

Aus der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Detlef K. Bartsch

des Fachbereichs Medizin der Philipps- Universität Marburg in
Zusammenarbeit

mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
in Zusammenarbeit mit der Klinik für Thoraxchirurgie, Agaplesion Markus
Krankenhaus, Frankfurt am Main, Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Schirren

Titel der Dissertation:

**Das thorakale Growing Teratoma Syndrom von nichtseminomatösen
Keimzelltumoren:
Eine interdisziplinäre Herausforderung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Kyriaki Chalepaki-Ntelli aus Frankfurt am Main

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
24.11.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Joachim Schirren

1. Korreferent: Prof. Dr. Oliver Rick

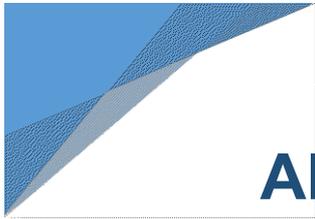
An
meine geliebte Tochter
Natali

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	10
1.1 Der Hoden (Testis).....	11
1.1.1 Anatomie.....	11
1.1.2 Embryologie.....	14
1.2 Die Hodentumore.....	17
1.2.1 Epidemiologie.....	17
1.2.2 Risikofaktoren.....	19
1.2.3 Keimzelltumore und die histologischen Subtypen.....	20
1.2.3.1 Seminome.....	23
1.2.3.2 Nichtseminomatöse Keimzelltumore.....	24
1.2.3.3 Keimzellmischtumore.....	27
1.2.3.4 Extragonadale KZT.....	28
1.2.4 Diagnostik.....	31
1.2.5 Klassifikationssysteme und Prognoseeinteilung.....	33
1.2.6 Metastasierung der Hodenkarzinome.....	37
1.2.7 Prognose, Therapie und Nachsorge.....	39
1.2.7.1 Prognose.....	39
1.2.7.2 Ablatio testis.....	41
1.2.7.3 Die Therapie in den metastasierten Stadien und nach Rezidiven.....	41
1.2.7.4 Die Residualtumorresektion (RTR).....	44
1.3 Growing Teratoma Syndrome.....	45
1.3.1 Definition.....	45
1.3.2 Geschichte.....	47
1.3.3 Lokalisation.....	47
1.3.4 Diagnostik.....	48
1.3.5 Klinik.....	49
1.3.6 Therapie.....	50
1.3.7 Prädiktive Faktoren.....	53
1.4 Thorakale Metastasen der Keimzelltumore und die chirurgische Versorgung.....	54
1.4.1 Entstehung der thorakalen Metastasen.....	54
1.4.2 Diagnostik.....	56
1.4.3 Therapie und Ergebnisse.....	57
1.4.3.1 Indikation zur pulmonalen Metastasektomie.....	57
1.4.3.2 Präoperative Evaluation.....	58

1.4.3.3 Resektionsformen.....	60
1.4.3.4 Therapie der thorakal metastasierten Keimzelltumoren.....	60
2. Methodik	69
2.1 Patientenkollektiv.....	69
2.2 Operative Zugänge.....	70
2.3 Datenerfassung	73
2.4 Durchführung des Follow-up	75
2.5 Statistische Auswertung	76
3. Ergebnisse.....	77
3.1 Patienteneigenschaften	77
3.2 Daten des Primärtumors.....	78
3.2.1 Erstdiagnose und Lokalisation des Primärtumors	78
3.2.2 Histologie des Primärtumors	78
3.2.3 Chemotherapie	79
3.3 Metastasen-bezogene Daten	80
3.3.1 Metastasierungsort von NSKZT	80
3.3.2 Histologische Ergebnisse der Metastasen neben dem TGTS	80
nach Chemotherapie	80
3.4 Growing Teratoma Syndrom-bezogene Daten	81
3.4.1 Lokalisation des TGTS	81
3.4.2 TGTS-Diagnose zum Zeitpunkt der Behandlung des Primärtumors oder des Rezidivs	81
3.4.3 Histologie und Tumormarker	82
3.4.4 Die Größe des TGT	82
3.5 Metastasektomie-bezogene Daten.....	83
3.5.1 Operative Zugänge und erweiterte Eingriffe.....	83
3.5.2 Retroperitoneale Residualtumorresektion	83
3.5.3 Morbidität und Mortalität.....	83
3.6 Rezidivmetastasen-bezogene Daten	84
3.6.1 Lokalrezidiv nach TGT-Resektion	84
3.6.2 Krankheitsfreies Intervall zwischen TGT-Resektion und Rezidiv	84
3.6.3 Behandlung des Rezidivs	84
3.7 Follow-up Daten	84
3.8 Überlebensraten	85
3.8.1 Gesamtüberleben	85
3.8.2 Überleben nach Altersgruppen.....	86
3.8.3 Überleben nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation	87
3.8.4 Überleben nach TumorgroÙe < 55 mm/ ≥ 55 mm	88
3.8.5 Überleben nach GTS multipler Lokalisation	89
3.8.6 Überleben nach Diagnosezeitpunkt des TGTS	90
3.8.7 Überleben nach erweiterter Resektion	91

4. Diskussion	94
4.1 Die Patientenzahl	94
4.2 Histologie des Primärtumors	95
4.3 Morbidität und Mortalität.....	96
4.4 Prognosefaktoren	98
4.4.1 Das Patientenalter als Prognosefaktor.....	100
4.4.2 Die Tumorgöße als Prognosefaktor	100
4.4.3 Erweiterte Resektionen als Prognosefaktor	101
4.4.4 Die Multilokalisation des GTS als Prognosefaktor	104
4.4.5 TGTS-Diagnose während/nach einer Rezidiv-Behandlung als Prognosefaktor	104
4.4.6 Behandlung mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation als Prognosefaktor	105
4.5 Langzeitergebnisse	107
4.6 Operative Zugänge.....	108
4.7 Die Herausforderungen der Therapie des TGTS	109
4.7.1 Die Lokalisation des TGTS.....	111
4.7.2 Die Tumorgöße des TGT	114
4.7.3 Die Notwendigkeit von mehreren Eingriffen	115
4.7.4 TGTS-Rezidiv	118
4.7.5 TGTS nach primären mediastinalen NSKZT	120
5. Zusammenfassung	122
6. Summary	124
7. Literaturverzeichnis	126
8. Anlagen	134
9. Verzeichnis der akademischen Lehrer	138
10. Danksagung	139



Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hodenanatomie	13
Abbildung 2: Entwicklung der Hoden	16
Abbildung 3: Einteilung der Hodenkarzinome nach histologischem Typ	18
Abbildung 4: Der Lymphabfluss des Hodens	39
Abbildung 5: Thorakales Growing Teratom im linken Mediastinum	46
Abbildung 6: Thorakales Growing Teratoma	50
Abbildung 7: Growing Teratom-Präparat nach R0-Resektion	68
Abbildung 8: Posterolaterale Thorakotomie	71
Abbildung 9: Mediane Sternotomie	72
Abbildung 10: Einteilung der Patienten mit TGTS in 2 Altersgruppen (< 30 Jahre, ≥ 30 Jahre)	77
Abbildung 11: Kreisdiagramm der Histologie des Primärtumors der Testikulären Keimzelltumore	79
Abbildung 12: Balkendiagramm mit TGTS während/ nach der Behandlung eines Rezidivs	82
Abbildung 13: Gesamtüberleben	86
Abbildung 14: Überleben nach Altersgruppen (< 30 Jahre, ≥ 30 Jahre)	87
Abbildung 15: Überleben nach Notwendigkeit einer Hochdosis- Chemotherapie/Stammzelltransplantation	88
Abbildung 16: Überleben nach Größe des TGT	89
Abbildung 17: Überleben nach Zahl der Lokalisation des TGT	90
Abbildung 18: Überleben bei TGTS während/nach einer Rezidivbehandlung	91



Abbildung 19: Überleben in Abhängigkeit der Notwendigkeit einer erweiterten Resektion	92
Abbildung 20: Model der GTS-Entwicklung	111
Abbildung 21: Retrokrurales Growing Teratom	113
Abbildung 22: Ausgedehntes thorakales Growing Teratom	115
Abbildung 23: Mediastinales Growing Teratom	117
Abbildung 24: Growing Teratom-Präparat en-block mit Lungenanteil	118



Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO Klassifikation 2016	22
Tabelle 2: TNM-Klassifikation 2017	33
Tabelle 3: Die S-Klassifikation	34
Tabelle 4: Prognostische Gruppeneinteilung	35
Tabelle 5: IGCCCG-Klassifikation von 1997	36
Tabelle 6: Lugano-Klassifikation der Hodenkarzinome	37
Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse	93



Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AFP	Alfa Fetoprotein
bzw.	beziehungsweise
CA 125	Cancer-Antigen 125
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
ca.	Circa
cm	Centimeter
cm ³	Cubic Centimeter
CT	Computertomographie
DNA	Deoxyriboucleic acid
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EKG	Elektrokardiographie
EP	Etoposid, Cisplatin
EZM	Extrazelluläre Matrix
FDG	2-(fluorine-18) -fluoro-2-deoxy-D-glucose
ggf.	gegebenenfalls
GT	Growing Teratoma
GTS	Growing Teratoma Syndrome
ICR	Interkostaler Raum
IE/L	Internationale Einheit pro Liter
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
KZT	Keimzelltumor(e)
LDH	Lactatdehydrogenase
M.	Muskel
MCT	Medium Chain Triglycerides
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MST	Maligne Somatische Transformation

N.	Nerv
NSGCT	Nonseminomatous Germ Cell Tumor
ng/mL	Nanogramm pro Milliliter
Nn.	Nerven
NSKZT	Nichtseminomatöser Keimzelltumor
OP	Operation
P	petite
p-Wert	probabilitas (lateinisch Wahrscheinlichkeit)-Wert
PEB	Cisplatin, Etoposid, Bleomycin
PEI	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PubMed	Public Medicine
Q	queue
R0-Resektion	Die komplette Resektion des Tumors
RLA	Retroperitoneale Lymphadenektomie
RTR	Residualtumorresektion
TGTS	Thorakales Growing Teratoma Syndrome
TGT	Thorakales Growing Teratoma
TIP	Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin
TM&M	Thoracic Morbidity und Mortality
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
V.	Vena
VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
Vv.	Venen
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
β-HCG	Beta-humanes Choriongonadotropin

1. Einleitung

Das Growing Teratoma Syndrome (GTS) ist mit einer Inzidenzrate von 1,9-7,6% ein seltenes Phänomen (André et al., 2000). Das GTS kommt während oder nach einer leitliniengerechten Chemotherapie eines nichtseminomatösen Keimzelltumors (NSKZT) der Gonaden oder eines extragonadalen NSKZT vor. Unter Therapie kommt es zu einem Abfall, bzw. Normalisierung der Tumormarker und einem Größenprogress des Tumors. Histologisch handelt es sich um reifes Teratom. Das Wachstum kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Eine rasche Diagnose und Therapie führen zu besseren Überlebensdaten (André et al., 2000, Paffenholz et al., 2018). Goldstandard der Therapie ist die R0-Resektion. Die modernen chirurgischen Verfahren sind retroperitoneal mit niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsraten beschrieben (Stella et al., 2012).

Das Thorakale Growing Teratoma Syndrome (TGTS) ist im Thorax lokalisiert. Die Resektionen des Growing Teratoms sind herausfordernd und anspruchsvoll, sodass ein erfahrenes Team und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Onkologen, Urologen und Thoraxchirurgen vorausgesetzt sein sollten. Aufgrund der häufig ausgedehnten und invasiven Tumore ist manchmal eine Zusammenarbeit mit anderen chirurgischen Fachgebieten notwendig, wie zum Beispiel Gefäßchirurgie, Herzchirurgie oder Neurochirurgie.

In der Literatur gibt es bisher wenige Studien und Fallserien über Patienten mit retroperitonealem Growing Teratoma (GT) Patienten (Paffenholz et al., 2018, Stella et al., 2012 und Tongaonkar et al., 1994). Bezüglich des TGTS gibt es lediglich eine Fallserie mit fünf Patienten (Kesler et al., 2012), sowie mehrere Case Reports. Manche TGTS wurden bei multilokulären GTS beschrieben (Maroto et al., 1997, André et al., 2000). Ziel dieser Studie war deshalb die Analyse der Kurzzeit- und Langzeitergebnisse nach operativer Resektion von thorakalem Growing Teratoma (TGT).

1.1 Der Hoden (Testis)

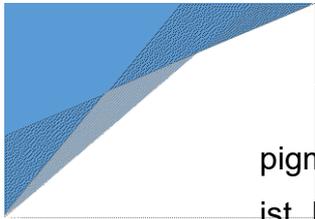
Der Hoden ist das Reproduktionsorgan des Mannes und ist eine wichtige Hormondrüse. In den Tubuli seminiferi contorti finden die Spermatogenese und Spermiohistogenese ab der Pubertät statt. In den Leydig-Zwischenzellen des Hodens wird Testosteron produziert (Bommas-Ebert et al., 2011 b).

1.1.1 Anatomie

Die Morphologie der Hoden ist oval, sie liegen in dem Hodensack (Skrotum) jeweils aufgehängt am Samenstrang (dem Funiculus spermaticus). Im Hodensack ist durch die unterschiedliche Höhenlänge der Hoden (der linke Hoden hängt tiefer) ausreichend Platz für beide Hoden. Der Hoden beim Erwachsenen ist ca. 4-5 cm lang und sein Durchmesser ist ca. 2-3 cm. Das Skrotum ist einfach genannt die Hülle der Hoden und besteht aus mehreren Schichten, die während des Deszensus testis aus der Bauchwand entstanden sind (Bommas-Ebert et al., 2011 b).

Um den Hoden herum ist die derbe, bindegewebige Kapsel Tunica albuginea testis. Sie ist mit der darauffliegenden Tunica vaginalis testis verschmolzen. Die Tunica vaginalis testis bildet sich aus dem Processus vaginalis im Rahmen des Deszensus in der Embryogenese. Sie besteht aus zwei Blättern, dem Epiorchium, was direkt auf der Tunica albuginea liegt und dem Periorchium, was mit der Fascia spermatica interna verbunden ist. Zwischen den beiden Blättern ist ein mit Flüssigkeit gefüllter Gleitspalt für den Hoden (Cavitas scrotalis). Die Fascia spermatica interna ist die Fortsetzung der Fascia transversalis. Sie umhüllt von innen den M. cremaster. Von außen wird diese Rolle von der Fascia spermatica externa übernommen (Bommas-Ebert et al., 2011 b).

Das Unterhautgewebe des Hodensacks, die Tunica dartos, besteht aus glatten Muskelzellen und Bindegewebe. Ganz äußerlich befindet sich die Skrotalhaut, die im Vergleich zur Außenhaut viel dunkler



pigmentiert, dünner und mit vielen Talgdrüsen und Haaren durchsetzt ist. Das Septum scroti unterteilt den Hoden in zwei Teilen (Bommas-Ebert et al., 2011 b).

Es gibt zwei rudimentäre Strukturen am Hoden. Die Appendix testis, ein Überbleibsel des Müller-Ganges am oberen Pol, sowie das Gubernaculum testis, das Leitband des Hodens für den Hodendeszensus am unteren Pol (ehemals unteres Keimdrüsenband beim Embryo) (Bommas-Ebert et al., 2011 b). Das Hodenparenchym wird von bindegewebigen Septen (Septula testis) der Tunica albuginea in ca. 200-250 unvollständigen Läppchen (Lobuli testis) geteilt. Hier liegen die geschlängelten Hodenkanälchen (Tubuli seminiferi contorti). Diese Kanälchen nehmen schließlich eine gestreckte Form und heißen dann Tubuli seminiferi recti. Anschließend münden sie in das gemeinsame samenableitende Netz des Hodens (Rete testis) und ziehen über die 10-20 Ductuli efferentes testis zum Nebenhoden ein (Bommas-Ebert et al., 2011 b).

In dem von Hodenkanälchen umgebenden Bindegewebe befinden sich die Leydig-Zwischenzellen, welche die Androgene produzieren. In der Wand der Hodenkanälchen befindet sich das Keimepithel. Dieses besteht aus den Spermatogonien, ihren nachfolgenden Entwicklungsstufen und den stützenden Sertoli-Zellen. Die unreifsten Zellen befinden sich basalmembrannahe und wandern während der Spermatogenese lumenwärts. Am Ende, verlässt die ausdifferenzierte Spermatide das Keimepithel, tritt in die Samenwege ein und mit der Spermiohistogenese bildet sich das Spermium (Bommas-Ebert et al., 2011 b).

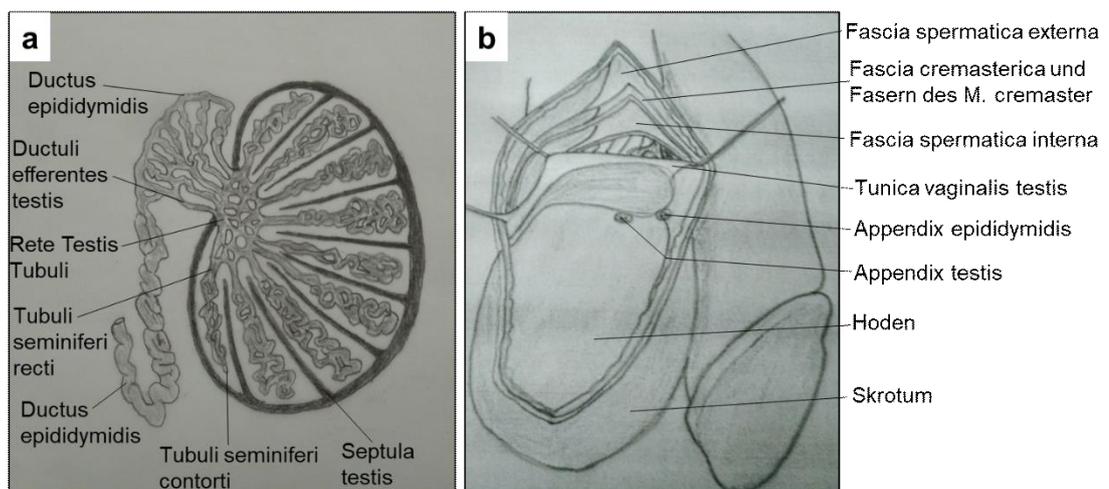
Die Blut-Hoden-Schranke entsteht durch die dichten Kontakte der Sertoli-Zellen und schützt die noch undifferenzierten und damit sehr empfindlichen Spermatogonien vor den im Blut zirkulierenden Schadstoffen (Bommas-Ebert et al., 2011 b).

Die arterielle Versorgung des Hodens erfolgt über die direkt aus der Aorta stammende A. testicularis und das venöse Blut des Hodens fließt über den Plexus pampiniformis der V. testicularis ab.

Die Lymphe fließt über die Lymphgefäße am Samenstrang in die Nodi lymphoidei lumbales und Nodi lymphoidei praeaortales bzw. paraaortales ab.

Die sympathische Innervation erfolgt über den Plexus testicularis. Die sensible Innervation der Hodensackhaut erfolgt durch die Nn. scrotales posteriores (N. pudendus) und die Nn. scrotales anteriores (N. ilioinguinalis) (Bommas-Ebert et al., 2011 b).

Abbildung 1: Hodenanatomie



a: Die Hodenkanälchen, b: Die Hodenhüllen
(Quelle: In Anlehnung an Bommas-Ebert et al., 2011)

1.1.2 Embryologie

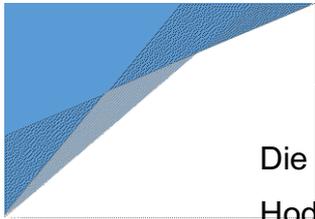
Die Entwicklung der testikulären Keimzelltumoren (KZT) ist stark mit der Gonadenentwicklung und der Geschlechtsdifferenzierung verbunden. Die genomischen und epigenetischen Merkmale ihrer Vorläuferzellen bleiben erhalten und diese einzigartigen Merkmale sind auch mit ihrer Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapie verbunden (Fukawa und Kanayama, 2018). Aus diesem Grund erfolgt eine kurze Übersicht der Gonadenentwicklung.

Die Gonadenentwicklung entsteht aus den Genitalleisten. Die Urkeimzellen entstammen aus der Dottersackwand, marschieren amöboid in das dorsale Mesenterium des Enddarms und gelangen von dort schließlich in die Gonadenanlage. Dieses Procedere ist bis zur 6. Entwicklungswoche abgeschlossen. Es bilden sich die primären Keimstränge, die zu diesem Zeitpunkt eine Differenzierung zwischen weiblichen und männlichen Gonaden noch nicht erlauben (indifferente Gonadenanlage) (Bommas-Ebert et al., 2011 a).

Das Vorhandensein eines Y-Chromosoms ist entscheidend für die Gonadenausdifferenzierung. Eine Region des Y-Chromosoms (SRY-Region) kodiert den Transkriptionsfaktor TDF (testis determining factor), der zur Geschlechtsdetermination beiträgt. Das bedeutet, wenn kein Y-Chromosom, also auch kein TDF vorhanden ist, entstehen weibliche Genitalorgane (Bommas-Ebert et al., 2011 a).

Die ersten charakteristischen Merkmale des männlichen Geschlechts bilden sich bereits zu Beginn der 7. Entwicklungswoche mit der Ausbildung der Hoden- oder auch Markstränge und die Anlagerung eines Netzes von dünnen Kanälchen, welches später das Rete testis ist. Im Verlauf werden die Hodenstränge von einer bindegewebigen Schicht umschlossen, welche sich später zur Tunica albuginea ausdifferenziert (Bommas-Ebert et al., 2011 a).

Im 4. Entwicklungsmonat liegen nun auch die Sertolli-Zellen vor, die vom Oberflächenepithel der Gonadenanlage abstammen (Bommas-Ebert et al., 2011 a).

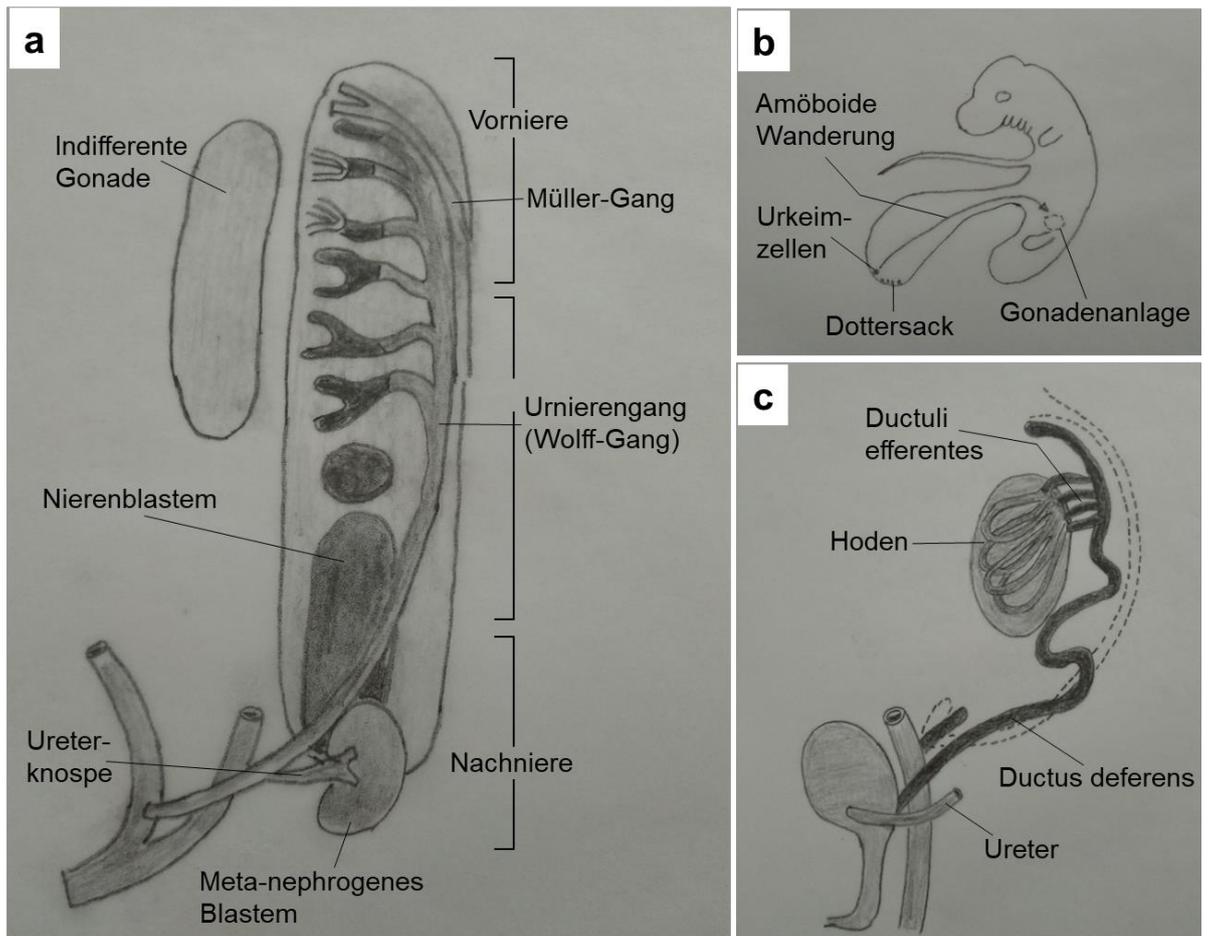


Die Leydig-Zwischenzellen liegen im Mesenchym zwischen den Hodensträngen und übernehmen ab der 8. Entwicklungswoche die Testosteronproduktion für die geschlechtsspezifische Ausbildung der Genitalgänge und der äußeren Genitalorgane (Bommas-Ebert et al., 2011 a).

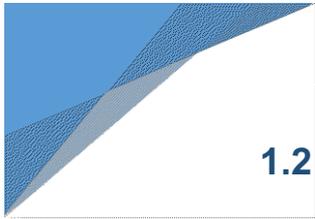
Ein Embryo besitzt jeweils zwei Genitalgänge auf jeder Seite, den Wolff-Gang und den Müller-Gang, die zum Beginn noch indifferent sind. Ihre geschlechtstypische Ausbildung erfolgt unter dem Einfluss von Testosteron. Aus dem Wolff-Gang bilden sich der Ductus epididymidis und der Ductus deferens. Der Müller-Gang bildet sich zurück und hinterlässt nur zwei kleine Teile, kranial die Appendix testis und kaudal den Utriculus prostaticus (Bommas-Ebert et al., 2011 a).

Der Hoden entwickelt sich vorerst relativ weit kranial an der hinteren Rumpfwand und mit Hilfe des Gubernaculum testis steigt er bis zur Leistenregion ab. Von dort aus erfolgt dann der weitere, eigentliche Hodendeszensus. Ab dem 7. und bis zum 9. Entwicklungsmonat verlegen sich die Hoden aus der Bauchhöhle. In Begleitung des Samenstrangs treten sie durch den Leistenkanal durch die Faszien und die Bauchmuskulatur und schieben vor sich eine Aussackung des Peritoneums, den Processus vaginalis peritonei, welcher sich in die Skrotalwülste einsenkt und den Hodensack bildet (Bommas-Ebert et al., 2011 a).

Abbildung 2: Entwicklung der Hoden



a: Müller- und Wolff-Gang, b: Die Wanderung der Keimzellen,
 c: Die Umwandlung zu Genitalgängen
 (Quelle: In Anlehnung an Bommas-Ebert et al., 2011)

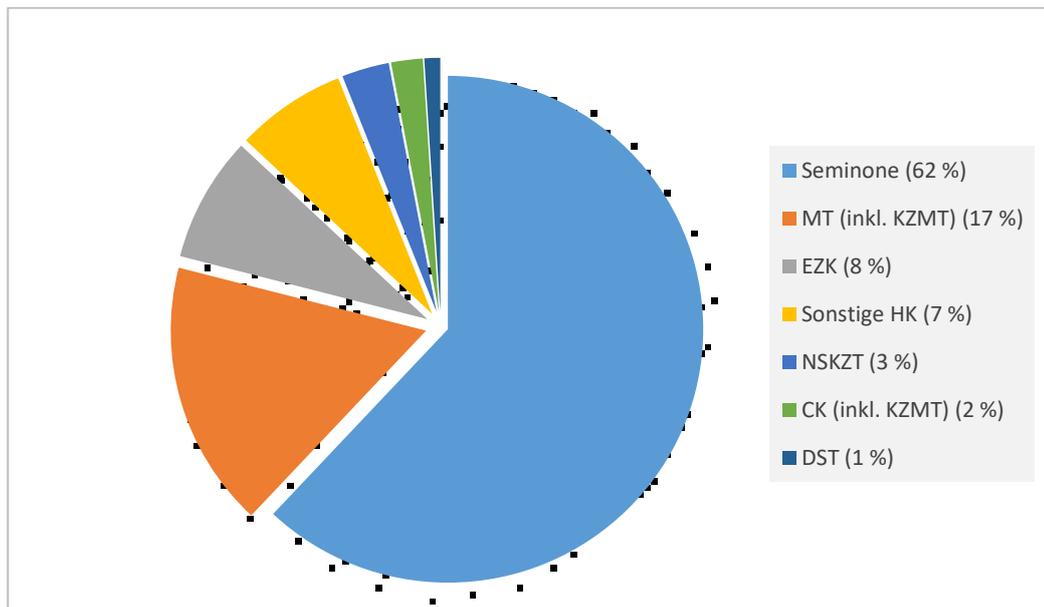


1.2 Die Hodentumore

1.2.1 Epidemiologie

Der Hodenkrebs ist eine eher seltene Tumorerkrankung mit etwa 1,7% Anteil aller Tumorerkrankungen (Ferlay et al., 2019). Allerdings ist der Hodenkrebs die häufigste Tumorerkrankung bei jungen Männern zwischen 25 und 45 Jahren (Robert Koch-Institut, 2019). Das Durchschnittsalter liegt bei 37 Jahren. Nach Robert-Koch-Institut erkrankten im Jahr 2016 4120 Männer und die Prognose liegt für 2020 bei 4200. Die Inzidenzrate lag in Deutschland im Jahr 2016 bei 10,1% und ist für 2020 bei 10,5% vorgesehen. Es ist eine Zunahme an neuen Fällen in Deutschland bzw. Europa festzustellen ohne eine Ursache zu erkennen. Es wird vermutet, dass genetische Faktoren und die Ernährung eine Rolle spielen (Robert Koch-Institut, 2019).

Die häufigsten Hodentumore sind die Keimzelltumore mit 95% (Hirsch, 2019) und davon sind ca. zwei Drittel der Fälle Seminome (Robert Koch-Institut, 2019). Die NSKZT kommen also in einem Drittel der Fälle vor. Histopathologisch sind maligne Teratome, Embryonalzellkarzinome und Mischformen am häufigsten zu erwarten (Robert Koch-Institut, 2019). Die Keimstrang-Stroma Tumore sind mit ca. 5% die zweithäufigste Kategorie der Hodentumore (Hirsch, 2019).

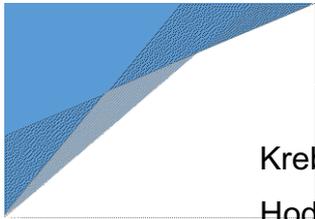
Abbildung 3: Einteilung der Hodenkarzinome nach histologischem Typ

MT: Maligne Teratome, KZMT: Keimzelmischtumore, EZK: Embryonalzellkarzinome, NSKZT: Nichtseminomatöse Keimzelltumore, CK: Chorionkarzinome, DT: Dottersacktumore

(Quelle: In Anlehnung an dem Zentrum für Krebsregisterdaten, Deutschland 2015-2016, Robert Koch-Institut)

Die Keimzelltumore gehören seit der Einführung der Cisplatin-basierten Chemotherapie in den 70er Jahren zu den Tumorerkrankungen mit den höchsten Heilungschancen. Die Prognose hängt vom Tumorstadium, der Histologie, dem Alter und der Qualität der Behandlung ab (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019). Die meisten Männer werden wieder gesund (96%) und können in ihre berufliche oder schulische Tätigkeit wieder eingegliedert werden (Schrader, 2017).

Die Mortalität geht in Deutschland seit 1970 kontinuierlich zurück (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019). Der Hodenkrebs ist eine sehr seltene Todesursache (Schrader, 2017). Laut Deutschem



Krebsregister, werden etwa 0,3% aller Todesfälle bei Männern durch Hodenkrebs verursacht (Robert Koch-Institut, 2019).

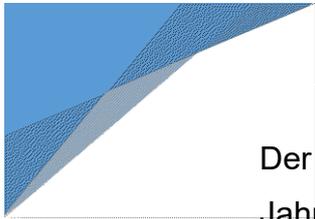
1.2.2 Risikofaktoren

Anerkannte Risikofaktoren sind Vorerkrankung mit einseitigem KZT oder einer Vorstufe, Maleszensus testis, positive Familienanamnese und Infertilität (Robert Koch-Institut, 2019, S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019). Die Anamnese eines Maleszensus testis erhöht das Risiko um das Fünffache. Das Risiko in den folgenden 15 Jahren an dem kontralateralen Hoden zu erkranken liegt bei 2% (Cheng et al., 2018).

Das Erkrankungsrisiko bei einer positiven Familienanamnese eines Keimzelltumors ist höher im Vergleich zu den anderen Karzinomen. Das Risiko des Bruders eines Hodenkrebspatienten zu erkranken ist 5- bis 9-fach höher und eines Sohnes 2- bis 4-fach höher als bei anderen Männern (Fukawa und Kanayama, 2018). Männer mit genetisch bedingten Geschlechtsentwicklungsstörungen, wie zum Beispiel einem Klinefelter-Syndrom, haben ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (Robert Koch-Institut, 2019).

Es werden noch weitere Risikofaktoren diskutiert, wie niedriges oder hohes Geburtsgewicht, Hochwuchs (Robert Koch-Institut, 2019), Hypospadien und niedrige Spermienzahl (Cheng et al., 2018).

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts sind die Inzidenzraten in vielen Ländern gestiegen und das wird sich voraussichtlich in den kommenden Jahrzehnten fortsetzen (Gurney et al., 2019). Am höchsten ist die Inzidenz in den nordeuropäischen Ländern (Norwegen, Dänemark) während die niedrigsten Zahlen in osteuropäischen, asiatischen, afrikanischen und südamerikanischen Ländern auftreten. Selbst zwischen Regionen mit hoher Inzidenz (einschließlich Nordeuropa) gibt es Beispiele mit starken Unterschieden. Diese Phänomene sind bisher nicht ausreichend erklärt (Gurney et al., 2019).



Der Anstieg der Inzidenz der testikulären KZT innerhalb von wenigen Jahrzehnten zeigt den Einfluss von exogenen Risikofaktoren. Ein Beispiel ist Norwegen, mit der doppelten Häufigkeit an dieser Erkrankung im Vergleich zu Schweden trotz der geographischen Nähe dieser zwei Länder. Die genetische Analyse hierbei ergab keinen Unterschied (Fukawa und Kanayama, 2018).

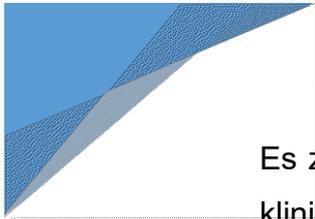
Gurney et al. (2019) analysierten die Inzidenzraten des Hodenkrebses für den Zeitraum von 1978 bis 2012 in 41 Ländern. Insgesamt sind die Raten gestiegen. Interessant erschien, dass die Inzidenzraten in den Ländern mit hoher Inzidenz abfallend und in den Ländern mit niedriger Inzidenz steigend sind. Sie erhofften sich durch diese Datenanalyse, die Ätiologie des Krebses mehr zu verstehen um die Überlebenschancen und Lebensqualität der Betroffenen maximal zu verbessern.

Ein allgemeines Screening für die Früherkennung eines KZT soll laut Leitlinien nicht durchgeführt werden, jedoch wird von allen jungen Männern die Selbstuntersuchung der Hoden empfohlen, welche zu einer frühzeitigen Diagnosestellung führen kann (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

1.2.3 Keimzelltumore und die histologischen Subtypen

Die Einteilung erfolgt in Seminomen (ohne nichtseminomatöse Anteile) und in nichtseminomatösen Keimzelltumoren. Sie haben ein unterschiedliches biologisches und klinisches Verhalten (Hirsch, 2019).

Die nichtseminomatösen KZT können aus nur einer Komponente, also aus nur einem Subtyp von malignen Keimzellen bestehen oder, wie es üblicher ist, aus mehreren histologischen Subtypen. Die Differenzierung zwischen den Subtypen erfolgt morphologisch und in schwierigen Fällen auch immunhistologisch (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).



Es zeigt sich ein großes Spektrum von histologischen Subtypen und klinischen Verhalten der Hodentumore, insbesondere der Keimzelltumore. Parameter wie das Patientenalter, die Lokalisation des Primärtumors und der Typ des Tumors bestimmen das klinische Verhalten des Hodentumors. Das heißt, histologisch identische Tumore können sich sehr unterschiedlich verhalten. Zur Therapieentscheidung sind eine genaue histologische Bestimmung und das Staging unentbehrlich (Hirsch, 2019). Die Untersuchung des gesamten Hodens erlaubt die Festlegung des Stadiums und das Ausmaß der Krebserkrankung. Beide Parameter sind wichtig für die Therapieentscheidung und die Prognose. So wird die Invasion in Blut- oder Lymphgefäßen sowie der Einbruch in die Tunica albuginea oder den Samenstrang beurteilt (Hirsch, 2019).

