

Diplomarbeit

**EXTRAKRANIELLE MALIGNEN
KEIMZELLTUMOREN IM KINDES- UND
JUGENDALTER:
MANAGEMENT, OUTCOME UND SPÄTFOLGEN**

eingereicht von

Mag.rer.nat. Anna Siegl, BSc

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz**

unter der Anleitung von

OA Dr.med.univ. Thomas Perwein

und

Univ. FÄ Priv.Doiz. Dr.med.univ. Daniela Ingrid Sperl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 25.06.2021

Anna Siegl eh

Danksagungen

Ich bedanke mich besonders bei meinem engagierten Betreuer OA Dr.med.univ. Thomas Perwein, der stets ein offenes Ohr für meine Fragestellungen hatte und mich jederzeit mit Rat und Tat auf dem Weg zu dieser Diplomarbeit unterstützte.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Univ. FÄ Priv.Do. Dr.med.univ. Daniela Ingrid Sperl, die mir dieses großartige Diplomarbeitsthema vermittelte, sowie dem gesamten Stations- und Ambulanzteam der Pädiatrischen Hämato-/Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, das mir die Datenerhebung ermöglichte.

Neben der fachlichen Unterstützung bekam ich auch stets Rückhalt von meiner Familie, meinen Freund*innen und insbesondere meinen Studienkolleg*innen. Durch ihre gute Zusprache konnte ich immer wieder neue Motivation und Energie schöpfen und einen neuen Blickwinkel auf meine Auswertungen generieren.

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	12
1.1	Maligne Keimzelltumoren	12
1.1.1	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	12
1.1.2	Genetik	14
1.1.3	Klinische Präsentation	14
1.1.4	Klassifikation und Histologie	16
1.1.5	Diagnostik.....	17
1.1.6	Differentialdiagnostik	17
1.1.7	Prognosefaktoren	18
1.2	Management von malignen Keimzelltumoren	19
1.2.1	Therapie von gonadalen Tumoren	19
1.2.2	Therapie von extragonadalen Tumoren	20
1.2.3	Therapieoptimierungsstudien	20
1.2.4	Therapie von Rezidiven.....	24
1.3	Outcome und Spätfolgen	24
1.3.1	Allgemeine Nebenwirkungen und Spätfolgen der Therapie	25
1.3.2	Fertilität und Strategien zum Fertilitätserhalt	26
2	<i>Material und Methoden</i>	29
2.1	Literaturrecherche	29
2.2	Studiendesign	29
2.3	Studienpopulation und Methoden	29
2.4	Statistische Auswertung	32
3	<i>Ergebnisse</i>	33
3.1	Demographische Charakteristik der Kinder und Jugendlichen	34
3.2	Lokalisation und Ausbreitung	36
3.3	Tumorcharakterisierung	37
3.4	Management der Tumorerkrankung	40
3.5	Outcome	42
3.6	Risikofaktoren	44
3.7	Spätfolgen	45
3.7.1	Spätfolgen nach retrospektiver Analyse	45
3.7.2	Spätfolgen nach Fragebögen.....	48
3.7.3	Spätfolgen im Vergleich	50
4	<i>Diskussion</i>	52
4.1	Retrospektive Analyse	52
4.2	Fragebogenauswertung	54
4.3	Vergleich der Spätfolgen	56
4.4	Conclusio	57
5	<i>Literaturverzeichnis</i>	58
	<i>Appendix 1 – Projektplan</i>	63

<i>Appendix 2 – Konzeptformular</i>	65
<i>Appendix 3 – Fragebogen.....</i>	68

Glossar und Abkürzungen

AE:	Adverse Event
AFP:	Alpha-1-Fetoprotein
ARDS:	Acute respiratory distress syndrome
AV-Block:	Atrioventrikulärer Block
β-HCG:	β-Humanes Choriongonadotropin
BEP:	Chemotherapie mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin
CT:	Computertomographie
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
EFS:	Event-free survival
FIGO:	International Federation of Gynecologic Oncology
FNH:	Fokal noduläre Hyperplasie
GnRH:	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HHV6:	Humanes Herpesvirus 6
HHV7:	Humanes Herpesvirus 7
hPLAP:	Humane Plazentare Alkalische Phosphatase
LV-Funktion:	Linksventrikuläre Funktion
MAHO:	Therapieoptimierungsstudie für maligne Hodentumoren
MAHS:	Malignancy associated hemophagocytic syndrome
MAKEI:	Therapieoptimierungsstudie für maligne Keimzelltumoren
MINS:	Mitralklappeninsuffizienz
MRT:	Magnetresonanztomographie
RNA:	Ribonukleinsäure
OP:	Operation
OS:	Overall Survival
Pat.:	Patient/Patientin/Patient*innen
PE:	Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid
PEI:	Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid
PTSD:	Posttraumatic stress disorder
PVB:	Chemotherapie mit Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin
TNM:	Tumorstagingsystem – Tumor, Nodus, Metastasen
TRINS:	Trikuspidalklappeninsuffizienz

WHO: World Health Organization
ZNS: Zentralnervensystem
ZP: Zeitpunkt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Häufigkeit kindlicher Malignome unter 15 Jahren	13
Abbildung 2: Histogenese der Keimzelltumoren(2).....	16
Abbildung 3: Lugano-Klassifikation(16)	18
Abbildung 4: FIGO-Klassifikation(17)	18
Abbildung 5: Symptomatik	35
Abbildung 6: Dauer der Symptomatik	35
Abbildung 7: Lokalisation der Primärtumoren.....	36
Abbildung 8: Lokalisation der Metastasen.....	37
Abbildung 9: Histologische Tumortypen	37
Abbildung 10: Anteile der gemischten Keimzelltumoren.....	38
Abbildung 11: Initiale Tumormarkererhöhung	38
Abbildung 12: Verlauf AFP	39
Abbildung 13: Verlauf β -HCG.....	39
Abbildung 14: Verlauf hPLAP	40
Abbildung 15: Therapiemodalitäten.....	40
Abbildung 16: Verteilung Chemotherapeutika.....	41
Abbildung 17: Overall survival	43
Abbildung 18: Event-free survival	44
Abbildung 19: Spätfolgen Organe.....	46
Abbildung 20: Spätfolgen allgemein.....	47
Abbildung 21: Gesamtwohlbefinden.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Informationen zum Patient*innenkollektiv und Tumoreigenschaften	34
Tabelle 2: Kumulativdosen Chemotherapeutika (mg/m ²)	42
Tabelle 3: Spätfolgen.....	46
Tabelle 4: Spätfolgen allgemein im Vergleich	50
Tabelle 5: Spätfolge Fertilität im Vergleich	51

Zusammenfassung

Hintergrund:

Maligne Keimzelltumoren stellen 3-4% aller soliden Tumoren bei Kindern und Jugendlichen dar. Die Therapie beinhaltet neben der Resektion eine Chemo- und gegebenenfalls Strahlentherapie. Im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien konnte eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten erreicht werden. Langzeitfolgen können sowohl durch Tumor als auch Therapie bedingt sein.

Studiendesign und Methoden:

Retrospektiv wurden Daten zu Tumor, Behandlung und Langzeitfolgen von 52 Patient*innen, die zwischen 1.1.1983 und 1.7.2020 wegen eines extrakraniellen Keimzelltumors an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt und nach Abschluss der Therapie in ein Tumornachsorgeprogramm aufgenommen wurden, ausgewertet. Erweitert wurde diese retrospektive Analyse um einen Fragebogen zum aktuellen Gesundheitszustand der Patient*innen.

Ergebnisse:

Bei 41 Patient*innen (78,8%) war der Primärtumor gonadal lokalisiert. In 35 Fällen (67,3%) zeigte sich eine lokale Invasion oder Fernmetastasierung. Bei allen 52 Patient*innen wurde der Primärtumor reseziert. Dreiundvierzig Patient*innen (82,7%) erhielten zusätzlich eine Chemotherapie. Zwei Tumoren wurden zudem bestrahlt. Das Gesamtüberleben nach 5 bzw. 10 Jahren betrug $96\pm 3\%$ bzw. $92\pm 5\%$. Das Event-free survival nach 5 Jahren lag bei $89\pm 5\%$, nach 10 Jahren bei $80\pm 7\%$. Dreißig Patient*innen (57,7%) entwickelten im Verlauf tumor- oder therapiebedingte Spätfolgen (schwere Spätfolgen, n=6). Diese betrafen Gehör (n=14), kardiovaskuläres System (n=8), Leberfunktion (n=7), Nierenfunktion (n=6), Harn-/Stuhlverhalten (n=4): Vier Patient*innen waren durch eine anhaltende Schmerzsymptomatik beeinträchtigt. Bei 4 Patient*innen kam es im Verlauf zu psychischen Problemen. Acht Patient*innen hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung Fertilitätsprobleme oder gaben einen unerfüllten Kinderwunsch an. Die objektiv erhobenen Befunde führten in den meisten Fällen nicht zu einer Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität.

Schlussfolgerungen:

Während die meisten Kinder und Jugendlichen mit malignen extrakraniellen Keimzelltumoren durch multimodale Therapiekonzepte geheilt werden können, finden sich bei mehr als der Hälfte Spätfolgen. Neben somatischen Langzeitfolgen beeinträchtigt auch die psychische Komponente die Lebensqualität der Überlebenden. Dies unterstreicht die Wichtigkeit prophylaktischer, fertilitätsprotektiver und supportiver Maßnahmen sowie die Notwendigkeit einer sorgfältigen Nachsorge.

Abstract

Background:

Malignant germ cell tumors represent 3-4% of all solid tumors in children and adolescents. Treatment options include surgical resection, (neo-)adjuvant chemotherapy and radiotherapy. Therapy optimization studies could improve survival rates of pediatric patients with malignant germ cell tumors. However, both tumor- and treatment-related long-term sequelae may occur.

Methods:

Medical records of 52 patients with malignant extracranial germ cell tumors, who were treated and followed at the Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine Graz, between January 1, 1983 and July 1, 2020, were explored for information on tumor, treatment and possible long-term sequelae. This retrospective analysis was complemented by a questionnaire on the current health status of the (former) patients.

Results:

Gonadal localization of the primary tumor was found in 41 patients (78.8%). In 35 cases (67.3%) the malignant germ cell tumors showed local invasion or distant metastases. All 52 patients underwent resection of the primary tumor. 43 patients (82.7%) additionally received chemotherapy. 2 tumors were irradiated. Overall survival was $96\pm 3\%$ after 5 years and $92\pm 5\%$ after 10 years, respectively. Event-free survival was $89\pm 5\%$ after 5 years and $80\pm 7\%$ after 10 years. 30 patients (57.7%) experienced tumor- and/or treatment-related late sequelae (severe, n=6) concerning hearing (n=14), the cardiovascular system (n=8), liver function (n=7), renal function (n=6), urinary and defecation function (n=4), and persistent pain (n=4). In 4 patients, psychological problems occurred. 8 patients had fertility problems at the time of examination or stated an unfulfilled wish for children. In most cases, the objective results were not associated with a subjective loss of quality of life.

Conclusions:

While most children and adolescents with malignant extracranial germ cell tumors can be cured in the long run due to multimodal therapy concepts, more than a half of the patients

suffer from long-term sequelae. In addition to somatic tumor- and/or therapy-related late effects (pain, impairment of cardiovascular, liver/kidney function, hearing and fertility), the psychological component also has an impact on the survivors' further quality of life. This underlines the importance of prophylactic, fertility protective and supportive measures as well as the need for careful follow-up care.

1 Einleitung

Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter sind auf exogene und endogene Ursachen zurückzuführen, wobei im Vergleich zu Erkrankungen im Erwachsenenalter die endogenen Ätiologien überwiegen. Nach Unfällen jeglicher Art werden maligne Tumorerkrankungen an zweiter Stelle für die häufigsten Todesursachen im Kindes- und Jugendalter gereiht. Die jährliche Inzidenz für das Auftreten von Neoplasien in Deutschland beträgt etwa 160 pro 1 Million bei Kindern und Jugendlichen bis zum 15. Lebensjahr.(1) Am häufigsten sind Säuglinge betroffen. 25% der Erkrankungen fallen auf embryonale Tumoren und nur 1,5% auf Karzinome, was wiederum einen Unterschied zur Onkologie des Erwachsenenalters darstellt. Als einer der wichtigsten prognostischen Parameter kann die frühzeitige Diagnosestellung genannt werden, an die im besten Falle sofort eine adäquate Therapieplanung mit rascher Einleitung derselben folgt. Die Therapie von Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter verfolgt prinzipiell das Ziel einer vollständigen Heilung (kurative Therapie) und zeichnet sich durch ein interdisziplinäres Zusammenspiel mehrerer medizinischer Fachrichtungen aus. Grundsätzlich ist die Prognose von malignen Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter deutlich besser als im Erwachsenenalter.(1,2)

1.1 Maligne Keimzelltumoren

Die Bezeichnung Keimzelltumoren umfasst eine Gruppe heterogener Tumorerkrankungen, die sich maligne oder benigne verhalten können. Auch bezüglich ihrer Lokalisation können extrakranielle von intrakraniellen Keimzelltumoren unterschieden werden. In dieser Auswertung werden nur die malignen extrakraniellen Keimzelltumoren betrachtet.(2)

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Nach ZNS-Tumoren, Neuroblastomen, Nieren-, Knochen- und Weichteiltumoren stellen nur 3-4% aller soliden Tumoren innerhalb des Deutschen Kinderkrebsregisters maligne Keimzelltumoren dar. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die relativen Häufigkeiten kindlicher Malignome bis zum 15. Lebensjahr.(3)

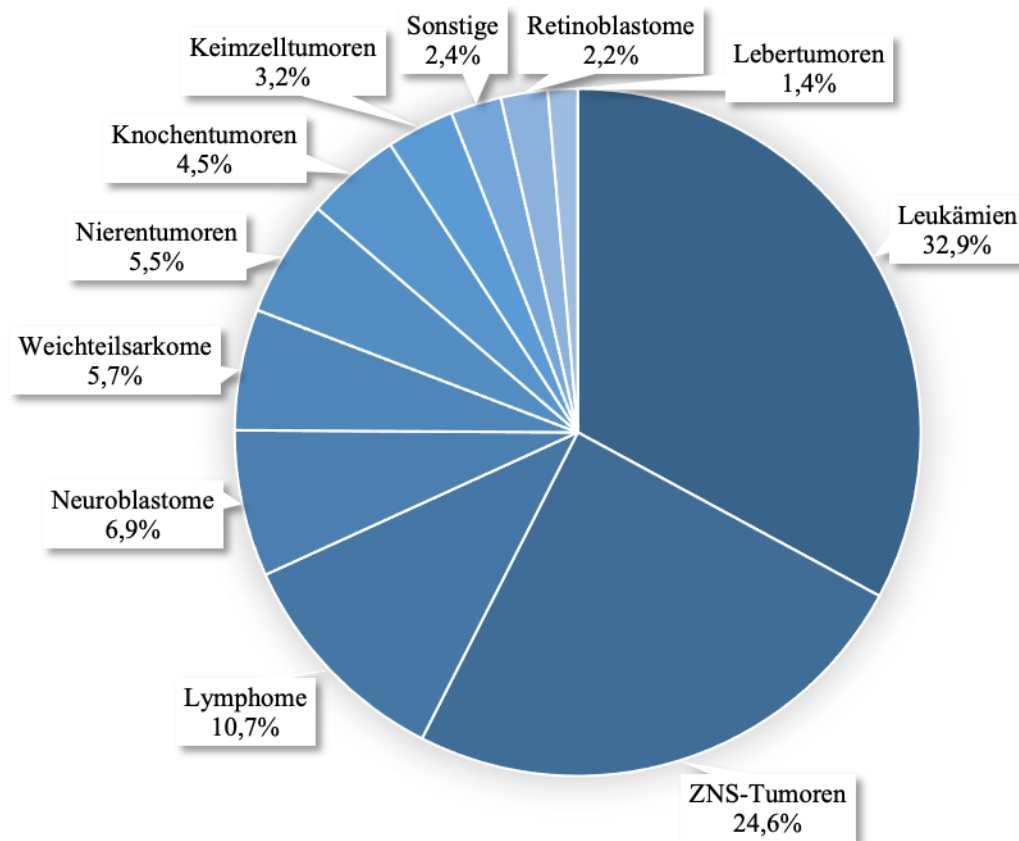


Abbildung 1: Relative Häufigkeit kindlicher Malignome unter 15 Jahren
(modifiziert nach Deutsches Kinderkrebsregister)(4)

Die Inzidenz von Keimzelltumoren liegt bei rund 0,5 von 100.000 Kindern pro Jahr. Grundsätzlich muss von einer Dunkelziffer in den Krebsregistern ausgegangen werden, da beispielsweise Teratome nicht immer ausreichend erfasst werden oder auch ein beträchtlicher Anteil der bösartigen Hodentumoren im Jugendalter nicht im kideronkologischen Setting behandelt wird. Bis zur Pubertät ist das Geschlechterverhältnis ausgewogen, ab dem Jugendalter sind Mädchen rund 1,4-mal häufiger von der Erkrankung betroffen als Jungen. Tumoren, die eindeutig Malignität im histopathologischen Präparat aufweisen, werden meist erst ab dem 15. Lebensjahr diagnostiziert.(2)

Der Tumortyp wird im Wesentlichen von Alter und Geschlecht der Patient*innen beeinflusst. Extragenadale Keimzelltumoren treten im Säuglings- und Kleinkindesalter häufiger bei Mädchen auf, ab dem Jugendalter sind wiederum mehr Jungen betroffen. Insgesamt können zwei Gipfel hinsichtlich der Altersverteilung beobachtet werden: Bei Säuglingen und Kleinkindern treten vorwiegend extragenadal lokalisierte Tumoren auf. Das Steißbeinteratom gilt hier als häufigster solider Tumor bei Neugeborenen.(5) Bei den 6- bis 10-Jährigen sinkt die Tumorinzidenz etwas ab, bevor im Jugendalter wiederum ein Anstieg der vor allem gonadal lokalisierten Keimzelltumoren festgestellt werden kann.(3)

Die Ätiologie der Keimzelltumoren ist unbekannt, allerdings kann bei Jungen eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Hodentumoren und einem Maleszensus testis (im Rahmen einer testikulären Dysgenese), der meist nicht adäquat behandelt wurde, festgestellt werden.(3) Neben chromosomalen Aberrationen konnte zudem eine unerwartet starke Verbindung zwischen dem Auftreten von Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter und familiären Krebserkrankungen (insbesondere mit Melanomen) hergestellt werden.(6) Hernien, eine gestörte Sexualentwicklung oder Pylorusstenosen können ebenfalls mit dem Auftreten von Keimzelltumoren assoziiert sein.(7,8)

1.1.2 Genetik

Chromosomale Aberrationen – insbesondere auf den Chromosomen 1, 6 und 20 – können altersspezifisch in Zusammenhang mit der Entstehung von Keimzelltumoren stehen.(5)

- Säuglinge und Kleinkinder: kaum Chromosomenaberrationen
- (Klein-)Kinder: Deletionen 1p und 6q, Zugewinne 20q
- Jugendliche und Erwachsene: Aberrationen (meist Isochromosomen) 12p

Das Klinefelter-Syndrom, das Turner-Syndrom und das Swyer-Syndrom weisen eine konstitutionelle Störung der Geschlechtschromosomen auf und können ebenfalls mit diversen malignen Tumoren der Keimzellen vergesellschaftet sein. Keimzelltumoren bei männlichen Jugendlichen werden ferner mit erhöhten Östrogenspiegeln in der Schwangerschaft in Verbindung gebracht – dies betrifft jedoch nicht das Auftreten von Tumoren bei Säuglingen oder Kleinkindern.(3)

Des Weiteren werden zwei Cluster von mikroRNA bei Seminomen sowie Nichtseminomen überexprimiert.(9) Dies zeigt sich unabhängig vom Patient*innenalter, von der Histologie und von der Lokalisation.(3) Ebenfalls in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Seminomen bzw. Tumoren mit einer Seminomkomponente stehen somatische Mutationen in den Genen *KIT*, *KRAS* und *NRAS*.(10) Auch *CCND2* wird in vielen Keimzelltumoren überexprimiert.(11)

1.1.3 Klinische Präsentation

Keimzelltumoren weisen kein typisches klinisches Erscheinungsbild im herkömmlichen Sinne auf, sondern können sich äußerst vielfältig präsentieren. Dies liegt darin begründet, dass die Symptomatik primär von der Tumorlokalisierung bestimmt wird. Keimzelltumoren zeigen sich auch immer wieder als Zufallsbefunde im Rahmen anderer Untersuchungen.

