

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Ch. P. Speer

Das Medulloblastom bei Erwachsenen
Prognostische Faktoren und histologische Besonderheiten
einer seltenen Tumorentität:
Vergleich einer adjuvanten mit einer neoadjuvanten Chemotherapie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Jochen Kuhn
aus Hüttlingen

Würzburg, Juni 2006

Referent: Prof. Dr. med. Paul-Gerhardt Schlegel

Koreferent: Prof. Dr. med. Niels Sörensen

Dekan: Prof. Dr. med. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2006

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Fragestellung	8
3. Material und Methoden	9
3.1 Definitionen.....	9
3.2 Chemotherapiearme	10
3.2.1 Erhaltungs-Chemotherapiearm	10
3.2.2 Sandwich-Chemotherapiearm.....	11
3.3 Patienten.....	12
3.4 Datenerfassung, Datenverarbeitung und Statistik	14
4. Ergebnisse.....	15
4.1 Prognostische Faktoren	15
4.1.1 Prätherapeutische Faktoren.....	15
4.1.1.1 Geschlecht	15
4.1.1.2 Alter.....	15
4.1.1.3 Lokalisation des Primärtumors.....	16
4.1.1.4 Histologie	16
4.1.1.5 Metastasierungsgrad	18
4.1.1.5.1 Stadium M0 oder M1 vs. M2 oder M3.....	18
4.1.1.5.2 Stadium M0 vs. M2/3.....	19
4.1.2 Therapieabhängige prognostische Faktoren	20
4.1.2.1 Resektionsgrad	20
4.1.2.2 Liquorableitung	20
4.1.2.3 Dosis der Radiotherapie.....	21
4.1.2.4 Chemotherapiearm	21
4.2 Überlebenszeit.....	24
4.3 Auswirkungen und Verträglichkeit der Chemotherapie.....	25
4.3.1 Allgemeinzustand nach Therapie.....	25
4.3.2 Direkte Toxizität der Chemotherapie	26
5. Diskussion	29
5.1 Chemotherapie	29
5.2 Prognostische Faktoren	33
5.2.1 Prätherapeutische Faktoren und deren Häufigkeit.....	33
5.2.2 Therapieabhängige prognostische Faktoren	36
6. Zusammenfassung	38
7. Schlussfolgerung	39
8. Literaturverzeichnis	40
9. Anhang	43

1. Einleitung

Beim Medulloblastom handelt es sich um einen rasch wachsenden hochmalignen Tumor des Kleinhirns, der meist am Dach des IV. Ventrikels oder im Kleinhirnwurm entsteht. Es gehört zur Gruppe der primitiv neuroektodermalen Tumoren (PNET). 85% der PNET gehen vom Kleinhirn aus und werden als Medulloblastom klassifiziert. Histologisch zeichnet sich der Tumor durch ausgeprägte Anaplasie und invasives Wachstum aus, so dass er zu den Grad IV Tumoren (WHO Klassifikation) zählt. Das Ausbreitungsmuster ist sowohl lokal in den Hirnstamm oder in den IV. Ventrikel infiltrierend, als auch metastasierend entlang der Liquorwege.

Das Medulloblastom ist mit 15 % bis 30 % Anteil der häufigste höhergradige Hirntumor im Kindes- und Jugendalter. Er tritt auch gelegentlich bei Erwachsenen auf. Etwa 15 % bis 36 % der Erkrankten sind älter als 16 Jahre.^{4, 22, 31} Die jährliche Inzidenz bei Erwachsenen beträgt zwischen 0,005 und 0,05 / 100.000 pro Jahr und ist damit deutlich niedriger als bei Kindern mit 60 bis 80 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland.^{6, 7, 12, 15, 25}

Das männliche Geschlecht ist 2 bis 3 mal häufiger betroffen als das weibliche. Die Lage des Tumors im Kleinhirn führt oft zu einer Kompression des IV. Ventrikels und der abführenden Liquorwege mit konsekutivem Hydrocephalus internus. Leitsymptome des gesteigerten intrakraniellen Drucks sind Kopfschmerzen und Nüchternbrechen. Ferner werden lokale neurologische Defizite beobachtet, insbesondere Ataxie, Nystagmus, Dysmetrie oder Dysdiadochokinese sowie in fortgeschrittenen Stadien auch Hirnnervenlähmungen.

Während bei Kindern die Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose größtenteils weniger als vier Wochen beträgt, dauert dies bei Erwachsenen in der Regel mehrere Monate.¹² Auch hinsichtlich der Lokalisation ergeben sich Unterschiede. Während sich bei Kindern der Tumor überwiegend im Vermisbereich manifestiert, haben Erwachsene sehr viel häufiger eine Lokalisation in einer der

Kleinhirnhemispären (bei Kindern circa 7 % , bei Erwachsenen zwischen 55 % und 85 %).^{12, 13, 16, 31, 32}

Histologisch werden ebenfalls Differenzen beobachtet. Bei Erwachsenen ist die desmoplastische Variante häufiger als bei Kindern.^{3, 6, 30}

Weder Lokalisation noch histologischer Typ scheinen aber bei Erwachsenen signifikanten Einfluss auf die Prognose zu haben.

Zur Zeit beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für Kinder und Jugendliche ohne Metastasen zwischen 60 % und 80 %.^{6, 13, 16, 31} Bei der initialen Operation, die auch der histologischen Diagnosefindung dient, wird versucht, einen größtmöglichen Teil des Tumors zu entfernen. Dabei wird jedoch nicht eine Radikalität um jeden Preis angestrebt sondern versucht lebenswichtige Strukturen nicht zu gefährden.

Die international akzeptierte modifizierte Klassifikation nach Chang unterteilt die Tumoren nach Größe und Ausbreitung. Das Tumor-Stadium T1 bis T4 wird intraoperativ vom Neurochirurgen beurteilt (siehe Tabelle 1 im Anhang).¹⁷ Speziell bei Erwachsenen wurde kein Einfluss der Tumorgöße auf die Prognose gefunden.^{3, 13} Es ist deshalb wichtig, neue Risikofaktoren zu finden, die eine exakte Risikogruppen-einteilung ermöglichen.

Einer der Faktoren, von denen die Prognose beeinflusst wird, ist die Vollständigkeit der Tumorentfernung bzw. das Ausmaß der Operation. Patienten deren Tumor total oder subtotal (weniger als 10 % Rest) entfernt wurde, hatten in einigen Studien eine bessere Prognose.^{3, 31} Der postoperative neurologische Funktionsstatus hatte bei Erwachsenen eine größere Bedeutung für die Prognose als das Ausmaß der Tumorsektion.^{6, 13, 15}

Der Nachweis von Metastasen, gleich ob es sich um Metastasen außerhalb des ZNS, um intrakranielle oder Abtropfmetastasen im Spinalkanal handelt, hat sowohl bei Erwachsenen wie auch bei Kindern einen negativen Einfluss auf die Prognose. Auch Komplikationen bei Miteinbeziehung des Bodens des IV. Ventrikels und Liquorabflußstörungen verschlechtern die Prognose.^{6, 13, 15, 31}

Vor Einführung der heutigen intensiven Chemotherapie verschlechterte das Legen eines Ventrikulo-Peritonealen-Shunts die Prognose, da es häufiger zu Fernmetastasen kam.

Der Grund hierfür könnte eine daraus resultierende Erleichterung der Tumorstreuung und das damalige Fehlen der Chemotherapie sein. Bei aktuellen Studien im Kindesalter ist dieser Unterschied nicht mehr zu erheben.

Ein wichtiger Baustein in der Behandlung bildete die Erkenntnis, dass es sich beim Medulloblastom um einen strahlensensiblen Tumor handelt. Vor Einführung der Radiotherapie in den 50er Jahren war eine Heilung allein durch eine Operation nicht möglich. Einen großen Fortschritt für die Behandlung des Medulloblastoms brachte daher die Fortentwicklung der Strahlentherapie mit Geräten, deren Strahlen tiefer in den Körper eindringen konnten. Heutzutage werden moderne Linearbeschleuniger eingesetzt, die Elektronenenergien zwischen 5 und 20 Megaelektronenvolt und ultraharte Röntgenstrahlen von 6 bis 15 Megaelektronenvolt erreichen. Es wird eine Mehrfeldbestrahlung verwendet, bei der mehrere Einzelfelder aus verschiedenen Richtungen eingestrahlt werden und die Strahlen alle im Zielvolumen zusammenlaufen. Bei gleichzeitiger Absenkung der Strahlenbelastung im umliegenden Gewebe wird im Überschneidungspunkt eine hohe Dosis erreicht.

In der Literatur besteht ein Konsens, dass zur Verminderung des Rückfallrisikos, der Ort des Primärtumors, also die hintere Schädelgrube, mit 55 Gray, mindestens jedoch mit 50 Gray, bestrahlt werden sollte. Ferner ist es notwendig, das übrige ZNS wegen der ausgeprägten Metastasierungsneigung über die Liquorwege zu bestrahlen. Früher wurden hier mindestens 36 Gray verabreicht. Heute gelten für Patienten ohne Metastasierung 24 Gray als ausreichend^{3, 13, 19, 20, 27} Bei Kindern unter 3 Jahren wird wegen der höheren Strahlensensibilität des Nervengewebes in dieser Altersgruppe angestrebt, den Zeitpunkt der Bestrahlung durch Chemotherapie hinauszuzögern bzw. mit einer intensiveren Form der Chemotherapie auf die Bestrahlung komplett zu verzichten.

Während in der Pädiatrie, aufgrund der höheren Inzidenz, der therapeutische Nutzen einer Chemotherapie leichter zu beweisen war, gibt es in der Erwachsenenbehandlung nur unzureichende Erfahrungen. Aufgrund kleiner Fallzahlen und ausschließlich retrospektiven Studien, konnten bisher keine gesicherten Aussagen gemacht werden.

Die Dosis der applizierten Strahlentherapie, das Behandlungsschema, die Dosis und die Art der Chemotherapeutika waren nicht genügend standardisiert, um statistisch gesicherte Ergebnisse zugunsten der Anwendung systemischer Chemotherapie beim Medulloblastom des Erwachsenen zu erlangen. Der erfolgreiche Einsatz der Chemotherapie in der Pädiatrie lässt Vorteile für Erwachsene vermuten. Es ließen sich aber auch bei Erwachsenen Tendenzen zu einer höheren Überlebensrate mit Chemotherapie erkennen.^{3, 31}

In pädiatrischen Studien wurden verschiedene Kombinationen von Chemotherapeutika untersucht. Ein Ansprechen fand sich so zum Beispiel mit MOPP/COPP (52%) und mit der Kombination „8 in 1“ (58% bei Medulloblastomen).²⁶

In den ersten internationalen Phase-III-Studie wurde die Effektivität der Kombinationen von CCNU und Vincristin (SIOP/CCG) bzw. Mustargen, Vincristin, Procarbazin und Prednison (POG) untersucht.^{11, 33} Die 5-Jahres-EFS bzw. –PFS lag im jeweiligen Chemotherapiearm der drei Studien tendenziell höher: SIOP 56 % vs 42 %, CCG 59 % vs 50 % und POG 68 % vs 57 %. Um die Effektivität von CCNU und Vincristin zu erhöhen, wurde diese Kombination durch Cisplatin ergänzt. Mit dieser 3-fach Kombination wurde bei Kindern mit „high risk“ Medulloblastom ein PFS von 85 % nach 5 und 9 Jahren erzielt.²⁸ Zusammenfassend lassen die Studien den Schluß zu, dass Kinder, die keine Chemotherapie erhielten, eine signifikant niedrigere Überlebensrate hatten.²⁹

Die Kombinationstherapie bestehend aus primärer Operation, einer sich anschließenden Radiotherapie mit begleitender Vincristingabe und einer sich anschließenden Erhaltungskemotherapie aus 8 Blöcken CCNU, Cisplatin und Vincristin nach dem Philadelphia-Protokoll (vgl. Tabelle 2), gilt vor allem bei Kindern ohne Metastasierung als Standard der Behandlung.^{8, 28, 29}

Tabelle 2: Erhaltungstherapie (HIT 91 / HIT 2000)

Tag 1	Tag 8	Tag 15	Tag 42 = 1
Cisplatin 70 mg/m ² 6-h-Infusion CCNU 75 mg/m ² oral Vincristin 1,5 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	Vincristin 1,5 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	Vincristin 1,5 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	

Alternativ dazu gibt es auch die Möglichkeit einer sogenannten neoadjuvanten Chemotherapie. Eine neoadjuvante Chemotherapie wird vor der Bestrahlung gegeben.

