

C. AnthuberKlinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Gynäkologisches Krebszentrum, Klinikum Starnberg, J. EngelTumorregister der LMU München, D. MayrTumorregister der LMU München, P. PetridesHämato-Onkologische Schwerpunktpr

01. August 2014

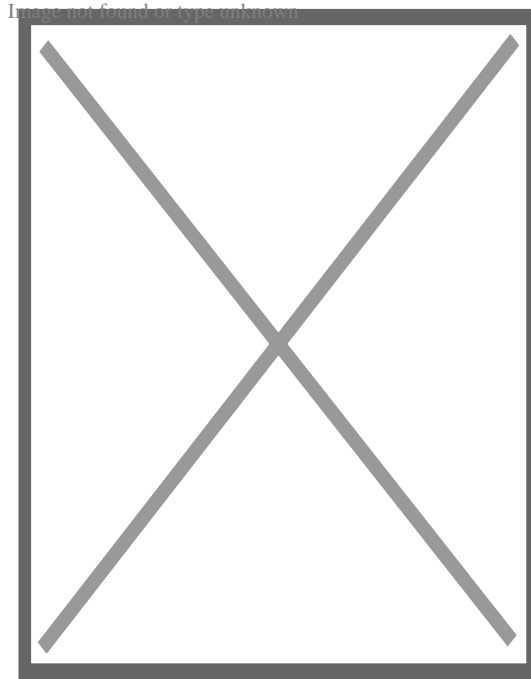
Maligne Keimzelltumore (KZT) - dargestellt am Beispiel des Dysgerminoms*

Maligne Keimzelltumoren (KZT) unterscheiden sich wie Keimzellstromatumoren bzgl. Herkunft, chirurgischer und medikamentöser Therapie und Prognose zum Teil sehr vom epithelialen Ovarialkarzinom. 3-5% der malignen Ovarialtumoren sind maligne KZT (Altersgipfel 10-30 Jahre, hier repräsentieren sie ca. 70% aller malignen Ovarialtumoren) (1). KZT entstehen aus ovariellen Primordialfollikelzellen. Das biologische Spektrum reicht von gut beherrschbaren Formen (z.B. Dysgerminom, häufigste Gruppe mit fast 50%) bis zu sehr aggressiven, schwer therapierbaren Tumoren (z.B. Teratokarzinome). Bei Mischformen (30-50%) richten sich Therapie und Prognose nach dem nicht dysgerminatösen Anteil (2). Maligne KZT neigen zu schneller Metastasierung in Lunge und Leber. Bei früher Diagnose (im Gegensatz zum Ovarialkarzinom meist im Stadium IA), R0-Resektion und adjuvanter (Platin-haltiger) Chemotherapie überleben knapp 90% 5 Jahre und 85% 10 Jahre. Die Stadieneinteilung folgt der FIGO-Klassifikation für das Ovarialkarzinom.

**Bei diesem Artikel handelt es sich um die modifizierte Fassung eines Beitrags, der als Erstfassung unter dem Titel "Keimstrangstromatumoren, maligne Keimzelltumoren und der maligne Müllersche Misch tumor" im Manual "Maligne Ovarialtumoren", Zuckschwerdt, München 2013, S. 85-101, erschienen ist.*

Diagnostik

Typisch sind unspezifische Symptome wie eine Bauchumfangszunahme durch den Tumor oder Aszites, gelegentlich auch akute Schmerzen wegen Tumorruptur oder -torsion. Im Ultraschall sieht man zystisch-solide Strukturen, durch ein CT-Abdomen kann der intra- und retroperitoneale Lymphknotenstatus erfasst werden. Ergänzt wird die Diagnostik durch CT-Thorax, MRT des Gehirns und die Bestimmung der Tumormarker AFP, β -HCG, LDH, in Einzelfällen auch CA 125, CA 19-9, SCC und NSE (Tab. 1).



Tab. 1. Tumormarker bei malignen Keimzelltumoren.