Die uneinheitliche und komplexe Klassifikation der Hodentumoren sorgt öfters für Verwirrung. Da es oft morphologisches overlapping zwischen den Subtypen der Keimzelltumore geben kann, ist die Einteilung schwierig (Hirsch, 2019). Allerdings sind diese Unterschiede öfters nicht therapieentscheidend (Hirsch, 2019). Die aktuellste Klassifikation ist die der WHO 2016 (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

Tabelle 1: WHO Klassifikation 2016**KZT, die aus einer Keimzellneoplasie in situ hervorgehen**Nichtinvasive KZT

- Keimzellneoplasie in situ
- Spezifische Formen von intratubulären Keimzellneoplasien

Tumoren von einem histologischen Typ (reine Formen)

- Seminom
- Seminom mit synzytiotrophoblastären Riesenzellen

Nichtseminomatöse KZT

- Embryonales Karzinom
- Dottersacktumor vom postpubertären Typ
- Trophoblastische Tumoren
 - Chorionkarzinom
 - Nichtchorionkarzinomatöse trophoblastische Tumoren
 - Trophoblastischer Plazentatumor
 - Epithelioider trophoblastischer Tumor
 - Zystischer trophoblastischer Tumor
- Teratom vom postpubertären Typ
- Teratom mit Entwicklung somatischer Neoplasien

Nichtseminomatöse KZT von mehr als einem histologischen Typ

- Keimzelmischtumoren

KZT vom unbekanntem Typ

- Zurückgebildete Keimzelltumoren

KZT, die nicht aus einer Keimzellneoplasie in situ hervorgehen

- Spermatozytischer Tumor
- Teratom vom präpubertären Typ
 - Dermoidzyste
 - Epidermoidzyste
 - Hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor (monodermales Teratom)
- Mischtumor: Teratom mit Dottersacktumor vom präpubertären Typ
- Dottersacktumor vom präpubertären Typ

Keimstrang-/Stroma-TumorenReine Tumore

- Leydigzelltumor
 - Maligner Leydigzelltumor
- Sertolizelltumor
 - Maligner Sertolizelltumor
 - Großzelliger kalzifizierender Sertolizelltumor
 - Intratubuläre großzellige hyalinisierende Sertolizell-Neoplasie
- Granulosazelltumor
 - Adulter Granulosazelltumor
 - Juveniler Granulosazelltumor
- Tumoren der Fibrom-Thekom-Gruppe

Gemischte und unklassifizierte Stromatumoren

- Gemischte Stromatumoren
- Unklassifizierte Stromatumoren

Tumoren, die Keimzellen und Keimstranganteile enthalten

- Gonadoblastome

Deutsche Übersetzung der WHO Klassifikation 2016 nach
Mikuz 2017 und Lorch et al., 2016
(Quelle: In Anlehnung an S3-Leitlinie Keimzelltumoren des
Hodens, 2019)

1.2.3.1 Seminome

Seminome sind die häufigsten KZT mit ca. 60% und nach den Krebsregisterdaten in Deutschland die häufigsten Hodentumore überhaupt (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019, Robert Koch-Institut, 2019). In 20% der Keimzelmischtumore sind seminomatöse Komponenten enthalten (Hirsch, 2019). Die Diagnose wird im Median von 41 Jahren gestellt, etwa 10 Jahre später als die nichtseminomatösen KZT (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019). In der Vorpubertät sind Seminome oder seminomatöse Anteile in Tumoren selten. 80% der Patienten werden mit Seminomen im lokalisierten Stadium diagnostiziert, also im Stadium I. Es folgen 15% der Patienten, die sich im Stadium II, und weniger als 5%, die sich im Stadium III bei der Erstdiagnose befinden (Oh, 2018).

Seminome wachsen relativ langsam und metastasieren selten hämatogen in andere Lokalisationen. Vergleichsweise, sind Patienten mit nichtseminomatösen Keimzelltumoren öfters im Stadium III von hämatogenen Metastasen betroffen (Oh, 2018).

Die spezifischen Serumentumormarker sind meistens im Normbereich. Bei Tumoren die synzytiotrophoblastische Riesenzellen beinhalten, kann das β -HCG leicht erhöht sein (< 100 IE/L) (Hirsch, 2019). Wenn doch erhöhte AFP- oder β -HCG-Werte festzustellen sind, dann handelt es sich um Mischtumore (Oh, 2018).

Die neoplastischen Zellen des Seminoms neigen dazu, weniger kohäsiv im Vergleich zu Embryonalzellkarzinomen, Dottersacktumoren oder Chorionkarzinomen zu sein (Hirsch, 2019). Differentialdiagnostisch sind Lymphome und andere KZT wie Embryonalzellkarzinome in Betracht zu ziehen.

Für Seminome liegt die stadienunabhängige 5-Jahres-Überlebenschance in Deutschland bei 97,9% (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

1.2.3.2 Nichtseminomatöse Keimzelltumore

Testikuläre nichtseminomatöse Keimzelltumore sind eine heterogene Gruppe von Tumoren. Die Patienten haben seit Einführung der Cisplatin-basierten Chemotherapie eine sehr gute stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensrate mit 94,9% (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

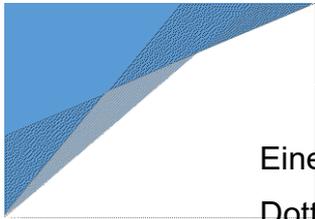
Embryonalzellkarzinome

Reine Embryonalzellkarzinome (oder embryonale Karzinome) sind unter den Hodentumoren selten (ca. 8%) (Robert Koch-Institut, 2019) und zeigen eine schlechte Prognose aufgrund der schnellen hämatogenen und lymphogenen Metastasierung (Syu et al., 2019). Sie kommen jedoch häufiger als Anteil von Mischtumoren vor (ca. 85%). Die Diagnose wird bei Männern im Durchschnittsalter von 30 Jahren gestellt und ist selten in präpubertären Jungen (Hirsch, 2019).

In der Regel sind die Tumormarker negativ. Bei etwas erhöhtem AFP-Wert ergibt sich der Verdacht auf Dottersacktumorangeile im Tumor und bei einer mäßigen Erhöhung von β -HCG könnten synzytiotrophoblastische Riesenzellen vorhanden sein. Die Zellen weisen normalerweise eine ausgeprägte zytologische Atypie auf. Dies ist häufig hilfreich um von Dottersacktumoren unterschieden zu werden. Differentialdiagnostisch kommt in erster Linie ein Dottersacktumor und daraufhin ein Seminom in Betracht (Hirsch, 2019).

Dottersacktumore

Reine Dottersacktumore sind die häufigsten malignen Keimzelltumore der Hoden bei Kindern (70%) (vor der Pubertät) (Ulbright, 2005, Hirsch, 2019). Als reine Form sind sie bei Erwachsenen selten, bestehen aber als Anteil bei 40% der Mischtumoren.



Eine Erhöhung von AFP über 100 ng/mL kommt bei fast allen Dottersacktumoren vor, β -HCG wird nicht produziert. Der AFP-Wert korreliert mit dem Ausmaß der Tumorerkrankung. Ein Wert über 1000 ng/mL ist oft ein Zeichen eines ausgedehnten Tumors. Mikroskopisch zeigen Dottersacktumore die größte Variabilität. Sie sind sehr ähnlich mit den Embryonalkarzinomen und gelegentlich kann eine Differenzierung zwischen den Teratomen schwierig sein (Hirsch, 2019).

Chorionkarzinom

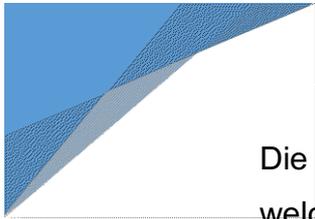
Das Chorionkarzinom ist die aggressivste Form der KZT aber auch die seltenste. Die hämatogene Metastasierung wird früh beobachtet (Syu et al., 2019) und viele Patienten haben bereits Metastasen bei der Erstdiagnose. Es wird in reiner Form oder als Anteil in Keimzelmischtumoren insgesamt in 2% der Hodentumore festgestellt (Robert Koch-Institut, 2019). Die reine Form des Chorionkarzinoms ist seltener. Die Patienten sind bei der Erstdiagnose etwas jünger als bei den anderen NSKZT. In präpubertären Jungen tritt es kaum auf. Typisch ist ein sehr hoher β -HCG-Wert (> 1000 IE/L) (Hirsch, 2019). AFP wird von diesen Tumoren nicht produziert.

Weitere Tumore in dieser Gruppe sind die nichtchorionkarzinomatösen trophoblastischen Tumore, der trophoblastische Plazentatumor, der epitheloide trophoblastische Tumor und der zystische trophoblastische Tumor (WHO-Klassifikation, 2016).

Teratome

Hiermit ist eine vielfältige Gruppe von Tumoren gemeint.

Hodenteratome werden in zwei Altersgipfeln gesehen, präpubertär und im erwachsenen Alter. Es zeigt sich ein Unterschied in der Prognose zwischen den zwei Altersgruppen.



Die Histopathologie der Hodenteratome hat eine klinische Bedeutung, welche vom Alter des Patienten und von der Lokalisation des Primärtumors abhängig ist (Hirsch, 2019).

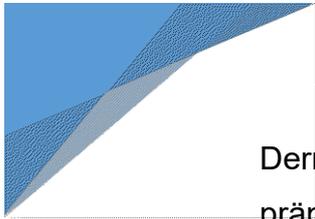
Bei Kindern treten diese Tumore vor dem 4. Lebensjahr auf, zeigen sich als reine Teratome und haben ein gutartiges Verhalten (Hirsch, 2019). Wenn andere bösartigen Tumoranteile, wie Adenokarzinom oder Rhabdomyosarkom, beinhaltet sind, verschlechtert sich die Prognose (Hirsch, 2019).

Bei erwachsenen Männern gilt ein Teratom immer als eine bösartige Erkrankung, auch die reifen Teratome, sodass hier diese Differenzierung irrelevant ist (Hirsch, 2019). Die meisten Hodenteratome bei erwachsenen Männern treten als Anteil von Keimzelmischtumoren auf (Ulbright, 2005). Das biologische Potenzial des Teratoms ist nicht vorhersehbar. Es kann die Umgebungsstrukturen infiltrieren, es kann rezidivieren und es kann maligne transformieren (Stephenson et al., 2005). Teratome sprechen nicht auf eine Chemotherapie an und nicht resezierte Tumormassen können sich potentiell als eine erhebliche Bedrohung für die Patienten darstellen (Stephenson et al., 2005).

Es gibt Unterschiede zwischen Ovarialteratomen und Hodenteratomen. Reine Ovarialteratome sind etwa 95% der ovarialen KZT, reine Hodenteratome lediglich nur 4% der testikulären KZT (Ulbright, 2005). Bei Frauen sind nur die unreifen Teratome bösartig. Serologisch ist keine Erhöhung von AFP oder β -HCG zu erwarten. Im Falle einer Erhöhung handelt es sich um Mischtumore (Hirsch, 2019).

Teratome werden in 3 Typen unterteilt:

- Reife Teratome: Sie bestehen aus unterschiedlichen differenzierten Zellen oder Geweben, wie zum Beispiel Atemwegsgewebe, Darm, Pankreas, Knorpel oder auch Hautadnexen. Zwei weitere Formen in dieser Kategorie, die aus epitheliale Gewebe und zwar Plattenepithel bestehen, sind die reifen zystischen Teratome (oder



Dermoidzysten) und die Epidermoidzysten. Sie gehören zu den präpubertären Teratomen nach der WHO-Klassifikation, sind selten und metastasieren nicht. Die Dermoidzysten beinhalten zusätzlich Hautadnexen und sind öfters bei Frauen aufzufinden (Hirsch, 2019).

- Unreife Teratome: Die Teratome dieser Kategorie beinhalten undifferenzierte Elemente, also Gewebe der Embryonalentwicklung, und neuroepitheliale Bestandteile. Es sind große, eingekapselte Massen. Die Resektion und die Chemotherapie können als therapeutische Möglichkeiten in Einsatz kommen (Sun et al., 2019).

- Teratome mit maligner Transformation somatischer Zellen (MST): Dies ist eine kleine Gruppe, die aus malignem somatischem Gewebe, wie Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, Sarkom, primitiven neuroektodermalen Tumoren und hämatolymphoiden Malignitäten besteht (Cheng et al., 2018, Hirsch, 2019). Die Gesamtinzidenz der MST liegt bei ca. 6-8% (Motzer et al., 1998). Außerdem, können diese Teratome als Anteil des primären Keimzelmischtumors auftreten, jedoch ist dieses Phänomen selten (Giannatempo et al., 2016). Teratome mit MST metastasieren oft und haben eine schlechte Prognose (Giannatempo et al., 2016). Isochromosom 12q und chromosomale Abnormalitäten in den Chromosomen 2 und 11q24 sind mit MST assoziiert (Motzer et al., 1998).

Die Behandlung richtet sich nach der Histologie des transformierten Gewebes (Hirsch, 2019). Das Behandlungsvorgehen hier ist nicht einheitlich und die Patienten sind in einem Tumorboard eines erfahrenen Zentrums vorzustellen (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

1.2.3.3 Keimzelmischtumore

Zwei oder mehrere KZT sind in unterschiedlichen Kombinationen in einem Keimzelmischtumor aufzufinden. Sie betragen ca. 30% aller KZT der Hoden, ca. 22-86% haben Teratomanteile und ca. 85% Embryonalzellkarzinomanteile (Ulbright, 2005, Hiester et al., 2019,



Hirsch, 2019). Seminomatöse Komponenten kommen seltener vor (20%). Diese Tumore treten selten im präpubertären Alter auf. Die Epidemiologie und die Klinik bei Erwachsenen sind ähnlich zu den NSKZT. Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose ist 30 Jahre (Hirsch, 2019).

1.2.3.4 Extragonadale KZT

10-15% der Keimzelltumore haben einen extragonadalen Ursprung. Hierbei sind diese Tumore intrakranial, mediastinal, retroperitoneal und sakrokokzygeal, d.h. entlang der Mittellinie des Körpers auffindbar (Yokoi et al., 2015). Zur Entstehung sind bisher zwei Theorien vorherrschend, jedoch keine etabliert.

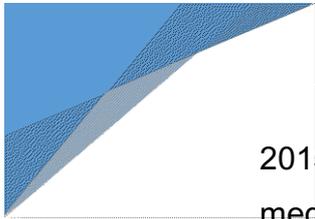
Laut der ersten Theorie stammen sie von Keimzellen, die aus dem Dottersack gewandert sind, um zur Bildung der Genitalleiste beizutragen. Während dieser Prozedur, sind diese Zellen in anderen Geweben gefangen geblieben (Gîngu et al., 2016, Mishra et al., 2020).

Die zweite Theorie besagt, dass Zellen der Gonaden, die transformiert sind, eine umgekehrte Migration an andere Orte aufweisen (Gîngu et al., 2016, Mishra et al., 2020).

Die extragonadalen Keimzelltumore lassen sich grundsätzlich in 3 Hauptkategorien unterteilen: Teratome, Seminome und nichtseminomatöse Keimzelltumore (Yokoi et al., 2015).

Mediastinale extragonadale Keimzelltumore

Die primären mediastinalen Keimzelltumore sind selten (2-5% aller Keimzelltumore) (Sachdeva et al., 2019, Mishra et al., 2020). Das Mediastinum ist die häufigste Lokalisation mit 50-70% aller extragonadalen KZT (Yokoi et al., 2015, Mishra et al., 2020). Sie entsprechen 10-15% aller mediastinalen Neoplasien der Erwachsenen (Mishra et al., 2020) und 25% der Kinder (Yokoi et al.,



2015). Maligne primäre mediastinale KZT machen ungefähr 1-4% aller mediastinalen Neoplasien aus (Mishra et al., 2020).

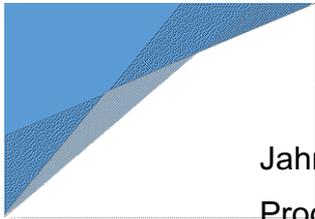
Die primären mediastinalen KZT werden in Teratome, Seminome und NSKZT unterteilt (Yokoi et al., 2015).

Die häufigsten primären KZT des Mediastinums sind die Teratome mit 60-70%. Seminome treten in 10-37% auf und betreffen junge Männer meistens im Alter zwischen 20 und 40 Jahre. Die mediastinalen nichtseminomatösen Keimzelltumore sind mit ca. 16% seltener und in 95-98% der Fälle sind es männliche Patienten und etwas jüngere als die mit Seminomen (Yokoi et al., 2015). Die nichtseminomatösen Keimzelltumore weisen ein breites Spektrum von histologischen Typen auf (Mishra et al., 2020).

Die Teratome sind langsam wachsende Tumore. Klinische Symptomatik liegt meistens erst vor, wenn es durch die Größe des Tumors zu lokalen Kompressions- oder Invasionsphänomenen kommt. Oft werden sie als Zufallsbefund nach einem Röntgen-Thorax entdeckt. Die Tumormarker AFP und β -HCG sind bei reifen Teratomen normwertig. Lediglich erhöhte Werte von CA 19-9 und CA 125 sind zu finden, wenn pankreatisches Gewebe beinhaltet ist (Yokoi et al., 2015).

Für die definitive Diagnose eines reifen Teratoms ist die histopathologische Aufarbeitung des gesamten resezierten Tumors notwendig (Yokoi et al., 2015). Aufgrund der Heterogenität der mediastinalen Tumore und des oft nicht ausreichenden entnommenen Gewebes durch eine transthorakale Stanzbiopsie, stellt die Liniendifferenzierung derer Entität eine große Herausforderung für die Pathologen dar. Aus diesem Grund ist, bei Verdacht auf ein mediastinales Teratom, die diagnostische bzw. kurative Resektion empfohlen (Yokoi et al., 2015).

Die Therapie der Wahl bleibt die chirurgische Resektion, selbst wenn eine Symptomatik nicht vorhanden ist (Yokoi et al., 2015). Nach einer kompletten Resektion eines reifen mediastinalen Teratoms ist die 5-

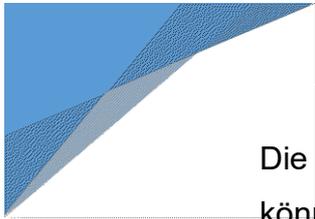


Jahres-Überlebensrate 90- bis fast 100%, somit eine hervorragende Prognose (Mishra et al., 2020, Yokoi et al., 2015). Das gleiche gilt nicht immer für die aggressiveren unreifen Teratome, welche eine schlechte Prognose haben können (Yokoi et al., 2015).

Die mediastinalen Seminome wachsen ebenfalls langsam. Die klinische Symptomatik ist ähnlich wie die bei Teratomen. Hämatogene Fernmetastasen sind oft (60-70%). Als Metastasenorte sind die Knochen, Lunge, Leber, Milz und Gehirn beschrieben. Es ist eine 5-Jahres-Überlebensrate von 85% beschrieben (Yokoi et al., 2015).

Für die Therapie der mediastinalen Seminome spielt die Chirurgie eine untergeordnete Rolle. Anfang der 80er Jahre war die Radiatio die Therapie der Wahl. Heutzutage hat diese Rolle die Cisplatinbasierte-Chemotherapie übernommen (Yokoi et al., 2015). Die Chirurgie bei Residualtumoren kommt erst nach einer Chemotherapie in Frage. Im Allgemeinen werden Residualtumore nach Chemotherapie von Seminomen zuerst mit bildgebenden Verfahren und Serum-Tumormarkern nachbeobachtet. Bei symptomatischen Tumoren oder zur Vermeidung von Kompressionsphänomenen sollten sie jedoch operativ entfernt werden (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019). Je nach 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET)-CT Befund und Residualtumorgröße werden die Patienten interdisziplinär vorgestellt und ggf. operativ behandelt (Koizumi et al., 2013).

Die nichtseminomatösen Keimzelltumore haben eine schlechtere Prognose und nach IGCCCG gehören sie zu der poor prognosis Gruppe (die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 40-64%) (Yokoi et al., 2015, Mishra et al., 2020). Betroffen sind fast nur Männer mit einem medianen Alter von 30 Jahren. Diese Tumore wachsen schnell und im Gegensatz zu den Teratomen und Seminomen weisen eine hohe Aggressivität und Invasion in die mediastinalen Organe auf. Bei der Erstdiagnose besteht bereits eine Metastasierung im großen Teil der Patienten. Mediastinale Lymphknotenmetastasierung und/ oder pulmonale Beteiligung sind nicht selten (Yokoi et al., 2015).



Die meisten Patienten sind symptomatisch. Die klinischen Symptome können hier ausgeprägter sein (Yokoi et al., 2015).

Erhöhte Werte von AFP und β -HCG stellen bereits zusammen mit der bildgebenden Diagnostik die Diagnose eines nichtseminomatösen Keimzelltumors. Zusätzlich ist der LDH-Wert oft erhöht (Yokoi et al., 2015).

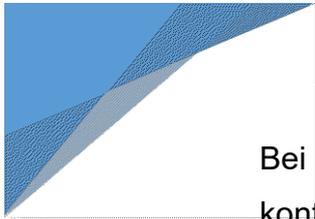
Die multimodale Behandlung erfolgt analog der metastasierten gonadalen KZT und besteht meistens aus einer Chemotherapie, ggf. Hochdosis-Chemotherapie und anschließend, bei Normalisierung der Tumormarker, einer Residualtumorresektion (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019). Bei Nachweis von vitalem Tumor oder im Falle eines Rezidivs ist das weitere Procedere interdisziplinär zu diskutieren (Yokoi et al., 2015).

Das Phänomen des Growing Teratoms kann auch hier präsent sein (Yokoi et al., 2015).

1.2.4 Diagnostik

Ein Hodentumor kann durch die Selbstuntersuchung oder durch die Palpationsuntersuchung des Hodens beim Arzt, aber auch als Zufallsbefund während einer Hodensonographie erstmals auffallen (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019). Etwa 90% der Hodentumore werden in frühen Stadien (I/II) festgestellt (Robert Koch-Institut, 2019). Wenn sich der klinische Verdacht eines Keimzelltumors stellt, erfolgt eine körperliche Untersuchung und eine beidseitige Hodensonographie. Eine Hodenfreilegung folgt bei hochgradigem Verdacht mit ggf. Ablatio testis bei nachgewiesenem Hodenkrebs (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

Bei der klinischen Präsentation eines Hodentumors ist das Alter für die Identifizierung des KZT-Subtyps von großer Bedeutung (Cheng et al., 2018).



Bei Bestätigung der Diagnose ist eine Ausbreitungsdiagnostik mit kontrastmittelgestützter Computertomographie (CT) des Thorax und des Abdomens/ Beckens empfohlen. Eine Kernspintomographie des Schädels wird bei Patienten in der schlechten Prognosegruppe ergänzt (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist aufgrund der gehäuften falsch-negativen Ergebnisse beim initialen Staging nicht indiziert. Es wird eher für die Evaluation von Residualtumoren nach einer Therapie eingesetzt (Steele, 2020).

Die Bestimmung der Serumentumormarker AFP, β -HCG und LDH begann in den 70er Jahren und dient zur Unterstützung einer rechtzeitigen Diagnosestellung, zum Staging, zur Prognoseeinteilung, zur Überwachung des Behandlungserfolgs und schließlich zur Nachsorge und Früherkennung eines Rezidivs (Dieckmann et al., 2019).

Die isolierte Erhöhung der Tumormarker AFP (z.B. Dottersacktumor, Embryonalkarzinom) oder β -HCG (z.B. Chorionkarzinom) kann einen Hinweis auf einen histologischen Subtyp geben. Ein negativer Befund kann auch ein Hinweis sein, da zum Beispiel bei Teratomen keine Erhöhung zu erwarten ist. Der erhöhte LDH-Wert ist unspezifisch und bedeutet einen Zellverfall (Dieckmann et al., 2019).

Die AFP-Erhöhung wird nur in 10-60% der nichtseminomatösen Keimzelltumore festgestellt. Ein erhöhter β -HCG-Wert ist in 10-40% der nichtseminomatösen KZT und in 15-20% der Seminome festzustellen (Dieckmann et al., 2019).

Die retrospektive Studie von Dieckmann et al. (2019) schloss 422 Patienten mit testikulären KZT ein, die im Zeitraum 2000-2017 behandelt worden sind. Weniger als die Hälfte der KZT-Patienten hatten erhöhte Tumormarker. Eine isolierte Erhöhung trat in weniger als 60% der Patienten auf. Die histologischen Subtypen, das klinische Stadium, das lokale Tumorverhältnis (pT), die Größe des Primärtumors und das jüngere Alter beeinflussen die

Markererhöhungsrate. Die Korrelation der Tumormarkerhöhe mit dem Therapienasprechen wurde bestätigt. Der LDH-Wert blieb trotz Heilung bei mehr als 30% der Patienten erhöht. Während eines Rezidivs wurde bei fast der Hälfte der Patienten eine Tumormarkererhöhung festgestellt, jedoch bei fast der Hälfte dieser Patienten änderte sich die Tumormarkerkonstellation.

Leitliniengerecht, sind die Tumormarker AFP, β -HCG und LDH vor der geplanten Ablatio testis zu bestimmen und werden postoperativ alle 5-7 Tage bis zum Erreichen des Normalwertes bestimmt (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

1.2.5 Klassifikationssysteme und Prognoseeinteilung

Für Keimzelltumore gibt es verschiedene Klassifikationssysteme, die sich auf die Tumorausdehnung, seine Prognose und auf die Therapieentscheidung beziehen. Die Klassifikationssysteme werden im Folgenden tabellarisch aufgeführt:

Tabelle 2: TNM-Klassifikation 2017

pTNM: Pathologische Klassifikation		
pT – Primärtumor	pN – Regionäre Lymphknoten	pM – Fernmetastasen
pTX Primärtumor kann nicht beurteilt werden	pNX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	pM1 Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt
pT0 Kein Anhalt für Primärtumor (z. B. histologische Narbe im Hodengewebe)	pN0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
pTis Keimzellneoplasie in situ (GCNIS)	pN1 Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, oder fünf oder weniger positive Lymphknoten, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung	
pT1 Tumor begrenzt auf Hoden (eingeschlossen Invasion des Rete testis), ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion	pN2 Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder mehr als fünf positive Lymphknoten, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder extranodale Tumorausbreitung	
pT2 Tumor begrenzt auf Hoden (eingeschlossen Invasion des Rete testis), mit Blut-/Lymphgefäßinvasion oder Tumor mit Invasion des hilären Weichgewebes, des Nebenhodens oder mit Penetration des Mesothels über der äußeren Oberfläche der Tunica albuginea mit Befall der Tunica vaginalis	pN3 Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung	
pT3 Tumor infiltriert Samenstrang (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)		
pT4 Tumor infiltriert Skrotum (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)		

Tabelle 3: Die S-Klassifikation**S – Serumentumormarker**

SX Werte der Serumentumormarker nicht verfügbar oder entsprechende Untersuchungen nicht vorgenommen

S0 Serumentumormarker innerhalb der normalen Grenzen

S1-S3 Wenigstens einer der Serumentumormarker erhöht

	LDH	HCG [mIU/ml]	AFP [ng/ml]
S1	<1,5 N und	< 5000 und	<1000
S2	1,5-10 N oder	5000-50.000 oder	1000-10.000
S3	>10 N oder	>50.000 oder	>10.000

(N = obere Grenze des Normwertes für LDH)

(Quelle: In Anlehnung an die S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019)
Die Werte basieren auf dem niedrigsten Wert nach Orchiektomie (Quelle: In Anlehnung an die S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019)

Tabelle 4: Prognostische Gruppeneinteilung**Prognostische Gruppeneinteilung****Stadien**

Stadium 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Stadium I	pT1-T4	N0	M0	SX
Stadium IA	pT1	N0	M0	S0
Stadium IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
Stadium IS	Jedes pT/TX	N0	M0	S1-3
Stadium II	Jedes pT/TX	N1-N3	M0	SX
Stadium IIA	Jedes pT/TX	N1	M0	S0
	Jedes pT/TX	N2	M0	S1
Stadium IIB	Jedes pT/TX	N2	M0	S0
	Jedes pT/TX	N2	M0	S1
Stadium IIC	Jedes pT/TX	N3	M0	S0
	Jedes pT/TX	N3	M0	S1
Stadium III	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	SX
Stadium IIIA	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	S0, S1
Stadium IIIB	Jedes pT/TX	N1-N3	M0	S2
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	S2
Stadium IIIC	Jedes pT/TX	N1-N3	M0	S3
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	S3
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1b	Jedes S

(Quelle: In Anlehnung an die S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019)

Tabelle 5: IGCCCG-Klassifikation von 1997**Prognostische Einteilung der metastasierenden KZT (IGCCCG 1997)****Gruppe Gute Prognose**

Nichtseminomatöse KZT (56% der Fälle)	Alle folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Primärtumor Hoden/ retroperitoneal • Keine extrapulmonalen viszeralen Metastasen • AFP < 1,000 ng/ml • hCG < 5,000 IU/l (1,000 ng/mL) • LDH < 1.5 x ULN
Seminome (90% der Fälle)	Alle folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Jede Primärtumorlokalisation • Keine extrapulmonalen viszeralen Metastasen • Normale AFP-Werte • Alle Beta-hCG-Werte • Alle LDH-Werte

Gruppe Intermediäre Prognose

Nichtseminomatöse KZT (28% der Fälle)	Primärtumor Hoden/ retroperitoneal Keine extrapulmonalen viszeralen Metastasen Eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • AFP 1,000 - 10,000 ng/ml oder • Beta-hCG 5,000 - 50,000 IU/l oder • LDH 1.5 - 10 x ULN
Seminome (10% der Fälle)	Alle der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • extrapulmonale viszerale Metastasen • Normale AFP-Werte • Alle Beta-hCG-Werte • Alle LDH-Werte

Gruppe Schlechte Prognose

Nichtseminomatöse KZT (16% der Fälle)	(Mindestens) eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • primär mediastinal • extrapulmonale viszerale Metastasen • AFP > 10,000 ng/ml or • Beta-hCG > 50,000 IU/l (10,000 ng/ml) or • LDH > 10 x ULN
Seminome	Keine Einordnung in die schlechte Prognosegruppe

(Quelle: In Anlehnung an die S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019)

Tabelle 6: Lugano-Klassifikation der Hodenkarzinome**Lugano-Klassifikation der Hodenkarzinome**

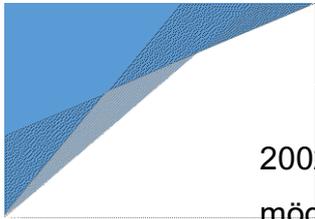
Stadium	Ausbreitung
I	Nur Hoden, normale Marker postoperativ
IIA	Retroperitoneale Lymphknoten < 2 cm
IIB	2-5 cm
IIC	5-10 cm
IID	> 10 cm
IIIA	Mediastinale/zervikale Lymphknoten
IIIB	Pulmonale Metastasen
IIIC	Extrapulmonale Metastasen

(Quelle: In Anlehnung an Pless und Kälin, 2015)

1.2.6 Metastasierung der Hodenkarzinome

Der erste Metastasierungsort durch das Lymphsystem sind die retroperitonealen Lymphknoten. Die Tumore, die vom rechten Hoden ausgehen, breiten sich häufig entlang der interaortocavalen Lymphknoten aus, wobei Tumore die vom linken Hoden ausgehen, in die paraaortalen Lymphknoten metastasieren (Hale et al., 2018). Durch den Ductus thoracicus und seine Hauptäste erreichen die Tumorzellen das Mediastinum, den zweithäufigsten lymphogenen Metastasierungsort der Hodenkarzinome (Kesler et al., 2011).

Es gibt verschiedene anatomische Einteilungen des Mediastinums. Die Einteilung nach Shields in drei Kompartimenten (anteriores, viszerales, paravertebrales) ist die, die anatomisch, embryologisch und pathologisch am besten das Metastasierungsmuster der metastasierten NSKZT und der primären NSKZT des Mediastinums erklärt (Kessler, 2002, Detterbeck, 2014). Die mediastinal metastasierten NSKZT befinden sich meistens im viszeralem Kompartiment, welches die großen Lymphgefäße beinhaltet (Kessler,

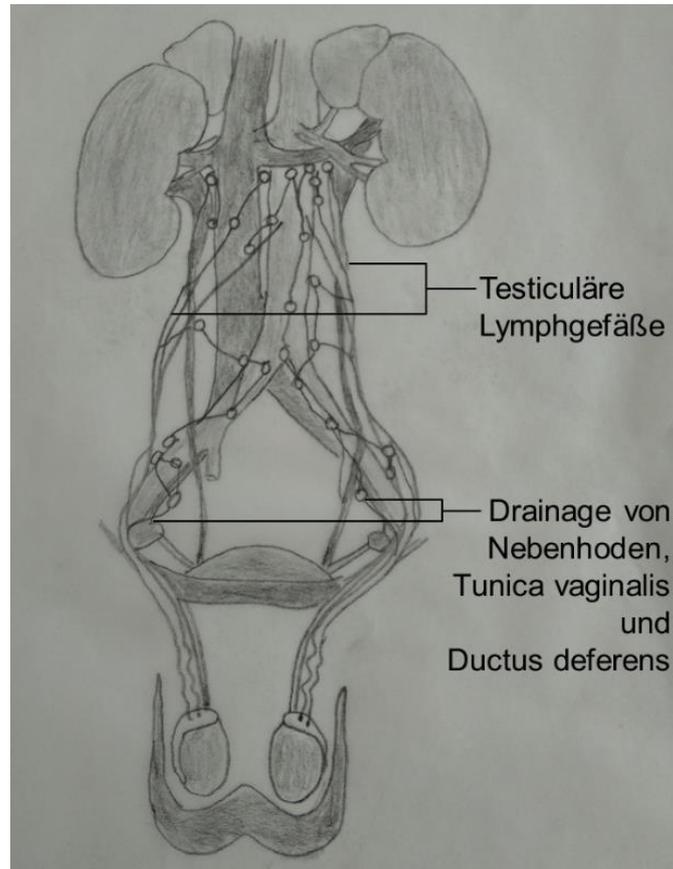


2002). Die Ausbreitung in die zwei anderen Kompartimente ist auch möglich. Im Gegensatz finden sich primäre mediastinale NSKZT nur im vorderen Mediastinum (Kantoff, 2020).

Die Einteilung des Mediastinums ist für die Differentialdiagnostik wichtig, da in jedem Kompartiment bestimmte Tumore je nach Patientenalter, in unterschiedlicher Häufigkeit und mit variabler Symptomatik auftreten (Kirschbaum und Meyer, 2016).

Bei Zustand nach Leisten- oder Skrotaloperationen in der Anamnese, Hodenkapseldurchbruch durch den Tumor oder Nebenhodenerkrankungen, können aufgrund einer veränderten Lymphdrainage positive Leistenlymphknoten auftreten (Hale et al., 2018). Die supraklavikulären Lymphknoten sind häufig betroffen.

Hämatogen ist die Lunge der häufigste Metastasierungsort der Hodentumore (Kesler et al., 2011). Das Chorionkarzinom und der Dottersacktumor sind zwei Beispiele, die schnell in die Lunge metastasieren (Hale et al., 2018). Das Skelettsystem, das Gehirn und das Rückenmark sind weitere Lokalisationen einer hämatogenen Metastasierung (Kesler et al., 2011).

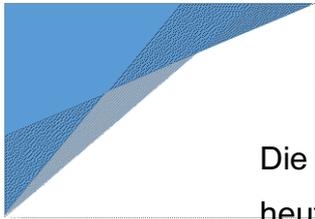
Abbildung 4: Der Lymphabfluss des Hodens

(Quelle: In Anlehnung an Bommas-Ebert et al., 2011 b)

1.2.7 Prognose, Therapie und Nachsorge

1.2.7.1 Prognose

Die Heilungsraten sind seit dem Aufkommen der Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie sehr hoch. Dactinomycin allein oder in Kombination mit Chlorambucil und Methotrexat war in den 1960er Jahren die Therapie der disseminierten Keimzelltumoren mit einer Ansprechrate von 50%, einer vollständigen Remissionsrate von 10-20% und einer Heilungsrate von nur 5% bis 10% (Einhorn, 1990, Srinivas und Freiha, 1999).



Die Patienten mit testikulären Keimzelltumoren in Deutschland haben heutzutage eine gute 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Für Seminome liegt sie unabhängig vom Stadium bei 97,9% und für NSKZT bei 94,9% (Bertz et al., 2017, Siddiqui et al., 2020).

Im metastasierten Stadium liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in der guten Prognosegruppe bei 86-95%, in der intermediären Prognosegruppe bei 72-85% und in der schlechten Prognosegruppe bei 48-64% (IGCCCG, 1997, Kier et al., 2017, Cheng et al., 2018).

Ein wichtiger Risikofaktor für ein Rezidiv ist bei den NSKZT im klinischen Stadium I die lymphovaskuläre Invasion (Lago-Hernandez et al., 2015). Es ist der wichtigste prognostische Faktor für eine risikoadaptierte Therapie (Albers et al., 2003). Weitere prognostische Faktoren sind eine Proliferationsrate über 70% im Primärtumorpräparat und ein Anteil an embryonalem Karzinomgewebe > 50% (Albers et al., 1996, Albers et al., 2003, Lago-Hernandez et al., 2015).