Folgende Überlegungen sprechen für einen möglichen Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie:

- Die Wirkung der Chemotherapie könnte erhöht sein, da die Blut-Hirn-Schranke in Folge der Operation noch nicht wieder intakt ist.
- Nach der Bestrahlung ist die Tumordurchblutung herabgesetzt und dann eine adjuvante Chemotherapie möglicherweise weniger wirksam.
- Nach einer Bestrahlung wird die Anwendung der Chemotherapie durch eine verminderte Knochenmarksreserve erschwert.
- Es gibt Beobachtungen, nach denen die Neuro- und Ototoxizität durch Zytostatika nach Bestrahlung höher sein kann als vorher.^{2,9}

Es besteht aber möglicherweise ein Nachteil durch die neoadjuvante Chemotherapie (Sandwichtherapie) durch den verzögerten Beginn der Bestrahlung.

Trotz vielversprechender Pilotstudien mit neoadjuvanter Chemotherapie, konnte in den randomisierten Studien der SIOP/GPO (MED '84) und CCG-991 kein Vorteil einer Sandwichtherapie zwischen Operation und Bestrahlung gezeigt werden.^{1, 34} Statt dessen fand sich in der Analyse der Studie CCG-921 eine signifikante Überlegenheit einer adjuvanten Chemotherapie mit CCNU und Vincristin (5-Jahres-PFS 63 %) gegenüber einem „8 in 1“-Protokoll (5-Jahres-PFS 45 %), das ähnlich wie die HIT-91-Sandwich-Chemotherapie vor der Strahlentherapie eingesetzt wurde.³⁴

In der multizentrischen Studie HIT 91 wurde bei Kindern ab 3 Jahren randomisiert zur Erhaltungskemotherapie eine neoadjuvante Chemotherapie untersucht. Diese bestand aus Ifosfamid, Etoposid, Methotrexat, Cisplatin und Cytarabin.²⁴

Tabelle 3: Sandwichchemotherapie HIT 91

Element II	Element III/1	Element III/2	Element IV
Ifosfamid 3 g/m ² /Tag Tag 1-3	Methotrexat 5 g/m ² 24-h-Infusion	Methotrexat 5 g/m ² 24-h-Infusion	Cis-Platin 40 mg/m ² /Tag Tag 1,2 und 3
Mesna 3 g/m ² /Tag Tag 1-5	Leukovorinrescue 15 mg/m ² 6 mal alle 6 h Start Stunde 42	Leukovorinrescue 15 mg/m ² 6 mal alle 6 h Start Stunde 42	Cytarabin 400 mg/m ² /Tag Tag 1,2 und 3
VP-16 150 mg/m ² /Tag Tag 4, 5 und 6			
Woche 3 +	Woche 5 +	Woche 6 +	Woche 7 +
Woche 10 nach OP	Woche 12 nach OP	Woche 13 nach OP	Woche 14 nach OP

Bei Kindern existieren aus der HIT 91 Studie bereits Daten zu den oben dargestellten Chemotherapiearmen Sandwich- und Erhaltungstherapie. Low-risk Patienten mit M-Stadium M0 oder M1 hatten mit der Sandwichtherapie der HIT 91 Studie ein 4-Jahres-

PFS (Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit) von 60 %. Im Erhaltungstherapiearm der HIT 91 Studie lag die 4-Jahres-PFS bei 79 % und war signifikant besser ($p < 0,006$).²⁰

2. Fragestellung

Diese Arbeit (HIT Adult) untersuchte die Ergebnisse der Behandlung von Patienten aus mehreren Zentren und mehreren Ländern. Der Zeitraum der Diagnosestellungen des Medulloblastoms der Patienten erstreckte sich über 11 Jahre und die Patienten mußten zum Zeitpunkt der Diagnose 16 Jahre alt oder älter sein.

Die Patienten wurden entsprechend der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 der Arbeitsgruppe für Hirntumoren der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) behandelt.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung auf prognostischen Faktoren sowie Häufigkeit verschiedener histologischer Varianten, der Altersverteilung sowie der Lokalisation des Primärtumors. Diese Faktoren sollten hinsichtlich ihres Einflusses auf die Prognose untersucht werden.

Dabei wurden insbesondere die Effektivität der Therapiearme „Erhaltungstherapie“ und „Sandwichtherapie“, deren Toxizität sowie die Langzeitauswirkungen auf den Allgemeinzustand erfasst und bewertet.

Diese Daten sollen als Grundlage für die Planung und Dosisbestimmung einer prospektiven multizentrischen Therapiestudie für Erwachsene dienen.

3. Material und Methoden

3.1. Definitionen

Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand wurde mittels des Karnofsky-Indexes erfasst:

- 100 % Normale Aktivität, keine Beschwerden oder sichtbaren Zeichen
- 90 % Fähigkeit zu normaler Aktivität, geringe Krankheitszeichen
- 80 % Mit Anstrengung normale Aktivität, mäßige Krankheitszeichen
- 70 % Keine normale Aktivität, Arbeitsunfähigkeit, Selbstversorgung ist aber möglich
- 60 % Braucht gelegentlich Hilfe, Fähigkeit die meisten Angelegenheiten selbst zu erledigen
- 50 % Braucht erhebliche Hilfe und häufig medizinische Pflege
- 40 % Braucht ständig Hilfe und Pflege
- 30 % Stark behindert, Krankenhausaufnahme indiziert
- 20 % Schwer krank, aktiv unterstützende Therapie notwendig
- 10 % Sterbend
- 0 % Tod

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Als Ereignis wurde eine Progression, ein Rezidiv oder Tod irgendeiner Ursache definiert. Die 4-Jahres EFS wurde untersucht, da die mittlere Follow-Up-Dauer 4,0 Jahre betrug.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Als Ereignis wurde ein Rezidiv oder eine Progression definiert. Die 4-Jahres-PFS wurde untersucht, da die mittlere Follow-Up-Dauer 4,0 Jahre betrug.

Erkrankungsalter

Als Erkrankungsalter wurde das Alter am Tag der primären Operation oder Biopsie festgelegt.

Resektionsgrad

Der Resektionsgrad wurde primär durch die postoperative MRT bzw. CT Aufnahme bestimmt. Ersatzweise wurde auch die Einschätzung des Operateurs verwendet.

Partielle Resektion:	Mehr als 10 % Rest
Subtotale Resektion:	Weniger als 10 % Rest
Totale Resektion:	Kein sichtbarer Resttumor

3.2. Chemotherapiearme

3.2.1. Erhaltungs-Chemotherapiearm

Während der Strahlentherapie wurde im wöchentlichem Abstand Vincristin gegeben (1,5 mg/m² i.v. bis maximal 2 mg Einzeldosis).

Anschließend wurden 8 Blöcke Chemotherapie verabreicht: CCNU (75 mg/m², oral an Tag 1, kumulativ 600 mg/m²), Cisplatin (70 mg/m², als 6-Stunden-Infusion an Tag 1, kumulativ 560 mg/m²) und Vincristin (1,5 mg/m² i.v. (max. 2 mg) an Tag 1, 8 und 15, kumulativ 36 mg/m² (max. kumulativ 48 mg)). Am 42. Tag begann der jeweils nächste Block. Die gesamte Therapie von OP bis zum Ende der Chemotherapie dauerte ungefähr ein Jahr (siehe Abbildung 1).

Erhaltungskemotherapiearm

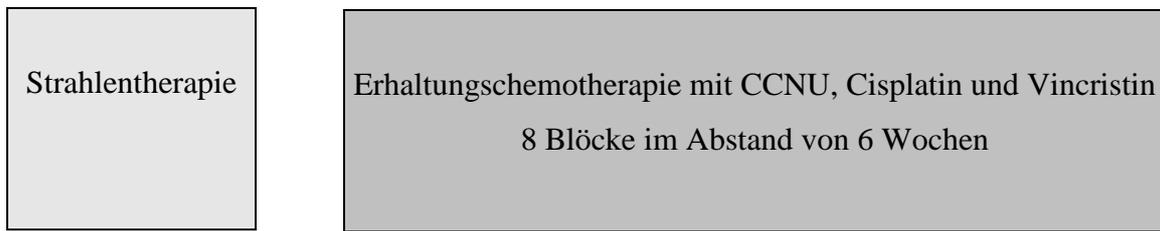


Abb 1: Zeitschema im Erhaltungskemotherapiearm

3.2.2. Sandwich-Chemotherapiearm

Ab dem 4. Tag nach der Operation konnte als Element I Procarbazin ($100 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$, kumulativ 1000 mg/m^2) für 10 Tage oral gegeben werden. Das Element I ist nicht Bestandteil des Sandwichchemotherapieprotokolls und sollte nur bei erheblicher postoperativer Therapieverzögerung gegeben werden. Es musste abgebrochen werden sobald die postoperative Therapie möglich war. Nach Erholung von der Operation wurde eine Chemotherapie mit 2 Zyklen Element II bis Element IV durchgeführt. Es wurde jeweils mit Element II begonnen. Element II bestand aus Ifosfamid (3 g/m^2 in 24 Stunden an Tag 1 bis 3, kumulativ 9 g/m^2 pro Zyklus) und Etoposid ($150 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ i.v. über eine Stunde von Tag 4 bis 6, kumulativ 450 mg/m^2 pro Zyklus). Element III 2 Wochen nach Element II bestand aus Methotrexat $5 \text{ g/m}^2/24$ Stunden, $1/10$ als Bolus über eine halbe Stunde und wurde nach einer Woche einmal wiederholt (kumulativ 10 g/m^2 MTX pro Zyklus). Nach Erholung des Knochenmarkes begann Element IV mit Cisplatin ($40 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ als 1-Stundeninfusion von Tag 1 bis 3, kumulativ 120 mg/m^2 pro Zyklus) und Cytarabin ($400 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ als $1/2$ Stunden-Infusion von Tag 1 bis 3, kumulativ 1200 mg/m^2 pro Zyklus). Nach Ende der Chemotherapie wurde die Bestrahlung durchgeführt. Eine Evaluation nach Abschluss der Bestrahlung entschied darüber, ob im Fall einer kompletten Remission die Therapie beendet war.

Sandwich-Chemotherapie

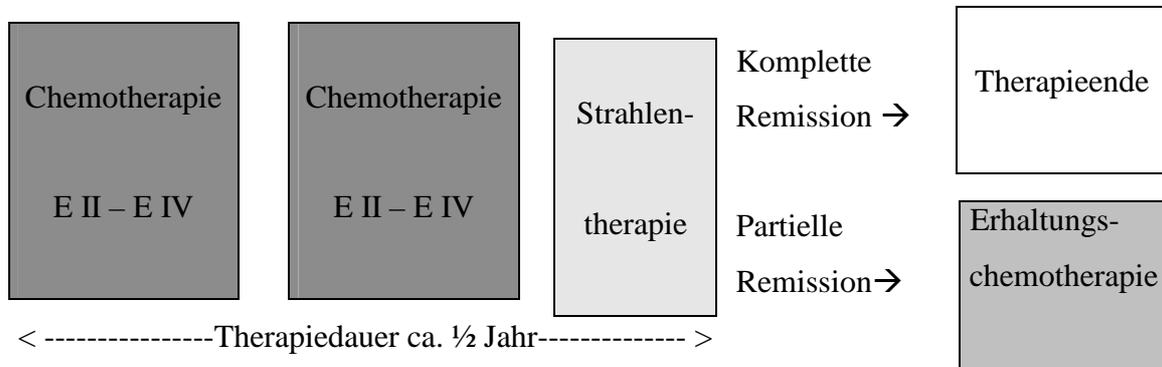


Abb. 2: Zeitschema der Sandwichchemotherapie

3.3. Patienten

Von November 1988 bis August 2001 wurden 46 Patienten mit 16 Jahren und älter, bei denen die Diagnose eines Medulloblastoms zwischen November 1988 und September 1999 gestellt wurde, registriert.

Einschlusskriterien waren wie folgt:

- Alter von 16 Jahren oder mehr bei Diagnosestellung
- Durchführung von mindestens einem Chemotherapiezyklus bei Therapie im Sandwichtherapiearm oder Beginn der Radiotherapie bei Erhaltungstherapie
- Histologie eines Medulloblastoms

Die Diagnose wurde durch den örtlichen Pathologen gestellt. Bei 6/46 Patienten wurde diese durch einen Referenzpathologen überprüft und bestätigt.

War der Grund für die Kontaktaufnahme mit der HIT-Studienzentrale das Auftreten eines Rezidivs, so wurden diese Patienten nur bei der Häufigkeitszählung der histologischen Variante verwendet. Dies war bei 8 Patienten der Fall. Bei den

Überlebenswahrscheinlichkeiten hätten diese zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt.

