Nicht-syndromale und syndromale Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit extrakraniellen Keimzelltumoren

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Judit Helena Schultewolter

aus Büren

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Heiko Martin Reutter
2. Gutachter: Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.09.2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	**5**
1.	**Deutsche Zusammenfassung**	**6**
1.1	Einleitung	6
1.1.1	Fragestellung und Ziele	7
1.2	Material und Methoden	7
1.2.1	Studienpopulation	8
1.2.2	Referenzpopulation	9
1.2.3	Statistische Auswertung	10
1.3	Ergebnisse	10
1.3.1	Gesamthäufigkeit der registrierten eGCTs	10
1.3.2	eGCTs und demografische Daten	11
1.3.3	eGCTs und eine zusätzliche nicht-onkologische Diagnose	11
1.3.4	Lage und Histologie von eGCTs bei Patienten mit genetischen Syndromen	13
1.3.5	eGCTs und syndromale Veränderungen	13
1.3.5.1	eGCTs und assoziierte genetische Syndrome	13
1.3.5.2	Genetische Syndrome bei Patienten mit eGCTs im Vergleich zur Prävalenz des jeweiligen genetischen Syndroms in der Allgemeinbevölkerung	14
1.3.6	eGCTs und nicht-syndromale Veränderungen	16
1.3.6.1	eGCTs und assoziierte nicht-syndromale Defekte	16

1.3.6.2 Nicht-syndromale Defekte bei Patienten mit eGCT im Vergleich zur Prävalenz angeborener Anomalien in der Allgemeinbevölkerung (auf der Grundlage des EUROCAT-Registers) 20

1.4 Diskussion 21

1.4.1 Limitationen 24

1.5 Zusammenfassung 25

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung 26

2. Veröffentlichung 30

3. Erklärung zum Eigenanteil 31

4. Danksagung 32

Abkürzungsverzeichnis

CDC	centers for disease control and prevention
CHD	congenital heart defect
CRF	case report form
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
eGCT	extracranial germ cell tumor
GCT	germ cell tumor
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
KI	Konfidenzintervall
OR	odds ratio
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Extrakranielle Keimzelltumoren (eGCTs) sind seltene Neoplasien, die an verschiedenen Lokalisationen und in verschiedenen Altersgruppen auftreten (Lobo et al., 2019). Nach Daten des DKKR (Deutsches Kinderkrebsregister) aus den Jahren 1987 bis 2011 beträgt die Inzidenzrate 4,8 pro eine Million (Kinder < 15 Jahre). Bei Mädchen liegt die Inzidenz bei 5,3 und bei Jungen bei 4,4 pro eine Million (Kaatsch et al., 2019). In einer Studie aus dem Jahr 2023 lagen die 5-Jahres-Überlebensrate (EFS) und die Gesamtüberlebensrate bei 82,33 % (95% KI, 77,32 %, 86,62 %) bzw. 94,13 % (95% KI, 90,02 %, 96,69 %) (Jiang et al., 2023). Diese Tumoren entstehen aus primordialen Keimzellen und sind in den Keimdrüsen oder in extragonadalen Geweben entlang der Körpermittellinie sowohl extra- als auch intrakraniell lokalisiert (Oosterhuis et al., 2007; Teilum, 1965). Die bevorzugte Ursprungsregion von eGCTs sind die Keimdrüsen (Testis, Ovar), die Sacrococcygealregion und das Mediastinum (Shaikh et al., 2016). EGCTs werden nach ihrem histologischen Grad der embryonalen Differenzierung (Teratom, embryonales Karzinom), der extraembryonalen Differenzierung (Dottersacktumor, Chorionkarzinom) und der germinalen Differenzierung (Seminom bei männlichen Patienten, Dysgerminom bei weiblichen Patienten und Germinom, wenn es im ZNS auftritt) klassifiziert. Mischformen mit mehr als einem histologischen Subtyp sind möglich, insbesondere jenseits der Kindheit (ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics (who.int)). Je nach Art des eGCT wird die Diagnose in der Regel in der Perinatalperiode oder früh im zweiten Lebensjahrzehnt gestellt. Zu den vorbeschriebenen Risikofaktoren gehören genetische Syndrome wie das Swyer-Syndrom (Matsumoto et al., 2014) und das Klinefelter-Syndrom (Sogge et al., 1979) aus der Gruppe der Varianten der Geschlechtsentwicklung (Krege et al., 2024), das Down-Syndrom (Hasle et al., 2000; Hasle, 2001) oder das Currarino-Syndrom, das durch die Trias einer präsakralen Masse, sakraler und anorektaler Fehlbildungen definiert ist (Currarino et al., 1981). Außerdem wurde das Auftreten von eGCTs mit Kryptorchismus, Leistenbrüchen, angeborenen Herzfehlern und Skelettfehlbildungen in Verbindung gebracht (Nishi et al., 2000; Verp und Simpson, 1987).

Im Rahmen der Publikation haben wir das deutsche MAKEI 96- und MAHO 98-Register auf mögliche Assoziationen von nicht-syndromalen und syndromalen Veränderungen mit

eGCTs untersucht (Schultewolter et al., 2024). Ziel war es zu beschreiben, ob bei Diagnose eines der beschriebenen Syndrome oder angeborenen Anomalien ein sofortiges Screening auf assoziierte GCTs eine frühzeitige Diagnose und eine schnellere Einleitung einer geeigneten Therapie fördert.

1.1.1 Fragestellung und Ziele

Für die vorliegende Promotion wurden die folgenden Fragestellungen formuliert:
Welche Syndrome und Anomalien treten in der Patientenkohorte (MAKEI 96/MAHO 98) der extrakraniellen Keimzelltumoren auf?
Bei welchen Lokalisationen extrakranieller Keimzelltumoren ist eine zusätzliche Diagnose eines Syndroms oder einer nicht-syndromalen Veränderung besonders häufig?
Welche Eigenschaften weisen Patienten mit extrakraniellen Keimzelltumoren in Bezug auf Tumorlokalisation und Histologie auf, bei denen zusätzlich eine syndromale oder nicht-syndromale Diagnose gestellt wird?
Ziele: Mit dieser Promotion sollen die Zusammenhänge zwischen extrakraniellen Keimzellumoren und syndromalen und nicht-syndromalen Veränderungen in einer großen Kohorte ausgehend von den Daten der MAKEI 96-/MAHO 98-Kohorte untersucht werden.
Bei Diagnose eines Currarino- oder Swyer-Syndroms können auf dem Boden der evaluierten Daten Empfehlungen zu einem Screening auf extrakranielle Keimzelltumore abgeleitet werden.
Bei Vorliegen eines sacrococcygealen oder mediastinalen Keimzelltumors sollte die Diagnose eines Syndroms (Currarino/Steißbein, Mediastinum/Klinefelter) ausgeschlossen werden.
Die ausgewerteten Daten zum Auftreten von Keimzelltumoren in der Neonatalperiode und urogenitalen Fehlbildungen sollen dazu beitragen, dass Fehlbildungen des Urogenitaltraktes schneller erkannt werden.

1.2 Material und Methoden

Das MAKEI 96-/MAHO 98-Register wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studiennummer 837, Beschluss vom 22.08.1995). Alle Teilnehmer

gaben ihre schriftliche Einwilligung nach Aufklärung. Bei den betroffenen Kindern gaben die jeweiligen Erziehungsberechtigten ihr Einverständnis. Alle Patienten hatten einen eGCT. Bei den hier ausgewerteten Patientendaten wurden Fälle mit einer zusätzlichen nicht-onkologischen Diagnose (genetische Syndrome oder nicht-syndromale Defekte) detailliert ausgewertet.

