

Aus der Abteilung für Neuroradiologie
des Instituts für Röntgendiagnostik
der Universität Würzburg
Leiter: Professor Dr. med. L. Solymosi

Rezidivmuster bei Kindern mit Medulloblastom

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sophia Blaßhofer

aus Füssen

Würzburg, März 2009

Referent: Prof. Dr. med. L. Solymosi

Koreferent: Prof. Dr. med. M. Warmuth- Metz

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.09.2009

Die Promovendin ist Ärztin

Für S. und H.-J. Bläßhofer

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
CCNU	Lomustin
CSA	Craniospinale Achse
CT	Computer-Tomographie (-Tomogramm)
EFS	Event free Survival (ereignisfreie Überlebenschance)
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray
HIT	Hirntumor
HSG	hintere Schädelgrube
i.v.	intravenös
k.A.	keine Angabe
KM	Kontrastmittel
M0-4	Metastasierungsstatus
MB	Medulloblastom
MRT	Magnetresonanz-Tomographie (-Tomogramm)
MTX	Methotrexat
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PNET	Primitiv Neuroektodermaler Tumor
SKK	Säuglinge und Kleinkinder
st	supratentoriell
S-Staging	Resttumorstaging
T-Staging	Tumorstaging
VCR	Vincristin
VP-16	Etoposid
WHO°	Malignitätsgrad gemäss WHO

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	PATIENTEN UND METHODEN	4
2.1	PATIENTEN.....	4
2.2	METHODEN	4
3	ERGEBNISSE	11
3.1	ALLGEMEINE ANGABEN	11
3.2	LOKALREZIDIVE	12
3.3	REZIDIVE IN FORM EINER MENINGEOSE	15
3.4	VERGLEICH ZWISCHEN LOKALREZIDIVEN UND REZIDIVEN IN FORM EINER MENINGEOSE	23
3.5	LOKALISATION DER MENINGEOSE IM REZIDIV	26
3.5.1	<i>Frontale Lokalisation</i>	27
3.5.2	<i>Meningeose außerhalb der frontalen Region</i>	32
3.6	VERGLEICH ZWISCHEN FRONTALER MENINGEOSE UND MENINGEOSE AUßERHALB DER FRONTALEN REGION.....	36
4	DISKUSSION	42
4.1	LOKALREZIDIVE	43
4.2	PATIENTEN MIT REZIDIV IN FORM EINER MENINGEOSE	46
4.3	LOKALISATION DER MENINGEOSE IM REZIDIV	47
5	ZUSAMMENFASSUNG	50
6	LITERATURVERZEICHNIS	52

1 Einleitung

Embryonale Tumoren sind bei Kindern mit 25% die häufigsten hoch malignen Hirntumoren, hiervon sind die primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) der größte Anteil. Zu 85% gehen sie vom Kleinhirn aus und werden dann Medulloblastom genannt (12). Das Medulloblastom ist damit ein infratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET) (41). Nach der WHO-Klassifikation hat es den Malignitätsgrad 4 (35).

Das Medulloblastom ist der häufigste bösartige Hirntumor bei Kindern und Jugendlichen. 25% der neu diagnostizierten Hirntumoren sind Medulloblastome, bei Erwachsenen sind sie mit ca. 1% wesentlich seltener (5).

Medulloblastome sollen aus einer nicht ausgereiften, primitiven Vorläuferzelle am Dach des 4. Ventrikels entstehen. Dadurch erklären sich die Lage des häufig runden Tumors im typischen Fall im Kleinhirnwurm und seine Ausbreitung von dort in den 4. Ventrikel. Seltener findet sich der Tumor in den Hemisphären, dann handelt es sich meist um die desmoplastische Variante. Diese tritt häufiger bei Erwachsenen auf. Bei Kindern handelt es sich in 90% der Fälle um klassische Medulloblastome. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. Der Altersgipfel liegt bei fünf Jahren (41).

Medulloblastome wachsen lokal infiltrierend in den 4. Ventrikel und den Hirnstamm. Außerdem breiten sie sich kontinuierlich über die Liquorwege aus (12). Bei Diagnosestellung zeigen bereits $\frac{1}{4}$ der Patienten bei der Lumbalpunktion Tumorzellen im Liquor. Im cranialen oder spinalen MRT kann initial in bis zu einem Drittel der Fälle bereits eine sichtbare Meningeose nachgewiesen werden (12).

Für das Medulloblastom werden verschiedene Faktoren diskutiert, die Einfluß auf die Prognose der Patienten haben sollen. Das Vorhandensein einer Meningeose zum Diagnosezeitpunkt wird einheitlich als schlechtere Prognose gewertet (5;29;43). Außerdem wurde das Alter der Kinder als Prognosefaktor beschrieben. Kinder unter drei Jahren zeigen in den Vorgängerstudien für Säuglinge und Kleinkinder (HIT-SKK) im Unterschied zu älteren Betroffenen ein

höheres Tumorstadium, häufiger besteht initial eine Meningeose und es findet sich ein ausgeprägter Hydrozephalus (41). Patienten jünger als drei Jahre zeigen frühere Rückfälle als ältere Kinder, meist innerhalb von sechs Monaten. Dies ist ein weiteres Zeichen für die Aggressivität der Erkrankung in jungem Alter (23). Allerdings werden Kinder unter 3 Jahren im Regelfall auch nicht bestrahlt. Der Einfluss des Alters wird auch von Zeltzer et al. 1999 (43) und von Mazzola und Pollack (25) beschrieben. Diese Faktoren sind prognostisch wichtig für die Risikogruppeneinteilung (Stratifizierung) der Patienten. Die Rolle eines postoperativ verbleibenden Resttumors bleibt umstritten. In der HIT 88/89-Studie konnte eine 5-Jahre-progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) für Kinder ohne Resttumor gezeigt werden, die doppelt so hoch lag wie bei Kindern mit verbliebenem Rest (12). Auch Mazzola und Pollack schreiben dem Resttumor eine Bedeutung zu (25). Andere Autoren stellen keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Operation und der Prognose fest (6;9;11). Die Klassifikation der Tumorgröße soll nach Chang (siehe Methoden) keinen Einfluss haben (29). Dennoch stratifizieren viele Studiengruppen Patienten mit einem Resttumor von mehr als 1,5 cm² als high risk.

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf Patienten der HIT 2000-Studie. In diese Studie werden Patienten bis zum 21. Lebensjahr aufgenommen, die an einem intrakraniell lokalisierten und während der Rekrutierungsphase neu diagnostizierten Tumor erkranken. Folgende Tumoren wurden in diese Studie eingeschlossen: Medulloblastom, supratentorieller PNET, anaplastisches Ependymom WHO° 3 und Ependymom WHO° 2. Ausschlusskriterien sind neben einem Zweitmalignom, eine bestehende Schwangerschaft und eine bereits erhaltene Strahlen- oder Chemotherapie. Außerdem dürfen neben dem Tumor keine weiteren Krankheiten bestehen. Die Einwilligung des Patienten bzw. der Bevollmächtigten muss vorliegen und die im Studienprotokoll festgelegte Diagnostik muss vollständig durchgeführt worden sein. Studienpatienten sind Patienten, die protokollgemäß therapiert wurden. Daneben gibt es Beobachtungspatienten. Dies sind Patienten, die entweder die

protokollgemäÙe Behandlung verweigert haben oder eines der genannten Ausschlusskriterien aufwiesen.

Die HIT 2000-Studie baut auf den Vorgängerstudien HIT`91, HIT SKK`87 und `92 für Kinder unter drei Jahren mit malignen Hirntumoren auf. Die HIT 2000-Studie ist eine Studie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), die von einer Studienzentrale an der Universitäts-Kinderklinik in Würzburg geleitet wird und deren Referenzzentrum für Neuroradiologie sich in der Abteilung für Neuroradiologie der Universität Würzburg befindet. Ziel dieser flächendeckend in Deutschland und Österreich durchgeführten Studie ist eine möglichst individuelle Therapieoptimierung. Diese orientiert sich an dem Rezidiv- und Spätfolgenrisiko der Patienten und wird durch eine Stratifizierung der Gruppen realisiert. Berücksichtigt wird die Histologie (Medulloblastom, stPNET und Ependymom), das Alter bei Erstdiagnose (\leq 4 Jahre) und der Metastasierungsstatus (M0 vs. M1-4).

In der vorliegenden Arbeit werden aus der HIT 2000-Studie ausschließlich Kinder mit Medulloblastom berücksichtigt, die ein Rezidiv oder eine Tumordiversion erlitten haben. Als Rezidiv wurde definiert, dass ein Patient, der tumorfrei war ein Lokalrezidiv, ein Fernrezidiv oder eine Meningeose entwickelte. Als Diversion wurde die Vergrößerung eines bestehenden Tumors oder das Fortschreiten einer Meningeose über mehr als 25% bezeichnet.

Ziel dieser Arbeit ist es, das Rezidivmuster der Medulloblastome aufzuzeigen. Die Bedeutung prognostischer Faktoren, wie Therapie oder initiale Erkrankungsausdehnung soll im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs oder einer Diversion näher untersucht werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Es wurden sowohl die bildgebenden Untersuchungen als auch die Krankenakten von 38 Kindern aus Deutschland retrospektiv ausgewertet. Zwei Kinder wurden dabei je zweimal in Beschreibung und Statistik aufgenommen, da sie ein zweites Rezidiv bekamen. Dies wird im Folgenden als Patientenzahl von 40 bezeichnet. Die Kinder wurden im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 20.01.2005 operiert. Die Altersverteilung im Patientenkollektiv wurde mit der gesamten HIT 2000-Studie verglichen.

2.2 Methoden

Es wurden nur die Patienten berücksichtigt, deren CT/ MRT- Bildgebung dem Referenzzentrum für Neuroradiologie vorlag und gesichtet werden konnte. Die Bilder wurden nach den folgenden Kriterien untersucht und die Ergebnisse in einer Datenbank gespeichert und ausgewertet.

Allgemeine Angaben:

Neben dem Namen des Patienten und dem Geburtsdatum, wurde das Alter bei Diagnosestellung und das Geschlecht erfasst.

Erfasste Parameter der Erstuntersuchung:

Hier wurde die Art der Bildgebung berücksichtigt, d.h. ob MRT oder CT Bilder, angefertigt wurden und ob native und/ oder KM-Bilder vorlagen. Vermerkt wurde auch, wenn die Bild- oder Untersuchungsqualität eine korrekte Beurteilung unmöglich machte. Außerdem war das Vorhandensein einer spinalen Untersuchung im Hinblick auf eine spinale Metastasierung wichtig. Vom Medulloblastom selbst wurde Lokalisation, Ausdehnung, Größe und Staging erfasst, da diese Parameter, genauso wie eine mögliche

Metastasierung oder Meningeose Einfluss auf Therapie haben und der prognostische Einfluss überprüft werden soll. Die Klassifikation der Tumorgöße bzw. die Ausdehnung, ebenso wie die Metastasierung und das Stadium eines verbliebenen Resttumors erfolgte nach Chang (12;24) (siehe Tab.1-3).

Tabelle 1: Modifizierte Klassifikation des Medulloblastoms nach Chang

	Tumorgöße/ -ausdehnung
T1	Tumordurchmesser < 3cm; begrenzt auf den Kleinhirnwurm, das Dach des 4. Ventrikels oder eine Kleinhirnhemisphäre
T2	Tumordurchmesser = 3cm; dringt in eine Nachbarstruktur (z.B. Kleinhirnschenkel) ein oder füllt den 4. Ventrikel teilweise aus
T3a	Der Tumor dringt in 2 Nachbarstrukturen ein oder füllt den 4. Ventrikel vollständig aus mit Ausdehnung zum Aquädukt, Foramen Magendi oder Foramen Luschkae und Hydrozephalus internus
T3b	Der Tumor füllt den 4. Ventrikel vollständig aus und infiltriert den Hirnstamm/ Boden des 4. Ventrikels
T4	Ausdehnung jenseits des Aquäduktes bis ins Mittelhirn oder in den 3. Ventrikel oder Ausdehnung bis zum oberen Halsmark

Tabelle 2: Klassifizierung der Metastasierung nach Chang

M0	Kein Anhalt für Metastasen
M1	Mikroskopischer Tumorzellnachweis im Liquor
M2	Makroskopische Metastasen im cerebellaren und/ oder cerebralen Subarachnoidalraum und/ oder in den supratentoriellen Ventrikeln
M3	Makroskopische Metastasen im spinalen Subarachnoidalraum
M4	Metastasen außerhalb des Zentralnervensystems

Anhand der innerhalb von maximal 72 Stunden angefertigten früh postoperativen Bildgebung wurde gemäß der Chang-Klassifikation (24) ein verbliebener Resttumor beurteilt.

Tabelle 3: Klassifizierung des Resttumors nach Chang

S0	Kein Tumor
S1	Verbleibender Tumor < 1,5cm ² (im größten Durchmesser)
S2	Verbleibender Tumor > 1,5cm ² (im größten Durchmesser)
S3	Verbleibender Tumor jeder Größe mit Infiltration von Hirnstammstrukturen (Medulla oblongata, Pons, Mittelhirn, Diencephalon)
S4	Verbleibender Tumor jeder Größe mit Ausdehnung in mehr als einen Bereich des Zentralnervensystems (supratentoriell, infratentoriell, spinal)

Es wurde darüber hinaus protokolliert, ob, wann und wie lange ein Patient je tumorfrei war.

Erfasste Parameter der Untersuchung zum Zeitpunkt des Rezidivs:

Auch hier wurde neben der Art der Bildgebung die Lokalisation des Rezidivs, dessen Ausdehnung und Größe registriert. Unterschieden wurde zwischen einem Lokalrezidiv, d.h. der Tumor rezidierte im ehemaligen Tumorbett und einem Rezidiv in Form einer Meningeose. Das Meningeosestaging wurde nach Lage (kraniell und/ oder spinal) aufgeschlüsselt und das Ausmaß mit einer unter Umständen schon bestandenen Meningeose bei der Erstuntersuchung verglichen. Unterschieden wurde zwischen einem Rezidiv an gleicher und/ oder anderer Stelle. Außerdem wurde die Meningeose nach dem Wachstumsmuster, ob lokal begrenzt oder diffus verteilt, beschrieben. Festgehalten wurde die Zeit, die zwischen Diagnosestellung und Rezidivzeitpunkt verging.

Therapie:

Als erste Intervention erfolgt bei Patienten ohne Metastasen eine möglichst vollständige Resektion, d.h., dass kein Resttumor im Operationsmikroskop mehr sichtbar ist (12). Aus Vorgängerstudien ist bekannt, dass es Subgruppen unter den Medulloblastompatienten gibt, die ein höheres oder weniger hohes Risiko tragen, einen Rückfall ihrer Erkrankung zu erleiden. Ein hohes Risiko

liegt für sehr junge Kinder vor, da sich bei ihnen das MB wohl durch molekularbiologische Faktoren aggressiver verhält (34).