Ein NSKZT rezidiert in 50% der Fälle nach einer inkompletten und 6-9% nach einer kompletten Resektion (Sachdeva et al., 2019). Wichtig ist, dass die Patienten über das Rezidivrisiko aufgeklärt werden. Zudem, gehört der Aufklärung auch das Risiko eine post-chemotherapeutische Malignität zu entwickeln, wie zum Beispiel Leukämie (Gorbatiy et al., 2009).

Laut Leitlinien ist die relative Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber der Allgemeinbevölkerung für Patienten mit einem KZT 81,8-95,2% nach 10 Jahren, 75,8-93,0% nach 20 Jahren und 62,4-89,4% nach 30 Jahren. Durch die krebisbedingte Mortalität und die Langzeittoxizität der Chemo- und Strahlentherapie ist dieser Abfall der Überlebenswahrscheinlichkeit vermutlich zu erklären (Kvammen et al., 2016).

1.2.7.2 Ablatio testis

Die Diagnose wird in der Regel bei einer inguinalen Freilegung des Hodens gestellt, die auch als Teil der Erstbehandlung für den Primärtumor dient (Oh, 2018). Es folgt eine organerhaltende Tumorsektion (E nukleation) oder eine vollständige Hodenentfernung (Ablatio testis) mit dem Samenstrang in Abhängigkeit vom Ausgangsbefund. Bei Familienplanung sollte vor Therapiebeginn die Kryokonservierung von Samen allen Männern zur Verfügung gestellt werden (Oh, 2018).

In lebensbedrohlichen Situationen wird unmittelbar eine Chemotherapie eingeleitet, ohne vorherige Ablatio testis (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens 2019).

1.2.7.3 Die Therapie in den metastasierten Stadien und nach Rezidiven

Einhorn und Donohue wiesen im Jahr 1977 das Heilungspotential der Cisplatin-basierten Chemotherapie mit dem Schema Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin nach. Sie resezierten nach der systemischen Chemotherapie die Residualtumore und erzielten eine Vollremission bei 85% der Patienten. 10 Jahre später etablierte sich das PEB-Schema (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) als Erstlinientherapie des Hodenkrebses (Lavoie und Kollmannsberger, 2019).

Die Erstlinientherapie eines metastasierten KZT wird immer in kurativer Intention durchgeführt (Lavoie und Kollmannsberger, 2019). Somit erhalten die Patienten 3 oder 4 Zyklen Chemotherapie mit PEB je nach Prognosegruppe gemäß IGCCCG (Lavoie und Kollmannsberger 2019, S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

56% der Patienten mit Metastasen gehören zu der guten Prognosegruppe (Lavoie und Kollmannsberger, 2019). Hierbei sollte eine Polychemotherapie mit drei Zyklen PEB verabreicht werden. Ein zusätzlicher 4. Zyklus zeigte in dieser Gruppe laut Studien keinen



Unterschied im Überleben, jedoch zeigte sich eine schlechtere Lebensqualität der Patienten (Lavoie und Kollmannsberger, 2019).

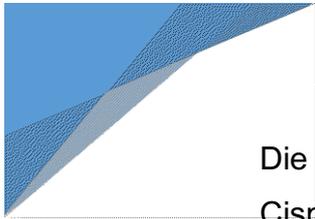
Patienten mit KZT in der intermediären oder schlechten Prognosegruppe bekommen standardmäßig vier Zyklen PEB (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

Bei Kontraindikation gegen Bleomycin erfolgt je nach Prognosegruppe das Regime Cisplatin und Etoposid (EP) oder das Regime Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid (PEI), allerdings mit höherer Hämatoxizität (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

Anschließend kann eine Residualtumorsektion erfolgen (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019). Wenn sich ein reines Teratom nach der Ablatio testis zeigt, erfolgt nur eine retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA). Patienten mit Seminomen in den Stadien IIA oder IIB werden mit Chemo- oder Strahlentherapie behandelt.

In selektierten Patienten mit NSKZT in der schlechten Prognosegruppe ist auch eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellersatz als Erstlinientherapie zu prüfen. Hier gehören Patienten mit primären Hirn- und/oder Knochenmetastasen, primärer mediastinaler Erkrankung oder mit NSKZT und inadäquatem Tumormarkerabfall nach einem oder zwei Zyklen konventioneller Chemotherapie mit PEB oder PEI (Histon et al., 2003).

Obwohl die Cisplatin-basierte Chemotherapie in den meisten Fällen eine kurative Therapie ist, gibt es Patienten die rezidivieren. Die Rezidive werden als Platin-sensitiv (Rezidiv tritt > 1 Monat nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie auf) oder Platin-refraktär (Rezidiv ≤ 1 Monat nach Abschluss der aktuellen Behandlung) klassifiziert (Lavoie und Kollmannsberger, 2019). Zu der Platin-refraktären Gruppe gehören auch die Patienten nach Zweitlinien-Cisplatin-basierter Chemotherapie (Lavoie und Kollmannsberger, 2019). Es gibt unterschiedliche Salvagetherapie-Optionen (Therapieoptionen für Patienten mit inkomplettem Ansprechen oder Rezidiv nach einer Erstlinientherapie).



Die Gruppe des Platin-sensitiven Rezidivs erhält eine Salvage-Cisplatin-basierte Chemotherapie. Diese wird entweder konventionell dosiert oder es erfolgt eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellsupport (Lavoie und Kollmannsberger, 2019).

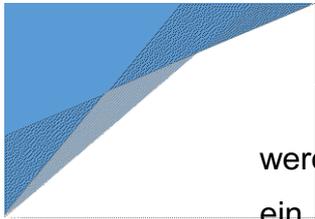
Die primäre Salvage-Chemotherapie nach Cisplatin-basierter Chemotherapie bei primär metastasiertem Keimzelltumor sollte als sequentielle Hochdosis-Chemotherapie mit drei Zyklen Carboplatin und Etoposid und autologem Stammzellsupport erfolgen. Die Alternative ist die konventionell-dosierte Chemotherapie nach dem TIP- (Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin) oder dem PEI-Schema (Siddiqui et al., 2020, S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

Eine komplette Remission und ein langes krankheitsfreies Überleben sind möglich bei 50% der Patienten, die eine Hochdosis-Chemotherapie im Rahmen einer multimodalen Salvage-Therapie hatten. Nach einem konventionell-dosierten Chemotherapie-Regime erreichen dieses Ergebnis nur bis zu 25% der Patienten (Beyer et al. 2002, Oing und Lorch, 2018).

Die Toxizität ist im Vergleich zur konventionell-dosierten Chemotherapie höher und steigt bei einer Dreifachkombination. Aus diesem Grund werden zweifache Kombinationen bevorzugt.

Patienten mit einem Spätrezidiv, das heißt nach einer vollständigen Cisplatin-basierten systemischen Therapie mit nachfolgender Residualtumorresektion (RTR), und einem Growing Teratoma Syndrome werden operativ behandelt (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

Es ist wichtig, das Growing Teratoma Syndrome von einem platin-refraktären Rezidiv zu unterscheiden. Beide Fälle sollten ihre Chemotherapie, wenn möglich, abschließen (Lavoie und Kollmannsberger, 2019). Patienten, die eine progressive Tumorerkrankung unter oder kurz nach der Cisplatin-basierten Chemotherapie haben und eine Normalisierung der Tumormarker zeigen, weisen sehr wahrscheinlich ein GTS auf und sollten operiert



werden. Im Gegensatz, bei steigenden Tumormarkern sollte man an ein platin-refraktäres Rezidiv denken. Diese Patienten sind in einem erfahrenen Zentrum zu behandeln, in eine Studie einzuschließen und ggf. mit einer Hochdosis-Chemotherapie ohne Cisplatinanteil (stattdessen z.B. mit Gemcitabin, Paclitaxel, Oxaliplatin) zu behandeln (Lavoie und Kollmannsberger, 2019, Siddiqui et al., 2020).

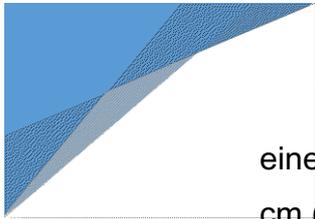
1.2.7.4 Die Residualtumorresektion (RTR)

Nach einer Cisplatin-basierten Erstlinientherapie ist bei 70% der Patienten eine komplette (serologische und radiologische) Remission festzustellen. Diese Patienten weisen, trotz kompletter Remission, eine Rezidivrate von 6-9% auf (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

In 30% der Patienten besteht eine Operationsindikation. Die Residualtumorresektion ist nach Abschluss der primären Chemotherapie und Normalisierung der Tumormarker bei Patienten mit einem NSKZT und Residualtumoren über 1 cm retroperitoneal oder pulmonal, indiziert (Lavoie und Kollmannsberger, 2019, S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019). Die pulmonalen Residuen sollten parenchymsparend entfernt werden. Hierbei ist die Durchpalmation des Lungenparenchyms in belüftetem und unbelüftetem Zustand durchzuführen.

Nach Kesler et al. (2011), ist dieser therapeutische Ansatz einer der erfolgreichsten Therapiemodelle in der multimodalen Tumortherapie. Die Überlebensrate kann hierdurch auf 80-90% steigen.

Die histologischen Ergebnisse nach einer RTR zeigen 50% Nekrosen, 34-42% Teratome und 12-15% vitale Tumore (Besse et al., 2009, Schirren et al., 2012, Lavoie und Kollmannsberger, 2019). Alle Tumore sollten aufgrund des Risikos der Größenprogredienz und der malignen Transformation komplett entfernt werden (Lavoie und Kollmannsberger, 2019). Die Indikation zur RTR besteht auch nach



einer Salvage-Chemotherapie eines retroperitonealen NSKZT unter 1 cm (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

Weitere Indikationen zur Tumorresektion nach einer Chemotherapie sind Patienten mit einem Spätrezidiv, mit Growing Teratoma Syndrome und in bestimmten Fällen mit persistierender Tumormarkererhöhung (Ghodoussipour und Daneshmand, 2019).

Laut den Leitlinien ist über die extrapulmonalen und extraretroperitonealen Residualtumore individuell zu entscheiden (S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

Nach der Operation bleiben alle Patienten in einer strukturierten Nachsorge (Lavoie und Kollmannsberger, 2019).

Die Patienten mit reinen Seminomen dürfen bei Residualtumoren zuerst beobachtet werden. Patienten mit Restmassen unter 3 cm werden genauso wie die Patienten mit vollständigem Ansprechen behandelt. Die Salvage-Therapie sollte nur bei Patienten mit eindeutigen Hinweisen auf eine radiologische Progression eingeleitet werden (Lavoie und Kollmannsberger, 2019).

Mögliche intra- bzw. postoperative Komplikationen sind Verletzungen von Gefäßen oder Harnleitern, Ileus, akute Pankreatitis, Chylothorax, Hämatothorax, transfusionspflichtige Anämie und Sepsis (Gorbatiy et al., 2009, Michalski et al., 2018).

1.3 Growing Teratoma Syndrome

1.3.1 Definition

Das Growing Teratoma Syndrome ist ein seltenes Phänomen. Es handelt sich um reife Teratome, die während oder nach einer Chemotherapie eines NSKZT der Hoden oder der Ovarien auftreten (Saso et al., 2019). Die Inzidenzrate ist ca. 1,9-7,6% nach NSKZT der Hoden und 12% nach NSKZT der Ovarien (André et al., 2000, Saso et al., 2019).

Für die Diagnose des GTS müssen folgende 3 Kriterien erfüllt sein:

- 1) die Serumentumormarker (AFP und/oder β -HCG) sind normwertig,
- 2) es sind größenprogrediente oder neuaufgetretene Tumormassen trotz regelrechter Chemotherapie für NSKZT festzustellen und
- 3) histologisch ergibt sich nur ein reifes Teratom (Logothetis et al., 1982, Hiester et al., 2019).

Es können Knorpel, respiratorisches, gastrointestinales oder neurogenes Epithel auf einem Stroma von undifferenzierten Spindelzellen vorhanden sein. Es können sowohl solide als auch zystische Anteile vorkommen (Gorbatiy et al., 2009).

Erhöhte Tumormarker aufgrund anderer, nicht malignen Ursache, sind kein Ausschlusskriterium eines GTS. Die Ursache der Erhöhung sollte geklärt werden. Ein erhöhter AFP-Wert kann bei einer Leberdysfunktion vorkommen und die Erhöhung des β -HCGs könnte nach Marihuana Konsum oder bei einem erhöhten luteinisierenden Hormon zu erklären sein (Gorbatiy et al., 2009).

Abbildung 5: Thorakales Growing Teratom im linken Mediastinum



Axiale Schicht einer Computertomographie (GT: Growing Teratoma, AP: Arteria pulmonalis, A: Aorta descendens) (Bild aus der Klinik für Thoraxchirurgie, Prof. Dr. med. J. Schirren)

1.3.2 Geschichte

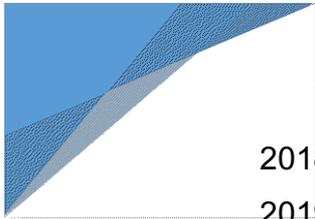
Der Begriff GTS wurde zum ersten Mal von Logothetis (1982) benutzt.

Es wurde als Transformation oder Entwicklung eines Hodenkarzinoms nach Chemotherapie schon früher beschrieben. 1969 gab es die erste Veröffentlichung von Smithers des Royal Cancer Hospital in London (Gorbatiy et al., 2009). Er beschrieb 5 Patienten mit Hodenkarzinom mit unterschiedlichen Histologien, deren Metastasen gut differenzierte Teratomanteile hatten. Vier Jahre später publizierten Willis und Hajdu 5 Patientenfälle mit Embryonalkarzinomen der Hoden, die sich nach 16 Monaten bis 12 Jahren nach Strahlen- oder Chemotherapie mit Metastasen mit reifen Teratomanteilen präsentierten. Im gleichen Jahr beschrieb John Dees von der Duke Universität einen Patienten, der unter einer 8-jährigen Therapie mit Aktinomycin C bei einem primären Embryonalzellkarzinom des Hodens ein gutartiges Teratom entwickelte. Merrin berichtete 1975 bei 7 Patienten ein ähnliches Phänomen (Gorbatiy et al., 2009).

Frühere Beobachtungen ergaben eine günstige Prognose nach Resektion dieser Läsionen, wie Gorbatiy et al. (2009) beschrieben haben. So begann es, dieses Phänomen als eine klinische Einheit zu erarbeiten. Bemerkenswerterweise enthielten die oben genannten Fallberichte keine Tumormarkerdaten, da Tumormarker erst seit den 1980er Jahren zur regulären Diagnostik des Hodenkarzinoms gehörten (Gorbatiy et al., 2009).

1.3.3 Lokalisation

In 80-90% der Patienten mit primären Hodentumoren wurde das GT in den retroperitonealen Lymphknoten detektiert. Die Lunge, das Mediastinum, die Leber, die zervikalen, supraklavikulären, mesenterialen, inguinalen Lymphknoten oder die Glandula pinealis können ebenfalls betroffen sein (Kesler et al., 2011, Michalski et al.,



2018, Paffenholz et al., 2018, Tanaka et al., 2018, Sachdeva et al., 2019).

1.3.4 Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt mit Hilfe der Tumormarker und bildgebenden Untersuchungen. Letztendlich müssen alle Kriterien von Logothetis erfüllt sein (Logothetis et al., 1982). Aufgrund seiner Seltenheit und ungewöhnlicher Präsentation, ist die Diagnosestellung eine Herausforderung (Gorbatiy et al., 2009).

Häufig werden Growing Teratome während Restaging-Untersuchungen festgestellt oder bei Abklärung von Symptomen aufgrund von Kompressionsphänomenen.

Mit Hilfe der Computertomographie besteht die Möglichkeit Reifungszeichen zu erkennen, wie zum Beispiel erhöhte, gut umschriebene Ränder, beginnende Verkalkungen, Einschmelzung von Fett, solide oder zystische Anteile (Saso et al., 2019).

Weder eine PET-Untersuchung (Positron Emission Tomographie) noch eine Ultraschalluntersuchung sind für eine Diagnosestellung genug aussagekräftig (Saso et al., 2019).

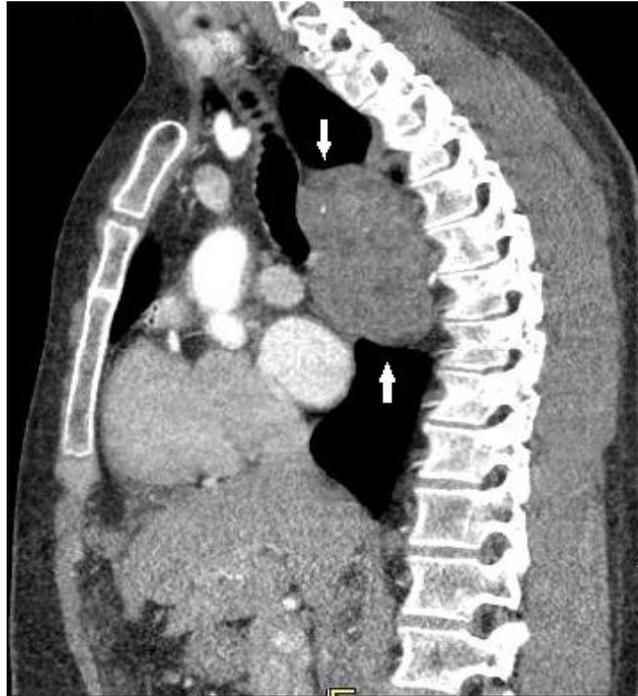
Es gibt in der Literatur Vorschläge und Empfehlungen, um ein GTS in den Anfangsstadien zu diagnostizieren. Spiess et al. (2007) haben vorgeschlagen, eine Bildgebung nach jedem 2. Zyklus der Chemotherapie des NSKZT durchzuführen. Michalski et al. (2018) empfehlen eine CT-Untersuchung bei Patienten mit Teratomanteilen im Orchiektomiepräparat nach 2 Zyklen Chemotherapie aufgrund eines NSKZT durchzuführen.

1.3.5 Klinik

Das klinische Bild und die Symptomatik sind abhängig von der Lage und Größe des Tumors. Folgende Symptome können auftreten, wenn sich der Tumor thorakal befindet: Schulterschmerzen, Symptome durch ein Vena-cava-superior-Syndrom, Dyspnoe, Dysphagie, Kopfschmerzen, Leistungsminderung bis zur kardiopulmonalen Instabilität, Brustschmerzen und chronischer Husten. Ein retroperitoneal wachsender Tumor kann Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anurie oder Oligurie verursachen. Klinisch können dilatierte Halsgefäße, Zyanose, Stridor, Kachexie, tastbare Tumormassen, Thrombosen, Ikterus oder ein Ileus auffallen (Michalski et al., 2018, Sachdeva et al., 2019).

Die Größe der bisher beschriebenen GTS variiert zwischen 1 und 25 cm (Jeffery et al., 1991, Gorbatiy et al., 2009).

Es wurden Fälle von GTS beschrieben, die kurz nach Beginn der Chemotherapie einen Größenregress zeigten und erst während der zweiten Hälfte der Chemotherapie größenprogredient gewesen sind (Gorbatiy et al., 2019). Die mittlere lineare Wachstumsrate wurde mit 0,5-0,7 cm/Monat und das Volumen mit 9,2-12,9 cm³/Monat berechnet (Michalski et al., 2018).

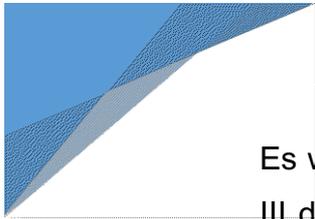
Abbildung 6: Thorakales Growing Teratoma

(Bild aus der Klinik für Thoraxchirurgie, Prof. Dr. med. J. Schirren)

1.3.6 Therapie

Logothetis et al. (1982) haben in ihrer Publikation zum ersten Mal den Begriff Growing Teratoma Syndrome definiert. Sie erklärten die Notwendigkeit der operativen Entfernung von Tumormassen nach einer effektiven Chemotherapie eines Mischkeimzelltumors bei Verdacht auf GTS, wenn folgende Kriterien bestehen:

- 1) die Tumormassen sind nach einer maximalen Chemotherapie stabil,
- 2) die Tumormarker sind normwertig,
- 3) der Tumor ist operabel,
- 4) es gibt kein erhöhtes OP-Risiko und
- 5) es gibt keine vitalen Tumore.



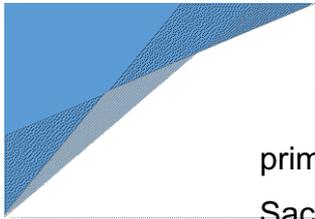
Es wurden die Akten von 315 Patienten mit Hodenkarzinom Stadium III der Urologischen Klinik der Universität von Texas zwischen 1971 und 1980 untersucht. In 6 Patienten wurde ein reifes Teratom mit zunehmendem Wachstum nach Chemotherapie und normwertigen Tumormarkern beobachtet (1,9%). In 4 von 6 Patienten waren die Tumore resistent gegenüber der Chemotherapie und es erfolgte bei allen die operative Entfernung. Die Ergebnisse zeigten eine gute Überlebensrate. Logothetis kam zu der Schlussfolgerung, dass die Therapie der reifen Teratome, entweder als Primärtumore oder als wachsende Tumore nach Chemotherapie, die operative Entfernung ist. Das GTS, trotz seiner Seltenheit, sollte schnell erkannt und behandelt werden, um auf ineffektive Chemotherapien zu verzichten. Logothetis et al. (1982) empfehlen ein bildgebendes Restaging nach der Chemotherapie und vor dem geplanten Eingriff.

Das Growing Teratoma muss komplett entfernt werden (R0-Resektion). Hierdurch werden die Rezidivrate des GTS und die Wahrscheinlichkeit einer malignen Transformation, sowie das Risiko von Kompressionsphänomenen oder Infiltrationen minimiert (Gorbatiy et al., 2009, Paffenholz et al., 2018). Eine stabile, nicht progrediente Tumorerkrankung wurde in einigen Fällen beobachtet, jedoch ist aus oben genannten Gründen die komplette Entfernung das Therapieziel (Jeffery et al., 1991).

Des Öfteren sind mehrfache Eingriffe (23-100%) oder erweiterte Resektionen (Jeffery et al., 1991, Maroto et al., 1997) wie zum Beispiel Nephrektomie, Thrombektomie, arterielle Anastomosen, Einsatz von Stents, Venenresektion oder postoperative Hämodialyse notwendig (Jeffery et al., 1991, Michalski et al., 2018, Hiester et al., 2019). Dies unterstreicht die Wichtigkeit eines interdisziplinären Vorgehens.

Die Morbidität dieser Eingriffe liegt zwischen 18-44% (Stella et al., 2012, Hiester et al., 2019).

Die maligne Transformation ist eine seltene Komplikation des GTS. Es wurde die Transformation in ein Sarkom, ein Plattenepithelkarzinom, ein malignes NSKZT, ein Adenokarzinom, ein Karzinoid und einen



primitiven neuroektodermalen Tumor beschrieben (André et al., 2000, Sachdeva et al., 2019). Die MST könnte auf ein inhärentes Potential der reifen Teratomzellen oder auf eine Überladung bösartiger Zellen im GT zurückzuführen sein (Sachdeva et al., 2019). Therapeutisch ist eine Chemotherapie, insbesondere bei Rezidiven, zu evaluieren (Hiester et al., 2019).

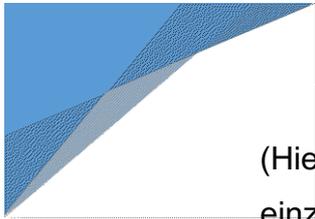
Das GTS spricht nicht auf eine Chemo- oder Strahlentherapie an (Logothetis et al., 1982, Michalski et al., 2018, Sachdeva 2019). Die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung des Growing Teratomas, wobei die postoperative endgültige histopathologische Aufarbeitung die Verdachtsdiagnose bestätigt (Michalski et al., 2018).

In verschiedenen Arbeiten ist die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 89% - 95,5% beschrieben (André et al., 2000, Stella et al., 2012, Paffenholz et al., 2018).

Um gute Behandlungsergebnisse zu erzielen, sind gute Kenntnisse der Erkrankung, sorgfältige bildgebende Untersuchungen während und nach der Chemotherapie eines NSKZT, frühzeitiges Erkennen eines verdächtigen Größenprogresses eines Tumors und eine vollständige chirurgische Resektion erforderlich (Gorbatiy et al., 2009). Das Ergebnis ist somit abhängig von der Erfahrung des Onkologen, des Urologen und des Chirurgen.

Eine adjuvante Chemotherapie wird in Abhängigkeit vom histologischen Befund entschieden. Bei reifen Teratomen ist eine Chemotherapie nicht indiziert, da diese Tumore auf Chemotherapeutika nicht ansprechen. Bei maligner Transformation, bei Rezidivtumoren oder begleitenden vitalen unreifen Tumoranteilen eines NSKZT besteht die Indikation einer Chemotherapie (Necchi et al., 2011, Hiester et al., 2019).

Falls die Verdachtsdiagnose eines GTS während einer Chemotherapie fällt, ist es wichtig, wenn möglich, die Chemotherapie bis zum Ende durchzuführen. Dieses bedeutet, dass die initial geplanten Chemotherapie-Zyklen abgeschlossen werden sollten



(Hiester et al., 2019). Der operative Eingriff erfolgt anschließend. Der einzige Grund die Chemotherapie zu unterbrechen ist eine Not-Indikation, die bei lebensbedrohlichen Komplikationen durch die Tumormasse oder durch die Kompression von Organen entstehen kann (Michalski et al., 2018, Hiester et al., 2019). In Fällen einer Inoperabilität sind zur Stabilisierung der Tumormassen unterschiedliche Therapien untersucht worden, zum Beispiel Interferon, Steroide, Angiogenesehemmer und Kinase-Inhibitoren (Calaminus et al., 2009, Gorbatiy et al., 2009, Paffenholz et al., 2018, Sachdeva et al., 2019).

Die Rezidivrate eines GTS nach einer inkompletten Resektion ist bis zu 83% (Paffenholz et al., 2018) und nach einer kompletten Resektion zwischen 0-4% beschrieben (Gorbatiy et al., 2009, Sachdeva et al., 2019).

1.3.7 Prädiktive Faktoren

Die Frage, wie man einen Risikopatienten für ein GTS erkennen kann, ist noch nicht geklärt. Die Bedeutung der Histologie des Primärtumors des Hodens ist noch unklar, da Teratomanteile oft vorkommen (Paffenholz et al., 2018, Hiester et al., 2019). Der Anteil des Teratoms im Orchiektomiepräparat scheint nicht mit dem Risiko für die Entwicklung eines GTS zu korrelieren (Hiester et al., 2019).

Auch die radiologisch gemessene Wachstumsrate des präoperativen Tumors zeigte eine große Variabilität im Wachstumsmuster und ist somit nicht aussagekräftig (Paffenholz et al., 2018).

Der einzige prädiktive Faktor, der laut neuesten Studien zuverlässig ist, ist die Abbildung von typischen zystischen und nekrotischen Läsionen in den präoperativen Bildgebungen und hypodensen Läsionen in den post-chemotherapeutischen CT-Bildern im Vergleich zu den prächemotherapeutischen Bildern (Paffenholz et al., 2018).

1.4 Thorakale Metastasen der Keimzelltumore und die chirurgische Versorgung

Patienten mit tödlichem Verlauf bei extrapulmonalen Primärtumoren entwickeln in 20-50% Lungenmetastasen. Die extrapulmonalen Primärtumore sind häufig solide Tumore (Reinmuth und Lindner 2017).

Die Metastasierung in den Thorax kann lymphogen und/oder hämatogen und durch direkte Tumorembolien erfolgen (Schirren et al., 2014).

Die Lunge ist der häufigste durch die Blutbahn erreichte Metastasenort der testikulären Keimzelltumoren (Kesler et al., 2011). Intrathorakale Metastasen werden bei ca. 30% der Patienten mit testikulären KZT festgestellt.

Neben der Lunge kann auch das Mediastinum von Metastasen betroffen sein. Hier erfolgt die Metastasierung meistens entlang des Ductus thoracicus (Sponholz et al., 2019). Metastasen der Keimzelltumore lassen sich in jedem Kompartiment des Mediastinums finden (Kesler et al., 2002).

1.4.1 Entstehung der thorakalen Metastasen

In einem Primärtumor weisen nicht alle befindlichen Zellen ein ähnliches Metastasierungspotential auf (Scott und Harpole, 2016).

Zell-Klonen mit unterschiedlichem Metastasierungspotential aus demselben Tumor wurden isoliert. Es wurde gezeigt, dass die hochmetastatischen Klone eine höhere Rate genetischer Mutabilität verglichen mit den nicht-metastatischen Klonen aufweisen (Scott und Harpole, 2016).

Zur Instabilität des Krebsgenoms tragen verschiedene Faktoren bei, wie DNA-Mutationen, chromosomale Anordnungen und epigenetische Veränderungen (Scott und Harpole, 2016).



Weiterhin, sind für die Krebsmetastasierung verschiedene Ereignisse erforderlich, z.B. eine erhöhte Zellmotilität, der Verlust von Zelladhäsionen, die Störung der Basalmembran, die Intravasation in den Kreislauf, das Entgehen der Immunüberwachung des Hosts, das Überleben während des Transports, die Extravasation in entfernte Organe und die Besiedlung bestimmter Organe (Scott und Harpole, 2016).

Die Tumorzellen verwenden für ihre Adhärenz am meisten die Transmembranproteinen Integrine, die sich an bestimmten Proteinen in der extrazellulären Matrix (EZM) binden (Scott und Harpole, 2016).

Integrine sind auch in späteren Stadien der Metastasierung beteiligt: $\alpha 2\beta 1$ -Integrin bindet sich an Laminin-5 während der Lungenmetastasierung und $\alpha v\beta 3$ - und $\alpha 3\beta 1$ -Integrine beteiligen sich an die Adhäsionen von zirkulierenden Tumorzellen an das Gefäßsystem (Scott und Harpole, 2016).

Die Zelle-zu-Zelle Adhäsion wird hauptsächlich durch Cadherine reguliert. Das Expressionsmuster von Cadherinen ändert sich während der Metastasierung von Tumorzellen. Die Expression von E-Cadherin (Epithelial-Cadherin), welches die Adhäsion von Tumorzellen an Tumorzellen fördert, wird verringert und auf der anderen Seite steigt die Expression von N-Cadherin (Neuronal-Cadherin) an, was die Bindung von Tumorzellen an die EZM während der Invasion erleichtert (Scott und Harpole, 2016).

Weiterhin, die Adhäsionen von metastasierenden Tumorzellen an das EZM umfassen dynamische Veränderungen des Zytoskeletts, wie Proteolyse und Actin/Myosin-Kontraktionen (Scott und Harpole, 2016).

Ein weiteres Merkmal von Tumorzellen ist ihre Fähigkeit, sich der Apoptose zu entziehen. Zelltod kann einfach durch geschwindigkeitsinduzierte Scherkräfte von dem Blutkreislauf oder durch Hypoxie und Nährstoffmangel ausgelöst werden. Zum Zelltod kann auch der Verlust der extrazellulären Bindung von Tumorzellen führen (Tod durch Ablösung oder Anoikis) (Scott und Harpole, 2016).

1.4.2 Diagnostik

Die Klinik bei Patienten mit peripher gelegenen Lungenmetastasen oder Mediastinaltumoren kann asymptomatisch sein. Schmerzen, Husten und Hämoptysen kommen durch Tumoreinbruch in die Thoraxwand oder in das Bronchialsystem vor. Heiserkeit wird durch Infiltration des N. recurrens hervorgerufen und Zeichen einer oberen Einflusstauung entstehen durch Infiltration oder Kompression der V. cava superior. Vergrößerte mediastinale Lymphknoten können das Gefühl eines retrosternalen Druckes produzieren. Dyspnoe mit Sauerstoffpflichtigkeit ist bei einer diffusen Lungenmetastasierung und bei einer begleitenden Lymphangiosis carcinomatosa möglich (Schirren et al., 2014, Kirschbaum und Meyer, 2016). Ein seltenes Phänomen ist der Pneumothorax oder Hämatothorax durch Perforation einer Metastase in den Pleuraspalt (Schirren et al., 2014).

Nach der Anamneseerhebung und der klinischen Untersuchung ist aus diagnostischen Gründen und zur intraoperativen Auffindung der Metastasen, eine Spiral-Computertomographie des Thorax durchzuführen. Die CT ist die sensitivste nicht-invasive Methode zur Auffindung von kleinen intrapulmonalen oder pleuralen Foki (Vogt-Moykopf et al., 1994).

Trotzdem werden 20-25% der Metastasen hierdurch nicht diagnostiziert, sodass eine intraoperative Palpation immer durchgeführt werden sollte (Cerfolio et al., 2011, Erhunmwunsee und Tong, 2016).

Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird noch nicht routinemäßig für die Evaluation von Lungenläsionen eingesetzt, wird aber immer mehr in Anspruch genommen. Die Sensitivität steigt mit der Größenzunahme der Metastase. Für die Komplettierung des Stagings sind die extrathorakalen Metastasen zu detektieren (Erhunmwunsee und Tong, 2016). Ca. 75% der Patienten mit pulmonalen Metastasen haben auch extrathorakale Metastasen und nur 15-25% haben isolierte Lungenmetastasen (Erhunmwunsee und Tong, 2016, Reinmuth und Lindner, 2017).

1.4.3 Therapie und Ergebnisse

1.4.3.1 Indikation zur pulmonalen Metastasektomie

Zum Zeitpunkt einer pulmonalen Metastasierung handelt es sich um eine systemische Erkrankung. Die technischen Probleme der Metastasen Chirurgie sind weitgehend gelöst und gehen mit einer geringen Morbidität und Mortalität einher (Schirren et al., 2017).

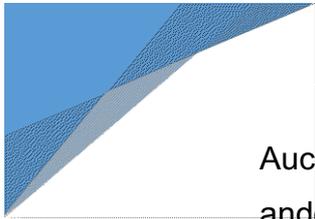
Die operative Entfernung der Metastasen erzielt die Erhöhung der Überlebenschance des Patienten oder, abhängig von der Art des Tumors, die Heilung der Krankheit. Es ist die komplette Resektion (R0) anzustreben. Es gibt Daten aus dem Internationalen Register für Lungenmetastasen, die ein höheres Überleben dieser Patienten im Vergleich zu Patienten mit R1/2-Resektionen nachweisen (5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen 36% und 26% gegenüber 13 und 7%), zudem ist die R0-Resektion bis heute der einzige konstante signifikante Prognosefaktor (Schirren et al., 2017).

Mit einer schlechteren Prognose ist bei multiplen Metastasen zu rechnen, jedoch ist dies nicht zwingend eine Kontraindikation zur Resektion. Auch die systematische Lymphknotendissektion sollte, um ein gutes Langzeitergebnis zu erreichen, bei operativen Eingriffen mit kurativem Ansatz durchgeführt werden (Schirren et al., 2014).

Es wurde bereits im Jahr 1965 von Thomford et al., anhand von positiven Fallserien, die Kriterien der Indikationsstellung der Lungenmetastasektomie formuliert. Diese sind im Wesentlichen noch gültig:

- 1) die technische Resektabilität,
- 2) ein tolerables und funktionelles Operationsrisiko,
- 3) die Kontrolle des Primärtumorgeschehens,
- 4) Ausschluss einer weiteren, extrathorakalen Metastasierung (Vogt-Moykopf et al. 1994).

Für die Indikationsstellung müssen immer die Gesamtprognose, der Allgemeinzustand und das operative Risiko berücksichtigt werden.



Auch in der palliativen Situation muss die chirurgische Therapie anderen Therapieansätzen überlegen sein, sonst hat sie keinen Stellenwert (Schirren et al., 2014).

Die Resektion des Primärtumors erfolgt bei synchroner Metastasierung in der Regel vor der Metastasektomie (Erhunmwunsee und Tong, 2016). Falls eine Metastasierung metachron auftritt, ist zu klären, ob der Primärtumor unter Kontrolle ist. Ein nicht resektabler Primärtumor schließt eine Metastasektomie in den meisten Fällen aus. Mittlerweile stellen extrathorakale Metastasen nicht per se eine Kontraindikation zur pulmonalen Metastasektomie dar (Erhunmwunsee und Tong 2016, Sponholz et al., 2016).

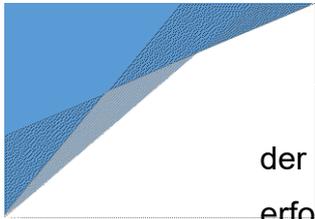
Ob die Lungenmetastasen synchron oder metachron auftreten und wie der Lymphknotenbefall während der Metastasektomie ist, sind wichtige prognostische Faktoren, die zu beachten sind. Die synchrone hämatogene und lymphogene Metastasierung ist bei den meisten Tumorentitäten mit einem schlechteren Überleben assoziiert (Reinmuth und Lindner, 2017).

Postoperative Komplikationen treten in 10-15% der Patienten auf (Pfannschmidt et al., 2012, Sponholz et al., 2018). Die häufigsten sind Sekretverhalt mit Atelektasenbildung, Pneumonie, Herzrhythmusstörungen und bronchopleurale Fisteln. Die Morbidität hängt vom Allgemeinzustand, Zugangsweg und Resektionsausmaß ab (Pfannschmidt et al., 2012).

1.4.3.2 Präoperative Evaluation

Durch die Anamnese und klinische Untersuchung werden die ersten Informationen über die Kondition des Patienten und die Ausbreitung des Tumors festgestellt (Erhunmwunsee und Tong, 2016).

