

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Mirko Pham

**Morphologie und bildgebende Veränderung in der Magnetresonanztomographie
bei pädiatrischen Patienten/innen mit Rezidiven eines kranialen Ependymoms -
Kohorte der Deutschen HIT- REZ Studie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Judith Josefine Birgitta Krumma

aus Alzenau/ Michelbach

Würzburg, März 2023

Referent: Prof. Dr. med. Mirko Pham

Korreferent/in: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Rückriegel

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12 2023

Die Promovendin ist Ärztin

**In Dankbarkeit gewidmet an
meinen Mann und
meine Familie**

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Ependymale Tumore	1
1.1.1	Terminologie und Anatomie	1
1.1.2	Epidemiologie des Ependymoms im Kindesalter	2
1.1.3	Ätiologie und Risikofaktoren des Ependymoms	3
1.1.4	Klassifikation, Subgruppen und Histologie des Ependymoms	4
1.1.5	Molekulargenetik	6
1.1.6	Lokalisation und Symptome	8
1.1.7	Rezidivtumore und Progress	9
1.1.8	Prognose	11
1.1.9	Diagnostik	13
1.1.10	Therapie und Register	14
1.2.	Zielsetzung und Fragestellung	15
2.	MATERIAL UND METHODE	16
2.1	Akquisition der Patientendaten, Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.1.1	Bildgebung	17
2.2	Datenerhebung	18
2.3	Histologie und Molekulargenetik	17
2.4	Bildbeurteilung	17
2.4.1	Bildmorphologische Beurteilung des Primätumors	19
2.4.2	Bildmorphologische Beurteilung des Rezidivtumors	25
2.5	Statistische Methodik	31

3.	ERGEBNISSE	31
3.1	Patientenkollektiv	32
3.2	Primärtumor	33
3.2.1	Tumorlokalisation	33
3.2.2	Tumorvolumen	34
3.2.3	Tumorhistologie	34
3.2.4	Bildmorphologie	35
3.2.5	Beurteilung des Resektionsausmaßes	41
3.2.6	Gesamtüberleben	41
3.3	Ependymomrezidive	42
3.3.1	Lokalrezidive	43
3.3.2	Meningeosen	45
3.3.3	Extrakranielle Metastasen	47
3.3.4	Sekundärläsionen	48
4.	DISKUSSION	50
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	50
4.2	Bildcharakteristika des Primärtumors	51
4.3	Diskussion der Ergebnisse von Ependymomrezidiven	55
4.4	Diskussion der Methodik	61
5.	ZUSAMMENFASSUNG	62
6.	LITERATURVERZEICHNIS	62

APPENDIX

- I. Abkürzungsverzeichnis**
- II. Abbildungsverzeichnis**
- III. Tabellenverzeichnis**
- IV. Danksagung**
- V. Lebenslauf**

1. EINLEITUNG

1.1 Ependymale Tumore

1.1.1 Terminologie und Anatomie

Ependymome (EPN) sind seltene Tumore des Zentralen Nervensystems (ZNS). Sie gehören zu den primären Gliomen und können jede Altersgruppe betreffen, bevorzugt treten sie jedoch im Kindes- und Jugendalter, zwischen 0-19 Jahren, auf (Villano et al. 2013).

Das EPN entwickelt sich aus Ependymzellen. Diese Zellen stellen eine Unterform der Gliazellen dar und erinnern an iso- bis hochprismatische Epithelzellen (Taylor et al. 2005).

Sie kleiden die Oberfläche der Ventrikel, den Zentralkanal (Canalis centralis) des Rückenmarks und das Filum terminale aus. Übersetzt aus dem Griechischen bedeutet das Wort „Ependyma“ Oberkleid. Die Übersetzung ermöglicht einen bildlichen Eindruck zur Funktion dieser Zellen. Durch ihre zahlreichen Mikrovilli und Kinozilien fungieren sie höchstwahrscheinlich als Sekretions- und Resorptionsmaschinerie. Die Kinozilien transportieren den Liquor von den Seitenventrikeln bis in den IV. Ventrikel. Die Seitenventrikel, lokalisiert in jeweils einer Großhirnhemisphäre, stehen über je ein Foramen interventriculare (Monroi) in Verbindung mit dem unpaaren III. Ventrikel. Der III. Ventrikel hat über den Aqueductus mesencephali Verbindung mit dem IV. Ventrikel, welcher drei Recessus mit Öffnungen zum äußeren Liquorraum besitzt: Die beiden Recessus laterales, mit Aperturae laterales, auch Foramina Luschkae genannt, welche nach ventral ragen und die Apertura mediana, dorsal des IV. Ventrikels, die im klinischen Alltag auch als Foramen Magendii bekannt ist. Der IV. Ventrikel mündet kaudal in den Canalis centralis des Rückenmarks. Eine spezielle Form der Ependymzellen sind die Tanyzyten. Diese Zellen stellen, bei Entartung, eine Subgruppe der Grad II EPN dar. Tanyzyten haben lange Fortsätze, welche bis in die perivaskulären Räume der Kapillaren reichen. Durch den apikalen Kontakt zu den benachbarten Ependymzellen tragen sie zur Bildung der Blut-Liquors-Schranke bei. Der Liquor wird zum größten Teil in

den Plexus choroidei gebildet und zu einem kleinen Anteil auch vom Ependym der Ventrikel selbst. (Del Bigio 1995; Trepel 2017, S. 261–264)

1.1.2 Epidemiologie des Ependymoms im Kindesalter

ZNS-Neoplasien sind mit 23,6% nach den Leukämien mit 29,7% die zweitgrößte Gruppe maligner Erkrankungen im Kindesalter (Erdmann et al. 2020).

Die epidemiologischen Daten der aktuellen Verteilung von malignen Neoplasien des ZNS wurden ermittelt aus den Daten des deutschen Kinderkrebsregisters in einem Zeitraum von 2007 bis 2016. Das EPN liegt bei den Kindern unter 15 Jahren mit 14% dabei an zweiter Stelle aller malignen Tumorentitäten des Gehirns. (Kraywinkel und Spix 2019)

In Deutschland liegt die höchste Inzidenzrate zwischen dem ersten und vierten Lebensjahr, mit 5,6 pro 1.000.000 betroffenen Kindern bleibt es aber eine seltene Erkrankung (Abb. 1) (Erdmann et al. 2020).