1.2.1 Studienpopulation

Das Register beinhaltet eine umfangreiche Datensammlung von Kindern und Jugendlichen mit einem eGCT (n = 2610). Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 20 Jahren (Januar 1996 bis Oktober 2017) prospektiv in das Register aufgenommen. Die Daten wurden in Zusammenarbeit mit 62 Zentren der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) in Deutschland, Österreich und der Schweiz erhoben. Die Behandlung von pädiatrischen eGCTs wird nach Histologie, Alter, Lokalisation und Stadium kategorisiert. Das Grundgerüst für die Behandlung von malignen eGCTs ist ein Cisplatin-basiertes Regime im Falle einer lokoregionalen oder disseminierten Erkrankung. Einzelheiten zur Stratifizierung und Dosierung der Chemotherapie wurden bereits veröffentlicht. Die hier berichteten MAKEI 96-/MAHO 98-Daten können aufschlussreich sein, um das unterschiedliche epidemiologische und klinische Muster pädiatrischer eGCTs je nach Geschlecht, Alter und Histologie bei einer seit mehr als 20 Jahren unveränderten Therapiestrategie zu definieren.

Die Patienten wurden nach der Tumorlokalisation klassifiziert, einschließlich Ovar, Testis, Sacrococcygealregion oder Mediastinum [Abbildung 1]. Präsakrale, sakrale und coccygeale Tumoren wurden in der sacrococcygealen Gruppe zusammengefasst. Die präsakrale Masse trat im Rahmen des Currarino-Syndroms auf. Die Histologie der Tumoren wurde in Bezug auf die jeweilige Lokalisation betrachtet. Alle Patienten wurden auf dokumentierte assoziierte genetische Syndrome und angeborene Anomalien des Urogenitaltrakts, des Herzens, des Verdauungssystems, des muskuloskelettalen Systems und des zentralen Nervensystems untersucht. Syndrome, die bei mindestens zwei oder mehr Patienten in der MAKEI 96-/MAHO 98-Kohorte auftraten (Swyer-Syndrom, Turner-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Currarino-Syndrom, Down-Syndrom), wurden ausführlicher beschrieben. Einige der erfassten Syndrome wurden nur klinisch

diagnostiziert. Das Swyer-, Turner- und Klinefelter-Syndrom gehören zur Gruppe der Varianten der Geschlechtsentwicklung (Krege et al., 2024).

Während der ersten Erhebung nach der Registrierung der Patienten wurden epidemiologische Daten von den registrierenden Krankenhäusern durch das MAKEI 96-/MAHO 98-Register in Form eines Rückrufs erhoben. Diese Daten wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewertet. Außerdem wurden grundlegende demografische Daten dokumentiert. Das CRF enthält Informationen über den anatomischen Ursprungsort, die Symptome, die Diagnose, die Tumormarker und die Histologie. Darüber hinaus wurden nicht-onkologische Diagnosen wie zugrundeliegende genetische Syndrome, chronische Krankheiten und angeborene Anomalien dokumentiert.

1.2.2 Referenzpopulation

Die Prävalenz genetischer Syndrome in der Allgemeinbevölkerung wurde der Orphanet-Datenbank (https://www.orpha.net/) entnommen [Tabelle 1]. Orphanet ist eine Initiative, die durch die Europäische Kommission gefördert wird und sich als Ziel gesetzt hat Daten über seltene Erkrankungen in aktuell 41 Partnerländern zu sammeln und die Diagnose und Therapie von betroffenen Patienten zu verbessern. Um die Daten der in MAKEI 96/MAHO 98 registrierten Patienten mit eGCT und der zwischen 1996 und 2017 geborenen Patienten mit angeborenen Fehlbildungen in der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen, wurden Daten aus dem EUROCAT-Netzwerk verwendet. Die Kontrollkohorte umfasste 314.445 Säuglinge, die zwischen 2000 und 2017 in das EUROCAT-Register aufgenommen wurden (http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables) [Tabelle 3]. Ziel von EUROCAT ist es, wesentliche epidemiologische Informationen über die Geburtsprävalenz von angeborenen Fehlbildungen und Anomalien in Europa bereitzustellen (Greenlees et al., 2011; Tucker et al., 2018). Die Daten aus Deutschland, die in das EUROCAT- Register einfließen, stammen aus dem Mainzer Register und dem Register aus Sachsen-Anhalt. Analog zum EUROCAT-Register wurden Fehlbildungen des Urogenitaltrakts und des Herzens in Gruppen zusammengefasst (EUROCAT, 2013).

1.2.3 Statistische Auswertung

Die Studienkohorte des MAKEI 96-/MAHO 98-Registers wurde zunächst beschrieben, um Patienten mit und ohne eine zusätzliche nicht-onkologische Diagnose (Syndrome oder nicht-syndromale Defekte) nach Alter, Tumorlokalisation und Histologie zu vergleichen. Durch die Berechnung der relativen Häufigkeiten wurde die Verteilung der eGCTs auf die verschiedenen Lokalisationen und die Verteilung der Patienten nach Geschlecht dargestellt. Die relativen Häufigkeiten wurden auch berechnet, um die verschiedenen Histologien zu bewerten. Aufgetretene nicht-onkologische Diagnosen wurden mit absoluten Häufigkeiten erfasst. Tabellarisch wurden die Prävalenzen der syndromalen und nicht-syndromalen Defekte im MAKEI 96-/MAHO 98-Register dargestellt. Unter der Annahme, dass ein genetisches Syndrom, eine Anomalie des Urogenitaltrakts oder ein schwerer angeborener Herzfehler häufig gemeinsam mit einem eGCT auftritt, führten wir vergleichende Analysen mit einem Binomialtest durch und ergänzten die p-Werte in der Tabelle (Choinitzki et al., 2013). Die Teststatistiken wurden anhand des Vergleichswertes und der Standardabweichung aus dem MAKEI 96-/MAHO 98-Register und der Orphanet/EUROCAT-Datenbank ermittelt. Die Signifikanz wurde als $p < 0,05$ definiert.

Weiterhin berechneten wir im Rahmen eines Fallkontrollstudiendesigns mit den aggregierten Daten aus den Referenzregistern die Odds Ratio und die 95%-Konfidenzintervalle unter Verwendung von stat calc, einer von CDC bereitgestellten Anwendung (https://www.cdc.gov/epiinfo/user-guide/statcalc/statcalcintro.html).

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Gesamthäufigkeit der registrierten eGCTs

Die häufigsten Tumoren in der Gesamtstichprobe des MAKEI 96-/MAHO 98-Registers, die zum Zeitpunkt der Analyse 2.610 Patienten umfasste, waren Tumoren der Ovarien (47 %, n = 1.232), gefolgt von solchen der Sacrococcygealregion (21 %, n = 540), des Testis (17 %, n = 447) und des Mediastinums (4 %, n = 114). Insgesamt 277 Tumoren wurden in anderen anatomischen Strukturen der Körpermittellinie (11 %) [Abbildung 1], am Hals, am Auge oder im Retroperitoneum gefunden. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der eGCTs auf die genannten Lokalisationen.

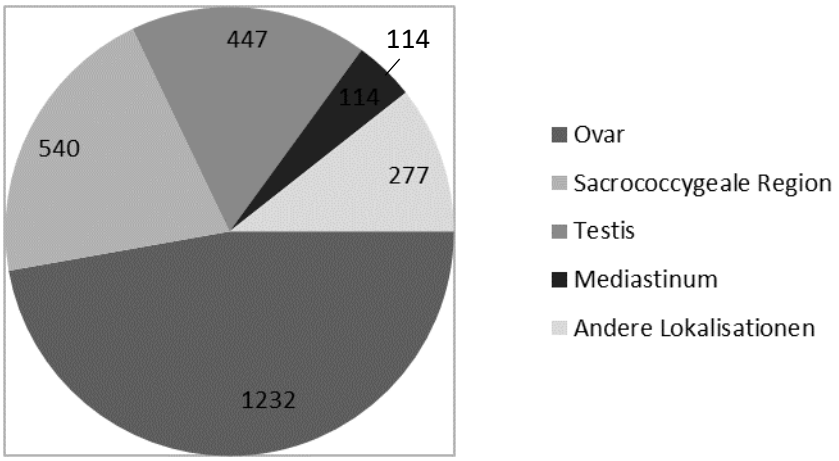

Abb. 1 Lokalisation der eGCTs bei allen im MAKEI 96-/MAHO 98-Register erfassten Patienten

1.3.2 eGCTs und demografische Daten

Von den 2.610 Patienten mit einem eGCT waren 754 männlich (28,9 %) und 1856 weiblich (71,1 %). Im Vergleich dazu waren in der Gruppe der Patienten mit einem eGCT und einer zusätzlichen nicht-onkologischen Diagnose 44 Männer (45,9 %) und 51 Frauen (54,1 %). Von allen Fällen mit der Zusatzdiagnose eines genetischen Syndroms oder einer angeborenen Anomalie wurde bei den meisten ein eGCT in der Adoleszenz (14-16 Jahre) diagnostiziert. In der Gruppe der sacrococcygealen Tumoren lag der Altersgipfel im ersten Lebensjahr.