Ein weiterer Prognosefaktor ist die initiale Metastasierung und hier besonders die M2 und M3-Stadien (9;12). Dies bildet die Grundlage, Risikogruppen zu definieren und eine risikoadaptierte Chemo- und/oder Strahlentherapie durchzuführen (Tab. 4).

Tabelle 4: Risikogruppen

Kinder von 4-21 Jahren ohne Metastasen (HIT 2000-AB4)	Kinder von 4-21 Jahren mit Metastasen (MET-HIT 2000-AB4)
Kinder bis 4 Jahre ohne Metastasen (HIT 2000-BIS4)	Kinder bis 4 Jahre mit Metastasen (MET-HIT 2000-BIS4)

Kinder älter als vier Jahre ohne Metastasen (HIT 2000-AB4):

Nach der Operation erfolgt die Strahlentherapie der kraniospinalen Achse. Dieses geschieht vor dem Hintergrund, dass selbst bei einem M0-Stadium immer mit einer okkulten Mikrometastasierung über den Liquor gerechnet werden muss. Die Bestrahlung beginnt zwei Wochen, spätestens vier Wochen nach der Operation. In der HIT 2000-Studie werden die Kinder randomisiert in zwei Gruppen. Die Gruppe des Standardarms erhält eine konventionelle Strahlentherapie. Das bedeutet, dass 30 Sitzungen über einen Zeitraum von sechs Wochen durchgeführt werden. Die Sitzungen erfolgen einmal pro Tag, fünf mal die Woche. Die hintere Schädelgrube wird mit 54Gy mit einzelnen Dosen von 5 mal 1,8Gy bestrahlt. Die kraniospinale Achse erhält 23,4Gy in Fraktionen von 5 mal 1,8Gy. Im experimentellen Strahlentherapiearm wird hyperfraktioniert bestrahlt. Das bedeutet, es wird zweimal täglich die hintere Schädelgrube mit 1Gy (maximal 60Gy) und einer Aufsättigung des Tumorbetts auf 68Gy und eines eventuellen Resttumors auf 72Gy bestrahlt. Die kraniospinale Achse erhält maximal 36Gy, ebenfalls in Fraktionen von 2x1Gy pro Tag. Zwischen den einzelnen Bestrahlungen müssen mindestens sechs und maximal acht Stunden liegen. Die Gesamtdauer beträgt sechs Wochen und vier Tage. Während der Bestrahlung erhalten beide Patientengruppen

wöchentlich 1,5 mg/m² Vincristin i.v. Die hyperfraktionierte Bestrahlung soll den Vorteil bringen, die biologische Wirksamkeit gegenüber dem Tumor zu erhöhen und dabei aber das umliegende Gewebe besser zu schonen. Dies soll zu einer Reduktion der Spätfolgen in Form von hormonellendokrinen und neurokognitiven Schäden führen (2;30). Sechs Wochen nach Abschluß der Radiatio beginnt die Erhaltungskemotherapie mit acht Blöcken Cisplatin, CCNU (Lomustin) und Vincristin. Voraussetzung dafür ist die vollständige Regeneration des Blutbildes (Granulozyten > 500/µl, Thrombozyten > 100000/µl). Entsprechen die Blutwerte nicht dem oben genannten oder treten andere schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Einschränkung der Nierenfunktion, Hörverlust oder Neurotoxizität auf, werden Abweichungen vom Protokoll vorgenommen (Genaueres hierzu siehe Protokoll HIT 2000 (12)).

Kinder bis vier Jahre ohne Metastasen (HIT 2000-BIS4):

Im Anschluss an die Operation werden diese Kinder nicht bestrahlt. Der Grund hierfür liegt im jungen Patientenalter, da ein erhöhtes Risiko für Langzeitschäden des noch reifenden Gehirns durch die Bestrahlung besteht. Die Ergebnisse von Rutkowski et al. zeigten, dass Kinder unter vier Jahren ohne Metastasen von einer alleinigen postoperativen Chemotherapie profitieren (32). Sie erhalten zunächst drei Zyklen HIT-Chemotherapie für Säuglinge und Kleinkinder (HIT-SKK). Diese besteht aus Cyclophosphamid/ Vincristin(VCR), Methotrexat/ Vincristin, Carboplatin/ VP16 i.v. und Methotrexat (MTX) intraventrikulär. Zeigt die anschließend angefertigte MRT-Aufnahme oder Second-look-Operation eine komplette Remission, so schließen sich weitere zwei Zyklen HIT-SKK 2000 mit Cyclophosphamid/ VCR und Carboplatin/ VP16 i.v. an. Die Gabe von MTX/ VCR unterbleibt. Findet sich noch immer ein Rest, so ist die weitere Behandlung nach Rücksprache mit der Studienleitung altersabhängig. Kinder älter als 18 Monate werden mit 24,0 Gy kraniospinal und einer Aufsättigung auf 54,6Gy in der hinteren Schädelgrube bestrahlt. Die Radiatio erfolgt konventionell. Anschließend erfolgen vier Blöcke Chemotherapie mit Cisplatin, CCNU (Lomustin) und VCR. Sind die Patienten jünger als 18 Monate wird Cisplatin, CCNU und VCR verabreicht. Kommt es

unter der Therapie zu einer Tumorprogression oder einer Metastasierung, so werden die Protokolle abgeändert (12).

Kinder ab vier Jahre mit Metastasen (MET-HIT 2000-AB4):

Bei dieser Patientengruppe erfolgt eine Operation nur bei vitaler Indikation, wie z.B. einer Liquorzirkulationsstörung mit der Folge einer Einklemmung oder bei Druck auf den Hirnstamm. Die Kinder erhalten zwei Zyklen HIT-SKK 2000, d.h. Cyclophosphamid/ VCR, MTX/ VCR, Carboplatin/ VP16 i.v. und MTX intraventrikulär. Daran schließt sich eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit einer Dosis von 40Gy kraniospinal und einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube auf 60Gy und des Tumorbetts auf 68Gy an. Handelt es sich um Kinder, die jünger als sechs Jahre sind oder ist die hyperfraktionierte Strahlentherapie nicht durchführbar, wird konventionell bestrahlt (CSA: 35,2Gy, HSG: 55Gy, solide Metastasen: 49,6Gy). Nach Abschluß der Radiatio erhalten die Patienten vier Blöcke Erhaltungstherapie mit Cisplatin, CCNU und VCR i.v.. Kliniken, die Erfahrung in der Knochenmarkstransplantation haben, können eine Hochdosis- Chemotherapie mit Carboplatin, VP16 und Thiotepa nach einem Zyklus SKK durchführen.

Kinder bis vier Jahre mit Metastasen (MET-HIT 2000-BIS4):

Auch hier erfolgt die Operation nur bei vitaler Indikation. Es folgen zwei Blöcke Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid. Diese Substanzen werden über eine 96-Stunden-Infusion verabreicht. Sprechen die Patienten auf diese Therapie so gut an, dass sich eine Metastase oder ein Resttumor um mehr als die Hälfte zurückgebildet hat, folgt eine weitere Infusion mit Carboplatin und Etoposid. Danach erhalten die Patienten eine zweifache Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation. Eine konventionelle Strahlentherapie erfolgt nur bei den Patienten, die kein gutes Ansprechen auf die Infusion mit Carboplatin und Etoposid zeigen oder nach der Hochdosischemotherapie weiterhin einen Rest aufweisen. Die Bestrahlung wird mit einer Dosis von 24Gy auf die kraniospinale Achse und einer Aufsättigung auf 54,6Gy in der hinteren Schädelgrube durchgeführt. Eine höhere Dosis soll

aufgrund der möglichen Schäden bei so jungen Patienten nicht appliziert werden. Nach Abschluss der Radiatio folgen sechs Blöcke Erhaltungskemotherapie mit Cisplatin, CCNU und VCR.

Mit Ausnahme eines Patienten aus der HIT`91-Studie wurden alle Patienten nach der HIT 2000-Studie behandelt. Erfasst wurde, ob es zu einem Therapieabbruch kam, wie viele Zyklen verabreicht wurden, ob die Methotrexat-Gabe protokollgemäß intraventrikulär erfolgt war oder ob es zu Unterdosierungen gekommen war. Bei der Strahlentherapie richtete sich das Augenmerk auf die verabreichte Intensität und den Bestahlungsmodus (konventionell oder hyperfraktioniert). Außerdem wurde auf einen möglichen Abbruch oder eine Dosisreduktion als Ursache für ein Rezidiv geachtet. Ein weiterer Aspekt war das simultan verabreichte Vincristin. Hier wurde ebenfalls eine mögliche Unterdosierung beurteilt.

Alle Daten wurden in einer „Microsoft Access“- Datenbank gespeichert und mittels des Tabellenkalkulationsprogramms „Microsoft Excel“ ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm „Sigma-Stat“. Aufgrund von Auf- oder Abrunden der Prozentzahlen kam es zu Werten, die gering von 100% abweichen.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Angaben

In der vorliegenden Studie wurden sowohl die bildgebenden Untersuchungen als auch die Krankenakten von 38 Kindern, die in der Zeit vom 01.01.2001 bis 20.01.2005 operiert wurden, retrospektiv ausgewertet. Zwei Kinder wurden dabei je zweimal in Beschreibung und Statistik aufgenommen, da sie ein zweites Rezidiv bekamen. Daher ergab sich eine Patientenzahl von insgesamt 40 Kindern. Überwiegend sind diese Kinder Studienpatienten der HIT 2000-Studie, ein Patient stammt aus deren Vorgängerstudie HIT`91. Sieben Patienten wurden als Beobachtungspatienten geführt.

Es handelte sich dabei um 30 Jungen (75%) und zehn Mädchen (25%). Die Altersverteilung zeigte bei einem Durchschnittsalter von 6,45 Jahren (Median 5 Jahre, Minimum 1,5 Jahre, Maximum 18 Jahre) 14 Patienten jünger als vier Jahre (35%) (Mittelwert 2,8 Jahre, Median 2,8 Jahre, Minimum 1,5 Jahre, Maximum 3,6 Jahre) und 26 Patienten älter oder gleich vier Jahren (65%) (Mittelwert 8,4 Jahre, Median 7,5 Jahre, Minimum 4 Jahre, Maximum 18 Jahre). Die Altersverteilung unterschied sich von der Altersverteilung aller Patienten mit Medulloblastom der HIT 2000-Studie. Hier waren von 490 gemeldeten Patienten mit Medulloblastom 100 Kinder jünger als vier Jahre (20%) (Median 2,0) und 390 Kinder (79,6%) älter oder gleich vier Jahre (Median 9 Jahre). Die Patienten in der Gruppe unter vier Jahre mit einem Rezidiv waren signifikant jünger als die des gesamten Kollektivs unter vier Jahren ($p=0,005$). Bei den älteren Kindern fand sich kein signifikanter Unterschied im Alter ($p=0,104$).

3.2 Lokalrezidive

Bei zehn Patienten (27,5%) trat ein Lokalrezidiv auf, d.h. der Tumor wuchs wieder an der gleichen Stelle. Da zwei Kinder zusätzlich eine Meningeose aufwiesen, wurden diese zwei Patienten zu den Patienten mit Meningeose im Rezidiv unter 3.3. gezählt. Damit handelte es sich um acht Kinder mit einem ausschließlichen Lokalrezidiv (20%).



Abb. 1: Unauffällige Mittellinien nahe der sagittalen Schicht (T1 nach Kontrastmittel) zum Zeitpunkt der Tumorfreiheit



Abb. 2: Bei zu Abb. 1 vergleichbarer Schichtebene (T1 nach Kontrastmittel) zeigt sich ein Rezidivtumor in Form einer umschriebenen Kontrastmittelaufnahme im Kleinhirnwurm, entsprechend dem ehemaligen Tumorbett

Allgemeine Angaben:

Das Alter der Kinder betrug im Mittelwert 4,9 Jahre (Median 3,8 Jahre, Minimum 2,7 Jahre, Maximum 12 Jahre). Vier der acht Patienten (50%) waren jünger als vier Jahre. Vier Kinder waren männlich (50%) und vier weiblich (50%).

Tabelle 5: Allgemeine Angaben Lokalrezidive

Kriterien	Lokalrezidive
Alter (in Jahren)	Mittelwert 4,9 Median 3,8 Minimum 2,7 Maximum 12 n=4<4 (50%)
Geschlecht	männlich: n=4 (50%) weiblich: n=4 (50%)

Status zum Rezidivzeitpunkt:

Zum Zeitpunkt des Rezidivs konnte bei einem Patienten keine Angabe zu einer zusätzlich bestehenden Meningeose gemacht werden. Die anderen sieben Kinder waren frei von einer Dissemination (100%). Wie oben erwähnt, hatten zwei Patienten ein Rezidiv in Form eines Lokalrezidivs einschließlich einer Meningeose. Diese werden unter 3.3. beschrieben.

Status bei Erstdiagnose:

Bei der Erstuntersuchung war bei fünf Patienten (62,5%) das Medulloblastom im Kleinhirnwurm und 4. Ventrikel lokalisiert, bei zwei (25%) in der Hemisphäre links und in einem Fall (12,5%) befand sich der Tumor ausschließlich im Kleinhirnwurm. Ein Tumor konnte nicht weiter klassifiziert werden (n=1, 12,5%), da keine Unterlagen zur Erstuntersuchung vorlagen und lediglich der Verlauf protokolliert wurde. Drei Medulloblastome (42,9%) wurden als T2-Tumoren klassifiziert und weitere vier (57,1%) als T3/T3a. Der Tumor hatte im Mittel ein Volumen von 29,5cm³ (Median 30cm³, Minimum 0,5cm³, Maximum 62,5cm³). Initial hatten fünf der acht Patienten (62,5%) keine Meningeose (M0). In einem Fall (12,5%) konnten Tumorzellen im Liquor (M1) gefunden werden. Zwei Kinder (25%) hatten bei der Erstuntersuchung eine, in der MRT sichtbare Aussaat in die Meningen (M2/M3). Das postoperative Resttumorstaging konnte bei drei Patienten nicht durchgeführt werden, da die frühpostoperativen Bilder

einmal fehlten und zweimal von mangelhafter Qualität waren. Bei den anderen fünf Patienten war kein Resttumor mehr zu erkennen (S0: 100%).