Das Alter der Patienten lag im Median zwischen 20 und 21 Jahren. Es wurden 28 Männer und 18 Frauen untersucht (n=46). Bei 27/46 Patienten wurde eine Liquordiagnostik durchgeführt. In 8 von 27 Fällen fanden sich Tumorzellen in der Liquorzytologie. 3 dieser 8 Patienten hatten keine soliden Metastasen und waren damit im Tumorstadium M1.

Bei 19/46 Patienten wurde initial keine Liquordiagnostik durchgeführt oder die Daten ließen sich nicht erheben.

Von diesen 19 Patienten hatten 15 in der Bildgebung keine soliden Metastasen und wurden damit bei fehlender Liquorzytologie in eine eigene Gruppe M0/M1 eingruppiert. 8 von 46 Patienten hatten bei Diagnosestellung solide spinale Metastasen und waren damit dem Stadium M3 zuzuordnen. Von diesen 8 Patienten mit M3 hatten 2 auch primär zusätzlich supratentorielle Metastasen (M2). Patienten mit isoliertem Stadium M2 oder M4 fanden sich nicht. Bei 2/46 Patienten ließen sich genaue Angaben über solide Metastasen nicht erheben.

Der Resektionsgrad war bei insgesamt 42 von 46 Patienten bekannt. Bei der Operation konnte der Tumor in 28 Fällen vollständig, bei 10 subtotal und bei 4 nur partiell entfernt werden. Bei 11 Patienten musste eine interne Liquordrainage in Form eines Ventrikulo-Peritonealen oder Ventrikulo-Atrialen Shunts angelegt werden.

25/46 Patienten wurden nach dem Sandwichtherapiearm und 21/46 im Erhaltungstherapiearm behandelt. 26 Patienten und damit 56,5 % wurden entsprechend der Studie HIT 88/89 bzw. HIT 91 behandelt.

Die Bestrahlung der Tumorregion sollte mit 54 bis 55,2 Gy erfolgen. Das restliche ZNS sollte wegen der Gefahr der Metastasierung über den Liquorweg mit 35,2 Gy bestrahlt werden. Die Tumorbestrahlung unterschritt bei 5 Patienten 54 Gy. Die Werte bewegten sich hierbei zwischen 46 und 51 Gy. Bei 9 Patienten wurden 35 Gy bei der Bestrahlung des restlichen ZNS unterschritten. Hierbei lagen die Bestrahlungsdosen zwischen 24

und 34,9 Gy. 1/46 Patienten erhielt keine Strahlentherapie, da er im Sandwichtherapiearm unter Chemotherapie an einer Sepsis verstarb.

3.4. Datenerfassung, Datenverarbeitung und Statistik

Die Universitätskinderklinik Würzburg ist Studienzentrale für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Medulloblastom und Ependymom im Rahmen der Arbeitsgruppe für Hirntumore der GPOH. Hier wurden seit 1989 auch Daten von Patienten mit einem Alter ab 16 Jahren erfasst. In dieses Netzwerk sind Kliniken aus Deutschland, der Schweiz und Österreich integriert. Seit 1989 werden auch erwachsene Patienten mit einem Medulloblastom in der Studienzentrale der Universitätskinderklinik Würzburg als Beobachtungspatienten gemeldet.

Alle Kliniken erhielten je einen Fragebogen zur Ersterfassung von Anamnese, Tumorgröße und Lokalisation, Histologie, zu Metastasen, Verlauf der Chemotherapie und Radiotherapie (siehe Anhang). Es wurde auch ein Fragebogen zum Status des Patienten zugefügt. Hier wurde nach dem aktuellen Remissionsstatus der Erkrankung und dem Allgemeinbefinden befragt.

Auf Grundlage bereits vorhandener Krankenakten und der Fragebögen wurden die Daten erfasst.

Alle Daten wurden im Rahmen der vorgelegten Promotionsarbeit in Form einer SPSS-Tabelle erfasst und verwaltet. Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte nach dem Verfahren von Kaplan und Meier.²¹ Die beobachteten Unterschiede wurden mit dem Log Rank Test auf Signifikanz überprüft.

Bei Verdacht auf Einflussgrößen wurden diese mit Konvergenztafeln mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft.¹⁸

Bei der Beurteilung des Allgemeinzustandes nach Therapie wurde der Student T-Test verwendet und mit dem Levene-Test auf Varianzgleichheit geprüft.¹⁸

Als Software für die computergestützte Auswertung wurde SPSS für Windows, Version 11.0.1 der SPSS Inc. verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Prognostische Faktoren

4.1.1. Prätherapeutische Faktoren

4.1.1.1. Geschlecht

Von insgesamt 46 Patienten waren 28 männlichen und 18 weiblichen Geschlechts. Die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) und die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) bezüglich des Geschlechts unterschieden sich nicht signifikant. Das 4-Jahres-PFS betrug bei männlichen Patienten $72 \% \pm 0,09$ und bei weiblichen Patienten $73 \% \pm 0,12$.

4.1.1.2. Alter

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose lag zwischen 16 und 51 Jahren. Der Mittelwert lag bei 22,4 und der Median lag bei 20,5 Jahren .

Verglichen wurde die Gruppe der unter 21 Jahre (n=23) alten Patienten mit der Gruppe der Patienten über 21 Jahren (n=23). Die Altersgrenze der Gruppen wurde bei 21 festgelegt, da der Median zwischen 20 und 21 Jahren lag und so zwei gleich große Gruppen entstanden.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten unter 21 Jahren war tendenziell besser mit einem 4-Jahres-PFS von $85 \% \pm 0,08$ gegenüber $56 \% \pm 0,12$ bei Patienten über 21 Jahren. Weder die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) noch die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) unterschieden sich bei den Altersgruppen statistisch signifikant (PFS $p = 0,15$ / EFS $p = 0,07$).

Alter bei Diagnosestellung

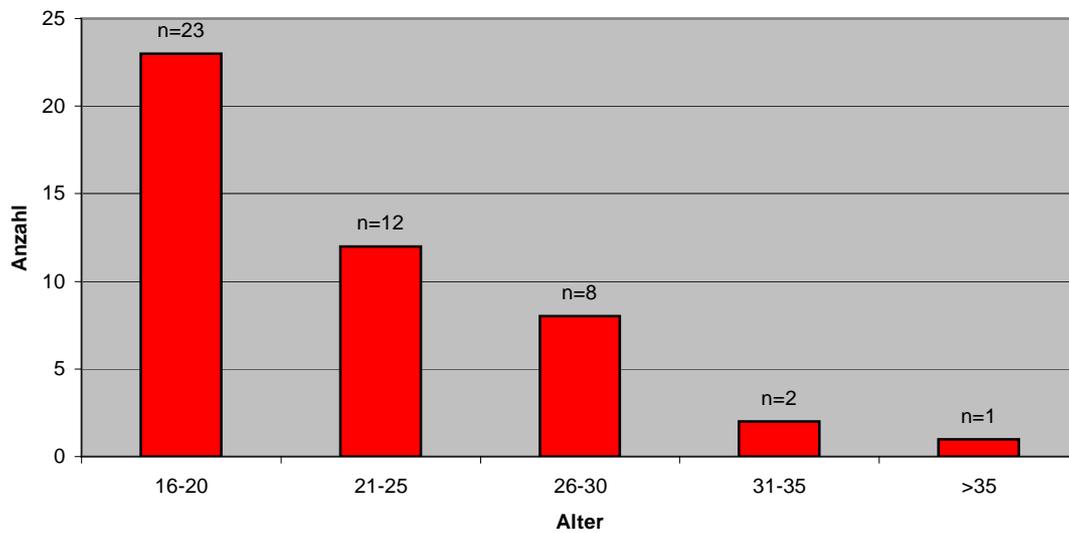


Abb. 3: Altersverteilung bei Diagnosestellung

4.1.1.3. Lokalisation des Primärtumors

Verglichen wurde die Gruppe der Patienten mit Primärtumor im Vermisbereich ($n = 21$) in der Kleinhirnmitte mit der Patientengruppe mit Primärtumor in einer der Kleinhirnhemisphären ($n = 14$).

Von 11 der 46 ausgewerteten Patienten konnten keine Daten bezüglich der Lokalisation des Primärtumors erhoben werden.

Weder die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) noch die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) bezüglich der Lage des Primärtumors im Kleinhirn unterschieden sich signifikant. Das 4-Jahres-PFS bei Lokalisation in der Kleinhirnmitte betrug $66 \% \pm 0,11$ gegenüber $77 \% \pm 0,12$ bei Lokalisation in einer der Hemisphären.

4.1.1.4. Histologie

Von 34 der 46 Patienten lag das genaue histologische Ergebnis vor, welches eine Differenzierung zwischen klassischem Typ und desmoplastischer Variante ermöglichte.

Es fanden sich 19 Patienten (56 %) mit dem klassischen Typ und 15 (44 %) mit der desmoplastischen Variante. 5 der 15 Fälle mit desmoplastischer Variante wurden von einem Referenzhistologen untersucht und bestätigt.

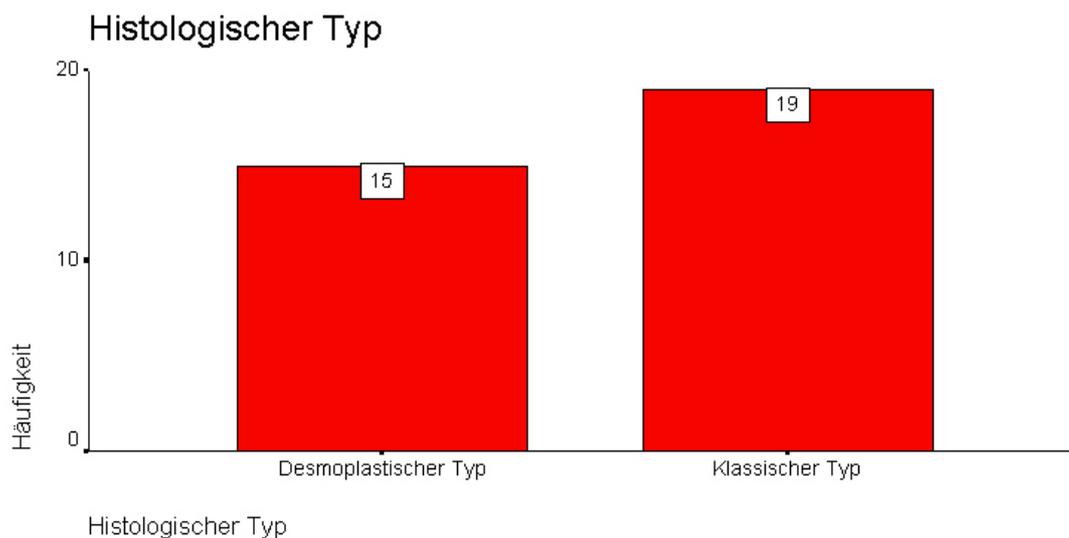


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der desmoplastischen und klassischen Variante

Verglichen wurde die Gruppe der Patienten mit klassischer Variante ($n = 19$) mit der mit desmoplastischer Variante ($n = 15$).

Weder die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) noch die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) unterschieden sich signifikant. Das 4-Jahres-PFS betrug beim klassischen Typ $72 \% \pm 0,13$ und beim desmoplastischen Typ $70 \% \pm 0,13$.

Bei 31 der 46 Patienten lagen Informationen sowohl über den histologischen Typ als auch über die Primärlokalisierung des Tumors vor.

Der desmoplastische Typ ($n = 15$) war ungefähr gleich häufig lateral in einer der Kleinhirnhemisphären lokalisiert ($n = 8/15$) wie in der Kleinhirnmitteln ($n = 7/15$). Dagegen war beim klassischen Typ ($n = 16$) die Lokalisation in der Mitte ($n = 12/16$) häufiger als die laterale ($n = 4/16$). Im Chi-Quadrat-Test erreichte die unterschiedliche Verteilung kein Signifikanzniveau.

4.1.1.5. Metastasierungsgrad

18/46 Patienten hatten ein Metastasierungsstadium M0, also keine Metastasen. Bei 3 Patienten ohne solide Metastasen fand sich eine positive Liquorzytologie und damit ein Metastasierungsstadium M1. Bei 15 Patienten ohne solide ZNS-Metastasen wurde keine Untersuchung des Liquors auf maligne Zellen durchgeführt. Diese 15 Patienten wurden in eine Gruppe „M0 oder M1 Stadium“ eingeteilt. 8 Patienten hatten spinale Metastasen (M3). Die Metastasierungsstadien isoliert M2 oder M4 fanden sich nicht in der Gruppe der untersuchten Patienten, jedoch waren unter den 8 Patienten mit spinalen Metastasen (M3) auch 2 mit supratentoriellen Metastasen (M2). Bei 2/46 Patienten ließen sich keinerlei Daten über das Metastasierungsstadium erheben.