1.3.3 eGCT und eine zusätzliche nicht-onkologische Diagnose

Von den 95 Patienten mit einer zusätzlichen nicht-onkologischen Diagnose hatten 48 ein Syndrom und 47 eine angeborene Anomalie [Abbildung 2,3]. Die meisten zugrundeliegenden genetischen Syndrome fanden sich in der Gruppe der Patienten mit einem ovariellen GCT (n = 26) und die meisten assoziierten angeborenen Fehlbildungen in der Gruppe der Patienten mit einem Sacrococcygealtumor (n = 18).

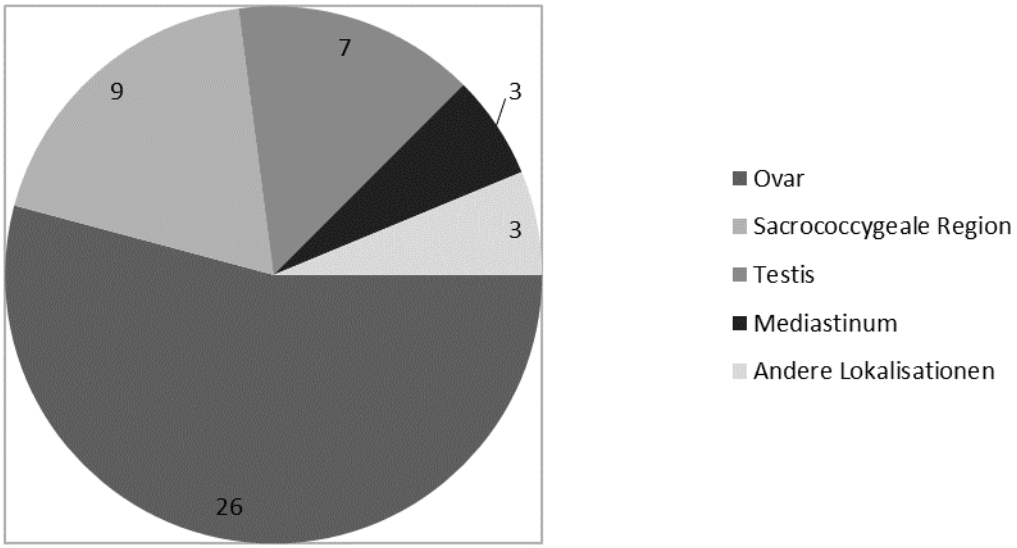

Abb. 2 Lokalisation der eGCTs bei Patienten mit zusätzlichem syndromalen Defekt

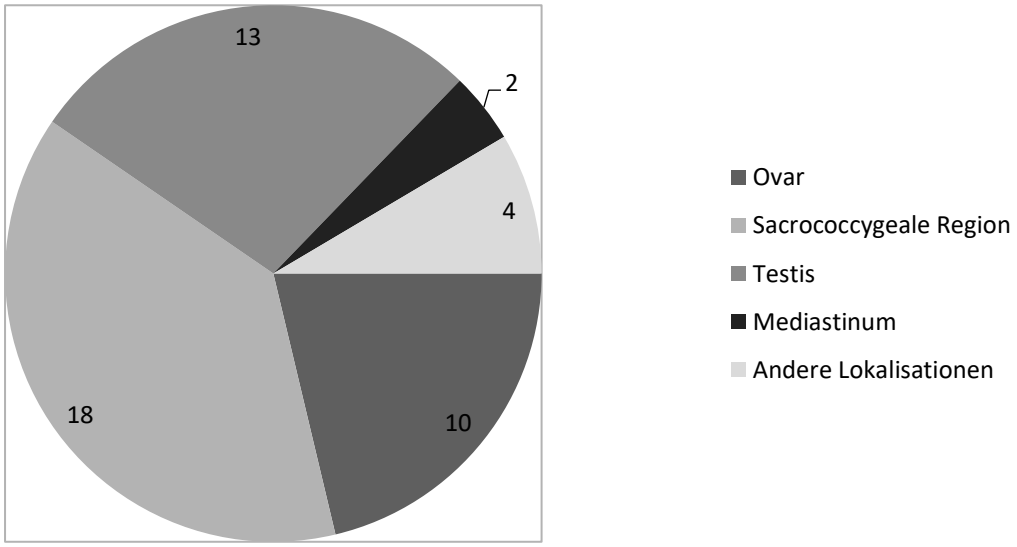

Abb. 3 Lokalisation der eGCTs bei Patienten mit zusätzlichem nicht-syndromalen Defekt

1.3.4 Lage und Histologie von eGCTs bei Patienten mit genetischen Syndromen

Ovarien: 26 Patientinnen mit genetischen Syndromen wurden in Kombination mit einem ovariellen eGCT gefunden (26 von 1 232 ovariellen GCT). 62 % dieser 26 ovariellen GCTs waren Dysgerminome, gefolgt von Gonadoblastomen (15 %). Es wurden zwei Fälle von Ovarialteratomen dokumentiert, einer in reifer Form und ein zweiter als Teil eines gemischten Keimzelltumors in Kombination mit einem Dottersacktumor.

Sacrococcygeale Region: Neun Patientinnen mit einem Tumor in der Sacrococcygealregion (9 von 540 Tumoren der Sacrococcygealregion) wurden dokumentiert. In der Gruppe der Sacrococcygealtumoren wurden nur Teratome gefunden, in einem Fall in Kombination mit einem Dottersacktumor.

Testis: Bei der Analyse der sieben Patienten (7 von 447 testikulären GCT) mit einem genetischen Syndrom und einem testikulären GCT wiesen vier (57 %) gemischte eGCTs auf. Darüber hinaus wurde je ein Fall eines Seminoms, embryonalen Karzinoms und embryonalen Karzinoms mit Dottersacktumor erfasst.

Mediastinum: Drei Patienten mit einem genetischen Syndrom hatten einen mediastinalen GCT (3 von 114), darunter waren ein Teratom, ein Chorionkarzinom und ein gemischter eGCT.

Retroperitoneum: Von den Patienten mit einem Tumor des Retroperitoneums hatten 3 Patienten einen genetischen Syndromhintergrund (3 von 277), darunter Trisomie 21, Neurofibromatose Typ 1 und ein Patient mit geistiger Behinderung, thorako-lumbaler Skoliose und Tethered Cord. Unter diesen Patienten hatten zwei Teratome und einer einen gemischten eGCT.

1.3.5 eGCTs und syndromale Veränderungen

1.3.5.1eGCTs und assoziierte genetische Syndrome

Varianten der Geschlechtsentwicklung bei Patienten mit ovariellen und mediastinalen GCTs: Zu dieser Gruppe zählen die Syndrome Swyer, Turner, Denys-Drash, Frasier, Klinefelter und die kampomele Dysplasie. Gemeinsames Merkmal dieser Syndrome ist eine Inkongruenz der Geschlechtschromosomen, der Genitale und Gonaden (Krege et al., 2024). Die genannten Syndrome sind assoziiert mit einer Gonadendysgenesie.

Insgesamt konnten aus dem MAKEI 96-/MAHO 98-Register 20 Patienten dieser Gruppe zugeordnet werden. Das Klinefelter-Syndrom (47, XXY) wurde bei zwei Patienten mit mediastinalem GCT diagnostiziert (2 von 114 Fällen mit einem mediastinalen Tumor).