Einige Tumoren können trotz geringer Symptome bereits eine erhebliche Größe zum Diagnosezeitpunkt aufweisen.(3)

1.1.3.1 Weiblicher Geschlechtstrakt

Tumoren, die im Bereich der Ovarien lokalisiert sind, äußern sich primär durch eine Zunahme des Bauchumfanges, Völlegefühl und Bauchschmerzen. Eine Ovarialtorsion mit einem akuten Abdomen stellt einen Notfall dar, da in diesem Fall eine hämorrhagische Infarzierung des Tumors vorliegt. Auf hormoneller Ebene sind eine untypische Monatsblutung (vorzeitig, verspätet oder ausbleibend) oder eine Virilisierung begleitet von Hirsutismus und Stimmbruch hinweisend auf das Vorliegen eines Tumors.(5) Hormonell inaktive Tumoren hingegen können lange unbemerkt wachsen.(2) Dottersacktumoren, die vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern vaginal lokalisiert sind, können durch vaginalen Blutabgang symptomatisch werden.(3)

1.1.3.2 Männlicher Geschlechtstrakt

Das Leitsymptom von gonadal lokalisierten Keimzelltumoren bei Jungen bzw. männlichen Jugendlichen ist eine schmerzlose skrotale Schwellung mit oder ohne Hydrozele.(5) Im Gegensatz zu manchen Tumoren der Ovarien bei Mädchen sind Hodentumoren hormonell inaktiv.(2) Während Hodentumoren bei Säuglingen und Kleinkindern oft frühzeitig von den Eltern entdeckt werden und sich somit in einem frühen Stadium manifestieren, erfolgt die Diagnostik von Hodentumoren bei älteren Kindern bzw. Jugendlichen oft erst spät, wenn sie aus Scham, Angst oder Unkenntnis den Arztbesuch hinauszögern.(3)

1.1.3.3 Steißregion

Tumoren der Steißregion sind Steißbeinteratome, die zu 60% exophytisch und zu 40% endophytisch wachsen.(5) Sie können entweder schon pränatal diagnostiziert werden oder zu 90% beim Neugeborenen zwischen Rektum und Os coccygeum, oberhalb der Rima ani, sicht- und tastbar sein.(2) Große pränatal diagnostizierte Steißbeinteratome sind eine Indikation zur Entbindung mittels Sectio, um das Risiko einer Tumorrupatur mit nachfolgender starker Blutung bei einer vaginalen Geburt zu vermeiden. Bei beträchtlicher Größe können Steißbeinteratome zu einer Belastung des fetalen Kreislaufes führen. Auch das sanduhrartige Einwachsen des Tumors in das kleine Becken und weiter in den Spinalkanal ist möglich.(3) Bei Penetration des kleinen Beckens können sich Steißbeinteratome durch Dysfunktion von Blase und Mastdarm klinisch manifestieren.(2)

1.1.3.4 Andere Lokalisationen

Extragonadale Tumoren sind häufig im vorderen Mediastinum lokalisiert und äußern sich durch Husten und Stridor bis zu Dyspnoe und Zeichen einer oberen Einflusstauung.

Intrakranielle Tumoren breiten sich vorwiegend im Bereich der Pinealisregion oder der suprasellären Region aus und werden durch Hirndruckzeichen oder durch Störungen des Sehvermögens bzw. der Hypophyse bemerkt.(2)

1.1.4 Klassifikation und Histologie

Obwohl die Morphologie sowie die Lokalisation und damit die klinische Präsentation der Keimzelltumoren äußerst vielfältig sind, haben alle Keimzelltumoren ihren Ursprung in einer pluripotenten Keimzelle. Die DNA-Methylierungsmuster von Keimzelltumoren sind mit jenen von unreifen primordialen Keimzellen während der frühen Embryonalentwicklung vergleichbar.(3) Je nach Reifungsstadium der Keimzelle – vor bzw. nach Determination – entstehen verschiedene histologische Ausprägungen der Tumoren. Die Lokalisation der Tumoren wird bestimmt durch die in der 4. Gestationswoche erfolgende Wanderung der Keimzellen vom Dottersack bis zur Gonadenanlage.(2)

Die nachfolgende Abbildung 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen histologischen Tumortypen:

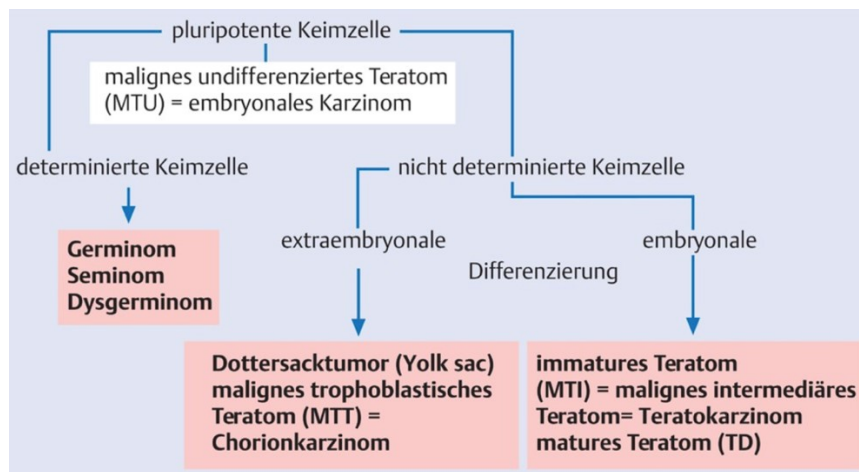


Abbildung 2: Histogenese der Keimzelltumoren(2)

Maligne undifferenzierte Teratome bzw. Embryonale Karzinome entstehen direkt aus der pluripotenten Keimzelle. Determinierte Keimzellen können nach pathologischer Transformation Germinome (im Zentralnervensystem), Seminome (in den Hoden) oder Dysgerminome (in den Ovarien) verursachen. Vor erfolgter Zelldetermination kann

zwischen extraembryonalen und embryonalen Keimzelltumoren unterschieden werden: Zu den extraembryonalen Tumoren zählen der Dottersacktumor und das Chorionkarzinom, den embryonalen Vertretern können immature oder mature Teratome sowie Teratokarzinome zugeordnet werden.(2) Häufig treten auch Tumoren auf, die Anteile verschiedener histologischer Komponenten beinhalten – diese werden als gemischte Keimzelltumoren klassifiziert.(3)

Während Teratome grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten, dominieren im Säuglings- und Kindesalter Dottersacktumoren, im Jugend- und Erwachsenenalter Seminome und maligne Nonseminome.(3)

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik von Keimzelltumoren basiert auf klinischer Untersuchung und Symptomatik der Patient*innen, MRT, CT, Sonografie sowie der Bestimmung von Tumormarkern im Serum und – bei intrakraniellen Keimzelltumoren – im Liquor.(12) Relevante Tumormarker in der Diagnostik von Keimzelltumoren sind das Alpha-1-Fetoprotein (AFP), das β -Humane Choriongonadotropin (β -HCG) sowie die humane Plazentare Alkalische Phosphatase (hPLAP).

AFP dient nicht nur in der Schwangerschaft der Pränataldiagnostik, sondern auch als Tumormarker im Rahmen von Lebermetastasen, Neoplasien des Gastrointestinaltraktes und der Gonaden.(13) AFP wird insbesondere von Dottersacktumoren, teilweise aber auch von Teratomen und Embryonalen Karzinomen sezerniert.(3)

β -HCG wird einerseits von der Plazenta (Chorion) zum Schwangerschaftserhalt, andererseits aber auch von Tumoren der Gonaden, der Keimzellen, der Niere, der Leber oder der Lunge produziert.(14) In erster Linie bewirken Chorionkarzinome einen Anstieg von β -HCG. Auch Teratome, Embryonale Karzinome, Germinome, Seminome und Dysgerminome können zu einem β -HCG -Anstieg im Serum oder Liquor führen.(3)

Die hPLAP spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle als Tumormarker, insbesondere bei Germinomen und Dysgerminomen.(15)

1.1.6 Differentialdiagnostik

Hodenschwellungen, die sich in Kombination mit Schmerzen, Rötung oder Überwärmung präsentieren, können hinweisend für ein entzündliches Geschehen sein (z.B. Epididymitis). Akute Bauchschmerzen bei Mädchen können mit einer Ovarialzystenruptur oder einer Ovarialtorsion einhergehen. Lymph- und Hämangiome müssen differentialdiagnostisch von zystischen Tumoren unterschieden werden. Auch an andere abdominelle Tumoren, die

in der jeweiligen Altersgruppe vorkommen können, muss gedacht werden. Hinsichtlich mediastinaler Keimzelltumoren müssen zudem Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome in Betracht gezogen werden.(3)

1.1.7 Prognosefaktoren

Die Prognose hängt vom Stadium der Tumorerkrankung ab. Bei malignen Hodentumoren hat sich für das Staging die Klassifikation von Lugano durchgesetzt (siehe Abbildung 3), bei Ovarialtumoren die nach FIGO (International Federation of Gynecologic Oncology) (siehe Abbildung 4).

	Lugano-Klassifikation/UICC-Klassifikation
Stadium I	NO-Situation
Stadium II	Regionärer Lymphknotenbefall ☐ <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IIa: Betroffene Lymphknoten <2 cm • Stadium IIb: Betroffene Lymphknoten 2-5 cm • Stadium IIc: Betroffene Lymphknoten >5 cm
Stadium III	M1-Situation oder N-Situation extraretroperitoneal

Abbildung 3: Lugano-Klassifikation(16)

TNM	FIGO	Anatomische Ausbreitung			
T1	T1a	IA	Auf ein Ovar/eine Tube begrenzt, Kapsel intakt, Spülzytologie negativ		
	T1b	IB	Auf beide Ovarien/Tuben begrenzt, Kapsel intakt, Spülzytologie negativ		
	T1c	IC	Auf ein oder beide Ovarien/Tuben begrenzt mit Kapselruptur oder malignen Zellen im Aszites bzw. der Spülzytologie ☐		
T2	T2a	II A	Infiltration des kleinen Beckens: Uterus, Tuben, Ovarien		
	T2b	II B	Infiltration des kleinen Beckens: Extragenitale Organe		
T3	T3a	III A	Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder Peritonealmetastasen	mikroskopisch	N1a (III Ai): ≤10 mm
					N1b (III Aii): >10 mm
	T3b	III B		makroskopisch ≤2 cm	
	T3c	III C	makroskopisch >2 cm		
M1	IV A	Fernmetastasen (exklusive Peritonealmetastasen)			

Abbildung 4: FIGO-Klassifikation(17)

Steißbeinteratome können herkömmlich mit dem TNM-System klassifiziert werden oder auch mit der Altman-Klassifikation (Typ I-IV). Biologische Marker, die die Prognose von malignen Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter bestimmen, konnten derzeit noch nicht etabliert werden. Mikrosatelliteninstabilitäten bei Nichtseminomen im Erwachsenenalter korrelieren jedoch mit einer weniger günstigen Prognose. Grundsätzlich haben extragonadale Tumoren ein höheres Rezidivrisiko als gonadale Tumoren.(3)

Extragonadale Seminome weisen die besten Überlebensraten auf.(11) Die schlechteste Prognose haben maligne Keimzelltumoren bei Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren, die bereits metastasiert oder intrathorakal lokalisiert sind.(3) Ursache für die schlechtere

Prognose von mediastinalen Tumoren ist das schlechtere Ansprechen auf die Chemotherapie und die begleitende respiratorische Insuffizienz.(11)

Keimzelltumoren können zudem mit anderen malignen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Häufig treten zusätzlich zu hochdifferenzierten Dottersacktumoren hämatologische Erkrankungen auf, da hämatopoetische Stammzellen in der Embryogenese im Dottersack produziert werden und dies eine potentielle Assoziation darstellt.(11)

1.2 Management von malignen Keimzelltumoren

Die biologische Charakteristik und damit einhergehend auch die histologische Differenzierung der Tumoren beeinflussen maßgeblich die Therapie.(3) Primär besteht ein kurativer Ansatz. Grundsätzlich stehen bei der Behandlung von malignen Keimzelltumoren die operative Entfernung, die Chemotherapie sowie in Ausnahmefällen auch die Bestrahlung zur Verfügung.(18)

1.2.1 Therapie von gonadalen Tumoren

Ziel der Operation ist die vollständige Tumorentfernung. Kann ein Tumor nicht primär in toto reseziert werden, verbessert eine präoperative Tumorreduktion mit Hilfe einer Chemotherapie die Chancen darauf. Bei Hodentumoren wird eine hohe inguinale Semikastration durchgeführt. Während bei Unklarheiten bezüglich der Dignität des Gewebes ein intraoperativer Schnellschnitt indiziert ist, sollten Tumorbiopsien primär nicht erfolgen. Eine Invasion von Tumorzellen in Blut- oder Lymphgefäße muss ebenfalls überprüft werden. Eine Watch-and-Wait-Strategie bei resezierten Hodentumoren im Stadium Lugano I ist weiterhin der Standard. (Cis-)Platinbasierte Chemotherapie – vor allem bei Jungen im Alter von unter zehn Jahren und Lugano Stadium I bis II – zeigt eine hervorragende Prognose.(3) Insbesondere bei den hochmalignen gemischten Keimzelltumoren haben sich eine radikale Orchiektomie mit retroperitonealer Lymphadenektomie, Chemotherapie und Strahlentherapie bewährt.(19) Nach Erstmanifestation der Erkrankung sind Nachsorgeuntersuchungen über zehn Jahre nötig, da Rezidive auch oft erst Jahre später auftreten.(3)

Bei Mädchen wird – je nach Mitbefall der Tuben – entweder eine reine Ovarrektomie oder eine Salpingo-Ovarrektomie vorgenommen. Zusätzlich werden bei der Operation zytologische Proben aus der Peritonealflüssigkeit entnommen und das kontralaterale Ovar gründlich inspiziert. Im Gegensatz zu der Behandlung von Keimzelltumoren bei Jungen sollten Biopsien von allen verdächtigen Herden oder Lymphknoten entnommen werden.(3)

1.2.2 Therapie von extragonadalen Tumoren

Keimzelltumoren der Steißbeinregion (Teratome und Dottersacktumoren) sollten ebenfalls komplett reseziert werden. Um das Rezidivrisiko zu minimieren, ist die Resektion der Steißbeinspitze – bei Dottersacktumoren zusätzlich nach neoadjuvanter platinbasierter Chemotherapie – obligat. Bei pränatal diagnostizierten Tumoren, die eine Größe über fünf Zentimeter aufweisen, ist eine Entbindung via Sectio indiziert, um eine Tumorrupatur mit nachfolgender Blutung zu vermeiden. Große Mediastinaltumoren müssen durch neoadjuvante Chemotherapie zuerst verkleinert werden, bevor sie anschließend komplett reseziert werden können.(20) Eine ausreichende präoperative Bildgebung mittels Schnittbildern (MRT, CT) ist obligat. Bei primär malignen Keimzelltumoren des Mediastinums sichert außerdem eine multimodale Therapiestrategie inklusive Bestrahlung nach erfolgter Chemotherapie das Langzeitüberleben bei Kindern und Jugendlichen.(21) Auch bei Tumoren anderer Lokalisationen wird primär eine komplette Resektion angestrebt, die durch Chemotherapie ergänzt wird.(3)

1.2.3 Therapieoptimierungsstudien

In Deutschland, Österreich und der Schweiz werden mehr als 90% aller Kinder und Jugendlichen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt. Je nach Grunderkrankung gibt es einheitliche Therapiepläne, die es durch neue Erkenntnisse zu optimieren gilt, mit dem Ziel, möglichst hohe Heilungsraten durch eine Therapie mit möglichst geringen Nebenwirkungen und Langzeitfolgen zu erreichen.(22) Die aktuelle Therapieoptimierungsstudie für maligne Keimzelltumoren ist MAKEI V. Die Vorgängerstudien MAHO 98 und MAKEI 96 werden im Folgenden ebenfalls beschrieben, da viele Patient*innen in der hier untersuchten Kohorte nach diesen Protokollen behandelt wurden.

1.2.3.1 MAKEI V

Bei MAKEI V handelt es sich um eine prospektive, multizentrische und randomisierte Therapieoptimierungsstudie für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, die an einem malignen extrakraniellen Keimzelltumor erkrankt sind.

Studienziel ist die Beantwortung der Frage, ob die Gabe des potentiell weniger toxischen Carboplatin der Gabe von Cisplatin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie bei mittleren bis sehr hohen Risikogruppen nicht unterlegen ist.

Diese Chemotherapie besteht aus den folgenden möglichen Kombinationen:

- PE
 - Cisplatin 5x20 mg/m²
 - Etoposid 3x100 mg/m²
- CarboPE
 - Carboplatin 1x600 mg/m²
 - Etoposid 3x100 mg/m²
- PEI
 - Cisplatin 5x20 mg/m²
 - Etoposid 3x100 mg/m²
 - Ifosfamid 5x1500 mg/m²
- CarboPEI
 - Carboplatin 1x600 mg/m²
 - Etoposid 3x100 mg/m²
 - Ifosfamid 5x1500 mg/m²
- di-PEI
 - Cisplatin 5x20 mg/m²
 - Etoposid 5x300 mg/m²
 - Ifosfamid 5x2000 mg/m²
- Carbo-di-PEI
 - Carboplatin 1x600 mg/m²
 - Etoposid 5x300 mg/m²
 - Ifosfamid 5x2000 mg/m²

Ausgewertet werden das EFS (Event-free survival), die Toxizität der Chemotherapeutika (Oto-, Nephro-, Kardiotoxizität und das Infertilitätsrisiko bzw. endokrine Parameter) sowie ferner auch das Gesamtoutcome mittels Fragebögen (Lebensqualität und Fatigue).(23)

Folgende Therapiestrategien gelten für die entsprechende Risikogruppe in MAKEI V nach Resektion:

- Niedriges Risiko: erweiterte Watch-and-Wait-Strategie (bei lokalisierter Erkrankung, inklusive testikulärer Tumoren pT2N0M0, pT3-4N0M0 und ovariellen Tumoren FIGO Ia-Ic1 mit Komplettresektion sowie extragonadalen Tumoren pT1a-bN0M0 und Komplettresektion)

- Mittleres Risiko: reduzierte Chemotherapie – 2 Zyklen (testikuläre Tumoren pT1-T4N1M0 [2xPEI/CarboPEI] und pT3-T4N0M0 [2xPE/Carbo-PE]; ovarielle Tumoren FIGO Ic2/3 mit inkompletter Resektion, FIGO Ila-b mit Komplettresektion [2xPE/Carbo-PE] oder FIGO Ila-b mit inkompletter Resektion [2xPEI/CarboPEI]; extragonadale Tumoren T1a-bN0M0 mit Komplettresektion [2xPEI/CarboPEI])
- Hohes Risiko: Standardchemotherapie – 4 Zyklen PEI vs. CarboPEI (testikuläre Tumoren pT2-4N2/3, pT2-4AnyNM1a, pTxAnyNM1a; ovarielle Tumoren FIGO III; extragonadale Tumoren T1a-bN0M0 mit inkompletter Resektion T2a-bN0M0 oder N1M1 bei Alter ≤ 10 Jahren)
- Sehr hohes Risiko: intensiviert Behandlung – 1 Zyklus PEI/CarboPEI, gefolgt von 3 Zyklen dosisintensiviertes (di)PEI/CarboPEI (bei nichtgonadalen Keimzelltumoren > 10 Jahren, testikuläre Tumoren pTx T2-T4, Any N, M1b und ovariellen Tumoren FIGO IV)(23)

Jeweils nach zwei bzw. gegebenenfalls nach vier Zyklen Chemotherapie wird das Ansprechen radiologisch überprüft.