Für die Erhebung des funktionellen Status ist die Durchführung der Lungenfunktionsdiagnostik notwendig. Bei der Metastasenchirurgie sollte man immer damit rechnen, dass aufgrund der Lokalisation und



der Größe der Metastasen auch anatomische Resektionen eventuell erforderlich sind. Es sollte die Evaluation des funktionellen Status dieser Patienten analog zu dieser von Patienten, die eine onkologische Resektion bei Lungenkarzinom unterziehen, erhoben werden.

Vor der Evaluation des funktionellen Status sind für ein aussagekräftiges Ergebnis, die Nikotinkarenz, die optimierte Atemtherapie und der klinisch stabile Zustand des Patienten Voraussetzung.

Die Beurteilung der technischen und onkologischen Operabilität erfolgt mit kontrastmittelgestützter CT des Thorax oder auch Magnetresonanztomographie (MRT) bei spezifischen Fragestellungen, einer Bronchoskopie ggf. mit endobronchialen Ultraschall (EBUS) und transbronchialer Nadelaspiration (TBNA) (Erhunmwunsee und Tong, 2016). Vor Beginn der Operationsvorbereitung sollten ein Lokalrezidiv des Primarius und eine extrathorakale Metastasierung ausgeschlossen werden. Dafür werden fachärztliche Untersuchungen, bildgebende diagnostische Verfahren (z.B. Sonographie des Abdomens, MRT/CT-Abdomen, Knochenszintigraphie, MRT-Schädel, PET-CT) und endoskopische Untersuchungen eingesetzt (Schirren et al., 2014).

Nach Schirren et al. (2012) ist gerade bei Patienten mit Hodentumormetastasen präoperativ eine intensive Atemtherapie aufgrund der möglichen pulmonalen Toxizität durch die Bleomycintherapie notwendig. Die physiotherapeutischen Übungen beinhalten tiefe Atmungsübungen. Übungen an einem Spirometer werden mindestens 6-mal pro Tag für ca. 10 Minuten durchgeführt. Außerdem wird ein Atemtrainingsgerät zur Sekretmobilisierung benutzt sowie 2-mal täglich werden Inhalationstherapien durchgeführt.

1.4.3.3 Resektionsformen

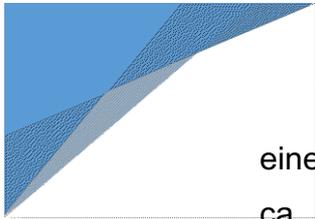
In der Lungenmetastasen Chirurgie dominieren extraanatomische Resektionen (Keilresektionen) (Schirren et al., 2014). Durch Segmentresektionen, Lobektomien oder Laserresektionen können im Parenchym zentralliegende Metastasen entfernt werden. Die Laserresektion ist auch bei multiplen Metastasen einsetzbar, um das Maximum an gesundem Lungengewebe zu erhalten. Aufgrund der hohen Rezidivwahrscheinlichkeit sind E nukleationen nicht empfohlen (Vogt-Moykopf et al., 1994, Schirren et al., 2014). Zu beachten ist, dass die entfernten Metastasen zu allen Seiten vom gesunden Lungengewebe umgeben sein müssen. Wie viel Gewebe das sein sollte, ist noch nicht festgelegt. Studien zeigen, dass dies je nach Primarius divergieren kann (Welter et al., 2017). Bronchoplastische und angioplastische Resektionsverfahren kommen bei endobronchialen Metastasierungen oder Infiltrationen zentraler Bronchus- oder Gefäßstrukturen zur Anwendung (Schirren et al., 2014).

Die Pneumonektomie ist in der Metastasen Chirurgie keine Kontraindikation, jedoch sollte die Indikation kritisch gestellt werden. (Schirren et al., 2014).

1.4.3.4 Therapie der thorakal metastasierten Keimzelltumoren

Seit Einsatz der Cisplatin-basierten Chemotherapie in den 70er Jahren, ist die Mortalität der NSKZT um 70% gesunken (Kesler, 2002). Mit Hilfe einer multimodalen Therapie haben auch metastasierte KZT eine gute Überlebensrate basierend auf effektive Polychemotherapien und ggf. ergänzende operative Verfahren zur Entfernung der Residualtumore (Ceppa, 2016).

Die Thoraxchirurgie hat eine bedeutende Rolle in der Therapie der Patienten mit thorakal metastasierten NSKZT. 30% der Patienten mit testikulären NSKZT erscheinen mit thorakalen Metastasen (Schirren et al., 2012). Die Resektion aller persistierenden Lungenherde nach der Chemotherapie sollte angestrebt werden (Ceppa, 2016). Nach



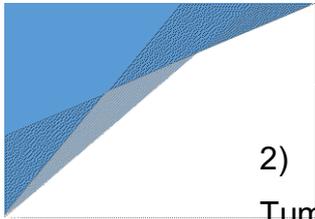
einer Chemotherapie und/oder Hochdosis-Chemotherapie benötigen ca. 10-20% der Patienten mit intrathorakalen Metastasen eines testikulären NSKZT und die Mehrheit der Patienten eines primären mediastinalen NSKZT eine RTR (Andrade et al., 2004, Schirren et al., 2012). Es sind herausfordernde und anspruchsvolle Eingriffe, jedoch mit sehr guten Überlebensraten. Nach intrathorakaler RTR liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei bis zu 94%. Schirren et al. (2012) zeigten, dass eine RTR bei selektierten Patienten mit einer niedrigen Morbidität (12,7%) und Mortalität (0,5%) einhergehen kann. Selektierte Patienten mit einer Chemotherapie-refraktären Lungenmetastasierung, können teilweise auch von einer Salvage-Resektion profitieren (Schirren et al., 2012).

Kesler (2002) berechnete, dass ca. 10-20% der Patienten mit NSKZT und supradiaphragmatischen Metastasierungen, mindestens einen thorakalen Eingriff (pulmonale Metastasektomie, mediastinale Lymphknotendissektion) zur Entfernung von Residuen nach Chemotherapie benötigen.

Nach der Erstlinien-Chemotherapie eines metastasierten Keimzelltumors erfolgt das Restaging mit Bestimmung der Serumentumormarker und CT-Thorax/ Abdomen, ggf. Erweiterung mit Knochenszintigraphie und Schädel-MRT. Bei den meisten Patienten sind die Tumormarker abfallend und radiologisch zeigt sich eine signifikante Reduktion oder sogar die Auflösung der Tumormassen (Kesler, 2002).

Die Kriterien zur Residualtumorresektion sind identisch mit den Kriterien zur Resektion von Lungenmetastasen (Schirren et al., 2012). Schirren et al. (2012) haben in ihrer Klinik die Kriterien für die Residualtumorresektion ergänzt:

- 1) Patienten mit Normalisierung der Tumormarker und mit Residualtumormassen von 1 cm oder größer in der Routine-Computertomographie, durchgeführt 12 Wochen nach der Chemotherapie bzw. Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation,



2) Patienten mit erhöhten Tumormarkern und persistierenden Tumormassen trotz Komplettierung der Chemotherapie,

3) Patienten mit Verdacht auf Growing Teratoma Syndrome.

Jedoch ist jede Entscheidung zur Operation interdisziplinär durch den Thoraxchirurgen, Urologen und Onkologen zu treffen (Schirren et al., 2012).

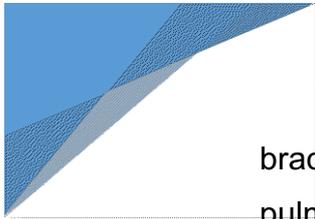
Der Eingriff findet frühestens 4 bis 6 Wochen nach stattgehabter Chemotherapie nach ausreichender Erholung statt (Schirren et al., 2012).

Ziel ist immer eine komplette Resektion (R0) zu erreichen und die Zahl der Eingriffe niedrig zu halten. Voraussetzung hierfür ist der geeignetste Zugangsweg mit der optimalsten Übersicht. Hier sind die unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten sowie das Metastasierungsmuster zu beachten (Kesler, 2002).

Außerdem ist eine parenchymsparende Resektion, wenn möglich, durch eine Keil- oder Laserresektion zu erzielen. Die Größe und die Lokalisation der pulmonalen Metastasen können eine größere Resektion erfordern, welche eine etwas schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu der parenchymsparenden Resektion zeigen (Schirren et al., 2012).

Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit, dass eine systemische Therapie zu einer vollständigen Regression des vitalen Tumorgewebes führt, sollten Eingriffe durchgeführt werden, die die großen anatomischen Strukturen des Thorax respektieren. Dadurch wird die Kurz- und Langzeitmorbidity minimiert (Kesler, 2002).

Die Eingriffe zur Entfernung von Metastasen eines testikulären NSKZT oder eines primären mediastinalen NSKZT können alle 3 Kompartimente des Mediastinums nach Shields betreffen. Am häufigsten sind mediastinale Residualtumore im mittleren/ viszeralem Kompartiment aufzufinden (Kesler, 2002). Hier befinden sich Strukturen und Organe wie das Herz, die Aorta ascendens, der Aortenbogen und seine Äste, die Aorta descendens, die Vv.



brachiocephalica, die V. azygos, die V. cava superior, die A. pulmonalis, der Ösophagus und die Trachea. Aufgrund der engen Lagebeziehung dieser Strukturen, ist bei ausgedehnten Tumorgößen die Infiltration oder Kompression mehrerer von diesen wichtigen Strukturen möglich. Wenn eine technische Operabilität und eine onkologische Indikation zur Resektion bestehen, sollte, wenn möglich, eine organerhaltende Resektion vorgenommen werden.

Die Entfernung von Organen oder großen Gefäßen ist in einigen Fällen aufgrund der Verbreitung der Tumormassen notwendig (Kesler, 2002).

Kesler (2002) berichtet über diese Herausforderung der Resektion von Mediastinaltumoren, die eine enge Lagebeziehung zu großen Gefäßen und intrathorakalen Nerven haben und zeigt nichtsdestotrotz eine niedrige Morbiditätsrate. Er führte mit seinen Kollegen 400 Eingriffe bei 300 Patienten zur Entfernung von residualen mediastinalen Metastasen nach Cisplatin-basierter Behandlung von testikulären Keimzelltumoren durch. Die intraoperative Mortalitätsrate war 1%. Er erklärt, dass der Erfolg an den aggressiven thorakalen Eingriffen liegt. Sie operierten, wenn nötig, mit Hilfe von Urologen oder Hals-Nase-Ohren-Chirurgen und erreichten somit eine 10-Jahres-Überlebensrate von 78%.

Häufig besteht die Notwendigkeit von multiplen Eingriffen zur Entfernung der mediastinalen oder pulmonalen Residualtumore (Kesler, 2002, Kesler et al., 2011).

Falls mehrere anatomische thorakale Bereiche betroffen sind, ist mit der Resektion des Bereiches der höchsten Tumorlast zu beginnen (Schirren et al., 2012). Bei synchronen retroperitonealen und mediastinalen Residuen, erfolgt in der Regel zuerst die retroperitoneale Lymphknotendissektion (Kesler, 2002).

Wenn ein Übergang der mediastinalen Residualtumoren in das Retroperitoneum oder nach zervikal besteht, können gegebenenfalls



im selben Eingriff die Kompartimente kombiniert reseziert werden (Kesler 2002, Sponholz et al., 2019).

Zeitaufwendige operative Eingriffe (10-12 Stunden) oder kombinierte Eingriffe, zum Beispiel mit einer anatomischen Lungenresektion, bei Patienten mit Zustand nach Vorbehandlung mit Bleomycin sind zu meiden (Kesler, 2002). Auch wenn während der retroperitonealen Lymphknotendissektion zu viel Blutverlust oder kardiorespiratorische Instabilität vorkommen, sollte die nachfolgende mediastinale Residualtumorresektion zu einem anderen Zeitpunkt verschoben werden (Kesler, 2002). Bei bilateralem Befall des Mediastinums sollte, wenn überhaupt, nur die Seite mit den kleineren Tumormassen synchron mit der retroperitonealen Lymphknotendissektion erfolgen (Kesler, 2002). Nach 6-8 Wochen und nach ausreichender Erholung wird der nächste Eingriff geplant (Kesler, 2002). Ein erneutes Restaging sollte vorgenommen werden (Kesler, 2002).

Die Residualtumore beinhalten 12-15% vitale Tumore und 34-42% Teratome (Besse et al., 2009, Lavoie und Kollmannsberger, 2019). Komplette Nekrosen sind in pulmonalen Residualtumoren in 54-71% festzustellen (Besse et al., 2009), die Resektion deren macht aber keinen therapeutischen Vorteil aus (Rick, 2004). Sie zeigen die Effektivität der stattgehabten Chemotherapie und/oder Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (Schirren et al., 2012). Die Entfernung der Nekrosen hat nur einen diagnostischen Wert zum Ausschluss anderer Tumoranteile. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei diesen Patienten liegt bei bis zu 95% (Schirren et al., 2012). Bei vitalem Tumornachweis in den Residuen ist die Prognose schlechter und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 49,6-73%, abhängig von der Effektivität der weiteren therapeutischen Maßnahmen (Rick, 2004, Schirren et al., 2012). Ein Langzeitüberleben kann auch bei diesen Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie nach der RTR erreicht werden (Fizazi et al., 2001, Schirren et al., 2012).

Die Ergebnisse von mehreren Studien zeigten eine Diskrepanz der Pathologieergebnisse von 28-36% zwischen den Histologien der retroperitonealen Lymphknoten und der pulmonalen Läsionen. Besse et al. (2009) zeigten in einer retrospektiven Studie mit Patienten nach Chemotherapie bei NSKZT, dass die Pathologien der residualen retroperitonealen und mediastinalen Lymphknoten post-chemotherapeutisch ziemlich ähnlich sind. Außerdem, versuchten sie einen Algorithmus für das Vorgehen bei beidseitigen pulmonalen Residualtumoren zu erstellen. Sie untersuchten prädiktive Faktoren für das Erkennen von pulmonalen Nekrosen während der Thorakotomie, um unnötige Interventionen zu ersparen und die Zahl der Residualtumorresektionen zu reduzieren. Sie hatten eine gute Übereinstimmung bei den Patienten mit bilateralen Nekrosen. Laut ihrer Theorie könnten hierdurch pulmonale Eingriffe der kontralateralen Lunge fraglich vorläufig erspart werden und ein ‚watchful waiting‘ eingehalten werden. Dieser Algorithmus konnte aufgrund der nicht ausreichend akribischen Modelle nicht etabliert werden. Des Weiteren zeigten Schirren et al. (2012) in ihrem Patientengut mit beidseitigen Lungenmetastasen bei bis zu 20% der Patienten eine differente kontralaterale Histologie nach beidseitiger Residualtumorresektion. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer bilateralen Residualtumorresektion, auch wenn auf der einen Lungenseite lediglich Nekrose nachgewiesen wurde. Auch der Versuch die Nekrosen mit der ausgesetzten Stoffwechselaktivität von 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) zu korrelieren, ist aufgrund des niedrig prognostischen Wertes nicht gelungen (Oechsle et al., 2008). Um ein Score-System zur Erfassung der Histologie von Nekrosen aufzuweisen, wurden weitere Faktoren, wie Primärtumorhistologie, Tumormarker, Tumorgröße vor und nach der Chemotherapie und Tumorreduktion nach Chemotherapie, bisher erfolglos untersucht (Kesler, 2002). Zusammenfassend, ist die Prädiktion einer Residualtumor-Histologie nicht möglich und somit müssen alle Residualtumore entfernt werden (Schirren et al., 2012). Außerdem, könnten vitale Zellen mit potentieller Wachstumstendenz



oder maligner Transformation in den großen nekrotischen Arealen beinhaltet sein (Kesler, 2002).

Kesler (2002) postuliert, dass eine hohe Korrelation der histopathologischen Befunde von Tumornekrosen zwischen den Residuen der intrathorakalen und der retroperitonealen Massen nach der Erstlinien-Chemotherapie in einigen Fällen ein abwartendes Verhalten für die mediastinale Residualtumorsektion nach Nekrosenentfernung aus dem Retroperitoneum erlauben. Wenn es sich um größere mediastinale Residuen nach einer Zweitlinien-Chemotherapie handelt, erfolgt die Tumorsektion, auch wenn die Histologie der retroperitonealen Lymphknotendissektion Nekrosen ergab. Wenn sich im vollständig entfernten Tumor über 10% vitale Tumoranteile befinden oder der Tumor nicht komplett reseziert wurde, sollte eine Konsolidierungstherapie erfolgen (Schmoll et al., 2004).

Eine Zweitlinien-Cisplatin-basierte Chemotherapie ist bei Progress der Krankheit (persistierende oder steigende Tumormarker/ progrediente Tumormassen während und kurz nach der Erstlinien-Chemotherapie) möglich (Kesler, 2002). Dies sollte mit den behandelnden Urologen und Onkologen interdisziplinär abgesprochen werden.

Bei selektierten Patienten mit limitierten mediastinalen Tumormassen von NSKZT und persistierender Tumormarkererhöhung nach Zweitlinien-Chemotherapie oder nach einem späten Rezidiv ist als individuelle Entscheidung eine Salvage-thoraxchirurgische Intervention möglich (Kesler, 2002, Schirren et al., 2012). Ein längeres rezidivfreies Überleben sowie ein Langzeitüberleben sind hierdurch möglich (Schirren et al., 2012).

Die Komplikationsraten bei der Resektion einer isolierten Lungenmetastase und einer isolierten retroperitonealen Lymphknotendissektion liegen unter 10%, bei einer mediastinalen Resektion bei ca. 13% und bei einer sequentiellen retroperitonealen Lymphknotendissektion mit thorakaler Resektion bei ca. 35% (Besse et al., 2009, Schirren et al., 2012).



Arrhythmien sind die am häufigsten beobachteten peri- und postoperativen Komplikationen (Vogt-Moykopf et al., 1994). Zu den häufigsten Komplikationen gehören noch Pneumonien, respiratorische Insuffizienz, prolongierte Parenchymfistelung, prolongierte Ventilation und Chylothorax (Ceppa, 2016).

Die intraoperative Mortalität wird in spezialisierten Zentren mit ca. 1-4% angegeben (Schirren et al., 2012). Die höchste Mortalität wurde in Patienten mit gleichzeitiger Resektion von pulmonalen und mediastinalen Tumoren festgestellt (Ceppa, 2016). Die Morbidität und Mortalität steigen nach stattgehabter Bleomycintherapie und pulmonalen Resektionen (Kesler et al., 2003, Andrade et al., 2004). Bei diesen Patienten empfehlen Schirren et al. (2012) die Zahl der operativen Eingriffe so niedrig wie möglich zu halten und eine mediane Sternotomie bei beidseitiger Metastasierung zu präferieren.

Zweiteingriffe nach vorangegangener retroperitonealer Lymphadenektomie bei NSKZT stellen eine erhebliche Herausforderung dar. Sie sind mit einer höheren Morbidität und Mortalität und höherem Risiko einer inkompletten Resektion verbunden (Bokemeyer et al., 2005).

Nach intrathorakaler Residualtumorresektion liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen 68-94% (Kesler et al., 2005, Schirren et al., 2012). Histologisch nachgewiesenes vitales Tumorgewebe ist ein stark negativer Prognosefaktor für das Langzeitüberleben. Außerdem, sind die Radikalität der Resektion und die IGCCCG-Gruppe wichtige prognostische Faktoren (Fizazi et al., 2001). Das hohe Alter des Patienten bei der Diagnosestellung und die nicht-pulmonale, viszerale Metastasierung sind weitere negative Prognosefaktoren (Kesler et al., 2002, Ceppa, 2016).

Es gibt Daten, dass Patienten mit pulmonal metastasierten Keimzelltumoren eine bessere Prognose im Vergleich zu anderen pulmonal metastasierten Primärtumoren aufweisen (Ceppa, 2016).

Die Rolle der Metastasektomie von Seminomen ist begrenzt. Die Größe der Tumore ist entscheidend für die Prognose, da Patienten mit 3 cm oder größeren Residualmassen für Rezidive oder vitale Tumore anfälliger sind. Bisher gibt es keine zuverlässigen Überlebensdaten nach Metastasektomie bei Seminomen (Ceppa, 2016).

Abbildung 7: Growing Teratom-Präparat nach R0-Resektion



(Bild aus der Klinik für Thoraxchirurgie, Prof. Dr. med. J. Schirren)

2. Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden die prospektiv gesammelten Daten von 29 Patienten, die von 1999 bis 2016 an einem thorakalen Growing Teratoma (TGT) operiert wurden, analysiert. Die Eingriffe fanden in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Schirren, statt. Im Jahr 2008 wurden die Eingriffe in der Kerkhoff-Klinik in Bad Nauheim, auch unter der Leitung von Prof. Dr. med. Schirren durchgeführt.

26 Patienten hatten einen Keimzelltumor des Hodens und 3 Patienten einen extragonadalen, primär mediastinalen Keimzelltumor. Bei den Patienten mit testikulären Keimzelltumoren wurde der Primarius reseziert und anschließend erfolgte eine Cisplatin-basierte Chemotherapie. Die Patienten, die während oder nach der Chemotherapie unter Normalisierung der Tumormarker eine thorakal wachsende Tumormasse in der Bildgebung aufwiesen, wurden im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt und erhielten eine Operation bei Verdacht auf ein Growing Teratoma Syndrome. Sobald die Histologie reife Teratomanteile bestätigte, war die Diagnose eines TGTS gesichert.

Vor den geplanten Eingriffen erfolgten das onkologische Staging und die präoperative Evaluation des Patienten. Ein adäquater Leistungsstatus war Voraussetzung und wurde mit kardiopulmonalen Funktionstests (z.B. Bodyplethysmographie, Spirometrie, EKG, Echokardiographie, Ergometrie, Belastungs-Blutgasanalyse und ggf. Treppentest, Lungenperfusionsszintigraphie) ermittelt.

Für das onkologische Staging haben wir entsprechend des Metastasierungsmusters des Primarius eine Computertomographie des Thorax und Abdomens, eine Knochenszintigraphie und eine Magnetresonanztomographie des Gehirns durchführen lassen und die Tumormarker serologisch bestimmt. Bei Verdacht auf



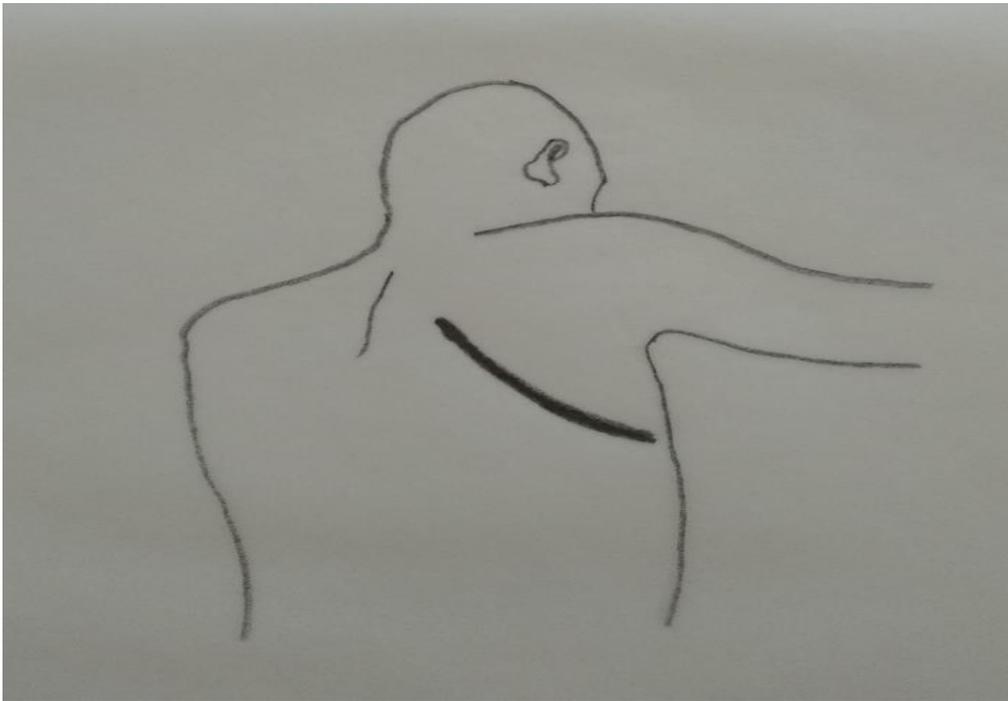
supraklavikuläre Metastasen wurde zusätzlich eine Computertomographie des Halses durchgeführt.

2.2 Operative Zugänge

Der Zugangsweg wurde in Abhängigkeit von der Lokalisation des TGT gewählt. Die posterolaterale Thorakotomie oder die mediane Sternotomie wurden zur Entfernung von Lungen- und Mediastinaltumoren verwendet. Supraklavikuläre Tumore bzw. Tumore des zervikalen Bereiches wurden durch Neck Dissektion reseziert. Bei retrokruralen Tumoren entschieden wir uns je nach Lage des Tumors für den transabdominellen Zugang oder die doppelte Thorakotomie.

Posterolaterale Thorakotomie

Die posterolaterale Thorakotomie ist der häufigste Zugangsweg, welcher eine gute Übersicht des Pleuraraums und des Hilus bietet. Der Patient wird in Seitenlagerung positioniert. Die Hautinzision verläuft S-förmig von der vorderen Axillarlinie Richtung lateral, ca. 2 cm unterhalb des Angulus inferior scapulae, umfährt diesen und verläuft anschließend nach apikal zwischen der medialen Kante (Margo medialis) der Scapula und der Wirbelsäule. Der M. latissimus wird mit der Diathermie durchtrennt. Der M. serratus anterior wird mobilisiert. Für eine erweiterte Mobilisation der Scapula erfolgt ggf. die Durchtrennung des M. trapezius und M. rhomboideus zwischen Schulterblatt und Wirbelsäule. Der Thorax wird über den 5. ICR eröffnet.

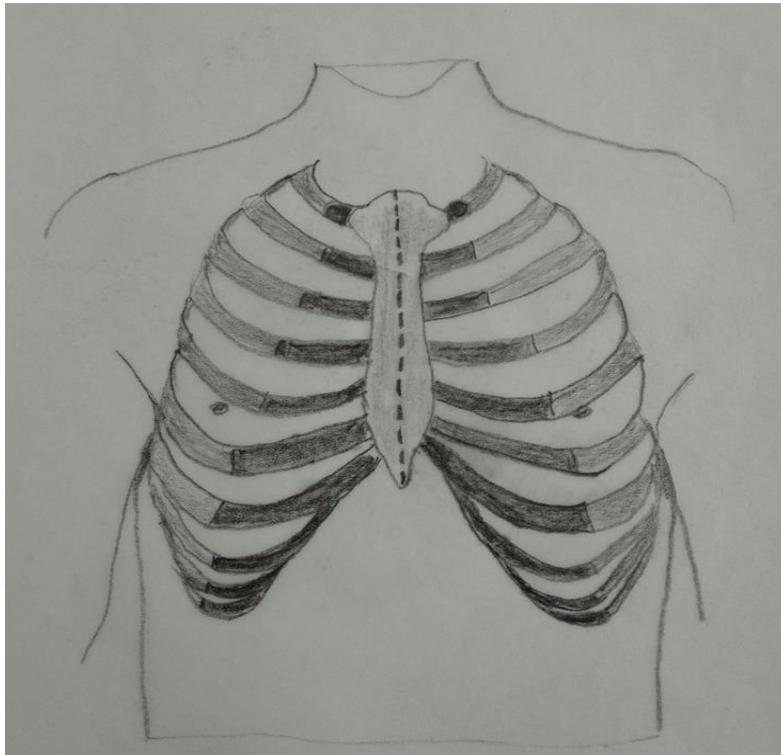
Abbildung 8: Posterolaterale Thorakotomie

(Quelle: In Anlehnung an Oliaro et al., 2014)

Mediane Sternotomie

Die mediane Sternotomie ermöglicht den Zugang zu mediastinalen Tumoren, bilateralen pulmonalen Prozessen, zur mittleren und inferioren Trachea und zur Bifurkation.

Die Hautinzision wird in der Medianlinie vom Jugulum bis zum Processus xiphoideus durchgeführt, es erfolgt eine Präparation bis zum Periost. Anschließend werden die Weichteile hinter dem Manubrium sterni und Corpus sterni stumpf mobilisiert. Das Sternum wird mit der oszillierenden Säge unter Apnoe durchtrennt. Hiernach kann nach Eröffnen der jeweiligen Pleurablätter eine beidseitige Lungenresektion erfolgen, zusätzlich können Tumore im vorderen Mediastinum gut reseziert werden.

Abbildung 9: Mediane Sternotomie

(Quelle: In Anlehnung an Albert, 2016)

Neck Dissektion

In Rückenlage mit leicht angehobenem Oberkörper und Rotation des Kopfes auf die nicht zu operieren Seite erfolgt ein hockeyschlägerförmiger Hautschnitt entlang des Hinterrandes des M. sternokleidomastoideus nach kaudal und weiter entlang der Klavikula nach lateral. Danach wird die Haut mit dem subkutanen Gewebe zur Seite hin abpräpariert, die Haut mit dem Subkutangewebe wird von der darunterliegenden Muskulatur abpräpariert und der laterale Rand des M. sternokleidomastoideus wird dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt ist es für die Schonung der A. carotis, V. jugularis, P. brachialis und N. phrenicus wichtig, diese darzustellen und zu präparieren. Auch oberhalb der Klavikula wird weiter in die Tiefe zum linken Venenwinkel hin präpariert. Wichtig hier ist die Identifizierung des Ductus thoracicus



und der Lymphgänge, welche mit Durchstichligaturen versorgt werden. Der Tumor wird von den anatomischen Strukturen abpräpariert und als Kompartiment mit dem umgebenden Fettgewebe reseziert.

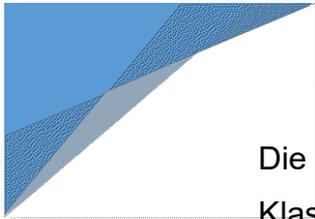
Transabdomineller Zugang

Der transabdominelle Zugang wird meistens in Kooperation mit einem Urologen durchgeführt. Der Patient wird in einer überstreckten Rückenposition platziert. Zuerst wird eine bilaterale transversale Laparotomie des oberen Abdomens durchgeführt und es folgt die Durchtrennung der Ligamenta falciforme, triangulare und coronarium zur Lebermobilisierung. Die Inzision wird um die rechte Niere, ohne Durchtrennung des Ligamentum hepatorenale, erweitert. So erfolgt die Mobilisierung der Leber und der rechten Niere. Hiermit ist das Zwerchfell mit den Zwerchfellschenkeln erreichbar. Die Zwerchfellschenkel werden im Längsverlauf eröffnet. Es ergibt sich jetzt eine ausgezeichnete Sicht auf den retrokruralen Raum, um retrokrurale Metastasen zu entfernen. Bei linksseitigen oder bilateralen Metastasen wird die Milz, die linke Kolonflexur und die linke Niere nach medial mobilisiert. Nach Abschluss der Resektion wird eine Drainage platziert und die Zwerchfellschenkel werden vernäht. Die mobilisierten Organe werden ohne Fixierung zurückpositioniert. Im Fall von synchronen abdominellen oder retroperitonealen Metastasen, ist zusätzlich die Entfernung von diesen Metastasen möglich. Außerdem können erweiterte Resektion, wie z.B. ein Aortenersatz, wenn nötig, durchgeführt werden (Sponholz et al., 2019).

2.3 Datenerfassung

Die prä- und postoperativen Daten wurden prospektiv dokumentiert.

Sämtliche Befunde wurden an einem Operationskonferenzbogen erfasst, welcher jeden Patienten in den OP-Saal begleitete (Anlage 1).



Die postoperative Morbidität wurde unter Verwendung des TM&M-Klassifizierungssystems des Ottawa Hospitals in minor und major Morbidität eingeteilt (Seely et al., 2010).

Folgende Daten wurden erfasst:

Patienten-bezogene Daten

- Geschlecht
- Geburtsdatum/ Alter

Primärtumor-bezogene Daten

- Datum der Erstdiagnose
- Operationsdatum
- Lokalisation
- Chemotherapie Regime/Hochdosis Regime/Stammzelltransplantation

Metastasen-bezogene Daten

- Erstdiagnose der Metastase/n
- Metastasierungsort
- Krankheitsfreies Intervall zwischen dem Primärtumor und der Metastase/n
- Operationsdatum der Metastasektomie
- Histologie der Metastase

GTS-bezogene Daten

- Erstdiagnose
- Lokalisation
- Histologie
- Krankheitsfreies Intervall zwischen dem Primärtumor und GTS
- Größe des Growing Teratoms



TGTS-Resektion-bezogene Daten

- Resektionsart der Metastase/n
- R-Klassifikation des Eingriffs
- Operativer Zugang
- Retroperitoneale Residualtumorresektion
- Morbidität
- Mortalität

Rezidivmetastasen-bezogene Daten

- Vorhandensein von Rezidivmetastasen
- Lokalisation
- Krankheitsfreies Intervall zwischen TGTS-Resektion und Rezidiv-Behandlung (Chemotherapie-Regime / Hochdosistherapie / Stammzelltransplantation / Operation)
- GTS-Rezidiv

Follow-up Daten

- Datum des letzten Follow-up
- Zeit zwischen TGTS-Resektion und letztem Follow-up
- Zeit zwischen TGTS-Rezidiv und letztem Follow-up
- Patientenstatus (lebend oder tot)
- Todesursache

2.4 Durchführung des Follow-up

Die Daten des Follow-up wurden aus den klinischen Akten, der Vorstellung des Patienten zur Verlaufskontrolle in unserer ambulanten Sprechstunde und/oder über Telefon-Interviews mit den betreuenden Ärzten erhoben.



Alle Patienten erhielten von ihren behandelnden Ärzten oder Urologen die routinemäßigen onkologischen Nachsorgeuntersuchungen. Diese beinhalten die Serumentumormarker und je nach IGCCCG-Prognosegruppe die entsprechende bildgebende Diagnostik. Das Rezidiv wurde durch histologische Bestätigung oder radiologische Kriterien diagnostiziert. Das Datum des Wiederauftretens wurde als das Datum definiert, an dem der Tumor zum ersten Mal in den Computertomographien festgestellt wurde.

2.5 Statistische Auswertung

Mit Hilfe der deskriptiven Statistik wurden die Charakteristika der Patienten und Tumoren sowie die Kurzzeitergebnisse beschrieben. Für die Berechnung der Langzeitergebnisse und der Überlebenskurven wurde die Kaplan-Meier Methode verwendet. Wir haben das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben ab dem Zeitpunkt der Resektion des TGTS berechnet. Die Unterschiede in den Prognosefaktoren und im Überleben wurden unter Verwendung des Log-Rank-Tests berechnet, P-Werte von weniger als 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe der SPSS 22.0 Software (SPSS, Inc., Chicago, IL).

3. Ergebnisse

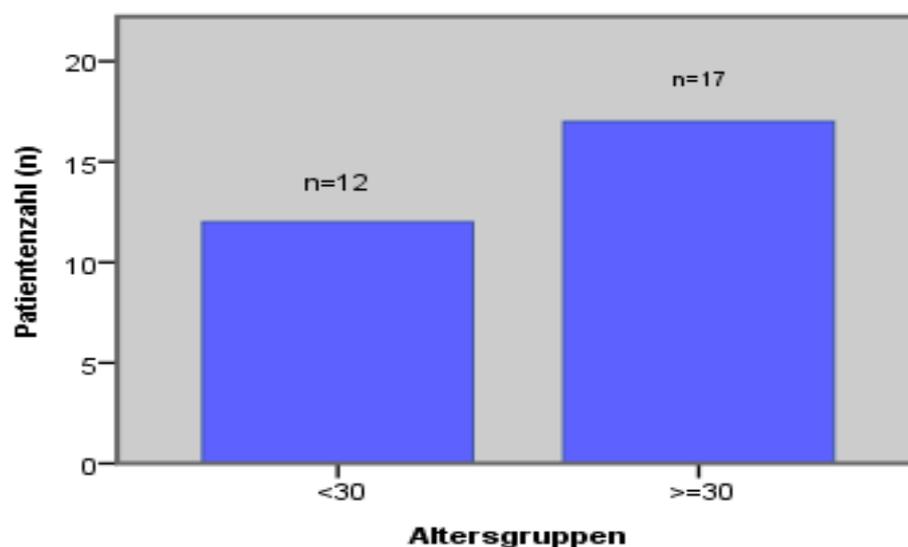
In der Studie wurden insgesamt 29 Patienten mit thorakalem Growing Teratoma Syndrome eingeschlossen. Der Primarius war bei 26 Patienten ein gonadaler Keimzelltumor (89,7%) und bei 3 Patienten ein extragonadaler Keimzelltumor (10,3%).

3.1 Patienteneigenschaften

Alle Patienten erfüllten die Kriterien des Growing Teratoma Syndromes.

In unserem Kollektiv waren alle Patienten männlich. Das mediane Alter des gesamten Patientenguts bei der Erstdiagnose des Primarius lag bei 32 Jahren (19-50 Jahre). Das Durchschnittsalter lag bei 32,6 Jahren. Über die Hälfte der Patienten (n=17) waren 30 Jahre oder älter (58,6%), und 41,4% (n=12) waren unter 30 Jahre alt.