Das Swyer-Syndrom ist das am häufigsten erwähnte genetische Syndrom in der Gesamtkohorte, das bei 11 von 26 Patienten mit einem genetischen Syndrom und ovariellem GCT auftritt (von insgesamt 1232 Fällen mit ovariellem GCT). Das Turner-Syndrom ist wie das Swyer-Syndrom mit einer Gonadendysgenesie verbunden, die durch eine Chromosomenaberration verursacht wird. Alle vier registrierten Patienten mit Turner-Syndrom hatten ovarielle GCTs. Für das Frasier-Syndrom und das Denys-Drash-Syndrom wurde jeweils ein Fall registriert.

Currarino-Syndrom bei Patienten mit eGCT im Sacrococcygealbereich: Das Currarino-Syndrom war das zweithäufigste genetische Syndrom. Acht der 540 Patienten mit sacrococcygealem GCT wiesen ein Currarino-Syndrom auf.

Down-Syndrom bei Patienten mit eGCT: Das Down-Syndrom wurde bei sechs Patienten diagnostiziert. Vier Patienten mit Down-Syndrom hatten einen testikulären GCT. Ein Patient mit Down-Syndrom hatte einen mediastinalen GCT und ein Patient mit Down-Syndrom hatte einen retroperitonealen GCT (Tabelle 1, Schultewolter et al., 2024).

1.3.5.2 Genetische Syndrome bei Patienten mit eGCTs im Vergleich zur Prävalenz des jeweiligen genetischen Syndroms in der Allgemeinbevölkerung

Im Zusammenhang mit eGCTs werden verschiedene genetische Syndrome beschrieben, die auf numerischen Chromosomen- und Strukturaberrationen oder einzelnen Basenvarianten beruhen. Die meisten genetischen Syndrome werden durch zytogenetische oder molekulargenetische Analysen diagnostiziert. Die Verifizierung der Diagnosen durch molekulargenetische Analysen lag außerhalb des Rahmens des MAKEI 96-/MAHO 98-Registers. Um die Prävalenz genetischer Syndrome in der eGCT-Gruppe aufzuzeigen, wurden die Daten mit der Prävalenz der jeweiligen genetischen Syndrome in der Allgemeinbevölkerung verglichen und in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1 Vergleich der Prävalenz von syndromalen Defekten im MAKEI 96-/MAHO 98-Register mit der Allgemeinbevölkerung

Syndrom	Prävalenz in der Referenzpopulation	Prävalenz in der Studienkohorte (MAKEI96/MAHO98-Register)	P-Wert Signifikanzniveau < 0.05
Ovar			
Swyer	1:80.000 (1)	Ca. 337:80.000	$<0{,}01 \times 10^{-10}$
Frasier	< 1:1.000.000	Ca. 383:1.000.000	$<0{,}01 \times 10^{-10}$
Poland	1-9:100.000	Ca. 38:100.000	0,06-87,2
Denys-Drash	Unknown	1:2.610	
Turner	1:2.000	Ca. 3:2.000	0,01
Cowden	1:200.000	Ca. 77:200.000	$<0{,}01 \times 10^{-10}$
Lennox	1-5:10.000	Ca. 4:10.000	0,61
Imerslund-Gräsbeck	1:200.000	Ca. 77:200.000	$<0{,}01 \times 10^{-10}$
Rett	1:10.000	Ca. 4:10.000	0,07
Wolf-Hirschhorn	1:20.000-50.000	Ca. 8:20.000	$0{,}01 \times 10^{-3}$ $-0{,}08 \times 10^{-1}$
Noonan	1:1.000-2.500	Ca. 0.4:1.000	0,52-0,84
Proteus	<1:1.000.000	Ca. 383:1.000.000	$<0{,}01 \times 10^{-10}$
Campomele Dysplasie	1:40.000-80.000	Ca. 15:40.000	$0{,}04 \times 10^{-6}$- $0{,}01 \times 10^{-2}$
Sacrococcygeale Region			
Currarino	1-9:100.000	Ca. 307:100.000	$<0{,}01 \times 10^{-10}$
Triple X	1-5:10.000	Ca. 4:10.000	0,07-0,61
Testis			
Sturge-Weber	1:20.000-50.000	Ca. 8:20.000	$0{,}01 \times 10^{-3}$ $-0{,}08 \times 10^{-1}$
Cornelia de Lange	1:80.000	Ca. 31:80.000	$0{,}04 \times 10^{-6}$
West	1:100.000	Ca. 38:100.000	$0{,}87 \times 10^{-9}$
Familiäre myoklonische Dystonie	1:500.000	Ca. 192:500.000	$<0{,}01 \times 10^{-10}$
Mediastinum			
Klinefelter	1:660 (2)	Ca. 0,5:660	0,83
Retroperitoneum			
Neurofibromatose Typ I	1:3.000	Ca. 1:3.000	0,44
Mehrere Lokalisationen			
Trisomie 21	1:650	Ca. 1,5:650	0,29

Quelle: orpha.net, mit Ausnahme von:

(1) Meyer KF, Freitas F, Luiz G, Silva, KI, Trauzcinsky PA, Reuter C, Souza MBM. The XY female and SWYER syndrome. *Urology case reports* **2019**;7;26:100939.

(2) Groth, KA. Skakkebæk A, Høst C, Højbjerg Gravholt C, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* **2013**;98(1):20-30.

Die Prävalenz syndromaler Defekte in der Kohorte der GCT-Patienten war niedrig (1,8%). Um Korrelationen einzelner syndromaler Erkrankungen zu betrachten, wurde ergänzend die OR mit entsprechenden KI berechnet. Die OR des Swyer-Syndroms lag bei über 100 und die des Currarino-Syndroms bei 34, jeweils mit einem 95%-KI ohne Einschließen der 1 (Abbildung 1, Schultewolter et al., 2024). Für die Gruppe der Varianten der Geschlechtsentwicklung lag die OR bei 3,2 mit einem KI, das ebenfalls die 1 ausklammerte (95%-KI 2,1-5,0). Für das Klinefelter- und das Turner-Syndrom, die neben dem Swyer-Syndrom zu dieser Gruppe gehören, konnten wir einzeln keine signifikanten Zusammenhänge ermitteln.

1.3.6 eGCTs und nicht-syndromale Veränderungen

1.3.6.1 eGCTs und assoziierte nicht-syndromale Defekte

Angeborene nicht-syndromale Defekte wurden als nicht-onkologische Diagnosen bewertet [Tabelle 2]. Für den Urogenitaltrakt wurden akzessorische Nieren und Nierenagenesie und -dysplasie, Kryptorchismus und Hypospadie genannt. Für das gastrointestinale System wurden anorektale Fehlbildungen aufgeführt. Hinzu kamen angeborene Herzfehler wie Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, Transposition der großen Gefäße, Aortenisthmusstenose und Aortenklappenfehler. In der Gruppe der angeborenen Fehlbildungen des Bewegungsapparats wurden Hexadaktylie, Syndaktylie, Klumpfuß und Kurz- oder Hochwuchs beschrieben. In der Gruppe des Nervensystems wurden Fälle von Tethered Cord, Meningomyelozele und Hydrozephalus aufgeführt. Die Daten wurden mit den Erhebungen des EUROCAT-Registers verglichen [Tabelle 3].