Ein eventuell vorhandener Resttumor sollte nach der Chemotherapie operativ entfernt werden. Die Standardtumormarker (AFP und β -HCG) werden nach jedem Chemotherapiezyklus überprüft. Des Weiteren werden miRNA-Expressionslevel mit AFP und β -HCG korreliert.(23)

1.2.3.2 MAHO 98

MAHO 98 war die Vorläufer-Therapieoptimierungsstudie für maligne Hodentumoren im Kindes- und Jugendalter. Alle Patienten mit Hodentumoren wurden primär unilateral orchiektomiert, im Stadium Ia folgte keine weitere Therapie.(23,24,25)

Die Chemotherapie umfasste, zusätzlich zu PEI, folgende Kombinationen:

- PVB
 - Cisplatin: $5 \times 20 \text{ mg/m}^2$
 - Vinblastin: $2 \times 3 \text{ mg/m}^2$
 - Bleomycin: $3 \times 15 \text{ mg/m}^2$
- BEP

- Bleomycin 3x15 mg/m²
- Etoposid 3x80 mg/m²
- Cisplatin 5x20 mg/m²

Die Therapie erfolgte je nach Stadium der onkologischen Erkrankung:

- Stadium IA: OP + engmaschige Kontrolle bei Dottersacktumoren und benignen Teratomen, OP + 2 Blöcke PVB bei malignen Teratomen und Germinomen
- Stadium IB-IIB: 2 Blöcke PVB bei Dottersacktumoren IB und malignen Teratomen IIA-IIB
 - Kein Tumornachweis: 3. Block PVB
 - Verdacht auf Residualtumor: explorative Laparotomie
 - Tumornachweis: 3 Blöcke PEI
- Stadium IIC-IV: primär 3 Blöcke BEP
 - Kein Tumornachweis: 4. Block BEP
 - Tumornachweis: 3 Blöcke PEI(24)

1.2.3.3 MAKEI 96

Auch MAKEI 96 war eine Therapieoptimierungsstudie für extrakranielle, nicht-testikuläre, maligne Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen. Sie schloss Patient*innen bis zum Alter von 15 Jahren mit Teratomen, Embryonale Karzinomen, Dottersacktumoren, Chorionkarzinomen oder Dysgerminomen ein. Die Therapie bestand aus PE oder PEI und richtete sich nach der Histologie und dem Tumorstadium nach FIGO, bei gemischten Keimzelltumoren jeweils nach der ungünstigsten Histologie.(26)

Wie auch bei der MAHO 98 richtete sich die Therapie nach dem Stadium der Tumorerkrankung:

- Stadium IA + IB: OP mit kompletter Resektion + engmaschige Nachsorge (Watch-and- Wait-Strategie)
- Stadium IC-IIC:
 - Komplette Resektion + 2 Blöcke PE
 - Inkomplette Resektion + 2 Blöcke PEI
- Extragenitale Tumoren ohne Metastasierung (IB-IIB):
 - Komplette Resektion + 3 Blöcke PE

- Inkomplette Resektion + 3 Blöcke PEI
- Große gonadale Tumoren, Metastasierung (IIIB-IV oder organübergreifend):
 - 3 Blöcke PEI präoperativ, Tumorresektion, 4. Block PEI postoperativ
 - Hochrisikopatientinnen: Therapieintensivierung mit Tiefenhyperthermie
 - Keine Bestrahlung (CAVE: Wachstumsstörungen)(26)

1.2.4 Therapie von Rezidiven

Keimzelltumoren zeigen ein charakteristisches Auftreten von Rezidiven am Ort der ursprünglichen Tumorlokalisierung, seltener können auch Fernmetastasen auftreten. Die Diagnostik umfasst neben der Bildgebung die Bestimmung der Tumormarker und/oder eine Biopsie. Probleme bei der lokalen Tumorkontrolle sind einerseits bereits vorhandenes Narbengewebe und/oder empfindliches Nervengewebe sowie andererseits therapieresistente Tumorzellen. Neben erneuten chirurgischen Maßnahmen, systemischer Chemotherapie und Bestrahlung kann insbesondere bei abdominellen Rezidiven die lokale Tiefenhyperthermie mit 42-44°C zum Einsatz kommen. Bei Tumoren im Mediastinum oder der Lunge ist eine Thermochemotherapie nicht indiziert. Das Protokoll für die Thermochemotherapie (Hyper-PEI) sieht eine viertägige systemische (platinbasierte) Chemotherapie mit zwei Hyperthermiesitzungen an Tag 1 und Tag 4 vor.(3) Anschließend erfolgt in jedem Fall eine Tumorresektion unabhängig von der Bildgebung und den Tumormarkern. Ist eine vollständige Rezidivresektion nicht möglich, wird postoperativ eine lokale Bestrahlung von 45 Gy durchgeführt. Eine Hochdosischemotherapie (z.B. Carboplatin, Etoposid, Thiotepa) mit autologem Stammzellrescue kann zur Remissionskonsolidierung nach vollständiger lokaler Tumorkontrolle folgen. Mittlerweile sind neben platinbasierten auch taxolhaltige Chemotherapeutika im Einsatz.(3,5)

1.3 Outcome und Spätfolgen

Gesamt- und ereignisfreies Überleben konnten über die letzten Dekaden deutlich verbessert werden.(12) Vor allem die platinbasierte Chemotherapie – insbesondere mit Cisplatin – brachte einen Durchbruch in der Behandlung von malignen Keimzelltumoren.(18) Die Prognose ist abhängig von Altersverteilung, Histologie und Lokalisation der Tumorerkrankung.(22,23,27,28) Grundsätzlich brachte die Therapie von malignen extrakraniellen Keimzelltumoren jedoch hohe Remissionsraten bei wenig schweren Nebenwirkungen bzw. Spätfolgen.(28)

1.3.1 Allgemeine Nebenwirkungen und Spätfolgen der Therapie

Neben den allgemeinen Risiken bei operativen Eingriffen führen Chemotherapie und die Bestrahlung zu zahlreichen Nebenwirkungen und Spätfolgen. Besonders betroffen sind die Nieren, das Gehör, die Neurokognition und das endokrine System inklusive Schilddrüse, Hypothalamus-Hypophysen-Achse und Reproduktionstrakt. Das Spektrum der Nebenwirkungen reicht von selbstlimitierenden Erkrankungen bis zu lebensbedrohlichen Komplikationen.(29,30)

Schädigend auf das Gehör wirkt primär platinbasierte Chemotherapie. Durch das geringe Molekulargewicht gelangt Cisplatin ungehindert durch das runde Fenster in die Cochlea und führt dort zu einem Hörverlust im Hochfrequenzbereich (3-8 kHz) oder einem Tinnitus.(31) Diese Innenohrschwerhörigkeit ist bis auf wenige Ausnahmen irreversibel. Audiogramme während und nach der Chemotherapie dienen dazu, das Hörvermögen zu beurteilen und die Patient*innen gegebenenfalls mit Hörgeräten auszustatten. Insbesondere bei kleinen Kindern ist dies wichtig, da die Sprachentwicklung durch ein vermindertes Hörvermögen ebenfalls behindert wird.(29) Platinderivate zeigen überdies eine hepato-, kardio-, gastrotoxische sowie myelodepressive Wirkung.(32)

Durch alkylierende Substanzen wie Ifosfamid, aber auch durch platinhaltige Derivate oder Antiinfektiva wie Gentamycin kann die Nierenfunktion akut oder chronisch geschädigt werden. Während alkylierende Substanzen sich vor allem negativ auf die tubuläre Funktion auswirken, greifen Platinderivate den glomerulären Apparat an. Die schädlichen Effekte können entweder asymptomatisch verlaufen oder sich klinisch manifestieren: Bei einer tubulären Schädigung kann es zur Ausbildung einer Fanconi-Tubulopathie kommen, was zum Verlust von Glucose, Aminosäuren und Elektrolyten führt.(29) Die zusätzliche Gabe von Mesna (Handelsname Uromitexan®) soll der Nephrotoxizität von Alkylantien wie Ifosfamid, Cyclophosphamid und Trofosfamid entgegenwirken.(33) Platinverbindungen reduzieren die glomeruläre Filtrationsrate und können zudem einen renalen Magnesiumverlust bewirken.(29) Ifosfamid kann auch leberschädigend sein.(34,35)

Bei Patient*innen, die eine antineoplastische Therapie mit Cisplatin und Bleomycin erhalten, treten dreimal häufiger Todesfälle aufgrund pulmonaler Komplikationen auf.(31) Bleomycin wird über die Nieren ausgeschieden und durch ein hydrolisierendes Enzym abgebaut. Da die Lunge keine Bleomycin-Hydrolase besitzt, ist das Lungenparenchym besonders empfindlich gegenüber diesem Zytostatikum.(31)

Etoposid, ein Topoisomerase-II-Hemmer, bewirkt durch induzierte Doppelstrangbrüche der DNA eine verminderte DNA-Replikation, was sich hauptsächlich als

Knochenmarksschädigung mit nachfolgender Myelodepression präsentiert. Vinblastin dagegen bewirkt durch die Zerstörung von Tubulin der Mikrotubuli einen Stillstand der Mitose. Dies manifestiert sich klinisch vor allem neurotoxisch.(35)

Ist eine Bestrahlung in der Behandlung von malignen Keimzelltumoren im Kopf-, Hals- und Mediastinumbereich indiziert, können unerwünschte Nebeneffekte im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und Schilddrüse auftreten. Zu finden sind Störungen im hormonellen Haushalt, Hypothyreose oder knotige Veränderungen des Schilddrüsenparenchyms, in selteneren Fällen allerdings auch eine Hyperthyreose.(29)

Die schwerwiegendste Spätfolge einer Strahlen- oder Chemotherapie ist ein therapieassoziiertes Sekundärmalignom: Bei knapp einem Zehntel der Überlebenden, die im Kindes- und Jugendalter eine Strahlen- oder Chemotherapie erhielten, tritt binnen 35 Jahren eine Folgeneoplasie auf.(36)

Laut WHO können die Langzeitschäden der Zytostatika-Therapie in vier Grade eingeteilt werden. CTCAE definiert noch einen zusätzlichen Grad 5:

- 1 – „mild“
- 2 – „moderate“
- 3 – „severe“
- 4 – „life-threatening“(37)
- 5 – „death related to AE“(38)

1.3.2 Fertilität und Strategien zum Fertilitätserhalt

Neben den bereits genannten Nebenwirkungen der antineoplastischen Therapie spielen insbesondere die Funktionalität des Reproduktionstraktes und der Fertilitätserhalt eine bedeutende Rolle im Kindes- und Jugendalter. Zytostatische Substanzen greifen sehr häufig die Gonaden der Patient*innen an – Cyclophosphamid und Ifosfamid (alkylierende Substanzen) weisen das höchste gonadotoxische Potential auf.(39) Cisplatin oder Carboplatin sind mittelstark bzw. verzögert, Antimetabolite und Vinca-Alkaloide nur gering bzw. vorübergehend gonadentoxisch.(33,34)

Bei Bestrahlungen wird das Ausmaß der (Gonaden-)Schädigung grundsätzlich durch die Strahlendosis, das Bestrahlungsfeld und das Alter des Patienten/der Patientin bei Bestrahlung geprägt. Auch die Streustrahlung und deren negative Auswirkungen müssen beachtet werden.(29)

Onkologische Erkrankungen, die sich im Bereich der Gonaden manifestieren, bergen neben der systemischen Behandlung mittels Chemotherapie oder Bestrahlung ein zusätzliches Risiko durch lokale operative Interventionen (Orchiektomie, Ovariectomie bzw. Salpingo-Ovariectomie).

1.3.2.1 Weiblicher Reproduktionstrakt

Chemotherapeutika schädigen in den Ovarien einerseits die vaskuläre Versorgung, andererseits erfolgt aber auch eine gehemmte Rekrutierung von Primordialfollikeln und somit eine Verminderung des ovariellen Reservoirs.(40) Spätfolgen können sich auch durch operative Interventionen ergeben. Therapiebedingte Schädigungen der weiblichen Gonaden sind zumeist irreversibel, da der Follikelpool bereits pränatal determiniert ist. Eine Bestrahlung reduziert ebenfalls den Follikelpool und kann zudem zu Veränderungen am Uterus führen. Klinisch äußern sich Störungen des weiblichen Reproduktionstraktes durch Zyklusstörungen oder Amenorrhoe (primär oder sekundär).(29)

Die Behandlung soll einerseits so gonadenschonend wie möglich erfolgen, andererseits darf jedoch die Heilungsaussicht nicht gefährdet werden.(41) Zudem gibt es die Option für Mädchen ab der Pubertät, reife Eizellen durch Punktion aus dem Ovar zu entnehmen und asservieren zu lassen. Für präpubertäre Mädchen bietet sich die Möglichkeit, eine Kryokonservierung des Ovarialgewebes mittels Laparoskopie vorzunehmen und dieses nach abgeschlossener Behandlung wieder zu reimplantieren.(29) Primär wird ab der Menarche jedoch eine Ruhigstellung der Ovarien durch die subkutane Gabe von Hormonpräparaten (GnRH-Analoga) wie Leuprorelinacetat (Trenantone[®]) oder Goserelin (Zoladex[®]) vorgenommen: Die unterdrückte Freisetzung von Hormonen aus der Hypophyse („Hormonblockade“) bewirkt eine Ruhigstellung der Ovarien, die nach Beendigung der Chemotherapie-Gabe wieder rückgängig gemacht werden kann.(42) Eine „Funktionsruhe“ vergleichbar den Wechseljahren wird imitiert, was auch die Nebenwirkungen wie Hitzewallungen oder Osteoporose (erst nach Anwendung über viele Monate) erklärt.(43)

1.3.2.2 Männlicher Reproduktionstrakt

Die Behandlung von Krebserkrankungen hat einen negativen Einfluss auf die Spermatogenese, der sich je nach Schweregrad durch Oligo- oder Azoospermie äußert. Da die Spermienproduktion nicht wie die Follikelproduktion im weiblichen Reproduktionstrakt pränatal erfolgt, sind die Schäden zumeist reversibel. Das Outcome in Bezug auf die Fertilität hängt neben der initialen Samenqualität von der Dosis, der Art und

dem Schema der Verabreichung von gonadotoxischen Substanzen bzw. Bestrahlungen ab. Auch das Patient*innenalter bzw. das Entwicklungsstadium bei Diagnosestellung und Behandlung bestimmt die weitere Fertilität.(44) Eine Kombinationsbehandlung von Chemotherapie und Bestrahlung induziert insgesamt jedoch eine höhere Gonadentoxizität als eine Behandlungsmodalität alleine.(45)

Die klassische Strategie zum Fertilitätserhalt bei Jungen ist die Spermakryokonservierung. In der Behandlung hat die Chemotherapie die folgenschwersten Auswirkungen auf die Fertilität, weshalb die Gewinnung von Samenzellen vor Beginn der Chemotherapie erfolgen sollte. Bei einer einseitigen Orchiektomie konnten bezüglich der Fertilität noch keine klaren Ergebnisse postuliert werden, jedoch wird auch in diesem Fall eine primäre Spermakryokonservierung angeraten.(46) Für präpubertäre Jungen haben sich derzeit noch keine fertilitätserhaltenden Methoden etabliert, wobei die Gonaden in diesem Alter sowieso unempfindlicher auf die Chemotherapie reagieren.(29)

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde anfangs eine Literaturrecherche durchgeführt. Anschließend erfolgte eine retrospektive Datenerhebung und -analyse an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, welche um einen Fragebogen zum aktuellen Gesundheitszustand der (ehemaligen) Patient*innen erweitert wurde.

2.1 Literaturrecherche

Die Literatur wurde aus diversen Fachbüchern zur Pädiatrie bzw. zur pädiatrischen Hämatologie und Onkologie entnommen. Darüber hinaus wurde die Datenbank Pubmed nach aktuellen Studien zum Thema Keimzelltumoren und Spätfolgen von malignen Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter durchsucht. Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: „extragonadal germ cell tumor“, „tumor markers germ cell tumor“, „long-term sequelae of germ cell tumors“, “treatment of germ cell tumors” und „late effects of treatment for childhood cancer“.

2.2 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich primär um eine retrospektive Datenauswertung, die zusätzlich durch einen Fragebogen zur Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes der Patient*innen ergänzt wurde. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer: 32-529 ex 19/20).

Die Daten wurden bis inklusive 1.7.2020 aus dem Klinikinformationssystem Medocs sowie den entsprechenden Krankenakten aus dem Archiv der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz erhoben. Die Fragebögen wurden an die 49 Langzeitüberlebenden per Post ausgesendet.

Die für die Auswertung relevanten Daten wurden in eine Microsoft Excel-Datei eingetragen, danach pseudonymisiert und fortlaufend codiert. Die Ergebnisse der Fragebögen wurden ebenfalls pseudonymisiert und in einem eigenständigen Microsoft Excel-File festgehalten. Anschließend wurden die pseudonymisierten Daten in IBM SPSS-Datenfiles übertragen, mit dessen Hilfe die statistische Auswertung erfolgte.

2.3 Studienpopulation und Methoden

Die Studienpopulation umfasst alle Patient*innen, bei denen zwischen 1.1.1983 und 1.7.2020 an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz ein maligner extrakranieller Keimzelltumor

diagnostiziert und behandelt wurde. Der Tag der ersten Biopsie bzw. der ersten Tumorresektion wurde als Diagnosezeitpunkt festgelegt. Für die Auswertung des Fragebogens wurde der 18.9.2020 als Datum des letzten Follow-Ups festgelegt. Bis zum 1.2.2021 wurden 23 Fragebögen ausgefüllt retourniert und somit in die Analyse eingeschlossen.

In die Auswertung wurden Patient*innen eingeschlossen, die zum Diagnosezeitpunkt zwischen 0 und 21 Jahre alt waren. Im Rahmen des Nachsorgeprogrammes können an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie auch über 18-jährige ehemalige Patient*innen weiterhin das Angebot der sogenannten „Erwachsenensprechstunde“ wahrnehmen. Diese Nachsorgeuntersuchungen wurden ebenfalls in die Auswertung miteinbezogen. Insgesamt lagen von 52 Patient*innen ausreichend Daten vor.

Daten zur Tumorerkrankung sowie zu Begleiterkrankungen, zur Therapie, zum Krankheitsverlauf und zu labordiagnostischen Parametern wie Tumormarkern wurden retrospektiv erhoben. Folgende Normwerte wurden für die Tumormarker festgelegt:

AFP	bis 15 ng/ml
β-HCG	bis 5,0 mU/l
hPLAP	bis 75 mU/l

Die Tumormarker wurden bei allen Patient*innen initial und nach der Tumorresektion bestimmt. Bei allen Patient*innen, die ab 2004 behandelt wurden, wurde der zeitliche Verlauf der Werte im Medocs als Kumulativbefund digital dokumentiert. Für die Auswertung in dieser Studie wurden bei allen 24 Patient*innen, die ab 2004 eine adjuvante Chemotherapie erhielten, fünf Zeitpunkte für die Bestimmung der Tumormarkerwerte herangezogen, von denen jeweils der Median berechnet wurde: der initiale Wert (Zeitpunkt 1), der Wert nach erfolgter Tumorresektion (Zeitpunkt 2), der Wert zu Beginn der Chemotherapie (Zeitpunkt 3), der Wert nach der Hälfte der verabreichten Chemotherapie (Zeitpunkt 4) sowie der Wert am Ende der Chemotherapie (Zeitpunkt 5).

Die Kumulativdosen der jeweiligen Chemotherapeutika wurden in Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche (mg/m^2) angegeben.

Die Krankenakten und die im Klinikinformationssystem Medocs gespeicherten Dokumente der Patient*innen wurden auf Spätfolgen durchsucht. Für die durch Chemotherapie bedingten Spätfolgen wurden die „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)“ in der Version 5.0 herangezogen und nach ihrer Häufigkeit den verschiedenen Organsystemen zugeordnet:

- Ear and labyrinth disorders
- Hepatobiliary disorders
- Renal and urinary disorders
- Cardiac and vascular diseases (hier gemeinsam unter einen Punkt gefasst)
- Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Die Spätfolgen wurden zudem in die 5 Schweregrade nach CTCAE eingeteilt:

- 1 – „mild“
- 2 – „moderate“
- 3 – „severe“
- 4 – „life-threatening“
- 5 – „death related to AE“(38)

Anhand des Fragebogens (Appendix 3) wurde der aktuelle Gesundheitszustand der Betroffenen erhoben. Folgende Themen wurden abgefragt:

- Subjektives Gesamtwohlbefinden
- Schmerzen
- Körperliche Aktivität
- Medikamenteneinnahme
- Harn- und Stuhlverhalten
- Hörempfinden
- Funktion von Leber und Nieren
- Herz-Kreislauf-Funktionen
- Reproduktionstrakt und Fertilität

Die Antwortmöglichkeiten waren stets vorgegeben, konnten jedoch durch die Angabe zusätzlicher Leerzeilen um weitere Informationen ergänzt werden. Das Gesamtwohlbefinden wurde anhand einer numerischen Skala von 1 bis 10 erhoben, wobei 1 einen sehr schlechten und 10 einen hervorragenden Gesundheitszustand repräsentiert. Die weiteren Fragen konnten mittels „ja“/„nein“, „nicht aktiv“/„mäßig aktiv“/„sehr aktiv“, „unauffällig“/„auffällig“, „nicht beeinträchtigt“/„beeinträchtigt“ beantwortet werden. Die Angaben zur Fruchtbarkeit enthielten abweichende Antwortmöglichkeiten (siehe Appendix 3).

Die retrospektiv aus den Krankenakten erhobenen Spätfolgen wurden anschließend mit den durch die Fragebögen eruierten Spätfolgen verglichen. Anhand der Zuordnung der Fragebögen zu den Patient*innen wurde die Gesamtzahl der objektiv und subjektiv empfundenen Spätfolgen ermittelt.

2.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die im Microsoft Excel generierten pseudonymisierten Datensätze in das Statistikprogramm IBM SPSS (Version 26) übertragen und mittels deskriptiver statistischer Methoden berechnet. Die Berechnung des allgemeinen und rezidivfreien Überlebens erfolgte nach der Methode von Kaplan und Meier. Für Gruppenvergleiche mit qualitativen Zielgrößen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Fishers-Exact-Test verwendet, für quantitative Variablen der Mann-Whitney-U-Test. Bei signifikanten Unterschieden wurden Post-Hoc-Tests angeschlossen und eine Quantifizierung des Effekts mittels Berechnung der Odds-Ratio angegeben. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde angenommen, um statistische Signifikanz zu beschreiben.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden im Zeitraum von 1.1.1983 bis 1.7.2020 52 Patient*innen mit extrakraniellen malignen Keimzelltumoren an der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt. Eine Übersicht über die demographischen Charakteristika des Patient*innenkollektivs sowie die Tumoreigenschaften findet sich in Tabelle 1.

