.

## II. Abstract

Ovarian cancer in childhood and adolescence is rare and contributes approx. 1% to all paediatric cancers. Among these, epithelial tumours make up the third major histologic group of ovarian tumours, along with germ cell tumours and sex cord stromal tumours. Their incidence increases with age, and in adults, epithelial ovarian cancer, mostly adenocarcinoma is the predominant diagnosis. Within this study, patients from the registries for malignant germ cell tumours (MAKEI) and rare tumours (STEP) were prospectively enrolled from 1994 to 2017. Data were collected in a standardized manner and analysed retrospectively. The cohort includes 44 patients, including 15 cystadenomas, 7 borderline tumours, 3 ovarian carcinomas and 19 ovarian small cell carcinomas – hypercalcaemic type (OSCC-HT). With 4-5 new patients per year at last count, the recruitment rate of patients with rare ovarian tumours has increased significantly since the STEP registry was established.

At diagnosis, the median age of the patients was 13.6 years. Leading symptoms included abdominal pain and abdominal distension. In all histologic groups an increase in CA125 tumour marker was documented. A high proportion of patients with cystadenoma showed a medical history of congenital malformations of the central nervous system, gastrointestinal and urogenital tracts. Among the cystadenoma and borderline tumour group, 36% of patients were diagnosed with FIGO stage Ic defined by intraoperative rupture or tumour cells on the tumour surface. One of these patients suffered local recurrence and achieved continuous second remission after a second surgery. The three ovarian carcinomas were pathologically classified as highly differentiated. In two of these patients, adenocarcinoma was diagnosed as focal transformation within a borderline tumour, all in FIGO stage I. After surgical therapy alone, all three patients showed sustained remission. Seven of the 19 OSCC-HT were diagnosed as stage Ia and six as stage Ic with microscopic seeding or stage II-III with macroscopic peritoneal seeding. Four stage I patients did not receive chemotherapy (one treatment refusal, then lost to follow-up; three watch-and-wait strategy). All three watch-and-wait patients with follow-up-data suffered recurrence, which was letale in two. All other 15 patients received adjuvant chemotherapy; 10 patients additionally underwent consolidating high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. Among these, one relapse occurred. In contrast, all five patients without high-dose chemotherapy relapsed. In total, nine patients survived in first and two in second remission, while seven patients died as result of tumour progression.

In conclusion, with the establishment of counselling and registry structures the number of patients with rare ovarian tumours enrolled into prospective clinical registries increases. In aggressive tumours such as OSCC-HT, intensive therapy including high-dose chemotherapy and stem cell transplantation should be implemented, even at an early stage. In contrast, in tumours with a favourable prognosis, over-therapy must be avoided, and the preservation of fertility should be a priority.

### III. Abkürzungsverzeichnis

<b>AFP</b>	Alpha-1-Fetoprotein
<b>β-hCG</b>	Humanes Choriongonadotropin
<b>Carbo</b>	Carboplatin
<b>Chx</b>	Chemotherapie
<b>CR</b>	<i>Complete Remission</i> – Vollständige Remission
<b>DOD</b>	<i>Dead of Disease</i> – Tod in Folge der Erkrankung
<b>Diff.-Grad</b>	Differenzierungsgrad
<b>FIGO</b>	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
<b>LFU</b>	<i>Lost to Follow Up</i>
<b>NLM</b>	<i>National Library of Medicine</i>
<b>MAKEI</b>	Kooperative, prospektive Therapiestudie für extrakranielle, gonadale und nicht-gonadale maligne Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen
<b>OSCC-HT</b>	<i>Ovarian Small Cell Carcinoma of Hypercalcemic Type</i> – kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ
<b>PIA</b>	Cisplatin, Ifosfamid, Adriamycin
<b>PEI</b>	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
<b>STEP</b>	Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie

## IV. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie und Klassifikation .....	1
1.2	Epitheliale Tumoren des Ovars.....	3
1.3	Ziele der Arbeit.....	6
2	Patienten und Methoden .....	7
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten .....	7
2.2	Datenerhebung .....	9
2.3	Statistische Auswertung.....	13
2.4	Literaturrecherche .....	15
2.5	Ethikvotum.....	15
3	Ergebnisse.....	16
3.1	Tumorhäufigkeiten.....	17
3.2	Alter der Patientinnen .....	18
3.3	Klinik .....	20
3.4	Tumorgröße .....	21
3.5	Tumormarker .....	22
3.6	Zystadenome und Borderlinetumoren .....	23
3.6.1	Tumorgröße .....	23
3.6.2	Differenzierung .....	23
3.6.3	Tumorstadium.....	24
3.6.4	Operative Therapie .....	25
3.6.5	Chemotherapie und Strahlentherapie.....	25
3.6.6	Nachbeobachtung, Rezidive, Mortalität .....	25
3.6.7	Assoziationen mit Begleiterkrankungen.....	26
3.7	Kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ.....	27
3.7.1	Alter der Patientinnen .....	27
3.7.2	Klinik .....	27
3.7.3	Tumorlokalisierung und -größe .....	27
3.7.4	Differenzierung .....	28
3.7.5	Operative Therapie .....	28
3.7.6	Resektionsstatus.....	29
3.7.7	Chemotherapie .....	29

3.7.8	Nachbeobachtung, Rezidive, Mortalität .....	31
3.7.9	Besonderheiten im Krankheitsverlauf .....	33
3.7.10	Schwangerschaft .....	34
3.7.11	Überlebenszeiten und Prognosefaktoren .....	35
3.8	Ovarialkarzinome.....	36
3.8.1	Muzinöses Adenokarzinom .....	36
3.8.2	Muzinöses Zystadenokarzinom .....	37
3.8.3	Hochdifferenziertes endometrioides Zystadenokarzinom .....	38
4	Diskussion.....	39
4.1	Epidemiologie.....	39
4.2	Klinik .....	41
4.3	Tumorgröße .....	42
4.4	Assoziierte Erkrankungen mit Zystadenomen und Borderlinetumoren .....	43
4.5	Kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ.....	44
4.6	Schlussfolgerung.....	48
5	Literatur .....	50



# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Klassifikation

Die hier vorliegende Arbeit befasst sich mit seltenen Ovarialtumoren im Kindes- und Jugendalter. Als Ovarialtumoren werden alle benignen und malignen Neoplasien ausgehend von den unterschiedlichen Geweben des Ovars bezeichnet. Sie können sich aus den drei Hauptzellarten des Ovars entwickeln – den Keimzellen, den hormonproduzierenden Stromazellen und Keimsträngen sowie den epithelialen Zellen (Schneider und Göbel, 2017).

Gemäß den vielfältigen Ausgangsgeweben unterscheiden sich Histologie und Prognose teilweise bedeutsam. Entsprechend der unterschiedlichen physiologischen Funktionen der Ursprungszellen kann die Symptomatik sehr unterschiedlich sein und reicht von lokalen Beschwerden bis hin zu endokrinologischen Auffälligkeiten (Cass et al., 2001). Häufig präsentieren sich die Patientinnen mit abdominellen Schmerzen, Aszites oder fallen durch abdominelle Resistenzen auf (Jama et al., 2011; Freud et al., 1999).

Die Therapie der Ovarialtumoren ist abhängig von Histologie sowie dem Tumorstadium. Das Tumorstadium wird mittels der FIGO-/TNM-Klassifikation festgelegt, welche sich an der lokoregionalen Tumorausbreitung sowie dem Vorhandensein von Metastasen orientiert (Höhn et al., 2014).

Ovarialtumoren bei Kindern und Jugendlichen stellen eine Besonderheit hinsichtlich ihrer Epidemiologie dar. In dieser Altersgruppe gehören alle Ovarialtumoren zu den seltenen Tumorentitäten. Sie stellen einen Anteil von ca. 1% an allen malignen Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter dar (Schultz et al., 2005). Dies entspricht einer Inzidenz von 2,6 Fällen pro 100.000 Mädchen pro Jahr (Allmen, 2005).

Bei Vorliegen eines benignen oder malignen soliden Tumors des Ovars handelt es sich bei Kindern und Jugendlichen in etwa 58 % der Fälle um Keimzelltumoren. Weniger häufig sind mit ca. 19 % epitheliale Tumoren sowie mit etwa 18 % Keimstrangstromatumoren zu beobachten (Norris und Jensen, 1972). Im Gegensatz dazu dominieren unter den Ovarialtumoren der erwachsenen Frauen die epithelialen Tumoren (Abu-Rustum et al., 1999; Morowitz et al., 2003).

Die Häufigkeitsgipfel der verschiedenen histologischen Gruppen von Eierstocktumoren verschieben sich mit dem Alter der Patientinnen. Im Säuglings- und Kleinkindalter überwiegen die juvenilen Granulosazelltumoren im relativen Verhältnis, während die Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren in der Pubertät überwiegen. Die malignen Keimzelltumoren entwickeln sich in der Regel erst ab einem Alter von etwa vier bis fünf Jahren und haben ihren Häufigkeitsgipfel während der Pubertät. Die epithelialen Tumoren, darunter die Zystadenome, Borderlinetumoren und klassischen Karzinome zeigen mit dem Alter eine kontinuierliche Häufigkeitszunahme und stellen ab dem Erwachsenenalter die häufigste Tumorentität im Ovar dar (Young et al., 2003; Webb und Jordan, 2017; Schneider et al., 2015; Schneider et al., 2003b; Calaminus et al., 2020).

Der Anteil maligner Ovarialtumoren in der Pädiatrie liegt über die verschiedenen histologischen Gruppen zusammengefasst bei etwa 10 % (Oltmann et al., 2010).

## 1.2 Epitheliale Tumoren des Ovars

In dieser Arbeit soll der Fokus auf der Analyse der epithelialen Tumoren liegen. Innerhalb dieser Gruppe wird der WHO-Klassifikation folgend zwischen serösen, muzinösen, endometroiden, klarzelligen, seromuzinösen, undifferenzierten und Brenner-Tumoren unterschieden, sowie der als gesondert zu betrachtenden Gruppe der gemischt epithelial-mesenchymalen Tumoren (Carcangiu et al., 2014) (Tabelle 1).

Maligne Tumoren ausgehend von den Epithelzellen des Ovars werden Ovarialkarzinome genannt. Als wesentliche Differenzierungswege werden seröse und muzinöse Formen unterschieden. Die Unterscheidung in die verschiedenen Gruppen erfolgt auch nach Zytomorphologie, Wachstumsmuster und Proliferationsrate.

<b>WHO-Klassifikation der epithelialen Tumoren des Ovars</b>	
<b>Diff.-Grad</b>	<b>Bezeichnung</b>
<b>Seröse Tumoren</b>	
<b>Benigne</b>	Seröses Zystadenom
	Seröses Adenofibrom
	Seröses Oberflächenpapillom
<b>Borderline</b>	Seröser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer seröser Tumor
	Seröser Borderlinetumor – mikropapilläre Variante / Nicht invasives low-grade seröses Karzinom
<b>Maligne</b>	Low-grade seröses Karzinom
	High-grade seröses Karzinom
<b>Muzinöse Tumoren</b>	
<b>Benigne</b>	Muzinöses Zystadenom
	Muzinöses Adenofibrom
<b>Borderline</b>	Muzinöser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer muzinöser Tumor
<b>Maligne</b>	Muzinöses Karzinom
<b>Endometroide Tumoren</b>	
<b>Benigne</b>	Endometroides Zystadenom
	Endometroides Adenofibrom
<b>Borderline</b>	Endometroider Borderlinetumor / Atypischer proliferativer endometroider Tumor
<b>Maligne</b>	Endometroides Karzinom

<b>Fortsetzung: WHO-Klassifikation der epithelialen Tumoren des Ovars</b>	
<b>Diff.-Grad</b>	<b>Bezeichnung</b>
<b>Klarzellige Tumoren</b>	
<b>Benigne</b>	Klarzelliges Zystadenom
	Klarzelliges Adenofibrom
<b>Borderline</b>	Endometroider Borderlinetumor / Atypischer proliferativer klarzelliger Tumor
<b>Maligne</b>	Klarzelliges Karzinom
<b>Brenner-Tumoren</b>	
<b>Benigne</b>	Brenner-Tumor
<b>Borderline</b>	Borderline-Brenner-Tumor / Atypischer proliferativer Brenner-Tumor
<b>Maligne</b>	Maligner Brenner-Tumor
<b>Seromuzinöse Tumoren</b>	
<b>Benigne</b>	Seromuzinöses Zystadenom
	Seromuzinöses Adenofibrom
<b>Borderline</b>	Seromuzinöser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer seromuzinöser Tumor
<b>Maligne</b>	Seromuzinöses Karzinom
<b>Undifferenziertes Karzinom</b>	
<b>Gemischt epithelial-mesenchymale Tumoren</b>	

**Tabelle 1: WHO Klassifikation der epithelialen Tumoren des Ovars** (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, Langversion 4.0, 2020)

Die häufigsten epithelialen Tumore bei jungen Patientinnen stellen mit einem Anteil von 63 % die benignen Zystadenome dar (Morowitz et al., 2003). Im Gegensatz zu den gutartigen Zystadenomen stellen die Borderlinetumoren semimaligne Varianten der Ovarialtumoren dar. Histologisch zeigen diese vermehrt zelluläre Atypien, ohne jedoch eine destruiierende Stromainvasion zu präsentieren (Kommos et al., 2001).