Abbildung 10: Einteilung der Patienten mit TGTS in 2 Altersgruppen (< 30 Jahre, ≥ 30 Jahre)





3.2 Daten des Primärtumors

3.2.1 Erstdiagnose und Lokalisation des Primärtumors

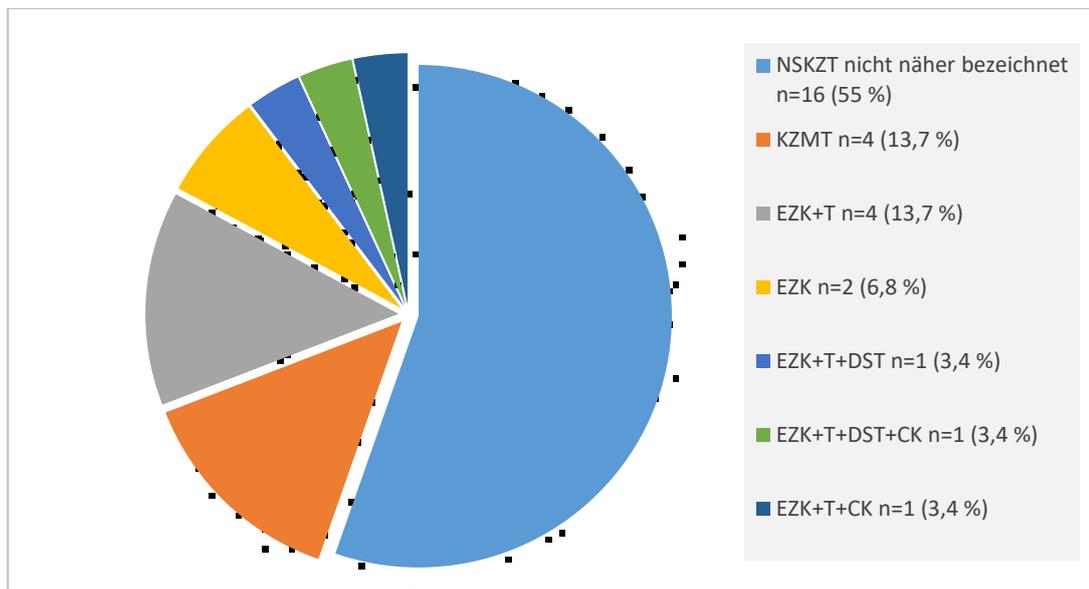
Die Erstdiagnose und die anschließenden Ablationen testis fanden im Zeitraum zwischen 1986 und 2014 statt. Bei den extragonadalen Keimzelltumoren fanden die Erstdiagnose und Therapien im Zeitraum zwischen 1989 und 2010 statt.

Bei 15 Patienten mit testikulären Keimzelltumoren war der linke Hoden betroffen (57,7%), bei 8 Patienten der rechte Hoden (30,8%) und bei 3 konnte die Lokalisation des Primarius durch die Daten nicht eruiert werden (11,5%). Alle Patienten mit extragonadalen Keimzelltumoren hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen Befall an mehreren Lokalisationen. Alle 3 Patienten mit extragonadalem Keimzelltumor hatten einen mediastinalen Befall (100%), 2 Patienten hatten zusätzlich einen zervikalen (66,6%) und 1 Patient zusätzlich einen retroperitonealen Befall (33,3%).

3.2.2 Histologie des Primärtumors

Alle Patienten hatten definitionsgemäß einen nichtseminomatösen Keimzelltumor. Bei 16 Patienten (55%) des gesamten Patientenkollektivs war die genaue Bezeichnung des Histologietyps nicht beschrieben. 11 Patienten hatten einen Misch tumor (38%) und 2 Patienten ein reines Embryonalzellkarzinom (6,8%). Bei den Misch tumoren hatten 7 Patienten einen Anteil eines Embryonalzellkarzinoms (24,1%), 5 Patienten eines Teratoms (17,2%), 2 Patienten eines Dottersacktumors (6,8%) und 2 Patienten eines Chorionkarzinoms (6,8%). Die Zusammensetzung der histologischen Ergebnisse der testikulären Keimzelltumore sind dem Kreisdiagramm der Abbildung 12 zu entnehmen.

Abbildung 11: Kreisdiagramm der Histologie des Primärtumors der testikulären Keimzelltumore



(NSKZT: Nichtseminomatöser Keimzelltumor, KZMT: Keimzellmisch tumor, EZK: Embryonalzellkarzinom, T: Teratom, DST: Dottersack tumor, CK: Chorionkarzinom)

3.2.3 Chemotherapie

Alle Patienten erhielten eine Cisplatin-basierte Chemotherapie und 11 Patienten erhielten zusätzlich eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation (37,9%). Die Chemotherapie-Regime, die verabreicht worden sind, sind folgende: PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin), PEI (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) und Kombination von PEB und PEI. Bei einem Patienten wurde aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen und nicht Ansprechen des Tumors auf die PEB und PEI Schemata, das Schema Vinblastin-Thalidomid-Avastin verabreicht. Ein Patient erhielt das TIP Schema (Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin). Zusammenfassend, 20 Patienten erhielten das PEB-Schema (69%), 5 Patienten das PEI Schema (17,2%), 3 Patienten PEB und PEI Schemata (10,3%) und 1 Patient das TIP Schema (3,4%). Die Hochdosis-Chemotherapie-Regime konnten nicht eruiert werden.

3.3 Metastasen-bezogene Daten

Alle Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose synchrone Metastasen auf. Die thorakalen und mediastinal lymphogenen Metastasen waren nicht immer synchron zum Primärtumor. Es entwickelten sich bei 2 Patienten pulmonale Metastasen jeweils 9 und 18 Monate später (6,8%) und bei 2 weiteren Patienten entwickelten sich mediastinale Metastasen nach jeweils 10 und 133 Monaten (6,8%).

3.3.1 Metastasierungsort von NSKZT

Die Metastasen waren retroperitoneal, pulmonal, mediastinal, retrokrural und/oder supraklavikulär/zervikal aufzufinden. Leber- oder Hirnmetastasen wurden in unseren Patienten nicht nachgewiesen.

Alle Patienten hatten im Verlauf ihrer Krankheit Metastasen an 2 oder mehreren Lokalisationen. Es wurden retroperitoneale (n=25, 86,2%), mediastinale (n= 22, 75,8%), pulmonale (n=20, 68,9%), retrokrurale (n=17, 58,6%) und supraklavikuläre Metastasen (n=14, 48,3%) beschrieben.

3.3.2 Histologische Ergebnisse der Metastasen neben dem TGTS nach Chemotherapie

Die histologischen Ergebnisse der Metastasen ergaben kein vitales Tumorgewebe. Es waren histologisch entweder Nekrosen oder ein reifes Teratom im Präparat festzustellen. Postoperativ ergab die Histologie der pulmonalen Residuen bei 8 Patienten ein reifes Teratom (72,7%) und bei 3 Patienten Nekrosen (27,3%). 15 der mediastinalen Metastasen waren reife Teratome (93,7%) und eine Nekrose (6,3%). Retroperitoneal waren 11 Histologien reife Teratome (91,6%) und einmal Nekrose (8,4%), retrokrural waren es 14 reife Teratome (93,3%) und eine Nekrose (6,7%) und supraklavikulär 7 reife Teratome (100%).

3.4 Growing Teratoma Syndrom-bezogene Daten

Die Growing Teratomen wurden im Zeitraum von 1999 bis 2016 festgestellt. Das krankheitsfreie Intervall zwischen Erstdiagnose des Primarius und des Growing Teratoma Syndromes konnte bei 28 Patienten berechnet werden und lag zwischen 4 Monaten und 228 Monaten mit einem Mittelwert von 44 und einem Median von 20,5 Monaten. Bei den Patienten mit extragonadalen Keimzelltumoren betrug das krankheitsfreie Intervall im Durchschnitt 18,3 Monate (16-20 Monate).

3.4.1 Lokalisation des TGTS

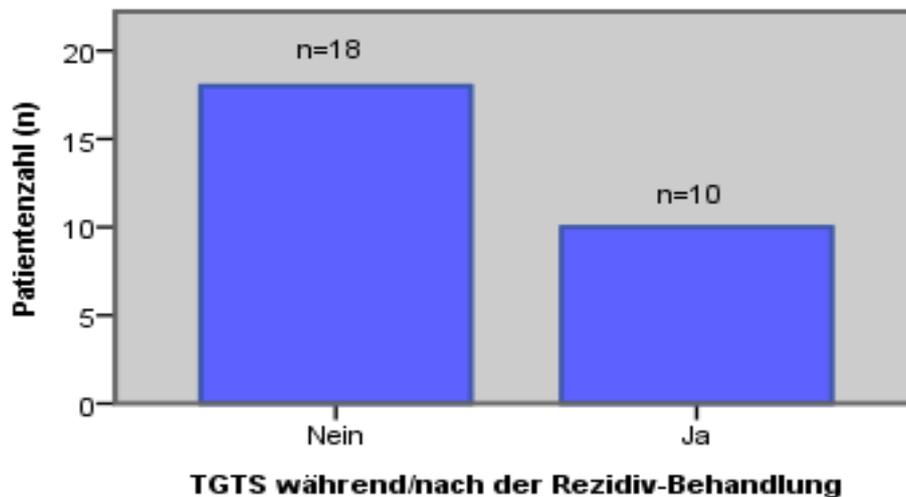
10 Patienten hatten ein multilokalisiertes TGTS (mediastinal, pulmonal, retrokrural, und/oder supraklavikulär) (34,5%). Bei 19 Patienten war das TGT an einer einzigen Stelle lokalisiert (65,5%). Davon befand es sich in 31% der Patienten im Mediastinum (n=9), in 24,1% in der Lunge (n=7) und in 10,4% im Retrokruralbereich (n=3).

Extrathorakal konnte das Growing Teratoma bei 6 Patienten im Retroperitoneum festgestellt werden (17,2%). Bei allen 6 Patienten war das Growing Teratoma auch an weiteren Lokalisationen aufzufinden. Alle 6 Patienten hatten zusätzlich mediastinale Filiae, 3 Patienten hatten außerdem retrokrurale Filiae (50%), und 1 Patient hatte eine supraklavikuläre Filia (16,7%).

3.4.2 TGTS-Diagnose zum Zeitpunkt der Behandlung des Primärtumors oder des Rezidivs

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung des TGTS war in 18 von 28 Patienten nach/während der Behandlung des Primärtumors bzw. seiner Metastasen (64,3%) und in 10 davon nach/während der Behandlung eines Rezidivs (35,7%).

Abbildung 12: Balkendiagramm mit TGTS während/nach der Behandlung eines Rezidivs



(ja: TGTS ist während/nach einer Behandlung eines Rezidivs aufgetreten, nein: TGTS ist nicht während/nach einer Behandlung eines Rezidivs aufgetreten)

3.4.3 Histologie und Tumormarker

Die Histologie ergab bei allen Patienten ein postpubertales Teratom. Definitionsgemäß, waren die Tumormarker bei der Diagnose und vor der Metastasektomie im Normbereich oder stark abgefallen nach oder während der Chemotherapie. Dieses Phänomen wurde in den Arztbriefen beschrieben und sehr selten numerisch genannt.

3.4.4 Die Größe des TGT

Die Größe der Growing Teratome konnte aus den OP-Briefen oder aus den pathologoanatomischen Aufarbeitungen entnommen werden. Bei 26 Patienten ergaben sich ein Mittelwert von 64,5 mm und ein Medianwert von 61,50 mm (10-210 mm). Davon waren bei 14 Patienten das TGT 55 mm oder größer. Die TGT nach primär mediastinalen Keimzelltumoren hatten eine mittlere Tumorgöße von 46,6 mm (15-70 mm).

3.5 Metastasektomie-bezogene Daten

3.5.1 Operative Zugänge und erweiterte Eingriffe

Es wurden 25 Thorakotomien durchgeführt, darunter 6 Doppelt-Thorakotomien. Des Weiteren erfolgten 6 Sternotomien, 7 transabdominelle Zugänge und 6 Neck Dissektionen. Hierdurch konnte bei allen Patienten eine komplette Resektion erreicht werden.

Erweiterte Eingriffe wurden bei 8 Patienten durchgeführt (27,5%). Bei den erweiterten Eingriffen erfolgten die Resektionen an Wirbelkörper (n=1), der V. azygos (n=2), der V. jugularis (n=1), der Nebenniere (n=1), einer Interkostalarterie (n=1), dem N. sympathicus (n=1), und dem N. phrenicus mit adhärenter Lunge (n=1).

3.5.2 Retroperitoneale Residualtumorresektion

Vor der geplanten TGT-Resektion, erfolgte bei 25 Patienten (86,2%) eine retroperitoneale Residualtumorresektion. Diese Eingriffe wurden durch Urologen durchgeführt.

3.5.3 Morbidität und Mortalität

Postoperativ erlitten 2 Patienten einen Chylothorax (6,9%). Ein Patient konnte mit einer MCT (medium-chain-triglycerides) -Diät behandelt werden, der zweite Patient erhielt zusätzlich eine Thoraxdrainage. Außerdem konnte ein postoperativer Hämatothorax mittels videoassistierter Thorakoskopie (Video Assisted Thoracic Surgery-VATS) therapiert werden (3,4%).

Die Morbidität wurde mit Hilfe des TM&M Klassifikationssystems des Ottawa Hospitals klassifiziert. Statistisch nach den oben genannten Daten ergab sich eine minor Morbidität von 3,4% und eine major Morbidität von 6,9%. Die intraoperative Mortalität und die 90-Tagesmortalität lagen bei 0%.

3.6 Rezidivmetastasen-bezogene Daten

Von den 29 Patienten konnte bei 28 Patienten ein Follow-up erfolgen. Ein Patient konnte nicht in das Follow-up eingeschlossen werden. Aus diesem Grund erfolgten die Überlebens- und Rezidiv-Analysen an 28 Patienten.

3.6.1 Lokalrezidiv nach TGT-Resektion

4 Patienten erlitten ein lokales Rezidiv (14,3%). Diese entwickelten sich 12 Monate (n=1), 35 Monate (n=1), 91 Monate (n=1) und 233 Monate (n=1) nach der Resektion des TGT. Alle Patienten wurden aufgrund des Rezidivs operiert. Die Histologien ergaben bei 3 Patienten reife Teratome (75%) und bei einem Patienten zeigte sich eine Entartung zu einer somatischen Malignität (Adenokarzinom) (25%).

3.6.2 Krankheitsfreies Intervall zwischen TGT-Resektion und Rezidiv

Die Berechnung des krankheitsfreien Intervalls zwischen der ersten TGT-Resektion und dem Rezidiv ergab einen Mittelwert von 41,6 Monaten und einen Median von 38 Monaten (11-80 Monate).

3.6.3 Behandlung des Rezidivs

Im Rahmen der Behandlung des Rezidivs erhielt lediglich ein Patient (16,6%) eine Hochdosis Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, ansonsten fand bei allen anderen (n=7, 83,4%) eine Resektion statt.

3.7 Follow-up Daten

Der Beobachtungszeitraum der Patienten nach der Resektion des TGT lag im Mittelwert bei 109 Monaten und im Median bei 94 Monaten (13-237 Monate). Die Beobachtungszeit der Patienten mit Rezidiv lag



im Mittelwert bei 102 Monaten und im Median bei 83 Monaten (33-239 Monate).

Bei den 4 Patienten mit Rezidiv ergeben sich nach erneuter Resektion folgende Beobachtungszeiten: 12 Monate (n=1), 46 Monate (n=1), 129 Monate (n=1), 136 Monaten (n=1).

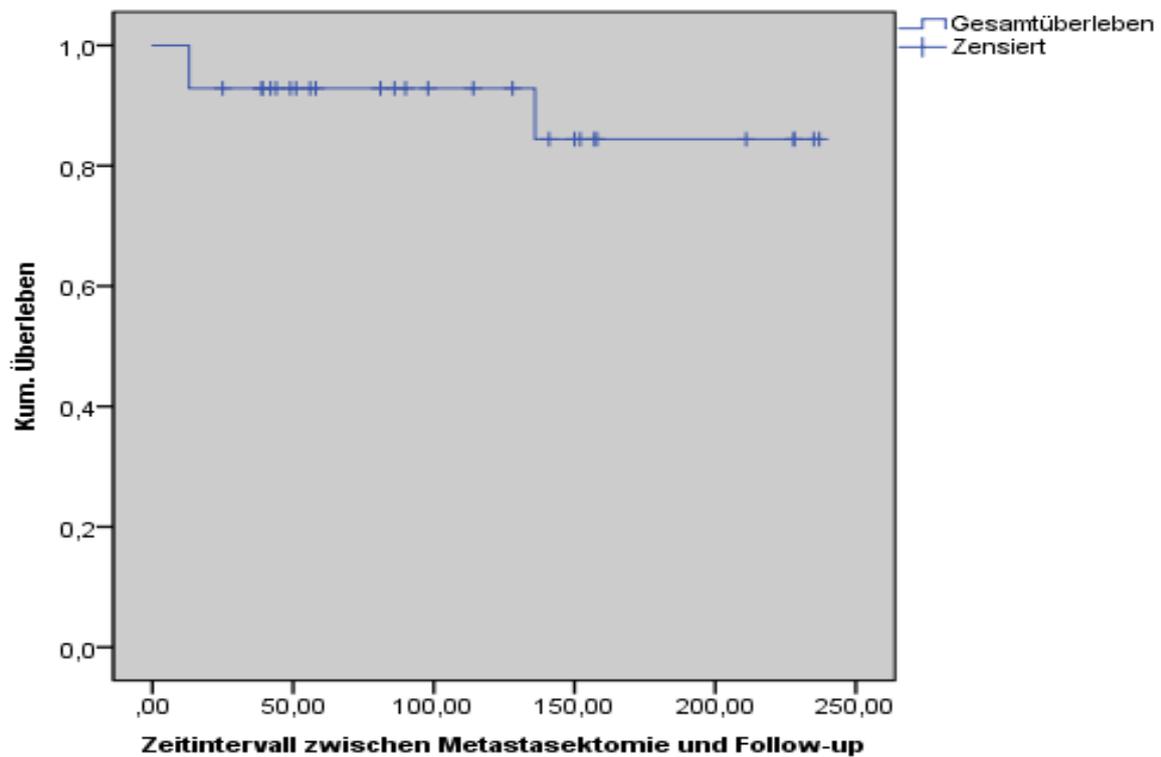
Zum Zeitpunkt des Follow-up waren insgesamt 3 von den 28 Patienten verstorben (10,7%), 2 Patienten verstarben 13 Monate und 1 Patient 136 Monate nach der Resektion des TGT. Die 2 Patienten sind während der Tumorprogression verstorben und bei einem Patienten ist die Todesursache unbekannt.

3.8 Überlebensraten

3.8.1 Gesamtüberleben

Die Datenerhebung wurde im September 2019 abgeschlossen und bis zu diesem Zeitpunkt waren 25 Patienten am Leben (89,3%). Aufgrund der niedrigen Sterberate konnte die mediane Überlebensrate nicht berechnet werden. Die gesamte 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 93%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 93% und die 15-Jahres-Überlebensrate bei 84%.

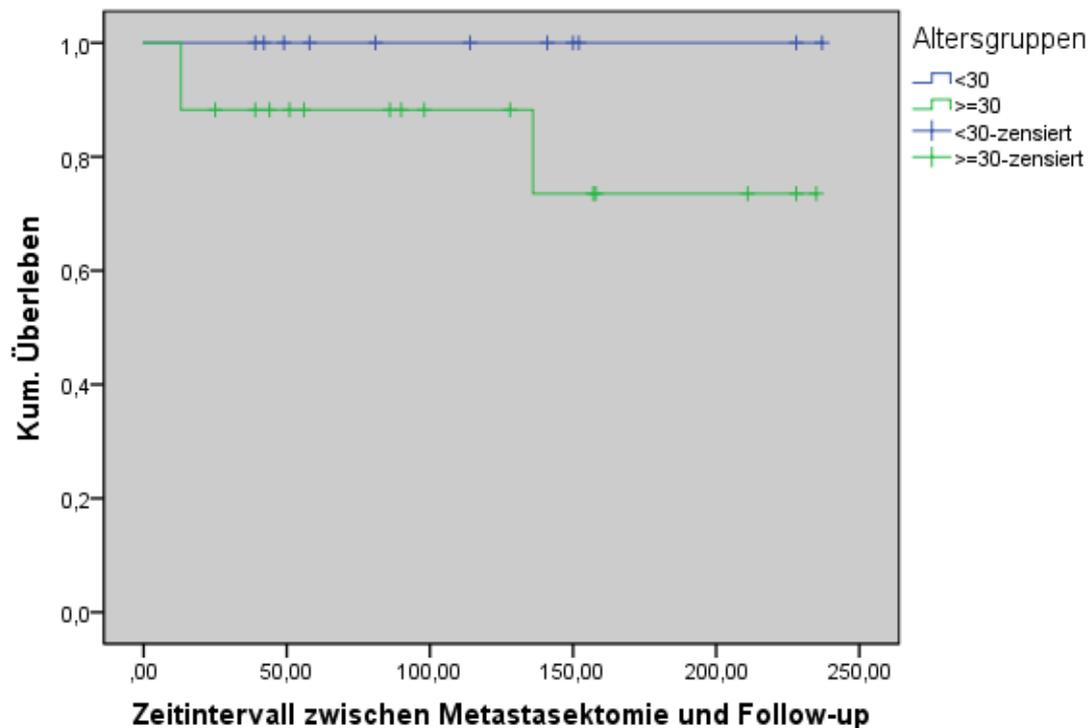
Abbildung 13: Gesamtüberleben



3.8.2 Überleben nach Altersgruppen

Das Kollektiv wurde in Patienten < 30 Jahren und Patienten \geq 30 Jahren unterteilt. Insgesamt wurden 28 Patienten untersucht. Alle 11 Patienten unter 30 Jahren (39,3%) überlebten im gesamten Beobachtungszeitraum, somit lag die 15-Jahres-Überlebensrate bei 100%. Bei den 17 Patienten \geq 30 Jahren (60,7%) lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 88%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 88% und die 15-Jahres-Überlebensrate bei 74%. Aus diesen Daten ergab sich im Log-Rank Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,140$).

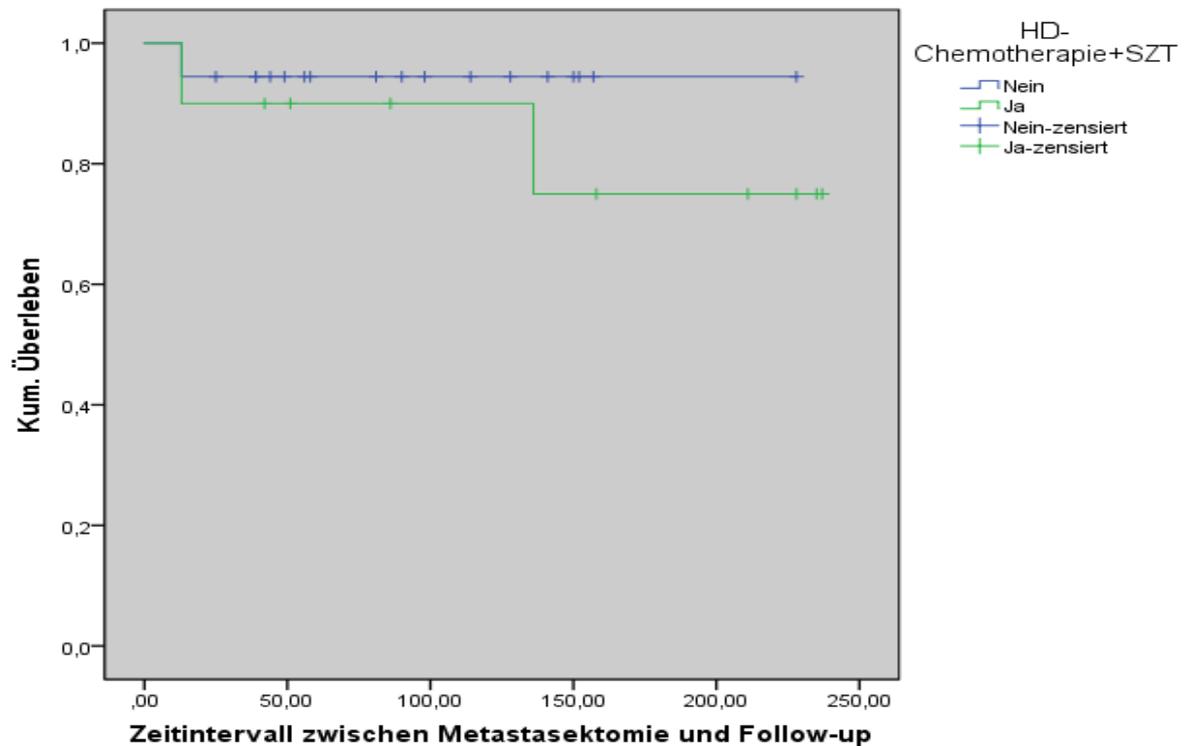
Abbildung 14: Überleben nach Altersgruppen
(< 30 Jahre, ≥ 30 Jahre)



3.8.3 Überleben nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem ob sie eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation während der multimodalen Therapie des NSKZT erhielten oder nicht. 10 Patienten aus unserem Kollektiv (35,7%) erhielten eine Hochdosischemotherapie/ Stammzelltransplantation und 18 Patienten haben diese Therapieform nicht benötigt. Die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate lag in der ersten Gruppe jeweils bei 90%, 90% und 75%. In der zweiten Gruppe lag die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate jeweils bei 94%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,373$).

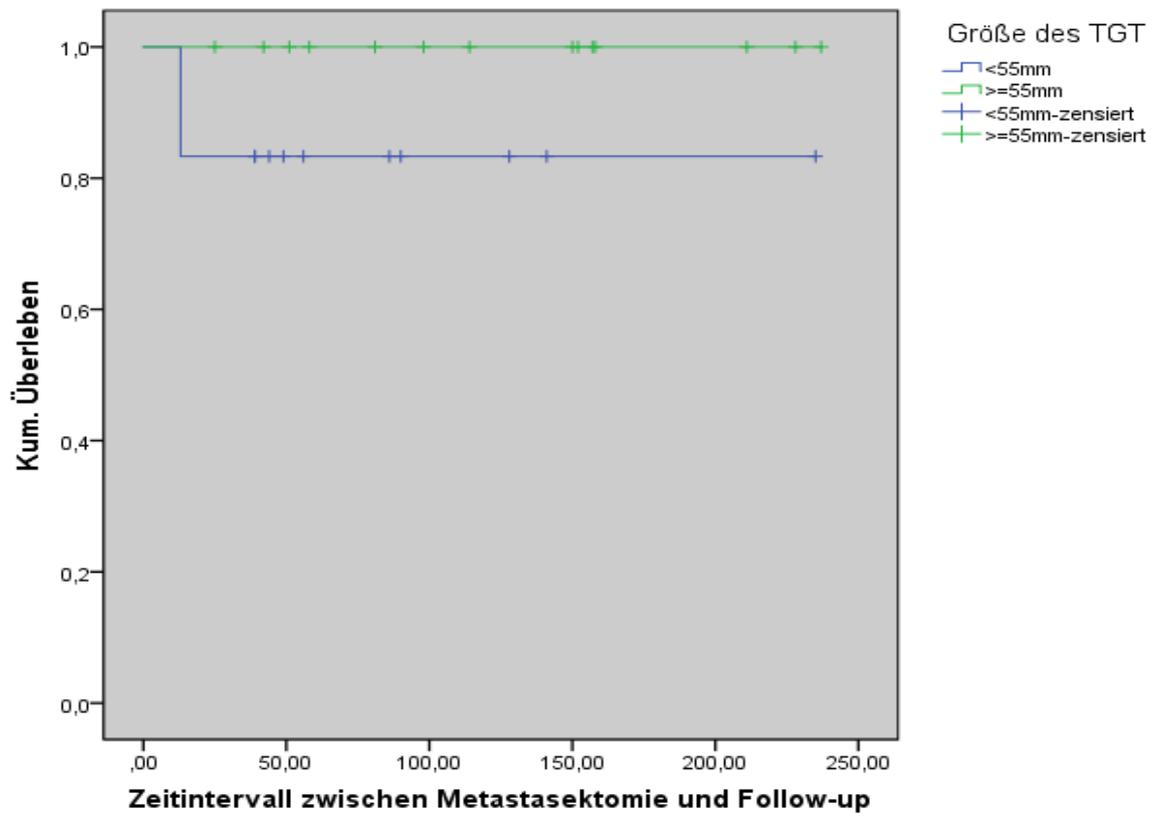
Abbildung 15: Überleben nach Notwendigkeit einer Hochdosis-Chemotherapie/Stammzelltransplantation



3.8.4 Überleben nach Tumorgröße < 55 mm/ ≥ 55 mm

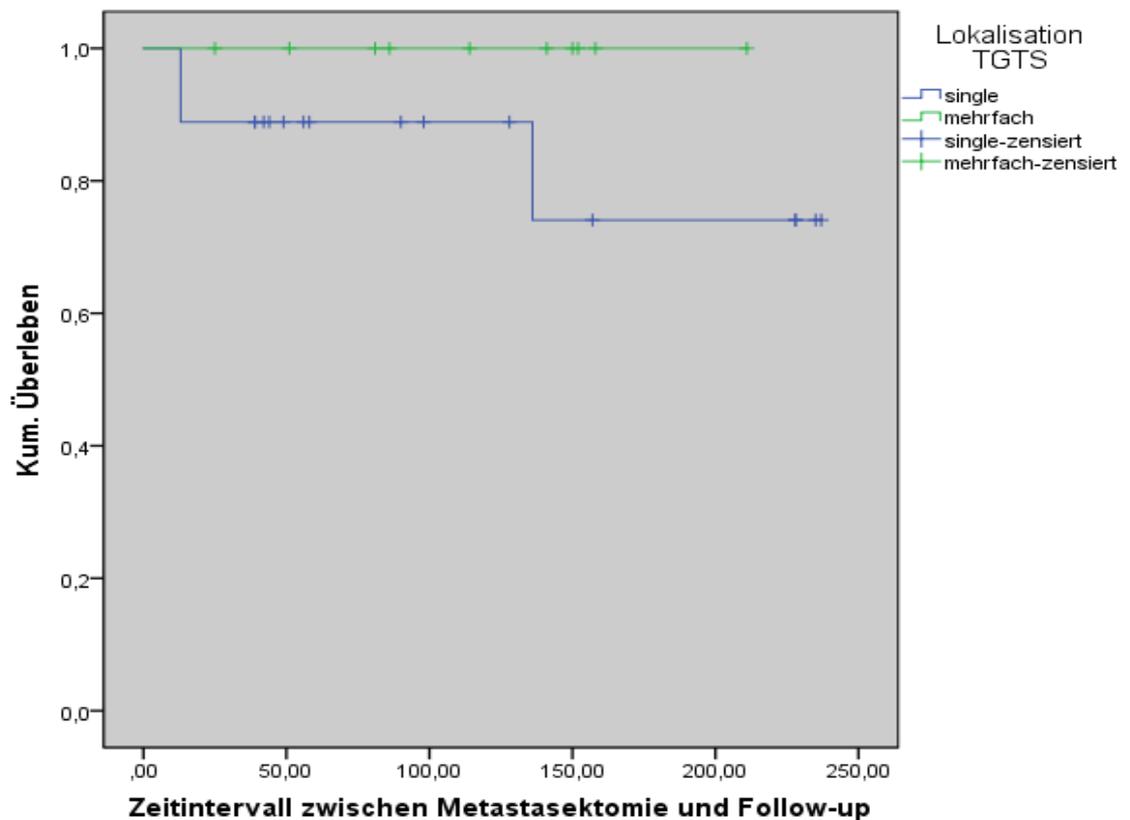
Insgesamt wurde bei 26 Patienten die Tumorgröße des TGT bestimmt (89,6%). Hier wurden die Patienten in zwei Gruppen, < 55 mm und ≥ 55 mm, eingeteilt. In der ersten Gruppe befanden sich 12 Patienten mit Tumorgröße unter < 55 mm (46,2%). Die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate lag jeweils bei 83%. In der zweiten Gruppe (≥ 55mm) befanden sich 14 Patienten (53,8%) und es sind keine Patienten verstorben. Somit ist die 15-Jahres-Überlebensrate bei 100%. Im Log-Rank Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,119$).

Abbildung 16: Überleben nach Größe des TGT



3.8.5 Überleben nach GTS multipler Lokalisation

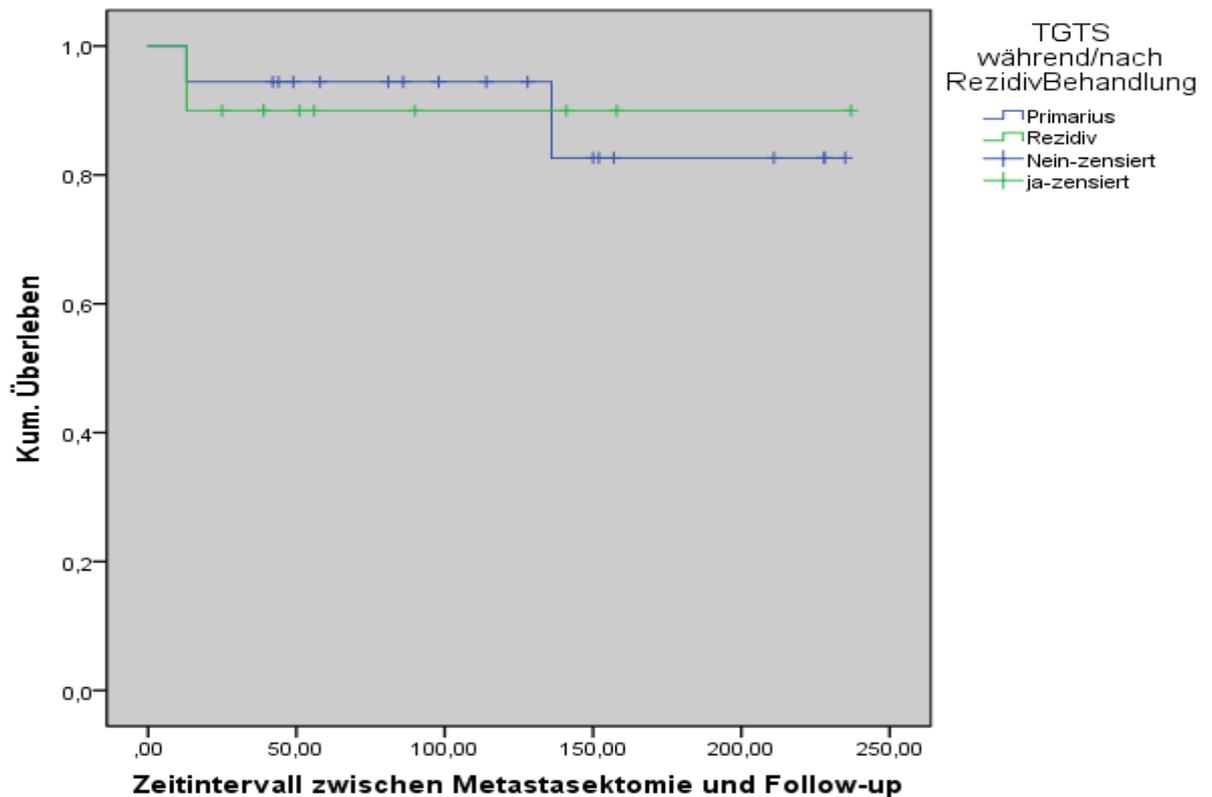
Hier konnten alle 28 Patienten in 2 Gruppen unterteilt werden. Die erste Gruppe beinhaltet 18 Patienten (64,3%) mit einer solitären TGTS-Lokalisation, die andere Gruppe beinhaltet 10 Patienten mit multiplen Lokalisationen des GTS. In der ersten Gruppe lag die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate jeweils bei 89%, 89% und 74%. In der zweiten Gruppe lag die 15-Jahres-Überlebensrate der 10 Patienten mit multiplen Lokalisationen des TGTS (35,7%) bei 100%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,159$).

Abbildung 17: Überleben nach Zahl der Lokalisation des TGT

3.8.6 Überleben nach Diagnosezeitpunkt des TGTS

In der ersten Gruppe teilten wir die 18 Patienten, die während/nach der Behandlung des Primarius bzw. seiner Metastasen ein TGTS aufwiesen (64,3%), und in der zweiten Gruppe teilten wir die übrigen 10 Patienten, die während/nach einer Rezidiv-Behandlung ein TGTS aufwiesen (35,7%), ein. In der ersten Gruppe mit den 18 Patienten lag die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate jeweils bei 94%, 94% und 83%. In der zweiten Gruppe lagen die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate jeweils bei 90%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,987$).

Abbildung 18: Überleben bei TGTS während/nach einer Rezidivbehandlung



3.8.7 Überleben nach erweiterter Resektion

Es fanden sich insgesamt 20 Patienten, die keine erweiterte Resektion benötigten (71,4%). Die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate lag hier jeweils bei 89%, 89% und 75%. Alle 8 Patienten, die eine erweiterte Resektion bekommen haben (28,6%), lebten zum Zeitpunkt des Follow-up und somit war die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensrate 100%. Zwischen den beiden Gruppen konnte im Log-Rank Test kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p=0,159$).