Total n=52	
Geschlecht	
<i>Weiblich</i>	19 (36,5%)
<i>Männlich</i>	33 (63,5%)
Alter bei Diagnose	
<i>Median (Range)</i>	15,6 Jahre (0,4-20,4)
Alter bei letztem Follow-up	
<i>Median (Range)</i>	28,0 Jahre (3,5-43,9)
Follow-up-Dauer	
<i>Median (Range)</i>	13,4 Jahre (1,0-37,4)
Initiale Symptomatik	
<i>Schwellung/Verhärtung</i>	34 (65,4%)
<i>Schmerzen</i>	27 (51,9%)
<i>Harn/Stuhlprobleme</i>	12 (23,1%)
<i>B-Symptomatik</i>	8 (15,4%)
<i>Keine Symptome</i>	3 (5,5%)
Dauer der Erstsymptome	
<i>Keine</i>	3 (5,8%)
<i>perakut</i>	5 (9,6%)
<i>2-7 Tage</i>	9 (17,3%)
<i>1-4 Wochen</i>	16 (30,8%)
<i>Über 4 Wochen</i>	16 (30,8%)
<i>Keine Angabe</i>	3 (5,8%)
Lokalisation des Primärtumors	
<i>Gonaden</i>	41 (78,8%)
<i>Hoden</i>	29 (55,8%)
<i>Ovarien</i>	12 (23,1%)
<i>Kleines Becken</i>	4 (7,7%)
<i>Mediastinum</i>	3 (5,8%)
<i>Retroperitoneum</i>	2 (3,8%)
<i>Steiß</i>	2 (3,8%)

Ausbreitung	14 (26,9%)
Lokale Invasion	21 (40,4%)
Fernmetastasierung	17 (81,0%)
Lymphknoten	11 (52,4%)
Lunge	2 (9,5%)
Knochen	1 (4,8%)
Leber	1 (4,8%) ¹
Peritoneum	
Histologischer Tumortyp	
Gemischter KZT	22 (42,3%)
Dottersacktumor	10 (19,2%)
Unreifes Teratom	10 (19,2%)
Dysgerminom	5 (9,6%)
Embryonales Karzinom	5 (9,6%)
Tumormarkererhöhung	
AFP	33 (63,5%)
β -HCG	17 (32,7%)
hPLAP	17 (32,7%)
Therapiemodalitäten	
Resektion	52 (100%)
Chemotherapie	43 (82,7%)
Bestrahlung	2 (3,8%)

Tabelle 1: Informationen zum Patient*innenkollektiv und Tumoreigenschaften

3.1 Demographische Charakteristik der Kinder und Jugendlichen

Von den 52 Patient*innen waren 19 weiblich (36,5%) und 33 männlich (63,5%) (siehe Tabelle 1). Das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt betrug 15,6 (0,4-20,4) Jahre. Patientinnen hatten zum Diagnosezeitpunkt ein medianes Alter von 11,3 (1,1-17,8) Jahren, Patienten ein medianes Alter von 16,3 (0,4-20,4) Jahren.

¹ Aufgrund von Mehrfachnennung liegt die Gesamtprozentangabe bei > 100%.

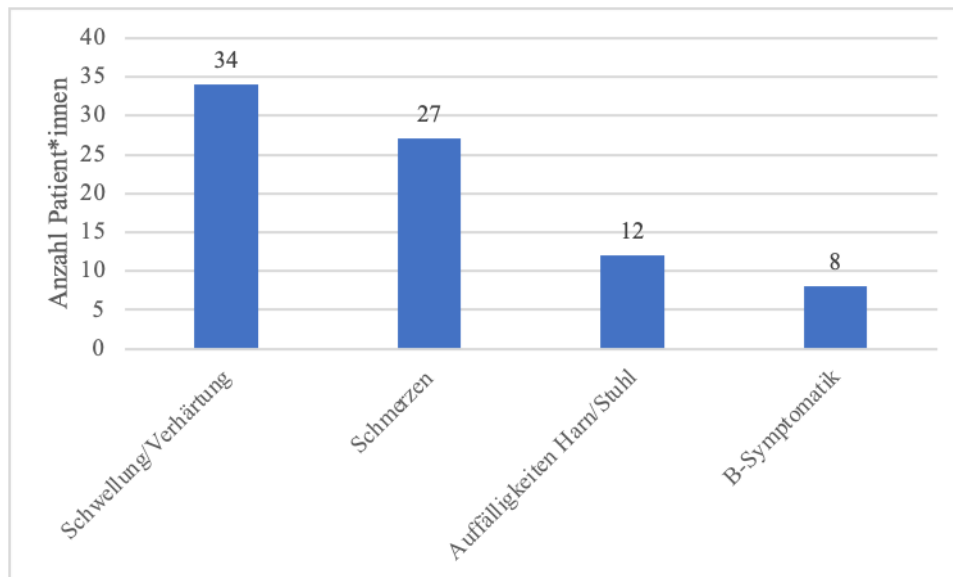


Abbildung 5: Symptomatik

34 Patient*innen (65,4%) wurden erstmalig aufgrund einer Schwellung oder Verhärtung im Bereich des Tumors an der Kinderklinik vorstellig. 27 Patient*innen (51,9%) gaben zudem Schmerzen in der Tumorregion an. Auffälligkeiten in der Anamnese des Harn- bzw. Stuhlverhaltens konnten bei 12 Patient*innen (23,1%) dokumentiert werden. Eine klassische B-Symptomatik – Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust – fand sich bei 8 Patient*innen (15,4%) (siehe Tabelle 1 und Abbildung 5).⁽⁴⁷⁾ Weitere Symptome, die zur ärztlichen Konsultation geführt haben, waren Erbrechen (n=2, 3,8%), Gewichts- und Bauchumfangszunahme (n=4, 7,7%), ein verändertes Gangbild (n=2, 3,8%), Müdigkeit/Mattigkeit/Abgeschlagenheit (n=5, 9,6%), verfrühte Pubertätszeichen (n=1, 1,9%) sowie Atemnot (n=1, 1,9%).

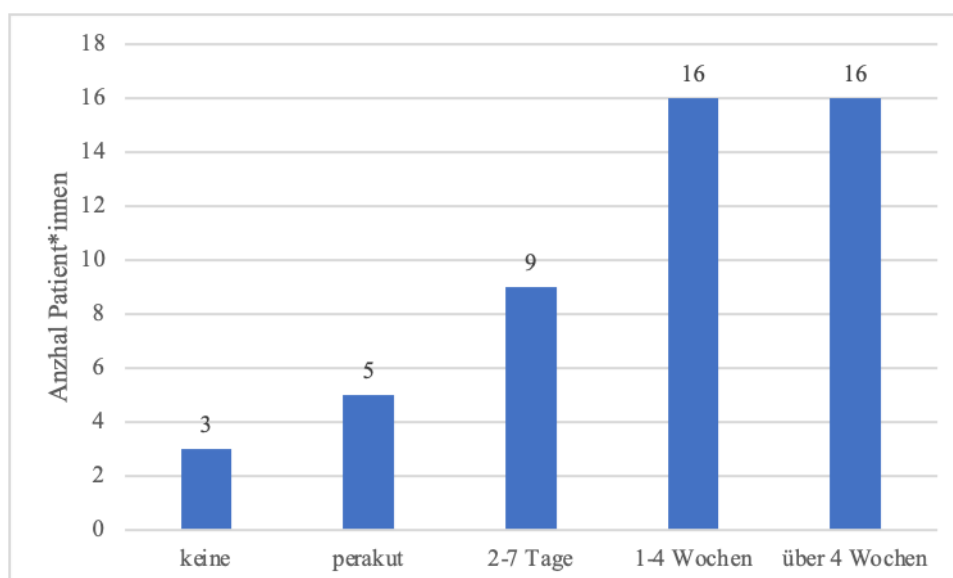


Abbildung 6: Dauer der Symptomatik

Die Dauer der Symptome vor Erstvorstellung an der Kinderklinik Graz wurde, wie in Abbildung 6 dargestellt, in fünf Gruppen eingeteilt, wobei bei 3 Patient*innen (5,8%) keine Angaben vorlagen. Drei Patient*innen (5,8%) wurden zufällig diagnostiziert (im Rahmen einer Rippenprellung, einer Routineuntersuchung beim Kinderfacharzt/bei der Kinderfachärztin bzw. einer Alkoholintoxikation). Fünf Patient*innen (9,6%) wurden aufgrund perakut aufgetretener Beschwerden vorstellig (Fieber, Schmerzen, Auffälligkeiten im Harn- und Stuhlverhalten, Schwellung bzw. Verhärtung). Bei 9 Patient*innen (17,3%) dauerten die Symptome zwei bis sieben Tage. Jeweils 16 Patient*innen (30,8%) hatten Beschwerden zwischen einer und vier Wochen bzw. eine über vier Wochen andauernde Symptomatik.

3.2 Lokalisation und Ausbreitung

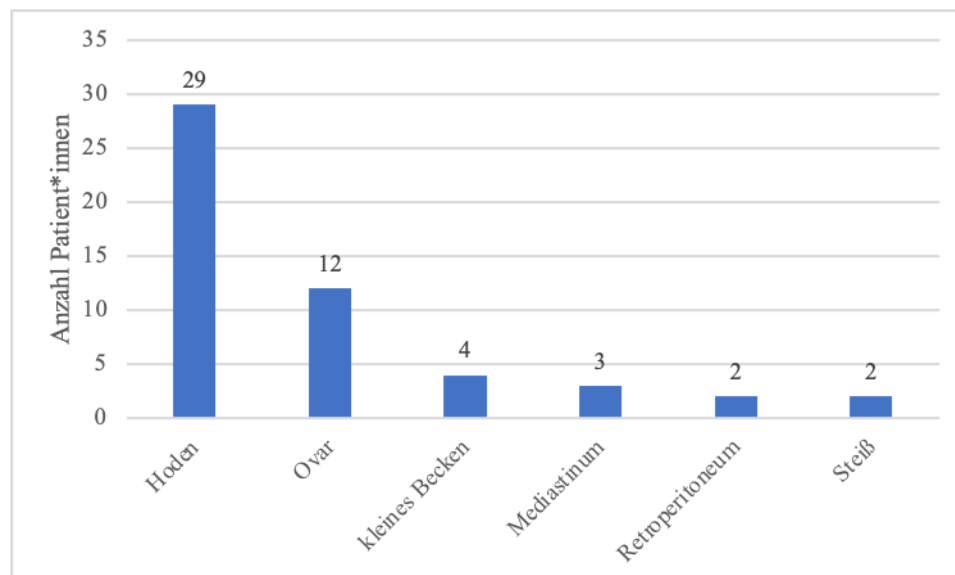


Abbildung 7: Lokalisation der Primärtumoren

41 Keimzelltumoren (78,8%) waren gonadal lokalisiert, wohingegen 11 Keimzelltumoren (21,2%) eine extragonadale Manifestation zeigten. Insgesamt wurden 29 Tumoren (55,8%) in den Hoden, 12 (23,1%) in den Ovarien, 4 (7,7%) im kleinen Becken, 3 (5,8%) im Mediastinum und jeweils 2 (3,8%) im Retroperitoneum und der Steißregion diagnostiziert (siehe Tabelle 1 und Abbildung 7).

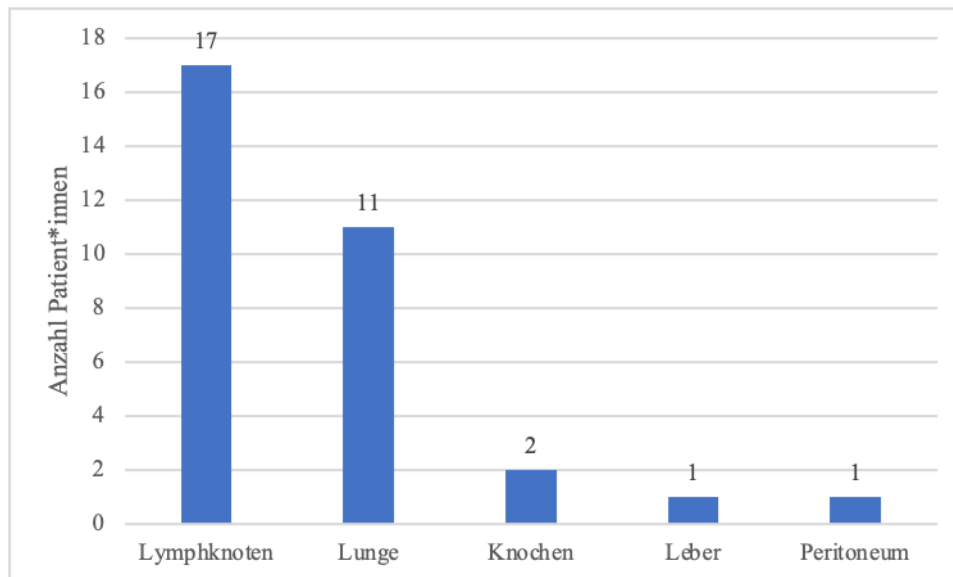


Abbildung 8: Lokalisation der Metastasen

Bei 14 Patient*innen (26,9%) zeigte sich ein lokalinfiltratives Tumorwachstum und bei 21 Patient*innen (40,4%) (zusätzlich) Fernmetastasen. Die metastasierten extrakraniellen malignen Keimzelltumoren streuten in 17 Fällen (81,0%) in regionäre Lymphknoten, in 11 Fällen (52,4%) in die Lunge, in 2 Fällen (9,5%) in ossäre Strukturen und in jeweils einem Fall (4,8%) in die Leber sowie in das Peritoneum (siehe Tabelle 1 und Abbildung 8).

3.3 Tumorcharakterisierung

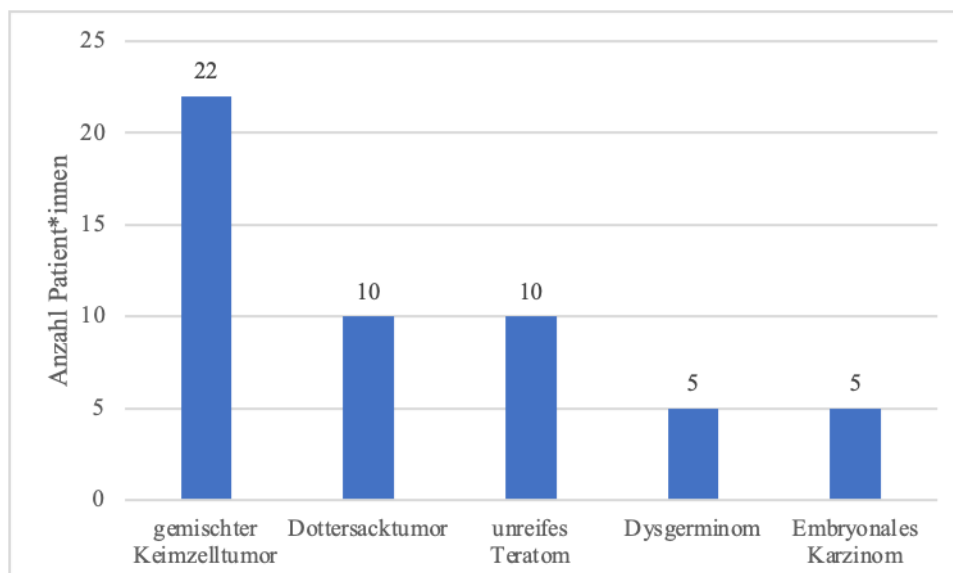


Abbildung 9: Histologische Tumortypen

Es wurde zwischen gemischten Keimzelltumoren und vier isolierten histologischen Tumortypen unterschieden: Dottersacktumor, Dysgerminom, Embryonales Karzinom,

unreifes Teratom und gemischter Keimzelltumor. Es wurden 22 gemischte Keimzelltumoren (42,3%), 10 Dottersacktumoren (19,2%), 10 unreife Teratome (19,2%), 5 Dysgerminome (9,6%) und 5 Embryonale Karzinome (9,6%) diagnostiziert (siehe Tabelle 1 und Abbildung 9).

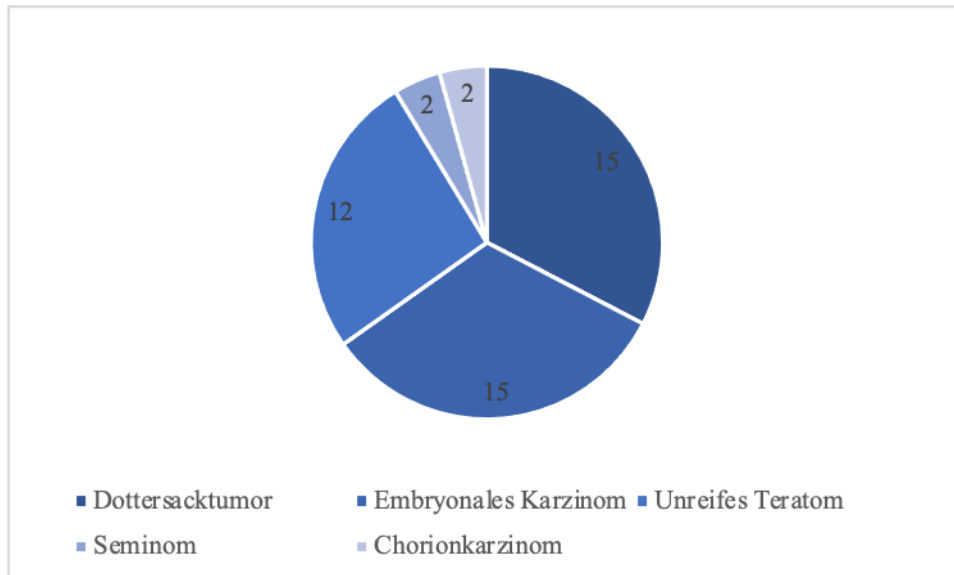


Abbildung 10: Anteile der gemischten Keimzelltumoren

Bei 15 gemischten Keimzelltumoren fand sich ein Dottersacktumoranteil (68,2%) sowie Anteile eines Embryonalen Karzinoms (68,2%), 12 hatten einen Anteil eines unreifen Teratoms (54,5%) und jeweils 2 einen Anteil eines Seminoms (9,1%) sowie eines Chorionkarzinoms (9,1%) (siehe Abbildung 10).

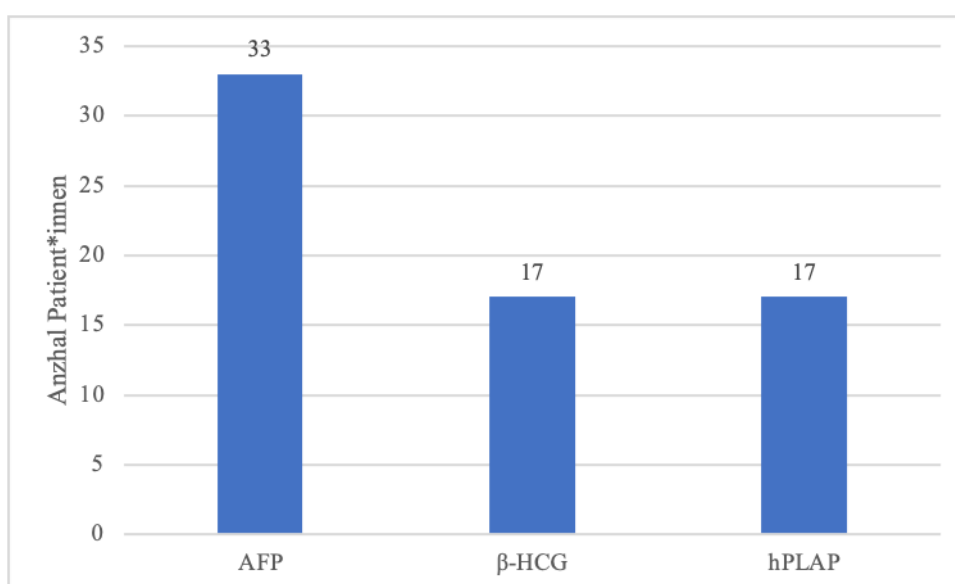


Abbildung 11: Initiale Tumormarkererhöhung

Bei Diagnosestellung war AFP bei 33 Patient*innen (63,5%), β -HCG sowie hPLAP bei jeweils 17 Patient*innen (32,7%) erhöht (siehe Tabelle 1 und Abbildung 11).