Operative Therapie

Analog zum Ovarialkarzinom (aber im Gegensatz zur Operation des Keimzelltumors beim Mann) ist eine R0-Resektion durch optimales Tumordebulking anzustreben. Im Rahmen einer Längsschnitt-Laparotomie werden Hysterektomie, Adnexektomie beidseits, infragastrische Omentektomie, Appendektomie, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt und auffällige Peritonealareale reseziert. Allerdings muss vor sehr ausgedehnten Eingriffen die meist hohe Chemotherapieempfindlichkeit der malignen KZT bedacht werden. Die Bedeutung einer R0-Resektion ist im Vergleich mit dem Ovarialkarzinom nicht so breit abgesichert. Insgesamt überleben heute etwa 80% der Patientinnen auch im fortgeschrittenen Tumorstadium ohne R0-Resektion (3). Dennoch ist die residuale Tumormasse ein wichtiger Prognosefaktor (4, 5). Bei unilateralem Tumor sollte auf Wunsch der meist noch jungen Frauen die Fertilität durch nur einseitige Adnexektomie angestrebt werden. Eine Biopsie des kontralateralen, makroskopisch unauffälligen Ovars ist zur Vermeidung einer Fertilitätseinbuße nicht erforderlich. Sie ist nur bei makroskopisch auffälligem Befund und beim reinen Dysgerminom anzuraten, bei dem in 10-15% mit einem kontralateralen Befall zu rechnen ist (6). Die ipsilaterale Tube wird aufgrund der lymphovaskulären Verbindungen zum Ovar allerdings immer mit entfernt (7).

Die Bedeutung der laparoskopischen Chirurgie ist bislang noch nicht hinreichend untersucht, offen ist auch, ob (im Gegensatz zum Ovarialkarzinom) eine Second-look-Chirurgie die Prognose verbessert: so ist die Entfernung von persistierenden, isolierten Tumorherden nach Chemotherapie möglicherweise sinnvoll, insbesondere bei normalisierten Tumormarkern und Teratomkomponente im Primärtumor [3].

Bedeutung der Lymphknotenentfernung

Der Lymphknotenbefall ist ein unabhängiger Prognosefaktor für ein reduziertes Gesamtüberleben (SEER-Daten 1988-2004, n=613) (8). In dem Studienkollektiv waren 28% Dysgerminome, 16% reine, nicht dysgerminative Tumoren und 8% maligne Teratome bzw. gemischte KZT. Die Rate an pelvinen und/oder paraaortalen

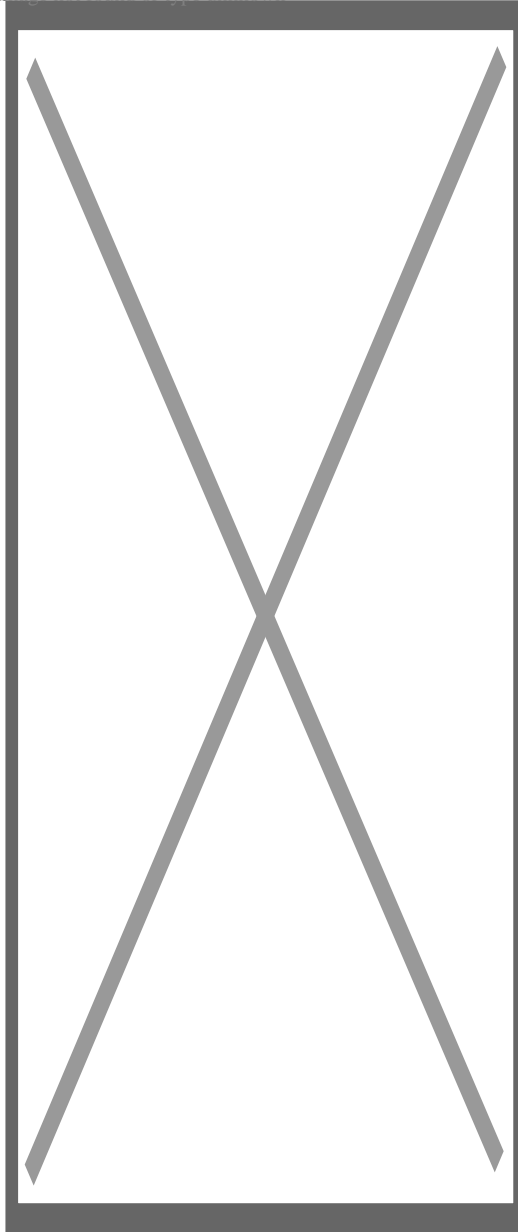
Lymphknotenmetastasen war im Gesamtkollektiv 18%, im Stadium I, II, III und IV 10%, 24%, 37% und 43%. Die 5-Jahres-Überlebensraten ohne Lymphknotenbefall waren in der Studie von Kumar et al. (8) über alle Tumorarten 95,7%, mit Lymphknotenbefall nur 82,8%. Die Autoren plädieren daher für eine systematische Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Die Kenntnis des Lymphknotenstatus ist nach Ansicht der Autoren auch u.a. bedeutsam für die Indikation zur postoperativen Chemotherapie, die bei Lymphknotenbefall immer gegeben ist. Der N0-Status könnte hingegen erlauben, großzügiger als bisher auf eine Chemotherapie zu verzichten. Der Verzicht auf eine Lymphadenektomie würde daher den Verlust eines wesentlichen Entscheidungskriteriums bedeuten, was z.B. in Anbetracht der Nebenwirkungen und Langzeitfolgen einer Chemotherapie nicht zu unterschätzen ist.