Tabelle 4: Metastasierungsstadium der Patienten nach Chang

M0	18
M0/M1	15
M1	3
M2	0
M3	8
M4	0
Unbekannt	2
n	46

4.1.1.5.1. Stadium M0 / M1 vs. M2 / M3

Es wurden 2 Patientengruppen verglichen. In der einen Gruppe befanden sich die Patienten ohne solide Metastasen (n = 36). In der anderen Gruppe befanden sich die Patienten mit soliden Metastasen (M2 oder M3) (n = 8).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei den Patienten mit M2 / M3 tendenziell schlechter. Jedoch unterschieden sich aufgrund der kleinen Fallzahlen weder die

ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) noch die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) der beiden Gruppen signifikant voneinander.

Die 4-Jahres-PFS bei M0 / M1 betrug $78 \% \pm 0,08$ gegenüber $45 \% \pm 0,19$ bei M2 / M3.

4.1.1.5.2. Stadium M0 vs. M2/3

Es wurde die Gruppe der Patienten die sicher ohne Metastasen waren (M0, n = 18) mit der Gruppe der Patienten mit soliden Metastasen (M2/M3, n = 8) verglichen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten waren bei den Patienten mit soliden Metastasen (M2/M3) tendenziell schlechter. Der Unterschied war jedoch weder bei der ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) noch bei der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) signifikant ($p = \text{EFS } 0,056 / \text{PFS } p = 0,056$). Dies dürfte am ehesten an den zu geringen Fallzahlen liegen.

Die ereignisfreie 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei M0 betrug $88 \% \pm 0,08$ und bei M2/3 $45 \% \pm 0,19$.

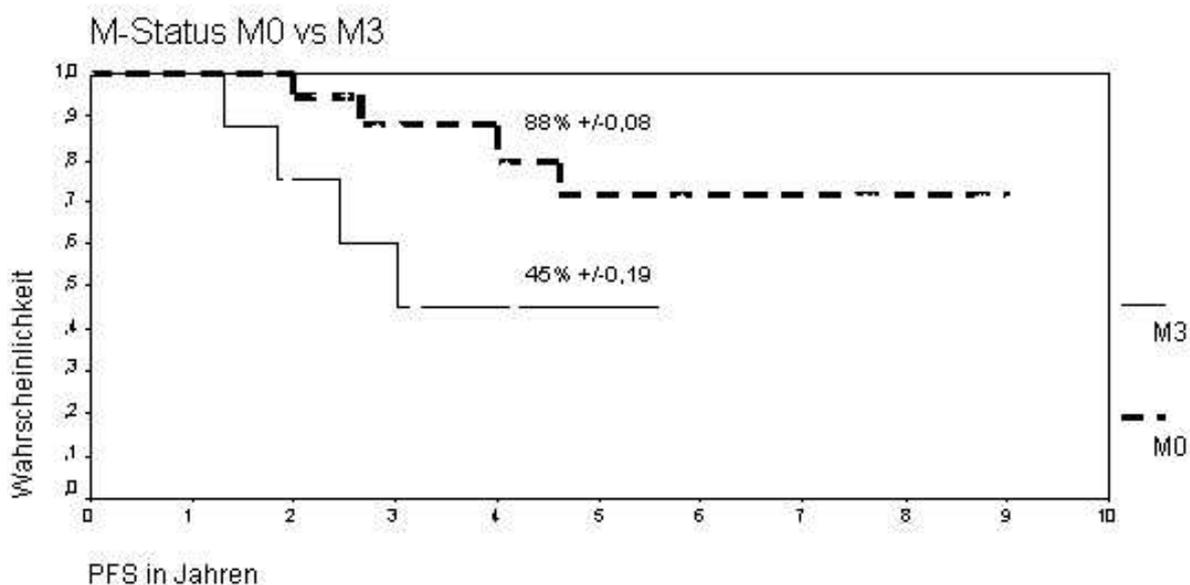


Abb. 5: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit M0 vs. M3

4.1.2. Therapieabhängige prognostische Faktoren

4.1.2.1. Resektionsgrad

Verglichen wurde die Gruppe der Patienten mit totaler Resektion (n = 28) mit der, welche eine subtotale oder weniger als subtotaler Resektion erhielten (n = 14). Bei 4 der 46 Patienten konnten keine Daten bezüglich des Resektionsgrades erhoben werden. Der Resektionsgrad wurde anhand des postoperativen MRT-Befundes festgelegt. Wenn dieser nicht vorlag oder kein MRT durchgeführt wurde, wurde die Einschätzung des Neurochirurgen verwendet.

Weder die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) noch die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) bezüglich des Resektionsgrades unterschied sich signifikant. Das 4-Jahres-PFS betrug bei den Patienten mit totaler Resektion 76 % \pm 0,09 und in der Gruppe der Patienten mit partieller oder subtotaler Resektion 68 % \pm 0,14.

4.1.2.2. Liquorableitung

Verglichen wurde die Gruppe der Patienten bei denen ein ventrikulo-peritonealer oder ventrikulo-atrialer Shunt angelegt wurde (n = 11) mit denen ohne Shunt (n = 30). Von 5 der 46 Patienten konnten hierüber keine Daten erfasst werden.

Weder die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) noch die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) beider Gruppen unterschied sich signifikant. Das 4-Jahres-PFS betrug mit Liquorableitung 81 % \pm 0,11 und ohne 67 % \pm 0,10.

4.1.2.3. Dosis der Radiotherapie

Verglichen wurde die Gruppe der Patienten bei denen mindestens eine Dosis von 54 Gy am Primärtumor und 35 Gy auf das restliche ZNS appliziert wurde (n = 30), mit der Gruppe der Patienten, bei denen mindestens einer der beiden Werte unterschritten wurde (n = 11). 2/11 Patienten hatten eine niedrigere Dosis auf den Primärtumor. 6/11 Patienten hatten eine niedrigere Dosis auf die craniospinale Achse. Bei 3/11 Patienten wurde sowohl beim Primärtumor wie auch beim restlichen ZNS die oben beschriebene Dosis unterschritten. Bei 5/46 Patienten konnten keine ausreichenden Angaben über die Bestrahlungsdosis ermittelt werden.

Die niedrigere Dosis auf den Primärtumor lag zwischen 46 und 51 Gy. Die niedrigere Dosis auf das restliche ZNS lag zwischen 24 und 34,9 Gy.

Weder die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) noch die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) unterschieden sich bezüglich der Bestrahlungsdosis signifikant. Das 4-Jahres-PFS betrug bei einer erreichten Dosis von mindestens 54 bzw. 35 Gy $68 \% \pm 0,16$ und bei Patienten bei denen diese Dosis unterschritten wurde $69 \% \pm 0,10$.

4.1.2.4. Chemotherapiezeitweig

Verglichen wurde die Gruppe der Patienten im Erhaltungstherapiezeitweig (n = 21) mit der Gruppe der Patienten welche die Sandwichchemotherapie erhielten (n = 25).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei den Patienten mit Erhaltungstherapie tendenziell besser. Das 4-Jahres-EFS lag bei Erhaltungstherapiepatienten bei $82 \% \pm 0,10$ und damit höher als bei Patienten im Sandwichzeitweig mit $59 \% \pm 0,10$. Das 4-Jahres-PFS betrug bei Erhaltungstherapie $86 \% \pm 0,09$ und bei Sandwichchemotherapie $61 \% \pm 0,10$. Jedoch unterschieden sich weder die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit noch die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant (PFS $p = 0,11$ / EFS $p = 0,15$).

Betrachtet man das Gesamtüberleben, so verstarben 8 der 25 Patienten im Sandwichtherapiearm. Von diesen 8 Patienten starben 7 an einem Rezidiv und ein Patient therapiebedingt an einer Sepsis.

Im Erhaltungstherapiearm verstarb ein Patient in der Gruppe der 21 Patienten. Dieser verstarb 2 Monate nach Abbruch der Chemotherapie. Ein Zusammenhang mit der Therapie oder einem Progress der Erkrankung war aus den Daten nicht ersichtlich.

Die 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit Sandwichtherapie betrug $76 \% \pm 0,09$. Die 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit Erhaltungstherapie war mit $95 \% \pm 0,05$ besser. Aufgrund der geringen Fallzahlen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p=0,06$).

Bei getrennter Untersuchung nach dem Metastasierungsgrad fand sich in der Gruppe ohne solide Metastasen (M0 oder M1, $n = 36$) ebenfalls eine Tendenz zu einer höheren progressionsfreien und ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit der 15 Patienten mit Erhaltungstherapie (PFS-4 Jahre 100% / EFS-4-Jahre $93 \% \pm 0,06$) gegenüber den 21 Patienten mit Sandwichchemotherapie (PFS-4- Jahre $65 \% \pm 0,11$ / EFS-4-Jahre $65 \% \pm 0,11$). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (PFS $p = 0,07$ / EFS $p = 0,18$).

Bei der Untersuchung der Patienten mit soliden Metastasen (M2/3, $n = 8$) überlebten vier der fünf Patienten mit Erhaltungstherapie drei Jahre. Bei den Patienten mit Sandwichchemotherapie ($n = 3$) überlebte einer von drei Patienten mit soliden Metastasen drei Jahre.

Bei Betrachtung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne solide Metastasen (M0 oder M1) zeigte sich eine tendenziell höhere 4-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Erhaltungstherapie. Mit Erhaltungstherapie betrug die 4-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit $93 \% (\pm 0,06)$. Bei Patienten mit Sandwichchemotherapie betrug die 4-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit $81 \% (\pm 0,10)$. Der Unterschied war aufgrund der geringen Fallzahlen statistisch nicht signifikant.

Bei Patienten mit M3 fand sich eine 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 5/5 Patienten bei Erhaltungstherapie gegenüber 2/3 Patienten bei Sandwichtherapie. Aufgrund der kleinen Fallzahlen war hier kein statistischer Vergleich nach Kaplan-Maier möglich.

Von 2/46 Patienten war der Metastasierungsgrad nicht bekannt. Von diesen erhielt jeweils einer Sandwich- und einer Erhaltungstherapie.

Tabelle 5: 4-Jahres PFS der Patienten mit M0 oder M1

Patienten M0 + M1	Therapiearm	n	4-J-PFS	p-Wert
	Sandwich	21	0,65 +/- 0,11	n.s., (0,07)
	Erhaltung	15	1,0	

Tabelle 6: 4-Jahres-PFS der Patienten mit M2 oder M3 nach Chemotherapie

Patienten M2 + M3	Therapiearm	n	3-J-PFS	p-Wert
	Sandwich	3	0,33 +/- 0,27	n.s., (0,46)
	Erhaltung	5	0,80 +/- 0,18	

Tabelle 7: 4-Jahres-PFS aller Patienten

Patienten Alle	Therapiearm	n	4-J-PFS	p-Wert
	Sandwich	25	0,61 +/- 0,10	n.s., (0,11)
	Erhaltung	21	0,86 +/- 0,09	