Die Tumormarker zeigten folgenden zeitlichen Verlauf:

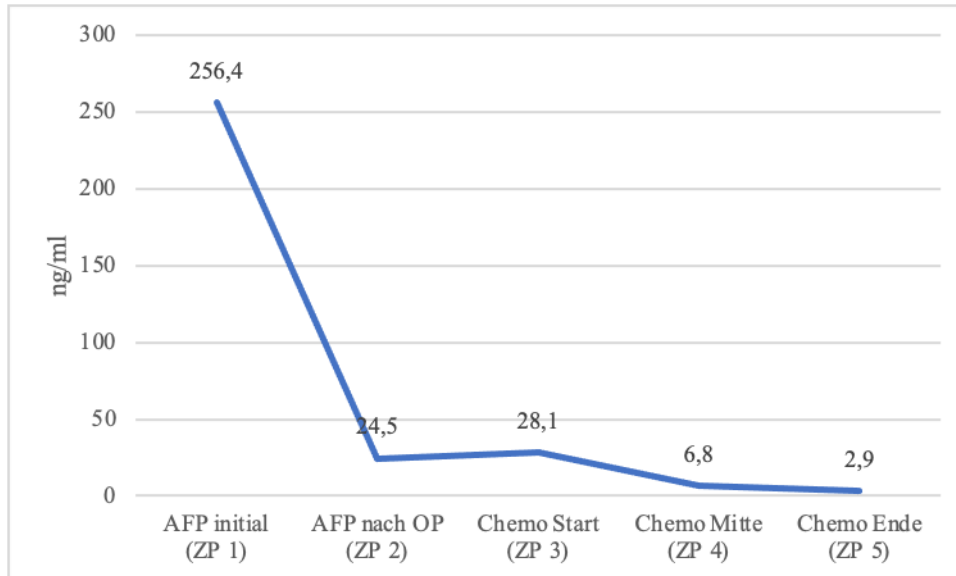


Abbildung 12: Verlauf AFP

Die initialen medianen Werte (ZP 1) lagen bei 256,4 ng/ml [1,1-221690,6] und fielen bereits nach der Tumorresektion (ZP 2) auf ein Zehntel ab (24,5 ng/ml [1,0-5131,6]). Unmittelbar nach Beginn der Chemotherapie (ZP 3) stiegen sie noch einmal geringfügig an (28,1 ng/ml [1,2-142857,3]), bevor sie zum ZP 4 und ZP 5 den Normwertebereich (6,8 ng/ml [1,4-607,9] bis 2,9 ng/ml [1,3-16,3]) erreichten (siehe Abbildung 12).

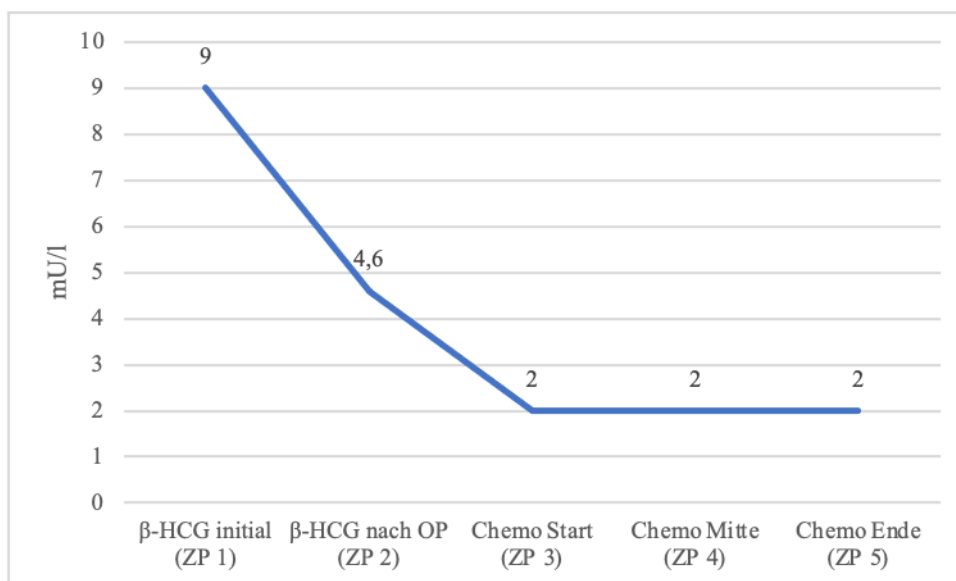


Abbildung 13: Verlauf β -HCG

Der initiale Median (ZP 1) der β -HCG-Werte betrug 9,0 mU/l [1,2-154391,0] und fiel bereits nach Tumorresektion (ZP 2) ohne einen erneuten Anstieg zu ZP 3 bis ZP 5 in den Normwertebereich (4,6 mU/l [1,2-55577,0] bis 2 mU/l [1,2-2,0]) (siehe Abbildung 13).

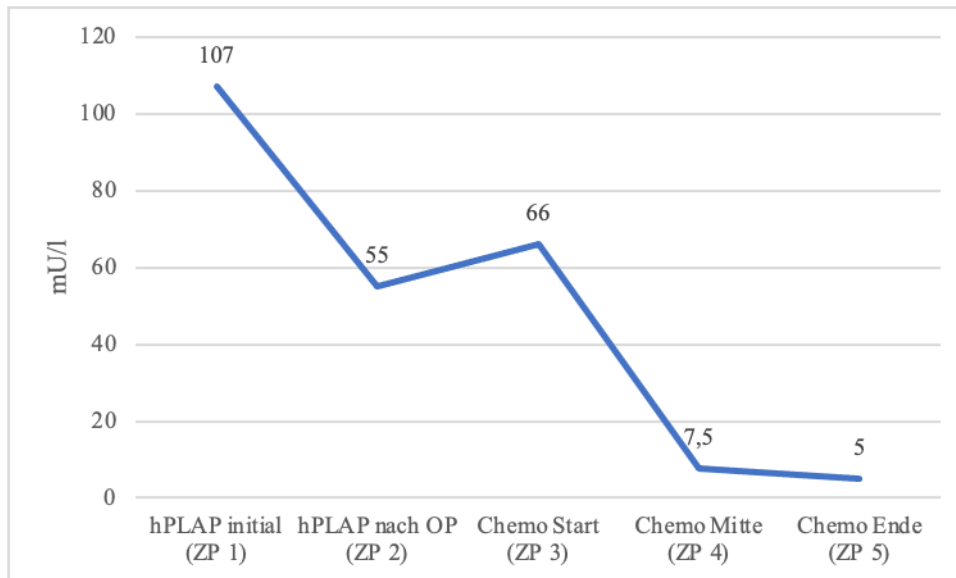


Abbildung 14: Verlauf hPLAP

Die medianen hPLAP-Werte zu ZP 1 lagen bei 107 mU/l [5,0-16500,0] und sanken ebenfalls bereits nach der Tumorentfernung (ZP 2) in den Normwertebereich (55 mU/l [5,0-4986,0]). Unmittelbar nach Beginn der Chemotherapie (ZP 3) stiegen sie erneut an (66 mU/l [6,0-872,0]), bevor sie schließlich bis ZP 5 Werte von 5 mU/l [5,0-34,0] erreichten (siehe Abbildung 14).

3.4 Management der Tumorerkrankung

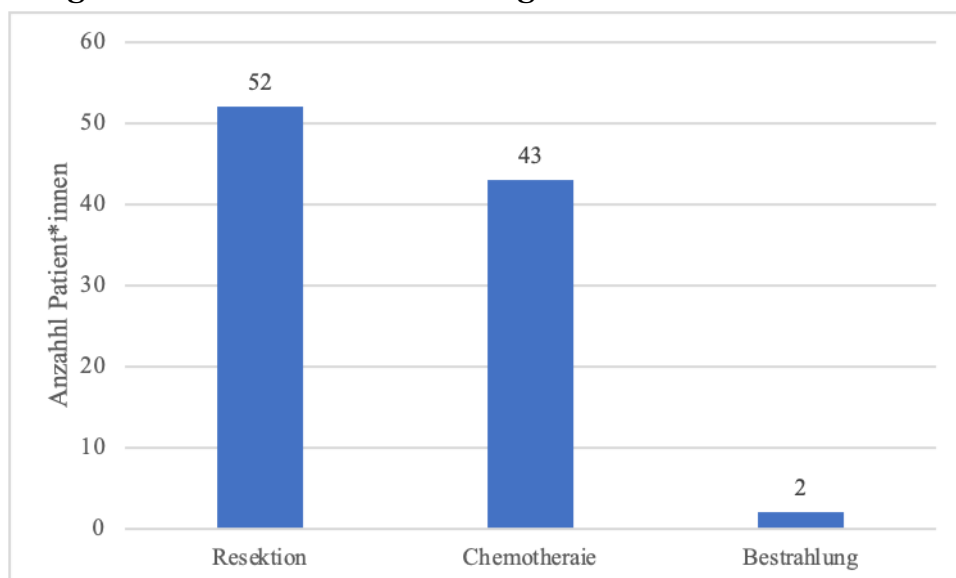


Abbildung 15: Therapiemodalitäten

In Abbildung 15 sind die Therapiemodalitäten dargestellt. Alle 52 Patient*innen (100%) wurden operiert. 43 Patient*innen (82,7%) erhielten überdies eine Chemotherapie. 2 Patient*innen (3,8%) wurden bestrahlt.

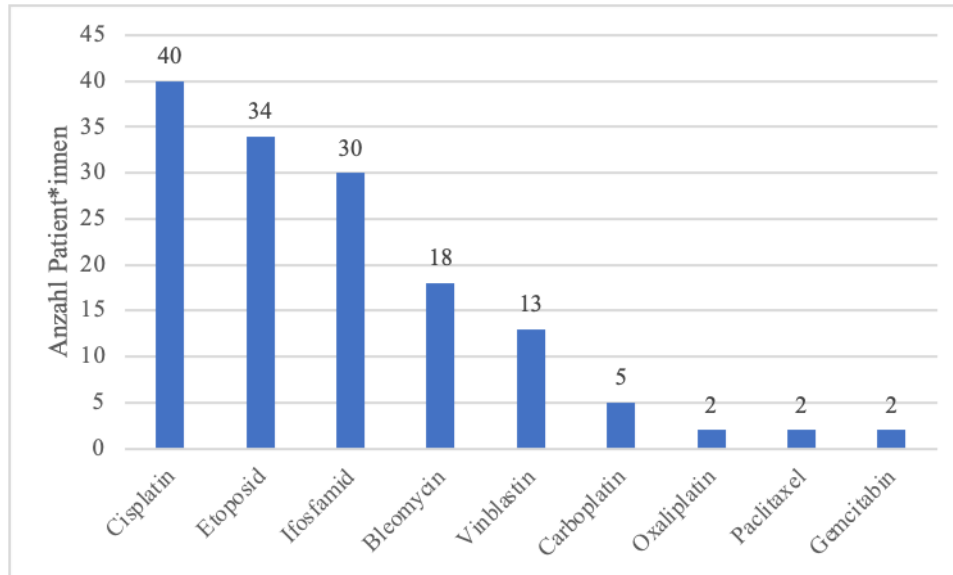


Abbildung 16: Verteilung Chemotherapeutika

Alle Patient*innen, die eine Chemotherapie erhielten, wurden im Rahmen der folgenden Therapieoptimierungsstudien für maligne Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter behandelt: MAHO 94, MAHO 98, MAKEI 89, MAKEI 96 und MAKEI V.

Zweiunddreißig Kinder und Jugendliche (74,4%) erhielten nur eine postoperative Chemotherapie, zehn (23,3%) erhielten zusätzlich eine neoadjuvante Chemotherapie vor der Tumorsektion. In einem Fall (2,3%) fehlten Angaben über den Zeitraum der Chemotherapie.

Insgesamt kamen neun verschiedene Chemotherapeutika zum Einsatz (siehe Abbildung 16). Die meisten Patient*innen (n=40, 93,0%) erhielten Cisplatin bzw. Etoposid (n=34, 79,1%). Dreißig Patient*innen (69,8%) erhielten Ifosfamid, 18 (41,9%) Bleomycin und 13 (30,2%) Vinblastin. Fünf Patient*innen (11,6%) erhielten Carboplatin und jeweils 2 Patient*innen (4,7%) Oxaliplatin, Paclitaxel und Gemcitabin.

Tabelle 2 zeigt die Kumulativedosen der einzelnen Chemotherapeutika.

	Mittelwert	Standardabweichung
Cisplatin	352	139
Etoposid	1.098	550
Ifosfamid	25.454	7.840

Bleomycin	120	28
Vinblastin	17	5
Carboplatin	1.700	860
Oxaliplatin	585	276
Paclitaxel	1.170	297
Gemcitabin	8.460	1.612

Tabelle 2: Kumulativedosen Chemotherapeutika (mg/m²)

3.5 Outcome

Neunundvierzig (94,2%) Kinder und Jugendliche waren zum Analysezeitpunkt am Leben, alle bis auf einen davon waren tumorfrei, ein Patient erlitt 12 Monate vor Datenerhebung ein Rezidiv.

Zwischen 1.1.1983 und 1.7.2020 verstarben insgesamt 3 Patient*innen (5,8%) an ihrer Tumorerkrankung bzw. den Folgen der Therapie. Ein Patient verstarb nach prolongierter Knochenmarkaplasie, Sepsis mit beidseitiger Pneumonie und ARDS (acute respiratory distress syndrome) schließlich an einem Multiorganversagen durch eine Infektion mit HHV6 und HHV7. Ein Patient präsentierte sich vor seinem Tod mit Panzytopenie, Hepato- und Splenomegalie, kardialer Insuffizienz sowie MAHS (malignancy associated haemophagocytic syndrome). Ein weiterer Patient verstarb an einem Rezidiv mit multiplen ossären Metastasen.

Das Gesamtüberleben betrug $96\pm 3\%$ nach 5 Jahren bzw. $92\pm 5\%$ nach 10 Jahren (siehe Abbildung 17).

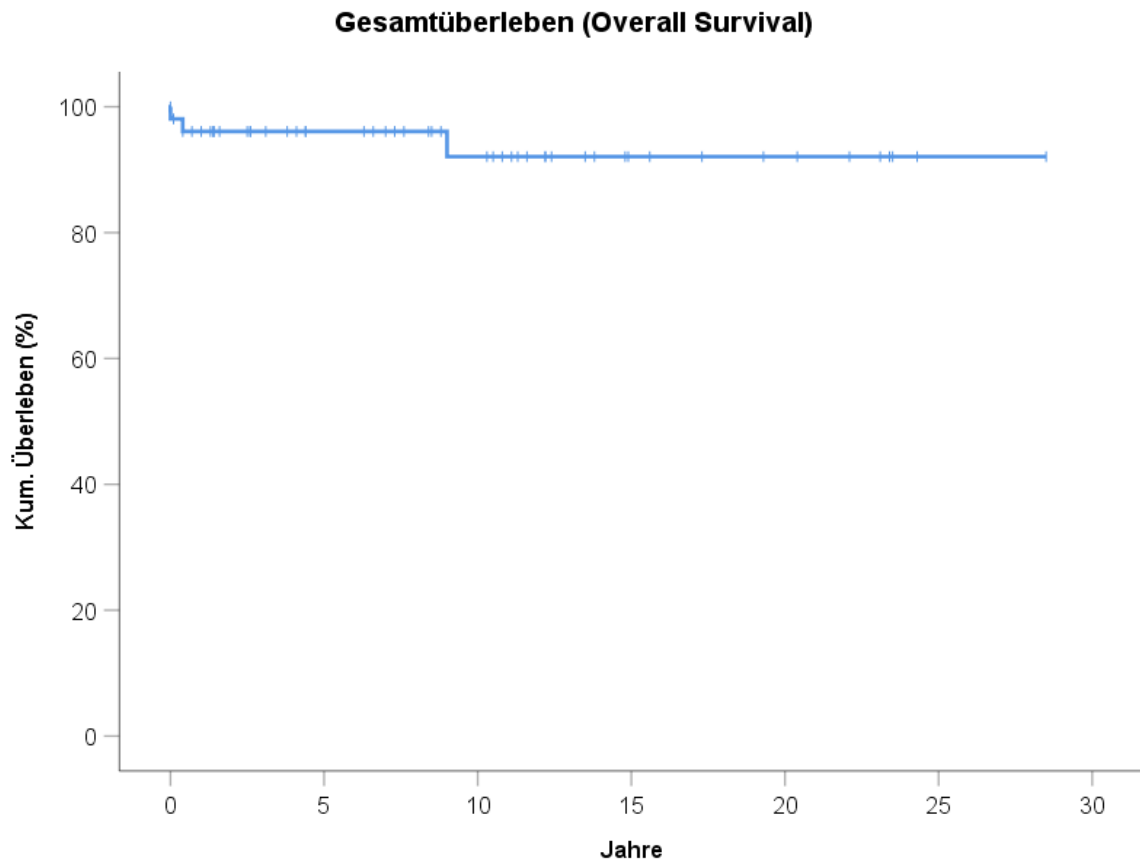


Abbildung 17: Overall survival

Sechszundvierzig Kinder und Jugendliche (88,5%) blieben erkrankungsfrei. Bei 6 Kindern und Jugendlichen (11,5%) kam es zu einem Rezidiv. Bei einem Patienten wurde ursprünglich ein Germinom suprasellär und in der Pinealisregion diagnostiziert. Zehn Jahre danach trat ein mediastinales Rezidiv auf. In der vorliegenden Auswertung wird der mediastinale Dottersacktumor als Primärtumor gewertet.

Die Rezidive traten im Median 4,85 (0,32-8,14) Jahre nach der Erstdiagnose auf und manifestierten sich als Metastasen in den Lymphknoten, der Lunge, der Leber, ossären Strukturen und auch im kontralateralen Hoden. Rezidivtumoren entstanden aus gemischten Keimzelltumoren (n=3), Embryonalen Karzinomen (n=2) und einem Dysgerminom (n=1). Der zeitliche Abstand zwischen Erstdiagnose und Rezidiv war bei den gemischten Keimzelltumoren am längsten, beim Dysgerminom am kürzesten. Rezidive wurden mittels erneuter Resektion, Chemotherapie sowie Bestrahlung behandelt. Des Weiteren wurde eine Hochdosischemotherapie mit anschließendem autologen Stammzellrescue sowie eine Radiofrequenzablation von Lebermetastasen durchgeführt. Bei 4 Patient*innen mit Rezidiv (66,7%) konnte eine zweite Remission erreicht werden, 1 Patient verstarb (16,7%) und 1

Patient mit Rezidiv (16,7%) befand sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung unter Rezidivtherapie.

Das Event-free survival (EFS) liegt bei $89\pm 5\%$ nach 5 Jahren bzw. bei $80\pm 7\%$ nach 10 Jahren (siehe Abbildung 18).

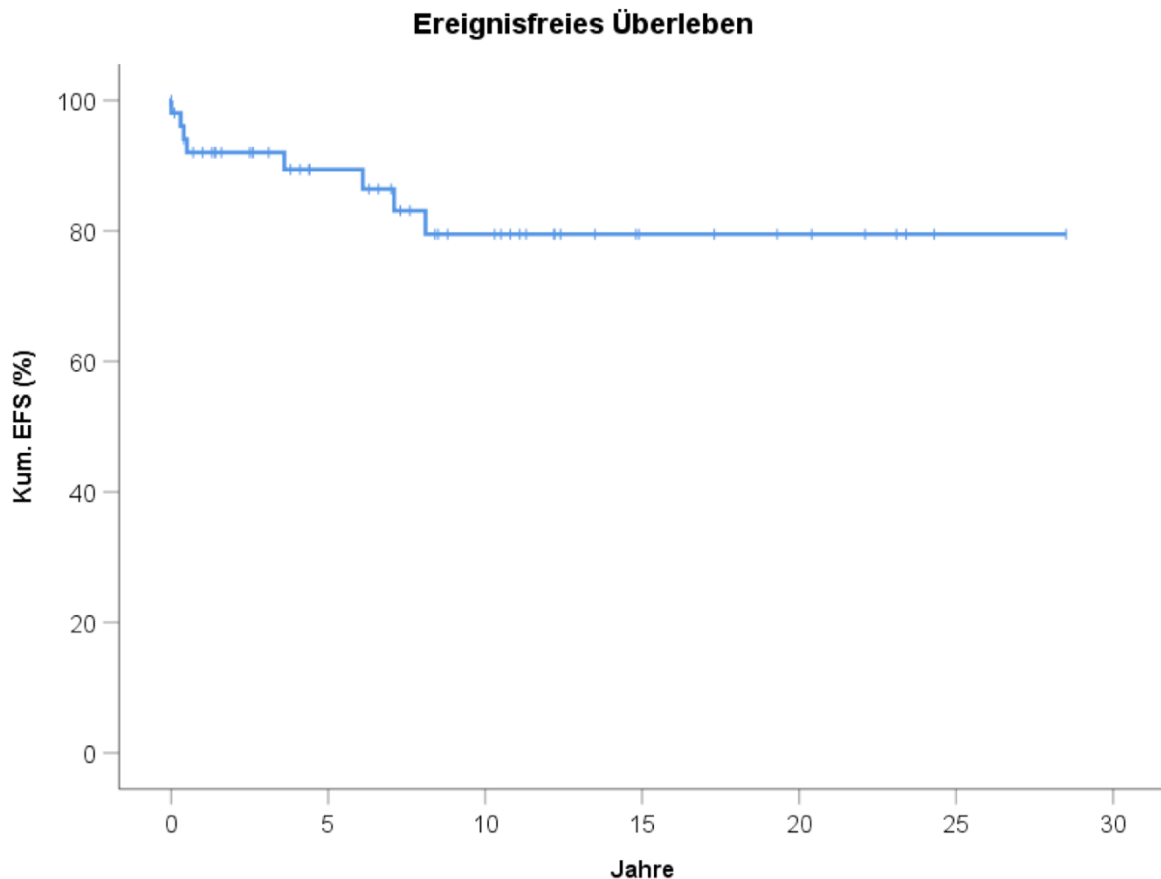


Abbildung 18: Event-free survival

3.6 Risikofaktoren

Ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0148$) zeigte sich zwischen Tumorlokalisierung und Gesamtüberleben: Patient*innen mit mediastinalen Tumoren hatten die höchste Mortalität. Mit einer Odds Ratio von 62 (95%-Konfidenzintervall [2,7-1402,6]) war 10 Jahre nach Diagnose die Wahrscheinlichkeit zu versterben in der Gruppe der Patient*innen mit mediastinalem Tumor um das 62-fache größer als bei Patient*innen mit anderen Tumorlokalisationen. Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Geschlecht, Tumorhistologie, Metastasierung, Chemotherapie und Spätfolgen zeigten sich nicht.