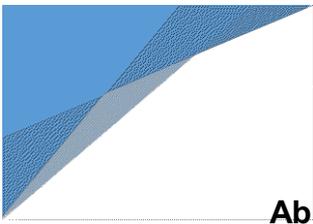


Abbildung 19: Überleben in Abhängigkeit der Notwendigkeit einer erweiterten Resektion

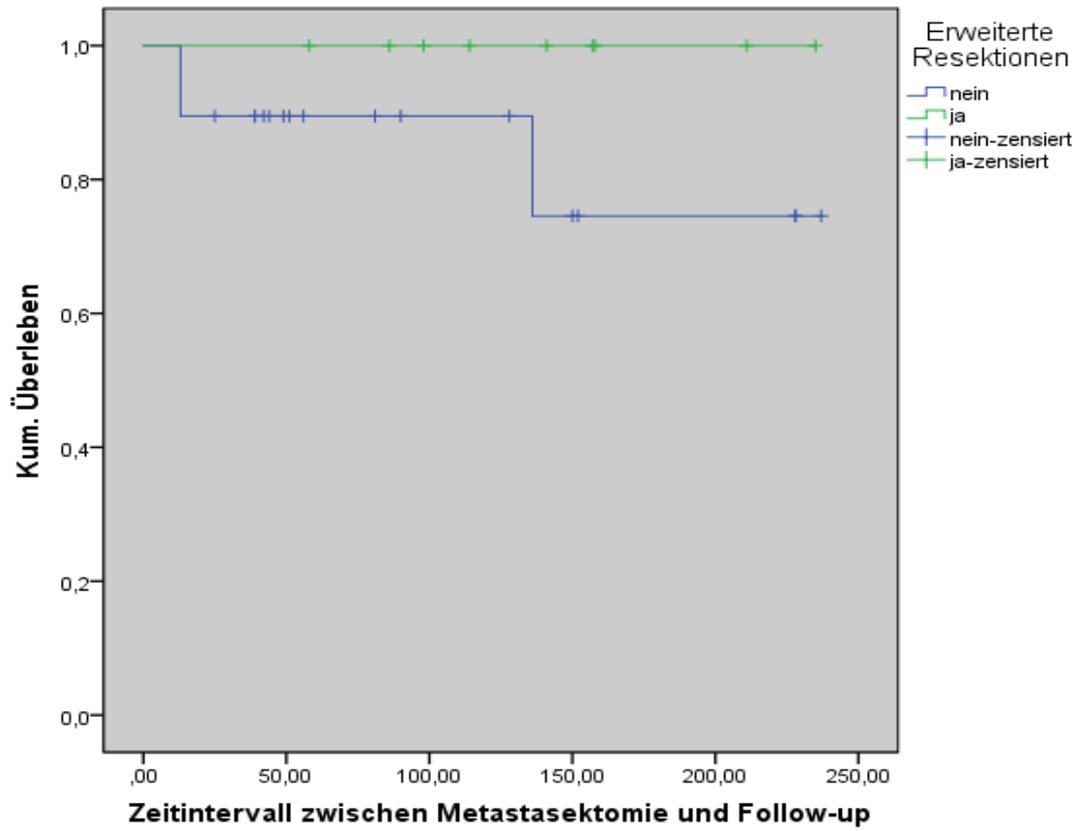


Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse

	Patienten- zahl	Prozentteil der Patienten	5-JÜR [%]	10-JÜR [%]	15-JÜR [%]	Log-Rank- Test (p-Wert)
Alter						
≥ 30 J.	17	60,7	88	88	74	P=0,140
< 30 J.	11	39,3	100	100	100	P=0,140
Tumorgroße						
≥ 55 mm	14	53,8	100	100	100	P=0,119
< 55 mm	12	46,2	83	83	83	P=0,119
Multiple Lokalisationen der Metastasen						
Ja	10	35,7	100	100	100	P=0,159
Nein	18	64,3	89	89	74	P=0,159
Hochdosis CTx mit SZT						
Ja	10	35,7	90	90	75	P=0,373
Nein	18	64,3	94	94	94	P=0,373
TGTS während eines Rezidivs						
Ja	10	35,7	90	90	90	P=0,987
Nein	18	64,3	94	94	83	P=0,987
Erweiterte Resektionen						
Ja	9	32	100	100	100	P=0,159
Nein	19	68	89	89	75	P=0,159

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war die Analyse der Patienten- und Tumoreigenschaften, sowie der Kurz- und Langzeitergebnisse nach der operativen Versorgung von thorakalen Growing Teratoma Syndromen bei testikulären oder extragonadalen Keimzelltumoren. Insgesamt wurden 29 Patienten in diese Studie eingeschlossen, was im Vergleich zu aktuellen Studien für GTS eine große Fallzahl ist. Wir konnten zeigen, dass dieses seltene Phänomen mit einer niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsrate operiert werden kann. Gleichzeitig sind gute Überlebensraten und niedrige Rezidivraten festzustellen. Zur Prognoseeinschätzung der Erkrankung konnten wir keine relevanten Daten auf das Überleben ermitteln. Die schwierigen und aufwendigen Operationen, die häufig notwendig sind, erfordern oft eine Interdisziplinarität mehrerer Fachexpertisen. Die Patienten sollten deshalb in spezialisierten Zentren mit hoher Expertise behandelt werden.

4.1 Die Patientenzahl

Insgesamt wurden 29 Patienten mit TGTS in unserer Studie eingeschlossen. Diese Zahl ist aufgrund der Rarität dieses Syndromes sehr bedeutsam und somit ein großes Patientenkollektiv. Das GTS kommt in ca. 1,9-7,6% nach NSKZT der Hoden vor (André et al., 2000). In der aktuellen Literatur schließt die größte retrospektive Studie mit GTS bei Erwachsenen 33 Patienten ein. Es wurden 30 Männer und 3 Frauen mit NSKZT untersucht. 28 Männer hatten einen testikulären NSKZT, 2 einen primären mediastinalen NSKZT und alle Frauen hatten einen ovarialen NSKZT (André et al., 2000). Die häufigste Lokalisation deren GTS war retroperitoneal. 13 thorakale GTS (inklusive der supraklavikulären GTS) wurden insgesamt beschrieben.



Außerdem, gibt es eine Studie mit 39 pädiatrischen Patienten mit intrakraniellen GTS aus Nordamerika und Australien (Michael et al., 2020).

Bei PubMed gibt es sonst zahlreiche Fallrepte und einige Fallserien. Zusammengezählt mit den gynäkologischen und pädiatrischen Fällen sind es nach dem aktuellen Stand 100 Fallrepte mit einem Patienten und 18 Fallserien mit 2 bis 6 Patienten (Stand April 2020). Die meisten Fallrepte sind gynäkologische Patienten nach ovariellen KZT und GTS (35 Fallrepte) folgend von den urologischen und extragonadalen Fällen bei Erwachsenen (insgesamt 46 Fallrepte). 19 Fallrepte kommen aus dem pädiatrischen oder kinderneurochirurgischen Bereich.

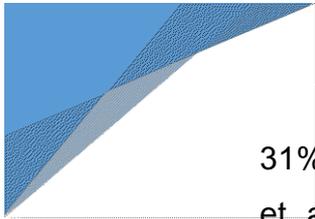
Auch in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens“ sind für das Kapitel Growing Teratoma Syndrome insgesamt 7 Studien und 2 Fallserien zitiert, die größte Studie von André et al. (2000), folgend von Jeffery et al. (1991) mit 13 Patienten, Stella et al. (2012) mit 12 Patienten, Maroto et al. (1997) mit 11 Patienten und Tonkin et al. (1989) mit 8 Patienten. Die 2 Fallserien sind von Logothetis et al. (1982) mit 6 Patienten und Tongaonkar et al. (1994) mit 4 Patienten. Die meisten Patienten in den oben genannten Studien und Fallserien wiesen retroperitoneale GTS auf.

Dies zeigt insgesamt, wie selten ein Growing Teratoma Syndrome, insbesondere thorakal, vorkommt.

4.2 Histologie des Primärtumors

Unsere Patienten hatten primär entweder einen testikulären (n=26) oder einen extragonadalen (n=3) nicht seminomatösen Keimzelltumor.

Bezüglich der Histologie der gonadalen Keimzelltumore dokumentierten wir Mischtumore bei 38% der Patienten (n=11) und es zeigte sich eine hohe Zahl von Embryonalzellkarzinomanteilen von

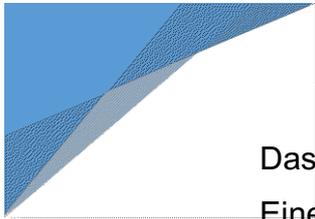


31% (n=9). Es folgten die Teratomanteile mit 17,2% (n=5). Paffenholz et al. (2018) haben eine ähnliche Histologie-Verteilung in ihrem Kollektiv, mit 34% Embryonalzellkarzinomanteile und 22% Teratomanteile in den Mischtumoren.

Von den testikulären NSKZT hatten 6,8% der Patienten ein reines Embryonalzellkarzinom (n=2). Bei allen anderen Patienten mit bekannter Histologiezusammensetzung des Mischtumors war ein Embryonalzellkarzinom immer als Komponente präsent, bei 13,7% zusammen mit einem Teratom (n=4), bei 3,4% mit Dottersacktumor- und Teratomanteilen (n=1), bei 3,4% mit Dottersacktumor-, Teratom- und Chorionkarzinomanteilen (n=1) und bei den übrigen 3,4% mit Teratom- und Chorionkarzinomanteilen (n=1). 13,7% Patienten hatten einen Keimzellmisch tumor, ohne genaue Beschreibung der Komponenten (n= 4). Bei 16 Patienten (55%) des gesamten Patientenkollektivs lag der genaue Histologietyp nicht vor.

4.3 Morbidität und Mortalität

Mit Hilfe des TM&M (Thoracic Morbidity and Mortality) Klassifikationssystems teilten wir die Morbidität unserer Patienten in minor und major Morbidität ein. Seely et al. (2010) erarbeiteten das Clavien-Dindo Klassifikationssystem, welches Komplikationen nach allgemein chirurgischen Eingriffen einteilte und schafften das TM&M Klassifikationssystem für nicht kardiale thorakale Eingriffe. Diese Systeme sind die Folge der Notwendigkeit einer Qualitätssicherung durch die objektive Analyse und Diskussion der chirurgischen Morbidität und Mortalität. In der Literatur ist die Mortalität meistens gut beschrieben, jedoch werden die Morbiditätsraten seltener berichtet. Eine systematische Erfassung mit einer standardisierten und reproduzierbaren Dokumentation mit Hilfe eines einheitlichen Klassifikationssystems würde Vergleiche zwischen Chirurgen, Operationen und Zentren sowie innerhalb desselben Zentrums im Verlauf der Zeit anbieten (Seely et al., 2010).

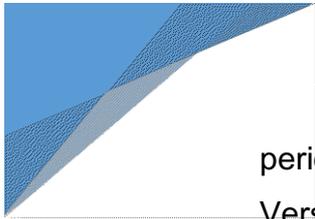


Das TM&M System teilt die Komplikationen in fünf Stufen (grades) ein. Eine Komplikation wird als jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf definiert (grades I-IV) und die Mortalität (grade V) ist jede Komplikation die zum Tod führt. Die ersten zwei Stufen (grade I, II) beinhalten minor Komplikationen, also diese, die keine oder nur eine pharmakologische oder kleinere Intervention benötigen. Die major Komplikationen beinhalten weitere zwei Stufen mit Aufteilung (grade IIIa, IIIb, IVa, IVb) und benötigen operative, radiologische oder endoskopische Eingriffe (grade III) mit (grade IIIb) oder ohne (grade IIIa) Allgemeinnarkose, die Kombination dessen oder eine intensivmedizinische Unterstützung (grade IV) (Seely et al., 2010).

Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten in unserer Studie lagen im niedrigen Bereich. Die minor Morbidität lag bei 3,4% und die major Morbidität bei 6,9%. Die intraoperative Mortalität lag bei 0% und die postoperative Mortalität nach 30 und 90 Tagen war ebenfalls 0%.

In der Literatur sind noch nicht so viele Daten bezüglich der Morbiditäts- und Mortalitätsraten nach Resektion von Growing Teratomen beschrieben. Wahrscheinlich liegt das an der niedrigen Zahl der Studien, in denen kleine Patientenkollektive eingeschlossen sind. Paffenholz et al. (2018) zeigten in einem Literatur-Review von Studien mit Patienten mit retroperitonealem GTS, dass die Morbidität und Mortalität niedrig sind. Stella et al. (2012) zeigten, dass erweiterte retroperitoneale Lymphknotendisektion bei bulky disease mit einer akzeptablen Morbiditätsrate von 25% (Clavien-Dindo Klassifikation Grad IIIa, IIIb) und 0% Mortalitätsrate durchgeführt werden können. Die Fallserie (n=5) von Kesler et al. (2012) bezüglich der TGTS nach primär mediastinalen NSKZT ergab aufgrund einer akuten respiratorischen Insuffizienz eine postoperative Mortalität von 20%. 2 Patienten starben aufgrund der metastatischen Grunderkrankung und 2 Patienten lebten 13 und 15 Jahre nach der ersten Operation.

Der Zustand und die Vorbehandlungen des Patienten, die präoperative Vorbereitung inklusiv intensiver Atemtherapie, das



perioperative Management, die Erfahrung des Chirurgen und die Versorgungsstruktur jeder einzelnen Klinik können die Morbidität und Mortalität beeinflussen.

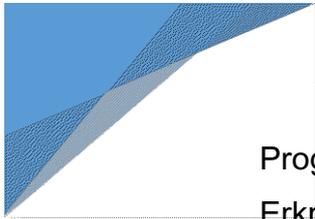
Das perioperative Management sollte sorgfältig durchgeführt werden. In unserer Klinik erfolgt die Intubation fallabhängig entweder mittels eines linksläufigen oder eines rechtsläufigen Doppellumen-Endobronchialtubus. Ein Zentralvenenkatheter und ein Arterienkatheter werden nach Einleitung der Anästhesie gelegt. Diese dienen zur Flüssigkeits- und Medikamentenverabreichung, sowie auch zum Monitoring der perioperativen Kreislaufsituation.

Postoperativ wird von uns die sofortige Extubation präferiert, insbesondere bei Risikopatienten (Schirren et al., 2012). Die Extubation erfolgt bereits im Operationssaal. Gegebenenfalls wird eine nicht-invasive Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck im Falle von Atelektasen appliziert. Eine intensive Atemtherapie wird perioperativ durchgeführt (Schirren et al., 2012). Anderweitig, glaubt Kesler (2002) an eine eher konservative Extubation, insbesondere nach längeren mediastinalen Eingriffen oder in Kombination mit einer modifizierten Neck Dissektion. Die Lunge bleibt am Abend der Operation mit mechanischer Überdruckbeatmung vollständig gedehnt und die geplante Extubation folgt am ersten postoperativen Tag.

Insgesamt zeigen die wenigen Daten, die es aktuell gibt, dass diese interdisziplinäre Herausforderung bei diesem seltenen Krankheitsbild mit niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsraten zu meistern ist. Es gilt das Krankheitsbild früh zu erkennen und dementsprechend zu therapieren. Aus diesem Grund sollten unserer Ansicht nach diese Patienten in Zentren mit hoher Expertise behandelt werden.

4.4 Prognosefaktoren

In unserer Studie wurde der Einfluss von unterschiedlichen Prognosefaktoren für das TGTS auf das Überleben untersucht.

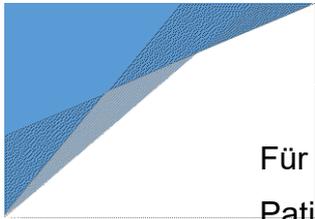


Prognosefaktoren haben eine wichtige Rolle in vielen Aspekten einer Erkrankung. Sie sind entscheidend für die Risikoklassifizierung des Patienten, die Therapiewahl und die Tumornachsorge. Sie definieren palliative Situationen und Therapieplanungen. Die Tumorerkrankung eines Patienten wird anhand der Prognosefaktoren in den interdisziplinären Tumorkonferenzen jeder Klinik evaluiert und daran wird der Therapieplan festgelegt. Ein Beispiel ist die im Jahr 1997 publizierte, prognostische IGCCCG-Klassifikation (Tabelle 5) für metastasierte Keimzelltumore. Dies erzielte die Therapieoptimierung und wird bis heutzutage verwendet (IGCCCG, 1997).

Ein signifikanter Prognosefaktor, der in unterschiedlichen Studien beobachtet und untersucht worden ist, ist das Ausmaß der Resektion des Growing Teratoms. Eine komplette Resektion ist erforderlich, um das Risiko eines Rezidivs und einer malignen Transformation zu verhindern und infolgedessen ein langes krankheitsfreies und Gesamtüberleben zu erzielen (Maroto et al., 1997, André et al., 2000, Paffenholz et al., 2018). Wir konnten bei allen Patienten (n=29) eine R0-Resektion der thorakalen Growing Teratome erreichen und es zeigte sich ein sehr gutes Gesamtüberleben.

Von prognostischer Bedeutung ist auch die Erfahrung des Zentrums, welche mit der Zahl der behandelten Patienten korreliert (Bokemeyer et al., 2005).

In unserer Studie wurden als mögliche Prognosefaktoren das Patientenalter bei Diagnose ($p=0,140$), die Tumorgöße ($p=0,119$), die Multilokalisation des TGTS ($p=0,159$), die Notwendigkeit der Applikation von Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation ($p=0,373$), die Notwendigkeit einer erweiterten Resektion ($p=0,159$) und der Zeitpunkt der Diagnosestellung des TGTS ($p=0,987$), während der Behandlung des Primarius oder während eines Rezidivs, auf das Überleben untersucht. Keiner dieser Faktoren zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.



Für eine signifikante Schlussfolgerung benötigen wir ein größeres Patientenkollektiv. Wir konnten 29 Patienten in diese Studie einschließen, was im Vergleich zu aktuellen Studien für GTS eine große Fallzahl ist, jedoch für die Analyse von Prognosefaktoren gegebenenfalls nicht ausreichend war. Außerdem war das Studiendesign in retrospektiver Form eine weitere Einschränkung unserer Studie.

4.4.1 Das Patientenalter als Prognosefaktor

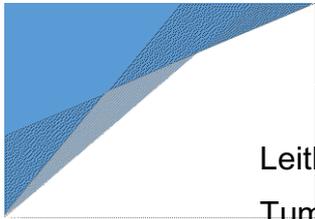
Laut Daten des Robert Koch-Instituts ist das Durchschnittsalter der erkrankten Männer an Hodenkrebs 37 Jahre. In unserer Studie weicht das Durchschnittsalter mit 32,6 Jahre leicht ab, allerdings ist die Patientenzahl unserer Studie im Vergleich zu der Datenbank des Robert Koch-Instituts sehr begrenzt gewesen.

4.4.2 Die Tumorgöße als Prognosefaktor

Die Durchschnittsgröße des Tumors unserer Patienten betrug 64,5 mm. Wir untersuchten die Relevanz der Größe des TGT mit dem Überleben der Patienten ($p=0,119$), da es ein entscheidender prognostischer Faktor bei vielen anderen Tumorentitäten und in der Metastasenchirurgie ist (Zhao et al., 2017).

Das Growing Teratoma ist definitionsgemäß ein reifes Teratom, es kann die Umgebungsstrukturen infiltrieren und eine maligne Transformation ist möglich.

Die Tumorgöße spielt eine wichtige Rolle in der Prognoseeinschätzung und Therapieentscheidung vieler Krebserkrankungen, wie zum Beispiel bei Lungenkarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Kolonkarzinomen. In der Onkologie ist die TNM-Klassifizierung weit verbreitet und dient zur Beschreibung der Tumorausdehnung und den Befall weiterer Strukturen/Organe (Sopik und Narod, 2018). Bei Seminomen im Stadium I ist die Tumorgöße über 4 cm mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv verbunden (S3-



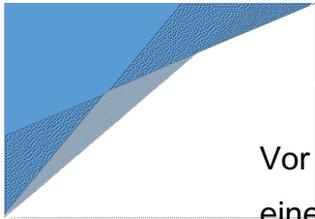
Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019). Es ist Fakt, dass die Tumorgröße ein wichtiger Parameter eines Tumors ist.

4.4.3 Erweiterte Resektionen als Prognosefaktor

Bereits von retroperitonealen GT-Resektionen ist bekannt, dass die Resektionen technisch herausfordernd sind, insbesondere bei großen und invasiven Teratomen. Nichtsdestotrotz sollte eine erweiterte Resektion keine Kontraindikation sein, vor allem bei nachgewiesenen niedrigen Morbiditätsraten (Stella et al., 2012).

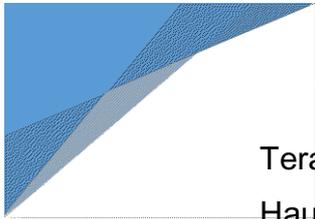
Wir führten 44 Eingriffe zur Entfernung der TGT durch. Bei 8 Patienten war eine erweiterte Resektion zum Erreichen einer R0-Situation notwendig. Bei derartigen Operationen wird das gesamte Mediastinum vom vorderen bis zum hinteren Kompartiment präpariert. Die Strukturen von den großen Gefäßen, Bronchien, Ösophagus, Wirbelsäule und Herz müssen in die Präparation eingeschlossen werden. Auch eine Erweiterung in den retroperitonealen oder abdominellen Raum kann erforderlich sein. Es handelt sich hier um schwierige und komplizierte Eingriffe, welche die Beherrschung aller thoraxchirurgischen Techniken und ggf. die Möglichkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit mit den Fachgebieten der Urologie, Gefäßchirurgie, Neurochirurgie und Unfallchirurgie voraussetzen. Das Ausmaß der Resektion richtet sich nach dem Metastasierungsweg des Tumors.

Auch in unserem Patientengut erfolgten interdisziplinäre Operationen, wodurch eine Resektion der TGT ermöglicht wurde. Eine Destruktion der Brustwirbelkörper 10 und 11 durch ein retrokrurales Growing Teratom erforderte den Einsatz von Urologen, Neurochirurgen und Unfallchirurgen. Bei Growing Teratom war zur Behandlung eine komplette Resektion des Tumors indiziert. Präoperativ wurde aufgrund der guten Durchblutung der Wirbelkörper eine Embolisation der Interkostalarterien in dem zu resezierenden Bereich der Wirbelkörper durchgeführt.



Vor der Resektion der Wirbelkörper musste ein dorsales Release mit einer Pedikulotomie und en bloc Laminektomie über eine posteriore mediane Inzision in Bauchlage durch die Unfallchirurgen vorgenommen werden. Anschließend erfolgte eine dorsale Instrumentation, damit postoperativ eine bewegungs- und rotationsstabile Wirbelsäule bestand. Danach erfolgte interdisziplinär gemeinsam mit dem Urologen ein transabdomineller Zugang als quere Oberbauchlaparotomie. Hierfür wurde die Leber aus den retroperitonealen Anteilen mobilisiert und das Crus mediale des Zwerchfells durchtrennt. So konnten der Mediastinaltumor erreicht werden. Nachfolgend entfernten die Neurochirurgen in mikrochirurgischer Technik die zwei betroffenen Wirbelkörper mit Erhalt der Wirbelbögen. Insgesamt konnte so der Tumor en-bloc reseziert werden. Anschließend wurde durch die Unfallchirurgen, nach Entnahme eines kortikospongiösen Spans, der entstandene Defekt bewegungs- und übungstabil ersetzt (Schirren et al., 2011). Diese Operationen im retrokruralen Raum bieten besondere Gefahren durch die nahe Lokalisation zur Aorta mit ihren Spinalgefäßen, zum Ductus thoracicus und dem Zwerchfell mit dem Nervus phrenicus. Der transabdominelle Zugang bietet diesbezüglich verschiedene Vorteile. Im Gegensatz zum thorako-abdominellen Zugang mit Durchtrennung des Rippenbogens, kann der Rippenbogen erhalten werden und durch die Längsdurchtrennung des Zwerchfellschenkels kann die Funktion des N. phrenicus erhalten und das Zwerchfell geschont werden. Dies ist gerade bei Patienten, die häufig auch auf der Gegenseite noch operiert werden müssen, immens wichtig. Ein weiterer Vorteil ist die gute Übersicht zu den Spinalarterien aus der Aorta descendens, so dass diese scharf präpariert und wenn möglich erhalten werden können (Sponholz et al., 2019).

Ein weiterer Fall wurde interdisziplinär mit Herzchirurgen operiert. Die faustgroße und feste Tumormasse zeigte bildmorphologisch eine Ausdehnung im vorderen und hinteren Mediastinum, sowie beidseits hilär mit Ummauerung der Aorta, des Konus pulmonalis und des Hauptstamms der linken Pulmonalarterie. In der Regel lässt sich bei



Teratomen eine Grenzschicht zwischen den Strukturen (Trachea, Hauptbronchien, Aortenbogen, Pulmonalarterien) finden. In dem Fall erfolgte eine mediane Sternotomie. Intraoperativ ließ sich der mediastinale Tumor von den umgebenden Strukturen des Mediastinums und am Beginn des Aortenbogens sicher in der Grenzschicht scharf abpräparieren. Nach makroskopischen Kriterien schien er in einer Grenzschicht von den Gefäßen weiter abpräparierbar zu sein. Durch die Chemotherapie-induzierten fibrotischen Veränderungen waren jedoch die Gefäße bereits maximal ausgespannt. Eine weitere Präparation in diesem Bereich wäre mit einem hohen Verletzungsrisiko bzw. Blutungsrisiko vergesellschaftet gewesen. Aus diesem Grund musste der Eingriff zunächst abgebrochen werden und der Patient in eine herzchirurgische Klinik zur weiteren Versorgung mit einer Herz-Lungen-Maschine verlegt werden. Der zweite Eingriff erfolgte gemeinsam mit den Herzchirurgen unter Bereithaltung einer Herz-Lungen-Maschine. Nach Mobilisation des Aortenbogens und aufwendiger und mühsamer Präparation mit Lupenbrille, konnte das Tumorgeschehen scharf von den mediastinalen Gefäßstrukturen abpräpariert werden. Die V. azygos musste reseziert werden, an der V. cava tangential abgenäht und nach dorsal hin angioplastisch rekonstruiert werden.

Es ist noch zu erwähnen, dass bei den sechs Neck Dissektionen, die wir durchgeführt haben, eine Präparation vom Hals aus in die obere Thoraxapertur vorgenommen wurde. Hier sind die Verläufe von großen Gefäßen, des Ductus thoracicus und den Plexi zervikalis und brachialis zu respektieren.

Derartige Eingriffe zeigen einerseits die Notwendigkeit einer thoraxchirurgischen Expertise und andererseits die Bedeutung der Interdisziplinarität. Eine sehr gute Infrastruktur eines Schwerpunktklinikums ist notwendig. Nur so kann dem Patienten ein sicherer Umgang mit diesem seltenen Krankheitsbild gewährleistet werden.

4.4.4 Die Multilokalisation des GTS als Prognosefaktor

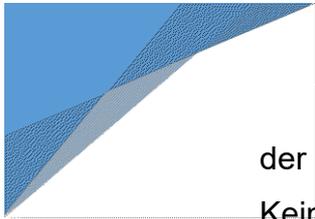
In den Anfängen der pulmonalen Metastasen Chirurgie wurde eine Operationsindikation gesehen, wenn neben der pulmonalen Metastase keine weiteren extrathorakalen Metastasen vorhanden waren (Vogt-Moykopf et al., 1994). Diese Vorgaben haben weitestgehend noch Bestand, ändern sich aber mit den Jahren und den systemtherapeutischen Möglichkeiten bei manchen Tumorentitäten (Bölükbas et al., 2014, Sponholz et al., 2016). In der pulmonalen Residualtumor Chirurgie des Hodentumors bestehen häufig multilokalisierte Residuen (Kesler et al., 2011, Sponholz et al., 2019). Im Rahmen einer Studie beschrieben Maroto et al. (1997) bereits bei elf Patienten ein GTS an verschiedenen Lokalisationen. Auch in unseren Daten konnten wir bei zehn Patienten eine Multilokalisation des GTS nachweisen. Auf das Langzeitüberleben hatte dies jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss ($p=0,159$). Hieraus kann man deuten, dass diese Patienten nicht von einer Resektion ausgeschlossen werden sollten.

4.4.5 TGTS-Diagnose während/nach einer Rezidiv-Behandlung als Prognosefaktor

Wir beobachteten, dass auch ein TGTS während oder nach einer Chemotherapie-Behandlung eines Rezidivs vorkommen kann. In unserem Kollektiv konnten wir keinen negativen Einfluss auf das Überleben herausarbeiten ($p=0,987$).

Bei der Diagnosestellung eines Rezidivs ist es wichtig frühzeitig an die Diagnose des TGTS zu denken und es interdisziplinär zu diskutieren, um unnötige Chemotherapien zu meiden. Aus unserer Erfahrung ist es im Alltag so, dass zunächst meistens nur das Rezidiv vermutet wird und nicht gleich an ein TGTS gedacht wird. André et al. (2000) empfehlen eine enge Überwachung mittels Computertomographien bei Patienten mit hohem GTS Risiko.

Rezidive von NSKZT sind nicht selten. Patienten mit NSKZT rezidivieren in 50% der Fälle nach inkompletter Resektion und in 6-9%

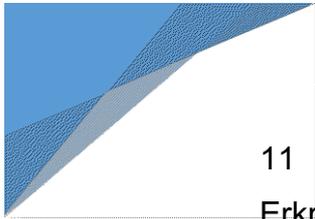


der Fälle nach kompletter Resektion (André et al., 2000, S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019). Aus diesem Grund ist bei jedem Rezidivverdacht an die Diagnose eines GTS zu denken und dies abzuklären. Eine frühzeitige Diagnose ist essentiell und der Patient erhält so eine gezielte Therapie (André et al., 2000).

Der physische und psychische Status der Patienten mit Rezidiven sind oft stark beeinträchtigt. Die Patienten haben meistens mehrere Zyklen Chemotherapie erhalten und zusätzlich sind sie oft ausgeprägt voroperiert. Eine erneute Indikation zur Operation nach mehrfachen Chemotherapien stellt eine neue Herausforderung für den Patienten und den Arzt dar.

4.4.6 Behandlung mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation als Prognosefaktor

Ein Rezidiv oder eine progressive Tumorerkrankung eines NSKZT wird in ca. 30% der Patienten mit Metastasen während der Erstdiagnose trotz leitliniengerechten Erstlinientherapie festgestellt (Oing und Lorch, 2018). Seit der Einführung der autologen Stammzelltransplantation besteht die therapeutische Option einer Behandlung mit hochdosierten Regimen und damit gibt es die Möglichkeit auch in diesen Fällen gute Überlebenschancen zu erreichen (Takeda et al., 2003). Die hochdosierte Chemotherapie ist mit einer erhöhten Toxizität verbunden. Die Hämatopoese wird meistens angegriffen und durch die autologe Stammzelltransplantation wird die Regenerierungszeit verkürzt (Takeda et al., 2003). Trotzdem ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung oft mehrfach vorbehandelt sind. Es ist bereits seit Jahren bekannt, dass die therapierelevante Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten höher sind und dass eine frühere Anwendung der Hochdosis-Chemotherapie besser vertragen wird (Decatris et al., 2000). Aus diesem Grund ist zu klären, zu welchem Zeitpunkt und bei welchen Patienten die Hochdosis-Chemotherapie präferiert werden sollte.

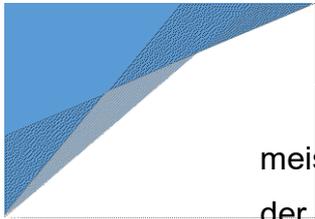


11 unserer Patienten erhielten aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung oder eines NSKZT-Rezidivs eine Hochdosis-Chemotherapie mit sequentieller autologer Stammzelltransplantation. Ob das einen Effekt auf das Überleben dieser Patienten zeigte, sollte in unserer Studie geklärt werden. Die Ergebnisse konnten keinen signifikanten Nachteil am Überleben der Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation zeigen ($p=0,373$). Das kleine Patientenkollektiv und das nicht randomisierte und kontrollierte Studiendesign schränken unsere Auswertung ein.

Laut Leitlinien, ist über eine Therapieintensivierung bei Patienten mit NSKZT in der schlechten Prognosegruppe ohne adäquaten Markerabfall nach 1-2 Zyklen der konventionellen PEB- oder PEI-Erstlinientherapie, mit primär mediastinalen Erkrankung oder mit zerebralen oder ossären Metastasen, nachzudenken. Auch im Rahmen einer Salvage-Therapie bei Rezidiven (Früh- und Spätrezidive) kommt diese Option in Frage. Ob mit einem Hochdosis-Regime als Erstlinientherapie behandelt wird, ist individuell zu entscheiden. Die Patienten sind alle einem erfahrenen Zentrum zuzuweisen und die Entscheidungen sind in einem interdisziplinären Tumorboard zu treffen (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

Im Rahmen einer multimodalen Salvage-Therapie mit einer Hochdosis-Chemotherapie, schaffen 50% der Patienten eine komplette Remission mit einem langen krankheitsfreien Überleben. Vergleichsweise, nach einem konventionell dosierten Chemotherapie-Regime, schaffen dieses Ergebnis nur 25% der Patienten (Oing und Lorch, 2018). Die Überlebensraten fallen nach einer Second-Salvage-Therapie weiter ab, also nach einer Hochdosis-Chemotherapie nach einem zweiten oder nachfolgendem Rezidiv nach initial stattgehabter konventionell dosierter Salvage-Chemotherapie (Takeda et al., 2003, S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

Die Entscheidung ob eine Hochdosis- oder eine konventionell-dosierte Chemotherapie außerhalb Studien verabreicht werden sollte, ist



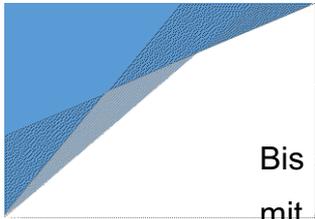
meistens abhängig von prognostischen Faktoren, der Verfügbarkeit der Therapien und den Präferenzen des Patienten und des behandelten Arztes (Oing und Lorch, 2018). Erfahrene Zentren sollten diese Behandlungen übernehmen und die Patienten sollten, wenn möglich, in Studien eingeschlossen werden (S3-Leitlinie Keimzelltumoren des Hodens, 2019).

In einigen nicht-randomisierten Studien und retrospektiven Analysen konnte der Vorteil der sequentiellen Hochdosis-Chemotherapie gezeigt werden, aber es fehlen prospektiv validierte Risikofaktoren oder randomisierte Studiendaten, die festlegen können, welche Patienten welche Therapie erhalten sollten (Beyer et al., 2001, Lorch et al., 2011). Diese Antwort soll von der aktuell randomisierenden internationalen prospektiven Phase-III Studie (TIGER-Studie, NCT02375204), die auch in Deutschland ab Mai 2018 Patienten einschließt, gegeben werden (Oing und Lorch, 2018). Betrachtet man unsere Daten bei TGTS-Patienten nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, sehen wir keine erhöhte Morbidität und die Überlebensraten zu Patienten, die keine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation in ihrem Therapieregime benötigen haben, sind vergleichbar. Auch dies unterstreicht wieder, dass Interdisziplinarität zwischen systemischer und operativer Therapie eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg der Behandlung ist.

4.5 Langzeitergebnisse

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in unserem Patientenkollektiv bei 93%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 93% und die 15-Jahres-Überlebensrate bei 84%. Die mediane Überlebenszeit konnte aufgrund der niedrigen Sterberate nicht berechnet werden.

Es gibt gute Langzeitergebnisse nach Tumorresektion bei retroperitonealem GT in der Literatur. In verschiedenen Arbeiten ist die 5-Jahres-Überlebensrate von 89% bis zu 95,5% beschrieben (André et al., 2000, Stella et al., 2012, Paffenholz et al., 2018).



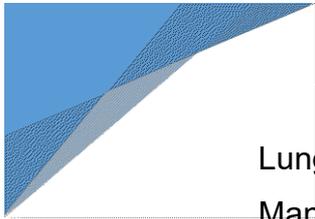
Bis aktuell, ist für das GT die komplette Tumoresektion die Therapie mit den besten Langzeitergebnissen. Bei einer Inoperabilität des GT besteht eine schlechte Prognose (Sachdeva et al., 2019). Für diese Fälle sind in Studien unterschiedliche medikamentöse Therapien untersucht worden, z.B. Interferon-a, Steroide, Wachstumsfaktoren, monoklonale Antikörper (z.B. Bevacizumab), jedoch konnte keine bisher etabliert werden (Mego et al., 2007, Inoue et al., 2013, Sachdeva et al., 2019).

4.6 Operative Zugänge

Die Entscheidung einen bestimmten Zugang zum Tumor zu wählen wird von der Anzahl der Läsionen, der Lage des Tumors und von vorausgegangenen Operationen beeinflusst (Schirren et al., 2014). Es sollten die Vor- und Nachteile von jedem Zugang berücksichtigt werden.

Sternotomie

Bei einer medianen Sternotomie ist die gleichzeitige Resektion von bilateralen peripheren Lungenmetastasen bei ausreichender Lungenfunktionsreserve möglich (Schirren et al., 2014). Außerdem können gegebenenfalls beidseitige okkulte Metastasen palpirt werden. Es bestehen vergleichsweise zur lateralen Thorakotomie weniger postoperative Schmerzen (Schirren et al., 2014). Der Zugriff zu den hilusnahen und hinteren Regionen sowie die systematische Lymphknotendissektion ist insgesamt erschwert und für Rezidiveingriffen ist die mediane Sternotomie weniger geeignet (Schirren et al., 2014). Bei zusätzlichen supraklavikulären Metastasen kann eine rechts- oder linkszervikale Erweiterung erfolgen (Schirren et al., 2014). Intraoperative Komplikationen, wie Bradykardie, Hypotonie und Arrhythmien sind Komplikationen, die während einer medianen Sternotomie, insbesondere während der Mobilisation der linken



Lunge, auftreten können. Meistens sind diese mit Unterbrechung der Manipulation reversibel (Vogt-Moykopf et al., 1994).