Trotz ihres seltenen Auftretens gelten Ovarialtumoren bei Kindern und Jugendlichen als die häufigste Neoplasie des weiblichen Genitals in der beschriebenen Altersgruppe (Schultz et al., 2005).

Bedingt durch die geringen Fallzahlen dieser Tumorentitäten herrscht aktuell Unklarheit über den Stellenwert der verschiedenen radiologischen Untersuchungsmethoden und Tumormarkern wie z.B. CA125 zur Diagnostik der epithelialen Ovarialtumoren bei dem jungen Patientenkollektiv. Die Therapieempfehlungen für epitheliale Tumoren des Ovars entsprechen aufgrund des geringen Wissenstandes bei pädiatrischen Patientinnen den Leitlinien zur Therapie bei erwachsenen Frauen. Diese sehen bei malignen Tumoren eine beidseitige Adnektomie mit Omentektomie sowie eine Spülzytologie mit Peritonealbiopsien und ggf. Appendektomie mit – je nach Stadium – adjuvanter Chemotherapie vor (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, Langversion 4.0, 2020; Lheureux et al., 2019; Hennessy et al., 2009).

Dieses aggressive Vorgehen ist auch angesichts des Altersschnitts der erwachsenen Patientinnen verständlich. Der durchschnittliche Zeitpunkt des Auftretens der Ovarialkarzinome liegt nach der Menopause (Hennessy et al., 2009). Insofern ist kein Fertilitätsersatz mehr notwendig. Grundsätzlich anders zu sehen ist dies allerdings bei prämenopausalen Frauen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, bei denen noch ein späterer Kinderwunsch anzunehmen ist. Insofern können die Therapiestrategien der Ovarialkarzinome bei älteren erwachsenen Frauen nicht unmittelbar auf Kinder und Jugendliche übertragen werden.

### 1.3 Ziele der Arbeit

Das Ziel des Promotionsvorhabens ist die Beschreibung der epidemiologischen, klinischen und pathologischen Merkmale der seltenen Ovarialtumoren bei Kindern und Jugendlichen anhand der Befundkonstellation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie im langfristigen Verlauf.

In dieser Abhandlung werden die im Rahmen der Maligne Keimzelltumoren (MAKEI 96) Studie bzw. MAKEI-Registers und des seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP) Registers prospektiv erfassten und dokumentierten Ovarialtumoren retrospektiv analysiert. Die MAKEI 96 Therapieoptimierungsstudie stellt die an der Fallzahl gemessene größte kooperative, prospektive Therapieoptimierungsstudie für Keimzelltumoren dar; gonadale Tumoren anderer Histologie wurden als Beobachtungspatientinnen im MAKEI Register erfasst (Göbel et al., 2000; Brecht et al., 2009; Schneider et al., 2004). Das STEP Register umfasst neben den Zystadenomen und Borderlinetumoren des Ovars sowie den Ovarialkarzinomen und kleinzelligen Ovarialkarzinomen vom hyperkalzämischen Typ (OSSC-HT) auch viele andere seltene Tumorentitäten, u.a. der Haut sowie des Gastrointestinaltraktes (Schneider und Brecht, 26.09.2012). MAKEI 96 und STEP ermöglichen eine klinikübergreifende multizentrische Analyse von seltenen Tumoren im Kinder- und Jugendalter und somit eine wissenschaftliche Auswertung der gemeldeten Patientendaten u.a. zur Beurteilung von Therapiestrategien (Schneider und Brecht, 2012; Göbel et al., 2000) .

## 2 Patienten und Methoden

Zur Beschreibung der epidemiologischen, klinischen und pathologischen Merkmale der seltenen Ovarialtumoren bei Kindern und Jugendlichen wurde eine Analyse der Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie im langfristigen Verlauf durchgeführt. Diese Daten wurden prospektiv erfasst, bis 2012 als Beobachtungspatientinnen des MAKEI Registers und ab 2012 im Rahmen des Registers für Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP). Beide Register sind von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GHOP) mandatiert. Zu beachten ist, dass es sich hierbei nicht um klinische Studien im Sinne des Arzneimittelgesetzes handelt. Somit wird keine therapeutische Fragestellung geprüft. Im Rahmen der konsiliarischen Beratung wird auf allgemeine Behandlungsrichtlinien verwiesen, die Verantwortung für die Therapieentscheidung liegt aber letztlich beim behandelnden Arzt, die prospektive Erfassung der Daten ermöglicht dadurch auch die Beurteilung der Effektivität verschiedener von den behandelnden Ärzten gewählter therapeutischer Strategien (Schneider und Brecht, 26.09.2012; Brecht et al., 2009; Göbel et al., 2000; Schneider et al., 2004; Schneider et al., 2003a).

### 2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Die berücksichtigte Patientenkohorte stammt aus dem Gesamtkollektiv der MAKEI und STEP Register. Die Therapieoptimierungsstudie MAKEI erfasst extrakraniale, gonadale und nicht-gonadale maligne Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen. Patientinnen, die nicht den Einschlusskriterien entsprechen, können als Beobachtungspatientinnen in MAKEI geführt werden. Dieses betrifft insbesondere Patientinnen mit seltenen gonadalen Tumoren, die nicht den Keimzelltumoren zuzuordnen sind. Hierzu zählen die Keimstrang-Stromatumoren sowie die epithelialen Tumoren und Karzinome des Ovars (Brecht et al., 2009; Schneider et al., 2003a; Schneider et al., 2004). Das STEP-Register erfasst hingegen alle besonders seltenen Tumoren, die nicht in andere prospektive Behandlungsstudien oder Register der GPOH eingeschlossen sind (Schneider und Brecht, 26.09.2012). Mit Start der prospektiven Erfassung im STEP Register und Neuplanung der MAKEI V Therapieoptimierungsstudie für maligne Keimzelltumoren wurde die prospektive

Erfassung der nicht-germinativen gonadalen Tumoren 2012 in das STEP-Register übergeleitet.

Für diese Arbeit werden alle bis zum Stichtag am 30.07.2017 gemeldeten epithelialen Tumoren des Ovars der Subtypen Zystadenome, Zystadenofibrome, Borderlinetumoren und Zystadenokarzinome sowie kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ berücksichtigt. Die Patientinnen werden unabhängig von ihrem Wohnort eingeschlossen, somit sind auch Patientinnen aus Österreich oder der Schweiz miterfasst, sofern die meldenden Kliniken an den Registern teilnehmen. Ebenso werden auch einzelne erwachsene Patientinnen mitberücksichtigt, da der Informationsgewinn durch vereinzelte Tumoren auch bei Patientinnen über 18 Jahre bei diesen sehr seltenen Tumorentitäten den Vorteil des Einschlusses rein pädiatrischer Patientinnen überwiegt.

Insgesamt werden 48 Patientinnen eingeschlossen. Von diesen Patientinnen werden drei auf Grund von lückenhaften Primärdaten sowie fehlender Verlaufsbeobachtung ohne Möglichkeit einer adäquaten Vervollständigung der Daten ausgeschlossen. Eine weitere, im Rahmen der konsiliarischen Beratung gemeldete Patientin wird aufgrund einer fehlenden schriftlichen Einwilligung in Registrierung, Speicherung und Auswertung der Krankendaten ausgeschlossen.

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien ergibt sich ein der Arbeit zu Grunde liegendes Patientenkollektiv von 44 Patientinnen.



## 2.2 Datenerhebung

Die Datenerfassung in das MAKEI- und STEP- Register wurde von den meldenden Kliniken anhand standardisierter Erhebungsbögen durchgeführt. Bei unvollständigen Daten wurde diese durch Nachforderung der jeweiligen Arztbriefe und Befunde zentral vervollständigt. Der Resektionsstatus wurde nach Einsicht in den Operationsbericht und den histopathologischen Befund bewertet. Die histologische Einteilung erfolgte entsprechend der WHO-Klassifikation für Ovarialtumoren (Carcangiu et al., 2014). Das Stadium wurde entsprechend der *International Federation of Gynecooncology* (FIGO) zugeordnet (Prat, 2015). Die erfassten Daten wurden in eine auf einem geschützten und zugangsbeschränkten Server des Klinikum Dortmund hinterlegte und durch ein Passwort geschützte Microsoft Access 2010 Datenbank übertragen (Tabelle 2). Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Daten pseudonymisiert und anschließend in eine SPSS v26 Datenbank übertragen und statistisch analysiert.

Inhalte der Datenbank
Fortlaufende Nummer der Patientin
ID in der MAKEI /STEP-Studie
Name, Vorname
Geburtsdatum
Diagnosedatum
Histologie
Lokalisation links/rechts
Referenzpathologie ja/nein
Tumorgröße
Max. Tumordurchmesser
Mitosen pro 10 HPF
Proliferationsindex MIBI K67 in %
FIGO Stadium
Falls 1c: Zeitpunkt Ruptur
Klinik Bauchschmerzen
Klinik Bauchumfangsvermehrung
Klinik Ovarialtorsion
Klinik Vaginalblutung
Klinik Hirsutismus
Klinik sekundäre Amenorrhoe
OP-Datum
OP-Art
OP offen /laparoskopisch
Therapie
Rezidiv ja/nein
Rezidiv Therapie
2. Rezidiv
2. Rezidiv Therapie
Verstorben ja/nein
Sterbedatum
Weitere Informationen
Letzte Meldung

**Tabelle 2: Inhalte der Datenbank, eigene Darstellung**

Das Geburtsdatum wurde den Patientenberichten entnommen. Als Diagnosedatum wurde das Datum der endgültigen pathologischen Diagnostik mit Feststellung der Histologie festgelegt; sofern die endgültige Diagnose erst in der Rezidivsituation gestellt wurde, wurde das Datum der ersten Tumoroperation als Diagnosedatum festgelegt. Als Referenzpathologien wurden das Kindertumorregister der Universität Kiel, Professor Dr. med. Ivo Leuschner (†) bzw. Dr. Christian Vokuhl, sowie das Pathologische Institut Mannheim, Professor Dr. Friedrich Kommoss, eingebunden. Die Tumorlokalisation, -größe sowie der maximale Tumordurchmesser wurden anhand der pathologischen Befundberichte oder - falls dort nicht dokumentiert – anhand des Operationsberichtes oder der Befunde bildgebender Verfahren erfasst. Mitosen pro 10 HPF sowie der Proliferationsindex MiBi K67 wurden - soweit ermittelt - auch dem pathologischen Befundbericht entnommen.

Im Falle einer Ruptur des Tumors wurde der Zeitpunkt der Ruptur im Sinne einer prä- oder intraoperativen Ruptur erfasst. Hinsichtlich der Symptomatik bei Diagnosestellung wurden insbesondere Bauchschmerzen, eine Bauchumfangvermehrung, Ovarialtorsion, oder vaginale Blutungen sowie ein Hirsutismus oder eine sekundäre Amenorrhoe dokumentiert. Zur Erfassung der Therapie wurde einerseits die chirurgische Behandlung mit Operationsdatum sowie Operationsart und Zugangsweg – laparoskopisch oder offen chirurgisch – dokumentiert und andererseits – falls durchgeführt – die medikamentöse Chemotherapie. Bei der Beurteilung des Resektionsstatus wurde zwischen einer mikroskopisch kompletten Resektion (R0) mit Entfernung des tumortragenden Ovars mit dem Tumor ohne Punktion oder Eröffnung der Tumorkapsel und einer mikroskopisch (R1) oder makroskopisch (R2) inkompletten Resektion unterschieden. Fälle, in denen der Tumor bzw. eine Tumorzyste punktiert oder in situ eröffnet wurde, wurden als R1 Resektion gewertet. Dieses korreliert mit der Zuordnung in das Stadium nach FIGO. R1 resezierte Tumoren wurden als FIGO Ic1 gewertet, Tumoren mit einer präoperativen Ruptur als Ic2 und solche mit einem malignen Aszites als Ic3, selbst bei R0 Resektion.

Die Aktualität der Daten wird mit Hilfe des Datums der letzten klinischen Vorstellung der Patientin erfasst. Im Falle eines Rezidivs wurde das Diagnosedatum für das Rezidiv erfasst. Das ereignisfreie Überleben wurde als das Zeitintervall zwischen Diagnosedatum und der letzten dokumentierten Nachsorge (ohne Nachweis eines Rezidivs) bzw. das Datum eines Rezidivs, einer dokumentierten Tumorprogression oder

ggf. des Versterbens berechnet. Bei verstorbenen Patientinnen wurde außerdem das Sterbedatum in die Datenbank aufgenommen. Die Überlebenszeit wurde als das Zeitintervall zwischen Diagnose und Todesdatum errechnet. Weitere Aspekte, die für die Krankheitsgeschichte wichtig erscheinen, sich aber keinem anderen Punkt zuordnen lassen, werden in einem gesonderten Feld in der Datenbank dokumentiert.