Tab. 2 Anomalien (absolute Häufigkeiten) und GCT, sortiert nach der Lokalisation

	Ovar	Sacro coccy geal	Testis	Media sti num	Andere
Urogenitaltrakt					
Kleiner oder fehlender Uterus (46, XX)	1	0	0	0	0
Doppelniere	2	2	0	0	0
Nierenagenesie/-dysplasie	1	3	1	0	0
Vesikoureteraler Reflux III°	0	1	0	0	0
Hypospadie	0	0	4	0	0
Ductus deferens	0	0	0	0	0
Maldescensus testis, Kryptorchismus	0	2	3	0	0
Hydrozele	0	0	1	0	0
Hydronephrose	0	0	1	0	0
Testikuläre Atrophie	0	0	1	0	0
Hohlraumdopplung der Harnwege	0	0	0	0	1
SG Urogenitaltrakt	4	8	11	0	1
Gastrointestinaler Trakt					
Analatresie	0	2	0	0	0
Kongenitale Herzfehler					
Atriumseptumdefekt	1	1	0	0	0
Ventrikelseptumdefekt	2	2	0	0	1
Transposition der großen Arterien	0	0	1	0	1
Aortenisthmusstenose	1	0	1	0	0
Aortenklappenvitium	1	0	0	1	0
Schwere Herzfehler	2	0	2	1	1
Bewegungsapparat					
Hexadaktylie	1	0	0	0	0
Klumpfuß	1	0	0	0	0
Konstitutioneller Hochwuchs	1	0	0	0	0
Hemiblockwirbel, Rippenanomalie	0	1	0	0	1
Syndaktylie 2.+3. Zeh	0	0	1	0	0
Short stature	0	0	1	0	0
Nervensystem					
Tethered cord	0	2	0	1	0
Inkomplettes Konus-Syndrom	0	1	0	0	0
Meningomyelozele	0	1	0	1	0
Hydrozephalus	0	1	0	1	0
Chiari Malformation II	0	0	0	1	0
Agenesie Corpus callosum	0	0	0	0	1
Kopf					
Gaumenspalte	0	0	1	0	0
Laryngomalazie, Subglottisstenose	0	1	0	0	0
Kryptophthalmus	0	0	0	0	1

(beinhaltet mehrere Antworten für einen Patientenfall)

Tab. 3 Prävalenzraten ausgewählter angeborener Anomalien aus EUROCAT verglichen zu MAKEI 96/MAHO 98

Anomalie	**MAKEI 96/MAHO 98**	**EUROCAT**	**p-Wert**
	Pro 10.000	*Pro 10.000 (1)*	Signifikanzniveau < 0.05
Urogenitaltraktenitaltrakt			
Kleiner oder fehlender Uterus (46, XX)	3,83	0,03	<0,01x10-10
Doppelniere	19,16	6,64	0,01
Nierenagenesie/-dysplasie	19,16	12,02	
		3,42	
		15,43	0,31
Vesikoureteraler Reflux III°	3,83	15,88	0,94
Hypospadie	11,49	22,01	0,87
Ductus deferens	0	0,22	
Urachuszyste	3,83	0,32	$762{,}19 \times 10^{-6}$
Vagina duplex	3,83	0,03	$<0{,}01 \times 10^{-10}$
Maldescensus testis, Kryptorchismus	15,33	8,57	0,12
SG Urogenitaltrakt	80	49,06	
Gastrointestinaltrakt			
Analatresie	7,66	3,7	0,15
Herz-Kreislauf System			
Atrial septal defect	15,33	26,28	0,86
Ventricular septal defect	22,99	42,7	0,94
Transposition der großen Arterien	7,66	4,21	0,19
Aortenisthmusstenose	7,66	4,46	0,22
Aortenklappenvitium	7,66	1,77	0,01
Severe CHD	23	24,45	0,57

Tab. 3 Fortsetzung: Prävalenzraten ausgewählter angeborener Anomalien aus EUROCAT verglichen zu MAKEI 96/MAHO 98

Anomalie	**MAKEI 96/MAHO 98**	**EUROCAT**	**p-Wert**
Bewegungsapparat			
Hexadaktylie	3,83	10,06	0,84
Klumpfuß	3,83	13,7	0,91
Konstitutioneller Hochwuchs	3,83		
Hemiblockwirbel, Rippenanomalie	3,83	2,31	0,31
Syndaktylie 2.+3. Zeh bds.	3,83	5,76	0,66
Syndaktylie Typ 1		7,21	
Kleinwuchs	3,83	1,74	0,21
Skoliose	11,49	0,76	$0,02 \times 10^{-6}$
Nervensystem			
tethered cord	15,33	0,54	$<0,01 \times 10^{-10}$
Inkomplettes Konus-Syndrom	3,83	0,25	$126,11 \times 10^{-6}$
Meningomyelozele	7,66	2,02	0,02
Hydrozephalus	11,49	3,42	0,01
Kopf			
Gaumenspalte	3,83	7,05	0,73

(1) (Lebendgeburten; Daten aus dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, volles EUROCAT-Register-Mitglied, Jahre 2000-2017, 314.445 Geburten insgesamt)

Insgesamt lag bei 47 Patienten in der Kohorte von 2.610 Patienten mit eGCT eine zusätzliche kongenitale Anomalie vor. Bei den Patienten mit einem eGCT und einem zusätzlichen nicht-syndromalen Defekt waren alle Histologietypen vertreten. Darunter hatten 10 Patientinnen mit einem ovariellen GCT angeborene Anomalien (10 von 1.232).

Unter allen 540 Fällen mit einem Tumor in der Sacrococcygealregion wiesen 18 Patienten eine zusätzliche angeborene Anomalie auf.

In der Gruppe der 447 testikulären GCT wurde bei 13 Patienten eine angeborene Anomalie nachgewiesen. Unter den 114 Patienten mit einem im Mediastinum gelegenen Tumor wiesen zwei Patienten eine zusätzliche angeborene Anomalie auf [Tabelle 2]. In der Gruppe mit seltenen Lokalisationen gab es zwei Patienten mit angeborenen Anomalien in Verbindung mit einem retroperitoneal gelegenen Tumor. Darüber hinaus wiesen ein Patient mit einem eGCT am Hals und ein Patient mit einem eGCT in der Orbitalregion eine zusätzliche angeborene Anomalie auf.

1.3.6.2 Nicht-syndromale Defekte bei Patienten mit eGCT im Vergleich zur Prävalenz angeborener Anomalien in der Allgemeinbevölkerung (auf der Grundlage des EUROCAT-Registers)

Von den 2.610 Patienten, die von 1996 bis 2017 in MAKEI 96/MAHO 98 registriert wurden, wiesen 21 Patienten auch eine angeborene Anomalie des Urogenitaltrakts auf, entsprechend 0,8%. Im Vergleich dazu lag die Prävalenz für angeborene Urogenitaltraktfehlbildungen im EUROCAT-Register von 2000 bis 2017 bei 49 pro 10.000 Geburten [Tabelle 3].

Was das Auftreten von Hydrozephalus betrifft, so wurden im MAKEI 96-/MAHO 98-Register 3 Patienten registriert, was einer Prävalenz von 11 pro 10.000 Geburten entspricht. Im EUROCAT-Register lag die Prävalenz für Hydrozephalus bei 3 pro 10.000 Geburten [Tabelle 3].

Die Geburtsprävalenz von anorektalen Fehlbildungen wurde im EUROCAT-Register zwischen 2000 und 2017 auf 0,0004 geschätzt. Im MAKEI 96-/MAHO 98-Register fanden wir zwei Patienten unter den 2.610 registrierten Patienten mit einer anorektalen Fehlbildung, ohne dass das Currarino-Syndrom vorlag.

Die OR für alle nicht-syndromalen Defekte im MAKEI 96-/MAHO 98-Register im Vergleich zu den Daten von EUROCAT lag bei 0,6 (95% KI 0,5-0,9) (Abbildung 2 der Publikation). Ein Gesamtrisiko für den Zusammenhang zwischen nicht-syndromalen Defekten und extrakraniellen Keimzelltumoren erschien unwahrscheinlich.