Tabelle 6: Initialstatus Lokalrezidive

Kriterien	Lokalrezidive
Tumorzvolumen (in cm ³)	Mittelwert 29,5 Median 30 Minimum 0,5 Maximum 62,5
T-Staging	T2: n=3 (42,9%) T3: n=4 (57,1%) k.A.:n=1
Resttumorstaging	S0: n=5 (100%) k.A.:n=3
M-Staging	M0: n=5 (62,5%) M1: n=1 (12,5%) M2+3: n=2 (25%)

T-Staging, Resttumorstaging und M-Staging siehe Methoden

Zeiträume bis zum Auftreten des Rezidivs und Dauer der Tumorfreiheit:

Der Zeitraum von Diagnosestellung des Primärtumors bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug im Mittel 371,1 Tage (Median 422,5 Tage, Minimum 92 Tage, Maximum 534 Tage). Bei sechs Kindern (75%) konnte im Behandlungsverlauf Tumorfreiheit erreicht werden. Zwei Patienten (25%) waren nie tumorfrei. Die tumorfreie Zeit betrug im Mittel 295,5 Tage (Median 326,5 Tage, Minimum 164 Tage, Maximum 365 Tage).

Primäre Therapie bei Patienten mit Lokalrezidiv:

Ein Patient war Beobachtungspatient. Er wurde nach dem Protokoll für Kinder mit Metastasen ab vier Jahren behandelt. Zusätzlich wurde Etoposid intraventrikulär gegeben. Die Behandlung des Medulloblastoms erfolgte bei den

anderen sieben Kindern gemäß den Studienprotokollen der HIT 2000- Studie (siehe Einleitung).

Zwei weitere Kinder (28,6%) waren wie der Beobachtungspatient in der Gruppe der über Vierjährigen mit Metastasen. Fünf Kinder (71,4%) waren jünger als vier Jahre und ohne Metastasen.

Drei Patienten wurden gemäß dem Studienprotokoll MET-HIT 2000-AB4 bestrahlt. Alle Bestrahlungen erfolgten hyperfraktioniert und wurden protokollgemäß durchgeführt. Es kam zu keinem Abbruch der Radiatio. Die Angaben zum simultan verabreichten Vincristin fehlten bei zwei Patienten. Einmal (33,3%) kam es zu einer Dosisreduktion, da eine Hochdosischemotherapie vorausgegangen war. Die Chemotherapie wurde ohne Abweichungen nach Protokoll durchgeführt. In einem Fall wurde eine Hochdosischemotherapie durchgeführt und im Fall des Beobachtungspatienten wurde zusätzlich Etoposid intraventrikulär verabreicht.

Bei den fünf Patienten unter vier Jahren ohne Metastasen (HIT 2000-BIS4) gab es keine Auffälligkeiten in der Therapie. Die Chemotherapie erfolgte nach Protokoll, es kam zu keinen Auffälligkeiten. Da kein Resttumor nach drei Zyklen Chemotherapie verblieb, wurde kein Patient zusätzlich bestrahlt, sondern zwei Zyklen SKK 2000 angeschlossen.

3.3 Rezidive in Form einer Meningeose

Die MRT zum Zeitpunkt des Rezidivs zeigte bei 32 Patienten ein Rezidiv in Form einer Meningeose. Parenchymmetastasen fanden sich in keinem Fall. In zwei Fällen fand sich zusätzlich zur Meningeose ein Lokalrezidiv (siehe Abb. 1 und Abb.2). Diese zwei Patienten werden im Folgenden nicht gesondert betrachtet, da die Anzahl der Patienten zu gering ist und daher keine statistische Relevanz hat.



Abb. 3: Lokalrezidiv am Boden des vierten Ventrikels und Meningeoseknoten im Rezessus infundibularis des dritten Ventrikels auf einer sagittalen Mittellinienschicht (T1 nach Kontrastmittel)



Abb. 4: Zustand nach Rückbildung des Lokalrezidivs am Boden des vierten Ventrikels bei Rückgang der Meningeose im dritten Ventrikel. Die neu aufgetretene Metastase rechts frontobasal ist auf diesem sagittalen Schnittbild nicht erfasst. (T1 nach Kontrastmittel, vergleichbar zu Abb.1)

Allgemeine Angaben:

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 6,8 Jahren (Median 5,5 Jahre, Minimum 1,5 Jahre, Maximum 18 Jahre). Zehn Kinder (31,3%) waren jünger als vier Jahre. Es handelte sich um 26 Jungen (81,3%) und 6 Mädchen (18,9%).

Tabelle 7: Allgemeine Angaben Rezidive in Form einer Meningeose

Kriterien	Rezidive in Form einer Meningeose
Alter (in Jahren)	Mittelwert 6,8 Median 5,5 Minimum 1,5 Maximum 18 n=10 < 4 Jahre (31,3%)
Geschlecht	männlich: n=26 (81,3%), weiblich: n=6 (18,8%)

Status zum Rezidivzeitpunkt:

Bei 14 Patienten (51,9%) lag eine lokal begrenzte Meningeose vor, die von einer diffusen Meningeose an vielen verschiedenen Stellen des kraniellen und spinalen Liquorraums unterschieden wurde. Bei 13 Kindern (48,1%) war die Meningeose diffus. Bei drei Patienten konnte keine Angabe gemacht werden, ob das Rezidiv an der gleichen oder an einer anderen Stelle auftrat. Die Dissemination in den Meningen trat bei 15 Patienten (51,7%) an anderer Stelle als bei Diagnosestellung auf. In neun Fällen (31,1%) betraf es die gleiche Lokalisation wie zum Zeitpunkt der Diagnose. Fünfmal (17,2%) war es sowohl an der gleichen als auch einer anderen Stelle. Bei der Rezidivuntersuchung fehlen in fünf Fällen die Angaben zum Ausbreitungsmuster der Meningeose.

Status bei Erstdiagnose:

Bei der Erstuntersuchung befanden sich 28 Medulloblastome (90,3%) im 4. Ventrikel oder Kleinhirnwurm, drei Tumoren (9,7%) waren in den Hemisphären lokalisiert. Der verbleibende Patient war einer der Patienten, die zweimal in die Wertung aufgenommen wurden, da sie ein zweites Rezidiv bekamen, daher gibt es keinen zu stagenden Primärtumor.

Das Tumolvolumen betrug im Mittelwert $26,6\text{cm}^3$ (Median $24,5\text{cm}^3$, Minimum 1cm^3 , Maximum 71cm^3). Bei drei Patienten (9,4%) waren die bildgebenden Untersuchungen nicht ausreichend, um ein Tumorstaging durchzuführen. Zwei Patienten (6,3%) hatten die zweimaligen Rezidive, so dass es keinen, mit einem Staging zu beurteilenden Primärtumor gab. Bei den restlichen 27 Patienten handelte sich um zwei T1- Tumoren (7,4%), fünf T2 (18,5%) und 17 T3/T3a- Tumoren (63%). In drei Fällen (11,1%) lag ein T4 Tumor vor.

Bei neun Patienten (28,1%) konnten keine vollständigen Angaben zu einem eventuell verbliebenen Resttumor gemacht werden. Gründe hierfür waren fehlende frühpostoperative Bilder oder das alleinige Vorhandensein von CT-Nativaufnahmen. Zum Teil war die Bildqualität so schlecht, dass keine Aussage möglich war. Bei zwei Patienten (6,3%) handelte es sich um die zweifach aufgenommenen Kinder. Hier erfolgte keine Operation. Bei zehn der 21 Kinder mit vollständigen Angaben verblieb kein Rest (S0: 47,6%). In sechs Fällen fand

sich ein kleiner Resttumor (S1: 28,6%) und in vier ein Resttumor von größer als 1,5cm² (S2: 19%). Einmal (4,7%) lag ein S4- Tumor vor.

Der initiale Metastasierungsstatus war in zwei Fällen (6,3%) fraglich. Acht Patienten waren bei der Erstdiagnose ohne Meningeose (M0: 26,7%). Bei drei Kindern fanden sich Tumorzellen im Liquor (M1: 10%). 19 Patienten (63,3%) hatten bereits initial in der MRT sichtbare Metastasen in den Meningen (M2+3).

Tabelle 8: Initialstatus der Rezidive in Form einer Meningeose

Kriterien	Rezidive in Form einer Meningeose	Kriterien	Rezidive in Form einer Meningeose
Tumorvolumen (cm ³)	Mittelwert 26,6 Median 24,5 Minimum 1 Maximum 71	Resttumorstaging	S0: n=10 (47,6%) S1: n=6 (28,6%) S2: n=4 (19%) S4: n=1 (4,8%) k.A.: n=11
T-Staging	T1: n=2 (7,4%) T2: n=5 (18,5%) T3: n=17 (63%) T4: n=3 (14,8%) k.A.: n=5	M-Staging	M0: n=8 (26,7%) M1: n=3 (10%) M2+3: n=19 (63,3%) k.A.: n=2

T-Staging, Resttumorstaging und M-Staging siehe Methoden

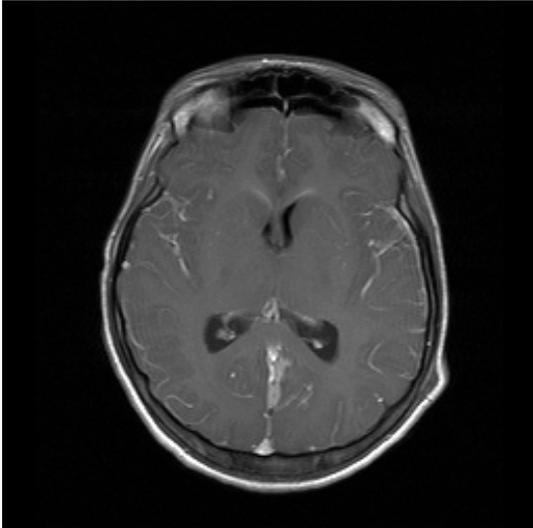


Abb. 5: Diffuse Meningeose im Initialstatus. Leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme bds. in den Sylvischen Fissuren und okzipital

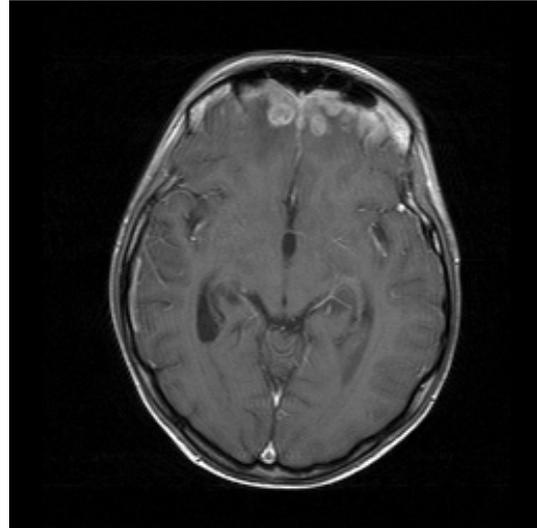


Abb. 6: Diffuse Meningeose im Rezidivstatus. Jetzt isolierte leptomeningeale Knoten bds. frontobasal und Rückbildung der ursprünglichen Meningeoselokalisationen

Zeiträume bis zum Auftreten des Rezidivs und Dauer der Tumorfreiheit:

Die Zeit vom Tag der Diagnose bis zum Rezidiv betrug im Mittel 485,3 Tage (Median 329 Tage, Minimum 49 Tage, Maximum 2716 Tage). Unterscheidet man zwischen den Patienten, die initial M0 waren und denen, die bereits bei Diagnosestellung Metastasen hatten, so erhält man für die M0-Patienten eine durchschnittliche Zeit von 459 Tagen (Median 349 Tage, Minimum 174 Tage, Maximum 935 Tage) und für die Patienten mit Dissemination im Mittel von 494 Tagen (Median 329 Tage, Minimum 49 Tage, Maximum 2716 Tage) bis zum Rezidiv. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,617$).

Die tumorfreie Zeit, d.h. die Zeit, die die Patienten bis zum Rezidiv ohne Tumor waren betrug im Mittel 318,6 Tage (Median 204,5 Tage, Minimum 57 Tage, Maximum 882 Tage). Für Patienten mit initialem M0- Status lag dieser Zeitraum bei durchschnittlich 280,2 Tagen (Median 197 Tage, Minimum 74 Tage, Maximum 820 Tage). Für Kinder mit bereits metastasierten Tumoren dauerte diese Zeit im Mittel 340 Tage (Median 318 Tage, Minimum 57 Tage, Maximum 882 Tage). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,703$).

Primäre Therapie bei Patienten mit einer Meningeose im Rezidiv:

Drei Patienten (9,4%) wurden nach den HIT-Protokollen für Kinder ohne Metastasen bis vier Jahre (HIT 2000-BIS4) behandelt. Fünf Kinder (15,6%) waren in der Gruppe der unter Vierjährigen mit Metastasen (MET-HIT 2000-BIS4). Außerdem fanden sich sechs Kinder (18,8%) über vier Jahre ohne Metastasen (HIT 2000-AB4) und zehn (31,3%) über vier Jahre mit Metastasen (MET-HIT 2000-AB4). Sieben Patienten (24,9%) waren Beobachtungspatienten und einer (3,2%) stammte aus der HIT`91- Studie.

Drei Kinder (9,4%) waren jünger als vier Jahre und ohne Metastasen (HIT 2000-BIS4). In zwei Fällen wurden nach der Operation drei Zyklen Chemotherapie laut Protokoll verabreicht. Nachdem es daraufhin zu einer kompletten Remission kam, wurden nur weitere zwei Zyklen Chemotherapie angeschlossen. Ein Patient bekam das Rezidiv unter der Chemotherapie. Der dritte Patient hatte nach der Chemotherapie einen verbleibenden Resttumor und wurde daher konventionell bestrahlt. Die Bestrahlung musste aus technischen Gründen für zwei Tage unterbrochen werden.

Fünf Kinder (15,6%) waren jünger als vier Jahre mit Metastasen (MET-HIT 2000-BIS4). Vier (89%) erhielten eine Bestrahlung, die konventionell durchgeführt wurde. Die Bestrahlung erfolgte nach Protokoll. In einem Fall (25%) musste die Radiatio wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden. Die übrigen drei Bestrahlungen (75%) wurden vollständig durchgeführt.

Die Therapie der Kinder ohne Metastasen ab vier Jahre (HIT 2000-AB4) (n=6, 18,8%) erfolgte protokollgemäß. Die Bestrahlung wurde in fünf Fällen (83,3%) konventionell durchgeführt. Es kam zu keinem Abbruch oder Unterbrechung. Die Vincristingabe erfolgt bei allen Patienten in normaler Dosis. Ein Patient (16,6%) wurde hyperfraktioniert bestrahlt. Die Bestrahlung wurde nicht abgebrochen und erfolgte protokollgemäß. Die Vincristindosis musste aufgrund von Übelkeit reduziert werden. Der Patient erhielt Methotrexat intraventrikulär.