## 2.3 Statistische Auswertung

Die erfassten Daten wurden zur Auswertung pseudonymisiert und anschließend in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2010 und das Statistikprogramm SPSS v26 exportiert. Anhand des Geburtsdatums und des Datums der pathologischen Diagnostik wurde das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose berechnet. Mit Hilfe der Operationsberichte, sowie der histologischen Befunde wurden den Tumoren Stadien nach der *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging for ovarian tumors* zugeordnet (Tabelle 3).

FIGO-Stadium	Definition
<b>I</b>	Tumor auf das Ovar beschränkt
<b>IA</b>	auf ein Ovar (Kapsel intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
<b>IB</b>	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
<b>IC</b>	Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit Nachweis einer der folgenden Punkte
<b>IC1</b>	iatrogene Kapsel-(Serosa-)ruptur
<b>IC2</b>	präoperative Kapsel-(Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
<b>IC3</b>	maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar
<b>II</b>	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
<b>IIA</b>	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
<b>IIB</b>	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
<b>III</b>	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>IIIA1(i)</b>	Metastasen $\leq 10$ mm
<b>IIIA1(ii)</b>	Metastasen $> 10$ mm
<b>IIIA2</b>	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>IIIB</b>	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens $\leq 2$ cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>IIIC</b>	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens $> 2$ cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein
<b>IV</b>	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
<b>IVA</b>	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
<b>IVB</b>	Parenchym-Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)

**Tabelle 3: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging for ovarian tumors** (Prat, 2015)

Es erfolgte eine Einteilung der Patientinnen in vier histologische Gruppen: Zystadenome, Borderlinetumoren, klassische Ovarialkarzinome und kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ (OSCC-HT). Des Weiteren wurde bei den epithelialen Tumoren eine Unterscheidung zwischen muzinösen und serösen Tumoren vorgenommen. Die Operationsarten wurden separiert nach Operation mit Erhalt des Ovars, Ovarektomie und Adnektomie. Darüber hinaus wurden bei Durchführung einer Chemotherapie die Zusammensetzung und Zahl der Zyklen der Chemotherapie sowie der Einsatz einer Hochdosischemotherapie ausgewertet.

Die statistische Analyse kategorischer Daten erfolgte nach Übertrag in Kreuztabellen und mittels Chi-Quadrat-Test. Nichtparametrische Daten wurden aufgrund der bei der Stichprobengröße fehlenden Normalverteilung mittels Wilcoxon Rangfolgentest bzw. Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede geprüft. Dabei wurde ein p-Wert von  $<0,05$  als signifikant angesehen. Berechnungen der Wahrscheinlichkeiten des ereignisfreien Überlebens sowie des kumulativen Gesamtüberlebens wurden mittels des Kaplan-Meier Verfahrens durchgeführt.

## 2.4 Literaturrecherche

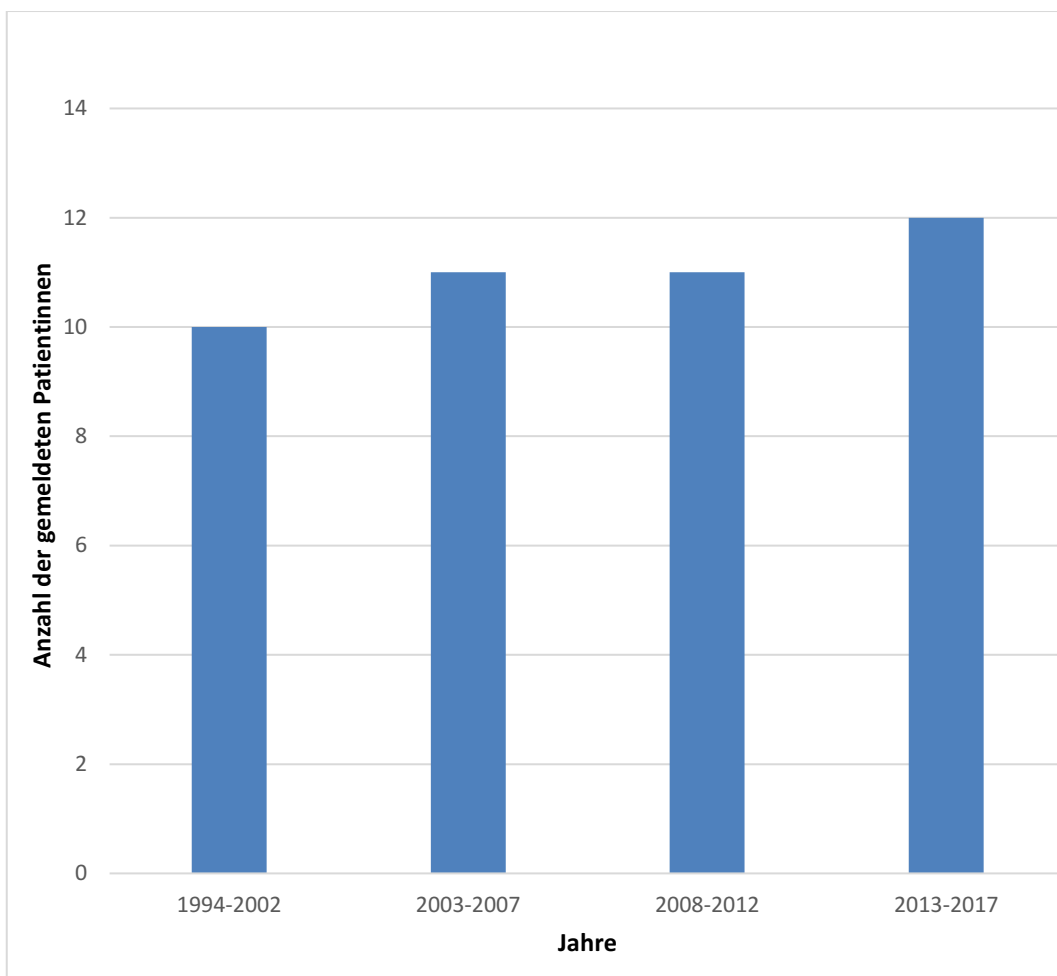
Die Literaturrecherche wurde durchgeführt mit Hilfe der Meta-Datenbank PubMed der *National Library of Medicine* (NLM).

## 2.5 Ethikvotum

Ein Ethikvotum für die Datenerfassung und -analyse war für diese Arbeit erforderlich und liegt vor (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Referenznummer: 2907 und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Referenznummer: 4340).

### 3 Ergebnisse

Das analysierte Patientenkollektiv beinhaltet 44 Patientinnen mit seltenen Ovarialtumoren (Liedtke et al., 2020). Im Beobachtungszeitraum wurden pro Jahr zwischen null und sechs Patientinnen gemeldet. Der Mittelwert pro Jahr liegt bei zwei gemeldeten Patientinnen. Der höchste Wert an gemeldeten Patientinnen liegt im Jahr 2016 (n=6), (Abb. 1). Als Vergleichswert wurden im gleichen Erfassungszeitraum im Mittel jährlich neun Patientinnen mit Keimstrang-Stromatumoren des Ovars an das STEP Register gemeldet.



**Abb. 1: Anzahl der gemeldeten Patientinnen des Patientenkollektivs im Erfassungszeitraum, eigene Darstellung**



### 3.1 Tumorhäufigkeiten

Innerhalb der hier erfassten Kohorte der seltenen Ovarialtumoren traten die Zystadenome, sowie die kleinzelligen Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ (OSCC-HT) am häufigsten auf (jeweils n=15 und n=19). Eine Patientin mit OSCC-HT jedoch mit *Lost-to-Follow-Up* direkt nach Diagnose. Die kleinste Gruppe an gemeldeten Patientinnen stellten die klassischen Ovarialkarzinome mit drei Tumoren im Erfassungszeitraum (Abb. 2) (Liedtke et al., 2020).

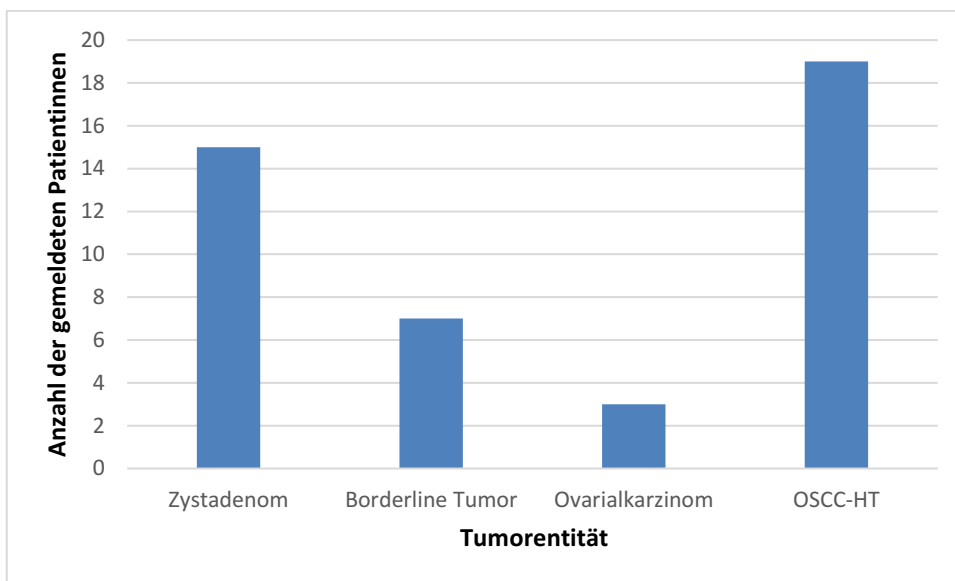
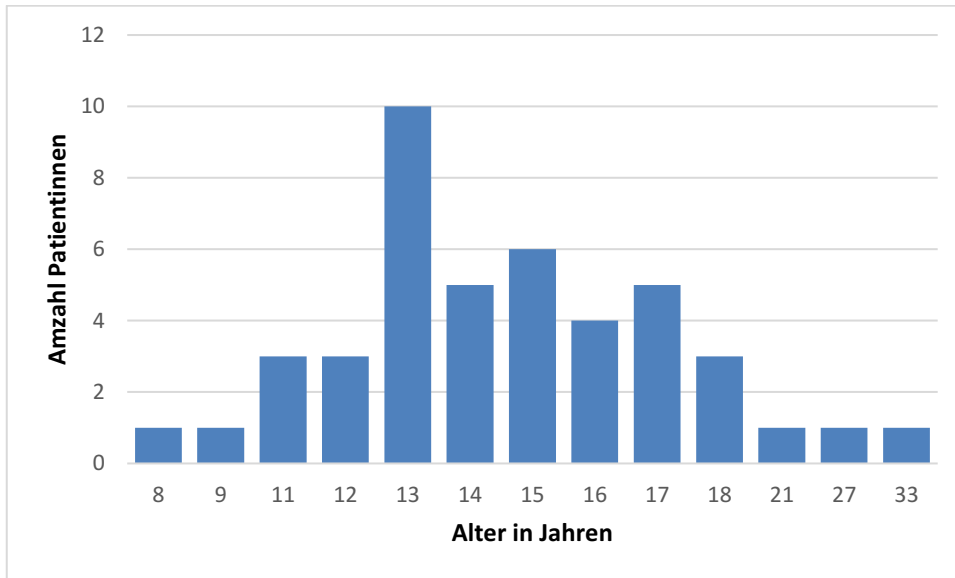


Abb. 2: Anzahl der gemeldeten Tumorentitäten, eigene Darstellung

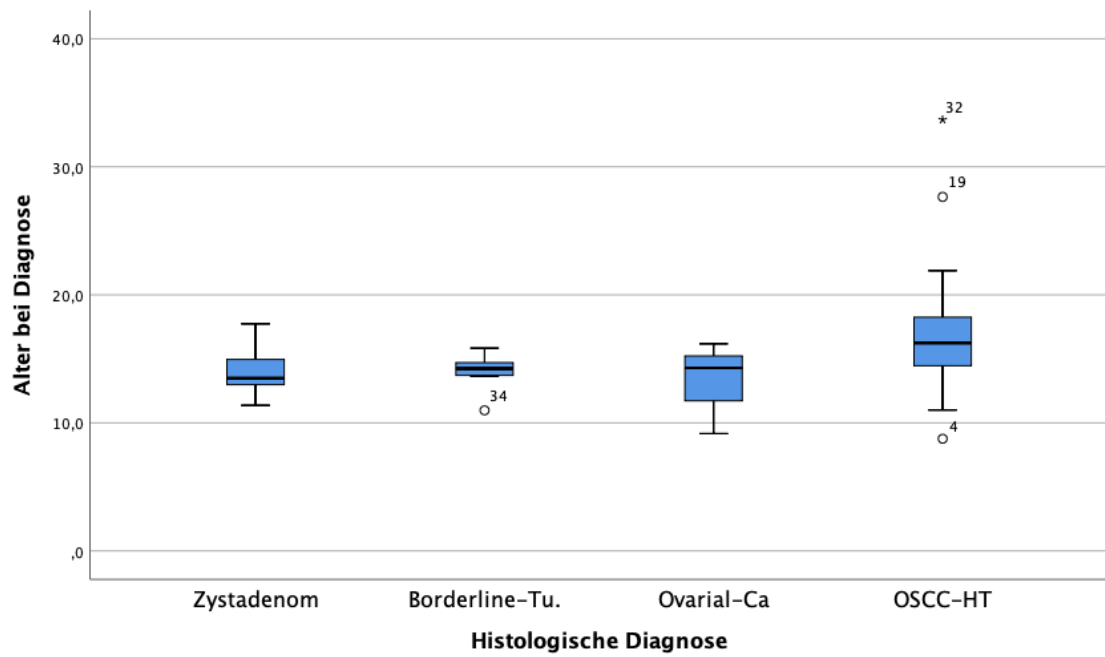
### 3.2 Alter der Patientinnen

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose lag im vorliegenden Patientenkollektiv zwischen 8 und 33 Jahren (Abb. 3).