Thorakotomie

Die lateralen Thorakotomien sind für Risikopatienten geeigneter. Alle Lungenabschnitte sind meistens gut erreichbar (Schirren et al., 2014). Eine Lymphknotendissektion oder auch angio- und bronchoplastische Verfahren sind sicher durchzuführen. Bei Re-Eingriffen ist die laterale Thorakotomie der Zugang der Wahl (Schirren et al., 2014). Liegen Residualtumore tief im unteren Mediastinum oder im oberen Retrokruralraum, können diese gegebenenfalls über eine Doppelthorakotomie reseziert werden (Sponholz et al., 2019).

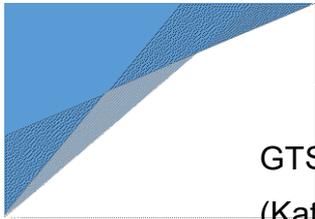
Nachteile sind, dass bei bilateralen Läsionen ein sequentielles Vorgehen notwendig wird (Schirren et al., 2014).

Videoassistierte Thorakoskopie

Die videoassistierte Thorakoskopie wird in Fällen von peripheren Herden zur histologischen Abklärung durchgeführt. Bei diesem Zugang ist die Palpation der Lunge erschwert und zentrale Tumore sowie eine interlobäre Lymphknotendissektion sind nicht gut durchführbar. Ein Vorteil ist die geringe Schmerzbelastung für den Patienten (Schirren et al., 2014).

4.7 Die Herausforderungen der Therapie des TGTS

Die einzige effektive Therapie des GTS ist die komplette Resektion (Spiess et al., 2007, Paffenholz et al., 2018). Mit GTS sind bisher weder Gene noch andere Faktoren in Verbindung gebracht und die genaue molekulare Ätiologie bleibt ungeklärt. Keine erhöhte Inzidenz des GTS konnte unter der Chemotherapie mit Medikamenten (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin, Methotrexat, Actinomycin D, Cyclophosphamid) der Therapie für NSKZT gezeigt werden, trotz dass



GTS während oder nach der Chemotherapie des NSKZT auftritt (Kataria et al., 2017). Es gibt auch unterschiedliche Hypothesen für die Pathophysiologie des GTS.

Die zwei am meisten zitierten Theorien sind wie folgt:

(1) Die Chemotherapie zerstört nur die unreifen malignen Zellen, während reife Komponenten, die gegen Chemotherapie resistent sind, fortbestehen und alleine als GTS wachsen (André et al., 2000), und

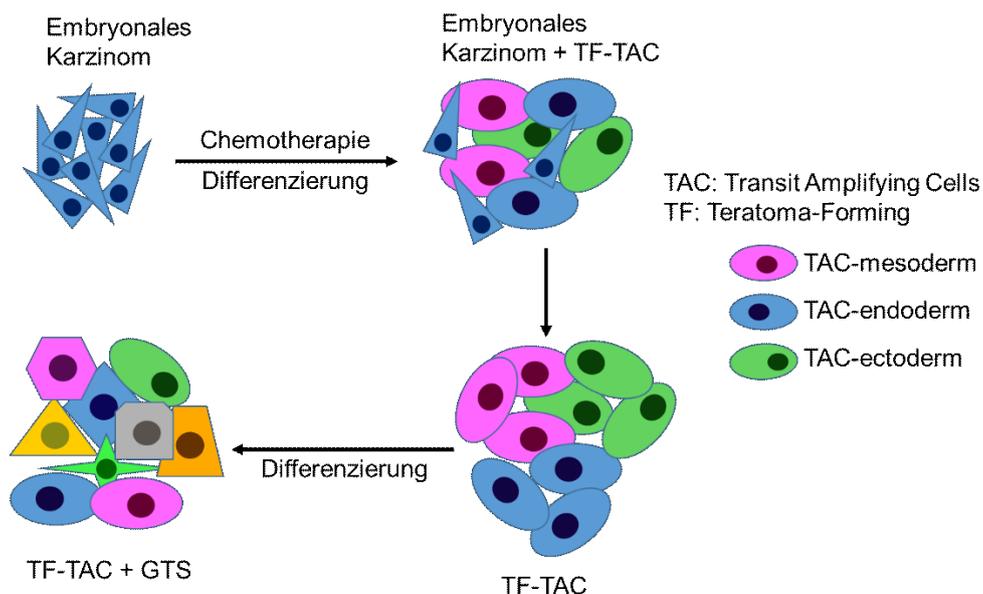
(2) Die Chemotherapie verändert die Zelldifferenzierung in Richtung Transformation von einer totipotenten (unreifen) malignen Keimzelle zu einem benignen (reifen) Teratom (Gorbatiy et al., 2009).

Eine dritte Hypothese von Hong et al. ist auf das experimentelle Teratokarzinom-Mausmodell basiert und schlägt eine inhärente und spontane Differenzierung von malignen Zellen in benignes Gewebe vor (Gorbatiy et al., 2009).

Nach einer weiteren Theorie, soll eine gutartige Metastasierung eines nicht erkannten reifen Teratoms aus dem Primärtumor erfolgen (Gorbatiy et al., 2009).

Vor kurzem, haben Hiester et al. (2019) ein Modell vorgeschlagen. Wie man erkennt, haben sie versucht, basierend auf die vorherigen Theorien, ein detaillierteres Model zu erstellen. Nach diesem Modell, entwickeln sich embryonale Karzinomzellen und differenzieren sich unter der Chemotherapie in Transit Amplyfying Cells (TAC) aus den mesodermalen, endodermalen und ektodermalen Linien. Die Hypothese ist, dass diese TAC-Zellen resistenter als die embryonalen Karzinomzellen gegenüber der Cisplatin-Therapie sind. Infolgedessen, sterben die embryonalen Karzinomzellen während der Therapie und die teratombildenden TAC-Zellen (Teratoma-Forming, TF-TAC) überleben. TF-TACs können sich selbst erneuern und sich weiter in die drei Keimblätter differenzieren. So ergibt sich das Growing Teratom.

Abbildung 20: Model der GTS-Entwicklung



(Quelle: In Anlehnung an Hiester et al., 2019)

Wie man feststellen kann, gab es bereits öfters Versuche das Phänomen des GTS zu verstehen, um letztendlich auch gezielte Therapien zu entwickeln. Es bleiben viele Unklarheiten und dieses bereitet schon eine Herausforderung.

4.7.1 Die Lokalisation des TGTS

Growing Teratome treten häufig entlang des Ductus thoracicus auf. Eine enge Lagebeziehung zu wichtigen Strukturen, wie Aorta oder Arterien der Wirbelsäule ist ebenfalls häufig.

Aus unserer Erfahrung erfolgen die intrathorakalen Tumorresektionen häufig entlang der Aorta, der Vena cava superior, der Lungenarterien



oder der Vorhöfe. In Bezug auf die supraklavikuläre Region ist es wichtig, eine Verletzung der A. carotis interna, der Halsvene, des Plexus brachialis, des N. recurrens und des N. phrenicus zu vermeiden. Dies ist von besonderer Bedeutung bei bilateraler Erkrankung und einer zusätzlichen Lungenerkrankung.

In der Regel infiltrieren Teratome keine Umgebungsstrukturen. Nichtsdestotrotz kann dieses Phänomen auftreten und führt dann aufgrund der besonderen Lage der Growing Teratome zu erweiterten Operationseingriffen. Wir haben in unserem Kollektiv acht Eingriffe mit erweiterten Resektionen durchgeführt.

Die vollständige Resektion von solchen Tumoren kann schwierig sein. Technische Schwierigkeiten und Infiltrationen wichtiger Gefäßstrukturen sollten per se keine Kontraindikation für die Resektion von invasiven Tumoren sein. Vor allem bei bewiesener niedriger Morbiditäts- und Mortalitätsrate (Stella et al., 2012). In diesen Fällen ist eine gefäßchirurgische Expertise, oder auch andere Fachexpertisen je nach Lokalisation des Tumors, notwendig.

Growing Teratome zeigen oft ein schnelles Wachstum und aufgrund ihrer Lokalisation können wichtige Strukturen infiltriert oder komprimiert werden. Wenn vitale Funktionen in Gefahr sind, ist der Abbruch der Chemotherapie indiziert (Kesler et al., 2012). Die Resektionen von solchen Tumoren sind eine besondere chirurgische Herausforderung.

Die Resektion muss in einer sauberen Grenzschrift vorgenommen werden, ggf. muss infiltriertes Gewebe mitreseziert werden. Bei einer scharfen Präparation entlang der Hauptbronchien ist die Erhaltung der nutritiven Schicht wichtig. Die saubere Präparation entlang der Aorta kann die Mitnahme der Adventitia erforderlich machen. Dies ist an der Aorta möglich, im Gegensatz dazu ist an der V. cava superior meistens eine Resektion des Gefäßes mit Gefäßersatz erforderlich. Ausnahmen sind hier tangentielle Resektionen der V. cava, bei denen das erhaltene Lumen einen gewissen Durchmesser hat, um den superioren Abfluss weiter zu gewährleisten.

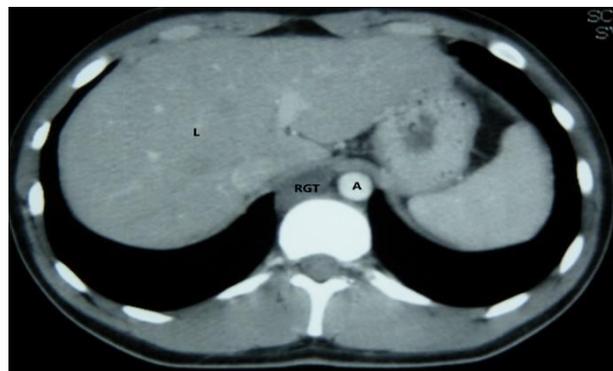
Im retrokruralen Raum besteht eine enge Lagebeziehung zum Nervus vagus, Nervus phrenicus, der Aorta descendens mit ihren abgehenden Spinalarterien, der Vena azygos und dem Ductus thoracicus. Der abdominelle Zugang bietet hier eine gute Strukturübersicht, so dass hierdurch das Risiko einer Verletzung der wichtigen Strukturen aus unserer Sicht verringert werden kann (Schirren und Siewert, 2008, Sponholz et al., 2019).

Da die Tumore entlang des Ductus thoracicus wachsen, besteht eine anatomische Nähe zum Ösophagus, so dass auch hier scharfe Präparationen, ggf. mit Resektion der Serosa des Ösophagus, notwendig werden.

Als weitere Strukturen sind die herznahen und Herzstrukturen zu nennen. Wie teilweise aus der Lungenkarzinomchirurgie bekannt, können Techniken angewandt werden um z.B. Perikard- oder Vorhofstrukturen zu reseziieren.

Ebenfalls aus der Lungenkarzinomchirurgie bekannt, können Teratome auch, wie oben im Fallbeispiel beschrieben, erweiterte Resektionen an Wirbelkörpern erfordern. Analog zum Lungenkarzinom gilt es auch hier interdisziplinär mit einem Neurochirurgen die Tumore en-bloc zu reseziieren (Schirren et al., 2011).

Abbildung 21: Retrokrurales Growing Teratom



(RGT: Retrokrurales Growing Teratom, A: Aorta descendens, L: Leber) (Bild aus der Klinik für Thoraxchirurgie, Prof. Dr. med. J. Schirren)

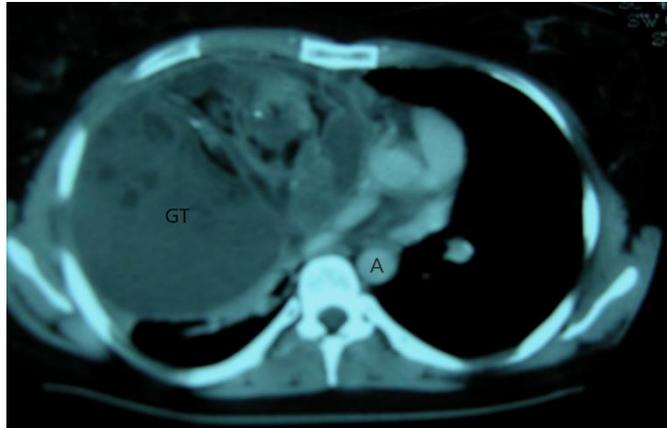
4.7.2 Die Tumorgröße des TGT

Ein Fall von einem 11-jährigen symptomatischen Patienten mit einem 14 cm großen Teratom im vorderen Mediastinum wird von Kim et al. 2014 beschrieben. Der „Riesentumor“ komprimierte die Lunge und den rechten Vorhof. Die Operation war durch die Größe und Lokalisation des Tumors herausfordernd. Die Autoren empfehlen eine präoperative Simulation der Patientenlagerung vorzunehmen (um positionsrelevante hämodynamische Komplikationen vorzubeugen), eine sorgfältige präoperative Vorbereitung durchzuführen, einen zentralen Venenkatheter anzulegen und eine ECMO bereitzustellen. Auf jeden Fall sollte jeder Chirurg die operativen Techniken gut beherrschen, um Verletzungen des N. phrenicus, des N. vagus, sowie der Hilusstrukturen zu meiden. Auch die stumpfe Präparation durch das Ertasten kann notwendig sein, weil die komplette Visualisierung des OP-Bereiches aufgrund der Riesenmasse nicht auf jeder Ebene möglich ist (Kim et al., 2014). Auf jeden Fall ist es essentiell, dass die Tumorkapsel geschlossen bleibt. Hierbei ist die Erfahrung des Operateurs entscheidend. Aus unserer Erfahrung sollte der Zugangsweg je nach Lokalisation des Tumors und nach sorgfältiger Befundung der Bildgebung entschieden werden. In manchen Fällen ist auch eine Kombination mehrerer Zugänge bei einem operativen Eingriff notwendig, um eine sichere R0-Resektion zu erreichen.

Die Tumorgröße des TGT war in unserer Studie manchmal größer als 20 cm, der mittlere Durchmesser betrug 6,45 cm. Der mittlere Tumordurchmesser stimmt mit diesem von den retroperitonealen GT von Paffenholz et al. (2018) mit 6 cm (4-12,2 cm) überein. In der Literatur ist ein großes Spektrum von 1-25 cm beschrieben (Sachdeva et al., 2019).

Die meistens jungen Patienten bleiben auch bei großen Tumoren häufig symptomarm. Zu einer Diagnose kommt es meistens erst bei Beginn einer Symptomatik oder seltener als Zufallsbefund. Des Weiteren werden Tumore im Rahmen eines Nachsorgeprogramms entdeckt.

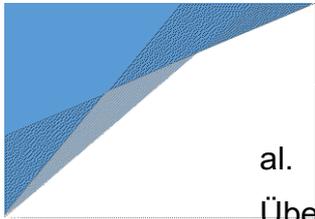
Abbildung 22: Ausgedehntes thorakales Growing Teratom



Verdrängung und Infiltration der mediastinalen Strukturen
 (GT: Growing Teratom, A: Aorta descendens)
 (Bild aus der Klinik für Thoraxchirurgie, Prof. Dr. med. J.
 Schirren)

4.7.3 Die Notwendigkeit von mehreren Eingriffen

Des Öfteren sind mehrfache Eingriffe zur Entfernung der kompletten Tumorlast notwendig. Multiple Eingriffe zur Entfernung von mediastinalen oder pulmonalen Metastasen der gonadalen KZT kommen oft vor (Kesler, 2002, Kesler et al., 2011). Analog dazu musste in unserer aktuellen Studie bei 28% der Patienten mit TGTS mindestens eine weitere Operation erfolgen, um eine vollständige Resektion zu erreichen. Bei synchron auftretenden Tumoren wurde gezeigt, dass es Diskrepanzen zwischen den Histologien gibt (Schirren et al., 2012). Ob es sich um vitale Tumore, Teratome oder Nekrosen handelt, kann man nur nach einer histopathologischen Aufarbeitung der chirurgischen Präparate feststellen. Aus diesem Grund sollten aus unserer Sicht immer alle Läsionen reseziert werden. Weiterhin, werden bei einer pulmonalen Metastasektomie oder einer Residualtumorresektion Keilresektionen oder Laserresektionen als parenchymsparende Verfahren präferiert. Eine Studie von Schirren et



al. (2012) zeigte ein exzellentes Ergebnis mit 5-Jahres-Überlebensrate von 90% nach solchen Eingriffen. Größere Resektionen (anatomische Segmentresektion, Lobektomien) sind mit einer schlechteren 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert.

Häufig sind bei GTS (23-100%) mehrfache Eingriffe oder erweiterte Resektionen notwendig (Jeffery et al., 1991, Maroto et al., 1997), wie zum Beispiel Nephrektomien, Thrombektomien, arterielle Anastomosen, Einsatz von Stents und Venenresektionen (Jeffery et al., 1991, Michalski et al., 2018, Hiester et al., 2019).

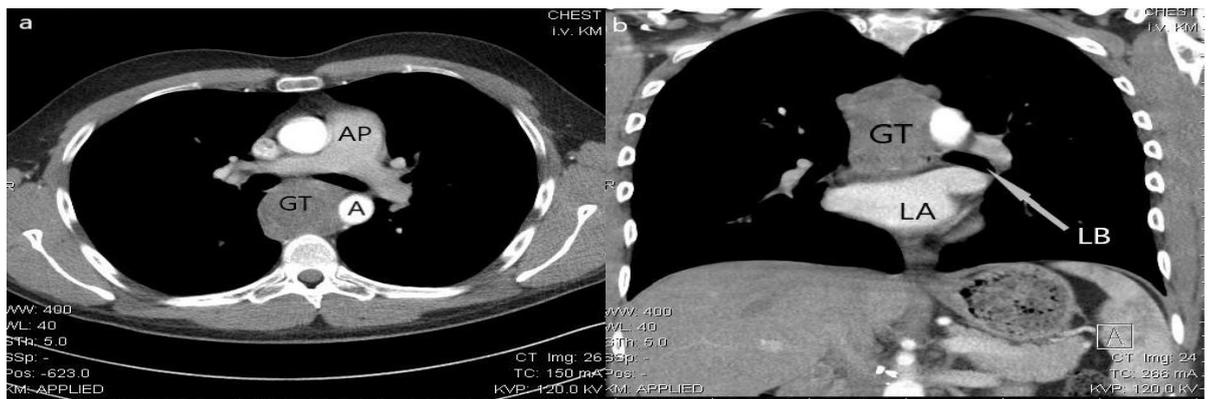
Ein weiterer Grund für die Notwendigkeit von mehrfachen Operationen bei GTS ist die Multilokalisation dieser Tumore. In der Studie von Maroto et al. sind 11 Patienten mit GT an verschiedenen Stellen festgestellt worden, einschließlich des Retroperitoneums, der Lunge, der supraklavikulären und der inguinalen Region. Es erfolgten 24 Operationen zur Entfernung dieser Tumore (Maroto et al., 1997). In unserer Studie haben wir bei 10 unserer Patienten das Phänomen der multilokalisierten GT beobachtet. Insgesamt wurden bei 29 Patienten 44 chirurgische Eingriffe benötigt, um alle TGT zu entfernen. Wir beobachteten, dass sich kein negativer Einfluss auf das Überleben unserer Patienten zeigte, trotz der Multilokalisation und der Notwendigkeit von mehreren Eingriffen.

Die häufigste Lokalisation der thorakalen GT in unserer Studie war das Mediastinum. 31% der Patienten mit nur einer Lokalisation des TGT und alle Patienten mit Multilokalisation des TGT (34,5%) hatten mediastinale Metastasen. Die retrokruralen TGT wurden extra berechnet (10,4%). Insgesamt hatten also 75,5% unserer Patienten eine mediastinale Lokalisation des GTS. Nur 24,1% hatten eine pulmonale Filialisierung. Afifi et al. (1997) zeigten in einer Literatur-Review von thorakalen GTS von 1981 bis 1997 eine pulmonale Beteiligung von 93% und eine mediastinale Beteiligung von 7%. Vergleichsweise, gibt es in der Studie von André et al. keine große Differenz zwischen diesen beiden Lokalisationen (André et al., 2000).

Es zeigt sich eine große Diskrepanz der Studien, jedoch sind weitere Studien mit größerer Patientenzahl notwendig, um genauere epidemiologische Charakteristika des GTS zu erzielen.

Trotz der notwendigen multiplen und komplizierten Eingriffe, sind normalerweise diese Operationen mit niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden. Ähnlich wie in der Studie zur Analyse von retrokruralen Keimzelltumor-Metastasen von Sponholz et al. (2019) und in den Studien zur Analyse des retroperitonealen GTS, war eine vollständige Tumorresektion bei TGTS mit geringer Morbidität und ohne Mortalität möglich (Spiess et al., 2007, Stella et al., 2012, Paffenholz et al., 2018).

Abbildung 23: Mediastinales Growing Teratom



Axialer (a) und koronarer Schnitt (b) einer Computertomographie (GT: Growing Teratom, A: Aorta descendens, AP: Arteria pulmonalis, LA: Linker Vorhof, LB: Linker Hauptbronchus) (Bild aus der Klinik für Thoraxchirurgie, Prof. Dr. med. J. Schirren)

Abbildung 24: Growing Teratom-Präparat en-block mit Lungenanteil



(Bild aus der Klinik für Thoraxchirurgie, Prof. Dr. med. J. Schirren)

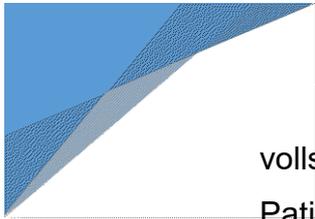
4.7.4 TGTS-Rezidiv

Ziel bei jeder Resektion ist die komplette Tumorentfernung des GT, nicht nur aufgrund des kurativen Ansatzes der Operation und/ oder zur Symptomlinderung des Patienten, sondern auch um ein Rezidiv oder eine Transformation in eine somatische Malignität zu verhindern (Maroto et al., 1997, Paffenholz et al., 2018).

GTS-Rezidive sind mit einer schlechteren Überlebensrate verbunden und die Re-Operationen können erschwert sein (Heidenreich et al., 2005, Carver et al., 2006). Diese Patienten haben ein höheres Risiko eine maligne Transformation zu erleiden (Heidenreich et al., 2005).

In unserer Studie erreichten wir bei allen Patienten eine vollständige Resektion. Die Rezidivrate lag bei 14,3%, wovon 1 Patient eine maligne Transformation in ein Adenokarzinom erlitt (3,5%). Alle Patienten mit Rezidiv benötigten eine erneute Operation.

In Bezug auf die Rezidivrate bei Patienten mit retroperitonealem GTS berichteten André et al. (2000) und Spiess et al. (2007), dass Patienten von einer vollständigen Resektion profitieren. In der Studie von André et al. (2000) wiesen 4% der Patienten nach einer

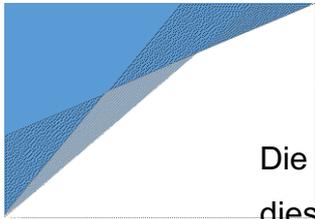


vollständigen Resektion ein GTS-Rezidiv auf, während 83% der Patienten ein Rezidiv nach unvollständiger Resektion entwickelten.

Zweiteingriffe stellen eine weitere Herausforderung dar. Heidenreich et al. (2005) zeigten, dass eine erneute retroperitoneale Residualtumorresektion am gleichen Patienten mit retroperitonealem Rezidiv eines testikulären KZT nach Chemotherapie mit einem höheren Risiko für eine maligne Transformation und einem reduzierten krebsspezifischen Überleben verbunden ist. Die perioperative und die Langzeit-Morbidität zeigten sich akzeptabel, jedoch lag die Langzeitüberlebensrate bei 67-75%. Trotzdem, sollte diese letzte kurative Option bei jedem Patienten angestrebt werden (Heidenreich et al., 2005). In der Literatur sind teilweise niedrigere Überlebensraten von 30-40% beschrieben (Carver et al., 2006). Konkrete Langzeitergebnisse aus großen Studien mit TGTS-Patienten nach thorakalen Zweiteingriffen sind uns bisher nicht bekannt.

André et al. (2000) berichteten in ihrer Studie, dass 3% der Patienten eine maligne Transformation erlitten. Die Inzidenz ist niedrig und hängt wahrscheinlich mit einer hohen Rate von kompletten Resektionen zusammen. Es ist bekannt, dass ein reifes Teratom ein malignes Potential besitzt, zum Beispiel zur Transformation in ein malignes NSKZT, Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, Karzinoid oder einen primitiven neuroektodermalen Tumor. Diese Umwandlung könnte zum Beispiel auf ein intrinsisches malignes Potenzial der Zellen der reifen Teratome oder auf, vom Pathologen übersehen, kleine Herde von malignen NSKZT im Tumor zurückzuführen sein. Sie empfehlen eine enge bildgebende Überwachung der Patienten durch CT mit hohem Risiko für GTS.

Die Gesamtinzidenz der MST ist ca. 6-8% (Motzer et al., 1998). In der Literatur sind Inzidenzen maligner Transformation von NSKZT nach retroperitonealer Lymphknotendisektion nach Chemotherapie von 3-6% beschrieben. Die Inzidenz nach einem Zweiteingriff einer retroperitonealen Lymphknotendisektion nach Chemotherapie oder bei einem Spätrezidiv liegt bei 12-18% (Carver et al., 2006).



Die krebsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate nach der Resektion dieser Tumore lag bei 64% (Ghodoussipour und Daneshmand, 2019).

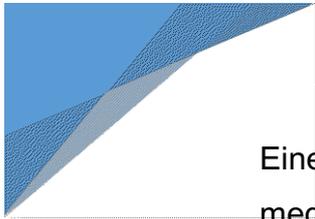
Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer kompletten Resektion ohne Kapseleröffnung des Tumors zur Vermeidung bzw. Senkung des Rezidivrisikos.

4.7.5 TGTS nach primären mediastinalen NSKZT

Keimzelltumore können als primäre (extragonadale) oder als metastasierende (gonadale) Tumore im Thorax auftreten. Extragonadale KZT befinden sich in 50-70% der Fälle im Mediastinum (Yokoi et al., 2015). Nur 2-5% aller KZT sind primäre mediastinale KZT (Sachdeva et al., 2019). Sie werden in 3 Gruppen aufgeteilt: Teratome, Seminome und NSKZT (Yokoi et al., 2015).

Die primär mediastinalen nichtseminomatösen Keimzelltumore haben eine schlechte Prognose und nach der IGCCCG-Klassifikation sind sie in der schlechten Prognosegruppe eingeteilt (Yokoi et al., 2015, Mishra et al., 2020). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 40-64% (Mishra et al., 2020). Das Gesamtüberleben ist kürzer im Vergleich zu dem Gesamtüberleben der metastasierten mediastinalen KZT (Sachdeva et al., 2019).

Über TGTS bei extragonadalen Keimzelltumoren wurde bisher selten berichtet. Kesler und Kollegen (2012) erwähnen in einer Serie von 5 Patienten eine Inzidenz von 2,6% des GTS nach primären mediastinalen Keimzelltumoren. Sie berichten über 5 Fälle von Patienten mit primären mediastinalen nichtseminomatösen Keimzelltumoren, die GTS entwickelten. Alle zeigten eine große symptomatische mediastinale Masse. Die Histologie zeigte bei allen ein postpubertales Teratom und in 4 Fällen Beimischungen von vitalen Keimzellkomponenten oder Angiosarkome. Sie diskutieren die Notwendigkeit einer Neudefinition des GTS bei primären mediastinalen NSKZT.



Eine weitere Serie von 3 Case Reports mit großen TGT nach primären mediastinalen NSKZT wird von Sachdeva und Kollegen (2019) berichtet. Die Tumore hatten in der größten Ausdehnung bildmorphologisch eine Größe von 15,5 bis 25,1 cm. Sogar kleine Tumore können im Mediastinum je nach Lage Kompressionsphänomene mit lebensbedrohlichen Komplikationen erzeugen. Auch hier gibt es die Gefahr einer malignen Transformation.

Ziel ist die schnelle Diagnose und Therapie. Goldstandardtherapie ist die chirurgische Exzision des Tumors (Sachdeva et al., 2019).

In unserer Studie hatten 10,3% der Patienten (n=3) mit TGTS einen primären mediastinalen Keimzelltumor. Das GTS wurde im Rahmen der Tumornachsorge diagnostiziert. Die Größe war maximal 7 cm (1,5-7,0 cm). Alle erhielten eine komplette Resektion. Ein Patient erlitt einen Chylothorax postoperativ, welcher mit einer MCT Kost behoben werden konnte. Die Beobachtungszeit lag zwischen 86 bis 237 Monaten. Ein Patient erlitt ein Rezidiv und wurde erneut operiert. Alle lebten bis zum letzten Follow-up. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Überlebenschance nach kompletter Resektion besteht.

5. Zusammenfassung

In unserer retrospektiven Studie konnte mit prospektiv erhobenen Daten das seltene Krankheitsbild von 29 TGTS-Patienten analysiert werden. Da die pathophysiologische Erklärung eines GTS nicht eindeutig ist, bestehen noch unterschiedliche Theorien. Die Diagnosestellung ist aufgrund der Vorbehandlung erschwert. Goldstandard der Therapie ist die komplette Resektion des Growing Teratomas unter kurativem Ansatz. Hierdurch wird einerseits die Histologie des Tumors geklärt, andererseits die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder einer malignen Transformation minimiert. Eine komplette Resektion konnten wir bei allen Patienten mit größtenteils erweiterten Resektionen erreichen.

Durch ihre Größe können Growing Teratome Kompressionsphänomene oder Infiltrationen von wichtigen zentralen Strukturen verursachen. Hierdurch und durch ihre Nähe an zentralen Strukturen stellt die Resektion eine chirurgische Herausforderung dar. Die thorakalen Growing Teratome zeigten in unserem Kollektiv eine mediane Größe von 64,5 mm (10-210 mm). Bei ungefähr jedem dritten Patienten konnten wir einen multilokalisierten Befall nachweisen (34,5%, n=10). Es erfolgten insgesamt 44 Operationen, davon 25 Thorakotomien (inklusive 6 Doppel-Thorakotomien), 6 Sternotomien, 7 transabdominelle Resektionen und 6 Neck Dissektionen.

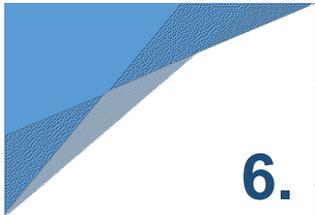
Bezüglich der Prognose wurden das Patientenalter bei Diagnose ($p=0,140$), die Tumorgöße ($p=0,119$), die Multilokalisation des TGTS ($p=0,159$), die Notwendigkeit der Applikation von Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation ($p=0,373$), die Notwendigkeit einer erweiterten Resektion ($p=0,159$) und der Zeitpunkt der Diagnosestellung des TGTS ($p=0,987$) -während der Behandlung des Primarius oder während eines Rezidivs- auf das Überleben untersucht. Keiner dieser Faktoren zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Das Erkennen des seltenen Syndroms, die Interdisziplinarität und das Verständnis für die Strategie zur Behandlung führen zum Erfolg. Durch diese Interdisziplinarität kann der optimale Zeitpunkt des jeweiligen Therapieverfahrens genau geplant werden und unnötige Therapien dem Patienten erspart werden.

In unserem Patientengut konnte hierdurch eine niedrige Morbidität, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 93%, eine 10-Jahres-Überlebensrate von 93% und eine 15-Jahres-Überlebensrate von 84% ohne Mortalität erreicht werden. Im gesamten Patientenkollektiv der Studie erlitten 14,3% (n=4) ein Rezidiv des GTS.

Einschränkungen in unserer Studie waren das kleine Patientenkollektiv und das retrospektive Studiendesign. Daten wie zum Beispiel die IGCCCG-Klassifikation oder die initialen Tumormarker fehlten. Jedoch ist dies, unseres Wissens nach, das bisher größte in der Literatur untersuchte Kollektiv von TGTS-Patienten nach testikulären oder extragonadalen nichtseminomatösen Keimzelltumoren.

Zusammengefasst erfordert die Komplexität dieser Erkrankung eine enge Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Urologen und Thoraxchirurgen.



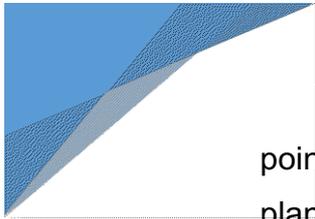
6. Summary

In our retrospective study, prospectively collected data were used to analyze the rare clinical presentation of 29 TGTS patients. Since the pathophysiological basis of a GTS is not clear, different theories still exist. Simultaneously, the diagnosis is proven challenging due to the pretreatment. The gold standard of therapy is the complete resection of the growing teratoma with a curative approach. On one hand, this clarifies the histology of the tumor and, on the other hand, minimizes the likelihood of a relapse or malignant transformation. We were able to achieve a complete resection in all patients with mostly extended resections.

Due to their size, growing teratomas can cause compression phenomena or infiltration of important central structures. Because of this and its proximity to central structures, resection represents a surgical challenge. The thoracic growing teratomas in our collective data showed a median size of 64.5 mm (10-210 mm). We were able to detect multilocalized infestation in approximately every third patient (34.5%, $n = 10$). A total of 44 operations were performed, 25 of which were thoracotomies (including 6 double thoracotomies), 6 sternotomies, 7 transabdominal resections and 6 neck dissections.

Regarding the prognosis, the following factors were examined in relation to survival: 1) patient's age at diagnosis ($p = 0.140$), 2) tumor size ($p = 0.119$), 3) multilocalisation of the TGTS ($p = 0.159$), 4) need for high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation ($p = 0.373$), 5) necessity of an extended resection ($p = 0.159$) and 6) time of diagnosis of TGTS ($p = 0.987$) - during treatment of the primary tumor or during relapse. None of the above factors showed a significant impact on survival.

The recognition of the rare syndrome, the interdisciplinary consultation and the understanding of the treatment strategy, are all critical for success. Thanks to this interdisciplinary approach, the optimal time



point for the appropriate therapeutic approach can be precisely planned, while procedures unnecessary for the patient can be spared.

In our patient population, this approach resulted in low morbidity, a 5-year and 10-year survival rate of 93%, and a 15-year survival rate of 84% without mortality. At the same time, only 14.3% (n=4) of the patients in total, suffered a relapse.

Limitations of our study include the small patient population size, the retrospective study design and the absence of data such as IGCCCG-classification or the initial tumor markers. However, to the best of our knowledge, this is so far the largest group of TGTS patients, examined in literature, after testicular or extragonadal non-seminomatous germ cell tumors.

In summary, the complexity of this disease requires close collaboration between oncologists, urologists and thoracic surgeons.

7. Literaturverzeichnis

Afifi HY, Bosl GJ, Burt ME. Mediastinal growing teratoma syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1997 Aug;64(2):359-62. doi: 10.1016/S0003-4975(97)00581-X.

Albers P, Ulbright TM, Albers J, Miller GA, Orazi A, Crabtree WN, Baniel J, Reister T, Sidner RA, Foster RS, and Donohue JP. Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumors, *J Urol*. 1996 Feb;155(2):579-86.

Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M, and German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer StudyGroup Trial, *J Clin Oncol* 2003 Apr 15;21(8):1505-12. doi: 10.1200/JCO.2003.07.169.

Albert M. Lagerung des Patienten und chirurgische Zugangswege. In: Müller Michael Rolf et Watzka Stefan B.Hrsg. *Expertise Thoraxchirurgie*, 2. Aufl. Stuttgart. Thieme Verlag; 2016: 98-104

Andrade RS, Kesler KA, Wilson JL, Brooks JA, Reichwage BD, Rieger KM, Einhorn LH, Brown JW. Short- and long-term outcomes after large pulmonary resection for germ cell tumors after bleomycin-combination chemotherapy. *Ann Thorac Surg*. 2004 Oct;78(4):1224-8; discussion 1228-9.

André F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhommé C, Terrier-Lacombe M, Théodore C. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer*. 2000 Jul;36(11):1389-94. doi:10.1016/s0959-8049(00)00137-4.

Bertz J, Buttman-Schweiger N, and Kraywinkel K. Epidemiologie bösartiger Hodentumoren in Deutschland, *Der Onkologe*. 2017: besse 2390–96.

Besse B, Grunenwald D, Fléchon A. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Feb;137(2):448-52. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.09.032.

Beyer J, Rick O, Siegert W, Bokemeyer C. Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol* 2001 Apr;19(2):90-3. doi: 10.1007/pl00007095.

Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis. *Ann Oncol* 2002 Apr;13(4):599-605. doi: 10.1093/annonc/mdf112.

Bokemeyer C, Beyer J, Heidenreich A. Treatment of patients with metastatic germ-cell tumours. *Dtsch Arztebl* 2005; 102(47): A-3271 / B-2765 / C-2585

Bölükbas S, Sponholz S, Kudelin N. Risk factors for lymph node metastases and prognosticators of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2014 Jun;97(6):1926-32. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.02.026.

Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie*. 2. Aufl. Stuttgart. Thieme Verlag; 2011: 79-82 (a) und 367-372 (b).