**Age- and sex-specific incidence rates per million
Germany 2009-2018**

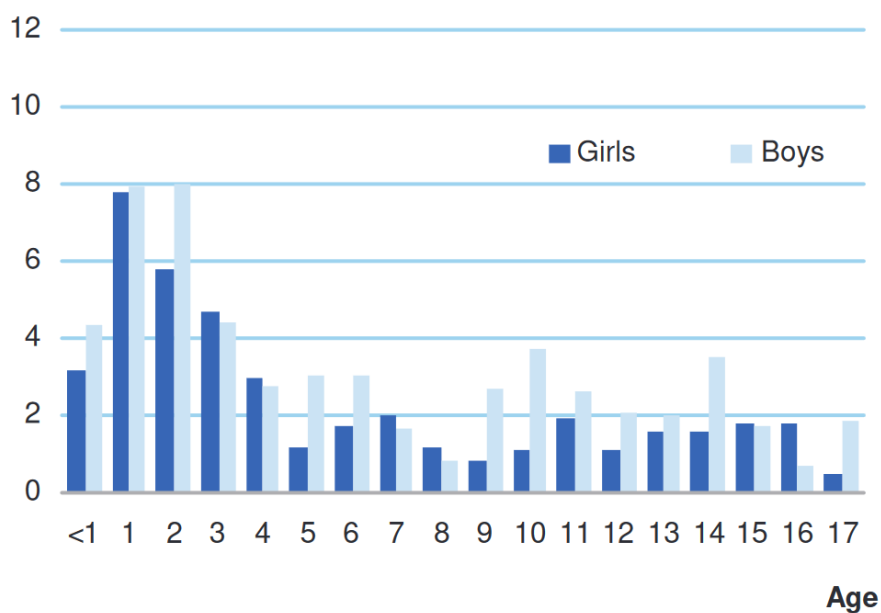


Abb. 1: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzrate pro 1.000.000 Kinder in Deutschland von 2009-2018 (Erdmann et al. 2020).

Das EPN zeigt eine zweigipflige Altersverteilung. Der erste Peak tritt in den ersten vier Lebensjahren auf (McGuire et al. 2009; Villano et al. 2013). Der zweite Peak betrifft die Altersgruppe zwischen 55-59 Jahren (Villano et al. 2013). Das mittlere Erkrankungsalter der spinalen EPN (SP-EPN) liegt bei 12,2, das von supratentoriellen Ependymomen (ST-EPN) bei 7,8 und das EPN der hinteren Schädelgrube (PF-EPN, engl. posterior fossa ependymoma) bei fünf Jahren (McGuire et al. 2009).

Jungen erkranken häufiger an einem EPN als Mädchen (Villano et al. 2013) mit der Ratio von 1,4:1 (Erdmann et al. 2020). In der Vergangenheit konnte man feststellen, dass Jungen dabei häufiger an ST-EPN (1,2:1) und gleichzeitig weniger an intraspinalen EPN (0,7:1) erkrankten (Dohrmann et al. 1976).

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren des Ependymoms

Das Risiko an einem EPN zu erkranken, kann je nach ethnischer Zugehörigkeit variieren. In Japan und Indien sind weniger als 5% aller Tumore, pädiatrische EPN, während es in Syrien 11,4% sind (Kadri et al. 2005; Makino et al. 2010; Asirvatham. J. R. et al. 2011), wobei die allgemeine Inzidenzrate von ZNS-Tumoren bei Kindern in Syrien verhältnismäßig höher liegt (Kadri et al. 2005). Außerdem fällt auf, dass die weiße Bevölkerungsgruppe häufiger an einem EPN erkranken, als andere Ethnien (Villano et al. 2013).

Die Ätiologie von ependymalen Tumoren ist bislang weitgehend unklar. Mehrere Faktoren werden derzeit diskutiert, unter anderem das männliche Geschlecht, ionisierende Strahlen, langanhaltende Immunsuppression und genetische Prädispositionen infolge von Keimbahnmutationen. Es gibt Verbindungen zu syndromalen Erkrankungen oder Pharkomatosen beispielsweise Neurofibromatose Typ II (NF2). (Niemeyer und Eggert 2018, S. 361)

Bei pädiatrischen Ependymompatienten treten in 36-58% chromosomale Alterationen auf (Kilday et al. 2009). Eine Deletion auf Chromosom 22 wurde in mehreren Studien im Zusammenhang mit der Ependymomentstehung beschrieben (James et al. 1990; Ransom et al. 1992; Ebert et al. 1999). Daher wird eine Assoziation zur NF2 vermutet (Martuza und Eldridge 1988; Egelhoff et al. 1992; Ebert et al. 1999), da das NF2-Gen auf Chromosom 22 kodiert und für den Verlust der Expression des Merlin-Proteins verantwortlich gemacht wird (MacCollin et al. 1993; Trofatter et al. 1993). Die Hypothese,

dass das auf Chromosom 22 lokalisierte NF2-Gen auch in sporadisch entstandenen EPN ursächlich von Bedeutung ist, lässt sich jedoch nur vage verifizieren. Birch et al. fand in fünf von sieben spinalen EPN eine somatische NF2-Mutation (Birch et al. 1996).

Auch eine Korrelation zum ZNS-Tumor-Polyposis-Syndrom Typ II (Turkot-Syndrom) findet man in der Literatur beschrieben. Hier kann die Entwicklung eines EPNs durch eine Mutation im Adenomatöses-Polyposis-Coli-Protein (APC-Protein, engl. Adenomatous-polypoid-coli-Protein) verursacht werden, jedoch gibt es auch hier keinen Anhaltspunkt dafür, dass somatische Mutationen eine große Rolle bei der Pathogenese sporadischer EPN spielen. (Onilude et al. 2006)

Das Multiple endokrine Neoplasie Typ 1-Syndrom (MEN1-Syndrom) steht ebenfalls in Verbindung mit der Pathogenese des EPNs (Cuevas-Ocampo et al. 2017). Die Mutation liegt hier auf dem Chromosom 11 und äußert sich zusätzlich in einem endokrinologischem Krankheitsgeschehen (Lamszus et al. 2001).