**Abb. 3: Altersstruktur der Patientinnen, eigene Darstellung**

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag das mediane Alter der Patientinnen in dieser Kohorte mit Zystadenomen, Borderlinetumoren und Ovarialkarzinomen bei 13 Jahren und 6 Monaten wohingegen der Median des Alters bei Diagnose bei den Patientinnen mit einem OSCC-HT mit 16 Jahren und 3 Monaten höher lag (Abb.4) (Mann-Whitney-U Test  $p=0.01$ ) (Liedtke et al., 2020).



**Abb. 4: Altersverteilung der Tumorentitäten, eigene Darstellung**

- Schwarzer Balken innerhalb blauer Box = Median
- Blaue Box = mittlere 50%
- Untere Begrenzung blaue Box = 1. /25%-Quantil
- Obere Begrenzung blaue Box = 3. /75%-Quantil
- Untere Linie = Minimum (ohne Ausreißer)
- Obere Linie = Maximum (ohne Ausreißer)
- Punkt = Ausreißer

### 3.3 Klinik

Das führende Leitsymptom aller hier untersuchten Tumorentitäten waren Bauchschmerzen (Liedtke et al., 2020). Diese wurden von 26 der 37 Patientinnen, bei denen eine vollständige Dokumentation vorliegt, angegeben. Bei vier dieser Patientinnen entwickelte sich im Rahmen einer kompletten Ovarialtorsion das klinische Bild eines akuten Abdomens. Diese vier Patientinnen litten alle an einem Zystadenom.

Eine Schwellung des Bauches bzw. eine spürbare Bauchumfangszunahme wurde bei 15 Patientinnen dokumentiert – verteilt über alle Diagnosegruppen (Liedtke et al., 2020).

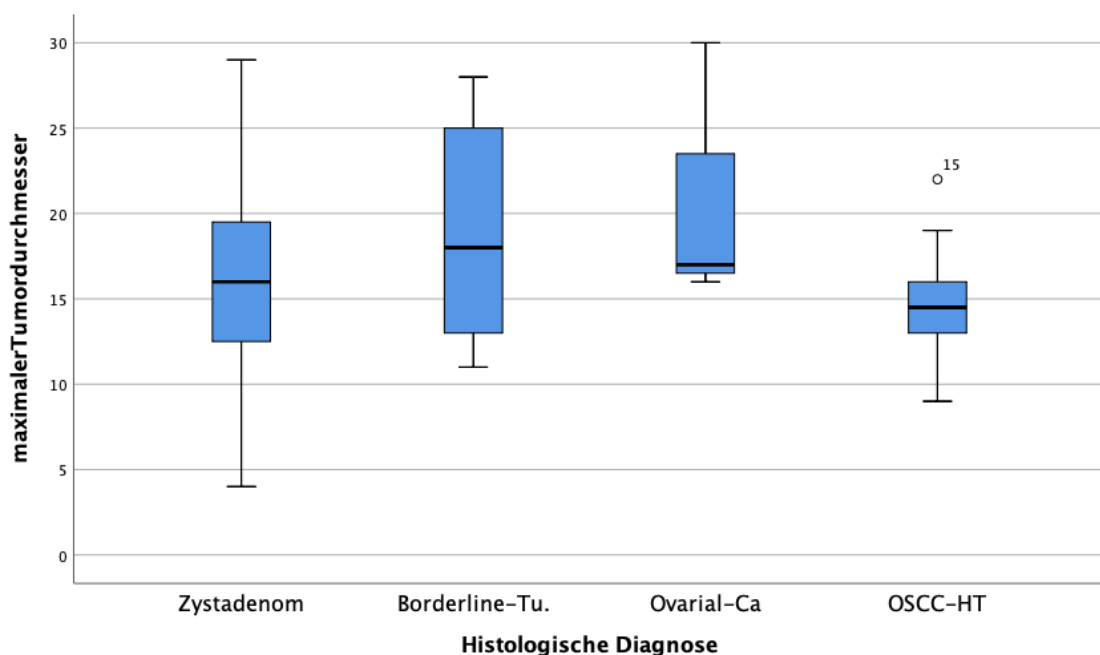
Aszites wurde sonographisch bzw. intraoperativ bei einigen Patientinnen festgestellt. Bei den Patientinnen mit Zystadenomen bzw. Borderlinetumoren wies dieser allerdings keine Tumorzellen auf und wird somit als reaktiv gewertet.

Endokrinologische Symptome zeigten sich bei den Tumorentitäten dieser Kohorte selten. Jeweils eine Patientin berichtete über vaginale Blutungen, sekundäre Amenorrhoe und Hirsutismus.

### 3.4 Tumorgröße

Die Tumorgröße zeigte sich in dieser Kohorte sehr variabel von einzelnen zystischen Tumoren mit einem Durchmesser von minimal 4 cm bis zu mehreren sehr großen Tumoren bis zu 30 cm Durchmesser und einem Volumen von ca. 5 Litern (Abb. 5).

Der durchschnittliche Tumordurchmesser lag bei 16,7 cm und der Median bei 17 cm (Liedtke et al., 2020). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die histologische Diagnose. Zugleich zeigte sich keine Korrelation zwischen Patientenalter und Tumorgröße.



**Abb. 5: Tumorgröße, maximaler Tumordurchmesser in cm, eigene Darstellung**

Boderline-Tu.	= Borderlinetumor
Ovarial-Ca	= Ovarialkarzinom
OSCC-HT	= <i>Ovarian Small Cell Carcinoma of Hypercalcemic Type</i> – kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ
Schwarzer Balken innerhalb blauer Box	= Median
Blaue Box	= mittlere 50%
Untere Begrenzung blaue Box	= 1. /25%-Quantil
Untere Begrenzung blaue Box	= 3. /75%-Quantil
Untere Linie	= Minimum (ohne Ausreißer)
Obere Linie	= Maximum (ohne Ausreißer)
Punkt	= Ausreißer

### 3.5 Tumormarker

Die MAKEI 96 Therapiestudie empfiehlt bei allen Patientinnen mit seltenen Ovarialtumoren eine Bestimmung der Tumormarker alpha-1-Fetoprotein und beta-humanes Choriongonadotropin im Serum. Diesen Empfehlungen folgend wurden diese Werte bei allen Patientinnen der vorliegenden Kohorte bestimmt. Dabei zeigten sich keine auffälligen Ergebnisse.

Unabhängig der Tumorentität wurden bei einigen Patientinnen deutlich erhöhte CA125 Werte im Serum gemessen. Bei benignen Zystadenomen zeigte sich ein Maximalwert von 81 kU/l, bei Borderlinetumoren ein Maximalwert von 33.327 kU/l (Liedtke et al., 2020).

## 3.6 Zystadenome und Borderlinetumoren

Zur Analyse der epidemiologischen, klinischen, pathologischen und therapeutischen Merkmale der seltenen Ovarialtumoren wurden die Zystadenome (n=15) und Borderlinetumoren (n=7) gemeinsam betrachtet. Diese wurden anhand der Befundkonstellation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie im langfristigen Verlauf analysiert.

### 3.6.1 Tumorgröße

Die maximalen Tumordurchmesser der analysierten Patientinnen lagen zwischen 8 und 12 cm.

### 3.6.2 Differenzierung

In einzelnen Fällen wurden in dieser Kohorte histopathologische Übergangsformen beschrieben wie z. B. Zystadenome mit fokalem Übergang in einen Borderlinetumor. Diese Tumoren wurden in dieser Abhandlung entsprechend ihrer geringeren Differenzierung bzw. höheren Malignität eingeteilt.

Innerhalb der insgesamt 22 Tumoren der Gruppe Zystadenome und Borderlinetumoren lagen sechs Tumoren mit einer serösen bzw. serös-papillären Differenzierung vor (vier Zystadenome, zwei Borderlinetumoren). Eine muzinöse Differenzierung lag bei 16 Tumoren vor.

### 3.6.3 Tumorstadium

Alle Zystadenome und Borderlinetumoren wurden im Stadium I gemäß FIGO diagnostiziert. Acht Tumoren wurden auf Grund einer mikroskopischen Aussaat der Tumorzellen in das FIGO Stadium Ic eingeordnet (Liedtke et al., 2020). Sechs davon – bedingt durch eine intraoperative Tumoreröffnung, z.B. zwecks Absaugung von Zysteninhalt (max. 3,5 l) – wurden folglich als Stadium IC1 gewertet. Bei zwei Patientinnen wurde der Tumor als randbildend gewertet, da der Tumor operativ nur scharf aus dem Ovar ausgeschält werden konnte oder der Tumor oberflächlich im Ovar lokalisiert war – folglich als IC2 gewertet (Tabelle 4).

Ein Tumor mit Einordnung in das Tumorstadium IC3, in welchem maligne Zellen im Aszites oder der Spülzytologie nachweisbar sind – beispielsweise als Folge einer spontanen Tumorentleerung – lag nicht vor (Tabelle 4).

Peritoneale, lymphogene oder hämatogene Metastasen in Lungen oder Leber wurden gleichermaßen nicht gemeldet.

FIGO - Stadium	n	Begründung
<b>IA</b>	14	Komplett mit tumortragendem Ovar entfernt
<b>IC1</b>	6	Intraoperative Tumoreröffnung
<b>IC2</b>	2	Tumorzellen auf Oberfläche
<b>IC3</b>	0	

**Tabelle 4: Tumorstadien der Zystadenome und Borderlinetumore**



### 3.6.4 Operative Therapie

Die Mehrzahl der Tumoren (n=17) wurde offen chirurgisch mittels Laparotomie entfernt. Drei Patientinnen wurden laparoskopisch operiert. Bei zwei Patientinnen wurde der Tumor intraoperativ punktiert und der Zysteninhalte abgesaugt.

### 3.6.5 Chemotherapie und Strahlentherapie

Keine der Patientinnen ist nach der operativen Tumorentfernung medikamentös bzw. chemotherapeutisch oder strahlentherapeutisch behandelt worden.

### 3.6.6 Nachbeobachtung, Rezidive, Mortalität

Die Nachbeobachtungszeit der 22 Patientinnen mit Zystadenomen und Borderlinetumoren betrug im Median 29 Monate. In dieser Zeit waren 21 Patientinnen in anhaltender Erstremission. Bei einer Patientin mit Borderlinetumor wurde nach 13 Monaten ein Rezidiv in Form von erneut auftretenden Zysten festgestellt, welche histologisch erneut als Borderlinetumor diagnostiziert wurden (Liedtke et al., 2020). Der Rezidiv-Tumor wurde in einer zweiten Operation entfernt und die Patientin befindet sich seit über 15 Monaten in anhaltender Zweitremission.

### 3.6.7 Assoziationen mit Begleiterkrankungen

Es fällt eine häufige Assoziation der Zystadenome und Borderlinetumoren mit diversen, für sich genommen seltenen Begleiterkrankungen auf (Liedtke et al., 2020). Etwa ein Viertel der Patientinnen war zusätzlich an einer der folgenden Begleiterkrankungen erkrankt:

Anamnestisch beschriebene Begleiterkrankungen
Intraoperativer Nachweis einer Urachusfehlbildung, familiärer Hochwuchs mit Pseudopubertas praecox
Angeborene Ösophagusatresie
Kleinwuchs unklarer Genese
Arnold Chiari Malformation mit Syringomyelie
Denys Drash Syndrom (WT1 Mutation) mit Stranggonaden, Z.n. bilateraler Nephrektomie und Nierentransplantation

**Tabelle 5: Begleiterkrankungen in der Kohorte der Zystadenome und Borderlinetumoren**

Eine weitere Patientin mit einem Zystadenom, welche auf Grund von Nachmeldung nach Ende der Datenerhebungsphase nicht mit in dem Kollektiv ausgewertet wurde, war zuvor an einem Ganglioneuroblastom erkrankt. Bei dieser Patientin wurde in einer ersten Operation eine Ovarialzyste entfernt, welche histologisch als Zystadenom diagnostiziert werden konnte. Ca. zwei Jahre später zeigte sich ein zystischer Rezidiv-Tumor im gleichseitigen Ovar. Dieser wurde sodann mittels Ovarektomie entfernt.

### 3.7 Kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ

Kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ (OSCC-HT) gelten als sehr seltene Tumorentität. Im hier vorliegenden Erfassungszeitraum wurden insgesamt 19 Patientinnen gemeldet. Das entspricht weniger als einer neu gemeldeten Patientin in Deutschland pro Jahr.