Zehn Patienten (31,3%) waren älter als vier Jahre und zeigten Metastasen (MET-HIT 2000-AB4) bei Diagnosestellung. Neun (90%) wurden hyperfraktioniert protokollgerecht bestrahlt. Die Radiatio musste in einem Fall (10%) wegen des Rezidivs abgebrochen werden. Einmal kam es zu einer

Unterbrechung (10%) wegen einer zu geringen Leukozytenzahl. Bei den restlichen Patienten (80%) wurde die Bestrahlung vollständig durchgeführt. In (33,3%) drei Fällen ließen sich keine Angaben zur Vincristindosis finden. Dreimal wurde Vincristin (50%) in normaler Dosis verabreicht und zweimal (33,3%) wurde die Dosis reduziert. In einem Fall (16,7%) unterblieb die Gabe. Ein Patient wurde konventionell bestrahlt. Die Bestrahlung musste wegen des Rezidivs abgebrochen werden.

Durchschnittlich wurden 1,9 Zyklen Chemotherapie verabreicht (Median 2). Acht Patienten (80%) erhielten Methotrexat intraventrikulär.

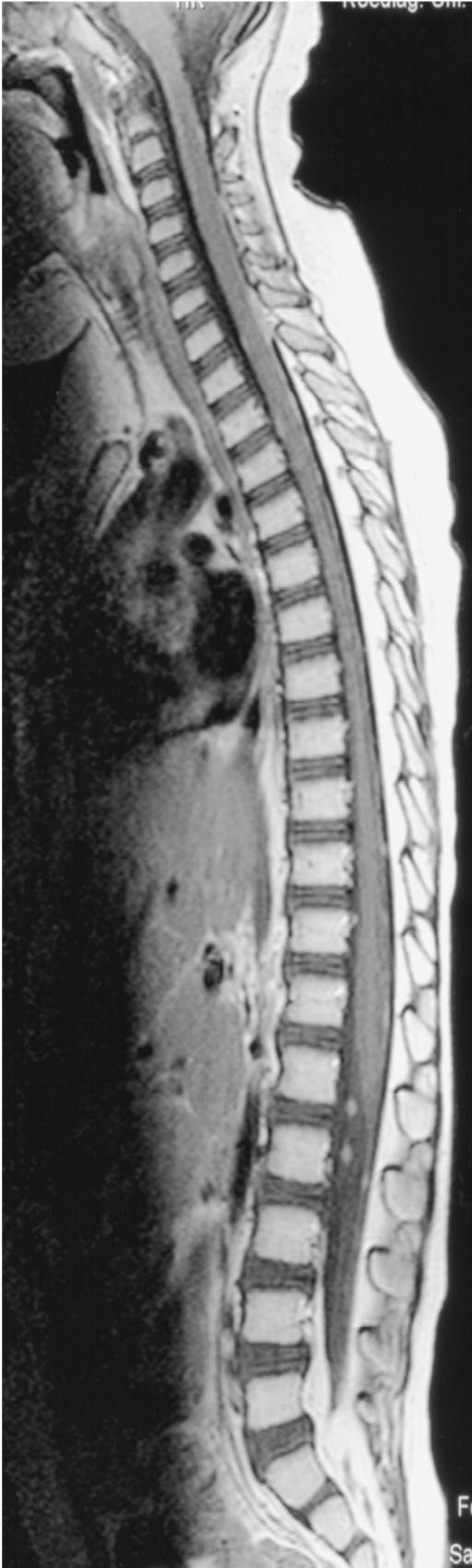


Abb. 7: Spinale Meningeose Initial



Abb. 8: Spinale Meningeose Rezidiv

3.4 Vergleich zwischen Lokalrezidiven und Rezidiven in Form einer Meningeose

Allgemeine Angaben:

Acht Patienten hatten ausschließlich ein Lokalrezidiv und 32 Patienten hatten im Rezidiv eine Meningeose (2 Patienten zusätzlich ein Lokalrezidiv). 50% der Lokalrezidivpatienten (n=4) waren männlich und 50% (n=4) weiblich. Bei den Patienten mit Rezidiv in Form einer Meningeose fanden sich zu 81,3% (n=26) männliche und zu 18,8% (n=6) weibliche Patienten.

Das Alter der Patienten mit Lokalrezidiv lag im Mittel bei 4,9 Jahren (Median 3,8 Jahre, Minimum 2,7 Jahre, Maximum 12 Jahre). 50% (n=4) waren jünger als vier Jahre. Das Alter der Patienten, die im Rezidiv eine Meningeose hatten lag mit im Mittel 6,8 Jahren (Median 5,5 Jahre, Minimum 1,5 Jahre, Maximum 18 Jahre) höher. Hier waren 31,3% (n=10) der Kinder jünger als vier Jahre. Trotzdem sind die Unterschiede im Alter der Patienten nicht signifikant (p=0,335).

Tabelle 9: Allgemeine Angaben Lokalrezidive und Rezidive in Form einer Meningeose

Kriterien	Lokalrezidive (n=8)	Rezidive in Form einer Meningeose (n=32)	p-Werte
Alter (in Jahren)	Mittelwert 4,9 Median 3,8 Minimum 2,7 Maximum 12 n=4 < 4 Jahre (50%)	Mittelwert 6,8 Median 5,5 Minimum 1,5 Maximum 18 n=10 < 4 Jahre (31,3%)	0,335
Geschlecht	männlich: n= 4 (50%) weiblich: n=4 (50%)	männlich: n=26 (81,3%) weiblich: n=6 (18,8%)	

Status bei Erstdiagnose:

Die Unterschiede im Initialstatus der Patienten mit Lokalrezidiv und der Patienten, die im Rezidiv eine Meningeose bekamen sind in Tabelle 10

dargestellt. Die Unterschiede im Tumolvolumen sind nicht signifikant ($p=0,671$). Im Staging des Primärtumors zeigten sich keine augenfälligen Unterschiede. Kein Patient mit Lokalrezidiv hatte ursprünglich einen T1- Tumor. Bei zwei Patienten mit einem Rezidiv in Form einer Meningeose (7,4%) lag ein T1- Tumor vor. 42,9% ($n=3$) der Patienten mit Lokalrezidiv hatten einen T2- Tumor und 18,5% ($n=5$) der Patienten mit Meningeose im Rezidiv. Vier Kinder (57,1%) aus der Gruppe Patienten mit Lokalrezidiven und 17 der Patienten mit Rezidiv in Form einer Meningeose (63%) hatten einen T3- Tumor. In drei Fällen (14,8%) lag bei den Patienten, die im Rezidiv eine Meningeose hatten, ein T4- Tumor vor. Bei einem Patienten mit Lokalrezidiv und fünf Patienten mit Rezidiv in Form einer Meningeose war die Bildgebung zu ungenügend, um ein Tumorstaging durchzuführen.

Drei Patienten mit Lokalrezidiv hatten keine Angaben zu einem Resttumor. Alle anderen waren frei von einem Resttumor (S0:100%). Bei den Patienten mit einer Meningeose im Rezidiv fehlen die Angaben in elf Fällen. Bei zehn Patienten (47,6%) lag kein Resttumor (S0) und bei sechs (28,6%) ein S1- Resttumor vor. Viermal (19%) wurde ein S2- Resttumor zurückgelassen und einmal (4,8%) verblieb ein S4- Resttumor.

Initial waren 62,5% ($n=5$) der Patienten mit Lokalrezidiv, aber nur 26,7% ($n=8$) der Patienten, die im Rezidiv eine Meningeose hatten, frei von einer Dissemination in den Meningen. Einer (12,5%) der Patienten mit Lokalrezidiv und drei (10%) der Patienten mit einem Rezidiv in Form einer Meningeose hatten bei Diagnosestellung bereits Tumorzellen im Liquor (M1). Bei zwei (25%) der Patienten mit einem Lokalrezidiv und bei 19 (63,3%) der Kinder mit Meningeose im Rezidiv bestand bei Erstdiagnose bereits eine in der MRT sichtbare Dissemination in den Meningen (M2 und/ oder M3). Bei zwei Patienten mit Meningeose im Rezidiv konnten keine Angaben über den initialen Metastasierungsstatus gemacht werden.

Tabelle 10: Initialstatus Lokalrezidive und Rezidive in Form einer Meningeose

Kriterien	Lokalrezidive (n=8)	Rezidive in Form einer Meningeose (n=32)	p-Werte
Tumorzvolumen (cm ³)	Mittelwert 29,5 Median 30 Minimum 0,5 Maximum 62,5	Mittelwert 26,6 Median 24,5 Minimum 1 Maximum 71	0,671
T-Staging	T2: n=3 (42,9%) T3: n=4 (57,1%) k.A.: n=1	T1: n=2 (7,4%) T2: n=5 (18,5%) T3: n=17 (63%) T4: n=3 (14,8%) k.A.: n=5	
Resttumor- staging	S0: n=5 (100%) k.A.: n=3	S0: n=10 (47,6%) S1: n=6 (28,6%) S2: n=4 (19,0%) S4: n=1 (4,8%) k.A.: n=11	
M-Staging:	M0: n=5 (62,5%) M1: n=1 (12,5%) M2+3: n=2 (25%)	M0: n=8 (26,7%) M1: n=3 (10%) M2+3: n=19 (63,3%) k.A.: n=2	

T-Staging, Resttumorstaging und M-Staging siehe Methoden

Zeiträume bis Auftreten des Rezidivs und Dauer der Tumorfreiheit:

Die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs, gerechnet vom Diagnosezeitpunkt betrug bei den Patienten mit lokalem Rezidiv im Mittelwert 371,1 Tage (Median 422,5 Tage, Minimum 92 Tage, Maximum 534 Tage). Bei allen Patienten, die im Rezidiv eine Meningeose hatten, lag diese Zeit bei im Mittelwert 485,3 Tagen (Median 329 Tage, Minimum 49 Tage, Maximum 2716 Tage). Die Unterschiede sind nicht signifikant (p=1,0).

Berechnete man den Zeitraum vom Datum, an dem die Patienten tumorfrei waren bis zum Auftreten eines Rezidivs, so erhielt man für die Patienten mit Lokalrezidiv im Mittelwert 295,5 Tage (Median 326,5 Tage, Minimum 164 Tage, Maximum 365 Tage). Die Patienten mit Rezidiv in Form einer Meningeose hatten eine tumorfreie Zeit von im Mittelwert 318,6 Tagen (Median 204,5 Tage, Minimum 57 Tage, Maximum 882 Tage). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,869$).

Tabelle 11: Zeiträume Lokalrezidive und Rezidive in Form einer Meningeose

Kriterien	Lokalrezidive (n=8)	Rezidive in Form einer Meningeose (n=32)	p-Werte
Zeit bis Rezidiv (in Tagen)	Mittelwert 371,1 Median 422,5 Minimum 92 Maximum 534,0	Mittelwert 485,5 Median 329 Minimum 49 Maximum 2716	1,0
Tumorfreie Zeit (in Tagen)	Mittelwert 295,5 Median 326,5 Minimum 164 Maximum 365	Mittelwert 318,6 Median 204,5 Minimum 57 Maximum 882	0,869

Zeit bis Rezidiv: Zeitdauer von Erstdiagnose bis Rezidivdiagnose

Tumorfreie Zeit: Zeitdauer der Tumorfreiheit bis Rezidivdiagnose

3.5 Lokalisation der Meningeose im Rezidiv

Folgende Angaben beziehen sich auf die 32 Patienten, die im Rahmen eines Rezidivtumors eine Meningeose zeigten. Es fanden sich 16 Patienten mit einer Meningeose in der Region des Frontallappens. 16 Patienten hatten eine Meningeose außerhalb der frontalen Region.

3.5.1 Meningeose mit frontaler Lokalisation

Bei detaillierter Betrachtung der Meningeoselokalisation fand sich bei 16 Kindern (50%) eine Meningeose im frontalen oder frontobasalen Bereich des Gehirns. Genauer beschrieben, hatten 11 der 16 Kinder (68,8%) das Rezidiv frontobasal bzw. frontal, drei (18,8%) zeigten es in der Sylvischen Fissur (Sulcus lateralis). Ein Patient (6,3%) wies die Meningeose im Interhemisphärenspalt auf und der verbleibende Patient (6,3%) im Vorderhorn des Seitenventrikels.

Allgemeine Angaben:

Das Alter der Kinder betrug im Mittel 7,5 Jahre (Median 6 Jahre, Minimum 1,5 Jahre, Maximum 18 Jahre). Vier Kinder waren jünger als vier Jahre (25%). Zwölf Patienten (75%) waren männlich und vier (25%) weiblich.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben frontale Meningeose

Kriterien	Frontale Meningeose (n=16)
Alter (in Jahren)	Mittelwert 7,5 Median 6 Minimum 1,5 Maximum 18 n=4 <4 Jahre (25%)
Geschlecht	männlich: n=12 (75%) weiblich: n=4 (25%)

Status zum Rezidivzeitpunkt:

Die Meningeose war bei acht Patienten (53,3%) zum Rezidivzeitpunkt diffus verteilt und bei sieben (46,7%) lokal begrenzt. Alle lokal begrenzten Meningeosen traten in einer vorher nicht betroffenen, also einer neuen Lokalisation auf. Einmal fehlten entsprechende Informationen. Bei neun Patienten (56,3%) trat der Rückfall an anderer Stelle als zu Beginn der Erkrankung auf und bei vier Patienten (25%) an gleicher. Drei Kinder (18,8%) hatten das Rezidiv an gleicher und anderer Stelle.

Status bei Erstdiagnose:

Bei der Erstuntersuchung konnten einmal keine Angaben zum Tumorstaging gemacht werden. Ein Patient war einer der zweifach aufgenommenen Patienten, damit gab es keinen zu stagenden Primärtumor. Bei einem Patienten fand sich ein T1- Tumor (7,1%). Weiterhin gab es einen T2- Tumor (7,1%), zehn T3- Tumoren (71,4%) und zwei T4- Tumoren (14,2%). Das Tumolvolumen betrug durchschnittlich $27,2\text{cm}^3$ (Median 24cm^3 , Minimum 1cm^3 , Maximum 71cm^3). Bei vier Patienten konnte keine Angabe zu einem Resttumor gemacht werden, da die postoperativen Bilder nicht vorlagen bzw. nicht beurteilbar waren. Bei dem zweifach aufgenommenen Patienten erfolgte keine Operation des Primärtumors, daher auch kein Resttumorstaging. Fünf Kinder hatten keinen Resttumor (S0: 45,5%). In vier Fällen verblieb ein kleiner Rest (S1: 36,4%). Zweimal (18,2%) blieb ein S2- Tumor zurück.