Folgende Prädispositionen im Hinblick auf das Entstehen eines Keimzelltumors konnten eruiert werden: Zehn (34,5%) von 29 Hodentumoren entwickelten sich in Gleit-, Pendel- oder Leistenhoden. Zwei Patient*innen (3,8%) hatten eine positive Familienanamnese für

maligne Tumorerkrankungen. Es handelte sich um ein Sarkom (Großmutter), eine Leukämie (Onkel), ein Neuroblastom (Schwester) und einen nicht näher klassifizierten malignen Hodentumor (Vater).

3.7 Spätfolgen

Die Spätfolgen wurden zunächst getrennt nach retrospektiver Analyse der aus den Krankenakten erhobenen Daten und nach Erhebung anhand der Fragebögen ausgewertet. In Kapitel 3.7.3 werden die Spätfolgen zueinander in Beziehung gesetzt und gemeinsam ausgewertet.

3.7.1 Spätfolgen nach retrospektiver Analyse

Die retrospektiv erhobenen Spätfolgen werden nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0) wie folgt eingeteilt: Spätfolgen des Gehörs (Innenohrschwerhörigkeit und Tinnitus) und der Leberfunktion (Steatosis hepatis und fokale noduläre Hyperplasie) wurden Grad 1 („mild“) und Grad 2 („moderate“) zugeordnet. Die renale Komplikation mit Fanconi-Syndrom wurde Grad 3 („severe“) zugeordnet, Niereninsuffizienz Grad 2 („moderate“). Schäden an Herz und Gefäßen wurden in den Ausprägungen von Grad 1 („mild“) und 2 („moderate“) dokumentiert. Eine Lungenfibrose entsprach Grad 3 („severe“), Dyspnoe Grad 1 („mild“).

Einschränkungen des Harn- und Stuhlverhaltens, chronisches Schmerzempfinden, depressive Verstimmungen, posttraumatische Belastungsstörungen und Panikattacken wirkten sich primär auf psychischer und emotionaler Ebene auf die Lebensqualität der Patient*innen aus. Je nach individuellen Ressourcen und Coping-Strategien wurden sie den verschiedenen Schweregraden 2 bis 3 („moderate“ bis „severe“) zugeordnet.

Spätfolge	Total n=52	Mild	Moderat	Schwer
Gesamt	n=30 (57,7%)	n=10	n=14	n=6
Gehör	11 (21,2%)			
<i>Innenohrschwerhörigkeit</i>	11	11		
<i>Tinnitus</i>	1	1		
Leber	4 (7,7%)			
<i>Steatosis hepatis</i>	3	3		
<i>FNH</i>	1		1	
Niere	5 (9,6%)			
<i>Niereninsuffizienz</i>	4		4	
<i>Fanconi-Tubulopathie</i>	1			1
Herz + Gefäße	7 (13,5%)			

<i>Bradycardie</i>	2	2		
<i>Herzklappeninsuffizienz^a</i>	3		3	
<i>AV-Block</i>	1	1		
<i>Eingeschränkte LV-Funktion</i>	1		1	
<i>Arterielle Hypertonie</i>	2	2		
Lunge	4 (7,7%)			
<i>Dyspnoe</i>	3	3		
<i>Postradiogene Fibrose</i>	1			1
Harn-/Stuhlverhalten	2 (3,8%)			
<i>Harninkontinenz</i>	1		1	
<i>Obstipation</i>	2		2	
Schmerzen	3 (5,8%)	-	-	-
Psyche	4 (7,7%)			
<i>Depression</i>	1		1	
<i>PTSD</i>	1			1
<i>Panikattacken</i>	2		2	
Gonadenfunktion	3 (5,8%)			
<i>Beidseitige Gonadenresektion/Infertilität</i>	3			3

Tabelle 3: Spätfolgen

^aAortenklappeninsuffizienz (n=1), TRINS (n=1), MINS (n=1)

Abkürzungen: FNH = Fokal noduläre Hyperplasie, TRINS = Trikuspidalklappeninsuffizienz, MINS = Mitralklappeninsuffizienz, PTSD = Posttraumatic stress disorder

Zweiundzwanzig Patient*innen (42,3%) zeigten keine Spätfolgen. Sechs Patient*innen hatten – es wurde die jeweils höchstgradige Spätfolge gewertet – schwere, 14 Patient*innen moderate und 10 Patient*innen milde Spätfolgen (siehe Tabelle 3). Drei Patient*innen (5,8%) verstarben.

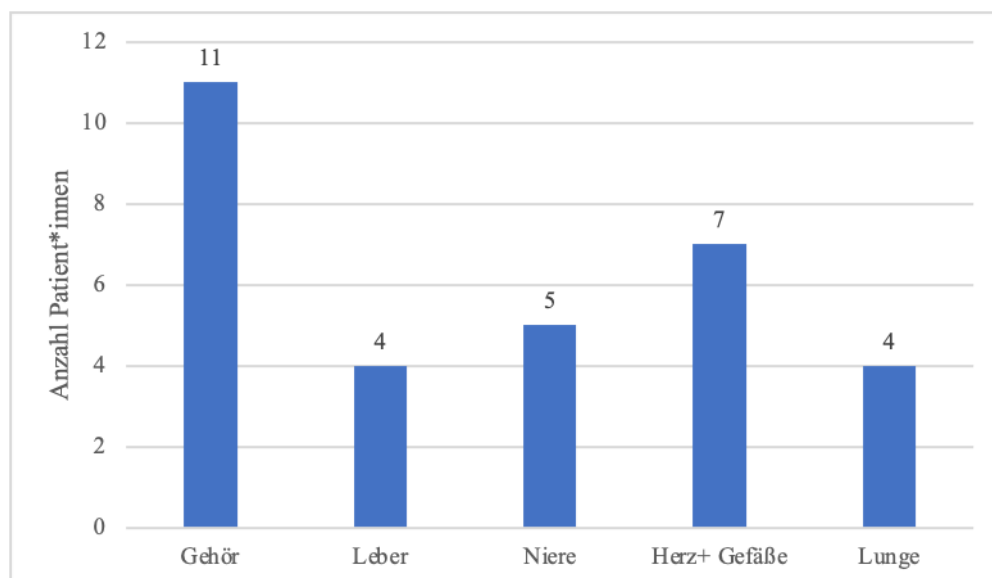


Abbildung 19: Spätfolgen Organe

Bei 11 Patient*innen (21,2%) wurde eine Innenohrschwerhörigkeit diagnostiziert, ein Patient (1,9%) litt zusätzlich unter einem Tinnitus. Patient*innen mit Innenohrschwerhörigkeit hatten zwar im Median höhere Kumulativedosen an Cisplatin (380 mg/m² [200-600]) und Carboplatin (2400 mg/m² [1600-2700]) erhalten als jene, die keine Gehörschäden entwickelten (Cisplatin: 300 mg/m² [100-760]; Carboplatin: 900 mg/m² [600-1200]), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p=0,08).

Vier Patient*innen (7,7%) wiesen sonografisch Leberschäden auf: Steatosis hepatis (n=3) fokal noduläre Hyperplasie (n=1). Fünf Patient*innen (9,6%) wurden durch eine in erster Linie Ifosfamid-assoziierte Niereninsuffizienz bis hin zu einer renalen Fanconi-Tubulopathie auffällig. Bei 7 Patient*innen (13,5%) bestanden folgende kardiale bzw. vaskuläre Einschränkungen: Bradykardien, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz, AV-Block, Einschränkung der ventrikulären Funktion und arterielle Hypertonie. Vier Patient*innen (7,7%) wiesen Atemnot bzw. Kurzatmigkeit sowie eine durch Bestrahlung bedingte Fibrose auf (siehe Abbildung 19).

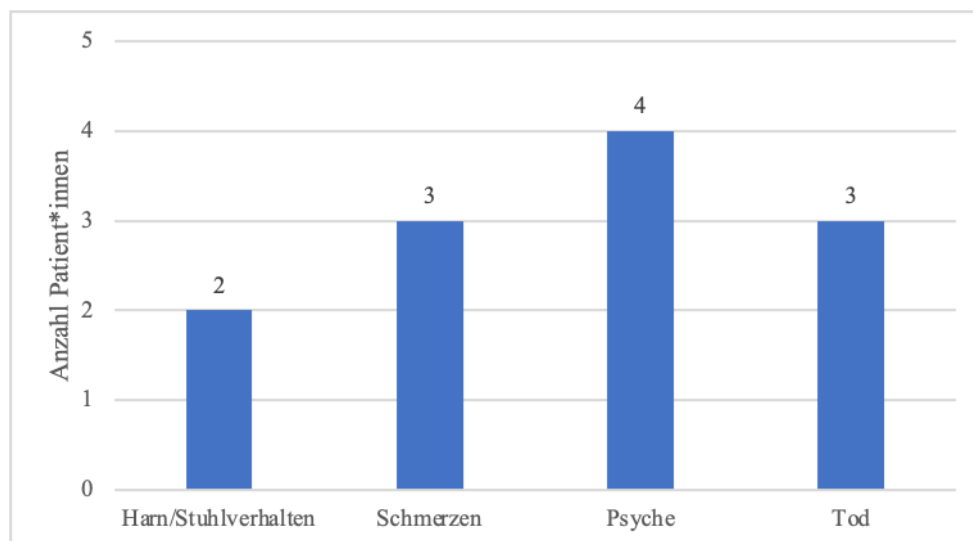


Abbildung 20: Spätfolgen allgemein

Zwei Patient*innen (3,8%) gaben bei den Verlaufskontrollen an, ein verändertes Harn- und Stuhlverhalten zu haben. Dies schloss in 2 Fällen eine Obstipation sowie in einem Fall zusätzlich eine Inkontinenz ein. Drei Patient*innen (5,8%) klagten regelmäßig über Schmerzen. Diese waren im Bereich der Operationsnarbe lokalisiert. Zudem waren 4 Patient*innen (7,7%) im Hinblick auf ihre psychische Verfassung auffällig: Depression, eine posttraumatische Belastungsstörung sowie Panikattacken (n=2) (siehe Abbildung 20).

Bei allen 41 Patient*innen (78,8%) mit gonadal lokalisiertem Keimzelltumor wurden die befallenen Ovarien bzw. Hoden entfernt. Bei 38 Patient*innen (92,7%) wurde eine einseitige Ovariectomie/Adnexektomie bzw. Orchiectomie vorgenommen, bei 3 Patient*innen (7,3%) erfolgte die Entfernung beider Ovarien/Adnexen bzw. Hoden mit der Folge einer vollständigen Infertilität.

3.7.2 Spätfolgen nach Fragebögen

Dreiundzwanzig von 49 für die Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes ausgesandten Fragebögen (46,9%) wurden bis zum 1.2.2021 retourniert. Das mediane Alter der Patient*innen, die den Fragebogen retournierten, betrug 14,1 (0,4-20,0) Jahre. Das mediane aktuelle Alter dieser Patient*innen betrug 21,6 (3,4-42,6) Jahre. Drei Briefe wurden ungeöffnet wieder retourniert, da die Adressen entweder unbekannt oder die Adressat*innen verzogen sind.

Insgesamt 13 Fragebögen (56,5%) wurden von weiblichen, 10 (43,5%) von männlichen Patient*innen ausgefüllt. Zwei Fragebögen wurden anonym eingeschickt, jedoch konnte aufgrund der Angaben zum Reproduktionstrakt und der Fertilität das Geschlecht zugewiesen werden.

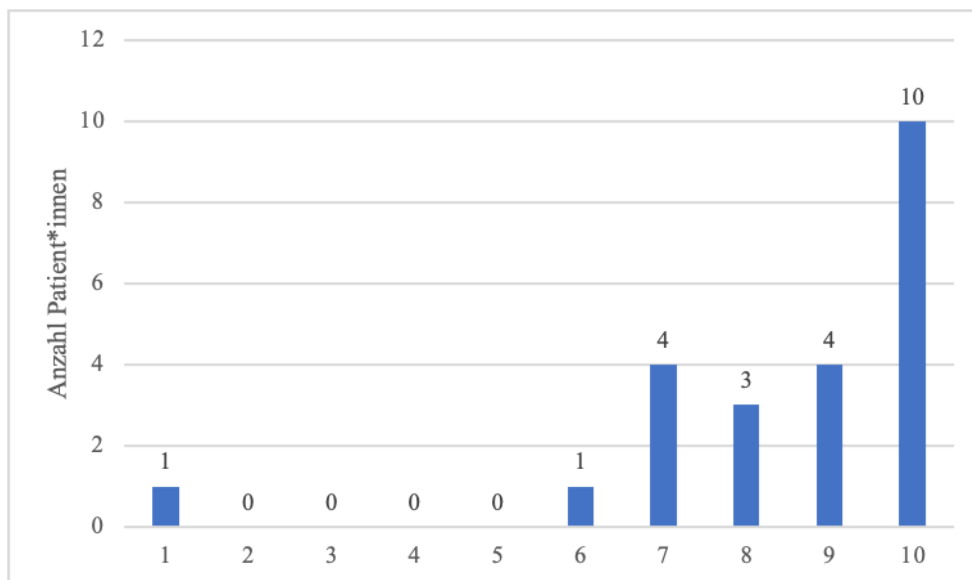


Abbildung 21: Gesamtwohlbefinden

Zum Zeitpunkt der Erhebung wurde der Gesundheitszustand von 10 der Betroffenen (43,4%) als hervorragend bewertet, während nur ein Patient/eine Patientin (4,3%) angab,

sich sehr schlecht zu fühlen. Insgesamt 12 Patient*innen (52,2%) ordneten ihr Gesamtwohlbefinden im oberen Bereich der Skala (6-9) ein (siehe Abbildung 21).

Einundzwanzig Patient*innen (91,3%) gaben an, völlig schmerzfrei zu sein. Zwei Patient*innen (8,7%) verspürten zum Zeitpunkt der Erhebung noch Schmerzen, die in der Wirbelsäule und mittig im Unterbauch lokalisiert waren. Auch Phantomschmerzen im Hoden wurden angegeben.

Die körperliche Aktivität wurde in die Kategorien „nicht aktiv“, „mäßig aktiv“ und „sehr aktiv“ klassifiziert. Elf Patient*innen (47,8%) gaben eine mäßige, 12 (52,2%) eine starke körperliche Aktivität an.

Achtzehn Patient*innen (78,3%) nahmen keine Medikamente ein. Fünf Patient*innen (21,7%) nahmen Kontrazeptiva, Schilddrüsenhormone, Testosteronpräparate (Spätfolge Hormonmangel nach beidseitiger Orchiectomie), Anticholinergika (Spätfolge Harninkontinenz bzw. überaktive Blasenfunktion) und Laxantien (Spätfolge Obstipation) ein.

Bezüglich des Harnverhaltens berichtete ein Patient/eine Patientin (4,3%) über Auffälligkeiten, bezüglich des Stuhlverhaltens waren es 3 (13,0%).

Das Hörempfinden war bei 5 (21,7%), die Nierenfunktion bei 2 (8,7%) und die Leberfunktion bei 4 Patient*innen (17,3%) eingeschränkt. Nur ein Patient/eine Patientin (4,3%) gab an, unter Störungen der Herz-Kreislauf-Funktionen zu leiden.

Der Reproduktionstrakt und die Frage nach der aktuellen Fertilität wurde einerseits geschlechterspezifisch, andererseits altersspezifisch analysiert. Dreizehn Patient*innen (56,5%) waren bei Aussendung der Fragebögen über 18 Jahre alt und wurden in die Fertilitätsanalyse eingeschlossen. Von diesen 13 Patient*innen machten 8 Patient*innen Angaben zum Kinderwunsch: 3 Patient*innen (37,5%) hatten Kinder. Einer dieser 3 Patient*innen hatte ein Embryonales Karzinom im rechten Hoden und erhielt nach Orchiectomie eine Chemotherapie. Bei einer weiteren Patientin wurde ein malignes Steißteratom diagnostiziert, das nach Resektion mit Chemotherapie behandelt wurde. Ein Patient/eine Patientin konnte aufgrund der fehlenden Namensangabe im Fragebogen keiner Diagnose bzw. Therapie zugeordnet werden. Eine Patientin (12,5%) mit Zustand nach beidseitiger Adnexektomie gab an, ein Kind adoptiert zu haben. Weitere 4 Patient*innen (50%) gaben an, dass sich ihr Kinderwunsch nicht erfüllt hat. Bei diesen 4 Patient*innen war der maligne Keimzelltumor in den Gonaden (Ovarien n=3, Hoden n=1) lokalisiert. Es handelte sich um 2 gemischte Keimzelltumore und 2 unreife Teratome. Alle Patient*innen

erhielten nach Resektion eine Chemotherapie. Bei den übrigen 5 Patient*innen fehlten Angaben zum Kinderwunsch.

Das mediane Alter der Patientinnen bei der Befragung betrug 20,1 Jahre (5,6-42,6). Vier Patientinnen (30,8%) gaben trotz bereits pubertärem Alter keine Periode an, 3 (23,1%) eine unregelmäßige Periode und 4 (30,8%) eine regelmäßige Periode. Eine Patientin (7,7%) hat keine Angabe zur Periode vermerkt. Drei Patientinnen (23,1%) nahmen regelmäßig Hormonpräparate (diverse Kontrazeptiva) ein. Während der Behandlung an der Kinderklinik Graz wurde jeweils bei einer Patientin (7,7%) ein hormoneller Gonadenschutz und eine Eizellentnahme vorgenommen.

Die 10 Patienten hatten bei Beantwortung der Fragebögen ein medianes Alter von 25,7 Jahren (3,4-40,6). In den Fragebögen wurde an die Patienten die Frage nach der Diagnose eines Leisten-, Pendel- oder Gleithodens bzw. dessen Korrektur gestellt. Diese beiden Fragen wurden von allen 10 männlichen Patienten verneint bzw. keine Angabe dazu gemacht. Zwei Patienten (20,0%) nahmen regelmäßig Hormonpräparate (Testosteronersatzpräparate wie Nebido®) und Thyrex® ein. Nebido® wurde einem Patienten nach beidseitiger Orchiektomie zur Behandlung des Testosteronmangels verordnet. Ein Patient wies eine Hypothyreose auf, die einer Substitution bedurfte. Er erhielt eine Chemotherapie, wurde aber nicht bestrahlt. Vor Therapiebeginn wurde bei 5 Patienten (50%) eine Spermakryokonservierung vorgenommen.

Insgesamt 13 Patient*innen (56,5%) gaben an, subjektiv unter keinen Spätfolgen der Tumorerkrankung oder der Therapie zu leiden.

3.7.3 Spätfolgen im Vergleich

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Spätfolgen, die jeweils retrospektiv und anhand der Fragebögen erhoben wurden.

Spätfolge	Gesamt n=52	Retrospektiv n=52	Fragebögen n=23
Gehörempfinden	14 (26,9%)	11 (21,2%)	5 (21,7%)
Leberfunktion	7 (13,5%)	4 (7,7%)	4 (17,3%)
Nierenfunktion	6 (11,5%)	5 (9,6%)	2 (8,7%)
Herz + Gefäße	8 (15,4%)	7 (13,5%)	1 (4,3%)
Harn-/Stuhlverhalten	4 (7,7%)	2 (3,8%)	3 (13,0%)
Schmerzen	4 (7,7%)	3 (5,8%)	2 (8,7%)

Tabelle 4: Spätfolgen allgemein im Vergleich

In 13 Fragebögen (56,5%) wurden subjektiv keine Spätfolgen angegeben. Bei 4 dieser Patient*innen waren jedoch in den Krankenakten Schäden an Gehör, Lunge, Herz und Gefäßen dokumentiert. In 11 Fällen (47,8%) stimmten die Angaben im Fragebogen mit den Daten der retrospektiven Analyse überein. In 3 Fällen (13,0%) wurden in den Fragebögen mehr subjektiv empfundene Spätfolgen vermerkt als in den Krankenakten dokumentiert waren, in den übrigen Fragebögen (n=7, 30,4%) wurden weniger subjektiv empfundene Spätfolgen vermerkt. Zwei Fragebögen (8,7%) konnten nicht zugeordnet und somit auch nicht verglichen werden.

Unterschiedliche Angaben in den Fragebögen zu erkrankungs- und behandlungsbedingten Folgen ergaben sich in folgenden Bereichen:

- Gehörempfinden
- Nierenfunktion
- Schmerzen
- Stuhlverhalten
- Leberfunktion
- Funktion von Herz und Gefäßen
- Psyche

Dreißig Patient*innen (57,7%) hatten Spätfolgen. Vierzehn davon (26,9%) hatten eine Hörschädigung, 7 (13,5%) eine beeinträchtigte Leber-, 6 (11,5%) eine beeinträchtigte Nierenfunktion. Schäden an Herz und Gefäßen traten bei 8 Patient*innen (15,4%) auf. Ein verändertes Harn- bzw. Stuhlverhalten hatten 4 Patient*innen (7,7%). Über weiterhin bestehende Schmerzen klagten 4 Patient*innen (7,7%).