Bei einer dieser Patientinnen liegt eine unvollständige Dokumentation der Daten vor. Es fehlen Angaben über Therapie und Verlauf, sodass hier lediglich auf die Diagnosedaten zugegriffen werden kann und diese zur Auswertung herangezogen werden.

#### 3.7.1 Alter der Patientinnen

Zum Zeitpunkt der Diagnose des OSCC-HT waren die Patientinnen zwischen 8 und 33 Jahre alt. In die Auswertung gingen insgesamt sechs volljährige Patientinnen ein, davon drei achtzehnjährige, sowie je eine 21-, 27- und 33-jährige Patientin. Diese Patientinnen wurden jeweils aus Kliniken für Frauenheilkunde gemeldet. Das mediane Alter lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 16 Jahren und 3 Monaten (Abb. 4).

#### 3.7.2 Klinik

Vollständige klinische Angaben zur Symptomatik lagen bei 17 Patientinnen vor. Das führende Leitsymptom in dieser Kohorte war Bauchschmerzen, welche bei neun Patientinnen beschrieben wurden. Ein vermehrter Bauchumfang wurde bei vier Patientinnen dokumentiert. Endokrinologische Beschwerden wie z.B. ein Hirsutismus oder eine sekundäre Amenorrhoe traten nicht auf.

#### 3.7.3 Tumorlokalisation und -größe

Von den 19 OSCC-HT waren elf Tumoren im rechten und acht im linken Ovar lokalisiert. Die Tumordurchmesser lagen zwischen 9 cm und 22 cm. Der mediane maximale Tumordurchmesser betrug 15 cm.

### 3.7.4 Differenzierung

Eine referenzpathologische Beurteilung wurde bei allen (n=19) Tumoren durchgeführt. Dabei wurde bei drei Tumoren eine großzellige Variante des OSCC-HT diagnostiziert, ein Tumor zeigte zeitgleich randständige Anteile eines Teratoms. Eine atypische Histologie wurde bei einem Tumor festgestellt.

### 3.7.5 Operative Therapie

Bei allen Patientinnen mit OSCC-HT, bei denen eine vollständige Dokumentation über die Therapie vorliegt (n=18), wurde der Tumor mittels offener Laparotomie reseziert. Eine detaillierte Dokumentation über das chirurgische Vorgehen lag bei 17 Patientinnen vor. Die Mehrzahl der Tumoren (n=13) wurde mittels Adnektomie mit Resektion des tumortragenden Ovars und der ipsilateralen Tube entfernt. Bei einer Patientin wurden neben dem tumortragenden Ovar lediglich Teile der Tube reseziert. In vier Fällen wurde die vollständige Adnektomie erst nach Erhalt der histopathologischen Beurteilung in einem zweiten operativen Eingriff durchgeführt. Bei drei dieser vier Patientinnen wurde in einer ersten chirurgischen Maßnahme lediglich eine Ovariectomie, bei der verbleibenden Patientin eine ovarerhaltende Tumorsektion durchgeführt.

Zusätzlich zur Tumorsektion wurde bei neun Patientinnen das Omentum majus vollständig bzw. in Teilen reseziert und bei sechs Patientinnen im Rahmen des Erst- oder Zweiteingriffs eine paraaortale Lymphknotenbiopsie bzw. -dissektion durchgeführt.

### 3.7.6 Resektionsstatus

Es lagen Resektionsergebnisse von 18 Patientinnen vor. Nach operativer Behandlung wurde bei neun Patientinnen eine mikroskopisch vollständige R0 Resektion erreicht. Ein mikroskopischer Residualtumor (R1) verblieb bei vier Patientinnen nach chirurgischer Intervention. Bei fünf Patientinnen fanden sich postoperativ makroskopisch sichtbare Tumorresiduen (R2).

### 3.7.7 Chemotherapie

Die Mehrzahl (n=15) der 19 Patientinnen sind nach der operativen Therapie medikamentös chemotherapeutisch behandelt worden, zehn dieser Patientinnen haben zusätzlich eine konsolidierende Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erhalten. Die verschiedenen eingesetzten Chemotherapieregime sind in Tabelle 6 aufgeführt. Am häufigsten wurden platinhaltige Kombinationschemotherapien eingesetzt (Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (PEI) oder Cisplatin, Ifosfamid und Adriamycin (PIA)). Drei Patientinnen haben eine Kombination von Carboplatin und Taxol erhalten, wie sie typischerweise beim klassischen Ovarialkarzinom eingesetzt wird. Eine Patientin hat eine regionale Tiefenhyperthermie erhalten (Hyper-PEI, Patientin 11).

Eine Patientin hat die Chemotherapie, sowie weitere Nachsorgeuntersuchungen und -meldungen abgelehnt. Eine 22-jährige Patientin wurde postoperativ zunächst keiner chemotherapeutischen Behandlung zugeführt, da bei ihr ursprünglich ein juveniler Granulosazelltumor Stadium IA diagnostiziert wurde, welcher makroskopisch vollständig reseziert werden konnte. Nach Diagnose eines ausgedehnten Rezidivs knapp vier Monate nach Primärintervention wurde bei ihr im Rahmen einer referenzpathologischen Beurteilung des Tumors ein OSCC-HT diagnostiziert. Infolgedessen erhielt die Patientin dann eine intensive adjuvante chemotherapeutische Behandlung. Die junge Frau ist dennoch an ihrem Rezidiv verstorben.

Ebenso hat auch eine weitere Patientin zehn Monate nach Diagnose ein peritoneales Rezidiv erlitten, an dem sie trotz Einsatz einer Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel verstorben ist.

Eine weitere Patientin hat elf Monate nach Diagnose ein peritoneales Rezidiv erlitten und hat nach Behandlung mit einem modifizierten Sarkom-Chemotherapie Protokoll (Etoposid, Vincristin, Ifosfamid, und Doxorubicin, ergänzt durch Carboplatin und Paclitaxel) und nachfolgender Hochdosis-Chemotherapie eine anhaltende Remission erreicht.

Zwei Patientinnen mit postoperativ makroskopisch sichtbaren Tumorresiduen haben nach Zweitoperation eine intensive Chemotherapie mit anschließender Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation erhalten und befinden sich in anhaltender Erstremission (Liedtke et al., 2020).

### 3.7.8 Nachbeobachtung, Rezidive, Mortalität

Insgesamt haben neun der 18 Patientinnen mit einem OSCC-HT, bei der eine Nachbeobachtung dokumentiert wurde ein Rezidiv erlitten. Sieben dieser Patientinnen sind an ihrem Rezidiv verstorben.

Betrachtet man diese Daten getrennt nach Resektionsstatus, ergeben sich folgende Zahlen: Von den neun Patientinnen, bei denen eine mikroskopisch vollständige R0 Resektion erreicht wurde, erlitten vier ein Rezidiv. Dies verlief bei zwei Patientinnen letal. Eine weitere Rezidiv-Patientin ist nach Einleitung der Rezidiv-Therapie *lost-to-follow up*. Von den vier Patientinnen, bei denen das Ergebnis der chirurgischen Intervention als mikroskopisch inkomplett (R1) zu werten war, erlitten zwei Patientinnen ein Rezidiv, welches in beiden Fällen auch letal endete. Bei einer dieser Patientinnen wurde die Diagnose des OSCC-HT erst verzögert vier Monate nach chirurgischer Erstintervention gestellt. Zu diesem Zeitpunkt wurde bei dieser Patientin ein ausgedehntes Rezidiv mit Lebermetastasen festgestellt. Trotz Einleitung einer intensiven Chemotherapie verstarb die Patientin an ihrem Rezidiv.

Bei den fünf Patientinnen, bei denen lediglich ein R2 Resektionsstatus mit makroskopisch sichtbaren Tumorresiduen erreicht werden konnte, erlitten drei dieser Patientinnen ein Tumorrezidiv, welches letal verlief. Die verbleibenden zwei Patientinnen sind nach chirurgischer Re-Intervention, sowie intensiver Chemotherapie einschließlich Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation in anhaltender Erstremission.

	FIGO- Stadium	Resektions- status	Chemotherapie	Zyklen Chemo- therapie	Hochdosis- Chemo- therapie	Rezidiv / Progressive Disease (Monate nach Erstdiagnose)	Status
1	IA	R0	CarboTaxol	7	ja	nein	1. CR
2	IA	R0	CarboTaxol	2	nein	Rezidiv (130)	2. CR
3	IA	R0	PEI	4	nein	Rezidiv (5)	DOD
4	IA	R0	andere	6	ja	nein	1. CR
5	IA	k.A.	abgelehnt	0	abgelehnt	k.A.	LFU
6	IA	R0	keine	0	nein	Rezidiv (10)	DOD
7	IA	R0	keine	0	nein	Rezidiv (11)	2. CR
8	IC	R1	PEI	3	ja	nein	1. CR
9	IC	R0	PIA	6	ja	nein	1. CR
10	IC	R0	andere	7	ja	nein	1. CR
11	IC	R1	PEI, Hyper-PEI	7	ja	nein	1. CR
12	IC	R1	PEI	2	nein	Rezidiv (23)	DOD
13	IC	R1	keine	0	nein	Rezidiv (4)	DOD
14	IIIA	R2	CarboTaxol	6	nein	Rezidiv (9)	DOD
15	IIB	R2	PIA	6	ja	nein	1. CR
16	IIIB	R2	PEI	4	nein	Progressive Disease (0,5)	DOD
17	IIIC	R0 (post Chx)	PIA	6	ja	nein	1. CR
18	IIIC	R2	CarboPIA	6	ja	Rezidiv (8)	DOD
19	IIIC	R1	andere	8	ja	nein	1. CR

**Tabelle 6: Korrelation Resektionsstatus – Outcome**

Carbo = Carboplatin, Chx = Chemotherapie, CR = *Complete Remission*, DOD = *Dead of Disease*, LFU = *Lost to Follow Up*, PEI= Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid, PIA = Cisplatin, Ifosfamid, Adriamycin



### 3.7.9 Besonderheiten im Krankheitsverlauf

Als besondere Kasuistik ist eine Patientin zu nennen, die im Rahmen des Progresses ihrer Tumorerkrankung das klinische Bild einer limbischen Enzephalitis entwickelte. Diese Patientin präsentierte sich zuvor mit einer Bauchumfangsvermehrung bei einer Tumorgröße von 16cm. Bei Erstdiagnose zeigte sich ein erhöhter Wert des CA-125 sowie eine Hyperkalzämie. Es erfolgte eine Adnektomie rechts mit kompletter Lymphonodektomie sowie vier Zyklen Chemotherapie mittels PEI. Im Verlauf entwickelte die Patientin Lymphknoten-Metastasen pelvin, paraaortal, paracaval und interaortocaval sowie entlang der V. cava inferior. Ca. fünf Monate nach der Operation präsentierte die Patientin das klinische Bild einer Enzephalitis mit zweimaligen Grand-Mal-Anfällen und Hirnödemen mit folgender Hirnstammenzephalitis, Hirnnervenausfällen und Atemversagen. Die Patientin starb 517 Tage nach Operation an einer Infektion bei immer noch progressiver Erkrankung.

Ein weiterer interessanter Fall zeigte ein ausgedehntes kontralaterales Rezidiv ca. 130 Monate nach Primärtherapie eines Tumors in Stadium IA. Diese Patientin hatte bei Erstdiagnose eine Bauchumfangszunahme bei einer Tumorgröße von 14cm mit begleitenden Bauchschmerzen präsentiert. Die Therapie erfolgte mittels Adnektomie links mit pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie links und mittig sowie Omentektomie und Appendektomie. Außerdem erhielt die Patientin zwei Zyklen adjuvante Chemotherapie mit Taxol und Carboplatin. Das Rezidiv im Stadium FIGO 3c wurde therapiert mittels Adnektomie rechts, hinterer Exenteration mit vollständiger Deperitonealisierung des Beckens, tiefe anteriore Rektumresektion als Diskontinuitätsresektion nach Hartmann mit Anlage eines endständigen Descendostoma sowie Resektion des Ligamentum Infundibulopelvicum. Durch diese Operation konnte ein R0-Zustand erreicht werden. Weitere *Follow-Up* Daten zu dieser Patientin liegen nicht vor.

### 3.7.10 Schwangerschaft

Innerhalb des vorliegenden Kollektivs konnten zwei Fälle von Patientinnen mit OSCC-HT dokumentiert werden, welche nach operativer Therapie und adjuvanter Chemotherapie ein Kind zur Welt gebracht haben.

Die erste, bei Diagnosestellung 15 Jahre alte Patientin, erhielt zunächst eine operative Therapie mittels einseitiger Ovarrektomie sowie Entfernung von Teilen der Tube rechts mit darauf folgender Chemotherapie mittels sechs Zyklen PIA (individualisiert mit: Cisplatin 20 mg/m<sup>3</sup>, Ifosfamid 1500 mg/m<sup>3</sup>, Adriamycin, 6. Block: Carboplatin statt Cisplatin) sowie zweimaliger Stammzellapharese (21.+24.09.12) und Hochdosischemotherapie mit Carboplatin und Etoposid und folgender autologer Stammzelltransplantation (01.02.13).