Bezüglich der initialen Meningeosestadien zeigt sich, dass bei Erstdiagnose bei 64,3% (n=9) bereits eine in der MRT sichtbare Meningeose (M2-/ +M3) bestand. Vier Patienten (28,6%) waren frei von einer Aussaat. Bei einem Patienten handelte es sich um einen der zweifach aufgenommenen Patienten und damit um ein Lokalrezidiv bei Untersuchung. Es war keine Dissemination in den Meningen festzustellen. In einem Fall (7,1%) waren Tumorzellen im Liquor nachweisbar (M1). Einmal fehlten die Angaben.

Tabelle 13: Initialstatus der frontalen Meningeose

Kriterien	Frontale Meningeose
Tumorzvolumen (cm ³)	Mittelwert 27,2 Median 24 Minimum 1 Maximum 71
T-Staging	T1: n=1 (7,1%) T2: n=1 (7,1%) T3: n=10 (71,4%) T4: n=2 (14,2%) k.A.: n=2
Resttumorstaging	S0: n=5 (45,5%) S1: n=4 (36,4%) S2: n=2 (18,2%) k.A.: n=5
M-Staging	M0: n=4 (28,6%) M1: n=1 (7,1%) M2+3: n=9 (64,3%) k.A.: n=2

T-Staging, Resttumorstaging und M-Staging siehe Methoden

Zeiträume bis zum Auftreten des Rezidivs und Dauer der Tumorfreiheit:

Im Durchschnitt vergingen von der Diagnose bis zum Rezidiv 492,9 Tage (Median 276,5 Tage, Minimum 49 Tage, Maximum 2716 Tage). Die Patienten blieben im Mittel 380,2 Tage tumorfrei (Median 274,5 Tage, Minimum 57 Tage, Maximum 882 Tage).

Therapie:

Drei Patienten gehörten zur Gruppe der über Vierjährigen ohne Metastasen (HIT 2000-AB4). Fünf Kinder waren älter als vier Jahre mit Metastasen (MET-HIT 2000-AB4). Drei Patienten waren jünger als vier Jahre mit Metastasen

(MET-HIT 2000-BIS4). Bei vier Kindern handelte es sich um Beobachtungspatienten und ein Patient nahm an der HIT`91- Studie teil.

Das HIT 2000-AB4- Protokoll wurde ohne Abweichung durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgt bei allen Kindern konventionell. Es kam zu keinem Abbruch der Radiatio. Vincristin wurde in der normalen Dosis verabreicht.

Die Therapie der Kinder mit Metastasen ab vier Jahren (MET-HIT 2000-AB4: n=5, 31,3%) wurde bei vier Kindern (80%) mit einer hyperfraktionierten Bestrahlung protokollgemäß durchgeführt. Es musste in keinem Fall die Bestrahlung abgebrochen werden. Einmal waren keine Angaben zur Vincristingabe zu bekommen. Einmal (33,3%) wurde die Dosis reduziert, einmal (33,3%) normal gegeben und in einem Fall (33,3%) unterblieb die Vincristingabe. Ein Patient (20%) wurde konventionell nach Protokoll bestrahlt. Es wurde kein Vincristin gegeben. Die Radiatio musste aufgrund einer Progression der Erkrankung abgebrochen werden. Zwei der drei Patienten (66,6%) unter vier Jahre mit Metastasen (MET-HIT 2000-BIS4) wurden zusätzlich zur Chemotherapie konventionell bestrahlt. Es wurde kein Vincristin gegeben. Bei einem Patienten musste die Radiatio wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden. Der dritte Patient erhielt ausschließlich Chemotherapie, verstarb aber unter Therapie wegen eines unaufhaltsamen Progresses der Erkrankung. Von den Beobachtungspatienten wurde einer ausschließlich hyperfraktioniert bestrahlt. Die Radiatio erfolgte vollständig und ohne Verstöße. Zwei Kinder erhielten eine konventionelle Bestrahlung mit Chemotherapie. Ein Patient wurde hyperfraktioniert bestrahlt und bekam eine i.v.- Chemotherapie plus Etoposid intraventrikulär. Der Patient der HIT`91 Studie erhielt eine Sandwich-Chemotherapie, d.h. eine Chemotherapie sowohl vor als auch nach der Bestrahlung. Die 16 Patienten mit frontal betonter Meningeose wurden darüber hinaus von der Studienleitung für Radiotherapie (Prof. Dr. med. R.-D. Kortmann, Leipzig) genauer hinsichtlich Dosisverschreibung, Dauer von Operation zu Radiotherapie, Dauer von Chemotherapie zu Radiotherapie, Abweichung der Dauer und der Anzahl und der Gründe für einen Abbruch der Radiotherapie untersucht, um eine mögliche Unterdosierung auszuschliessen. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Realisierung der im Studienprotokoll

vorgegebenen kumulativen Tumordosis für die initial nicht metastasierten Kinder sehr gut war. Die bereits initial metastasierten Kinder zeigten hinsichtlich der Dosiscompliance große Abweichungen (zwischen 55 Gy und 69,2 Gy Gesamtdosis). Die Sichtung der Therapiefelder war jedoch nicht möglich.

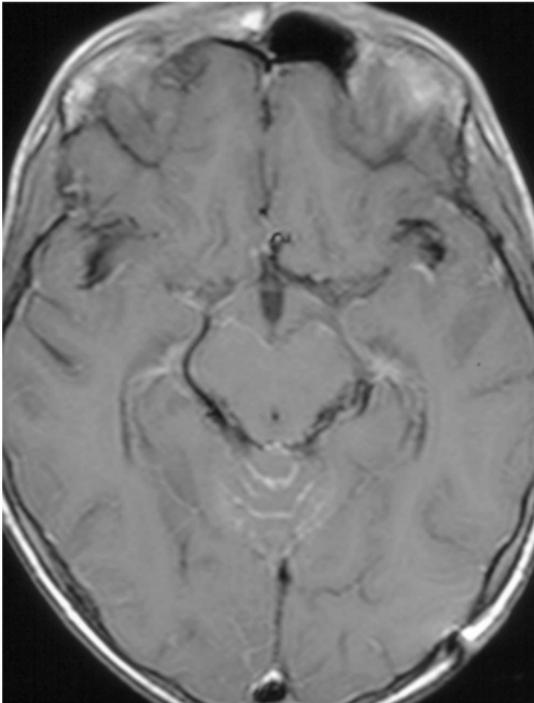


Abb. 9: Initialstatus

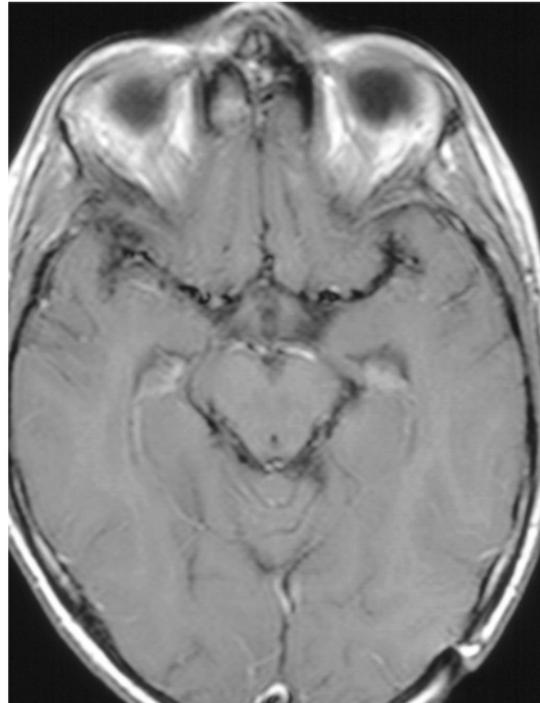


Abb. 10: Frontales Rezidiv

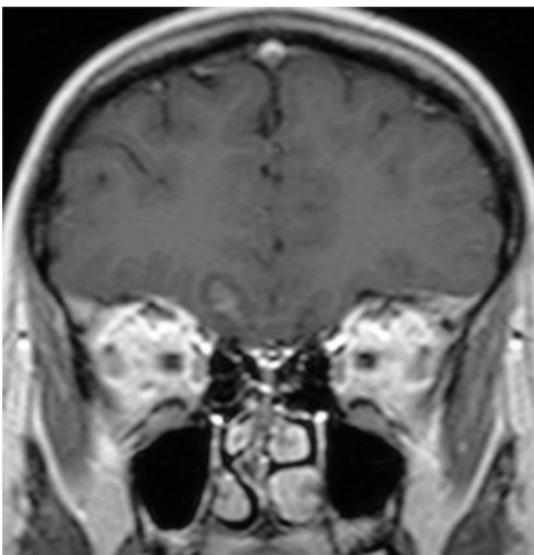


Abb. 11: Frontale Meningeose coronar

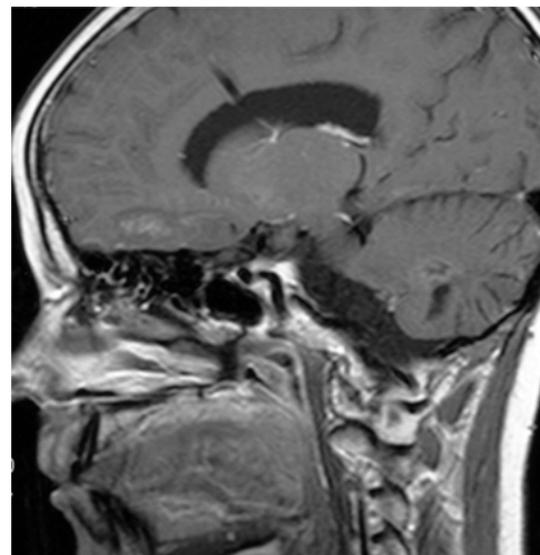


Abb. 12: Frontale Meningeose sagittal

3.5.2 Meningeose außerhalb der frontalen Region

Die anderen 16 Patienten der insgesamt 32 Patienten mit einer Meningeose im Rezidiv hatten die Meningeose außerhalb der frontalen Region ohne erkennbare Bevorzugung einer bestimmten Lokalisation.

Allgemeine Angaben:

Diese Patienten waren durchschnittlich 6,2 Jahre alt (Median 5 Jahre, Minimum 2,3 Jahre, Maximum 13 Jahre). Sechs Kinder (37,5%) waren jünger als vier Jahre. Es handelte sich um 14 Jungen (87,5%) und zwei Mädchen (12,5%).

Tabelle 14: Allgemeine Angaben nicht frontale Meningeose

Kriterien	Nicht frontale Meningeose (n=16)
Alter (in Jahren)	Mittelwert 6,2 Median 5 Minimum 2,3 Maximum 13 n=6 <4 Jahre (37,5%)
Geschlecht	männlich: n=14 (87,5%) weiblich: n=2 (12,5%)

Status zum Rezidivzeitpunkt:

Bei sieben Patienten (58,3%) handelte es sich um eine lokal begrenzte Meningeose und bei fünf (41,7%) um einen diffusen Befall der Meningen. Dreimal fehlen die Angaben und ein Patient hatte keine Dissemination in den Meningen. Bei sechs Kindern (46,2%) war die Meningeose an einer anderen Stelle als zu Beginn aufgetreten. Fünfmal (38,5%) handelte es sich um die gleiche Stelle und zweimal (15,4%) war es sowohl die gleiche als auch eine andere Stelle.

Status bei Erstdiagnose:

Bei der Erstuntersuchung konnten bei drei Patienten keine Angaben zum Tumorstaging gemacht werden. Einmal (7,3%) lag ein T1- Tumor vor, viermal (30,8%) ein T2- Tumor und siebenmal (53,8%) ein T3- Tumor. Einmal (7,3%) fand sich ein T4- Tumor. Das Tumolvolumen betrug im Mittel 25,8cm³ (Median 27,3cm³, Minimum 1,8cm³, Maximum 27,25cm³).

In sechs Fällen konnten aufgrund mangelnder Aufnahmen keine näheren Angaben zu einem verbliebenen Resttumor gemacht werden. Fünf Patienten (50%) hatten keinen Resttumor. Bei zwei Kindern (20%) blieb ein kleiner Rest zurück. Zweimal (20%) handelte es sich um einen S2- Tumor und in einem Fall (10%) um einen S4- Tumor.

Initial war es bei einem Patienten fraglich, ob eine Metastasierung besteht. Vier Patienten hatten bei Diagnosestellung keine Meningeose (26,7%). Zwei Patienten (13,3%) hatten Tumorzellen im Liquor. Neun Kinder (60%) hatten bereits eine makroskopische Meningeose (M2/ M3).

Tabelle 15: Initialstatus der nicht frontalen Meningeose

Kriterien	Nicht frontale Meningeose (n=16)
Tumolvolumen (in cm ³)	Mittelwert 25,8 Median 27,3 Minimum 1,8 Maximum 50
T-Staging	T1: n=1 (7,3%) T2: n=4 (30,8%) T3: n=7 (53,8%) T4: n=1 (7,3%) k.A.: n=3
Resttumorstaging	S0: n=5 (50%) S1: n=2 (20%) S2: n=2 (20%) S4: n=1 (10%) k.A.: n=6
M-Staging	M0: n=4 (26,7%) M1: n=2 (13,3%) M2+3: n=9 (60%) k.A.: n=1

T-Staging, Resttumorstaging und M-Staging siehe Methoden

Zeiträume bis zum Auftreten des Rezidivs und Dauer der Tumorfreiheit:

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug im Durchschnitt 477,8 Tage (Median 378 Tage, Minimum 174 Tage, Maximum 984 Tage). Die Patienten blieben im Mittel 272,5 Tage tumorfrei (Median 185 Tage, Minimum 74 Tage, Maximum 820 Tage).