Spätfolge	Retrospektiv n=42	Fragebögen n=13
	Orchiectomie/Adnexektomie bds.	Unerfüllter Kinderwunsch
Reproduktionstrakt	3 (7,1%)	5 (38,5%)

Tabelle 5: Spätfolge Fertilität im Vergleich

Insgesamt wurde in den Fragebögen von 5 Patient*innen (zum Zeitpunkt der jeweiligen Auswertung über 18 Jahre alt) (38,5%) ein unerfüllter Kinderwunsch angegeben. Die 3 Patient*innen (7,1%), bei denen eine beidseitige Orchiectomie bzw. Adnexektomie vorgenommen wurde, sind infertil. 22 Patient*innen (42,3%) zeigten keine Spätfolgen.

4 Diskussion

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Auswertungen und der geringen Größe der untersuchten Kohorte ist die Aussagekraft der Studie limitiert. Nicht alle Daten waren zuverlässig erhebbar bzw. wurden genormt dokumentiert. Alle einheitlich verwertbaren Daten von Patient*innen, die den Untersuchungskriterien entsprachen, wurden aus dem Klinikdatensatz extrahiert, woraus sich eine Gesamtzahl von 52 Patient*innen ergab. Dennoch erlaubt die lange Beobachtungszeit mit einem medianen Follow-Up von 13,4 Jahren (1,0-37,4) einen Überblick über das allgemeine und rezidivfreie Überleben sowie tumor- und therapiebedingte Spätfolgen.

4.1 Retrospektive Analyse

In der Kohorte überwogen Jungen (2:1). Das mediane Alter der Jungen bei Diagnosestellung (16,3 Jahre) war um 5 Jahre höher als das der Mädchen (11,3 Jahre). Dies steht im Gegensatz zu der in der Fachliteratur angegebenen höheren Inzidenz beim weiblichen Geschlecht ab der Pubertät.(3)

Die Lokalisation und Symptomatik der Keimzelltumoren im Untersuchungskollektiv entsprach publizierten Daten.(2,3,5) Ein Maldescensus testis konnte bei über einem Drittel (34,5%) der Kohorte als Prädisposition für das Auftreten eines malignen Keimzelltumors des Hodens identifiziert werden. Bei zwei Drittel aller Patient*innen (65,4%) trat eine Schwellung bzw. Verhärtung auf, bei mehr als der Hälfte (51,9%) entwickelten sich Schmerzen in der betroffenen Region. Über eine B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß) wurde seltener berichtet. Auch in dieser Studie fand sich ein hoher Anteil an gemischten Keimzelltumoren in Übereinstimmung mit den Daten von Calaminus et al.(3) Reine Seminome gab es keine, sie waren lediglich als Teil eines gemischten Keimzelltumors zu finden. Die Tumormarker AFP, β -HCG und hPLAP spielen für die Diagnostik und vor allem auch im weiteren Verlauf der Tumornachsorge eine bedeutende Rolle. Es wurde ein erneuter Anstieg der Tumormarker AFP und hPLAP zu Beginn der Chemotherapie verzeichnet, bevor diese erst in den Normwertebereich abfielen. β -HCG zeigte diesen Anstieg unter Chemotherapie nicht.

An der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wurden die Keimzelltumoren – wie auch in der Fachliteratur empfohlen – in allen Fällen (teil)reseziert.(3) Bei allen 43 Patient*innen (82,7%), die zusätzlich eine Chemotherapie erhielten, wurde diese postoperativ verabreicht, um eine

Resektabilität zu erhöhen. Wenn nicht von einer Resektion in toto ausgegangen werden konnte, wurde ebenfalls eine präoperative Chemotherapie gegeben. Neun Patient*innen (17,3%) mit unreifen Teratomen der Steißregion (n=4), Dottersacktumoren (n=3) sowie gemischten Keimzelltumoren (Dottersacktumoren + unreife Teratome) (n=2) der Hoden erhielten keine Chemotherapie. Bezüglich der unreifen Teratome der Steißbeinregion und der Dottersacktumoren des Hodens entspricht dies den Vorgaben in der Fachliteratur.(3,20) Alle drei Patienten mit einem mediastinalen Keimzelltumor waren männlich und wurden nach dem entsprechenden Studienprotokoll und der Tumorhistologie behandelt.(23) Nicht alle dieser drei Patienten erhielten Chemotherapie und Bestrahlung. Zwei Patienten mit einem mediastinalen Tumor erhielten eine Chemotherapie, ein Patient zusätzlich eine Bestrahlung. Bei einem männlichen Patienten konnte nur eine operative Tumorsektion vorgenommen werden, bevor er verstarb.

Die Chemotherapie wurde bei allen Patient*innen nach den Vorgaben der jeweils aktuell gültigen Therapieoptimierungsstudie verabreicht. Im Rahmen der MAHO kamen PVB-, PEI- und BEP-Blöcke zur Anwendung, im Rahmen der MAKEI PE- und PEI-Blöcke.(23,24)

Verschiedene (chemotherapeutische) Optionen für die Behandlung von Rezidiven stehen zur Verfügung: Rezidive bzw. Metastasen wurden mit Hochdosischemotherapie und anschließendem autologen Stammzellrescue behandelt.(3) Auch Oxaliplatin, Gemcitabin und Paclitaxel wurden eingesetzt. Carboplatin wurde als Ersatz für Cisplatin verwendet, wenn bereits eine durch Cisplatin bedingte Innenohrschwerhörigkeit oder Tinnitus vorlagen.

Die sechs Rezidive im Untersuchungskollektiv wurden zudem primär biopsiert, gegebenenfalls operativ reseziert sowie bestrahlt. Eine Radiofrequenzablation von Lebermetastasen wurde ebenfalls durchgeführt. Eine Tiefenhyperthermie oder Thermochemotherapie, wie sie von Calaminus noch als alternative Behandlungsoptionen beschrieben werden, wurde in keinem Fall vorgenommen.(3)

Graf et al. geben ein gutes Gesamtoutcome mit einer 5-Jahres-Überlebenrate von 94% an.(1) Im Untersuchungskollektiv konnte mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 96% eine vergleichbare Prognose erzielt werden. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich im Untersuchungskollektiv sowie auch in der Fachliteratur um zusammengefasste Angaben zu verschiedenen histologischen Tumortypen und Tumorlokalisationen handelt, was die Aussagekraft für die einzelne Tumorerkrankung einschränkt. Bei zwei der

verstorbenen männlichen Patienten wurde ein gemischter Keimzelltumor (Embryonales Karzinom + Dottersacktumor, Embryonales Karzinom + unreifes Teratom) des Mediastinums, bei einem Patienten ein gemischter Keimzelltumor (Dottersacktumor + unreifes Teratom) des Hodens diagnostiziert. Bei allen Verstorbenen wurden Metastasen gefunden. Dies bestätigt, dass intrathorakal lokalisierte Tumoren – neben bereits metastasierten Tumoren – die schlechteste Prognose aufweisen.(3) Maligne Keimzelltumoren in Assoziation mit hämatologischen Erkrankungen traten im Untersuchungskollektiv keine auf.(3)

Während in den publizierten Daten primär Nebenwirkungen und Spätfolgen der Therapie – insbesondere der Chemotherapeutika – diskutiert werden, wurden nun in dieser Auswertung Folgen der psychischen Belastung, Schmerzempfinden sowie Stuhl- und Harnverhalten genauer analysiert. Es zeigte sich, dass eine onkologische Diagnose und deren Therapie bei den Patient*innen im Verlauf zu Depressionen, Panikattacken und posttraumatischen Belastungsstörungen führen kann. Folgen der Tumorentfernung sind andauernde Schmerzen im Narbenbereich. Insbesondere durch die Lokalisation der meisten Keimzelltumoren – im Genitalbereich, der Steißbeinregion sowie im Becken – ergaben sich Probleme für die Kontinenz. Nachfolgendes Blasen-/Stuhltraining, als auch die geeignete Medikation sind indiziert und für die weitere Lebensqualität der Patient*innen ausschlaggebend.

Die von Langer et al. diskutierten Spätfolgen Innenohrschwerhörigkeit und Tinnitus durch Platinderivate (insbesondere Cisplatin) sowie Tubulopathien bis hin zum renalen Fanconi-Syndrom durch eine Ifosfamid-Gabe wurden auch im Untersuchungskollektiv beobachtet.(29) Überdies wurden Schäden an Leber und Herz verzeichnet.(32) Die Spätfolgen an der Lunge (Fibrosierungen) sind nicht durch Chemotherapeutika bedingt, sondern Folgen der craniospinalen Bestrahlung des Patienten, bei dem vor dem extrakraniellen Keimzelltumor ein Germinom suprasellär und in der Pinealisregion diagnostiziert und behandelt wurde.

4.2 Fragebogenauswertung

Da nicht alle Patient*innen zehn Jahre nach Therapieende untersucht wurden und somit Daten fehlten, wurde ein Fragebogen zur Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes an die 49 Langzeitüberlebenden ausgesendet. Diese Daten sollten zusätzlich subjektiv empfundene Spätfolgen der Tumorerkrankung zeigen.

Die Fragen nach Gesamtwohlbefinden, Schmerzen, körperlicher Aktivität, Medikamenteneinnahme und Hörempfinden wurden vollständig beantwortet und größtenteils ein sehr gutes Gesamtwohlbefinden angegeben. Die körperliche Aktivität war nicht eingeschränkt. Medikamentöse Therapien umfassten bis auf die Einnahme von Kontrazeptiva lediglich Substanzen zur Behandlung von therapieassoziierten Folgen: Die Hormonsubstitution (Testosteronpräparate) soll die entfernten Gonaden „ersetzen“, Laxantien und Anticholinergika wirken einem gestörten Harn- und Stuhlverhalten entgegen. Ein eingeschränktes Hörempfinden – vor allem im Hochfrequenzbereich – gab etwa ein Fünftel der Befragten (21,7%) an. Wesentliche Auswirkungen auf das Gesamtwohlbefinden zeigten sich dadurch keine.

Mehr als die Hälfte der Fragebögen (56,5%) wurde von Patient*innen zurückgesendet, die subjektiv keine Spätfolgen von der Tumorerkrankung bzw. der Therapie haben. Dies könnte darin begründet liegen, dass sich diese Patient*innen unproblematischer mit ihrer Erkrankung bzw. deren Folgen und Auswirkungen auseinandersetzen als Patient*innen, die langfristig leiden.

Einige Angaben zu Harn-/Stuhlverhalten, Leber-, Nierenfunktion und Herz-Kreislaufsystem fehlten. Hier ist unklar, ob die Patient*innen die Aussage wissentlich verweigerten oder die Fragen nicht richtig verstanden wurden.

Die Fragen betreffend den Reproduktionstrakt und die Fertilität wurden ebenfalls nur teilweise beantwortet. In zwei retournierten Fragebögen wurde vermerkt, dass die Frage nach dem Gonadenschutz (gemeint war eine Medikation mit Trenantone[®] oder Zoladex[®] während der Chemotherapieblöcke) nicht verstanden wurde. Zudem fehlten Angaben zur Eizellen-/Spermientnahme sowie Diagnose und Korrektur eines Leisten-, Pendel- oder Gleithodens. Die vorhandenen Antworten wurden nach Geschlechtern getrennt ausgewertet. Für die Angabe der Fertilität wurden nur die zum Analysezeitpunkt über 18-Jährigen herangezogen. Dies reduzierte das Kollektiv von 23 auf 13 Patient*innen und schränkt die Aussagekraft ein. Patient*innen, die bereits Kinder haben, sind fertil. Diejenigen Patient*innen, bei denen eine beidseitige Orchiektomie bzw. Adnexektomie vorgenommen wurde, sind infertil. Der unerfüllte Kinderwunsch wurde nicht mit Infertilität gleichgesetzt, da aus der Fragebogenauswertung nicht eindeutig hervorging, ob der unerfüllte Kinderwunsch auf die Tumorerkrankung selbst, die Folgen der Therapie

oder auf andere Ursachen wie beispielsweise den Partner/die Partnerin zurückzuführen ist. Es zeigte sich jedoch, dass Patient*innen trotz Chemotherapie Kinder bekommen konnten.

Aufgrund der großen Anzahl an unbeantworteten Fragen in allen Teilbereichen des Fragebogens und der geringen Rücklaufquote (47,0%) gilt der Rückschluss der Spätfolgen aus den Fragebögen auf das Gesamtkollektiv als eingeschränkt.

Rückblickend kann festgehalten werden, dass die Fragebögen mit persönlicher Ansprache an die Patient*innen hätten ausgesendet werden sollen. Zudem sollten Fragen in derartigen Fragebögen (anstatt von Freitextangaben) noch präziser formuliert und auf eine laiengerechte Sprache geachtet werden. Somit hätte unter Umständen auch eine bessere Rücklaufquote erzielt werden können.

4.3 Vergleich der Spätfolgen

Beim Vergleich der Spätfolgen muss berücksichtigt werden, dass zwei Fragebögen anonym retourniert wurden und somit nicht mit den dokumentierten Daten verglichen werden konnten. Es konnten nur die Punkte miteinander verglichen werden, die eindeutig im Fragebogen erhoben wurden. Zu diversen Spätschäden, die nur in den Krankenakten dokumentiert, aber nicht in den Fragebögen eruiert wurden, kann kein auswertbarer Vergleich angestellt werden.

Da die Analyse der Fertilität ausschließlich von über 18-Jährigen (zum jeweiligen Analysezeitpunkt) erfolgte, wurden von den zurückgesendeten Fragebögen nur 13 (56,5%), von den retrospektiven Daten 42 Patient*innen (80,8%) betrachtet. Die absoluten und relativen Häufigkeiten divergieren.

Ungefähr die Hälfte der untersuchten (ehemaligen) Patient*innen (42,3% der retrospektiven Analyse, 56,6% der Fragebogenauswertung) leidet nicht unter Spätfolgen. Für die Gesamtzahl der Patient*innen ohne Spätfolgen wurden die 22 Patient*innen aus der retrospektiven Datenanalyse herangezogen, da die objektive Dokumentation gegenüber einer subjektiven Empfindung überwiegt.

Die Patient*innen scheinen subjektiv weniger unter den Spätfolgen zu leiden, als sich durch die retrospektive Datenerhebung vermuten lässt.

Obwohl sich – bis auf den Zusammenhang von Gesamtüberleben und Tumorlokalisation – in den untersuchten Zusammenhängen (Geschlecht, Tumorphistologie, Metastasierung,

Chemotherapie und Spätfolgen) keine signifikanten Ergebnisse zeigten, konnte mit der Ergänzung der Archivdaten durch die ausgesendeten Fragebögen ein Erkenntnisgewinn verzeichnet werden.

4.4 Conclusio

Der Großteil aller Patient*innen mit extrakraniellen malignen Keimzelltumoren bleibt nach Therapieende dauerhaft erkrankungsfrei. Ungefähr die Hälfte aller Patient*innen entwickelt jedoch tumor- und therapiebedingte Spätfolgen: Die Spätfolgen einer Tumorresektion (Fertilität, Schmerzen) sind primär auf die Tumorlokalisierung zurückzuführen. Chemotherapeutika wirken sich insbesondere negativ auf den Reproduktionstrakt, das Gehörempfinden, die kardiovaskuläre sowie Leber- und Nierenfunktion aus.

Während die meisten somatischen Spätfolgen keine Einschränkung der Lebensqualität zur Folge hatten, traten schwere Spätfolgen nur bei sechs ehemaligen Patient*innen auf. Bei vier Patient*innen zeigten sich psychische Probleme im Langzeitverlauf. Etwa einer/eine von sechs ehemaligen Patient*innen hat Fertilitätsprobleme. Dies unterstreicht die Wichtigkeit prophylaktischer, fertilitätsprotektiver und supportiver Maßnahmen sowie die Notwendigkeit einer sorgfältigen Nachsorge.

5 Literaturverzeichnis

1. Graf N. Tumorerkrankungen. In: Gortner L, Meyer S, editors. Duale Reihe - Pädiatrie [Internet]. 5. Stuttgart: Thieme; 2018. p. 496–438. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/2277827#/ebook_2277827_SL85820963
2. Graf N. Keimzelltumoren. In: Gortner L, Meyer S, editors. Duale Reihe - Pädiatrie [Internet]. 5. Stuttgart: Thieme; 2018. p. 513–35. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/2277827#/ebook_2277827_SL85821907
3. Calaminus G. Keimzelltumoren. In: Niemeyer C, Eggert A, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. 2. Berlin: Springer Verlag; 2018. p. 527–36.
4. Kaatsch P. Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindesalter. In: Niemeyer C, Eggert A, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. 2. Berlin: Springer; 2018. p. 163–7.
5. Calaminus G, Schönberger S, Schneider DT. Extrakranielle Keimzelltumoren. In: AWMF online. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2012.
6. Poynter JN, Richardson M, Roesler M, Krailo M, Amatruda JF, Frazier AL. Family history of cancer in children and adolescents with germ cell tumours. *Br J Cancer* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 May 24];118(1):121–6. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?partnerID=HzOxMe3b&scp=85040351417&origin=inward>
7. Adkins Stanton E. Pediatric Teratomas and Other Germ Cell Tumors: Background, Pathophysiology, Etiology [Internet]. [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/939938-overview#a4>
8. Hassan A, Mead G. Germ cell cancers in adult males are associated with a history of infantile pyloric stenosis. *Eur J Cancer* [Internet]. 1997 [cited 2020 Jun 4];33:970–2. Available from: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/9291823>
9. Nappi L, Nichols C. MicroRNAs as Biomarkers for Germ Cell Tumors. Vol. 46, *Urologic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 449–57.
10. Shen H, Shih J, Hollern DP, Wang L, Bowlby R, Tickoo SK, et al. Integrated Molecular Characterization of Testicular Germ Cell Tumors. *Cell Rep*. 2018 Jun 12;23(11):3392–406.
11. Kush S. Extragonadal Germ Cell Tumors: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology [Internet]. [cited 2020 Jun 4]. Available from:

- <https://emedicine.medscape.com/article/278174-overview#a2>
12. Tallen G. Keimzelltumor (Kurzinformation) [Internet]. 2009 [cited 2020 Jun 3]. Available from:
https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/keimzelltumor/kurzinformation/index_ger.html
 13. Hircin E. Alpha-1-Fetoprotein - DocCheck Flexikon [Internet]. [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Alpha-1-Fetoprotein>
 14. Abels B. Humanes Choriongonadotropin - DocCheck Flexikon [Internet]. [cited 2020 Jun 3]. Available from:
https://flexikon.doccheck.com/de/Humanes_Choriongonadotropin
 15. Zentralinstitut für med. u chem. Labordiagnostik • Parameterdetails [Internet]. [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://zimcl.tirol-kliniken.at/page.cfm?vpath=parameterdetails&genericpageid=613>
 16. Amboss. Bösartige Hodentumoren - AMBOSS [Internet]. 2020 [cited 2021 May 16]. Available from: https://www.amboss.com/de/wissen/Bösartige_Hodentumoren
 17. Amboss. Ovarialtumoren - AMBOSS [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Ovarialtumoren>
 18. Goebel U, Calaminus G, Schneider DT, Schmidt P, Haas RJ. Management of germ cell tumors in children: Approaches to cure [Internet]. Vol. 25, Onkologie. Onkologie; 2002 [cited 2021 May 17]. p. 14–22. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5r20162.han.medunigraz.at/11893878/>
 19. Ye J, Wang B, Ma L, Zhao L, Wang G, Hong K. [Long-term follow up experience of comprehensive treatment of testicular mixed germ cell tumors] - PubMed. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban [Internet]. 2017 [cited 2021 May 17];18;49(4):648–51. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5r20162.han.medunigraz.at/28816282/>
 20. Grabski D, Pappo A, Krasin M, Davidoff A, Rao B. Long-term outcomes of pediatric and adolescent mediastinal germ cell tumors: a single pediatric oncology institutional experience. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 3];33:235–44. Available from: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/27838767>
 21. Huang J, Tan Y, Zhen Z, Lu S, Sun F, Zhu J, et al. Role of post-chemotherapy radiation in the management of children and adolescents with primary advanced malignant mediastinal germ cell tumors. *PLoS ONE J*. 2017 Aug 1;12(8).
 22. Krebsforschungszentrum D. KLINISCHE STUDIEN: Was muss ich wissen?