48 Monate nach Stammzelltransplantation brachte die Patientin in Schwangerschaftswoche 37+4 ein Kind per Sektio zur Welt.

Die zweite Patientin wurde bei histologisch gesichertem OSCC-HT mit großzelligen Anteilen im Stadium Ia linksseitig adnektomiert, sowie links und mittig pelvin und paraaortal lymphonodektomiert mit gleichzeitig erfolgter Omentektomie und Appendektomie. Darauffolgend erhielt die bei Diagnose 15-jährige Patientin zwei Zyklen Carboplatin und Taxol.

Ca. 4 Jahre nach der Operation brachte die Patientin ein gesundes Kind zur Welt.

### 3.7.11 Überlebenszeiten und Prognosefaktoren

In der vorliegenden Kohorte erlitten neun der achtzehn Patientinnen mit *follow-up* Daten ein Rezidiv. Sieben Patientinnen verstarben in Folge ihres OSCC-HT (Liedtke et al., 2020).

Es zeigte sich, dass Patientinnen, bei denen durch eine erste Operation oder eine Zweitoperation nach neoadjuvanter Chemotherapie eine vollständige Resektion erreicht werden konnten, eine günstige Prognose aufwiesen. Darüber hinaus boten die Patientinnen einen günstigen Krankheitsverlauf, bei denen im Verlauf der Therapie eine komplette Remission erreicht werden konnte und die mittels autologer Stammzelltransplantation konsolidiert werden konnten. Dieser Status wurde bei zwölf Patientinnen dokumentiert, von denen lediglich eine ein Rezidiv erlitt. Diese Patientin war zuvor an einem primär hämatogen metastasierten OSCC-HT erkrankt.

Die kumulative Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens wurde mit Hilfe des Kaplan-Meier Verfahrens berechnet. Nach fünf und zehn Jahren entspricht das ereignisfreie Überleben jeweils 0,55 +/- 0,11 (9/18 Patientinnen mit *Follow up*) bzw. nach 15 Jahren (0,28 +/- 0,2 (8/18 Patientinnen). Entsprechend betrug das kumulative Gesamtüberleben nach 5, 10 oder 15 Jahren jeweils 0,57 +/- 0,12 (11/18 Patientinnen).

## 3.8 Ovarialkarzinome

In dieser Studie wurden außerdem drei Patientinnen mit klassischen Ovarialkarzinomen erfasst (Liedtke et al., 2020). Auf Grund der kleinen Kohorte werden diese Fälle im Folgenden als Einzelfall-Kasuistiken dargestellt.

### 3.8.1 Muzinöses Adenokarzinom

Eine Patientin zeigte histologisch ein Mischbild aus einem muzinösen Adenokarzinom, muzinösen Zystadenom und einem Borderlinetumor des linken Ovars im FIGO-Stadium Ia. Zum Zeitpunkt der Diagnose war die Patientin 16,4 Jahre alt.

Initial stellte sie sich vor mit einem vermehrten Bauchumfang bei einer Tumorgroße von 30cm. Es erfolgte eine einseitige Adnektomie links mittels Laparotomie. Hierbei konnte ein R0-Zustand erreicht werden. Auf eine Chemotherapie wurde verzichtet.

Vier Monate nach Operation erkrankte die Patientin mit einem M. Hodgkin an einem Zweitmalignom. In der Familie ist außerdem ein gehäuftes Auftreten von Mammakarzinomen dokumentiert.

Die Patientin war bis zur letzten Meldung zwölf Jahre nach Operation rezidivfrei.

### 3.8.2 Muzinöses Zystadenokarzinom

Eine weitere Patientin zeigte histologisch ein Mischbild aus muzinösen Zystadenokarzinom mit einem angrenzendem muzinösen Zystadenom und fokalem Übergang in einen muzinösen Borderlinetumor des linken Ovars. Zum Zeitpunkt der Diagnose war die Patientin 14,5 Jahre alt.

Diese Patientin präsentierte initial Bauchschmerzen und eine Bauchumfangvermehrung bei einer Tumorgröße von 16x11x7cm sowie Aszites und einen Pleuraerguss. Es lag außerdem ein erhöhter CA125-Wert von 87U/ml und ein leicht erhöhter CEA-Wert von 12ng/ml vor. Es erfolgte eine mittels Laparoskopie durchgeführte Adnektomie der linken Seite mit resultierendem R0-Zustand. Präoperativ kam es zu einem breitflächigen Kapseldurchbruch des Tumors, sodass eine Einordnung in das FIGO-Stadium Ic erfolgte. Auf eine Chemotherapie wurde verzichtet. Bei Durchführung des Stagings fielen eine osteosklerotische Läsion des Sinus maxillaris rechtsseitig (differenzialdiagnostisch ist auch eine fibröse Dysplasie zu bedenken) sowie eine subpleurale Herdverdichtung (differentialdiagnostisch Granulom) auf, welche als nicht malignitätsverdächtig eingestuft wurden. Die Patientin war bis zur letzten Meldung 3,7 Jahre nach Operation rezidivfrei.

### 3.8.3 Hochdifferenziertes endometrioides Zystadenokarzinom

Eine Patientin zeigte histologisch ein hochdifferenziertes endometrioides Zystadenokarzinom des linken Ovars im FIGO-Stadium Ia. Zum Zeitpunkt der Diagnose war die Patientin 9,3 Jahre alt.

Initial zeigte die Patientin eine Dysurie mit linksseitigen Flankenschmerzen und beginnender Harnstauung durch Kompression des Harnleiters und Hydronephrose links. Es erfolgte eine Ovariectomie des tumortragenden Ovars mittels Laparotomie. Hierbei konnte ein R0-Zustand erreicht werden. Die Tumorgöße betrug 17x14x10cm. Auf eine Chemotherapie wurde verzichtet.

Fünf Jahre nach Diagnose kam es zu rezidivierenden abdominellen Beschwerden und Dysmenorrhoe. Die Patientin war bis zur letzten Meldung 9,8 Jahre nach Operation rezidivfrei.

## 4 Diskussion

### 4.1 Epidemiologie

Innerhalb dieser Arbeit wurden 44 Patientinnen mit seltenen Ovarialtumoren ausgewertet. Während des Beobachtungszeitraumes wurden durchschnittlich zwei Patientinnen pro Jahr gemeldet, die meisten davon im Jahr 2006 mit sechs Patientinnen. Zum Vergleich – im gleichen Erfassungszeitraum wurden pro Jahr durchschnittlich neun Patientinnen mit Keimstrang-Stromatumoren des Ovars sowie 31 Teratome und 20 maligne Keimzelltumoren des Ovars an das STEP- bzw. MAKEI-Register gemeldet (Calaminus et al., 2020).

Diese Relationen spiegeln nicht zwingend die realen Häufigkeiten dieser Tumoren wider. Der deutliche Anstieg der Rekrutierungsraten der seltenen Tumoren seit Beginn der Erfassungen im STEP-Register legt nahe, dass offensichtlich ein Teil der seltenen Tumoren bislang nicht erfasst worden ist (Brecht et al., 2014; Liedtke et al., 2020). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, dass einige Patientinnen in gynäkologischen Kliniken behandelt worden sind und diese Kliniken seltener an kideronkologische Register melden.

Auch in anderen Registern für besonders seltene Tumoren konnte nach Etablierung von Register- und Beratungsstrukturen die Rekrutierungsrate signifikant gesteigert werden (Ferrari et al., 2007; Pappo et al., 2015). Dies trifft auch für die hier zu beurteilenden seltenen Ovarialtumoren zu. Dennoch ist weiterhin eine erhebliche Erfassungslücke anzunehmen.

Innerhalb der hier erfassten Kohorte der seltenen Ovarialtumoren in der Pädiatrie stellen die Zystadenome und die kleinzelligen Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ (OSCC-HT) die größte Gruppe (jeweils  $n=15$  und  $n=19$ ). Klassische Ovarialkarzinome wurden mit nur drei Patientinnen hingegen am seltensten gemeldet.

Auch dieses Phänomen ist wahrscheinlich als Melde-Effekt zu werten. Bei prognostisch ungünstigeren Tumorentitäten scheinen die Patientinnen auch als Erwachsene eher noch an die hier ausgewerteten Register gemeldet zu werden. Dies ist deutlich daran zu erkennen, dass innerhalb dieser Arbeit die OSCC-HT stark überrepräsentiert sind zu den

im Vergleich deutlich häufiger vorkommenden Zystadenomen (Morowitz et al., 2003; Norris und Jensen, 1972; Young et al., 2010).

Wenn man das Verteilungsmuster der verschiedenen histologischen Entitäten in dieser Kohorte vergleicht mit den in großen epidemiologischen Registern erfassten Diagnosen, so fällt auch hier auf, dass die kleinzelligen Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ in unserer Kohorte deutlich überproportional erfasst wurden (Tischkowitz et al., 2020).

Letztlich kommen hier zwei unterschiedliche Trends kausal zusammen: Zum einen werden Tumoren mit einem vermuteten geringen malignen Potential nicht mit letzter Stringenz an prospektive Register gemeldet, da jede Meldung mit einem Arbeitsaufwand verbunden ist. Zudem werden solche Tumoren oft auch an kleineren Zentren behandelt, z.B. gynäkologischen Kliniken der Regelversorgung, die nicht über Meldestrukturen verfügen und auch nicht an kooperativen Therapiestudien oder Registern teilnehmen. Patientinnen, die daher mit solchen Diagnosen, wie z.B. Zystadenomen, an solchen kleineren Kliniken behandelt werden, gehen in einer prospektiven Registrierung verloren. Demgegenüber ist eine hohe Melderate von Patientinnen mit einer sehr hohen Malignität zu erwarten, da hier die behandelnden Kliniken aufgrund der ungünstigen Prognose vor erhebliche therapeutische Schwierigkeiten gestellt sind. Durch die Notwendigkeit, z.B. bei den kleinzelligen Ovarialkarzinomen mit einer unbehandelt infausten Prognose bessere Strategien zu entwickeln, wenden sich kleinere Kliniken daher an große onkologische Zentren, die über Meldestrukturen und ausreichende Melde-Adhärenz verfügen.

Aus diesen grundsätzlichen Überlegungen ergibt sich also die Untererfassung der Tumoren mit einem niedrigen malignen Potential und auf der anderen Seite die hohe Meldefrequenz der prognostisch ungünstigen kleinzelligen Ovarialkarzinome. Ein Ausweg aus diesem Dilemma ist nur denkbar, wenn alle Tumoren verpflichtend z.B. in Landesregistern erfasst und darüber auch an klinische Register weitergeleitet werden.



## 4.2 Klinik

In allen hier untersuchten histologischen Gruppen waren Bauchschmerzen das führende Leitsymptom unter den Patientinnen mit vollständiger Dokumentation (n=26/37). Vier Patientinnen, alle mit der histologischen Diagnose eines Zystadenoms, zeigten ein akutes Abdomen im Rahmen einer kompletten Ovarialtorsion. Bauchumfangszunahmen wurden in allen Diagnosegruppen dokumentiert (n=15/37). Endokrinologische Symptome wie vaginale Blutungen, sekundäre Amenorrhoe oder ein Hirsutismus waren jedoch selten mit jeweils n=1.

Diese Beobachtungen zeigen einen interessanten klinischen Unterschied zu den Keimstrang-Stromatumoren. Während in der hier untersuchten Kohorte endokrinologische Beschwerden keine wichtige Rolle spielen, führen juvenile Granulosazelltumoren oft zu präpubertären vaginalen Blutungen und Sertoli-Leydigzelltumoren und auch andere Entitäten der Keimstrang-Stromatumoren oft zu sekundärer Amenorrhoe bzw. Hirsutismus (Schultz et al., 2016; Schneider et al., 2003a; Schneider et al., 2015). Dies ist mit der hormonellen Aktivität (Testosteron, Östrogen, etc.) der Keimstrang-Stromatumoren zu erklären (Schultz et al., 2012; Wu et al., 2017; Kalfa et al., 2005).

Prädiagnostisch kann dieser Unterschied in der klinischen Präsentation der Tumoren bereits einen Hinweis auf die histologische Klassifikation und damit die Prognose geben.

Wie zu erwarten, waren diese Tumormarker Alpha 1-Fetoprotein (AFP) und Humanes Choriongonadotropin ( $\beta$ -HCG) bei den hier erfassten epithelialen Tumoren nicht erhöht. Als regelmäßig, teilweise sehr stark erhöhter Tumormarker zeigte sich der klassische Ovarialtumormarker CA125. Dieser ist allerdings unspezifisch und kann auch bei anderen Tumoren des Ovars auffällig werden (Abu-Rustum et al., 1999; Hennessy et al., 2009; Hellström et al., 2003). Insofern erlaubt dieser keine differentialdiagnostische Abklärung, er kann allerdings für die Verlaufsdagnostik herangezogen werden. Zu beachten ist insbesondere auch, dass der Tumormarker CA125 nicht mit dem biologischen Verhalten der Tumoren korreliert, so haben wir den höchsten CA125 Wert bei einem Borderlinetumor gefunden – also einem Tumor ohne eindeutig maligne Biologie.