Therapie:

Drei Patienten wurden nach dem HIT 2000-AB4- Protokoll behandelt. Zwei Kinder (66,7%) wurden konventionell bestrahlt. Die Radiatio erfolgte protokollgemäß. Vincristin wurde in normaler Dosis verabreicht. Ein Patient

(33,3%) wurde hyperfraktioniert bestrahlt. Die Vincristindosis musste reduziert werden. Die Radiatio musste in keinem Fall abgebrochen werden. Bei zwei Patienten (66,7%) wurde die Erhaltungskemotherapie vollständig durchgeführt. In einem Fall (33,3%) wurden zwei Blöcke ausgelassen, da es zu einem Zelltief kam. Fünf Kinder waren in der Risikogruppe MET-HIT 2000-AB4. Alle wurden hyperfraktioniert bestrahlt. Es kam zu keinen Verstößen bei der Bestrahlung. Bei zwei Patienten fehlen die Angaben über das verabreichte Vincristin. Zwei Patienten (66,7%) erhielten die normale Vincristindosis, bei einem (33,3%) wurde diese reduziert. In drei Fällen (60%) konnte die Radiatio vollständig durchgeführt werden, einmal (20%) musste sie abgebrochen werden. In einem Fall (20%) musste die Bestrahlung wegen zu geringer Leukozytenzahlen für zwei Wochen unterbrochen werden. Bei der Chemotherapie zeigten sich keine Auffälligkeiten. Drei Patienten wurden im HIT 2000-BIS4- Protokoll geführt. Zwei Kinder (66,7%) erhielten insgesamt fünf Zyklen Chemotherapie, da sie nach den ersten drei Blöcken in Remission waren. Bei einem Kind (33,3%) verblieb ein Rest und es wurde eine konventionelle Bestrahlung angeschlossen. Die Radiatio musste aus technischen Gründen unterbrochen werden. Zwei Patienten wurden im Rahmen des MET-HIT2000-BIS4- Protokolls nach zwei Blöcken Chemotherapie konventionell bestrahlt. Es kam zu keinen Abweichungen vom Protokoll. Drei Patienten waren Beobachtungspatienten. Eines der Kinder erhielt eine alleinige Chemotherapie. Es handelte sich hierbei um einen der zweifach aufgenommen Patienten und damit um eine Rezidivtherapie mit Carboplatin und Etoposid intraventrikulär über 96 Stunden. Ein anderer Patient wurde im Rahmen des MET-HIT2000-BIS4-Protokolls behandelt. Die Bestrahlung erfolgte konventionell. Der Patient erlitt unter der Erhaltungskemotherapie eine Progression und verstarb kurz darauf. Der dritte Beobachtungspatient fiel in die Gruppe der metastasierten Kinder über vier Jahre (MET-HIT2000-AB4). Er wurde hyperfraktioniert bestrahlt. Es wurde zusätzlich Etoposid intraventrikulär gegeben und an eine Hochdosischemotherapie eine orale Chemotherapie mit Temozolamid angeschlossen.

3.6 Vergleich zwischen frontaler Meningeose und Meningeose außerhalb der frontalen Region

Im Folgenden werden 16 Patienten mit einer frontalen Meningeose im Rezidiv mit 16 Patienten mit einer Meningeose außerhalb der frontalen Region zum Zeitpunkt des Rezidivs verglichen.

Allgemeine Angaben:

Das Alter der Patienten mit frontaler Meningeose im Rezidiv lag im Mittel bei 7,5 Jahren (Median 6 Jahre, Minimum 1,5 Jahre, Maximum 18 Jahre). Vier Kinder waren jünger als vier Jahre (25%). Die Patienten mit einer Meningeose außerhalb der frontalen Region im Rezidiv waren im Durchschnitt 6,2 Jahre alt (Median 5 Jahre, Minimum 2,3 Jahre, Maximum 13 Jahre). Hier waren sechs Kinder (37,5%) jünger als vier Jahre. Der Altersunterschied war nicht signifikant ($p=0,392$). Das Alter der Kinder mit frontaler Meningeose im Rezidiv unterschied sich auch nicht signifikant von den Patienten mit Lokalrezidiv ($p=0,245$) und allen Patienten mit einer Meningeose im Rezidiv ($p=0,662$).

75% ($n=12$) der Patienten mit einer frontalen Meningeose im Rezidiv waren Jungen und 25% Mädchen ($n=4$). Bei den Patienten mit einer Meningeose außerhalb der frontalen Region im Rezidiv handelte es sich zu 87,5% ($n=14$) um Jungen und zu 12,5% ($n=2$) um Mädchen.

Tabelle 16: Allgemeine Angaben frontale Meningeose/ nicht frontale Meningeose

Kriterien	Frontale Meningeose (n=16)	Nicht frontale Meningeose (n=16)	p-Wert
Alter (in Jahren)	Mittelwert 7,5 Median 6 Minimum 1,5 Maximum 18 n=4<4 Jahre (25%)	Mittelwert 6,2 Median 5 Minimum 2,3 Maximum 13 n=6<4 Jahre (37,5%)	0,392
Geschlecht	männlich: n=12 (75%) weiblich: n=4 (25%)	männlich: n=14 (87,5%) weiblich :n=2 (12,5%)	

Status bei Erstdiagnose:

Sowohl bei den Patienten mit einer frontalen Meningeose im Rezidiv, als auch bei denen außerhalb der frontalen Region lag jeweils ein T1- Tumor (7,1%) vor. Ein Patient mit einer frontalen Meningeose im Rezidiv (7,1%) und vier (30,8%) der Kinder mit Meningeose in einer anderen Lokalisation hatten einen T2-Tumor. Bei zehn Kindern (71,4%) mit frontaler Meningeose im Rezidiv und bei sieben Kindern (53,8%) mit außerhalb der frontalen Region liegender Meningeose lag ein T3- Tumor vor. Bei zwei der Patienten mit frontaler Meningeose im Rezidiv (14,2%) und einmal bei nicht frontaler Lokalisation (7,1%) fand sich ein T4- Tumor. Das Tumolvolumen der Patienten mit frontaler Meningeose im Rezidiv lag bei durchschnittlich 27,2cm³ (Median 24cm³, Minimum 1cm³, Maximum 71cm³) und bei Patienten anderer Meningeoseorte bei im Mittel 25,8cm³ (Median 27,3cm³, Minimum 1,8cm³, Maximum 50cm³). Der Unterschied war nicht signifikant (p=0,299). Es fand sich auch kein Unterschied im Tumolvolumen der Kinder mit frontaler Meningeose im Rezidiv und Patienten mit Lokalrezidiv (p=0,780) oder allen Patienten mit einer Meningeose im Rezidiv (p=0,948). Bei der Erstuntersuchung fehlen die Angaben zum Primärtumorstaging bei zwei der Kinder mit einer frontalen Meningeose im

Rezidiv und bei drei Kindern mit einer Meningeose an anderer Lokalisation im Rezidiv. Jeweils fünf Patienten hatten keinen Resttumor (frontale Lokalisation: 45,5%, nicht frontale Lokalisation: 50%). Bei vier Kindern mit frontaler Lokalisation (36,4%) und bei zwei mit einer Meningeose außerhalb der frontalen Region blieb ein S1- Resttumor. Jeweils zwei Patienten hatten einen S2- Resttumor (frontale Lokalisation: 18,2%, nicht frontale Lokalisation: 20%). In einem Fall (10%) blieb ein S4- Tumor bei den Kindern mit Meningeose nicht frontaler Lokalisation bestehen. Bei fünf Kindern mit frontaler Meningeose und bei sechs Kindern mit nicht frontaler Meningeoselokalisation fehlen die Angaben bezüglich eines Resttumors.

Sowohl bei den Kindern mit frontaler Meningeose im Rezidiv, als auch bei Kindern mit einer Meningeose in anderer Lokalisation waren vier initial frei von einer Dissemination (frontal: 28,6%, nicht frontal: 26,7%). Ein Patient aus der Gruppe mit einer frontalen Meningeose im Rezidiv (7,1%) und zwei mit einer nicht frontalen Meningeoselokalisationen (13,3%) hatten bei Diagnosestellung Tumorzellen im Liquor (M1). In jeweils neun Fällen lag bereits eine makroskopische Dissemination in den Meningen vor (M2+3: frontal: 64,3%, nicht frontal: 60%). Initial fehlten bei zwei der Patienten mit einer frontalen Meningeose im Rezidiv und bei einem der Patienten mit einer nicht frontalen Meningeose im Rezidiv Angaben zum Meningeosestaging.

Tabelle 17: Initialstatus frontale Meningeose/ nicht frontale Meningeose

Kriterien	Frontale Meningeose (n=16)	Nicht frontale Meningeose (n=16)	p-Wert
Tumolvolumen (cm ³)	Mittelwert 27,2 Median 24 Minimum 1 Maximum 71	Mittelwert 25,8 Median 27,3 Minimum 1,8 Maximum 50	p=0,837
T-Staging:	T1: n=1 (7,1%) T2: n=1 (7,1%) T3: n=10 (71,4%) T4: n=2 (14,2%) k.A.: n=2	T1: n=1 (7,3%) T2: n=4 (30,8%) T3: n=7 (53,8%) T4: n=1 (7,3%) k.A.: n=3	
Resttumorstaging:	S0: n=5 (45,5%) S1: n=4 (36,4%) S2: n=2 (18,2%) k.A.: n=5	S0: n=5 (50%) S1: n=2 (20%) S2: n=2 (20%) S4: n=1 (10%) k.A.: n=6	
M-Staging initial:	M0: n=4 (28,6%) M1: n=1 (7,1%) M2+3: n=9 (64,3%) k.A.: n=2	M0: n=4 (26,7%) M1: n=2 (13,3%) M2+3: n=9 (60%) k.A.: n=1	

T-Staging, Resttumorstaging und M-Staging siehe Methoden

Vergleicht man die Befunde der Erstuntersuchung mit der Rezidivuntersuchung, zeigt sich, dass 56,3% der Patienten mit einer frontalen Meningeose im Rezidiv (n=9) und 46,2% der Patienten einer nicht frontalen Meningeose (n=6) das Rezidiv an einer anderen Stelle entwickelten als zu Beginn der Erkrankung. Vier Kinder mit frontaler Meningeose im Rezidiv (25%) und fünf mit nicht frontaler Meningeose (38,5%) rezidierten an der gleichen Stelle. 18,8% (n=3) der Patienten mit frontaler Meningeose im Rezidiv und 15,4% (n=2) derer mit nicht frontaler Meningeose bekamen den Rückfall an gleicher und anderer Stelle.

Tabelle 18: Meningeoselokalisation frontale Meningeose/ nicht frontale Meningeose

Kriterien	Frontale Meningeose (n=16)	nicht frontale Meningeose (n=16)
Lokalisation der Meningeose zum Rezidivzeitpunkt	andere: n=9 (56,3%) gleiche: n=4 (25%) gleiche & andere: n=3 (18,8%)	andere: n=6 (46,2%) gleiche: n=5 (38,5%) gleiche & andere: n=2 (15,4%)

Zeiträume bis zum Auftreten des Rezidivs und Dauer der Tumorfreiheit:

Die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug bei den Patienten mit einer frontalen Meningeose im Rezidiv im Mittel 492,9 Tage (Median 276,5 Tage, Minimum 49 Tage, Maximum 2716 Tage). Bei den Patienten, die die Meningeose im Rezidiv außerhalb der frontalen Region bekamen, vergingen im Mittel 477,8 Tage (Median 378 Tage, Minimum 174 Tage, Maximum 820 Tage). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,250$). Die Kinder mit frontaler Meningeose im Rezidiv blieben im Mittel 380,2 Tage tumorfrei (Median 274,5 Tage, Minimum 57 Tage, Maximum 882 Tage). Die Patienten mit einer Meningeose im Rezidiv außerhalb der frontalen Region hatten eine tumorfreie Zeit von im Schnitt 272,5 Tagen (Median 185 Tage, Minimum 74 Tage, Maximum 820 Tage). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,476$).

Tabelle 19: Zeiträume frontale Meningeose/ nicht frontale Meningeose

Kriterien	Frontale Meningeose (n=16)	Nicht frontale Meningeose (n=16)	p-Wert
Zeit bis Rezidiv (in Tagen)	Mittelwert 492,9 Median 276,5 Minimum 49 Maximum 2716	Mittelwert 477,8 Median 378 Minimum 174 Maximum 984	0,250
tumorfremie Zeit (in Tagen)	Mittelwert 380,2 Median 274,5 Minimum 57 Maximum 882	Mittelwert 272,5 Median 185 Minimum 74 Maximum 820	0,476

Zeit bis Rezidiv: Zeitdauer von Erstdiagnose bis Rezidivdiagnose

Tumorfremie Zeit: Zeitdauer der Tumorfremie bis Rezidivdiagnose

4 Diskussion

Anhand von 40 Patienten der HIT 2000- und HIT`91- Studie sollte das Rezidivmuster der Medulloblastome analysiert und ein möglicher Einfluss verschiedener Prognosefaktoren und Therapieformen auf das Auftreten und die Art eines Rezidivs untersucht werden.

Medulloblastome rezidivieren häufig in Form einer alleinigen Meningeose oder kombiniert mit einem Lokalrezidiv. Ausschließliche Lokalrezidive werden selten beschrieben. Inakoshi et al. (18) fanden bei 23 untersuchten Patienten in 57% der Fälle (n=13) Rezidive in Form einer Meningeose. Die übrigen 10 Patienten hatten Rezidive als Meningeose kombiniert mit Lokalrezidiven. Es traten keine alleinigen Lokalrezidive auf. Bei Bouffet et al. (4) fanden bei 45 Patienten mit einem Rezidiv 25 Patienten, die das Rezidiv in Form einer Meningeose erlitten (55,6%). Zehn Kinder (22,2%) hatten ein Lokalrezidiv einschließlich einer Meningeose. Weitere zehn Patienten (22,2%) hatten ein ausschließliches Lokalrezidiv. Diese Daten korrelieren mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. 75% (n=30) der Patienten unseres Kollektivs entwickelten ihr Rezidiv in Form einer Meningeose. Zwei Kinder (5%) hatten zusätzlich zur Meningeose ein Lokalrezidiv und wurden zu der Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv in Form einer Meningeose gezählt. In acht Fällen (20%) trat ein isoliertes Lokalrezidiv auf.

Einen prognostischen Faktor für das Auftreten von Rezidiven beim Medulloblastom stellt das Alter dar. In zahlreichen Studien zeigte sich, dass Kinder unter drei Jahren eine schlechtere Prognose aufweisen. Ein Grund hierfür ist möglicherweise, dass diese Patienten nicht so aggressiv behandelt werden können, da Langzeitschäden am noch reifenden Gehirn der Kinder vermieden werden sollen (40). Zeltzer et al. (43) beschrieben in einer Studie der Children`s Cancer Group, dass Kinder unter drei Jahren ein signifikant geringeres progressionsfreies Überleben (PFS) verglichen mit Kindern über drei

Jahren ($p=0,0014$) haben. Die Patienten unter drei Jahren erhielten 900cGy weniger Dosis bei der kraniospinalen Bestrahlung. Ab einem Alter von drei Jahren fand sich kein Unterschied in verschiedenen Altersgruppen bezüglich des PFS. Packer et al. (27) schlossen 545 Patienten in ihre Studie ein. Das sechs-Jahre-PFS lag bei Kindern unter drei Jahren bei $40\pm 5\%$ gegenüber $59\pm 3\%$ bei Kindern älter als drei Jahre. Es muss aber bedacht werden, dass unterschiedliche Therapien zum Einsatz kamen, was die Aussage des Alters als alleinigen Prognosefaktor schwierig macht (28). Des Weiteren gibt es in anderen Arbeiten Hinweise darauf, dass Medulloblastome jüngerer Patienten sich zyto- und molekulargenetisch von denen älterer Kinder unterscheiden (14). Das Alter unserer Patienten mit einem Rezidiv unterschied sich signifikant vom Gesamtkollektiv der Medulloblastompatienten der HIT 2000- Studie bezogen auf die Gruppe der unter vier Jährigen ($p=0,005$). In der Gruppe der älteren Kinder wurde kein signifikanter Unterschied ersichtlich. In der vorliegenden Arbeit waren 14 von 40 Patienten (35%) jünger als vier Jahre. In der gesamten HIT 2000- Studie waren 100 von 490 Patienten (20,4%) jünger als vier Jahre. Dieses Ergebnis bestätigt, dass ein sehr junges Alter der Kinder (unter vier Jahren) einen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven hat.