Die Bedeutung der Radikalität der Lymphknotenentfernung wird in der Literatur allerdings uneinheitlich beurteilt. Einige Autoren halten eine Entfernung nur vergrößerter Lymphknoten im Sinne eines Samplings (nur zum Staging) für ausreichend (3, 9). Kumar et al. fanden hingegen positive Lymphknoten im klinischen Stadium I bei 9% und im Stadium II bei 24%, ähnliche Zahlen wurden auch in früheren Studien nachgewiesen (10, 11). Daher plädieren die meisten Autoren für systematische Lymphknotenentfernung, auch wenn sie deren therapeutischen Wert hinsichtlich der Überlebensraten als noch nicht definitiv gesichert ansehen.

Chemotherapie

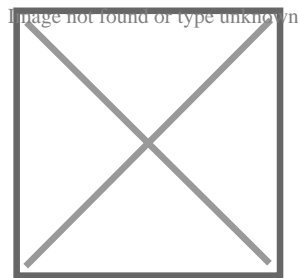
Maligne Keimzelltumoren sind sehr chemotherapieempfindlich, nur beim Dysgerminom im Stadium IA und beim immaturren Teratom im Stadium IA G1 wird wegen des nur geringen Rezidivrisikos (5-10%) darauf verzichtet. Analog zu den testikulären malignen KZT wird das BEP-Schema (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) bevorzugt (12), das möglichst innerhalb von 7-10 Tagen postoperativ begonnen werden sollte. Nach R0-Resektion sind 3 Zyklen, bei residualem Tumorrest 4(-6) Zyklen indiziert (13, 14) (Tab. 2). Ob Carboplatin als Ersatz für Cisplatin aufgrund der geringeren Nephro-, Oto- und Neurotoxizität (allerdings höhere Myelotoxizität!) gleichwertig ist (z.B. bei präexistenter Nierenerkrankung oder Neuropathie), wurde noch nicht hinreichend untersucht. Analog zum Ovarialkarzinom ist eine Platinresistenz meist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Eine Hochdosischemotherapie verbesserte bislang das Gesamtüberleben nicht (16). Eine Dosisreduktion z.B. aufgrund einer Myelodepression sollte durch den Einsatz von G-CSF vermieden werden. Auch das PEI-Schema (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) wird heute mit gutem Erfolg eingesetzt (Überlebensraten bis 96% im Stadium I und 76% im Stadium III) (13). Der Effekt einer alleinigen EP-Therapie (z.B. zur Vermeidung einer Bleomycin induzierten Lungenfibrose) ist noch nicht abgesichert, neuere Daten bei Kindern und Jugendlichen weisen aber in diese Richtung (17). Der Therapieerfolg wird auch durch eine Tumormarker-Bestimmung kontrolliert.

Image not found or type unknown



Tab. 2. Mögliche Chemotherapie-Schemata bei malignem Keimzelltumor.

Die Langzeitfolgen der Chemotherapie müssen beachtet werden: z.B. die Entwicklung von renaler, pulmonaler (Bleomycin!), kardiovaskulärer und gonadaler Dysfunktion, die Neurotoxizität und die Entstehung sekundärer Malignome. So beträgt die Inzidenz einer durch Chemotherapie induzierten akuten myeloischen Leukämie 1-5%, bei zusätzlicher Bestrahlung 4,2% (18-20). Die Etoposid-Gesamtdosis darf 2000 mg/m² nicht überschreiten, höhere Dosen steigern die Leukämieinzidenz um das bis zu 300-fache. Die bei 50% der fertilitätserhaltend operierten Frauen beobachtete sekundäre Amenorrhoe ist bei 96% reversibel. Die Fertilitätsrate nach Chemotherapie beträgt 75-85% (7, 21-23). Zum Fertilitätserhalt dient auch die Kryokonservierung von (befruchteten) Eizellen oder Ovargewebe vor Beginn der Chemotherapie, z.B. im Rahmen des Projekts "Fertiprotekt". Schwangerschaftskomplikationen nach Chemotherapie wurden bislang nicht gehäuft beobachtet. In einer neueren retrospektiven Analyse von Matei et al. wurde die Lebensqualität von den Patientinnen nach Chemotherapie langfristig als hoch eingeschätzt (21).