In 20% der pädiatrischen EPN findet man einen Chromosomzugewinn auf Chromosom 1q (Kilday et al. 2009) und auch Translokationen spielen bei der Pathogenese des kindlichen EPNs eine Rolle (Mazewski et al. 1999).

Derzeit lässt sich aus der Literatur nur schwer ermitteln, ob ein Zusammenhang zwischen der Pathogenese des EPNs und einer p53 Mutation existiert. Es gibt Studien, die gezeigt haben, dass eine mögliche Verbindung zwischen der Keimbahnmutation des Tumorsuppressor-Gens p53 und der Pathogenese sowie der Gradeinteilung des EPNs besteht (Metzger et al. 1991; Korshunov et al. 2000). Jedoch sind auch Studien zu finden, die keine Korrelationen beschreiben (Bijlsma et al. 1995; Fink et al. 1996; Sharma et al. 2009).

1.1.4 Klassifikation, Subgruppen und Histologie des Ependymoms

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO, engl. World Health Organisation)-Klassifikation von 2007 wurde 2016 überarbeitet, um phänotypische und genotypische Eigenschaften der ZNS-Tumore zu integrieren (Louis et al. 2016). Eine Anpassung der Klassifikation von ependymalen Tumoren wurde 2021 in der fünften WHO-Klassifikation veröffentlicht (Kresbach et al. 2022). Die WHO-Klassifikation der Tumore des ZNS von 2016 unterteilt das EPN histopathologisch in Grad I, II und III ein (Louis et al. 2016).

Die Graduierung beschreibt das biologische Verhalten des Tumors. WHO-Grad I Tumore sind benigne Tumore, die bei günstiger Lokalisation kurativ durch eine Operation therapiert werden können. WHO-Grad II Tumore sind ebenfalls benigne aber oft infiltrativ wachsende Tumore. WHO-Grad III Tumore präsentieren sich als maligne Neoplasien. Die Tabelle (Tbl. 1) zeigt die WHO-Klassifikation von 2016 bezüglich der Einteilung der EPN. (Niemeyer und Eggert 2018, S. 361)

Tbl. 1: WHO-Klassifikation 2016.

Ependymale Tumore	WHO-Grad
▪ Subependymom	I
▪ Myxopapilläres Ependymom	I
▪ Ependymom	II
▪ Ependymom, RELA fusion-positiv	II oder III
▪ Anaplastisches Ependymom	III

Subependymale und myxopapilläre EPN (MPE) sind benigne, langsam wachsende Tumore mit einer sehr guten Prognose (Reni et al. 2007). Das Subependymom (SE) lokalisiert sich meist im IV. oder den Seitenventrikeln und scheint nur selten bei Kindern unter dem achtzehnten Lebensjahr aufzutreten (Gerstner und Pajtler 2018). Das MPE wächst langsam und fast ausschließlich im Konus, Kauda und Filum terminale (Vitanza und Partap 2016). Das mittlere Erkrankungsalter lag laut Sonneland et al. bei 36,4 Jahren (Sonneland et al. 1985). MPE zählt in der WHO-Klassifikation von 2016 histopathologisch zu den Grad I Tumoren trotz der Metastasierungsgefahr bei Kindern (Fassett et al. 2005).

Grad II EPN haben eine mäßige Zellularität. Die Mitoserate ist reduziert oder fehlt komplett. Histologisch wichtige Merkmale sind die perivaskulären Pseudorosetten und ependymalen Rosetten. Pseudorosetten sind kernfreie perivaskuläre Räume. (Tonn 2016, S. 7)

In der alten WHO-Klassifikation von 2007 fand man vier histologische Varianten des Grad II EPNs beschrieben. Dazu gehörten das zelluläre EPN, das papilläre EPN, das klarzellige EPN und das tanycytische EPN. (Reni et al. 2007)

Diese vier histopathologischen Subtypen wurden in der WHO-Klassifikation von 2016 überarbeitet. Die Einteilung nach dem zellulärem EPN ist in der WHO-Klassifikation von 2016 nicht mehr vorgesehen, da davon auszugehen ist, dass es sich weitgehend mit dem Standard-EPN überschneidet. (Louis et al. 2016)

Das anaplastische Ependymom (aEPN) WHO-Grad III ist sehr zellreich. Zell- und Kernpleomorphismus sowie eine häufige Mitosefrequenz, pseudopalisadenartige Nekrosen und endotheliale Proliferationen sind charakteristische Eigenschaften für diese Subgruppe. Perivaskuläre Rosetten sind das histologische Merkmal dieser Tumorentität. (Reni et al. 2007)

Die Klassifikation der EPN nach den alten WHO-Kriterien von 2007 zeigte, dass allein die histologischen Eigenschaften der EPN nur bedingt geeignet waren, um das Tumorwachstum und die Biologie abschätzen zu können (Ellison et al. 2011). Bereits die WHO-Klassifizierung von 2016 integriert die Molekularbiologie und -genetik der Tumore des Nervensystems mit dem Ziel einer Therapieoptimierung durch eine genauere Diagnosestellung (Tonn 2016, S. 1). Es wurde eine neue molekulare Subgruppe, EPN mit positiver RELA-Fusion, in die WHO-Klassifikation aufgenommen (Parker et al. 2014; Pietsch et al. 2014). In der aktuellen WHO-Klassifikation von 2021 wurden die molekularen Subgruppen, basierend auf Desoxyribonukleinsäure (DNA) Methylierungsprofilen, neu definiert. (Kresbach et al. 2022)