Calaminus G, Schneider DT, Weissbach L, Schönberger S, Okpanyi V, Leuschner I, Poremba C, Göbel U. Survival after an antiangiogenetic therapy and surgery in a wide spread growing teratoma originating from a testicular mixed malignant germ cell tumor.



Klin Padiatr. 2009 May-Jun;221(3):136-40. doi: 10.1055/s-0029-1220738. Epub 2009 May 12.

Carver BS, Bianco FJ Jr, Shayegan B, Vickers A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Predicting teratoma in the retroperitoneum in men undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):100-3; discussion 103-4. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00508-8.

Ceppa DP. Results of Pulmonary Resection: Sarcoma and Germ Cell Tumors. *Thorac Surg Clin*. 2016 Feb;26(1):49-54. doi: 10.1016/j.thorsurg.2015.09.007.

Cerfolio RJ, Bryant AS, McCarty TP, Minnich DJ. A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jun;91(6):1696-700; discussion 1700-1. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.075.

Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, Looijenga LHJ. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 5;4(1):29. doi: 10.1038/s41572-018-0029-0.

Decatris MP, Wilkinson PM, Welch RS, Metzner M, Morgenstern GR, Dougall M. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic support in poor risk non-seminomatous germ-cell tumours: an effective first-line therapy with minimal toxicity. *Ann Oncol*. 2000 Apr;11(4):427-34. doi: 10.1023/a:1008393512723.

Detterbeck F. Clinical Approach To Mediastinal Masses. In: Kuźdźał J et al. Hrsg. H. European Society of Thoracic Surgeons, ESTS Textbook of Thoracic Surgery. Krakow. Medycyna Praktyczna Verlag; 2014: 257-266

Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, Anheuser P, Zecha H, Isbarn H, Pichlmeier U. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int*. 2019 May 28;2019. doi: 10.1155/2019/5030349.

Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol*. 1990 Nov;8(11):1777-81. doi: 10.1200/JCO.1990.8.11.1777.

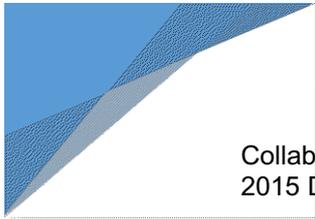
Erhunmwunsee L, Tong BC. Preoperative Evaluation and Indications for Pulmonary Metastasectomy, *Thorac Surg Clin*. 2016 Feb; 26(1): 7–12. doi: 10.1016/j.thorsurg.2015.09.002.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 144(8):1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937> PMID:30350310

Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, Bokemeyer C, Gerl A, Fléchon A, de Bono JS, Stenning S, Horwich A, Pont J, Albers P, De Giorgi U, Bower M, Bulanov A, Pizzocaro G, Aparicio J, Nichols CR, Théodore C, Hartmann JT, Schmoll HJ, Kaye SB, Culine S, Droz JP, Mahé C. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy--results from an international study group. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2647-57. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2647.

Fukawa T, Kanayama HO. Current knowledge of risk factors for testicular germ cell tumors. *Int J Urol*. 2018 Apr;25(4):337-344. doi: 10.1111/iju.13519.

Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, Albany C, Lorient Y, Sweeney CJ, Salvioni R, Colecchia M, Nicolai N, Raggi D, Rice KR, Flack CK, El Moullem NR, Feldman H, Fizazi K, Einhorn LH, Foster RS, Necchi A, Cary C. Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation: An International



Collaboration. *J Urol*. 2016 Jul;196(1):95-100. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.082. Epub 2015 Dec 31.

Ghodoussipour S, Daneshmand S. Postchemotherapy Resection of Residual Mass in Nonseminomatous Germ Cell Tumor. *Urol Clin North Am*. 2019 Aug; 46(3):389-398. doi: 10.1016/j.ucl.2019.04.004. Epub 2019 May 21. Review.

Gîngu CV, Mihai M, Baston C, Crășneanu MA, Dick AV, Olaru V, Sinescu I. Primary retroperitoneal seminoma - embryology, histopathology and treatment particularities. *Rom J Morphol Embryol*. 2016;57(3):1045-1050.

Gorbatiy V, Spiess PE, Pisters LL. The growing teratoma syndrome: Current review of the literature. *Indian J Urol*. 2009 Apr;25(2):186-9. doi: 10.4103/0970-1591.52910.

Gurney JK, Florio AA, Znaor A, Ferlay J, Laversanne M, Sarfati D, Bray F, McGlynn KA. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol*. 2019 Nov;76(5):615-623. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.002.

Hale GR, Teplitsky S, Truong H, Gold SA, Bloom JB, Agarwal PK. Lymph node imaging in testicular cancer. *Transl Androl Urol*. 2018 Oct;7(5):864-874. doi: 10.21037/tau.2018.07.18.

Heidenreich A, Ohlmann C, Hegele A, Beyer J. Repeat retroperitoneal lymphadenectomy in advanced testicular cancer. *Eur Urol*, 47 (2005), pp. 64-71. doi: 10.1016/j.eururo.2004.08.012

Hiester A, Nettersheim D, Nini A, Lusch A, Albers P. Management, Treatment, and Molecular Background of the Growing Teratoma Syndrome. *Urol Clin North Am*. 2019 Aug;46(3):419-427. doi: 10.1016/j.ucl.2019.04.008.

Hirsch MS. Anatomy and pathology of testicular tumors. UpToDate 2019. <https://www.uptodate.com/contents/anatomy-and-pathology-of-testicular-tumors>. (Zugriff am 01.12.2019).

IGCCCG. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group, *J Clin Oncol*. 1997 Feb;15(2):594-603. doi: 10.1200/JCO.1997.15.2.594.

Inoue M, Hisasue S, Nagae M, China T, Saito K, Isotani S, Yamaguchi R, Ide H, Muto S, Horie S. Interferon- α Treatment for Growing Teratoma Syndrome of the Testis. *Case Rep Nephrol Urol*. 2013 Jan-Jun; 3(1): 40-45. doi: 10.1159/000350897.

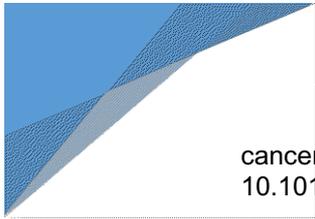
Jeffery GM1, Theaker JM, Lee AH, Blaquièrè RM, Smart CJ, Mead GM. The growing teratoma syndrome. *Br J Urol*. 1991 Feb;67(2):195-202. doi: 10.1111/j.1464-410x.1991.tb15109.x.

Kantoff PW. Extragonadal germ cell tumors involving the mediastinum and retroperitoneum. UpToDate 2020. <https://www.uptodate.com/contents/extragonadal-germ-cell-tumors-involving-the-mediastinum-and-retroperitoneum>. (Zugriff am 01.04.2020):

Kataria SP, Varshney AN, Nagar M. Growing Teratoma Syndrome. *Indian J Surg Oncol*. 2017 Mar; 8(1): 46-50. doi: 10.1007/s13193-016-0568-3.

Kesler KA, Patel JB, Kruter LE, Birdas TJ, Rieger KM, Okereke IC, Einhorn LH. The "growing teratoma syndrome" in primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: criteria based on current practice. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Aug;144(2):438-43. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.053.

Kesler KA, Kruter LE, Perkins SM, Rieger KM, Sullivan KJ, Runyan ML, Brown JW, Einhorn LH. Survival after resection for metastatic testicular nonseminomatous germ cell



cancer to the lung or mediastinum. *Ann Thorac Surg.* 2011 Apr;91(4):1085-93; doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.034.

Kesler KA, Wilson JL, Cosgrove JA, Brooks JA, Messiha A, Fineberg NS, Einhorn LH, Brown JW. Surgical salvage therapy for malignant intrathoracic metastases from nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin: analysis of a single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Aug;130(2):408-15. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.015.

Kesler KA, Brooks JA, Rieger KM, Fineberg NS, Einhorn LH, Brown JW. Mediastinal metastases from testicular nonseminomatous germ cell tumors: patterns of dissemination and predictors of long-term survival with surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Apr;125(4):913-23. doi: 10.1067/mtc.2003.407.

Kesler KA. Surgical techniques for testicular nonseminomatous germ cell tumors metastatic to the mediastinum. *Chest Surg Clin N Am.* 2002 Nov;12(4):749-68. doi: 10.1016/s1052-3359(02)00028-5.

Kier MG, Lauritsen J, Mortensen MS, Bandak M, Andersen KK, Hansen MK, Agerbaek M, Holm NV, Dalton SO, Johansen C, and Daugaard G. Prognostic factors and treatment results after bleomycin, etoposide, and cisplatin in germ cell cancer: a population-based study. *Eur Urol.* 2017 Feb;71(2):290-298. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.015.

Kim D, Kim SW, Hong JM. Rapid growing huge teratoma: complete surgical resection. *J Thorac Dis.* 2014 Oct;6(10): E217-9. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.05.

Koizumi T, Katou A, Ikegawa K, Kosaka M, Tateishi K, Yokoyama T, Ushiki A, Kanda S, Tsushima K, Yamamoto H, Hanaoka M, Kubo K, Yoshida K, Oguchi K. Comparative analysis of PET findings and clinical outcome in patients with primary mediastinal seminoma. *Thorac Cancer.* 2013 Aug;4(3):241-248. doi: 10.1111/1759-7714.12002.

Kirschbaum A, Meyer C. Tumoren des Mediastinums. In: Müller Michael Rolf et Watzka Stefan B. Hrsg. *Expertise Thoraxchirurgie, 2. Auflage.* Stuttgart; Thieme Verlag; 2016: 302-308.

Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile. (Zugriff am 13.03.2020).

Kvammen O, Myklebust TA, Solberg A, Moller B, Klepp OH, Fossa SD, and Tandstad T. Long-term relative survival after diagnosis of testicular germ cell tumor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 May;25(5):773-9. doi: 10.1158/1055-9965.

Lago-Hernandez CA, Feldman H, O'Donnell E, Mahal BA, Perez V, Howard S, Rosenthal M, Cheng SC, Nguyen PL, Beard C, D'Amico AV, Sweeney CJ. A refined risk stratification scheme for clinical stage 1 NSGCT based on evaluation of both embryonal predominance and lymphovascular invasion. *Ann Oncol.* 2015 Jul;26(7):1396-401. doi: 10.1093/annonc/mdv180.

Lavoie JM, Kollmannsberger CK. Current Management of Disseminated Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am.* 2019 Aug;46(3):377-388. doi: 10.1016/j.ucl.2019.04.003.

Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982, 50(8):1629-35. doi: 10.1002/1097-0142(19821015)50:8<1629::aid-cnrcr2820500828>3.0.co;2-1.

Lorch A, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, De Giorgi U, Fléchon A, Margolin K, Lotz JP, Germà-Lluch JR, Powles T, Kollmannsberger C, Beyer J. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database.



J Clin Oncol. 2011 Jun 1;29(16):2178-84. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6678. Epub 2011 Mar 28.

Maroto P, Taberero JM, Villavicencio H. Growing teratoma syndrome: experience of a single institution. *Eur Urol*. 1997;32(3):305-9. PMID: 9358218.

Mego M, Recková M, Sycova-Mila Z, Obertova J, Brozmanova K, Salek T, Mardiak J. Bevacizumab in a growing teratoma syndrome. Case report. *May 2007 Volume 18, Issue 5, Pages 962–963* doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm125>.

Michaël G, Strother D, Gottardo N, Bartels U, Coltin H, Hukin J, Wilson B, Zelcer S, Hansford JR, Hassall T, AbdelBaki MS, Cole KA, Hoffman L, Smiley NP, Smith A, Vinitzky A, Vitanza NA, Wright A, Yeo KK, Chow LML, Vanan MI, Dhall G, Bouffet E, Lafay-Cousin L. Intracranial growing teratoma syndrome (iGTS): an international case series and review of the literature. *J Neurooncol*. 2020 Apr 15. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s11060-020-03486-9.

Michalski W, Jonska-Gmyrek J, Poniatowska G, Kucharz J, Stelmasiak P, Nietupski K, Sadowska M, Demkow T, Wiechno P. Testicular teratomas: a growing problem? *Med Oncol*. 2018 Oct 26;35(12):153. doi: 10.1007/s12032-018-1215-3.

Mishra S, Das Majumdar SK, Sable M, Parida DK. Primary malignant mediastinal germ cell tumors: A single institutional experience. *South Asian J Cancer*. 2020 Jan-Mar;9(1):27-29. doi: 10.4103/sajc.sajc_47_19.

Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, Sheinfeld J, Murty VV, Mazumdar M, Bosl GJ, Chaganti RS, Reuter VE. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol*. 1998 Jan;159(1):133-8. doi: 10.1016/s0022-5347(01)64035-7.

Necchi A., Colecchia M., Nicolai N., Piva L., Catanzaro M., Biondi D., Torelli T., Stagni S., Paolini B., Milani A., and Salvioni R. Towards the definition of the best management and prognostic factors of teratoma with malignant transformation: a single-institution case series and new proposal, *BJU Int*. 2011 Apr;107(7):1088-94. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09705.x.

Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, Kliesch S, Mueller S, Krege S, Heicappell R, Bares R, Bokemeyer C, de Wit M; German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5930-5. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1157.

Oing C, Lorch A. The Role of Salvage High-Dose Chemotherapy in Relapsed Male Germ Cell Tumors. *Oncol Res Treat*. 2018;41(6):365-369. doi: 10.1159/000489135.

Oliaro A, Ruffini E, Sandri A. Posterolateral Thoracotomy. In: Kuźdżał J et al. Hrsg. *European Society of Thoracic Surgeons, ESTS Textbook of Thoracic Surgery*: Krakow. Medycyna Praktyczna Verlag; 2014: 137-142.

Paffenholz P, Pfister D, Matveev V, Heidenreich A. Diagnosis and management of the growing teratoma syndrome: A single-center experience and review of the literature. *Urol Oncol*. 2018 Dec;36(12): 529.e23-529.e30. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.09.012.

Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H. Surgical intervention for pulmonary metastases. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Oct;109(40):645-51.

Pless M, Kälin M. Das Hodenkarzinom. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*, Vol 22, Iss 1, Pp 18-20 (2015).

Reinmuth N, Lindner M. Besonderheiten in der pneumologischen Onkologie. *Der Pneumologe* 2017, 14:397–409. doi: 10.1007/s10405-017-0144-8.

Rick O, Bokemeyer C, Weinknecht S, Schirren J, Pottek T, Hartmann JT, Braun T, Rachud B, Weissbach L, Hartmann M, Siegert W, Beyer J. Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3713-9. doi: 10.1200/JCO.2004.07.124.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0,2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Zugriff am: 04.04.2020).

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, Langversion 0.1 (Konsultationsfassung), 2018 AWMF Registernummer: 043/049OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren> (Zugriff am: 01.08.2020).

Sachdeva AK, Penumadu P, Kohli P, Dubashi B, Munuswamy H. Growing teratoma syndrome in primary mediastinal germ cell tumor: our experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2019 Feb;27(2):98-104. doi: 10.1177/0218492318823345.

Saso S, Galazis N, Iacovou C, Kappatou K, Tzafetas M, Jones B, Yazbek J, Lathouras K, Anderson J, Jiao LR, Smith RJ. Managing growing teratoma syndrome: new insights and clinical applications. *Future Sci OA*. 2019 Oct 10;5(9):FSO419. doi: 10.2144/fsoa-2019-0075.

Schirren J, Schirren M, Lampl L, Sponholz S. Surgery for pulmonary metastases: quo vadis? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Mar 1;51(3):408-410. doi: 10.1093/ejcts/ezw441.

Schirren J, Trainer S, Eberlein M, Lorch A, Beyer J, Bölükbas S. The role of residual tumor resection in the management of nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Sep;60(6):405-12. doi: 10.1055/s-0031-1299584.

Schirren J, Dönges T, Melzer M, Schönmayr R, Eberlein M, Bölükbas S. En bloc resection of non-small-cell lung cancer invading the spine. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Sep;40(3):647-54. doi:10.1016/j.ejcts.2010.12.046.

Schirren J, Siewert J R. Introduction to the topic: current diagnosis and surgery of the mediastinum. *Chirurg* 2008 Jan;79(1):6-8. doi: 10.1007/s00104-007-1455-9.

Schirren M, Bölükbas S, Oguzhan S, Sponholz S, Schirren J. Surgical therapy of lung metastases, *Chirurg*. 2014 Sep;85(9):833-42; quiz 843-4. doi: 10.1007/s00104-013-2685-7.

Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, Fossa SD, Skakkebaek NE, de Wit R, Fizazi K, Droz JP, Pizzocaro G, Daugaard G, de Mulder PH, Horwich A, Oliver T, Huddart R, Rosti G, Paz Ares L, Pont O, Hartmann JT, Aass N, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Classen J, Clemm S, Culine S, de Wit M, Derigs HG, Dieckmann KP, Flasshove M, Garcia del Muro X, Gerl A, Germa-Lluch JR, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Joffe J, Jones W, Kaiser G, Klepp O, Kliesch S, Kisbenedek L, Koehrmann KU, Kuczyk M, Laguna MP, Leiva O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller RP, Nicolai N, Oosterhof GO, Pottek T, Rick O, Schmidberger H, Sedlmayer F, Siegert W, Studer U, Tjulandin S, von der Maase H, Walz P, Weinknecht S, Weissbach L, Winter E, Wittekind C; European Germ Cell Cancer Consensus Group. European Germ Cell Cancer Consensus Group. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol*. 2004 Sep;15(9):1377-99. doi: 10.1093/annonc/mdh301.

Schrader M. Hodenkrebs. 2017. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/hodenkrebs/definition-und-haeufigkeit.html> (Zugriff am 01.05.2020)



Scott CD, Harpole DH. The Biology of Pulmonary Metastasis. *Thorac Surg Clin*. 2016 Feb;26(1):1-6. doi: 10.1016/j.thorsurg.2015.09.001.

Seely AJ, Ivanovic J, Threader J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Ramsay T, Gilbert S, Maziak DE, Shamji FM, Sundaresan RS. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010 Sep;90(3):936-42; discussion 942. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.05.014.

Siddiqui BA, Zhang M, Pisters LL, Tu SM. Systemic therapy for primary and extragonadal germ cell tumors: prognosis and nuances of treatment. *Transl Androl Urol*. 2020 Jan; 9(Suppl 1): S56–S65. doi: 10.21037/tau.2019.09.11.

Sopik V, Narod SA. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Aug;170(3):647-656. doi: 10.1007/s10549-018-4796-9.

Steele GS, Richie JP, Oh WK, Michaelson MD. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of testicular germ cell tumors. UpToDate 2020. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-testicular-germ-cell-tumors>. (Zugriff am 01.04.2020).

Stella M, Gandini A, Meeus P, Aleksic I, Flechon A, Cropet C, Droz JP, Rivoire M. Retroperitoneal vascular surgery for the treatment of giant growing teratoma syndrome. *Urology*. 2012 Feb;79(2):365-70. doi: 10.1016/j.urology.2011.08.076. Epub 2011 Dec 14.

Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, Kamat AM, Liu P, Gomez JA, Tu SM, Tannir NM, Pisters LL. Surgical management of growing teratoma syndrome: the M. D. Anderson cancer center experience. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1330-4; discussion 1334. doi: 10.1016/j.juro.2006.11.086.

Sponholz S, Bölükbas S, Schirren M, Oguzhan S, Kudelin N, Schirren J. Liver and lung metastases of colorectal cancer. Long-term survival and prognostic factors. *Chirurg*. 2016 Feb;87(2):151-6. doi: 10.1007/s00104-015-0024-x.

Sponholz S, Schirren M, Oguzhan S, Schirren J. Morbidity, mortality, and survival in elderly patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Oct;33(10):1401-1409. doi: 10.1007/s00384-018-3136-1.

Sponholz S, Trainer S, Schirren M, Schirren J. Resection of retrocrural germ cell tumor metastases: Two surgical approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Jun;157(6):2482-2489. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.119.

Srinivas S, Freiha FS. Actinomycin D revisited in testicular cancer. A case report. *Tumori*. 1999 Jan-Feb;85(1):78-9. doi.org/10.1177/030089169908500118.

Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol*. 2005 Aug;174(2):557-60; discussion 560. doi: 10.1097/01.ju.0000165163.03805.37.

Sun H, Ding H, Wang J, Zhang E, Fang Y, Li Z, Yu X, Wang C, Zhao Y, Chen K, Wen S, Li L, Shan S, Hong L, Chen F, Su P. The differences between gonadal and extra-gonadal malignant teratomas in both genders and the effects of chemotherapy. *BMC Cancer*. 2019 Apr 30;19(1):408. doi: 10.1186/s12885-019-5598-0.

Syu SH, Chang CL, Shih HJ. Testicular mixed germ cell tumor presenting with seizure as the initial symptom: a case report and literature review. *Int Braz J Urol*. 2019 May-Jun;45(3):629-633. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0523.

Takeda S, Miyoshi S, Ohta M, Minami M, Masaoka A, Matsuda H. Primary germ cell tumors in the mediastinum: a 50-year experience at a single Japanese institution. *Cancer*. 2003 Jan 15;97(2):367-76. doi: 10.1002/cncr.11068.

Tanaka K, Toyokawa G, Tagawa T, Ijichi K, Haratake N, Hirai F, Oda Y, Maehara Y. Successful Treatment of Growing Teratoma Syndrome of the Lung by Surgical Resection: A Case Report and Literature Review. *Anticancer Res*. 2018 May;38(5):3115-3118. doi: 10.21873/anticancer.12571.

Tongaonkar HB1, Deshmane VH, Dalal AV, Kulkarni JN, Kamat MR. Growing teratoma syndrome. *J Surg Oncol*, 1994. 55(1):56-60. doi: 10.1002/jso.2930550116.

Tonkin KS, Rustin GJ, Wignall B, Paradinas F, Bennett M. Successful treatment of patients in whom germ cell tumour masses enlarged on chemotherapy while their serum tumour markers decreased. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989, 25(12):1739-43. doi: 10.1016/0277-5379(89)90343-x.

Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*. 2005 Feb;18 Suppl 2: S61-79. doi: 10.1038/modpathol.3800310.

Vogt-Moykopf I, Krysa S, Bülzebruck H, Schirren J. Surgery for pulmonary metastases. The Heidelberg experience. *Chest Surg Clin N Am*. 1994 Feb;4(1):85-112.

Welter S, Arfanis E, Christoph D, Hager T, Roesel C, Aigner C, Weinreich G, Theegarten D. [Growth patterns of pulmonary metastases: should we adjust resection techniques to primary histology and size?](#) *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Jul 1;52(1):39-46. doi: 10.1093/ejcts/ezx063.

Yokoi K, Usami N, Kawaguchi K. Mediastinal Germ Cell Tumours. In: Kuźdzał J et al. Hrsg. *European Society of Thoracic Surgeons, ESTS Textbook of Thoracic Surgery*: Krakow. Medycyna Praktyczna Verlag; 2015: 267-276.

[Zhao Yongsheng](#), [Li Jian](#), [Li Chuan](#), Fan [Jun](#), [Liu Lunxu](#). Prognostic Factors for Overall Survival After Lung Metastasectomy in Renal Cell Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Surg*. 2017 May;41:70-77. doi: 10.1016/j.ijso.2017.03.062.



AGAPLESION
MARKUS KRANKENHAUS

Klinik für Thoraxchirurgie – Prof. Dr. med. Joachim Schirren

AGAPLESION MARKUS KRANKENHAUS
Akademisches Lehrkrankenhaus der Goethe-Universität Frankfurt am Main
Leitung: Professor Dr. med. J. Schirren

OP-Dokumentation

Patientenetikett

Zugangsweg

- lat. Thorakotomie
- Sternotomie
- transvers. Thorakotomie
- Doppelthorakotomie
- thorakoskop. OP
- thorakoskop. OP-Versuch
- MESK
- THSK
- sonst. _____

Seite

- rechts
- links
- median

OP-Datum _____ Saal _____

Pat.-Übernahme um _____ v. St. _____

Anästhesiebeginn/-ende _____ / _____

Schnitt/Naht _____ / _____

Rückübernahme um _____ v. St. _____

freier Bericht ja nein

- Dringlichkeit: Elektiv-OP Not-OP
- Eingriffsart: Ersteingriff Reeingriff Rezidiv Reeingriff Kompl. _____

OP-Indikation

Diagnose

	Intraop.	SS	endgültig
Tumor/RH unklarer Genese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V. a. Karzinom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karzinom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rezidiv Lungenkarzinom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metastasen woher? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rezidiv Metastasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pleuratumor/Mesotheliom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mediastinaler Tumor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entzündungen/TBC/Bronchiektasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bullae/Zysten/Pneumothorax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Empyem/Abzess	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronchusstumpinsuffizienz/Fistel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trachea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sonstige _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Art des Eingriffs: ICPM

H-1

H-2

OLR MLR ULR OLL ULL

- Keil-/atyp. Segmentresektion
- Enukleation
- anatom. Segmentresektion
- Lobektomie/Bilobektomie
- Pneumonektomie
- Pleuropneumonektomie
- Pleurektomie
- Dekortikation
- Andere Organe (z.B. Schilddrüse, Ösophagus)
- sonstige _____

Lymphknoten-Entfernung

	aufgesucht/ nicht vorhanden	entfernt	patholog. Befund
N₂-LYMPHKNOTEN			
Oberes Mediastinum			
1 Hoch mediastinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Hoch paratracheal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Prävasculär und retrotracheal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Tief paratracheal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aortale Lymphknoten			
5 Subaortal (Aorto-pulmonales Fenster)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Paraortal (absteigende Aorta oder Phrenicus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unteren Mediastinum			
7 Subcarinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Paraösophageal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Ligamentum pulmonale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

N₁-LYMPHKNOTEN

10 Hilär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Interlobär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 Lobär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 Segmental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 Subsegmental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Postoperative Bronchoskopie

ja nein

Beurteilung der Radikalität (chirurgisch)

makr. radikal palliativ PTH Thorakotomie R _____

Beurteilung der Radikalität (histopathologisch)

mikr. radikal mikr. nicht radikal

Bronchus-Naht

Handnaht Stapler

Deckung des Bronchialstumpfes/-anastomose _____

Erweiterungen

am Bronchialbaum

- klassische Manschette
- Y-Manschette
- Bifurkationsresektion
- Trachea-Resektion
- sonstige _____

am Gefäßbaum

- A. pulmonalis
- Vollmanschette
- tangential/sonstige
- V. pulmonalis
- Vollmanschette
- tangential/sonstige
- V. azygos
- V. cava superior
- Intraperikard. Abs.
- mit Vorhofanteilen
- ohne Vorhofanteile
- Gefäßprothese
- sonstige _____

sonstige Erweiterungen

- Vorhof
- Perikard
- Zwerchfell
- Pleura
- Rippen
- Brustwand
- Ösophagus
- Laparotomie/Omentum
- sonstige _____

Defektdeckung/-größe

1 keine/prim. Naht	
2 Goretex	_____ x _____ cm
3 Pleura	_____ x _____ cm
4 Perikard	_____ x _____ cm
5 Dura mater	_____ x _____ cm
6 Marlex	_____ x _____ cm
7 Vicryl	_____ x _____ cm
8 Omentum	_____ x _____ cm
9 sonstige	_____ x _____ cm

Operateure:

1. _____

2. _____

3. _____

Anästhesist:

1. _____

2. _____

OP-Schwester/OP-Pfleger:

1. _____

2. _____

Anästhesie-Schwester/-Pfleger:

1. _____

2. _____

OP-Organisation
Qualitätsicherung
Kontrollblatt
Anästhesie

Verteiler:
Bl. 1 – weiß
Bl. 2 – blau
Bl. 3 – rot
Bl. 4 – grün

52 A – Thoraxchirurgie OP-Doku, Satz – Prof. Dr. J. Schirren – Stand 7/2017 – DIPS

Dokumentation der Komplikationen

Intraoperative Komplikationen (chirurg. Komplikationen)

- Einriß zentraler Gefäße
- Rhythmusstörungen (kreislaufrelevant)
- Herzinfarkt
- HKST Therapie erfolgreich
- HKST Therapie erfolglos/Ursache: _____
- sonstige: _____
- regelrechter OP-Verlauf

Blutverlust intraoperativ

ml

Blutersatz intraoperativ

Fremdblut: ml

Eigenblut: ml

Postoperative Komplikationen regelrechter postop. Verlauf

Chirurgische:

- Nachblutung, therapiebedürftig
- Stumpf-Anastomosen-Insuffizienz
- Sero-/Pneumothorax
- Parenchymfistel, therapiebedürftig
- Chylothorax
- Recurrensparese
- Phrenicusparese
- _____

pT pN Mpulm Mextra Cextra

Kardiale Komplikationen:

- Rhythmusstörung (kreislaufrelevant)
- Herzinfarkt
- Herzinsuffizienz
- Lungenembolie
- HKST Therapie erfolgreich
- HKST Therapie erfolgreich
- _____

Intensivbehandlungstage

Tage

Blutersatz postoperativ

ml

Drainageverweildauer

Tage

Infekte:

- Wundinfekt
- Pleuraempyem mit Bronchusfistel
- Pleuraempyem ohne Bronchusfistel
- Bronchusfistel ohne Infekt
- _____

Kreislauf-Komplikationen:

- hämorrhagischer Schock
- septischer Schock
- cardiogener Schock
- _____

Pulmonale Komplikationen:

- Sekretretention/Atelektase, therapiebedürftig
- Lungenödem
- Pneumonie
- Sepsis
- respiratorische Insuffizienz, beatmungspflichtig
- _____

Kreislauf-Komplikationen:

- Diabetes mellitus
- Leberversagen
- Nierenversagen
- Gastro-intestinale Blutung
- cerebro-vasculäre Insuffizienz
- Alkoholdelir
- Thrombose
- _____

Exitus letalis Ursache:

- kardial OP-Folge
- Sektion pulmonal _____

Maßnahmen, chirurgisch:

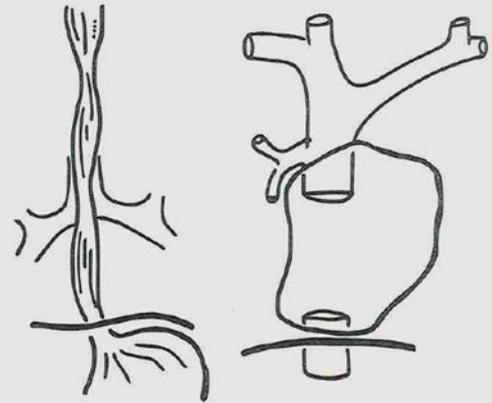
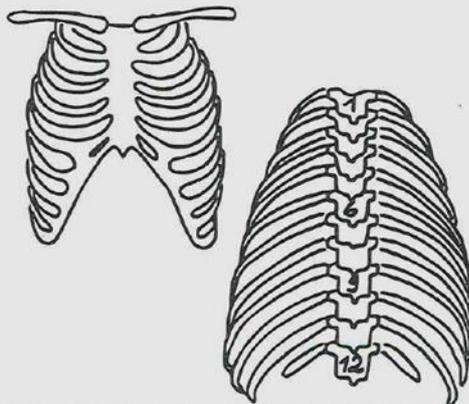
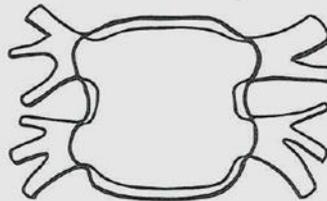
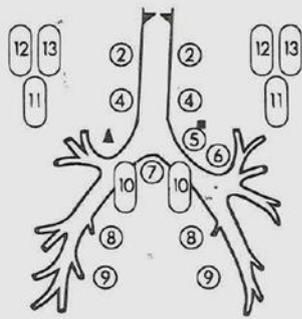
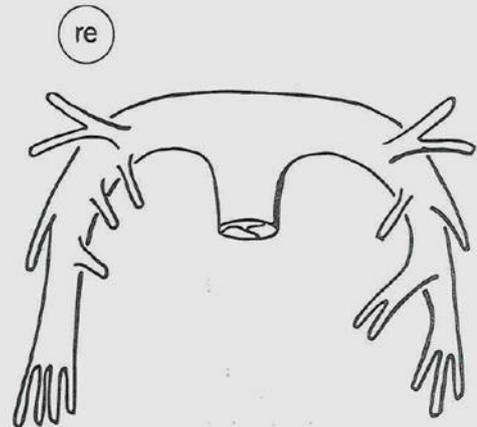
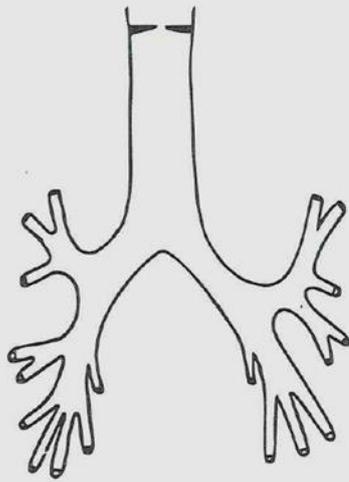
- sekundäre Drainage
- Minitracheotomie
- Tracheotomie
- Bronchus-/Tracheaverschluss am:
- Rethorakotomie
- Wundrevision
- _____

sonstige:

- BRSK-Absaugung
- KPDA
- Langzeit-Sedierung
- Antikoagulation
- Hämofiltration
- Cytostase
- Beatmung
- Pulmonalkatheter
- endoskopische Fibrinverklebung
- Wiederaufnahme auf Intensivstation
- Reintubation

- Thromboseprophylaxe
- Antibiotikaprophylaxe

OP-Skizzen

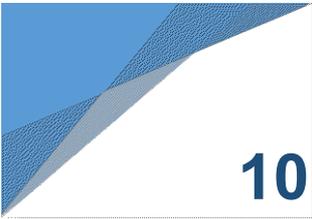


Bitte Nahtmaterial und Resektionsausmass (in mm) eintragen und einzeichnen
 (Bsp.: 20mm Einzelkopfnah 4/0 PDS)

9. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren in der Universität von Kreta:

Agelaki S., Agouridakis P., Alexandrakis M., Amoiridis G., Antoniou M., Askitopoulou H., Bitsios P., Bizanis I., Boumpas D., Briassoulis G., Chalkiadakis G., Charissis G., Chlouverakis G., Christakos C., Christodoulou P., Chryssos E., Dafnis E., Dalezios Y., Damilakis J., de Bree E., Diamantis I., Dimitriou E., Dretakis E., Eliopoulos A., Evangeliou A., Froudarakis M., Galanakis E., Ganotakis E., Georgopoulos D., Georgoulas V., Germanakis I., Giannakopoulou C., Gikas A., Goulielmos G., Gourtsoyiannis N., Gravanis A., Gregoriou G., Hadjipavlou A., Hatzidakis A., Helidonis E., Iliopoulos I., Ioannou C., Kalmanti M., Kalogeraki A., Karabelas A., Karagogeos D., Karampekios S., Karantanas A., Kardassis D., Karkavitsas N., Kastanas E., Katonis P., Katsamouris A., Kochiadakis G., Kofteridis D., Kogevinas M., Kolios G., Kondyli E., Kontakis G., Koukouraki S., Koumantakis E., Kouroumalis E., Koutroubakis I., Krasagakis K., Krüger-Krasagakis S., Liapakis G., Lionis C., Makrigiannakis A., Manios E., Mantzourani E., Margioris A., Maris T., Matalliotakis I., Mavroudis D., Melissas J., Michalodimitrakis E., Moschandrea J., Moschovakis A., Mouzas I., Myrtilas P., Pallikaris I., Papadaki El., Papadaki Eu., Papaioannou A., Papakonstanti E., Papavasiliou S., Parthenakis F., Paritsis N., Paspalas C., Perisinakis K., Philalithis A., Plaitakis A., Psaroulaki A., Raissaki M., Raos V., Relakis K., Romanos I., Samonis G., Sanidas E., Savaki E., Savakis C., Schiza S., Scoulica E., Sifafakas N., Siatitsas I., Sidiropoulos P., Siganos C., Simantirakis E., Sofras F., Souglakos I., Sourvinos G., Spanaki C., Spandidos D., Stathopoulos E., Steiakaki E., Stournaras C., Theodoropoulos P., Thermos K., Tosca A., Tsatsakis A., Tsatsanis C., Tselentis Y., Tsetis D., Tsiftsis D., Tsilimbaris M., Tzanakakis G., Tzanakis N., Tzardi M., Tzortzaki E., Vakis A., Vardas P., Varveris C., Velegrakis G., Venihaki M., Xynos E., Yarmenitis S., Zachariou V., Zafiropoulos A., Zannis V., Zoras O.



10. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Joachim Schirren, dem Direktor der Klinik für Thoraxchirurgie, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main, der mir die Durchführung meiner Doktorarbeit an seiner Klinik ermöglichte. Seine Expertise und Hilfe waren essentiell für diese Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich sehr bei Dr. med. Stefan Sponholz, der mir bei meinen Fragen und Problemen mit Geduld zur Seite stand. Seine Unterstützung und Hilfsbereitschaft habe ich sehr zu schätzen.

Zudem möchte ich mich bei den ehemaligen Sekretärinnen der Thoraxchirurgie, Frau Denise Stradmann und Frau Rafaela Pitela bedanken, die mich immer mit Befunden versorgt haben.

Weiter möchte ich mich bei meiner Chefin Dr. med. Elke Kühle bedanken, die mich nicht nur moralisch unterstützt hat, sondern auch immer mir großzügig freie Tage für die Durchführung dieser Arbeit gegeben hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern und meinem Bruder, sowie meinem Ehemann, die mir immer zur Seite standen.