1.4 Diskussion

EGCTs sind seltene solide Tumore. Eine gründliche Diagnostik ist für die Früherkennung erforderlich. Vorangegangene Beobachtungen deuteten auf einen Zusammenhang zwischen bestimmten genetischen Syndromen und eGCTs sowie auf eine höhere Prävalenz von angeborenen Anomalien bei Patienten mit eGCT hin. Letztere Erkenntnisse ließen sich in einer Arbeit von Schraw et al. (2023) nicht bestätigen. In der Analyse von 2.610 Patienten mit eGCT hatten 4,3 % eine zusätzliche nicht-onkologische Diagnose. Unter diesen 95 Patienten mit eGCT hatten 48 die zusätzliche Diagnose eines genetischen Syndroms und 47 Patienten mit eGCT wiesen eine zusätzliche angeborene Anomalie auf. Ein genetisches Syndrom als zusätzliche nicht-onkologische Diagnose fand sich vor allem in der Gruppe der ovariellen GCTs. Bei Patienten mit gonadalen GCTs wurden bereits Assoziationen mit genetischen Syndromen beschrieben, die auf Varianten der Geschlechtsentwicklung beruhen. Etwa eine von 4.500 Geburten (0,02 %) ist von einer Störung der Sexualentwicklung betroffen (Choinitzki et al., 2013). In mehreren Veröffentlichungen wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines eGCT bei Personen mit gonadaler Dysgenesie oder bei Patienten mit Turner-Syndrom und Y-Chromosomenmaterial beschrieben (Abel, 1891; Bispo et al., 2014; Hennes et al., 2012; Hughes et al., 2006; Matsumoto und Shimada, 2014; Matsumoto et al., 2020; Piazza und Urbanetz, 2019). Das MAKEI 96-/MAHO 98-Register umfasste 18 Patienten mit gonadaler Dysgenesie, denen ein genetisches Syndrom zugrunde lag (0,69 %). Unter den veröffentlichten Patienten mit Störungen der Geschlechtsentwicklung wurde in 4,7-25 % der Fälle ein Gonadoblastom diagnostiziert. Von diesen entwickelten 50 % ein Dysgerminom (Cools et al., 2006; Kathrins und Kolon, 2016; Pleskacova et al., 2010; Verp und Simpson, 1987). Diese Histologieformen waren bei den 18 Patienten des MAKEI 96-/MAHO 98-Registers vorherrschend (4 von 18 Patienten mit einem reinen Gonadoblastom, 11 von 18 Patienten mit Gonadoblastom und Dysgerminom). EGCTs treten am häufigsten bei gonadaler Dysgenesie in Verbindung mit dem Swyer-Syndrom auf (Pyle und Nathanson, 2017). Im MAKEI 96-/MAHO 98-Register lag das Swyer-Syndrom in 61 % aller Patienten mit gonadaler Dysgenesie vor. Das Swyer-Syndrom wurde im MAKEI 96-/MAHO 98-Register häufiger registriert als in der allgemeinen Bevölkerung (Orphanet) (OR 338,6). In der Gruppe der genetischen Syndrome mit

gonadaler Dysgenesie sind Fälle von Denys-Drash- oder Frasier-Syndrom (Hersmus et al., 2017) sowie Fälle von kampomeler Dysplasie (Capito et al., 2011; Cost et al., 2009) in Verbindung mit eGCTs beschrieben worden. Wir fanden je einen Patienten mit Denys-Drash und Frasier-Syndrom im MAKEI 96-/MAHO 98-Register. Bei anderen Patienten mit ovariellem GCT wurden in Einzelfällen das Poland-Syndrom, das Rett-Syndrom oder das Noonan-Syndrom beschrieben. Nach unserer Kenntnis ist dies der erste Bericht, in dem die oben genannten genetischen Syndrome mit dem Auftreten eines eGCT beschrieben wurden. Eine genetische Störung, die in der Literatur im Zusammenhang mit einem Dysgerminom erwähnt wurde und nicht im MAKEI 96-/ MAHO 98-Register erschien, ist das Patau-Syndrom (Trisomie 13) (Satgé et al., 2017).

Die Prävalenz sacrococcygealer Teratome wird auf etwa 1 von 27.000 Lebendgeburten geschätzt (Swamy et al., 2008). Bei allen Patienten mit einem Sacrococcygealtumor und einer syndromalen Erkrankung im MAKEI 96-/MAHO 98-Register wurde ein Teratom festgestellt. In unserer Studie war das Currarino-Syndrom das zweithäufigste genetische Syndrom bei Patienten mit eGCT. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wurde das Currarino-Syndrom bei den Patienten des MAKEI 96-/MAHO 98-Registers deutlich häufiger diagnostiziert als in der Allgemeinbevölkerung (Orphanet) (OR 34,2). Zuvor hatten Rod et al. (2019) sieben Patienten mit rezidivierenden und/oder malignen eGCTs bei Patienten mit Currarino-Syndrom beschrieben. Im Zusammenhang mit dem Currarino-Syndrom wurde diskutiert, dass schädliche Varianten in MNX1 einen Funktionsgewinn verursachen (Dworschak et al., 2021) und dass MNX1 als Protoonkogen wirkt. Während ein erheblicher Anteil der sacrococcygealen GCTs beim Currarino-Syndrom perinatal auftreten kann, tritt das Teratom bei einem großen Teil der Patienten erst später auf, was eine gründliche Nachsorge dieser Patienten rechtfertigt.

Nach den Ergebnissen des MAKEI 96-/MAHO 98-Registers weisen testikuläre GCTs, die mit einem genetischen Syndrom assoziiert sind, häufig mindestens zwei verschiedene histologische Entitäten auf. Betrachtet man dagegen alle testikulären GCTs, so liegt bei 60 % der Patienten ein reines Seminom vor (Ruf et al., 2014). Ein Zusammenhang zwischen gonadaler Dysgenesie, Androgeninsensitivitätssyndrom und Down-Syndrom wurde bereits beschrieben (Skakkebaek et al., 1998). Bei vier Patienten, die im MAKEI 96-/MAHO 98-Register mit einem testikulären GCT registriert waren, wurde auch ein

Down-Syndrom diagnostiziert. Alle vier Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 14 und 19 Jahre alt und hatten einen gemischten eGCT. Drei Patienten hatten jeweils Anteile eines Dottersacktumors und eines embryonalen Karzinoms. In der Studie von Dexeus et al. (1988) wurden zwei Fälle von testikulären eGCTs in Verbindung mit dem Down-Syndrom erwähnt. In einem Fall handelte es sich um ein reines embryonales Karzinom und im anderen Fall um einen gemischten GCT, bestehend aus embryonalem Karzinom, Teratom und Seminom. Das Ergebnis einer Studie von Cools et al. (2006) war eine erhöhte Expression von OCT3/4, PLAP und c-KIT, Biomarkern für eGCTs, bei männlichen Föten mit Trisomie 21, was den Zusammenhang zwischen testikulärem eGCT und Down-Syndrom erklärte. Verschiedene molekulare Biomarker wie miR-371a-3p wurden bei Patienten mit Keimzelltumoren und Störungen der sexuellen Entwicklung entdeckt (Looijenga et al., 2019). Ishida et al. (2012) beschrieben einen Patienten mit Down-Syndrom, der ein mediastinales Seminom entwickelt hatte. Der im MAKEI 96-/MAHO 98-Register registrierte Patient mit Down-Syndrom und mediastinalem GCT hatte ein Chorionkarzinom.

Ein eGCT des Mediastinums trat bei zwei Patienten mit Klinefelter-Syndrom im MAKEI 96-/MAHO 98-Register auf (n = 2). Allerdings wurde im MAKEI 96-/MAHO 98-Datensatz kein Unterschied im Auftreten des Klinefelter-Syndroms im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Orphanet) festgestellt (OR 0,5). Da jedoch eine beträchtliche Anzahl von Patienten mit Klinefelter-Syndrom nicht als solches diagnostiziert wird (Hasle et al., 1995), sollte das Auftreten eines eGCT im Mediastinum eine Chromosomenanalyse rechtfertigen, um ein zugrunde liegendes Klinefelter-Syndrom auszuschließen. In einer früheren Studie über mediastinale GCTs bei Kindern im Alter von über acht Jahren waren alle Kinder männlich und 50 % dieser Patienten hatten das Klinefelter-Syndrom (Schneider et al., 2002).