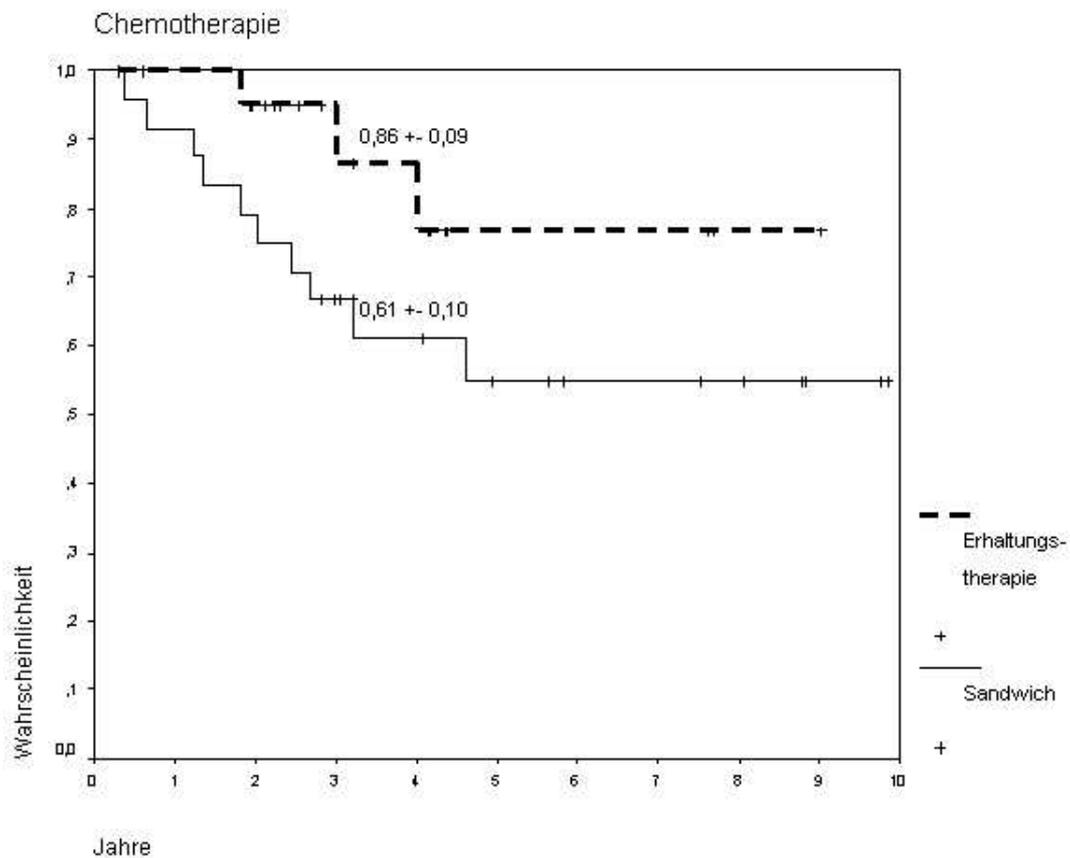


Abb 6: Chemotherapie Erhaltung vs. Sandwich (PFS)

4.2. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit aller 46 Patienten lag nach 4 Jahren bei 85 % \pm 0,05. Die 4-Jahres-PFS aller Patienten betrug 72 % \pm 0,07.

7 Patienten verstarben aufgrund eines Rezidivs oder einer Progression des Tumors. Ein Patient verstarb während der Chemotherapie an einer Sepsis. Ein weiterer Patient verstarb 3 Monaten nach Chemotherapieabbruch. Die Todesursache konnte aus den vorliegenden Daten nicht genauer ermittelt werden.

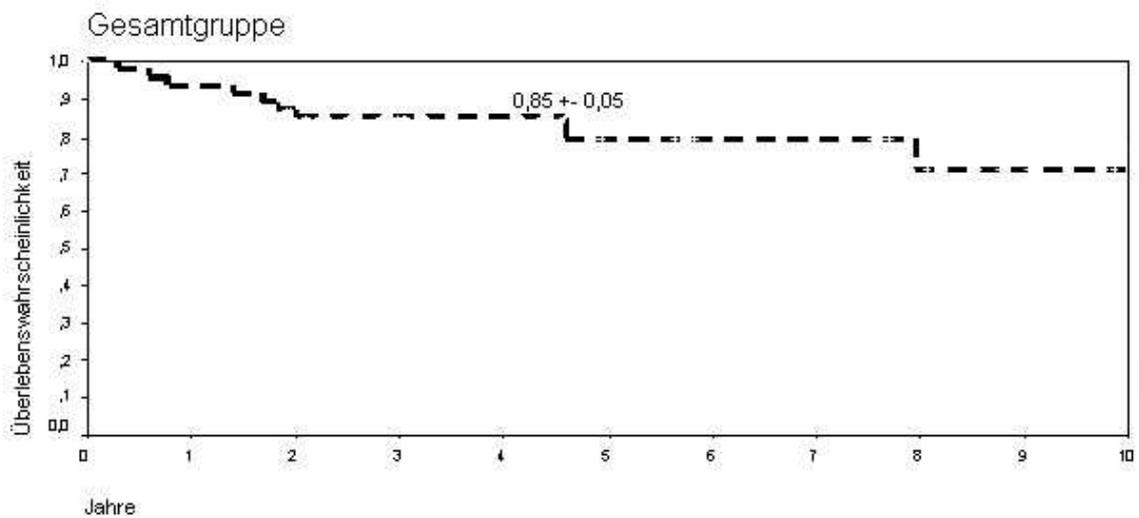


Abb 7: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit

4.3. Nebenwirkungen und Verträglichkeit der Chemotherapie

4.3.1. Allgemeinzustand nach Therapie

Die Patienten wurden auf den aktuellen Allgemeinzustand mit mindestens einem Jahr Abstand zum Ende der Therapie untersucht. Bei der Erhaltungstherapie war das Ende der Chemotherapie, bei der Sandwichchemotherapie das Ende der Bestrahlung maßgeblich. Der Allgemeinzustand wurde mit dem Karnofsky-Index erfasst. Bei 29 von 46 Patienten gelang es, den Zustand mit diesem Index zu erheben.

Die Patienten des Erhaltungstherapie-zweiges (n=15) befanden sich über ein Jahr nach Therapieende in einem signifikant schlechteren Allgemeinzustand verglichen mit Patienten nach Sandwichchemotherapie (n=14) (T-Test bei Varianzgleichheit nach Levene, $p = 0,001$).

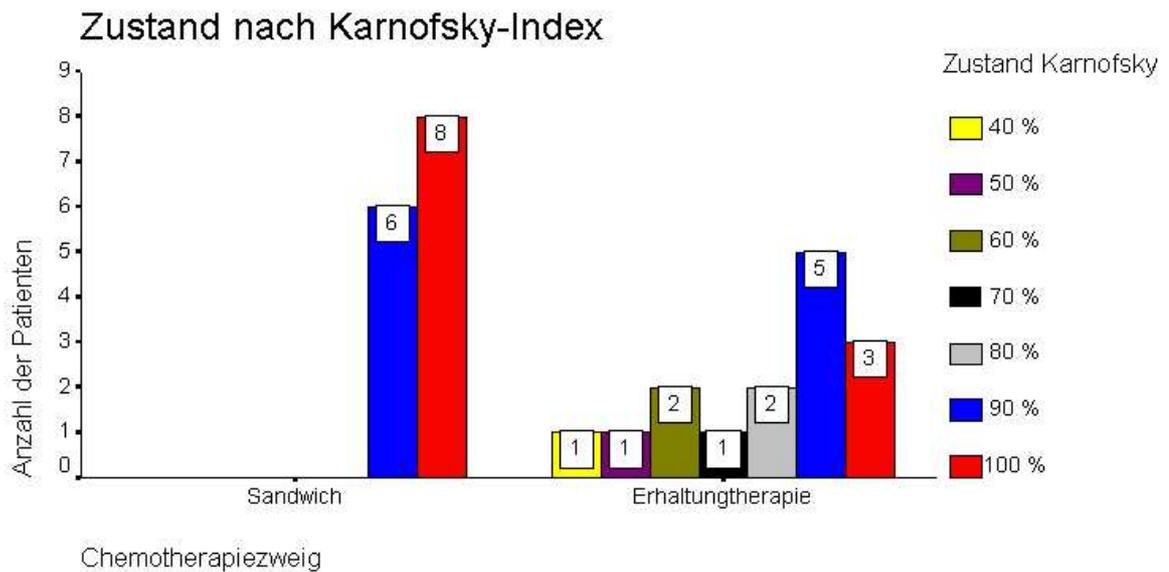


Abb. 8: Zustand der Patienten mindestens ein Jahr nach Ende der Therapie, geordnet nach Chemotherapie-zweig und mittels Karnofsky-Index bewertet.

4.3.2. Direkte Toxizität der Chemotherapie

Bei 43 Patienten ließen sich Informationen über kumulative Dosis, Komplikationen und Nebenwirkungen erheben. Allerdings waren die Informationen bezüglich der aufgetretenen Toxizitäten nicht ausreichend, um eine aussagekräftige Einteilung in die WHO-Grade I – IV vorzunehmen.

Als Ersatzkriterium konnte jedoch abgebildet werden, ob Ereignisse und Toxizitäten zu Dosisveränderungen oder Abbrüchen der Chemotherapie führten. Es wurde davon ausgegangen, dass eine Toxizität dann als relevant einzuschätzen ist, wenn sie zur Dosismodifikation oder zum Abbruch der Chemotherapie führte.

Neoadjuvante Chemotherapie

Von 24 Patienten im Sandwichtherapie-zweig gab es bei 19 Patienten (79 %) keine Modifikationen der Chemotherapie aufgrund einer Toxizität. Bei 5/24 Patienten (21 %) wurden therapiebedingte Modifikationen durchgeführt:

Modifikationsgründe waren eine Knochenmarkssuppression mit Mucositis oder Infektionen.

Bei 2 Patienten (2/24) kam es zu einer schwerwiegenden bakteriellen Infektion, davon einmal mit Todesfolge.

Nr.	Sandwichtherapie Änderungsursache und Modifikation
1	Stomatitis. Der 2. Zyklus wurde ohne MTX durchgeführt
2	Mucositis. Der 2. Zyklus wurde ohne MTX durchgeführt
3	Knochenmarkssuppression. Nur ein Zyklus wurde durchgeführt und dieser ohne Element IV
4	Infektion. Der 2. Zyklus wurde ohne MTX durchgeführt
5	1 Zyklus durchgeführt. Danach Sepsis mit Todesfolge

Tabelle 8: Übersicht über Abbruchgründe der Chemotherapie im Sandwichtherapiearm.

Adjuvante Chemotherapie

Von 19 Patienten mit Erhaltungstherapie konnte nur bei 9 Patienten (47 %) die Chemotherapie wie geplant durchgeführt werden. Bei 10/19 Patienten (53 %) gab es therapiebedingte Modifikationen. In 8 Fällen kam es zu einer schweren Knochenmarkssuppression. In drei Fällen kam es zu relevanten neurotoxischen Nebenwirkungen. Da eine aussagekräftige Einteilung in WHO-Grade nicht vorgenommen werden konnte, wurde kein statistischer Vergleich zwischen den beiden Chemotherapiearmen durchgeführt.

Nr.	Erhaltungstherapie Änderungsursache und Modifikation
1	Knochenmarkstoxizität. Abbruch nach Block 7
2	Gewichtsabnahme und Knochenmarkstoxizität. Abbruch nach Block 5
3	Knochenmarkstoxizität. Alle 8 Blöcke, aber mit Dosisreduktion
4	Knochenmarkstoxizität, Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Abbruch nach dem 3. Block
5	Knochenmarkstoxizität. CCNU ab dem 2. Block und Cisplatin ab dem 3. Block dosisreduziert. Vincristin ab 7. Block abgesetzt
6	Polyneuropathie. Der 3. bis 8. Block wurde ohne Vincristin durchgeführt
7	Knochenmarkstoxizität und Neurotoxizität. Block 7 und 8 konnte nicht durchgeführt werden
8	Polyneuropathie. Vincristin ab Block 2 dosisreduziert. Cisplatin ab Block 7 dosisreduziert bei nicht erfasster Ursache
9	Knochenmarkstoxizität und Erbrechen. Block 8 konnte nicht durchgeführt werden
10	Knochenmarkstoxizität. Abbruch nach dem 2. Block Tod 3 Monate später. Todesursache unbekannt

Tabelle 9: Übersicht über Gründe für Therapiemodifikationen der Chemotherapie im Erhaltungstherapiearm.

In keiner der beiden Gruppen wurde von schwerwiegenden Leber- oder Nierenschäden berichtet. Hinsichtlich möglicher Hörstörungen kann keine Aussage getroffen werden, weil standardisierte therapiebegleitende Hörtests nicht durchgeführt wurden. Ein sicherer therapiebedingter Todesfall bei der Sandwichtherapie steht einem möglichen im Erhaltungstherapieschema gegenüber.

5. Diskussion

5.1. Chemotherapie

Die multimodale Therapie des Medulloblastoms besteht derzeit in einer Operation, einer darauf folgenden Bestrahlung und einer adjuvanten Chemotherapie. Im Gegensatz hierzu werden embryonale Tumoren und Sarkome des Kindesalters, wie das Ewing-Sarkom oder das Nephroblastom, seit Anfang der 80er Jahre noch vor der Operation und vor der Bestrahlung mit Chemotherapie behandelt.