4.1 Lokalrezidive

In der Regel rezidivieren Medulloblastome in den ersten Jahren nach Diagnosestellung. Die Angaben in der Literatur über die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs bewegen sich zwischen einem Median von 15,5 Monaten (33) 19,5 Monaten (10), bis zu 21 Monaten (3). In der Studie von Sure et al. (37) wird eine mediane Zeit von 25 Monaten bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs angegeben. Wir fanden bei unseren Patienten die Lokalrezidive nach einer kürzeren medianen Zeit von 14,1 Monaten (422,5 Tage, Mittelwert 371,1 Tage, Minimum 92 Tage, Maximum 534 Tage).

Unsere Ergebnisse zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Erkrankungsalter zwischen den Patienten mit Lokalrezidiv und denen, die im Rezidiv eine Meningeose hatten (0,335). Jedoch lag das Alter der Kinder mit einem ausschließlichen Lokalrezidiv mit einem Median von 3,8 Jahren gegenüber einem Median von 5,5 Jahren bei Kindern, die im Rezidiv eine Meningeose hatten deutlich niedriger. 50% (n=4) der Kinder mit einem Lokalrezidiv waren jünger als vier Jahre. Bei den Kindern mit einer Meningeose im Rezidiv waren es nur 31,3% (n=10). Diese Unterschiede zeigen immerhin eine Tendenz an.

Die Rolle des Tumor-Stagings (T-Staging) gemäß Chang als prognostischer Faktor wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Manche Autoren schreiben dem T-Staging eine wichtige prognostische Bedeutung zu (22). In der Mehrzahl der Fälle wird jedoch davon ausgegangen, dass das T-Staging und auch das Tumolvolumen keinen Einfluss auf die Prognose haben. Zeltzer et al. (43) fanden keine signifikante Beziehung zwischen dem initialen Tumor-Staging und dem progressionsfreien Überleben. Weder der Vergleich von T1/T2 versus T3/T4 ($p>0,4$) noch von T1/T2 versus T3a versus T3b ergaben signifikante Differenzen ($p>0,6$). Die Ergebnisse unserer Arbeit sind vergleichbar mit den oben genannten. Es ergab sich kein Unterschied bezüglich des T-Stagings oder des Tumolvolumens zwischen unseren Patienten mit einem Lokalrezidiv und denen, die im Rezidiv eine Meningeose hatten.

Des Weiteren könnte die Größe eines Resttumors postoperativ für die Prognose eine Rolle spielen. Sure et al. (37) fanden ein geringeres Risiko für das Auftreten eines Rezidivs bei Patienten nach totaler operativer Resektion verglichen mit Patienten mit subtotaler Operation ($p=0,01$). In einer Publikation der Children`s Cancer Group (1) wurde mitgeteilt, dass dem Restumorstaging allein keine Bedeutung zukommt. Jedoch profitierten Patienten, die initial keine Dissemination in den Meningen aufwiesen (M0) und deren Tumor vollständig reseziert wurde von einem längeren progressionsfreien Überleben gegenüber Patienten, bei denen ein Resttumor nach der Operation zurückblieb.

Andererseits liegen zahlreiche Publikationen vor, die keine prognostische Bedeutung eines Resttumors nach Operation fanden (9;13;29). Auch Jenkin et al. beschreiben keinen Unterschied im Überleben der Patienten mit einem Resttumor <1,5cm² verglichen mit Patienten ohne Resttumor (19). Auch bei älteren Patienten (10-20 Jahre) wirkte sich ein Resttumor nicht auf die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) und die gesamte Überlebenswahrscheinlichkeit (OS) der Patienten aus (38). Diese Ergebnisse in der Literatur gleichen unseren. Alle Patienten, die Angaben zum postoperativen Status hatten (n=5) waren frei von einem Rest (S0: 100%). Damit wird ersichtlich, dass das Resektionsausmaß keinen Einfluss auf das Entstehen eines Lokalrezidivs hatte.

Die Therapie erfolgte bei allen Patienten gemäß dem HIT 2000-Protokoll. Es traten keine Abweichungen auf. Aufgrund des Alters wurden fünf Patienten (62,5%) nicht bestrahlt. Die fehlende Bestrahlung könnte eine Erklärung für das Auftreten der Lokalrezidive sein, da die Bestrahlung eine sehr wichtige Komponente der lokalen Tumorkontrolle darstellt (42). Auf der anderen Seite hatten bei Rutkowski et al. und auch bei Grill et al. (15;32) Kinder unter vier Jahren ohne Metastasen auch ohne Bestrahlung mit alleiniger Chemotherapie eine gute Prognose. Alle Patienten, die nach dem MET-HIT 2000-AB 4-Protokoll bestrahlt wurden (n=3, 37,5%), wurden hyperfraktioniert bestrahlt. Die hyperfraktionierte Bestrahlung soll den Vorteil bringen, die biologische Wirksamkeit gegenüber dem Tumor zu erhöhen und dabei aber das umliegende Gewebe besser zu schonen. Dies würde zu einer Reduktion der Spätfolgen in Form von hormonell- endokrinen und neurokognitiven Schäden führen (2;31). Allen et al. (2) untersuchten 23 Patienten mit PNET und Hochrisikofaktoren, die hyperfraktioniert bestrahlt wurden und anschließend eine Chemotherapie erhielten. Im Ergebnis zeigten sich eine verbesserte lokale Tumorkontrolle, ein verbessertes Gesamtüberleben und eine gute Verträglichkeit. Dieses Ergebnis konnte 1999 von Prados et al. (30) nicht bestätigt werden. Es wurden 35 Patienten mit Medulloblastom bzw. PNET hyperfraktioniert bestrahlt und anschließend eine Chemotherapie durchgeführt.

Von 25 Patienten mit Medulloblastom zeigten zwölf einen Rückfall, davon zwei in Form eines Lokalrezidivs. Die Schlussfolgerung hieraus war, dass in der hyperfraktionierten Bestrahlung kein Vorteil liegt.

4.2 Patienten mit Rezidiv in Form einer Meningeose

In der Literatur wird der initiale Metastasierungsstatus als prognostischer Faktor ausführlich beschrieben. Carrie et al. (7) fanden bei Erwachsenen keinen Einfluss von Metastasen auf das Überleben. Es wurden jedoch nur 61% der Patienten diesbezüglich untersucht, was die Aussagekraft der Studie mindert. Im Gegensatz hierzu berichten Jenkin et al. (19) einen signifikanten Unterschied in der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 78% für Patienten mit M0/M1- Stadium gegenüber 21% für Patienten mit M2/M3 ($p=0,0001$). Hier wurde jedoch dem Nachweis eines M1-Stadiums mittels Liquorzytologie keine Bedeutung geschenkt. Aber Perek et al. (29) stellten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben fest, wenn Tumorzellen im Liquor vorhanden waren. Rutkowski et al. (32) beschrieben, dass Patienten mit initial sichtbarer Dissemination (M2/3) ein 742% höheres Risiko und Patienten mit Tumorzellen im Liquor (M1) ein 98% höheres Risiko haben, ein Rezidiv zu bekommen als Patienten mit einem M0-Status. Auch eine Studie der Children`s Cancer Group (43) zeigte eine signifikant höhere 5-Jahres-PFS von 70%+/- 5% für M0 Patienten, 57%+/- 10% für M1 Patienten und 40%+/- 8% für M2+ Patienten ($p=0,0006$ für M0 vs M1 vs M+). Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen gleichartige Ergebnisse. Von 30 Patienten mit vollständigen Untersuchungen hatten 19 Patienten (63,3%) bereits initial sichtbare Metastasen (M2/3). Drei Patienten (10%) hatten Tumorzellen im Liquor (M1). Nur acht Patienten (26,7%) waren initial frei von einer Meningeose.

In unserer Arbeit entwickelte kein Patient Metastasen außerhalb des Zentralnervensystems (M4). Dies korreliert mit den Angaben in der Literatur. Medulloblastome neigen nur in wenigen Fällen und dann in der Regel spät zur Fernmetastasierung (43).

4.3 Lokalisation der Meningeose im Rezidiv

Bei 32 Patienten, die im Rezidiv eine Meningeose hatten, trat diese bei 16 Patienten (50%) frontal auf. Von den 16 Patienten hatten sieben (46,7%) eine lokal begrenzte Meningeose, die, falls initial bereits eine Meningeose bestand in einer neuen Lokalisation auftrat. Insgesamt war eine Meningeose im Rezidiv in neun Fällen (56,3%) an einer anderen Lokalisation aufgetreten als zu Beginn der Erkrankung. Vier Kinder (25%) rezidierten an gleicher Stelle und drei (18,8%) an gleicher sowie an anderer Stelle.

Das gehäufte Auftreten von frontalen Rezidiven wird in der Literatur vielfach beschrieben. Sun et al. (36) beschrieben vier von 20 Patienten (20%), die eine Meningeose im Rezidiv subfrontal als alleinige Lokalisation und sieben (35%) Patienten, die eine subfrontale Meningeose im Rezidiv als eine Komponente ihres Rezidivs hatten. Taylor et al. (39) berichteten von sechs von 26 Patienten (23,1%), die eine frontale Meningeose im Rezidiv entwickelten. Auch Mirabell et al. (26) bestätigten, dass die Mehrheit der supratentoriellen Meningeosen im Rezidiv subfrontal oder im unteren temporalen Bereich lokalisiert war. Sure et al. und Donnal et al. (8;37) kommen zu vergleichbaren Ergebnissen und bestätigen, dass der frontale Bereich eine bevorzugte Lokalisation für das Auftreten von Meningeosen im Rezidiv darstellt. Es wurden einzelne Fälle beschrieben, in denen sehr späte Meningeosen im Rezidiv eines Medulloblastoms auftraten. Jouanneau et al. (20) berichteten von einer nodulären frontalen Meningeose als Rezidiv eines Medulloblastoms 21 Jahre nach Erstdiagnose.

In der Literatur werden verschiedene Erklärungsansätze diskutiert. Eine große Rolle kommt hier der Bestrahlungstechnik zu. Durch den früheren Einsatz von Schutzblöcken zur Aussparung der Augen, bestand die Möglichkeit, dass es zu Unterdosierungen im Bereich der Lamina cribrosa kam (16). Zu diesem Schluß kommen auch Karlsson et al. (21). In ihrer Veröffentlichung fanden sich in 50% der Fälle Unterdosierungen im Bereich der Lamina cribrosa aufgrund von Augenschutzböcken. Ähnlich war das Ergebnis von Mirabell et al. (26). Hier

hatten 47% der untersuchten Patienten Unterdosierungen bei der Bestrahlung entweder im Bereich der Lamina cribrosa oder am Boden des Temporalhirns. Die Autoren dieser Arbeit stellten eine Korrelation zwischen dem Auftreten supratentorieller Rezidive und einer inadäquaten Radiatio fest. Patienten mit Unterdosierungen der Bestrahlung hatten ein um 28% erhöhtes Risiko, innerhalb von fünf Jahren ein supratentorielles Rezidiv zu entwickeln. Die gesamte Überlebenswahrscheinlichkeit war jedoch nicht erniedrigt. Auch Grabenbauer et al. (13) stellten fest, dass das Auftreten von Rezidiven vor allem im frontalen Bereich in Zusammenhang mit einer ungenügenden Bestrahlungsbehandlung steht, was eine Qualitätskontrolle der Radiatio unerlässlich macht. Im Gegensatz zu den oben genannten Studien kamen Taylor et al. (39) zu dem Schluss, dass ein Verstoß gegen die studienkonformen Bestimmungen für die Radiatio keinen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven im Bereich der Lamina cribrosa hat. In unserer Arbeit wurde die Dosierung und Durchführung der Bestrahlung nicht bei allen Patienten kontrolliert. Patienten der Studie, die in der eigenen Klinik in Würzburg bestrahlt wurden (n=10) konnten diesbezüglich untersucht werden. Es waren keine Bestrahlungsfehler nachweisbar. Alle Patienten wurden mittels Computertomographie geplant. Eine Unterdosierung der frontobasalen Region konnte nicht bestätigt werden. Die 16 Patienten mit frontal betonter Meningeose wurden darüber hinaus von der Studienleitung für Radiotherapie (Prof. Dr. med. R.-D. Kortmann, Leipzig) genauer hinsichtlich Dosisverschreibung, Dauer von Operation zu Radiotherapie, Dauer von Chemotherapie zu Radiotherapie, Abweichung der Dauer und der Anzahl und der Gründe für einen Abbruch der Radiotherapie untersucht, um eine mögliche Unterdosierung auszuschliessen. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Realisierung der im Studienprotokoll vorgegebenen kumulativen Tumordosis für die initial nicht metastasierten Kinder sehr gut war. Die bereits initial metastasierten Kinder zeigten hinsichtlich der Dosiscompliance große Abweichungen (zwischen 55 Gy und 69,2 Gy Gesamtdosis). Die Sichtung der Therapiefelder war jedoch nicht möglich.