### 4.3 Tumorgröße

Die Tumorgrößen in der hier untersuchten Kohorte zeigten sich sehr variabel und umfasste neben einzelnen kleinen zystischen Tumoren von minimal 4cm Durchmesser auch mehrere sehr große Tumoren bis zu 30cm Durchmesser mit einem Volumen von ca. 5 Litern. Im Durchschnitt ergab sich ein Tumordurchmesser von 16,7cm mit einem Median von 17cm.

Im Vergleich zu den Keimstrang-Stromatumoren präsentieren sich diese mit einem medianen Durchmesser von ca. 12cm tendenziell kleiner (Schneider et al., 2003a). Dieses könnte dadurch bedingt sein, dass diese Tumoren auch bereits als kleinere Tumoren durch ihre Hormonsekretion symptomatisch werden.

Grundsätzlich sei dennoch gesagt, dass die Bandbreite der Tumorgrößen bei Ovarialtumoren insgesamt sehr groß ist, unabhängig von der histologischen Differenzierung. So werden in Einzelfällen Keimzelltumoren als Zufallsbefund gefunden mit einer Größe von wenigen Durchmessern, auf der anderen Seite kommen einzelne Tumoren mit einem Tumorgewicht von einigen Kilogramm, teilweise mehr als 5kg, zur Diagnose (Auswertung der STEP-Datenbank).

## 4.4 Assoziierte Erkrankungen mit Zystadenomen und Borderlinetumoren

Innerhalb der hier ausgewerteten Zystadenomen und Borderlinetumoren zeigt sich eine bemerkenswerte Assoziation mit verschiedenen vorbestehenden, für sich gesehen, seltenen Begleiterkrankungen, an denen ca. ein Viertel der Patientinnen gelitten hat (s. Tabelle 5).

Diese Häufung von assoziierten Erkrankungen ist beachtlich, kann jedoch eventuell ein Phänomen der unterschiedlichen Versorgungsstrukturen sein.

So werden, wie oben bereits diskutiert, Jugendliche mit einem Ovarialtumor meist wahrscheinlich primär gynäkologisch gesehen und behandelt ohne je an eine Kinderklinik oder Kinderonkologie angebunden zu werden. Damit werden diese Patientinnen auch weniger wahrscheinlich an die hier ausgewerteten MAKEI- und STEP-Register gemeldet. Jugendliche mit Vorerkrankungen, welche auch bereits vor Diagnose des Ovarialtumors auf Grund einer anderen Erkrankung pädiatrisch betreut wurden, werden hingegen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch nach Diagnose des Ovarialtumors weiter in der Pädiatrie therapiert. Durch diese fachspezifische Betreuung wird eine Meldung an die Kinderonkologie und damit an Registerstrukturen wie STEP wahrscheinlicher.

Somit kann die hier beschriebene auffällige Häufung von Ovarialtumoren mit assoziierten Fehlbildungen oder anderen Erkrankungen am ehesten durch besondere Versorgungsstrukturen und Meldestrukturen erklärt werden und entspricht wahrscheinlich nicht einer pathophysiologischen relevanten Assoziation, würde man diese in einer bevölkerungsbezogenen Erfassung analysieren.

Klarheit bezüglich dieser assoziierten Erkrankungen und den möglicherweise zu Grunde liegenden Versorgungsstrukturen würde nur eine deutschlandweite Erfassung der Ovarialtumoren in der Pädiatrie schaffen.

## 4.5 Kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ

Kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ gehören zu den besonders seltenen und aggressiven Tumorentitäten des Kinder- und Jugendalters, für die keine einheitliche Therapieempfehlung vorliegt (Young et al., 1994). Laut (Young et al., 2010) machen OSCC-HTs lediglich 0,01 % der ovariellen Neoplasien aus. Die aktuellen Therapieberichte beschränken sich daher im Wesentlichen auf Einzelfallberichte und kleinere Fallserien.

Es ist hervorzuheben, dass es sich bei diesem Tumor um eine eigenständige biologische Entität handelt, die durch den Nachweis von SMARCA4-Mutationen gekennzeichnet ist und damit biologische Nähe zu den Rhabdoidtumoren aufweist (Witkowski et al., 2014). Diese Tumoren zeichnen sich durch ihr hoch aggressives Verhalten sowie die Therapierefraktärität aus.

In der hier vorliegenden Studie wurden insgesamt 19 Patientinnen mit OSCC-HT im Erfassungszeitraum gemeldet, von diesen sind bereits elf durch Distelmaier et al., 2006 klinisch ausgewertet worden. Dies entspricht weniger als einiger gemeldeten Patientin in Deutschland pro Jahr. Damit decken sich die hier erhobenen Daten mit denen der publizierten Literatur. Laut Distelmaier et al., 2006 treten sie mit einer Inzidenz von mind. 1 pro 80.000.000 Menschen pro Jahr auf.

Laut einer Studie von Young et al., 1994 liegt das durchschnittliche Alter der betroffenen Patientinnen bei 23,9 Jahren. Die jüngste publizierte Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose 14 Monate alt (Florell et al., 1999). Das mediane Alter in dieser Studie liegt bei 17,4 Jahren. Diese Abweichung lässt sich möglicherweise durch den unterschiedlichen Fokus der Studien erklären. Während bei Young et al. das Alter der eingeschlossenen Patientinnen von 9 bis 43 Jahre reichte, setzt die hier vorliegende Studie einen Schwerpunkt bei den pädiatrischen Patientinnen. So wurden lediglich fünf volljährige Patientinnen aus Frauenkliniken erfasst.

In dieser Studie zeigten die Patientinnen mit OSCC-HT Bauchschmerzen als führendes Leitsymptom. Ein weiteres Symptom war der vergrößerte Bauchumfang. Keine Patientin zeigte Symptome einer gestörten Pubertätsentwicklung.

Alle Tumoren dieser Studie traten unilateral auf. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der publizierten Literatur, in denen OSCC-HT Tumoren zu 99% in nur

einem Ovar auftreten (Harrison et al., 2006). Eine beidseitige Adnektomie und Hysterektomie dieser Patientinnen erscheinen daher entgegen aktuell gültiger Leitlinien nicht sinnvoll, insbesondere vor dem Hintergrund des Fertilitätserhaltes (Sessa et al., 2020; Liedtke et al., 2020).

Unklar ist zudem, welchen Beitrag eine Total-OP zur lokalen Tumorkontrolle im Stadium I leisten kann.

Nach aktuellem Wissensstand stellen die hier dokumentierten zwei Patientinnen, welche nach Diagnose eines OSCC-HT Kinder auf die Welt gebracht haben, den zweiten und dritten bekannten Fall von erfolgreichen Schwangerschaften nach chemotherapeutischer Therapie eines OSCC-HT in der Literatur dar (Phoolcharoen et al., 2020). Im Jahr 2020 wurde der erste entsprechende Kasus von Phoolcharoen et al., 2020 publiziert. Beschrieben wurde der Fall einer bei Diagnose des OSCC-HT 26-jährigen Patientin, die ca. sechs Jahre nach Therapie mittels einseitiger Adnektomie und adjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin, Cyclophosphamid, Bleomycin, Doxyrubicin und Etoposid ein gesundes Kind zur Welt brachte.

Eine weitere interessante Kasuistik ist der Fall einer Patientin, die im Rahmen ihres Tumorprogresses das klinische Bild einer limbischen Enzephalitis präsentierte.

Dieser interessante Fall wurde bereits 1998 von Rosenbaum et al., 1998 publiziert.

Limbische Enzephalitiden können als seltene Komplikationen im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms auftreten. In den meisten Fällen ist diese Form der Enzephalitis jedoch mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom assoziiert. Weitere typische Assoziationen sind kleinzellige Ovarialkarzinome (Gultekin et al., 2000; Fischer et al., 2004).

Ein weiterer beachtlicher Fall ist der einer Patientin, die ca. 130 Monate nach Erstdiagnose eines OSCC-HT Stadium Ia ein ausgedehntes Rezidiv zeigte. Dies kann als mögliche metachrone Zweiterkrankung im Rahmen einer konstitutionellen SMARCA4-Mutation auftreten. SMARCA4 (auch BRG1 genannt) ist ein Gen mit korrespondierendem Protein, welches als krankheitsverursachende Keimbahnmutation für das kleinzellige Ovarialkarzinom identifiziert wurde (Bailey et al., 2015; Witkowski et al., 2014; Genestie et al., 2020).

Insgesamt ist die optimale Therapiestrategie für das OSCC-HT weiterhin unklar. Seit der Publikation von (Distelmaier et al., 2006) im Jahre 2006 wurden die nachfolgenden

Patientinnen mit einem einheitlichen Therapiekonzept behandelt, einschließlich einer adjuvanten cisplatin-basierten Chemotherapie und abschließender konsolidierender Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Dennoch wird weitere Forschungsarbeit benötigt, um neue effektivere therapeutische Strategien zu entwickeln. Register wie STEP oder MAKEI tragen somit wesentlich zur Optimierung der Empfehlungen zur Diagnostik und Therapiestratifizierung dieser seltenen Tumorentitäten bei.

Auch wenn die Erfassung dieser anekdotisch behandelten und berichteten Fälle keine prospektive Therapieoptimierungsstudie ersetzt, so kann die prospektive Erfassung dieser Patienten trotzdem Hinweise geben, welche Therapiestrategien grundsätzlich sinnvoll sein könnten.

In der Publikation von Distelmaier et al., 2006 konnte bereits herausgearbeitet werden, dass keine einzige Patientin ihre Erkrankung überlebt hat, wenn sie nicht eine intensivierete Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten hat. Daher wurde diese intensivierete Chemotherapie einschließlich Hochdosistherapie in die therapeutischen Empfehlungen übernommen. Die Schlussfolgerung von Distelmaier et al., 2006 kann auch mit Blick auf die nachfolgend erfassten weiteren acht Patientinnen aufrechterhalten werden (s. Tabelle 6). In der Kohorte nach 2006 wurden acht Patientinnen erfasst, von denen drei Patientinnen ohne Hochdosistherapie behandelt wurden. Von diesen hat eine Patientin eine langfristige Remission erreicht, eine weitere Patientin ist verstorben und eine dritte Patientin hatte eine weitere Therapie abgelehnt und ist *lost to follow up*. Von den fünf Patientinnen, die eine Hochdosischemotherapie im Anschluss an die reguläre Chemotherapie erhalten haben, sind vier Patientinnen in langfristiger Remission.

Die einzige verstorbene Patientin in dieser Gruppe ist eine 33-jährige Patientin, die aufgrund diverser Vorerkrankungen nur eine modifizierte, dosisreduzierte, konventionelle Chemotherapie erhalten konnte. Diese Patientin zeigte zudem bereits bei Diagnosestellung Lebermetastasen, die nach Abschluss der Therapie im Verlauf wieder progredient waren und zum Tode führten.

Zusammenfassend sind damit in der Gesamtkohorte von 18 Patientinnen mit *Follow up* Daten zehn Patientinnen in anhaltender Remission, von diesen wurden neun mit einer Hochdosistherapie behandelt.

Aus diesen Daten kann man folgern, dass diese Tumoren sicherlich – wie auch in der Literatur beschrieben – als prognostisch ungünstige und aggressive Tumoren anzusehen

sind, dass diese aber als heilbar betrachtet werden müssen, auch in fortgeschrittenen Stadien mit bereits erfolgter Metastasierung. Eine Heilung ist allerdings nur möglich, wenn eine komplette operative Sanierung des Tumors erfolgt, die dann durch eine Kombinationschemotherapie ergänzt und durch eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation konsolidiert wird. Unter dieser Strategie ist es sogar möglich, fertilitätserhaltende operative Therapien anzuwenden und auf eine Hysterektomie zu verzichten. Dieses wird durch die zwei Patientinnen mit erfolgreicher Schwangerschaft nach Therapieabschluss belegt.

Während des hier analysierten Beobachtungszeitraumes haben molekulargenetische Studien gezeigt, dass diese Tumoren mit einer SMARCA-4-Mutation assoziiert sind, die bei einigen Patientinnen auch in der Keimbahn vorliegen kann. Es ist nun anzunehmen, dass die Patientinnen mit einer Keimbahnmutation ein möglicherweise erhöhtes Risiko haben im Verlauf weitere Tumoren, auch im kontralateralen Ovar zu erleiden. Daher sollte bei allen kleinzelligen Ovarialkarzinomen vom hyperkalzämischen Typ eine Mutationsanalyse aus dem Tumor und aus der Keimbahn erfolgen.

Eine Operation unter Erhalt des zweiten Ovars macht letztlich insbesondere dann Sinn, wenn keine Keimbahnmutation vorliegt.

Bei Vorliegen einer Keimbahnmutation wäre ein Vorgehen mit bilateraler Ovarektomie und Eizellkonservierung mit Blick auf die hier vorliegenden Daten zu empfehlen.

## 4.6 Schlussfolgerung

Die hier vorliegende Abhandlung soll bei bisher nur geringer Studienlage zu seltenen Ovarialtumoren in der Pädiatrie zur Optimierung der Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie dieser Tumoren beitragen.