Folgende mögliche Vorteile und Nachteile einer neoadjuvanten Chemotherapie vor Bestrahlung bei Erwachsenen mit einem Medulloblastom werden diskutiert:

- Reduktion der Tumormasse vor Bestrahlung und somit bessere Wirksamkeit der Bestrahlung
- Bessere Wirksamkeit der Chemotherapie infolge einer gestörten Blut-Hirn-Schranke postoperativ
- Schlechte Wirksamkeit der Chemotherapie nach Bestrahlung infolge von Veränderungen an den kleinen Tumorgefäßen
- Die Knochenmarksreserve und somit die Verträglichkeit einer Chemotherapie ist nach kraniospinaler Bestrahlung vermindert
- Die Neuro- und die Ototoxizität von Zytostatika vor einer Bestrahlung des Gehirns sind wesentlich geringer als nach Bestrahlung^{2,9}
- Durch das Vorziehen der Chemotherapie wird der Beginn der Radiotherapie um viele Wochen verzögert.

Seit Ende der 70er Jahre wurde in der Pädiatrie die adjuvante Chemotherapie bei Medulloblastomen weiterentwickelt. In der SIOP-I Studie zeigte sich bereits ein Vorteil durch eine adjuvante Chemotherapie mit CCNU und Vincristin. Das ereignisfreie 5-Jahres-Überleben mit Chemotherapie lag signifikant höher als ohne Chemotherapie (56% vs. 42%).³³

Am Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) wurde daraufhin von 1983 bis 1989 eine intensiviertere Chemotherapie (CCNU, Vincristin, Cisplatin) bei 51 Kindern mit „Poor Risk Medulloblastom“, d. h. Alter unter 5 Jahren, inkomplette Tumoresektion, Vorhandensein von ZNS-Metastasen oder Differenzierungsmerkmalen, erprobt. Die Chemotherapie entsprach dem Erhaltungstherapiearm der Studie HIT91. Trotz der Risikofaktoren dieser 51 Kinder lag die erkrankungsfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 88 %.²⁹ Eine vom gleichen Team ohne Chemotherapie behandelte Gruppe von 10 Kindern mit „Standard-Risiko“, ohne postoperativem Tumorrest und ohne Metastasen, hatte nur eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 52 %.

Auch in einer Untersuchung erwachsener Patienten von Prados et al. fand sich bei 21 Patienten mit „poor risk“ Medulloblastomen (Tumoresektion < 75%, ZNS-Metastasen, Hirndruck) mit einer nitrosoureabasierten kombinierten adjuvanten Chemotherapie ein Überlebensvorteil gegenüber Patienten die keine Chemotherapie erhielten.³¹

Die erste multizentrische Studie mit intensiver neoadjuvanter Chemotherapie erschien 1987 in den USA. Bei dieser „8 in 1“-Studie wurden vor der Bestrahlung 8 Zytostatika innerhalb eines Tages in zwei Zyklen mit zwei Wochen Abstand gegeben. Dieses Schema enthielt Vincristin, BCNU (Carmustine), Procarbazin, Hydroxyurea, Methylprednisolon, Cisplatin, Cytarabine (Ara C) und Cyclophosphamid. Kinder mit Medulloblastom zeigten auf diese Chemotherapie eine Ansprechrate von 58 %.²⁶

In der HIT 88/89-Studie wurde eine neoadjuvante Chemotherapie aus 6 Zytostatika (Procarbazin, Ifosfamid, Etoposid, Methotrexat, Cisplatin, Cytarabine) an Kindern erprobt, die alle in vorangegangenen Studien eine Wirksamkeit bei Hirntumoren gezeigt hatten. Das verwendete Schema entsprach der in dieser Untersuchung bewerteten Sandwich-Therapie. Im Vergleich zur „8 in 1“-Studie war die Chemotherapie in HIT 88/89 gut verträglich. Das Fehlen schwerer Ototoxizität wurde darauf zurückgeführt, daß Cisplatin vor der Radiotherapie und nicht wie sonst danach gegeben wurde. Die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in der Studie HIT 88/89 betrug 57 % und war damit vergleichbar mit der progressionsfreien 4-Jahres-

Überlebenswahrscheinlichkeit von 61 % bei der Sandwichchemotherapiegruppe in dieser Untersuchung bei Erwachsenen (HIT Adult). Sowohl in der Studie HIT 91 wie auch in HIT Adult zeigte sich im Gesamtkollektiv (M0 bis M3) für die Sandwichchemotherapie ein tendenziell schlechteres Abschneiden im Vergleich zur Erhaltungskemotherapie. Bei HIT 91 war für Kinder ohne solide Metastasen die Erhaltungskemotherapie signifikant besser ($p < 0,01$). Bei HIT 91 lag die progressionsfreie 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Gesamtkollektiv mit Sandwichchemotherapie bei 56 % und mit Erhaltungskemotherapie bei 66 %.²⁰ In dieser Untersuchung bei Erwachsenen lag das 4-Jahres-PFS mit Erhaltungskemotherapie bei 86 %.

Toxizität und Überlebenswahrscheinlichkeiten

Bei der Anzahl der Nebenwirkungen beider Chemotherapiearme schnitt die neoadjuvante Therapie tendenziell besser ab. Hier gab es nur einmal eine relevante Knochenmarksuppression, die zur Therapiemodifikation führte, gegenüber 8 Fällen in der Erhaltungstherapie. Bloom et Bessell untersuchten 12 erwachsene Patienten die eine adjuvante Therapie mit CCNU und Vincristin (SIOP I Schema) erhielten. Hierbei trat bei 4 von 12 Patienten eine Knochenmarkssuppression auf, die eine CCNU-Dosisreduktion notwendig machte.³ Die Patienten im Erhaltungstherapiearm in der Studie HIT Adult erhielten zusätzlich noch Cisplatin, das ebenfalls knochenmarkstoxisch ist. Es zeigte sich ein ähnlich hoher Anteil, bei 8 von 19 Patienten, mit relevanter Knochenmarksuppression.

Eine relevante Neurotoxizität, die zur Therapieveränderung zwang, kam in der Studie HIT Adult bei Sandwichchemotherapie nicht vor, jedoch bei 3 Fällen bei Erhaltungskemotherapie. Wie bei der Sandwichchemotherapie von Kindern in der HIT-Studie 88/89 fand sich bei der Studie HIT Adult keine schwere Oto- oder Neurotoxizität.¹⁰ Bei HIT 91 war bei Sandwichchemotherapie eine schwere Oto- (8% vs. 35%) oder Neurotoxizität (4% vs. 30%) ebenfalls seltener als bei Erhaltungskemotherapie.²⁰ Die Sandwichchemotherapie ist also somit besser verträglich.

Betrachtet man die Anzahl der therapiebedingten Todesfälle, so findet sich bei der Studie HIT Adult jeweils ein Todesfall infolge einer Sepsis im Sandwichchemotherapiearm wie auch im Erhaltungstherapiearm.

Die Aussagen zur Toxizität der Studie HIT Adult werden dadurch eingeschränkt, dass nur Aussagen über die Häufigkeit der Therapieveränderungen in Folge einer Toxizität gemacht werden konnten. Für eine genauere Einteilung der Toxizität in WHO-Grade waren die zugrundeliegenden Daten nicht ausreichend.

Bei den Langzeitfolgen, gemessen am Allgemeinzustand mit dem Karnofsky-Index, zeigte sich ein signifikant besseres Abschneiden der Patienten mit Sandwichtherapie ($p = 0,001$). Während alle Überlebenden nach Sandwichchemotherapie allenfalls geringe Einschränkungen im Lebensalltag erfahren, haben fast die Hälfte der Patienten nach Erhaltungstherapie bleibende Einschränkungen ihrer Lebensqualität und benötigen zusätzliche Hilfe.

Beim Vergleich der progressionsfreien 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Studie HIT Adult fiel das tendenziell bessere Abschneiden der Erhaltungstherapie mit 86 % vs 61 % bei Sandwichtherapie auf. Das einzige Rezidiv unter Chemotherapie trat im Sandwichzweig auf. Möglicherweise wirkt sich also die Verzögerung der Radiotherapie negativ auf die Prognose aus.

In der Studie HIT-91 schnitt bei Kindern ohne solide Metastasen (M0 oder M1) auch der Erhaltungstherapiearm mit 79 % 4-Jahres-PFS besser ab. Die Sandwichchemotherapie war mit 60 % 4-Jahres-PFS signifikant schlechter. In der Studie HIT Adult schnitten erwachsene Patienten ohne solide Metastasen (M0 oder M1) im Erhaltungstherapiearm ebenfalls besser ab mit 100 % gegenüber 65 % 4-Jahres-PFS im Sandwicharm. Kinder mit soliden Metastasen (M2 oder M3) hatten in der Studie HIT-91 bei einem 4-Jahres-PFS von 55 % im Sandwichchemotherapiearm gegenüber 14 % im Erhaltungstherapiearm ein deutlich besseres Ergebnis. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen war der Unterschied jedoch nicht signifikant. In der Studie HIT Adult hatten Patienten mit soliden Metastasen (M2 oder M3) mit der Erhaltungstherapie eine tendenziell bessere Prognose im Vergleich zur

Sandwichchemotherapie. 4/5 vs. 1/3 Patienten überlebten progressionsfrei. Erwachsene mit soliden Metastasen hatten somit, im Gegensatz zu Kindern, eine Tendenz zu einer besseren Überlebensrate mit Erhaltungschemotherapie. Bei sehr kleinen Fallzahlen zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied.

Carrie et al. verglich ebenfalls eine Gruppe von 60 erwachsenen Patienten, die etwa je zur Hälfte eine neoadjuvante Chemotherapie nach dem „8 in 1“-Schema beziehungsweise eine adjuvante Chemotherapie nach dem SIOP-Schema mit Vincristin und CCNU erhielt. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten waren auch hier bei einer 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 67 % vs. 56 % tendenziell in der adjuvant behandelten Gruppe höher, wenn auch nicht signifikant.⁶

5.2. Prognostische Faktoren

Eine der wichtigsten Aufgaben bei der Entwicklung verbesserter Therapien ist neben der Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit die Verringerung der Nebenwirkungen und Langzeitfolgeschäden aufgrund der aggressiven, aus Chemotherapie und Radiotherapie bestehenden Behandlung. Das Erkennen von günstigen und ungünstigen prognostischen Faktoren ermöglicht es, den Patienten eine entsprechende risikoadaptierte Therapie zu geben.

Eine vom Medulloblastom im Kindesalter abweichende Häufigkeitsverteilung des histologischen Typs, der Lokalisation oder eine Häufung von Fällen in einem bestimmten Lebensalter, können Hinweise für eine abweichende Ätiologie des Medulloblastoms im Erwachsenenalter sein.

5.2.1 Prätherapeutische Faktoren und deren Häufigkeit

Alter

Ein mittleres Alter von 22,4 Jahren mit einem Median von 20,5 Jahren bei einer Ratio von 16 bis 51 Jahren zeigt eine Altersverteilung der Medulloblastome mit Häufung im

niedrigerem Lebensalter. Das mittlere Alter der untersuchten Patienten ist etwas niedriger als in anderen Studien mit Mittelwerten zwischen 24 und 26,7 Jahren bei vergleichbaren Alterseinschlusskriterien.^{7, 12, 15, 16, 31, 32}

Obwohl Patienten noch im 6. Lebensjahrzehnt erkranken können, lässt sich deutlich eine kontinuierliche Abnahme der Häufigkeit über die gesamte Lebenszeit beobachten.

Das Alter hatte in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose. Frühere Untersuchungen bei Erwachsenen teilten die Vergleichsgruppen dabei in Gruppen ein, deren Alterstrennlinien etwas höher lagen, konnten aber ebenfalls keine signifikanten Unterschiede finden.^{7, 19} Dem Überlebensnachteil, den jüngere Patienten in pädiatrischen Studien aufweisen, liegt möglicherweise ein biologisch determiniertes aggressiveres Wachstumsverhalten zu Grunde.

Histologie

In der Gruppe untersuchter Patienten fand sich ein Anteil der desmoplastischen Variante von 44 %. Bei Berücksichtigung von Patienten, die sich erst aufgrund eines Rezidivs vorstellten, beträgt der Anteil sogar 52 %. Bei früheren Untersuchungen von Erwachsenen ergab sich allerdings eine große Streubreite von 29,4 % bis 76,9 %.^{3, 15, 16, 19, 31} Die große Schwankungsbreite lässt sich vor allem durch die uneinheitlichen beziehungsweise geänderten Klassifikationen der histologischen Varianten über einen Zeitraum von 30 bis 40 Jahren erklären. Im Kindesalter tritt die desmoplastische Variante mit 13 % bis 15 % hingegen seltener auf.²⁵

Dieser Hinweis auf eine eigene Entität bei Erwachsenen wird dadurch verstärkt, dass sich bei Untersuchungen von Carrie et al. und Peterson et Russell signifikante Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten zu Gunsten der desmoplastischen Variante zeigten.^{6, 30} Dieser Überlebensvorteil konnte aber in der Studie HIT Adult und durch Frost et al., Haie et al. oder Bloom et al. nicht bestätigt werden.^{3, 13, 16}

In der Pädiatrie wurde bei der Risikobeurteilung bisher nicht zwischen desmoplastischer und klassischer Variante unterschieden.