1.1.5 Molekulargenetik

In der 2015 von Patijler et al. durchgeführten Studie wurde eine molekulare Klassifikation des EPNs anhand von drei anatomischen Kompartimenten dargestellt (ST= Supratentoriell, PF= Posterior Fossa, SP= Spinal), gefolgt von einer weiteren Gliederung in neun Untergruppen gemäß Genetik und DNA-Methylierung, die offenbar die biologische, klinische und histopathologische Heterogenität im Gesamten genauer widerspiegelt. Jede der neun Subgruppen ist charakterisiert anhand des DNA-Methylierungsprofils und den damit verbundenen genetischen Veränderungen. Das ST-EPN unterteilt sich in Subependymom (ST-SE), EPN mit RELA- (ST-RELA) oder YAP1-

Fusion (ST-YAP1). Das PF-EPN kann ebenfalls in Subependymom (PF-SE), CIMP+ (PF-EPN-A) und in CIMP-Tumore (PF-EPN-B) untergliedert werden. SP-EPN teilen sich in Subependymom (SP-SE), und myxopapilläres EPN (SP-MPE) auf. (Pajtler et al. 2015)

Diese Einteilung wurde zum Teil bereits in die WHO-Klassifikation von 2016 und nahezu vollständig in der neuen WHO-Klassifikation von 2021 implementiert (Louis et al. 2016; Kresbach et al. 2022). Die Überarbeitung der WHO-Klassifikation beinhaltet weiterhin die histologische Graduierung der EPN modifiziert jedoch aufgrund molekularer Merkmale und anatomischer Lage die Klassifikation der EPN grundlegend. SE werden weiterhin als Grad I Tumore eingestuft. MPE wurden aufgrund des klinischen Verhaltens und der Metastasierungsgefahr von Grad I auf Grad II geändert. Weitere EPN sind nun anhand der anatomischen Lage und deren molekularen Profile definiert, die dem WHO-Grad II oder III entsprechen. Hierbei handelt es sich um ZFTA-Fusions positive, YAP1-Fusions positive, PF-A und PF-B EPN, MYCN-amplifizierte SP-EPN und SP-EPN. Zudem werden ST-EPN und PF-EPN als nicht anderweitig klassifiziert (NEC, engl. not elsewhere classified) oder nicht anderweitig spezifiziert (NOS, engl. not otherwise specified) definiert. (Kresbach et al. 2022)

Da sich ST-EPN klinisch und durch die Genexpression von EPN anderer Lokalisationen unterscheiden, wurde eine Sequenzierung des gesamten Genoms und der Ribonukleinsäure durchgeführt und eine neue Fusion C11orf95-RELA isoliert. Es hat sich gezeigt, dass diese Translokation ein starkes Onkogen darstellt und zu einer Aktivierung des NF-kB (engl. Nuclear factor `kappa-light-chain-enhancer` of activated B-cells) Signalwegs führt. Dadurch können neuronale Stammzellen im Tumor transformiert werden. (Parker et al. 2014)

NF-kB fungiert als Mediator für zelluläre Entzündungsreaktionen (DiDonato et al. 2012). Diese Funktion ist somit bei EPN aktiviert (Sowar et al. 2006).

Die Mehrzahl der ST-EPN weisen eine Fusion des RELA Gens auf, was mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist als das EPN mit YAP1-Fusion. Pajtler et al. berichten in ihrer Studie über einen Zusammenhang zwischen den gehäuft auftretenden homozygoten CDKN2A (engl. cyclin dependend kinase inhibitor 2A) -Deletionen und dem ST-EPN-RELA-Tumor, welches aber nicht im ST-EPN-YAP1 Tumor zu finden war. (Pajtler et al. 2015)

Man konnte bereits in früheren Studien eine Assoziation zwischen einer homozygoten CDKN2A-Deletion und einer schlechteren Prognose erkennen (Korshunov et al. 2010).

Mit Hilfe von immunhistochemischen Verfahren war es möglich zwei Subtypen des PF-EPN zu identifizieren. Das PF-EPN-A besitzt eine höhere Prävalenz bei jungen Kindern mit einem Durchschnittsalter von 2,5 Jahren und ist mit einer höheren Mortalität und Morbidität verbunden. (Archer und Pomeroy 2011)

Diese Subgruppe zeigt ein balanciertes Genom ohne erkennbare zytogenetische Aberrationen, welches zur Aktivierung der spezifischen Signalwege in Krebszellen führt (Witt et al. 2011; Witt et al. 2012). Dahingegen ist das PF-EPN-B eher bei Erwachsenen in der zweiten Lebensdekade zu finden (Archer und Pomeroy 2011). In 18% tritt diese Subgruppe jedoch auch bei Kindern zwischen dem vierten und achten Lebensjahr auf (Pajtler et al. 2015). Das PF-EPN-B ist im Vergleich zu dem PF-EPN-A mit einer deutlich besseren Prognose verbunden (Archer und Pomeroy 2011).

1.1.6 Lokalisation und Symptome

Es gibt klare Unterschiede hinsichtlich Lokalisationshäufigkeit, Therapieoptionen und klinischem Outcome zwischen dem EPN im Kindesalter und dem im Erwachsenenalter. Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen das EPN hauptsächlich spinal vorkommt (46%), sind bei Kindern die Lokalisationen des EPNs abhängig vom Alter (McGuire et al. 2009; Vera-Bolanos et al. 2015).

An einem ST-EPN erkranken eher ältere Kinder mit einem Durchschnittsalter von 7,8 Jahren. PF-EPN erkrankte Kinder sind im Durchschnitt ca. fünf Jahre alt (McGuire et al. 2009).