Im Rahmen der Auswertung der erfassten Kohorte wird deutlich, dass eine frühe Diagnose, möglichst in Stadium I, von immenser Bedeutung für eine gute Prognose der Patientinnen ist.

Die meisten hier erfassten seltenen Eierstocktumoren zeigen eine gutartige Histologie. Sie sind präoperativ nicht von Tumoren anderer Histologie zu unterscheiden. Die insgesamt günstige Prognose bestätigt die Empfehlung, dass auf jeden Fall in dieser Altersgruppe eine fertilitätserhaltende Operation, am besten in Form einer Ovariectomie, ausreichend ist. Bei den Zystadenomen und Borderlinetumoren ist keine adjuvante Therapie notwendig.

Die Daten dieser Auswertung können nicht belegen, dass eine Adnektomie prognostische Vorteile gegenüber einer Ovariectomie bei Tumoren darstellt, die zwar eine ausgedehnte TumorgroÙe haben, aber keine Infiltration der Tube oder der Adnexa aufweisen. Es ist zu vermuten, dass insbesondere bei den histologisch gutartigen Tumoren wie Zystadenomen und Borderlinetumoren eine Beschränkung auf eine Ovariectomie ausreichend ist. Inwieweit darüberhinausgehend eine ovarerhaltende Operation möglich ist, kann anhand der uns vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Allerdings lässt die erhebliche TumorgroÙe von durchschnittlich 16 cm Zweifel aufkommen, ob bei dieser Tumorausdehnung das tumortragende Ovar sinnvoll erhalten bleiben kann.

Bei den Ovarialkarzinomen vom hyperkalzämischen Typ zeigte sich, dass eine komplette Operation, gefolgt von einer Kombination aus intensiver Chemotherapie und Hochdosis-Chemotherapie mit darauffolgender Stammzelltransplantation die Voraussetzung für eine langfristige Kuration darstellen kann. Jedoch kann auch bei diesen Patientinnen angesichts des jungen Alters ein fertilitätserhaltender operativer Ansatz gewählt werden.

Weiterhin scheint die Diagnostik einer möglichen SMARCA4-Mutation für die weitere Therapieplanung bei Ovarialkarzinomen vom hyperkalzämischen Typ von Bedeutung zu sein. Bei Vorliegen dieser Keimbahnmutation mit Nachweis aus dem Tumorgewebe



oder Blut der Patientin sollte eine prophylaktische kontralaterale Ovarrektomie mit vorangegangener Eizell-Asservierung zur Vermeidung eines metachronen Zweittumors erwogen werden. Alternativ kann eine aktive Surveillance mit engmaschigen Beobachtungsintervallen über einen langen Zeitraum erfolgen.

Durch diese Arbeit wird deutlich, dass die Registrierung von besonders seltenen Tumoren mit dem Aufbau von Beratungs- und Registerstrukturen deutlich verbessert werden kann. Dies erleichtert eine bessere Planung von Therapiestrategien durch eine gezieltere Beratung der behandelnden Ärzte.

## 5 Literatur

- Abu-Rustum NR, Chi DS, Curtin JP (1999) Epithelial ovarian cancer. *Current Problems in Surgery* 36:1–53
- Allmen Dv (2005) Malignant lesions of the ovary in childhood. *Seminars in Pediatric Surgery* 14:100–105
- Bailey S, Murray MJ, Witkowski L, Hook E, Hasselblatt M, Crawford R, Foulkes WD, Tischkowitz M, Nicholson JC (2015) Biallelic somatic SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT). *Pediatr Blood Cancer* 62:728–730
- Brecht IB, Bremensdorfer C, Schneider DT, Frühwald MC, Offenmüller S, Mertens R, Vorwerk P, Koscielniak E, Bielack SS, Benesch M, Hero B, Graf N et al (2014) Rare malignant pediatric tumors registered in the German Childhood Cancer Registry 2001-2010. *Pediatr Blood Cancer* 61:1202–1209
- Brecht IB, Graf N, Schweinitz D von, Frühwald MC, Bielack SS, Schneider DT (2009) Networking for children and adolescents with very rare tumors: foundation of the GPOH Pediatric Rare Tumor Group. *Klin Padiatr* 221:181–185
- Calaminus G, Schneider DT, Schweinitz D von, Jürgens H, Infed N, Schönberger S, Olson TA, Albers P, Vokuhl C, Stein R, Looijenga L, Sehouli J et al (2020) Age-Dependent Presentation and Clinical Course of 1465 Patients Aged 0 to Less than 18 Years with Ovarian or Testicular Germ Cell Tumors; Data of the MAKEI 96 Protocol Revisited in the Light of Prenatal Germ Cell Biology. *Cancers (Basel)* 12
- Carcangiu ML, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS (2014) WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. International Agency for Research on Cancer: Lyon
- Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, Chintagumpala M, Bloss RS, Milewicz AL, Minifee PK, Wesson DE, Nuchtern JG (2001) Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents. 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *Journal of Pediatric Surgery* 36:693–699
- Distelmaier F, Calaminus G, Harms D, Sträter R, Kordes U, Fleischhack G, Göbel U, Schneider DT (2006) Ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type in children and adolescents: a prognostically unfavorable but curable disease. *Cancer* 107:2298–2306
- Ferrari A, Bisogno G, Salvo GL de, Indolfi P, Perilongo G, Cecchetto G (2007) The challenge of very rare tumours in childhood: the Italian TREP project. *Eur J Cancer* 43:654–659
- Fischer B, Kalden P, Urban PP, Buhl R (2004) Paraneoplastische limbische Enzephalitis bei kleinzelligem Bronchialkarzinom. *Pneumologie* 58:316–319
- Florell SR, Bruggers CS, Matlak M, Young RH, Lowichik A (1999) Ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type in a 14 month old: The youngest reported case. *Med. Pediatr. Oncol.* 32:304–307

- Freud E, Golinsky D, Steinberg RM, Blumenfeld A, Yaniv I, Zer M (1999) Ovarian masses in children. *Clin Pediatr (Phila)* 38:573–577
- Genestie C, Blanc-Durand F, Auguste A, Pautier P, Dunant A, Scoazec J-Y, Gouy S, Morice P, Bentivegna E, Maulard A, LeFormal A, Devouassoux-Shisheboran M et al (2020) Clinical utility of SMARCA4 testing by immunohistochemistry in rare ovarian tumours. *British Journal of Cancer* 122:564–568
- Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D (2000) Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 11:263–271
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J (2000) Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123 (Pt 7):1481–1494
- Harrison ML, Hoskins P, Du Bois A, Quinn M, Rustin GJS, Ledermann JA, Baron-Hay S, Friedlander ML (2006) Small cell of the ovary, hypercalcemic type -- analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIG study. *Gynecologic Oncology* 100:233–238
- Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, Drescher C, Urban N, Hellström KE (2003) The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 63:3695–3700
- Hennessy BT, Coleman RL, Markman M (2009) Ovarian cancer. *The Lancet* 374:1371–1382
- Höhn AK, Einkenkel J, Wittekind C, Horn L-C (2014) Neue FIGO-Klassifikation des Ovarial-, Tuben und primären Peritonealkarzinoms. *Der Pathologe* 35:322–326
- Jama FEA, Ghamdi AAA, Gasim T, Dakheel SAA, Rahman J, Rahman MS (2011) Ovarian Tumors in Children and Adolescents—A Clinical Study of 52 Patients in a University Hospital. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 24:25–28
- Kalfa N, Patte C, Orbach D, Lecointre C, Pienkowski C, Philippe F, Thibault E, Plantaz D, Brauner R, Rubie H, Guedj AM, Ecochard A et al (2005) A nationwide study of granulosa cell tumors in pre- and postpubertal girls: missed diagnosis of endocrine manifestations worsens prognosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:25–31
- Kommos F, Richter B, Breitbach G-P (2001) Borderline-Tumoren des Ovars. *Der Gynäkologe* 34:1003–1012
- Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge malignen Ovarialtumoren (Langversion 4.0, 2020) (Zugriff vom 15.11.2020). <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>
- Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM (2019) Epithelial ovarian cancer. *The Lancet* 393:1240–1253

- Liedtke M, Brecht IB, Blessing T, Bernbeck B, Calaminus G, Schneider DT (2020) Zystadenome, Borderlinetumoren und Ovarialkarzinome - Bericht aus dem STEP Register. Abstracts der 94. Wissenschaftlichen Tagung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Monatsschr Kinderheilkd:1182–1183
- Morowitz M, Huff D, Allmen Dv (2003) Epithelial ovarian tumors in children. A retrospective analysis. *Journal of Pediatric Surgery* 38:331–335
- Norris HJ, Jensen RD (1972) Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 30:713–719
- Oltmann SC, Garcia N, Barber R, Huang R, Hicks B, Fischer A (2010) Can we preoperatively risk stratify ovarian masses for malignancy? *Journal of Pediatric Surgery* 45:130–134
- Pappo AS, Furman WL, Schultz KA, Ferrari A, Helman L, Krailo MD (2015) Rare Tumors in Children: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol* 33:3047–3054
- Phoolcharoen N, Woodard T, James D, Patel D, Roder S, Holman D, Salcedo M, Frumovitz M, Gershenson D, Schmeler K (2020) Successful pregnancy following chemotherapy in a survivor of small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT): A case report and review of literature. *Gynecol Oncol Rep* 32:100576
- Prat J (2015) Abridged republication of FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 188:133–135
- Registerprotokoll Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP) (26.09.2012) (Zugriff vom 03.01.2021).  
[https://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e9032/e1758/e84863/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e9032/e1758/e84863/index_ger.html)
- Rosenbaum T, Gärtner J, Körholz D, Janssen G, Schneider D, Engelbrecht V, Göbel U, Lenard HG (1998) Paraneoplastic limbic encephalitis in two teenage girls. *Neuropediatrics* 29:159–162
- Schneider DT, Brecht IB (2012) Vom Konsil zum Register. Bericht der Arbeitsgruppe Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP). *Monatsschr Kinderheilkd* 160:234
- Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ, Harms D, Göbel U (2004) Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer* 42:169–175
- Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Sternschulte W, Harms D, Göbel U (2003a) Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 21:2357–2363
- Schneider DT, Göbel U (2017) *Encyclopedia of Cancer*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, s.l.

- Schneider DT, Jänig U, Calaminus G, Göbel U, Harms D (2003b) Ovarian sex cord–stromal tumors—a clinicopathological study of 72 cases from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Virchows Archiv* 443:549–560
- Schneider DT, Orbach D, Cecchetto G, Stachowicz-Stencel T, Brummel B, Brecht IB, Bisogno G, Ferrari A, Reguerre Y, Godzinski J, Bien E, Calaminus G et al (2015) Ovarian Sertoli Leydig cell tumours in children and adolescents: an analysis of the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer* 51:543–550
- Schultz KAP, Harris AK, Schneider DT, Young RH, Brown J, Gershenson DM, Dehner LP, Hill DA, Messinger YH, Frazier AL (2016) Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. *J Oncol Pract* 12:940–946
- Schultz KAP, Schneider DT, Pashankar F, Ross J, Frazier L (2012) Management of ovarian and testicular sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 34 Suppl 2:S55-63
- Schultz KAP, Sencer SF, Messinger Y, Neglia JP, Steiner ME (2005) Pediatric ovarian tumors. A review of 67 cases. *Pediatr Blood Cancer* 44:167–173
- Sessa C, Schneider DT, Planchamp F, Baust K, Braicu EI, Concin N, Godzinski J, McCluggage WG, Orbach D, Pautier P, Peccatori FA, Morice P et al (2020) ESGO-SIOPE guidelines for the management of adolescents and young adults with non-epithelial ovarian cancers. *Lancet Oncol* 21:e360-e368
- Tischkowitz M, Huang S, Banerjee S, Hague J, Hendricks WPD, Huntsman DG, Lang JD, Orlando KA, Oza AM, Pautier P, Ray-Coquard I, Trent JM et al (2020) Small-Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type-Genetics, New Treatment Targets, and Current Management Guidelines. *Clin Cancer Res* 26:3908–3917
- Webb PM, Jordan SJ (2017) Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 41:3–14
- Witkowski L, Carrot-Zhang J, Albrecht S, Fahiminiya S, Hamel N, Tomiak E, Grynspan D, Saloustros E, Nadaf J, Rivera B, Gilpin C, Castellsagué E et al (2014) Germline and somatic SMARCA4 mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet* 46:438–443
- Wu H, Pangas SA, Eldin KW, Patel KR, Hicks J, Dietrich JE, Venkatramani R (2017) Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Clinicopathologic Study. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 30:138–143
- Young JL, Cheng Wu X, Roffers SD, Howe HL, Correa C, Weinstein R (2003) Ovarian cancer in children and young adults in the United States, 1992-1997. *Cancer* 97:2694–2700
- Young RH, Goodman A, Penson RT, Russell AH, Uppot RN, Tambouret RH (2010) Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 8-2010. A 22-year-old woman with hypercalcemia and a pelvic mass. *N Engl J Med* 362:1031–1040

Young RH, Oliva E, Scully RE (1994) Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 18:1102–1116

# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Dominik Schneider für seine erfahrenen und wertvollen Anregungen sowie seine stete Hilfsbereitschaft bei der Erstellung dieser Arbeit.