Einen weiteren Aspekt soll die Lagerung während der Operation und der Bestrahlung darstellen. Die Patienten werden in Bauchlage oder im Sitzen mit nach vorne geneigtem Kopf operiert. Außerdem wird die Bestrahlung in Bauchlage durchgeführt. Halperin et al. und Hardy et al. (16;17) sahen hierin eine Möglichkeit, dass Tumorzellen in die abhängigen Partien durch die Schwerkraft verschleppt werden. Diese Theorie wurde auch von Mirabell et al. (26) in Erwägung gezogen. Sure et al. (37) beschrieben hingegen, dass alle Patienten mit subfrontalem Rezidiv in sitzender Position operiert wurden, was den Einfluss der Operationslagerung gering erscheinen lässt. Da die Bestrahlung aber immer in Bauchlage durchgeführt wird und die Patienten über einen längeren Zeitraum behandelt werden, sollte es nicht außer Acht gelassen werden, dass hierdurch eine Metastasierung begünstigt werden könnte. Dieser Aspekt wird jedoch dadurch relativiert, dass weder wir, noch andere Autoren eine besondere Häufung von Metastasen im Spinalkanal oder der Sakralregion fanden. Dort wäre in aufrechter Körperposition der tiefste Punkt und folglich eine Ansammlung von Tumorzellen zu erwarten, wenn die Schwerkraft einen relevanten Einfluss hätte. Da aufgrund der Überprüfbarkeit der technisch korrekten und ausreichend dosierten Bestrahlung bei einem $\frac{1}{4}$ unserer Patienten, die in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg behandelt wurden, die bislang immer postulierte Unterdosierung als Ursache für die Häufung subfrontaler Meningeosen im Rezidiv nicht als Argument herangezogen werden kann, stellt sich die Frage möglicher Einflussfaktoren der Chemotherapie.

Wir fanden keine Verstöße in der Durchführung der Chemotherapie. Die besonders häufige Lokalisation solitärer oder neu aufgetretener Liquormetastasen im frontobasalen Raum lassen zumindest über Unterschiede in der Liquorzirkulation spekulieren, als deren Konsequenz vielleicht auf Unterschiede in den Wirkspiegeln von Chemotherapeutika im Liquor geschlossen werden könnte. Allerdings sind bislang keinerlei Untersuchungen publiziert worden, die eine derartige Hypothese unterstützen würden.

5 Zusammenfassung

Embryonale Tumoren sind bei Kindern mit 25% die häufigsten hoch malignen Hirntumoren, hiervon sind die primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) der größte Anteil. Zu 85% gehen sie vom Kleinhirn aus und werden dann Medulloblastom genannt. Das Medulloblastom ist der häufigste bösartige Hirntumor bei Kindern und Jugendlichen.

Für das Medulloblastom werden verschiedene Faktoren diskutiert, die Einfluß auf die Prognose der Patienten haben sollen.

Dazu gehören die Tumorgöße bei Diagnosestellung oder ein nach der Primäroperation verbliebener Resttumor. Das Vorhandensein einer Meningeose zum Diagnosezeitpunkt wird einheitlich als schlechte Prognose gewertet. Außerdem wurde das Alter der Kinder als Prognosefaktor beschrieben.

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf Patienten der HIT 2000-Studie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. In diese Studie werden Patienten bis zum 21. Lebensjahr aufgenommen, die an einem intrakraniell lokalisierten und während der Rekrutierungsphase neu diagnostizierten Tumor erkranken.

Aus der HIT 2000-Studie wurden für diese Dissertation ausschließlich Kinder mit Medulloblastom berücksichtigt, die ein Rezidiv oder eine Tumorprogression erlitten haben. Als Rezidiv wurde definiert, dass ein Patient, der tumorfrei war ein Lokalrezidiv, ein Fernrezidiv oder eine Meningeose entwickelte.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Rezidivmuster der Medulloblastome aufzuzeigen. Die Bedeutung prognostischer Faktoren, wie Therapie oder initiale Erkrankungsausdehnung soll im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression näher untersucht werden.

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein Patientenkollektiv von 40 Kindern mit einem Rezidiv eines Medulloblastoms.

Das Alter der Kinder stand in Zusammenhang mit dem Entstehen eines Rezidivs. Die Altersverteilung der Rezidivpatienten unterschied sich von der Altersverteilung aller HIT 2000-Studienpatienten. Die Patienten in der Gruppe

der unter Vierjährigen mit einem Rezidiv waren signifikant jünger als die des gesamten Kollektivs unter vier Jahren ($p=0,005$). Bei den älteren war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,104$).

Von insgesamt 40 Kindern fanden sich acht Patienten mit Lokalrezidiv (20%) und 32 Patienten mit einem Rezidiv in Form einer Meningeose (80%).

Bei näherer Betrachtung der acht Patienten mit Lokalrezidiv zeigte ein postoperativ verbliebener Resttumor keinen Einfluß auf das Entstehen eines Lokalrezidivs. 100% der Patienten, die Angaben zu einem verbliebenen Resttumor hatten, waren S0 reseziert. Auch konnte bezüglich des initialen M-Stagings und der initialen Größe des Tumors keine Korrelation zu einem späteren Lokalrezidiv hergestellt werden. Auffällig war jedoch in dieser Gruppe, dass die Kinder im Median deutlich jünger waren als die Kinder, die eine Meningeose als Rezidiv hatten. Auch wenn der Unterschied nicht signifikant war, zeigt er dennoch einen Trend an. Insbesondere wenn man berücksichtigt, dass fünf der acht Kinder aufgrund ihres jungen Alters nicht bestrahlt wurden.

32 Patienten (80%) zeigten eine Meningeose als Rezidiv auf. Das initiale Tumolvolumen, sowie ein eventuell bestehender postoperativer Resttumor hatten auch hier keinen nennenswerten Einfluß auf das Rezidivmuster der Patienten. Hingegen wurde deutlich, dass ein Großteil der Patienten (73,3%) bereits bei Erstdiagnose eine Disseminationen in den Meningen aufwiesen. Somit konnte die häufig diskutierte Bedeutung einer initialen Meningeose auf die Prognose in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Auffallend war bei der Betrachtung der Lokalisation der Meningeose im Rezidiv, dass 50% der Patienten ($n=16$) die Dissemination im frontalen oder frontobasalen Bereich boten. Alle lokal begrenzten Meningeoseherde traten an einer vorher nicht betroffenen Stelle auf. Es ließen sich keine Hinweise auf eine Unterdosierung der Radiatio als Ursache finden. Ein Einfluß der Chemotherapie unter Berücksichtigung der durch die Liquorzirkulation bedingten Schwankungen in den Wirkspiegeln bleibt zu klären und wird Gegenstand weiterer Studien sein müssen.

6 Literaturverzeichnis

1. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 1996;38(2):265-71.
2. Allen JC, Donahue B, DaRosso R, Nirenberg A. Hyperfractionated craniospinal radiotherapy and adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed medulloblastoma and other primitive neuroectodermal tumors. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1996;36(5):1155-61.
3. Benk V, Bouhnik H, Raquin MA, Kalifa C, Habrand JL. Quality control of low dose craniospinal irradiation for low risk medulloblastoma. *Br.J.Radiol.* 1995;68(813):1009-13.
4. Bouffet E, Doz F, Demaille MC, Tron P, Roche H, Plantaz D et al. Improving survival in recurrent medulloblastoma: earlier detection, better treatment or still an impasse? *Br.J.Cancer* 1998;77(8):1321-6.
5. Brandes AA, Paris MK. Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 2004;50(2):121-8.
6. Caputy AJ, McCullough DC, Manz HJ, Patterson K, Hammock MK. A review of the factors influencing the prognosis of medulloblastoma. The importance of cell differentiation. *J.Neurosurg.* 1987;66(1):80-7.
7. Carrie C, Lasset C, Alapetite C, Haie-Meder C, Hoffstetter S, Demaille MC et al. Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma. Retrospective study of 156 patients. *Cancer* 1994;74(8):2352-60.
8. Donnal J, Halperin EC, Friedman HS, Boyko OB. Subfrontal recurrence of medulloblastoma. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 1992;13(6):1617-8.
9. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J.Neurosurg.* 1990;72(4):572-82.
10. Fukunaga-Johnson N, Lee JH, Sandler HM, Robertson P, McNeil E, Goldwein JW. Patterns of failure following treatment for medulloblastoma: is it necessary to treat the entire posterior fossa? *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1998;42(1):143-6.
11. Gentet JC, Bouffet E, Doz F, Tron P, Roche H, Thyss A et al. Preirradiation chemotherapy including "eight drugs in 1 day" regimen and

- high-dose methotrexate in childhood medulloblastoma: results of the M7 French Cooperative Study. *J.Neurosurg.* 1995;82(4):608-14.
12. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Hirntumorprotokoll der Arbeitsgruppe für Hirntumoren HIT 2000. 2000.
 13. Grabenbauer GG, Beck JD, Erhardt J, Seegenschmiedt MH, Seyer H, Thierauf P et al. Postoperative radiotherapy of medulloblastoma. Impact of radiation quality on treatment outcome. *Am.J.Clin.Oncol.* 1996;19(1):73-7.
 14. Griffin CA, Hawkins AL, Packer RJ, Rorke LB, Emanuel BS. Chromosome abnormalities in pediatric brain tumors. *Cancer Res.* 1988;48(1):175-80.
 15. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvét A, Gentet JC, Lejars O, Frappaz D et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol.* 2005;6(8):573-80.
 16. Halperin EC. Impact of radiation technique upon the outcome of treatment for medulloblastoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1996;36(1):233-9.
 17. Hardy DG, Hope-Stone HF, McKenzie CG, Scholtz CL. Recurrence of medulloblastoma after homogeneous field radiotherapy. Report of three cases. *J.Neurosurg.* 1978;49(3):434-40.
 18. Inakoshi H, Kayamori R, Tsuchida E, Sakai K, Shibamoto Y, Wakushima H et al. Multivariate analysis of dissemination relapse of medulloblastoma and estimation of its time parameter for craniospinal irradiation. *Radiat.Med.* 2003;21(1):37-45.
 19. Jenkin D, Shabanah MA, Shail EA, Gray A, Hassounah M, Khafaga Y et al. Prognostic factors for medulloblastoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000;47(3):573-84.
 20. Jouanneau E, Guzman Tovar RA, Desuzinges C, Frappaz D, Louis-Tisserand G, Sunyach MP et al. Very late frontal relapse of medulloblastoma mimicking a meningioma in an adult: usefulness of 1H magnetic resonance spectroscopy and diffusion-perfusion magnetic resonance imaging for preoperative diagnosis: case report. *Neurosurgery* 2006;58(4):E789.
 21. Karlsson U, Kirby T, Orrison W, Lionberger M. Ocular globe topography in radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1995;33(3):705-12.
 22. Khafaga Y, Kandil AE, Jamshed A, Hassounah M, DeVol E, Gray AJ. Treatment results for 149 medulloblastoma patients from one institution. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1996;35(3):501-6.

23. Kühl, J. Therapie von Kindern mit einem Medulloblastom. 2001.
24. Laurent JP, Chang CH, Cohen ME. A classification system for primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa. *Cancer* 1985;56(7 Suppl):1807-9.
25. Mazzola CA, Pollack IF. Medulloblastoma. *Curr.Treat.Options.Neurol.* 2003;5(3):189-98.
26. Miralbell R, Bleher A, Huguenin P, Ries G, Kann R, Mirimanoff RO et al. Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1997;37(3):523-9.
27. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, Stavrou T, Kun L, Wisoff J et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J.Clin.Oncol.* 2001;19(2):480-7.
28. Packer RJ, Rood BR, MacDonald TJ. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr.Neurosurg.* 2003;39(2):60-7.
29. Perek D, Perek-Polnik M, Drogosiewicz M, Dembowska-Baginska B, Roszkowski M, Barszcz S. Risk factors of recurrence in 157 MB/PNET patients treated in one institution. *Childs Nerv.Syst.* 1998;14(10):582-6.
30. Prados MD, Edwards MS, Chang SM, Russo C, Davis R, Rabbitt J et al. Hyperfractionated craniospinal radiation therapy for primitive neuroectodermal tumors: results of a Phase II study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1999;43(2):279-85.
31. Prados MD, Wara WM, Edwards MS, Cogen PH. Hyperfractionated craniospinal radiation therapy for primitive neuroectodermal tumors: early results of a pilot study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1994;28(2):431-8.
32. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N.Engl.J.Med.* 2005;352(10):978-86.
33. Saunders DE, Hayward RD, Phipps KP, Chong WK, Wade AM. Surveillance neuroimaging of intracranial medulloblastoma in children: how effective, how often, and for how long? *J.Neurosurg.* 2003;99(2):280-6.
34. Scheurlen WG, Schwabe GC, Joos S, Mollenhauer J, Sorensen N, Kuhl J. Molecular analysis of childhood primitive neuroectodermal tumors defines markers associated with poor outcome. *J.Clin.Oncol.* 1998;16(7):2478-85.

35. Schlegel, J. WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. Peraud, A. 2004. Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München. Herms, J.
36. Sun LM, Yeh SA, Wang CJ, Huang EY, Chen HC, Hsu HC et al. Postoperative radiation therapy for medulloblastoma--high recurrence rate in the subfrontal region. *J.Neurooncol.* 2002;58(1):77-85.
37. Sure U, Bertalanffy H, Isenmann S, Brandner S, Berghorn WJ, Seeger W et al. Secondary manifestation of medulloblastoma: metastases and local recurrences in 66 patients. *Acta Neurochir.(Wien.)* 1995;136(3-4):117-26.
38. Tabori U, Sung L, Hukin J, Laperriere N, Crooks B, Carret AS et al. Distinctive clinical course and pattern of relapse in adolescents with medulloblastoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2006;64(2):402-7.
39. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, Weston CL, Ellison D, Ironside J et al. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2004;58(4):1184-93.
40. Walker DA, Wilne S. Treatment of medulloblastoma in young children. *Lancet Oncol.* 2005;6(8):541-2.
41. Warmuth-Metz, M. Differentialdiagnose infratentorieller Hirntumoren bei Kindern. Kühl, J., Rutkowski, R., Krauß, J., and Solymosi, L.. *Radiologe* 2003
42. Wootton-Gorges SL, Foreman NK, Albano EA, Dertina DM, Nein PK, Shukert B et al. Pattern of recurrence in children with midline posterior fossa malignant neoplasms. *Pediatr.Radiol.* 2000;30(2):90-3.
43. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J.Clin.Oncol.* 1999;17(3):832-45.

LEBENS LAUF

Name: Sophia Katharina Charlotte Blaßhofer
Geburtsdatum: 04.05.1981, Füssen
Nationalität: Deutsch
Familienstand: ledig

Dissertation

„Rezidivmuster bei Kindern mit Medulloblastom“

Institut für Neuroradiologie, Julius- Maximilians- Universität Würzburg

Prof. Dr. med. L. Solymosi

Beruflicher Werdegang

Seit 05/2008 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe
Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln

Hochschulbildung

11/2007 Approbation
10/2007 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2006 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2003 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2002 Ärztliche Vorprüfung
10/2000 Beginn des Medizinstudiums
Julius- Maximilians- Universität Würzburg

Schulbildung

1991 – 2000 Gymnasium Füssen; Abitur
1987 – 1991 Grundschule Füssen