70% der intrakraniellen EPN sind infratentoriell lokalisiert. Meist ausgehend vom IV. Ventrikel und dem Foramen Luschkae mit Ausbreitung nach lateral in den Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) sowie um den Pons und die Medulla oblongata. Die Symptompräsentation erfolgt oftmals erst, wenn der IV. Ventrikel vollständig durch den Tumor verlegt beziehungsweise ausgefüllt wird. (Barkovich 2005, S. 526; Yuh et al. 2009)

Dadurch kann sich ein Hydrozephalus entwickeln. Der daraus resultierende erhöhte intrakranielle Druck präsentiert sich mit entsprechenden Symptomen. Am häufigsten treten dabei Übelkeit und Erbrechen, begleitet von Kopfschmerzen auf. Weitere Anzeichen für einen zunehmenden Hirndruck können sich in einer Diplopie,

Papillenödem, Zunahme des Kopfumfanges, Lethargie und in einem veränderten Geisteszustand äußern. (Allen et al. 1998)

Insbesondere bei Kleinkindern mit PF-EPN können zusätzlich Nackenschmerzen, Ataxien und eingeschränkte Beweglichkeit der Halswirbelsäule bis hin zum Schiefhals auftreten (Dohrmann et al. 1976; Tonn et al. 2003). Das EPN wächst zirkumferent um Gefäße und Hirnnerven, sodass sich Symptome der Hirnnervenschädigungen zeigen können (Yuh et al. 2009). Einige Beispiele hierfür sind Hörstörungen, Dysarthrie, Dysphagie und Dysmetrie. (Dohrmann et al. 1976). 60% der ST-EPN entstehen oder betreffen das Gewebe in der Nähe der Seitenventrikel oder des III. Ventrikels und äußern sich somit meist anhand der Symptome eines erhöhten Hirndrucks (Allen et al. 1998). Bei kortikal lokalisierten Tumoren, die in etwa auf 40% der ST-EPN zutreffen, können Symptome wie Krampfanfälle oder Hemiparesen auftreten (Rawlings et al. 1988).

SP-EPN präsentieren sich abhängig von der Lokalisation des Tumors und einer eventuellen Rückenmarksinfiltration. Erste Symptompräsentationen zeigen sich häufig mit Schmerzen im Rücken- und Nackenbereich. Eine Rückenmarksschädigung kann sich bis hin zu einer Hemi-/Paraparese oder Harndrangstörungen entwickeln. (Rawlings et al. 1988; Allen et al. 1998)

Die Dauer der Symptome vor Diagnosestellung variiert und hat eine prognostische Bedeutung. Der durchschnittliche prodromale Symptombeginn liegt bei 11 Monaten. Je kürzer diese Phase sich präsentiert, desto ungünstiger ist die Prognose. (Pollack et al. 1995)

1.1.7 Rezidivtumore und Progress

Rootman et al. analysierten in ihrer Studie von 2000-2015, 35 pädiatrische Patienten/innen mit einem EPN und fanden heraus, dass 54% der Kinder an einem Rezidiv erkrankten und dass der mediane Zeitverlauf zwischen Diagnose und Rückfall bei 18 Monaten lag. Als Rezidiv definierten Rootman et al. jede neue Läsion, welche entweder durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder durch eine histopathologische Befundung nach einer Tumorsektion detektiert wurde. (Rootman et al. 2017).

Das progressionsfreie Überleben (PFS, engl. progression-free-survival) ist unter anderem assoziiert mit dem Behandlungsschema, zum Zeitpunkt der Diagnose und der

Graduierung des Tumors. Eine komplette Resektion des Tumors wirkt sich positiv auf das PFS aus (Oh et al. 2013). Merchant et al. publizierten eine signifikant kürzere Zeit zum nächsten Progress bei Patienten mit einem aEPN im Vergleich zu den differenzierten EPN Grad I und II (Merchant et al. 2002).

In der Studie von Adolph et al. wurde der Einfluss systemischer Chemotherapie auf das Rezidivependymom näher untersucht. Analysiert wurden 53 Patienten/innen mit einem Rezidivependymom. In 75,6% lag der Primarius infratentoriell. Das mediane Gesamtüberleben (OS, engl. overall survival) vom ersten Rezidivtumor lag bei 36, das mediane PFS bei 18 Monaten. Die systemische Chemotherapie zeigte keinen generellen Überlebensvorteil im Falle eines Rezidivs. (Adolph et al. 2021)

„Meningeosis neoplastica bezeichnet eine diffuse Aussaat maligner Zellen in den Liquor cerebrospinalis und/oder in die angrenzenden Hirnhäute“. Dadurch, dass die Meningeose sich über den ganzen Liquorraum ausbreiten kann, kann auch der gestammte Bereich des ZNS betroffen sein. (Strik und Prömmel 2009)

Dennoch ist der Metastasierungsweg komplex. Die Tumorzellenausbreitung kann beispielsweise hämatogen über den Subarachnoidalraum in die Leptomeningen erfolgen. Am häufigsten sind die basalen Zisternen, die sylvische Fissur und der Lumbosakralsack betroffen. (Schwab et al. 2015, S. 615)

Bis zum jetzigen Zeitpunkt scheint die Meningeose unterdiagnostiziert zu sein, obwohl die Diagnoserate der soliden ZNS-Metastasen durch moderne bildgebende Verfahren verbessert wurde, bleibt die Diagnostik der Meningeose anhand der Schnittbildradiologie und der Liquorzytologiediagnostik schwierig (Strik und Prömmel 2009), trotz der Fusion beider diagnostischer Verfahren. Typische Symptome, abhängig von der Lokalisation der Meningeose, sind Übelkeit und Erbrechen, Kopf-, Nacken-, und Rückenschmerzen sowie Hirnnervenpareesen und neurologische Störungen aufgrund spinaler Läsionen (Schwab et al. 2015, S. 615). Einflussfaktoren, die sich auf die Dissemination eines EPNs auswirken, sind beispielsweise junges Alter bei Diagnose, subtotale Resektionen und high grade Tumore (Rezai et al. 1996).

Berichte über die Inzidenz von Metastasen/ Meningeosen eines EPNs variieren stark. Allen et al. analysierten in ihrem Artikel Daten aus dem New York University Medical Center. 11 von 88 Patienten/innen mit einem primären SP-EPN und fünf von 52 Patienten mit einem intrakraniellen EPN erkrankten zusätzlich an einer Meningeose (Allen et al. 1998). Rootman et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass bei einem Drittel der Kinder mit einem Lokalrezidiv zusätzlich eine Meningeose beobachtet werden konnte. Diese waren meist spinal oder in der hypothalamischen Region lokalisiert (Rootman et

al. 2017). In der Arbeit von Packer et al. wurde lediglich ein Patient mit PF-EPN bei Erstdiagnose (ED) mit einer Meningeose diagnostiziert (Packer et al. 1987). Mehrere Arbeiten beschreiben, dass PF-EPN häufiger zur Metastasierung neigen als ST-EPN (Reni et al. 2007; Zacharoulis et al. 2008).