Lokalisation des Primärtumors

Bei bisherigen Studien fand sich bei Erwachsenen ein im Vergleich zu Kindern häufigeres Auftreten des Primärtumors im Kleinhirnhemisphärenbereich. Die laterale Lokalisation war mit 46 % bis 67 % häufiger als bei pädiatrischen Studien.^{6, 7, 13, 15} In der Studie HIT Adult lag der Anteil der lateral gelegenen Medulloblastome mit 40 % etwas niedriger. Weder in HIT Adult noch in einer vergleichbaren Untersuchungen fand sich ein signifikanter Überlebensunterschied bezüglich der Lokalisation.^{6, 7, 13} Auch in der Kinderheilkunde ist die laterale beziehungsweise mediale Lokalisation bisher nicht als Risikofaktor bekannt.

Geschlecht

Das Geschlecht hatte in HIT Adult keinen prognostischen Einfluss. Bei früheren Studien finden sich widersprüchliche Ergebnisse. Bei Untersuchungen von Haie et al. und Brandes et al. fand sich für Frauen eine signifikant bessere Prognose.^{5, 16} Andere Untersuchungen von Carrie et al. und Frost et al. konnten dies nicht bestätigen.^{3, 13} Auch beim Medulloblastom im Kindesalter finden sich bezüglich des Geschlechts widersprüchliche Ergebnisse. In der HIT-Studie 88/89, der SIOP-II Studie und CCSG-Studie fand sich kein Prognoseunterschied.^{10, 11, 14} Deutlich war dieser jedoch in der SIOP-I-Studie.³³

Metastasierungsstadium

Das Vorhandensein von primären soliden ZNS-Metastasen ist ein wesentlicher Risikofaktor. Bei Kindern ergab sich bereits in den 70er Jahren in der Studie CCSG-942 wie auch in der HIT-88/89-Studie, der CCG-Studie und der SIOP-II-Studie ein signifikanter prognostischer Unterschied abhängig vom Metastasierungsstadium.^{1, 10, 11} Auch in der Studie HIT-91 zeigten Kinder mit soliden Metastasen (M2/M3) eine signifikant schlechtere 4-Jahres-PFS (34%) als Patienten bei denen keine soliden Metastasen nachweisbar waren (70 %).²⁰

In der Studie HIT Adult hatten Patienten mit soliden Metastasen (M2/3) nur eine ereignisfreie 4-Jahres-Überlebensrate von 45 % gegenüber 88 % bei Patienten ohne Metastasen (M0). Dieser Unterschied war jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht signifikant. Auch Carrie et al. konnte bei erwachsenen Patienten keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil finden. Es ist zu erwarten, dass bei größeren Fallzahlen der Überlebensvorteil auch hier signifikant wird.

5.2.2. Therapieabhängige prognostische Faktoren

Resektionsgrad

Der Resektionsgrad des Primärtumors ist in einigen pädiatrischen Studien ein prognostischer Faktor. Bei Kindern fanden sich in der HIT-88/89-Studie, der CCSG-Studie und der SIOP-I-Studie statistisch signifikante Überlebensunterschiede abhängig vom Resektionsgrad.^{10, 11, 33} Bloom and Bessell fanden in einer retrospektiven Studie mit 47 erwachsenen Patienten heraus, dass Patienten mit totaler oder subtotaler Resektion signifikant länger überlebten als Patienten mit partieller Entfernung oder Biopsie.³ In dieser retrospektiven Studie HIT Adult sowie in der HIT-91 Studie war jedoch die Überlebenswahrscheinlichkeit unabhängig vom Resektionsgrad.

Liquorableitung

Ein häufig auftretender Hydrocephalus erfordert oft das Anlegen eines ventrikulo-peritonealen oder ventrikulo-atrialen Shunt. Eine gefürchtete Komplikation vor Einführung der Chemotherapie war die hierdurch begünstigte Aussaat von Metastasen. Seit Einführung der Chemotherapie wird eine solche Metastasierung nicht mehr beobachtet. In HIT Adult wurde keine Aussaat in den Peritonealraum beobachtet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war unabhängig von der Anlage eines Shunts.

Radiotherapiedosis

Da bei 11 der 46 Patienten der Studie HIT Adult die Radiotherapiedosis von entweder 54 Gy am Primärtumor oder von 35 Gy am restlichen ZNS unterschritten wurde, stellte sich die Frage, ob dies eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit zur Folge hatte. Bei einer progressionsfreien 4-Überlebenswahrscheinlichkeit von 68 % der Patienten mit einer Radiotherapiedosis von mindestens 54 beziehungsweise 35 Gy, gegenüber einer progressionsfreien 4-Überlebenswahrscheinlichkeit von 69 % bei Patienten bei denen eine niedrige Dosis gegeben wurde, konnte kein Unterschied gefunden werden. Dieses Ergebnis hat bei kleinen Fallzahlen eine geringe Aussagekraft.

6. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven multizentrischen Analyse wurde bei 46 Beobachtungspatienten mit Medulloblastom im Alter von 16 bis 51 Jahren bei einem Median von 20,5 Jahren die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie, bestehend aus Procarbacin, Ifosfamid, Etoposid, Methotrexat, Cisplatin und Cytarabin mit einer Erhaltungstherapie mit Vincristin, CCNU und Cisplatin verglichen.

Die progressionsfreie 4-Jahresüberlebensrate war bei der Erhaltungstherapie mit 86 % tendenziell, jedoch nicht signifikant höher als bei der Sandwichtherapie mit 61 %.

Die 4-Jahres-Gesamtüberlebensrate aller 46 Patienten lag bei 85 % und das 4-Jahres-PFS aller Patienten bei 72 %.

Unter Erhaltungstherapie kam es häufiger zu relevanten Nebenwirkungen, so dass die Zytostatikadosis verringert oder die Chemotherapie abgebrochen werden musste. Bei der Erhaltungstherapie war dies bei 10 von 19 Patienten der Fall, bei neoadjuvanter Therapie bei 5 von 24 Patienten.

Der Allgemeinzustand beurteilt mittels Karnofsky-Index mindestens ein Jahr nach Ende der Therapie war im Erhaltungstherapiearm signifikant schlechter als im Sandwichtherapiearm ($p=0,001$). Im Vergleich zum Sandwichtherapiearm waren deutlich mehr Patienten, die eine Erhaltungstherapie erhalten hatten (5 von 15 vs. 0 von 14), nach über einem Jahr nach Ende der Therapie immer noch arbeitsunfähig.

Bei der histologischen Untersuchung trat die desmoplastische Variante gegenüber der klassischen häufiger auf und war häufiger lateral im Kleinhirn lokalisiert als in vergleichbaren Studien bei Kindern.

Folgende Faktoren wurden untersucht: Alter, Geschlecht, histologischer Typ, mediale oder laterale Tumorlokalisation, Resektionsgrad, Metastasierungsstadium, Vorhandensein eines Liquorshunts, geringere Bestrahlungsdosis sowie adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie. Abhängig vom Metastasierungsstadium zeigte sich ein starker Trend zu einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit (M2/3 Stadium 45 % 4-J-PFS vs. 78 % bei M0/1). Aufgrund der niedrigen Fallzahlen konnte aber in den Analysen kein Signifikanzniveau erreicht werden.

7. Schlussfolgerung

In dieser Untersuchung konnte für die Erhaltungstherapie sowie für die Sandwichchemotherapie bei Erwachsenen eine hohe Wirksamkeit nachgewiesen werden. Beide Chemotherapien wären somit für die Evaluation in einer prospektiven Studie prinzipiell geeignet.

Die Sandwichtherapie zeigte - bei allerdings kleinen Fallzahlen - Überlegenheit in Bezug auf das spätere Allgemeinbefinden und wies deutlich weniger Toxizität auf.

Das häufigere Auftreten der desmoplastischen Variante und der lateralen Lokalisation bei Erwachsenen könnte ein Hinweis auf ein unterschiedliches biologisches Verhalten des Medulloblastoms im Erwachsenenalter sein.

Dass bereits publizierte prognostische Faktoren wie Metastasierungsgrad und Resektionsgrad in der vorgelegten Arbeit kein Signifikanzniveau erreicht haben, ist wesentlich mit bedingt durch niedrige Fallzahlen im Erwachsenenalter. Um auch bei erwachsenen Patienten bei einer seltenen Tumorentität ausreichende Fallzahlen zu erzielen, wird es notwendig sein, eine prospektive Studie auf europäischer Ebene zu entwickeln.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Bailey, C. C. et al.: Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II; med. And Pediat. Oncol. 25: 166 – 178, 1995
- 2 Bleyer, W. A.: Neurologic sequelae of methotrexate and ionizing radiation: A new classification. Cancer Treat. Rep. 65 1981. Suppl. 1:89-98
- 3 Bloom, H. J. G. and Bessell, E. M.: Medulloblastoma in adults: A review of 47 patients treated between 1952 and 1981. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990. Vol. 18: 763-772
- 4 Bloom H.J.G.: Medulloblastoma: prognosis and prospects. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1977;2:1031-1033
- 5 Brandes, A. A. et al.: Medulloblastoma in adults: clinical characteristics and treatment. Cancer Treatment Reviews 1999; 25: 3 – 12
- 6 Carrie, C. et al.: Multivariate Analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma. Cancer. 1994. Volume 74, No. 8: 2352-2360
- 7 Carrie, C. et al.: Medulloblastoma in adults: Survival and prognostic factors. Radiotherapy and Oncology 1993;29:301-307
- 8 Cohen, B.H., et Packer, R.J.: Chemotherapy for medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors. J. Neurooncol. 29: 55-68, 1996
- 9 Cohen, M. E. et Duffner, P. K.: Brain tumors in children. Raven press, New York 1994
- 10 Deinlein, F.: Prognostische Faktoren bei Kindern mit Medulloblastomen. Durchführung, Einfluß und Bedeutung der zytostatischen Chemotherapie vor der Radiatio. Dissertation an der Universität Würzburg, Würzburg 2000
- 11 Evans, A. E. et al.: The treatment of medulloblastoma : Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone; J. Neurosurg. 72: 572 – 582, 1990
- 12 Farwell, J.R. and Flannery, J.T.: Adult Occurrence of Medulloblastoma. Acta Neurochirurgica 1987; 86(1-2):1-5

- 13 Frost, P. J. et al.: Medulloblastoma in adults. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995, Vol. 32, No. 4: 951-957
- 14 Gutjahr, P.: *Krebs bei Kindern und Jugendlichen*, Deutscher Ärzteverlag, Köln 1992
- 15 Haie-Meder, C. and Song, P. Y.: Differences in Adults and Children - Regarding Frost et al., *IJOBP* 32:951-957; 1995 and Prados et al., *IJROBP* 32 1145-1152; 1995
- 16 Haie, C. et al.: Results of radiation treatment of medulloblastoma in adults. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1985. Vol. 11: 2051-2056
- 17 Harisiadis, L., et C.H. Chang: Medulloblastoma in children. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 833-842, 1977
- 18 Harms, V.: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*; Harms Verlag, 6. Auflage, Hiel 1992
- 19 Hazuka, M. B. et al.: Survival Results in Adult Patients Treated for medulloblastoma. *Cancer* 1992. Vol. 69; No. 8: 2143-2148
- 20 Hirntumorprotokoll der Arbeitsgruppe für Hirntumoren HIT 2000, Version vom 01. November 2000
- 21 Kaplan, E. L., Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations; *J. Am. Stat. Assoc.* 53: 457 – 481, 1958
- 22 Kopelson, G. et al.: Medulloblastoma in adults: improved survival with supervoltage radiation therapy. *Cancer* 1982;49:1334-1337
- 23 Kortmann R.D. et. al.: Medulloblastome im Erwachsenenalter. *Der Onkologe*. Volume 9, Number 7: 710-720, July 2003
- 24 Kortmann R.D. et al.: Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46(2): 269-279, 2000
- 25 Kortmann, R.D. et Brandes, A.A.: Current and future strategies in the management of medulloblastomas in adults. *Forum (Genova)* 13: 99-110, 2003
- 26 Kühl, J.: Chemotherapie bei Hirntumoren im Kindesalter: Literaturübersicht und Pilotprotokoll, *Klin. Pädiatr.* 200: 214-220, 1988