Beim Vergleich der Prävalenz nicht-syndromaler Defekte im MAKEI 96-/MAHO 98-Register mit der Prävalenz dieser Anomalien in der Allgemeinbevölkerung fanden wir kein signifikantes Ergebnis (OR 0,6). Während Nishi et al. (2000) zuvor einen Zusammenhang zwischen eGCT und angeborenen Herzfehlern (CHDs) vermutet hatten, fanden wir keine Unterschiede in der Prävalenz von CHDs bei Patienten im MAKEI 96-/MAHO 98-Register und in der Allgemeinbevölkerung. Anorektale Fehlbildungen sind ein inhärentes

phänotypisches Merkmal der Currarino-Trias, zu der auch Sakralanomalien und präsakrale Teratome gehören (siehe oben). Im MAKEI 96- /MAHO 98-Register wurden zwei Patienten mit einer anorektalen Fehlbildung und einem präsakralen Teratom registriert, ohne dass die Diagnose eines zugrunde liegenden Currarino-Syndroms erwähnt wurde. Wir vermuten, dass die Diagnose von den Ärzten, die die Krankheit eintragen, übersehen wurde. Dementsprechend fanden wir keine Unterschiede in der Prävalenz von anorektalen Fehlbildungen (in Verbindung mit Sacrococcygealtumoren) bei den Patienten im MAKEI 96-/MAHO 98-Register im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

1.4.1 Limitationen

Folgend auf die Publikation von Schraw et al. (2023) ist dies eine der ersten umfassenden epidemiologischen Analysen über die Häufigkeit von syndromalen und nicht-syndromalen Defekten bei Patienten mit einem eGCT. Frühere Artikel über die Assoziation eines eGCT und einer zusätzlichen nicht-onkologischen Diagnose basierten auf kleinen Datensätzen oder Fallberichten. Da der Anteil der diagnostizierten eGCTs im Beobachtungszeitraum zunahm, vermuten wir, dass dies auf die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zurückzuführen sein könnte, die sich im Laufe der Zeit entwickelt haben. Dennoch hat unsere Studie einige Einschränkungen. Im Vergleich zu heute waren zu Beginn der Datenerhebung weniger Veranlagungen für Tumoren bekannt. Die Diagnose von gleichzeitig auftretenden genetischen Syndromen wurde nicht immer durch Gentests bestätigt und höchstwahrscheinlich haben nicht alle gleichzeitig auftretenden phänotypischen Merkmale bei anderen im MAKEI 96-/MAHO 98-Register registrierten Patienten zur Diagnose eines genetischen Syndroms geführt. Etwaige Fehler bei der Diagnose oder Kodierung können die Genauigkeit der vorgelegten Ergebnisse insbesondere mit Blick auf das Klinefelter- und Turner-Syndrom beeinträchtigen. Darüber hinaus könnte es zu einer Untererfassung kommen, da Patienten mit sacrococcygealem GCT, insbesondere solche, die sich in kleineren Krankenhäusern einer postnatalen Operation unterziehen, möglicherweise nicht im MAKEI 96-/MAHO 98-Register erfasst wurden. Da außerdem bei den in MAKEI 96-/MAHO 98 registrierten Patienten keine routinemäßigen Chromosomenanalysen durchgeführt wurden, könnten in einigen Fällen Syndrome, die mit Chromosomenaberrationen einhergehen, wie z. B. das Klinefelter-Syndrom, übersehen worden sein. Darüber hinaus könnten potenzielle Kandidaten für

das Register an Krankheiten gestorben sein, die auf das genetische Syndrom oder Fehlbildungen zurückzuführen sind, bevor der eGCT diagnostiziert und registriert werden konnte. Außerdem wurde nur eine führende syndromale Anomalie pro Fall dokumentiert. Bei den angeborenen Fehlbildungen kann ein Fall für verschiedene Anomalien erfasst werden, was sich ebenfalls auf die statistischen Ergebnisse auswirkt.

1.5 Zusammenfassung

Wir haben bestimmte Assoziationen zwischen genetischen Syndromen und extrakraniellen Keimzelltumoren bestätigt. Ein großer Teil der Keimzelltumoren der Ovarien ist mit zugrundeliegenden Varianten der Geschlechtsentwicklung verbunden, z. B. Swyer- und Turner-Syndrom. Das einzige genetische Syndrom, das mit extrakraniellen Keimzelltumoren unterschiedlicher Lokalisationen in Verbindung gebracht werden kann, ist das Down-Syndrom. Bestimmte extrakranielle Keimzelltumore werden mit Fehlbildungen des Urogenitaltrakts in Verbindung gebracht, die Ergebnisse waren nicht signifikant. Wenn extrakranielle Keimzelltumore in der Neugeborenenperiode oder im frühen Säuglingsalter auftreten, sollte dennoch auch das Vorhandensein von Fehlbildungen des Urogenitaltrakts untersucht werden. Bei sacrococcygealen und mediastinalen extrakraniellen Keimzelltumoren sollte ein Screening auf das Vorhandensein assoziierter Syndrome gewährleistet sein. Kinder mit Currarino-Syndrom und Swyer-Syndrom haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von extrakraniellen Keimzelltumoren und sollten auf ihr Auftreten hin beobachtet werden. Angesichts der laufenden Verbesserungen in der Behandlung von extrakraniellen Keimzelltumoren profitieren die Patienten von einer frühzeitigen Diagnose, da dies die langfristige Überlebensrate deutlich erhöht. Unsere Studie gibt Anlass, bei Vorliegen bestimmter genetischer Syndrome ein Screening auf extrakranielle Keimzelltumore anzubieten und die möglichen Zusammenhänge zwischen Ursachen und Mechanismen der extrakraniellen Keimzelltumoren und der syndromalen Defekte weiter zu erforschen.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abel R. Ein Fall von Pseudohermaphroditismus masculinus mit sarcomatöser Cryptorchis sinistra. Archiv f. pathol. Anat. 1891;126 (3), 420–437

Bispo AVS, Burégio-Frota P, Oliveira dos Santos L, Leal GF, Duarte AR, Araújo J, Cavalcante da Silva V, Muniz MT, Liehr T, Santos N. Y chromosome in Turner syndrome: detection of hidden mosaicism and the report of a rare X;Y translocation case. Reprod Fertil Dev 2014;26: 1176–1182

Capito C, Leclair MD, Arnaud A, David A, Baron S, Corradini N, Héloury Y. 46, XY pure gonadal dysgenesis: clinical presentations and management of the tumor risk. J Pediatr Urol 2011; 7(1): 72-75

Choinitzki V, Zwink N, Bartels E, …, Reutter H. Second study on the recurrence risk of isolated esophageal atresia with or without trachea-esophageal fistula among first-degree relatives: no evidence for increased risk of recurrence of EA/TEF or for malformations of the VATER/VACTERL association spectrum. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2013;97: 786-791

Cools M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ Cell Tumors in the Intersex Gonad: Old Paths, New Directions, Moving Frontiers. Endocr Rev 2006; 27(5): 468–484

Cools M, Honecker F, Stoop H, …, Looijenga LH. Maturation delay of germ cells in fetuses with trisomy 21 results in increased risk for the development of testicular germ cell tumors. Hum Pathol 2006; 37(1): 101-111

Cost NG, Ludwig AT, Wilcox DT, Rakheja D, Steinberg SJ, Baker LA. A novel SOX9 mutation, 972delC, causes 46, XY sex-reversed campomelic dysplasia with nephrocalcinosis, urolithiasis, and dysgerminoma. J Pediatr Surg 2009; 44(2): 451-454

Currarino G, Coln D, Votteler T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. AJR Am J Roentgenol 1981;137 (2), 395–398

Dworschak GC, Reutter HM, Ludwig M. Currarino syndrome: a comprehensive genetic review of a rare congenital disorder. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1): 167

Dexeus FH, Logothetis CJ, Chong C, Sella A, Ogden S. Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. J Urol 1988; 140(1): 80-84

EUROCAT (2013). EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster

Greenlees R, Neville A, Addor MC, …, Wertelecki W. Paper 6: EUROCAT Member Registries: Organization and Activities. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011; 91: S51-S100

Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. Lancet Oncol 2001; 2 (7), 429–436

Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. Lancet 2000; 355: 165–169

Hasle H, Mellemgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. Br J Cancer 1995; 71(2): 416-420

Hennes E, Zahn S, Lopes LF, Schönberger S, Leuschner I, Göbel U, Calaminus G, Schneider DT. Molecular genetic analysis of bilateral ovarian germ cell tumors. Klin Padiatr 2012; 224(6): 359-365

Hersmus R, van Bever Y, Wolffenbuttel KP, Biermann K, Cools M, Looijenga LH. The biology of germ cell tumors in disorders of sex development. Clin Genet 2017; 91 (2): 292–301

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006; 91(7): 554-563

Ishida M, Hodohara K, Okabe H. Mediastinal Seminoma Occurring in Down Syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 2012; 34: 387–388