Prof. Dr. med. Christoph Anthuber

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Gynäkologisches Krebszentrum Klinikum Starnberg
Oßwaldstr.1
82319 Starnberg

Tel.: 08151/182 310

Fax: 08151/182 327

E-Mail: christoph.anthuber@klinikum-starnberg.de

Abstract

C. Anthuber Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Gynäkologisches Krebszentrum, Klinikum Starnberg, J. Engel Tumorregister der LMU München, D. Mayr Tumorregister der LMU München, P. Petrides Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis am Isartor, München

3-5 % of all malignant ovarian tumors are malignant germ cell tumors. They arise from the primordial follicle cells of the ovary and often occur at an age of 15-30 years. The biological spectrum comprises tumors which can be treated very successfully (for example the dysgerminoma as the most common malignant germ cell tumor (50%)) and very aggressive tumors, which are more or less refractory to common operative and/or systemic treatment

modalities (for example the so called teratocarcinoma). Sometimes the pathologist finds mixed forms of germ cell tumors, which are treated according to their non-dysgerminomatous tissue components. Malignant germ cell tumors tend to metastasize in lung and liver very early. Important factors for a 5-10 year overall survival are a diagnosis at an early stage, R0-resection, adjuvant platin-containing chemotherapy and a close follow up. The preservation of fertility is a very important aspect in the treatment of young patients. As malignant germ cell tumors normally respond very well to chemotherapy radical surgery is therefore not indicated in very advanced cases. FIGO-Classification of CTG and epithelial ovarian carcinoma are identical.

Keywords: *malignant ovarian tumors, metastasize, close follow up*

Literaturhinweise:

- (1) Pfleiderer A. (Preserving fertility in malignant ovarian tumors). *Gynäkologe* 1988; 21:308-314.
- (2) Kurman RJ, Norris HJ. Malignant mixed germ cell tumors of the ovary. A clinical and pathologic analysis of 30 cases. *Obstet Gynecol* 1976; 48:579-589.
- (3) Chalas E, Valea FA, Mann JW. Treatment of malignant germ cell tumors, of the ovary. Literatur Review "up to date": Last version January 27, 2010.
- (4) Bafna UD, Umaderi K, Kumaran C et al. Germ cell tumors of the ovary: is there a role for aggressive cytoreductive surgery for nondysgerminomatous tumors? *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:300-304.
- (5) Williams SD, Blessing JA, Moore DH et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 1989; 111:22-27.
- (6) Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT et al. Ovarian germ cell malignancies: the Yale University experience. *Gynecol Oncol* 1992; 45:26-31.
- (7) Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003; 101:251-257.
- (8) Kumar S, Shah JP, Bryant CS et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2008; 110:125-132.
- (9) Kasenda B, Harter P, Hirsch T et al. Para-aortic lymph node metastasis in malignant dysgerminoma of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(11):1288-1290.
- (10) Curtin JP, Morrow CP, D'Ablaing G, Schlaerth JB. Malignant germ cell tumors of the ovary: 20-year report of LAC-USC Women's Hospital. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4:29-35.
- (11) Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S et al. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years' experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 1995; 86:367-372.
- (12) Williams S, Blessing JA, Liao SY et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12:701-706.
- (13) Goebel U, Calaminus G, Schneider DT, Löning T. Klinik, Symptomatik und Therapiestrategien bei Keimzelltumoren des Ovars. *Gynäkologe* 2004; 37:806-814.
- (14) de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19:1629-1640.
- (15) Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, Homesley HD. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991; 9:1950-1955.
- (16) Cushing B, Giller R, Cullen JW et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide,

bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study - Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2004; 22:2691-2700.

(17) Lopez LF, Macedo CRP, Pontes EM et al. Cisplatin and Etoposid in childhood germ cell tumor: Brazilian Pediatric Oncology Society Protocol GCT-91. *J Clin Oncol* 2009; 27:1297-1303.

(18) Schneider DT, Hilgenfeld E, Schwabe D et al. Acute myelogenous leukemia after treatment for malignant germ cell tumors in children. *J Clin Oncol* 1999; 17:3226-3233.

(19) Petersen-Bjeergard J, Daugaard D, Hansen SW et al. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ cell tumors. *Lancet* 1991; 338:359-363.

(20) Haugnes HS, Aass N, Fossa SD et al. Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2779-2786.

(21) Perrin LC, Low J, Nicklin JL et al. Fertility and ovarian function after conservative surgery for germ cell tumours of the ovary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39:243-245.

(22) Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *Clin Oncol* 2001; 19:1015-1020.

(23) Kanazawa K, Suzuki T, Sakumoto K. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:244-248.

(24) Matei D, Miller AM, Monahan P et al. Chronic physical effects and health care utilization in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a gynaecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27:4142-4149.