Auch eine extrakranielle Metastasierung ist im Verlauf einer solchen Erkrankung möglich, wenngleich auch selten. Ependymometastasen können beispielsweise in der Lunge und in den Lymphknoten auftreten (Subramanian et al. 2002). Über den Pathomechanismus der Fernmetastasierung ist bislang nur wenig bekannt. Es gibt Hinweise, dass der operative Zugangsweg zur Ausbreitung von Tumorzellen beitragen könnte (Alzaharani et al. 2014).

1.1.8 Prognose

Die Prognose ist abhängig vom Alter des Patienten, der Graduierung des Tumors, der Lokalisation sowie der ortsspezifischen Molekulargenetik (Zacharoulis et al. 2008; Korshunov et al. 2010; Wani et al. 2012; Raghunathan et al. 2013; Pajtler et al. 2015; Vera-Bolanos et al. 2015).

Zacharoulis et al. beschrieben einen signifikanten Unterschied im Outcome, bezogen auf die verschiedenen Altersgruppen. Das beste Outcome erzielte die Altersgruppe zwischen zwei bis drei Jahren. Dennoch ist die Prognose trotz multimodaler Therapie schlecht (Zacharoulis et al. 2008; Ellison et al. 2011).

Betrachtet man allein das Alter bei Erkrankung in Bezug zum Gesamtüberleben, so betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 83% für die Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 18 Jahre alt waren, im Vergleich zur Kohorte der über 18-Jährigen, mit einer Überlebensrate von 53% (Rogers et al. 2005).

Bezieht man die Behandlungsart mit ein, so ergab sich nach einer kompletten Resektion und einer Strahlentherapie für alle Patienten unabhängig vom Alter eine 10-jährige Progressionsfreiheit von 100%. Bei einer subtotalen Resektion mit anschließender Strahlentherapie konnte bei den unter 18-Jährigen eine 50% Progressionsfreiheit ermittelt werden. (Rogers et al. 2005)

Auch Amirian et al. bestätigten eine signifikant schlechtere Prognose bei Patienten/innen mit einer subtotalen Resektion (Amirian et al. 2012). Zacharoulis et al. wiesen für

Patienten mit subtotaler Resektion ein 3,2-fach höheres Sterberisiko im Vergleich zu einer Totalresektion innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren auf (Zacharoulis et al. 2008). Eine zusätzliche Strahlentherapie zum Zeitpunkt der Diagnose verbessert signifikant das event free survival, jedoch nicht das OS (Zacharoulis et al. 2008).

Der Tumorgrad beeinflusst das Überleben bei Patienten mit EPN unabhängig von anderen Faktoren. Grad III EPN weisen die schlechteste Prognose auf (Amirian et al. 2012). Die Studie von Vera-Bolanos et al. zeigte, dass das Grad I SP-MPE, welches eigentlich als gutartig gilt, kein besseres Outcome erzielte als das EPN vom Grad II. Daher stellen sich Neuropathologen die Frage, ob das SP-MPE als eigenständige Erkrankung anzusehen ist. (Vera-Bolanos et al. 2015)

Inwieweit ein metastasiertes EPN das Gesamtüberleben beeinflusst, lässt sich nur schwer aus der Literatur entnehmen. Zacharoulis et al. beschrieben, dass das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem EPN annähernd vergleichbar zum Gesamtüberleben von Patienten ohne Metastasierung ist. Zurückgeführt wird dies auf die allgemein schlechte Prognose bei dieser Tumorentität. (Zacharoulis et al. 2008) Dem entgegen steht die Studie von Agaoglu et al., welche einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben und leptomeningealer beziehungsweise solider Metastasen aufweist (Agaoglu et al. 2005).

Es ist bereits belegt, dass molekulare Eigenschaften des EPNs einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate haben. EPN mit YAP1-Fusionen lassen eine ausgezeichnete Prognose erwarten, während das Vorhandensein von RELA-Fusionen mit einem schlechten Outcome korreliert (Byer et al. 2019). PF-EPN-A und ST-EPN-RELA zeigten ein zehn Jahres OS von ca. 50%, wohingegen bei allen anderen Subgruppen ein zehn Jahres OS von 88-100% ermittelt werden konnte (Pajtler et al. 2015).

Aus einer aktuellen großen Metaanalyse, die sich mit dem Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Rezidivs beschäftigt hat, lässt sich ein medianes OS von 11,2 Monaten feststellen. Das mediane PFS ab dem Datum des ersten Rezidivs betrug 6,7 Monate. Das OS des ST-EPN im Rezidiv betrug 8,3 Monate im Vergleich zu 20,1 Monate bei Patientin/innen mit PF-EPN Rezidiven. Patienten/innen mit einer Chemotherapie hatten im Vergleich zu den Patienten, die mit einer Operation und Radiotherapie behandelt wurden, auch im Rezidiv ein schlechteres Outcome. (Byer et al. 2019).

1.1.9 Diagnostik

Nach einer umfassenden Anamnese und körperlichen Untersuchung wird zur bildgebenden Diagnostik eines EPNs als Standard die MRT-Untersuchung des Gehirns bevorzugt. In dringlichen Fällen kann zunächst eine Computertomographie (CT) des Schädels hilfreich sein (Wiener 2011). Eine CT Darstellung des Gehirns zeigt iso- bis hypodense Komponenten des Tumors die auch zystische Anteile und Kalzifikationen haben können und vor allem bei ST-EPN zu erkennen sind (Armington et al. 1985; Furie und Provenzale 1995; Smith et al. 2013). Die MRT ist zur genaueren Festlegung der Tumorentität der CT allerdings überlegen.