- 27 Le, Q. et al.: Adult medulloblastoma: An analysis of survival and prognostic factors. *The Cancer Journal from Scientific American* 1997. Vol. 3; No. 4: 238-245.
- 28 Packer, R.J. et al.: Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J. Neurosurg.* 81: 690-698, 1994
- 29 Packer, R.J. et al.: Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J. Neurosurg.* 74: 433-440, 1991
- 30 Peterson, K. and Walker, R. W.: Medulloblastoma / primitive neuroectodermal tumor in 45 adults. *Neurology* 1995; 45: 440-442
- 31 Prados, M.: et al. Medulloblastoma in adults. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 1995, Vol 32:1145-1152
- 32 Sheikh, B. Y. et Kanaan, I. N.: Medulloblastoma in adults. *Journal of Neurosurgical Sciences* 1994; Vol. 38, No. 4: 229-234
- 33 Tait, D. M. et al.: Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: The first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur. J. Cancer* 26 (1990) 464 – 469
- 34 Zeltzer, P.M. et al.: Metastasis stage. Adjuvant treatment and residual treatment are prognostic factors für medulloblastomas in children: conclusions from the children´s cancer group 921 randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 17: 832-845, 1999

9. Anhang

	Seiten
9.1. Einverständniserklärung	44
9.2. Ersterhebungsbogen	45
9.3. Stuserhebungsbogen	49
9.4. Tabelle 1: Modifizierte Klassifikation des Medulloblastoms	51
9.5. Glossar der Abkürzungen	52

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG
zur maschinellen Verarbeitung der Patientendaten
im Rahmen der Hirntumorstudie HIT-ADULT

Ich erkläre mich damit einverstanden, daß von mir

_____ geboren _____

personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Wohnort, Diagnose mit Befunderhebung und andere medizinischen Daten) verarbeitet werden (Speicherung und Übermittlung). Das Verarbeiten der Daten dient der medizinischen Dokumentation im Rahmen der Zusammenarbeit mehrerer Kliniken. Eine rasche Zusammenarbeit der Kliniken untereinander soll dadurch gewährleistet werden (z.B. Erarbeitung der Diagnose, Überwachung der Therapie). Eine solche Dokumentation ist daher als ein wichtiges Hilfsmittel einer zeitgemäßen Behandlung anzusehen. Die Daten werden hierzu an folgende Zentren übermittelt:

1) Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. J. Michaelis), Projektgruppe Pädiatrische Onkologie, Dipl.Inform. Med. Kaatsch, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz (=zentrales Kinderkrebsregister für die Bundesrepublik).

2) Kinder- und Poliklinik der Universität Würzburg (PD Dr. med. J. Kühl), Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg (Studienleitung der Hirntumorthapiestudie HIT-Adult).

3) Hirntumorreferenzzentrum, Institut für Pathologie, Abteilung Neuropathologie (Prof. Dr. med. O.D. Wiestler), Hirntumor-Referenzzentrum, Institut für Neuropathologie, Univ.-Kliniken Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, CH-8091 Zürich.

4) Abteilung für Strahlentherapie der Universität Tübingen (Leiter: Prof. Dr. M. Bamberg), Klinik für Strahlentherapie der Universität, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72070 Tübingen.

5) Die für die spezifische Auswertung notwendigen Daten werden von der Studienleitung auch an das neuroradiologische Review-Komitee weitergegeben.

Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Ihr Einverständnis zu der Datenverarbeitung ist freiwillig. Für den Fall, daß Sie Ihre Mitwirkung versagen, entsteht Ihnen daraus kein Nachteil. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit widerrufen.

_____, den _____

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des gesprächsführenden Arztes

Therapiestudie HIT-ADULT

Ersterhebung 1/4

PD Dr. med. J. Kühl, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-5839 oder 201-3796, Fax: 0931/201-2242

Name
Vorname

Pat.-Nr.

Geschlecht

Geburtsdatum

____|____|____|____|

____|

____|____|____|____|____|____|____|____|

M / W

T T M M J J J J

Das schriftliche Einverständnis
zur maschinellen Verarbeitung
der Patienten-Daten

- Liegt vom Patienten vor
 Wurde verweigert
 Konnte noch nicht eingeholt werden

Anamnese

Frühestes Auftreten des eindeutig auf den
Tumor zu beziehendes Symptoms

____|____|____|____|____|____|____|____|

T T M M J J J J

Welches _____

Histologische Diagnose des Medulloblastoms

Datum der Untersuchung

____|____|____|____|____|____|____|____|

Histologischer Typ

Desmoplastischer Typ

Klassischer Typ

Bildgebende Primärdiagnostik

Datum der Bildgebung

kraniell

____|____|____|____|____|____|____|____|

spinal

____|____|____|____|____|____|____|____|

Mit welchem bildgebenden Verfahren wurde der Primärtumor diagnostiziert?

Primärtumor CT nativ CT mit KM MRT nativ MRT mit KM

Tumorgröße _____, _____ cm senkrecht dazu _____, _____ cm
(Schicht mit größter Tumorausdehnung)

Mit welchem bildgebenden Verfahren wurde(n) die solide(n) Metastas(n)/Meningeose diagnostiziert?

Metastase CT nativ CT mit KM MRT nativ MRT mit KM

Meningeose CT nativ CT mit KM MRT nativ MRT mit KM

Größe der größten soliden Metastase _____, _____ cm senkrecht dazu _____, _____ cm

Therapiestudie HIT-ADULT

Ersterhebung 2/4

Tumorlokalisation

Hauptlokalisation

Nur 1 Nennung möglich

Kleinhirn-Hemisphäre (lateralisiert) Kleinhirn-Wurm (Mittellinie)

Sonstige _____

Lokale Ausdehnung

Mehrfachnennung möglich

Mittelhirn Pons Medulla oblongata

Kleinhirn-Hemisphäre Kleinhirn-Wurm

Sonstige _____

Solide ZNS-Metastasen

Mehrfachnennung möglich

Nicht untersucht

Nein

Ja, supratentoriell

Ja, Medulla oblongata

Ja, infratentoriell (Ø Hirnstamm)

Ja, spinal extramedullär

Ja, Pons

Ja, spinal intramedullär

wenn ja,
Anzahl der Metastasen

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Sonstige _____

Meningeose

Mehrfachnennung möglich

Nicht untersucht

Nein

Ja, supratentoriell

Ja, spinal

Ja, infratentoriell (Ø Hirnstamm)

Sonstige _____

Metastasen außerhalb des ZNS

Mehrfachnennung möglich

Nicht untersucht

Nein

Ja, Knochen o. n. A.

Ja, Lymphknoten o. n. A.

Ja, Knochenmark o. n. A.

Sonstige _____

Tumorzellen im Liquor

Datum der Liquorentnahme

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tumorzellen im Liquor

Lumbal

Nein Ja Nicht untersucht

Unmittelbar vor Beginn der postoperativen Therapie

Ventrikulär

Nein Ja Nicht untersucht

Therapiestudie HIT-ADULT

Statuserhebung 1/2

PD Dr. med. J. Kühl, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-3796 oder 201-5839, Fax: 0931/2012242

Name	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsdatum
Vorname			
_____	_____	_____	_____
_____		M / W	T T M M J J J J

Remissionsstatus

Datum der letzten Vorstellung	_____	<input type="checkbox"/> Klinisch kein Anhalt für ein Rezidiv bzw. Progression !
Datum der bildgebenden Untersuchung	_____	

Remissionsstatus	<input type="checkbox"/> Vollremission /tumorfrei
	<input type="checkbox"/> Resttumormanifestation ohne Progression
	<input type="checkbox"/> Lokal <input type="checkbox"/> Metastase/Meningeose
	<input type="checkbox"/> Resttumormanifest. in Progression, d.h. Größenzunahme über 25%
	<input type="checkbox"/> Lokal <input type="checkbox"/> Metastase/Meningeose

Auftreten von Rezidiv/Metastasen	<input type="checkbox"/> Nein
	<input type="checkbox"/> Lokalrezidiv <input type="checkbox"/> Fernmetastase <input type="checkbox"/> Lokalrezidiv und Fernmetastase

<i>Falls Metastasen:</i>	<input type="checkbox"/> ZNS, solide nodulär <input type="checkbox"/> supratent. <input type="checkbox"/> infratent. <input type="checkbox"/> spinal
	<input type="checkbox"/> ZNS, diffus meningeal <input type="checkbox"/> supratent. <input type="checkbox"/> infratent. <input type="checkbox"/> spinal
	<input type="checkbox"/> ZNS, Liquor
	<input type="checkbox"/> Außerhalb des ZNS wo: _____

Zweitmalignom	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, welches _____
Diagnostiziert am:	_____

Bei Verstorbenen

Sterbedatum	_____
Todesursache	<input type="checkbox"/> Primärtumorerkrankung <input type="checkbox"/> Nicht entscheidbar ob Tumorerkrankung oder Therapie
	<input type="checkbox"/> Lokalrezidiv / Metastase <input type="checkbox"/> Zweitmalignom
	<input type="checkbox"/> Therapiebedingt <input type="checkbox"/> andere Ursache, welche: _____
Autopsie	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja

Tabelle 1: Modifizierte Klassifikation des Medulloblastoms nach Chang (zitiert nach Albright et al. 1989)

	Tumorgröße/ - ausdehnung
T1	Tumor von weniger als 3 cm Größe im Dach des IV. Ventrikels oder in einer zerebellären Hemisphäre
T2	Tumor von mehr als 3 cm Größe mit Infiltration einer benachbarten Struktur oder mit teilweisem Ausfüllen des IV. Ventrikels
T3a	Tumor von mehr als 3 cm Größe mit Infiltration zweier benachbarter Strukturen oder mit vollständigem Ausfüllen des IV. Ventrikels oder mit Ausdehnung in den Aquädukt oder die Foramen
T3b	Infiltration in den Boden des IV. Ventrikels oder Hirnstamm und Ausfüllen des IV. Ventrikels
T4	Ausdehnung durch den Aquädukt in den III. Ventrikel und/oder kaudalwärts in das obere Halsmark
M0	Keine Metastasen
M1	Tumorzellen im Liquor
M2	Metastasen im nur craniellen Bereich
M3	Metastasen zusätzlich oder ausschließlich im Spinalkanal
M4	Metastasen außerhalb des Liquorraumes

Glossar der Abkürzungen

CCG	Childrens Cancer Group
CCSG	Childrens Cancer Study Group
CCNU	Lomustin
CT	Computertomographie
EFS	Event Free Survival (ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit)
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray
HIT	Hirntumor
i.v.	intravenös
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit)
POG	Pediatric Oncology Group
RFÜ	rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit
SIOP	International Society of Pediatric Oncology
VP-16	Etoposid
ZNS	Zentralnervensystem

Ich danke,

meinen Eltern dafür, dass sie mir dieses Studium ermöglicht haben.

Professor Dr. Joachim Kühl für die Betreuung und Anleitung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Professor Dr. Paul-Gerhardt Schlegel für die Betreuung und Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Name: Jochen Kuhn
Geburtsdatum: 11.11.1971
Geburtsort: Ellwangen / Jagst
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: 1978 - 1982 Grundschule, Alemannenschule Hüttlingen
1982 - 1984 Hauptschule, Alemannenschule Hüttlingen
1984 - 1989 Realschule, Karl-Kessler-Realschule Aalen-
Wasseralfingen, Mittlere Reife
1992 - 1995 Ernährungswissenschaftliches Gymnasium,
Justus-von-Liebig-Schule Aalen, Abitur
6/1995

Berufsausbildung: 8/1989 - 1/1992 Industriekaufmann, Firma Carl Zeiss,
Oberkochen

Berufstätigkeit: 2/1992 - 6/1992 Auftragssachbearbeiter Bereich Ausland,
Firma Carl Zeiss, Oberkochen
1/2003 - 6/2004 Arzt im Praktikum, Medizinische Poliklinik
der Universität Würzburg, Innere Medizin
8/2004 - 2/2006 Assistenzarzt, Leopoldina Krankenhaus
Schweinfurt, Innere Medizin
seit 3/2006 Assistenzarzt, Krankenhaus Karlstadt,
Chirurgie

Zivildienst: 8/1995 - 8/1996 Fahrdienst und Ambulante Pflege,
Johanniter Unfallhilfe, Aalen

Hochschulausbildung: 11/1996 - 11/2002 Medizin an der Universität Würzburg
11/2002 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Würzburg, 14. Juni 2006