Jiang S, Dong K, Li K, …, Gao Y. Extracranial Germ Cell Tumors in Children: Ten Years of Experience in Three Children's Medical Centers in Shanghai. Cancers (Basel) 2023; 15: 5412

Kaatsch P, Häfner C, Calaminus G, Blettner M, Tulla M. Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: incidence rates, time trends, and survival. Pediatrics 2015; 135 (1): e136-143

Kathrins M, Kolon TF. Malignancy in disorders of sex development. Transl Androl Urol 2016; 5(5): 794-798

Krege S, E ckoldt F, Richter-Unruh A; Leitliniengruppe. Varianten der Geschlechtsentwicklung – Aktualisierung der S2k-Leitlinie [Differences in sexual development-S2k guideline update]. Urologie 2024 May; 63(5): 448-455

Lobo J, Gillis AJM, Jerónimo C, Henrique R, Looijenga LHJ. Human Germ Cell Tumors are Developmental Cancers: Impact of Epigenetics on Pathobiology and Clinic. Int J Mol Sci 2019; 20 (2): 258

Looijenga LHJ, Kao C-S, Idrees MT. Predicting gonadal germ cell cancer in people with disorders of sex development; insights from developmental biology. Int J Mol Sci 2019; 20(20): 5017

Matsumoto F, Matsuyama S, Matsui F, Yazawa K, Matsuoka K. Variation of Gonadal Dysgenesis and Tumor Risk in Patients With 45,X/46, XY Mosaicism. Urology 2020; 137: 157-160

Matsumoto F, Shimada K, Ida, S. Tumors of Bilateral Streak Gonads in Patients with Disorders of Sex Development Containing Y Chromosome Material. Clin Pediatr Endocrinol 2014; 23(3): 93–97

Nishi M, Miyake H, Takeda T, Hatae Y. Congenital Malformations and Childhood Cancer. Med Pediatr Oncol 2000; 34: 250–254

Oosterhuis JW, Stoop H, Honecker F, Looijenga LH. Why human extragonadal germ cell tumours occur in the midline of the body: old concepts, new perspectives. Int J Androl 2007; 30(4): 256–264

Piazza MJ, Urbanetz AA. Germ Cell Tumors in Dysgenetic Gonads. Clinics (Sao Paulo) 2019; 74: e408

Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW, Setyawati BA, Faradz SM, Cools M, Wolffenbuttel KP, Lebl J, Drop SL, Looijenga LH. Tumor risk in disorders of sex development. Sex Dev 2010; 4 (4-5): 259–269

Pyle LC, Nathanson KL. A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017; 175(2): 304–314

Rod J, Cretolle C, Faivre L, Jacquot C, Yacoub O, Ravasse P, Cheynel N, Sarnacki S. Malignant transformation of presacral mass in Currarino syndrome. Pediatr Blood Cancer 2019; 66(6): e27659

Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: Age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. Urol Oncol 2014; 32(1): 33. e1-6

Satgé D, Nishi M, Sirvent N, Vekemans M, Chenard MP, Barnes A. A tumor profile in Patau syndrome (trisomy 13). Am J Med Genet A 2017; 173A: 2088-2096

Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, Calaminus G, Göbel U, Harms D, Lauer S, Olson T, Perlman EJ. Genetic analysis of mediastinal nonseminomatous germ cell tumors in children and adolescents. Genes Chromosomes Cancer 2002; 34: 115-125

Schultewolter JH, Rissmann A, von Schweinitz D, ..., Calaminus G. Non-Syndromic and Syndromic Defects in Children with Extracranial Germ Cell Tumors: Data of 2610 Children Registered with the German MAKEI 96/MAHO 98 Registry Compared to the General Population. Cancers (Basel) 2024;16(11): 2157

Schraw JM, Sok P, Desrosiers TA, Janitz AE, Langlois PH, Canfield MA, Frazier AL, Plon SE, Lupo PJ, Poynter JN. Associations between birth defects and childhood and adolescent germ cell tumors according to sex, histologic subtype, and site. Cancer 2023; 129: 3300–3308

Shaikh F, Murray MJ, Amatruda JF, …, Frazier AL. Paediatric extracranial germ-cell tumours. Lancet Oncol 2016;17 (4): e149-162

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Carlsen E, Petersen PM, Giwercman A, Andersen AG, Jensen TK, Andersson AM, Müller J. Germ cell cancer and disorders of spermatogenesis: An envinronmental connection? APMIS 1998; 106(1): 3-12

Sogge MR, McDonald SD, Cofold B. The malignant potential of the dysgenetic germ cell in Klinefelter's syndrome. Am J Med 1979; 66 (3): 515-518

Swamy R, Embleton N, Hale J. Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. Prenat Diagn 2008; 28 (11): 1048-1051

Teilum G. Classification of endodermal sinus tumour (mesoblastoma vitellinum) and so-called “embryonal carcinoma” of the ovary. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64(4): 407-429

Tucker FD, Morris JK, on behalf of the JRC Management Committee; Neville A, Garne E, Kinsner-Ovaskainen A, Lanzoni, M et al. EUROCAT: an update on its functions and activities. J Community Genet 2018; 9(4): 407-410

Verp MS, Simpson JL. Abnormal Sexual Differentiation and Neoplasia. Cancer Genet Cytogenet 1987; 25: 191-218

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Schultewolter JH, Rissmann A, von Schweinitz D, Frühwald M, Blattmann C, Fischer L, Lange BS, Wessalowski R, Fröhlich B, Behnisch W, Schmid I, Reinhard H, Dürken M, Hundsdörfer P, Heimbrodt M, Vokuhl C, Schönberger S, Schneider DT, Seitz G, Looijenga L, Göbel U, von Kries R, Reutter H, Calaminus G. Non-Syndromic and Syndromic Defects in Children with Extracranial Germ Cell Tumors: Data of 2610 Children Registered with the German MAKEI 96/MAHO 98 Registry Compared to the General Population. Cancers (Basel). 2024 Jun 6;16(11):2157

https://doi.org/10.3390/cancers16112157

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin unter Betreuung von Prof. Dr. med. H. Reutter durchgeführt.

Hiermit erkläre ich, dass die Planung der wissenschaftlichen Arbeit gemeinsam mit Dr. med. G. Calaminus und Prof. Dr. med. H. Reutter erfolgt ist. Die Datenerhebung habe ich eigenständig durchgeführt. Dabei konnte ich die Daten der Patientinnen und Patienten des MAKEI 96-/MAHO 98-Registers nehmen, die Frau C. Teske aus der Arbeitsgruppe von Dr. med. G. Calaminus in einer Tabelle zusammengestellt hatte. Vergleichsdaten aus dem EUROCAT-Register hat mir PD. Dr. med. A. Rissmann zur Verfügung gestellt. Die Auswertung mit der Berechnung der Häufigkeiten und p-Werte habe ich allein vorgenommen, ebenso wie die Erstellung der Diagramme und Tabellen. Bei der statistischen Auswertung und Interpretation erhielt ich Unterstützung durch Prof. Dr. med. R. von Kries. Zudem waren Dr. med. G. Calaminus und Prof. Dr. med. H. Reutter an der Überprüfung der Auswertung und der Gesamtinterpretation beteiligt. Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Danke sagen möchte ich vielen Menschen, die mich während der Promotion begleitet haben und ohne die ich diese Arbeit nicht hätte umsetzen können.

Zunächst danke ich Gabriele Calaminus, die mir die Möglichkeit gegeben hat diese Promotionsarbeit zu beginnen und mich bei der Umsetzung stets unterstützt hat. Ein Dank gilt auch ihrem Team um Carmen Teske und Jans-Enno Müller, die mich bei der Datenerhebung tatkräftig unterstützt haben.

Zudem danke ich Heiko Reutter, der jeden Schritt kritisch geprüft hat und hilfreiche Tipps gegeben hat.

Ein besonderer Dank gilt Rüdiger von Kries, der mich mit viel Hingabe durch die statistische Auswertung geleitet hat und seinen großen Erfahrungsschatz mit mir geteilt hat.

Zuletzt danke ich von Herzen meiner Familie und meinen Freunden, die nicht aufgehört haben, mich zu motivieren und mich auf jedem Schritt begleitet haben.