Nach der deutschen AWMF-Leitlinie sollte als Standarduntersuchung eine T1-Sequenz mit und ohne Kontrastmittel (KM), eine T2-Sequenz sowie eine T2-Fluid-Attenuated Inversion-Recovery (FLAIR) Sequenz durchgeführt werden. Aufnahmen der hinteren Schädelgrube können durch Liquorflussartefakte in der T2-FLAIR Sequenz beeinflusst werden. Generell wird eine axiale Schnittebene mit 3-5mm Schichtdicke empfohlen. Die Verlaufskontrollen sollten in der gleichen Schichtdicke und Sequenz zur besseren Vergleichbarkeit beibehalten werden. (Rutkowski et al. 2016)

Zur MRT Charakteristik von ST-EPN ist bisher bekannt, dass sie meist periventrikulär, aber auch tiefer in der Gehirnhälfte oder intraventrikulär auftreten können. Sie sind meist größer als 4cm. (Armington et al. 1985; Lefton et al. 1998)

EPN erscheinen iso- bis hypointens in T1-Sequenzen und iso- bis hyperintens in T2-Sequenzen (Smith et al. 2013).

Sie besitzen eine mittlere bis hohe T2-FLAIR Signalintensität im Verhältnis zur grauen und weißen Substanz. Dabei wirken sie im Allgemeinen heterogen und nur ein kleiner Prozentsatz weist intratumorale Blutungen auf. (Yuh et al. 2009; Smith et al. 2013)

Die KM-Anreicherung des Tumors erscheint oft sehr variabel. KM-Anreicherungen können Hinweise auf eine intra- oder extravasale Komponente sein wie beispielsweise Tumervaskularisation oder Störungen der Blut-Hirn-Schranke (Wiener 2011; Vitanza und Partap 2016). Zur Differenzierung zwischen posttherapeutischen Veränderungen und Resttumor kann ein Perfusions-, Diffusionsgewichtetes MRT (DWI, engl. diffusion-weighted imaging) oder auch eine Protonen-Magnetresonanzspektroskopie herangezogen werden (Yuh et al. 2009). In der DWI zeigt sich aufgrund der hohen Zellularität des Tumors eine Diffusionsrestriktion (Vitanza und Partap 2016). Ergänzend

zur kraniellen MRT sollte eine spinale MRT in sagittaler, gegebenenfalls auch in axialer T1-Sequenz nach KM, um prominente Venen von kleinen Meningeoseknoten unterschieden zu können, durchgeführt werden (Rutkowski et al. 2016).

1.1.10 Therapie und Register

Kinder mit einem Hirntumor werden in Deutschland nach Möglichkeit in ein Register oder in eine Therapie- beziehungsweise Registerstudie eingeschlossen. Das Ziel des Hirntumor (HIT)-Netzwerkes in Deutschland ist es, anhand der Studienergebnisse fortwährend die Therapie zu optimieren, Patienten/innen während der Therapie zu begleiten und individuelle Empfehlungen durch die jeweilige Studienzentrale auszusprechen.

Das HIT-Netzwerk dient zur Referenzbefundung und wird von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) beauftragt. Durch das neuroradiologische Referenzzentrum erfolgt das radiologische Eingangsstaging von Tumoren sowie möglicher primärer Absiedlungen und die Beurteilung postoperativer MRTs hinsichtlich Resektionsausmaß. (Warmuth-Metz und Bison 2015).

Die retrospektive Auswertung dieser Arbeit beruht auf den prospektiv erhobenen Patientendaten der HIT 2000 Studie, dem HIT-Interim oder I-HIT-MED Register und der HIT-REZ 2005 Studie und Register definierten Beobachtungen:

- I-HIT-MED Register: In diesem Register werden international Kinder, jugendliche und erwachsene Patienten/innen unter 21 Jahre mit einem histologisch gesicherten Medulloblastom, EPN, Pineoblastom und ZNS-primitiven neuroektodermalen Tumor (ZNS-PNET) aufgenommen. Mit der schriftlichen Einverständniserklärung in die Studie erfolgte die Einwilligung für Datensammlung und -transfer sowie die Bereitschaft zur Teilnahme an Begleitstudien und die Zustimmung zur Verarbeitung der wissenschaftlichen Daten. Start der Aufnahme von Patienten/innen in dieses Register war die Erstdiagnosestellung nach dem 01.01.2012. Das I-HIT-MED Register ist eine Fortführung der HIT 2000 Studie und dem HIT-Interim Register. Im Januar 2001 startete die HIT 2000 Studie. (Kinderkrebsinfo 2022a)
- HIT-REZ 2005 Studie und Register: Dieses Register ist ein multizentrisches multinationales, für therapierefraktäre, progrediente oder rezidivierende

Medulloblastom, Pineoblastom, ZNS-PNET und EPN erkrankte Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene. Einschlusskriterien sind referenzhistologisch gesicherte, oben genannte Tumorentitäten unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors, sowie eine referenzradiologische Bestätigung des Rezidivs während oder nach der Primärtherapie. Weitere Voraussetzung zur Aufnahme ist die Diagnosesicherung des Rezidivs oder des progredienten/ refraktären Tumors nach dem 01.02.2013 und dem Mindestalter von drei Monaten ohne Begrenzung nach oben. Und auch hier ist die schriftliche Einwilligung der Patienten/innen beziehungsweise Erziehungsberechtigten Voraussetzung. Jährlich werden ca. 35 bis 40 Patienten in dieses Register aufgenommen. (Kinderkrebsinfo 2022b)