- [Internet]. [cited 2021 Apr 27]. Available from: www.krebsinformationsdienst.de
23. Dobke J. MAKEI V [Internet]. [cited 2020 Dec 17]. Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/makei_v/index_ger.html
 24. Dobke J. MAHO 98 [Internet]. [cited 2020 Jun 3]. Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/maho_98/index_ger.html
 25. Schmidt P, Haas RJ, Göbel U, Calaminus G. Risikoadaptierte therapie-strategie bei malignen hodentumoren im kindesalter - Die MAHO-studien: Rückblick und aktueller stand. *Klin Padiatr* [Internet]. 2002 Jul [cited 2021 May 17];214(4):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12165897/>
 26. Dobke J. MAKEI 96 [Internet]. [cited 2020 Jun 3]. Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/makei_96/index_ger.html
 27. Mead GM. International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):594–603.
 28. Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Sokal M, et al. 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* [Internet]. 2000 Nov 15 [cited 2021 May 17];18(22):3809–18. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5r20162.han.medunigraz.at/11078494/>
 29. Langer T, Zolk O, Beck J-D. Langzeitnachbeobachtung, Spätfolgen. 2. Niemeyer C, Eggert A, editors. Berlin: Springer Verlag; 2018. 235–240 p.
 30. Maroto P, Anguera G, Martin C. Long-term toxicity of the treatment for germ cell-cancer. A review [Internet]. Vol. 121, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2018 [cited 2021 May 17]. p. 62–7. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5r201e3.han.medunigraz.at/29279100/>
 31. Beard C. Pediatric Germ Cell Tumors: Biology Treatment Survivorship - Google Books [Internet]. Springer V. Frazier AL, Amatruda JF, editors. Heidelberg; 2014 [cited 2020 Jun 4]. 115–132 p. Available from:

- <https://books.google.at/books?id=PB64BAAAQBAJ&pg=PA134&lpg=PA134&dq=lugano+staging+germ+cell+tumors&source=bl&ots=QhiCoFm3sz&sig=ACfU3U3rrzOnwLD6K6ydMY7MgHh31t1yOA&hl=de&sa=X&ved=2ahUKEwjAm8fuzejpAhXnsIsKHcQABAAQ6AEwA3oECAYQAQ#v=onepage&q=lugano staging g>
32. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. Vol. 740, *European Journal of Pharmacology*. Elsevier; 2014. p. 364–78.
 33. Petru E, Kurschel-Lackner S, Benedicic C. Toxizitäten und supportive Maßnahmen. In: *Chemotherapie und gezielte Tumorthherapie* [Internet]. 2009 [cited 2021 Apr 27]. p. 195–217. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-17076-8_16
 34. Ensergueix G, Karras A. Néphrotoxicité de l'ifosfamide [Internet]. Vol. 14, *Néphrologie et Therapeutique*. Elsevier Masson SAS; 2018 [cited 2021 Apr 27]. p. S125–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606257/>
 35. Hiddemann W, Bartam CR, Huber H. Zytostatika - Wissen für Mediziner [Internet]. [cited 2020 Jun 5]. Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Zytostatika>
 36. Blettner M, Scholz-Kreisel P. Sekundärmalignome nach Strahlen- und Chemotherapie. *Der Onkol* [Internet]. 2018;10:772–779. Available from: <https://www.springermedizin.de/nebenwirkungen-der-krebstherapie/chemotherapie/sekundaermalignome-nach-strahlen-und-chemotherapie/15996810?searchResult=1.sekundärmalignome strahlen chemotherapie&searchBackButton=true&fulltextView=true>
 37. Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol*. 2019 Feb 1;54(2):407–19.
 38. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 15]. Available from: <https://www.meddra.org/>
 39. Pavin NF, Izaguirry AP, Soares MB, Spiazzi CC, Sebastian A, Mendez L, et al. Tribulus terrestris Protects against Male Reproductive Damage Induced by Cyclophosphamide in Mice. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/5758191>
 40. Bedeschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: Mechanisms and clinical impact. Vol. 12, *Future Oncology*. Future Medicine Ltd.;

2016. p. 2333–44.
41. Tamauchi S, Kajiyama H, Yoshihara M, Ikeda Y, Yoshikawa N, Nishino K, et al. Reproductive outcomes of 105 malignant ovarian germ cell tumor survivors: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 May 17];219(4):385.e1-385.e7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.07.021>
 42. Uniklinik RWTH Aachen. Fertilitätsprotektion [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/klinik-fuer-gynaekologische-endokrinologie-und-reproduktionsmedizin/fuer-patienten/leistungsspektrum/fertilitaetsprotektion/>
 43. Fertiprotekt. GNRH-AGONISTEN UND KOMBINIERTE HORMONELLE KONTRAZEPTIVA („ANTIBABY-PILLEN“) [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://fertiprotekt.com/gnrh->
 44. The American Cancer Society medical and editorial content team. How Cancer and Cancer Treatment Can Affect Fertility in Males [Internet]. [cited 2020 Jun 5]. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/fertility-and-sexual-side-effects/fertility-and-men-with-cancer/how-cancer-treatments-affect-fertility.html>
 45. Vakalopoulos I, Dimou P, Anagnostou I, Zeginiadou T. Impact of cancer and cancer treatment on male fertility [Internet]. Vol. 14, Hormones. Hellenic Endocrine Society; 2015 [cited 2021 May 17]. p. 579–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732148/>
 46. Shpunt I, Leibovici D, Ikher S, Kovalyonok A, Avda Y, Jaber M, et al. Spermatogenesis in Testicles with Germ Cell Tumors. *Isr Med Assoc J* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Jun 5];20(10):642–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30324783>
 47. Mehling P. B-Symptomatik - Doccheck Flexikon [Internet]. [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/B-Symptomatik>

Appendix 1 – Projektplan

Mai 2020:

- Wahl des Themas „Maligne Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter. Management, Outcome und Spätfolgen“
- Erstellung des Konzeptformulars
- Retrospektive Datenanalyse → Datenerhebung über Medocs und Archiv
- Erstellung des Fragebogens
- Erstellung des Studienprotokolls und des Ethikantrages

Juni 2020:

- Literaturrecherche (Lehrbücher, Pubmed, Internet)
- Verfassen der Einleitung (ca. 15 Seiten)
- Auswertung erster Daten: Kumulativdosis der einzelnen Chemotherapeutika, Verlauf der Tumormarker

September 2020:

- 18.09.2020 Freigabe des Themas von Seiten des Studienrektorats
- Aussendung der Fragebögen (per Post)
- Auswertung und Beschreibung der erhobenen Daten (Microsoft Excel, IBM SPSS), Kaplan-Meier-Analyse

Oktober-November 2020:

- Erhebung der Spätfolgen aus Medocs/Archiv
- Erste Auswertung der Fragebögen

Jänner-Februar 2021:

- Reevaluierung der Fragebögen
- Erneute statistische Auswertung der Fragebögen durch verzögert eingetroffene Retoursendungen

März-Juni 2021:

- Überarbeitung der Diplomarbeit

- Fertigstellung und Einreichung der Diplomarbeit

Appendix 2 – Konzeptformular



FB-OSL-04(06)
Konzeptformular für wissenschaftliche Arbeiten

Medizinische Universität Graz

<p>(Arbeits-)Titel</p> <p><i>Das Thema der Diplomarbeit ist einem der im Curriculum festgelegten Prüfungsfächer zu entnehmen.</i></p>	<p>Extrakranielle maligne Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter: Management, Outcome und Spätfolgen</p>
<p>Untertitel (optional)</p>	<p>Eine retrospektive Studie</p>
<p>Konzept erstellt von:</p> <p>Erstellt am:</p> <p>Revisionsdatum bei Änderungen:</p> <p>Version: <i>(Erste eingereichte Version ist „01“)</i></p> <p>Matrikelnummer:</p> <p>Studienkennzahl:</p>	<p>Anna Siegl</p> <p>07.05.2020</p> <p>01</p> <p>01412383</p> <p>O202</p>
<p>Betreuer/in:</p> <p>Institut/Klinik:</p> <p>Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i></p> <p>Zweite/r Betreuer/in:</p> <p>Kontakt: <i>(Adresse, Telefonnummer, E-Mail)</i></p> <p>MitarbeiterInnen:</p>	<p>OA Dr.med.univ. Thomas Perwein</p> <p>Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Medizinische Universität Graz</p> <p>Auenbruggerplatz 38, 8036 Graz; +43/316/385/30005; thomas.perwein@medunigraz.at</p> <p>Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med.univ. Daniela Ingrid Sperl</p> <p>Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Medizinische Universität Graz</p> <p>Auenbruggerplatz 38, 8036 Graz; +43/316/385/84491; daniela.sperl@medunigraz.at</p>
<p>Kernfrage und Zielsetzung</p> <p><i>Wie lautet die Fragestellung?</i></p> <p><i>Warum ist diese Frage von Bedeutung?</i></p> <p><i>Welche Ergebnisse sind im Wesentlichen zu erwarten?</i></p> <p><i>Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit?</i></p> <p>Sind die Forschungsfrage und die mit dem Projekt angestrebte Zielsetzung für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam? Detaillierte Angaben!</p>	<p>Diese retrospektive Diplomarbeit soll einen Überblick über das Management, Outcome sowie die tumor- und therapiebedingten Spätfolgen von PatientInnen, die im Zeitraum von 1983 bis 2020 mit extrakraniellen malignen Keimzelltumoren an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde Graz behandelt wurden, beschreiben.</p> <p>Im Rahmen der Diplomarbeit werden folgende Parameter untersucht:</p> <p>Histologische Erstdiagnose, Erstsymptome, Alter bei Diagnose, Lokalisation des Tumors, Metastasierungsprofil, Tumormarker initial und im Verlauf (Alpha-Fetoprotein, Beta-HCG, HPLAP), onkologische Therapie (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung), Persistenz eines Residualtumors oder Auftreten eines zweiten Keimzelltumors, therapie- und tumorbedingte Langzeit- und Spätfolgen (vor allem im Hinblick auf Fertilität).</p> <p>Diese Studie ist für alle Geschlechter gleichermaßen relevant.</p>
<p>Kurzbeschreibung (max. 20 Zeilen)</p> <p><i>Worin besteht der Neuigkeitswert?</i></p>	<p>Maligne extrakranielle Keimzelltumoren des Kindes- und Jugendalters entstehen aus verschiedenen Entwicklungsstadien der pluripotenten primordialen Keimzelle und können sowohl intra- als auch extragonadal lokalisiert sein. Im Rahmen von multizentrischen Therapieoptimierungsstudien konnte im Laufe der letzten 25 Jahre die Prognose der erkrankten Kinder und Jugendlichen schrittweise verbessert werden, sodass in Abhängigkeit von den Risikofaktoren (Alter, Lokalisation,</p>

	<p>Resektabilität, Histologie) über 80% aller PatientInnen krankheitsfrei überleben.^{1,2}</p> <p>Mit der wachsenden Anzahl an Langzeitüberlebenden steigt auch der Bedarf an adäquater onkologischer Nachsorge, um tumor- und therapiebedingte Spätfolgen frühzeitig zu erfassen und zu behandeln.</p> <p>An der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde Graz besteht seit über 30 Jahren ein systematisiertes, prospektives Tumornachsorgeprogramm. Daher soll im Zuge dieser Diplomarbeit das Hauptaugenmerk auf das klinische Outcome und die Spätfolgen der Erkrankung gelegt werden (unter besonderer Berücksichtigung der Fertilität).</p>
<p>Methodenwahl</p> <p><i>Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung? Wieso wählen Sie genau diese Methode?</i></p>	<p>Bei der Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive single-center Studie, die adäquat erscheint für die Durchführung im Rahmen einer Diplomarbeit im Zeitraum von etwa einem Jahr. Die PatientInnendaten werden aus elektronischen Krankenakten (MEDOCS), Ambulanzkarten, Arztbriefen usw. erhoben. Diese Daten sind bereits alle vorhanden, d.h. es muss kein Patient/keine Patientin aufgrund der Diplomarbeit untersucht werden. Mittels eines Fragebogens werden die PatientInnen kontaktiert, um - zusätzlich zu den Nachsorgeuntersuchungen - die aktuelle Situation hinsichtlich Outcome und Spätfolgen zu erfassen. Mit einer Literaturrecherche kann der neueste Wissensstand erfasst und ein Überblick über die Thematik gegeben werden.</p>
<p>Ethikkommissionsvotum</p> <p><i>Ist ein Votum der Ethikkommission erforderlich? Siehe Informationsblatt „Genehmigung Ethikkommission“</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Erforderlich <input type="checkbox"/> Nicht erforderlich <input type="checkbox"/> Bereits vorhanden</p>
<p>Datenerhebung (falls zutreffend)</p> <p><i>Werden aufgrund der oben genannten Methodenwahl medizinische Daten benötigt? Wenn ja, welche? Mit welcher Fallzahl ist zu rechnen? Wie wurde die Fallzahl ermittelt? Wie ist das PatientInnenkollektiv zu beschreiben (Mindest-/Höchstalter, Geschlechtsverteilung, Begleiterkrankungen, etc.)?</i></p> <p><i>Bitte beachten Sie, dass eine Weitergabe der Daten an projektfremde Personen gemäß Datenschutzgesetz nicht zulässig ist. Das Bekanntwerden von PatientInnendaten ist durch Pseudonymisierung (Codierung mit fortlaufender Nummer) und ggf. Zugriffsbeschränkungen zu verhindern.</i></p>	<p>Insgesamt ist mit ca. 50 PatientInnen zu rechnen, die im Kindes- und Jugendalter an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde Graz wegen eines extrakraniellen malignen Keimzelltumors behandelt wurden. Diese Daten werden mit Hilfe des elektronischen PatientInnenverwaltungsprogramm MEDOCS des LKH Graz bzw. den Krankengeschichten und Arztbriefen entnommen. Die Datenerfassung erfolgt in einer Datenbank (MS Excel) auf einem zugriffsbeschränkten Ordner, welcher nur den direkt an der Studie beteiligten Personen lesenden und schreibenden Zugriff erlaubt.</p> <p>Einschlusskriterien für das PatientInnenkollektiv sind: Diagnostik und Behandlung von extrakraniellen malignen Keimzelltumoren bei weiblichen und männlichen PatientInnen bis zum 18. Lebensjahr an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Univ.Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde Graz im Zeitraum von 1983 bis 2020.</p>
<p>Datenauswertung</p> <p><i>Welche Hauptzielgröße wird analysiert (z.B. Alter bei Diagnosestellung/Alter bei Operation/Diagnose, etc.)? Wie wird die Hauptzielgröße analysiert? Welche Nebenzielparameter sollen betrachtet werden? Mit welchen Methoden erfolgt die Auswertung?</i></p>	<p>Die Hauptzielgrößen sind das klinische Outcome und die tumor- und therapiebedingten Spätfolgen bei PatientInnen, die an extrakraniellen malignen Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter erkrankt waren.</p> <p>Nebenzielgrößen sind demographische Daten, die Charakteristika der Erkrankung und das therapeutische Management.</p> <p>Dabei werden folgende Parameter untersucht: Histologische Erstdiagnose, Erstsymptome, Alter bei Diagnose, Lokalisation des Tumors, Metastasierungsprofil, Tumormarker initial und im Verlauf (Alpha-Fetoprotein, Beta-HCG, HPLAP), onkologische Therapie (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung), Persistenz eines Residualtumors oder Auftreten eines zweiten Keimzelltumors, therapie- und tumorbedingte Langzeit- und Spätfolgen (vor allem im Hinblick auf Fertilität).</p> <p>Die Auswertung dieser Befunde erfolgt mittels deskriptiver und einfacher vergleichender statistischer Verfahren.</p>

<p>Zeitplan (grob strukturiert)</p> <p><i>Wann wird mit der Arbeit begonnen? Wann wird ein Antrag bei der Ethikkommission gestellt, sofern ein Votum erforderlich ist? Welche Meilensteine wurden zwischen dem/der Studierenden und den BetreuerInnen vereinbart? Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen?</i></p> <p><i>Welche formalen Schritte sind für die Umsetzung der Diplomarbeit notwendig?</i></p>	<p>Beginn der Diplomarbeit: nach Freigabe durch den Studienrektor und positivem Votum der Ethikkommission.</p> <p>Für die Datenerhebung, die Auswertung sowie das Schreiben der Diplomarbeit werden ca. 12 Monate eingeplant.</p> <p>Die Diplomarbeit kann voraussichtlich im Mai 2021 fertiggestellt werden.</p> <p>Formale Schritte die notwendig sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einreichen des Konzeptformulars 2. Erstellung des Studienprotokolls 3. Einreichen des Antrages auf Beurteilung des klinischen Forschungsprojektes durch die Ethikkommission
<p>Referenzen</p> <p>Welche Literatur ist relevant? Gibt es Vergleichsstudien?</p>	<p>PubMed Recherche, Fachliteratur (Kinderheilkunde, Fachzeitschriften)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Göbel, U., Calaminus, G., Schneider, D.T. <i>et al.</i> Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen. <i>Onkologie</i> 11, 1065–1076 (2005). https://doi.org/10.1007/s00761-005-0951-0 2) Olson TA, Murray MJ, Rodriguez-Galindo C, et al. Pediatric and Adolescent Extracranial Germ Cell Tumors: The Road to Collaboration [published correction appears in <i>J Clin Oncol.</i> 2015 Nov 20;33(33):3981]. <i>J Clin Oncol.</i> 2015;33(27):3018-3028. doi:10.1200/JCO.2014.60.5337
<p>Benötigte Ressourcen</p> <p><i>Werden Geld- oder Sachmittel von Einrichtungen der Med Uni Graz benötigt?</i></p> <p>Die Vergabe ist nur zulässig, wenn die Leiterin/der Leiter dieser Einrichtung über die beabsichtigte Vergabe informiert wurde und diese nicht binnen eines Monats untersagt hat.</p>	<p>Es werden keine Geld- oder Sachmittel benötigt.</p>

Appendix 3 – Fragebogen

Fragebogen zur Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes von PatientInnen mit bösartigen Keimzelltumoren im Kindes- und Jugendalter

Bei dem folgenden Fragebogen handelt es sich um eine freiwillige Erhebung zum aktuellen Gesundheitszustand von Personen, die im Kindes- und Jugendalter an bösartigen Keimzelltumoren erkrankt sind. Das Augenmerk der wissenschaftlichen Forschung soll auf die möglichen Spätfolgen der Erkrankung und deren Therapie gelenkt werden. Die Ergebnisse dienen dazu, die Therapie gegebenenfalls zu verändern und unerwünschte Spätfolgen reduzieren bzw. ganz vermeiden zu können.

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen, indem Sie Zutreffendes einkreisen. Falls Sie eine Frage nicht beantworten können oder wollen, streichen Sie diese bitte erkenntlich durch. Bei Bedarf können Sie gerne Ihre Eltern bzw. Erziehungsberechtigten hinzuziehen. Im Falle von sehr jungen PatientInnen kann der Fragebogen von den Eltern bzw. Erziehungsberechtigten ausgefüllt werden. Falls Sie diverse Befunde (HNO, Leber, Niere, Herz-Kreislauf etc.) zuhause haben, freuen wir uns, wenn Sie diese bitte an unten stehende Faxnummer oder E-Mail-Adresse senden. Die Verwendung Ihrer Daten in pseudonymisierter Form wird sichergestellt. Für Rückfragen bezüglich der Inhalte, der Studie im Allgemeinen oder der Sicherstellung der Pseudonymisierung der Daten stehen wir Ihnen gerne unter nachfolgenden Kontaktdaten zur Verfügung. Wir bedanken uns recht herzlich für Ihre Unterstützung und wünschen Ihnen weiterhin alles Gute!

Kontakt

OA Dr. Thomas Perwein
Auenbruggerplatz 38
8036 Graz
Telefon: + 43 (316) 385 - 30005
Fax: +43 (316) 385 - 13450
E-Mail: thomas.perwein@medunigraz.at

Cand.med. Anna Siegl
Mobil: 0664/88259820
Fax: +43 (316) 385 - 13450
E-Mail: anna.siegl@stud.medunigraz.at

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass meine Daten in pseudonymisierter Form im Zuge der wissenschaftlichen Auswertung über Therapie und Spätfolgen bei bösartigen Keimzelltumoren verarbeitet werden.

JA

NEIN

(Ort, Datum, Name + Unterschrift)

7. Wie beschreiben Sie Ihr Hörempfinden?

nicht beeinträchtigt beeinträchtigt

Wenn beeinträchtigt, inwiefern ist Ihr Hörempfinden beeinträchtigt und seit wann?

8. Wie beschreiben Sie Ihre Nierenfunktion (subjektiv bzw. durch Befunde)?

nicht beeinträchtigt beeinträchtigt

Wenn beeinträchtigt, inwiefern ist Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt und seit wann?

9. Wie beschreiben Sie Ihre Leberfunktion (subjektiv bzw. durch Befunde)?

nicht beeinträchtigt beeinträchtigt

Wenn beeinträchtigt, inwiefern ist Ihre Leberfunktion beeinträchtigt und seit wann?

10. Wie beschreiben Sie Ihre Herz-Kreislauf-Funktion (subjektiv bzw. durch Befunde)?

nicht beeinträchtigt beeinträchtigt

Wenn beeinträchtigt, inwiefern ist Ihre Herz-Kreislauf-Funktion beeinträchtigt und seit wann?

11. Bezüglich der Fruchtbarkeit beantworten Sie bitte Folgendes (Zutreffendes bitte je nach Geschlecht):

11.1. Wie verhält sich Ihre Periode?

regelmäßig unregelmäßig keine Periode

11.2. Waren Sie bereits schwanger?

Ja Nein

11.3. Was trifft auf Sie bezüglich eines Kinderwunsches zu?

erfüllt unerfüllt kein Kinderwunsch

11.4. Haben Sie bereits ein Kind/Kinder?