1.2. Zielsetzung und Fragestellung

Das EPN ist einer der am häufigsten auftretenden malignen Hirntumore im Kindes- und Jugendalter. Die Häufigkeit, an einem Tumorrezidiv und/ oder Meningeose zu erkranken, und die zudem noch spärliche Datenlage, unterstreichen die Notwendigkeit, ependymale Tumore, Tumorrezidive und Meningeosen suffizient bildmorphologisch zu beschreiben. Die frühzeitige Erkennung eines Ependymomrezidivs und/ oder dessen Metastasierung haben Auswirkungen auf die Therapieentscheidung und können somit den Krankheitsverlauf erheblich beeinflussen (Juhnke et al. 2016; Klawinski et al. 2020). Auch die molekulargenetischen Merkmale nehmen einen immer größer werdenden Stellenwert ein. Ziel dieser Arbeit war es, die bildmorphologischen Charakteristika von Ependymomrezidiven im Kindes- und Jugendalter in der MRT zu untersuchen und diese ins Verhältnis zum Primärtumor zu setzen. Im Rahmen dieser Bewertung sollte auch der Einfluss der Tumorlokalisierung nach supra- und infratentoriellen Kompartiment und der Histologie mit molekulargenetischem Subtyp (soweit vorhanden) auf den Krankheitsverlauf und der bildmorphologischen Veränderung des Rezidivs beschrieben werden.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1 Akquisition der Patientendaten, Ein- und Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung der Patienten/innen erfolgte retrospektiv aus den archivierten Daten des nationalen Referenzzentrums für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Würzburg. Initial waren die Patienten/innen in der HIT 2000 Studie (NCT00303810) und dem HIT-Interim Register (NCT002238899) oder dem I-HIT-MED Register (NCT02417324) eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Rezidivs erfolgte der Studienwechsel mit Einschluss in die HIT-REZ 2005 Studie oder Register (NCT00749723). Einschlusskriterien für durch diese Arbeit auszuwertende Datensätze waren ein histopathologisch gesichertes EPN als Primärtumor und die ED der Patienten/innen musste bis zum vollendeten 18. Lebensjahr gestellt worden sein. Ausgeschlossen wurden zudem die Patienten/innen mit SP-EPN als ED und Patienten/innen, welche als Rezidiv ausschließlich einen Tumorprogress zeigten.

2.1.1 Bildgebung

Die Bildakquisition erfolgte aufgrund multizentrischer Rekrutierung mit unterschiedlichen MRT-Magnetfeldstärken, Sequenztechniken und -parametern. Zur ED und Frühpostoperativ kamen T1-/T2-Sequenzen, postkontrastmittel-T1 Aufnahmen und ergänzend DWI, Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI, engl. susceptibility weighted imaging), T2-FLAIR und T2*-Sequenzen zum Einsatz. Aufgrund zuvor durchgeführter Studien konnte ermittelt werden, dass ein postoperativer Zeitraum von 24-72 Stunden die bestmögliche Voraussetzung zur Evaluation von möglichem Resttumorgewebe darstellt, da es sonst zu unspezifischen Blut-Hirn-Schrankenstörungen kommen kann, besonders nach der Resektion von Tumoren der hintern Schädelgrube kann ein passageres Enhancement des Subduralraums auftreten (Warmuth-Metz et al. 2003; Rutkowski et al. 2005). Ein erweiterter frühpostoperativer Zeitraum wurde nur dann akzeptiert, wenn eine suffiziente Beurteilung der MRT-Bilder möglich war. Zum Studieneinschluss war zudem mindestens eine Follow-Up MRT-Bildgebung mit Darstellung eines Ependymomrezidivs Voraussetzung. Bei fehlender

oder nicht suffizienter Beurteilung postoperativer MRT-Bilder, wurden nur Läsionen außerhalb des primären Tumorbettes bewertet.

2.2 Datenerhebung

Aus der Datenerhebung aller am Referenzzentrum erfassten und in der HIT-REZ Studie registrierten Patienten/innen mit einem Ependymomrezidiv bis einschließlich Januar 2019 ergab sich insgesamt eine Fallzahl von 107 Patienten. Hierfür wurden alle im Referenzzentrum vorhandenen Patientendaten ausführlich hinsichtlich Krankheits- und Therapieverlauf (Datum der ED, Graduierungen gemäß WHO-Klassifikation des Tumors, molekulargenetische Befunde, die Operationsdaten, falls vorhanden das Resektionsausmaß laut neurochirurgischem Operationsberichten, Zeitraum der Radiochemotherapien und jede Follow-Up MRT-Untersuchung mit Lokal- und Referenzbefunden) gesichtet und pseudonymisiert in einer Sammeltabelle (Excel Tabelle) dokumentiert. Zugang zu diesen erhobenen Daten unterlag ausschließlich Frau Prof. Dr. med. Monika Warmuth-Metz, Frau Dr. med. Annika Stock und der Doktorandin Judith Krumma. Die Daten wurden für Dritte anonymisiert, sodass keine Rückschlüsse auf persönliche Daten der Patienten/innen gezogen werden können.

Nach Erhebung der Daten erfolgte die Prüfung und Sicherung des im Referenzzentrum vorhandenen Bildmaterials. Dadurch wurden 26 Patienten/innen aufgrund defekter Datenträger (CD) oder fehlender notwendiger MRT-Untersuchungen ausgeschlossen. Ein Patient wurde ausgeschlossen, da dieser bei ED über 18 Jahre alt war. Weitere sieben Patienten/innen wurden ausgeschlossen, da ein Progress des verbliebenen Resttumors zum Einschluss in die HIT-REZ Studie führte. Somit reduzierte sich die Fallzahl auf 73 Patienten/innen.

Durch die HIT-REZ Studienzentrale in Essen wurden die histopathologischen Befunde mit molekulargenetischem Subtyp der Tumore und das Sterbedatum der Kinder bis einschließlich Dezember 2019 übermittelt.

2.3 Histologie und Molekulargenetik

Die histologische und molekulargenetische Aufarbeitung des Tumormaterials im Rahmen der HIT-MED und HIT-REZ Studie erfolgte für Studienpatienten durch die Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN), Institut für Neuropathologie an der Universitätsklinik Bonn. Anhand von Gewebeproben wurden histologische und molekulare neuropathologische Befunde untersucht.

Die Gruppierung wurde nach der WHO-Klassifikation von 2016 in aEPN WHO-Grad III, aEPN WHO-Grad III mit RELA-Fusion, aEPN der Gruppe A und EPN WHO-Grad II vorgenommen.

2.4 Bildbeurteilung

Die Auswertung des Bildmaterials wurde durch eine Neuroradiologin mit dem Schwerpunkt pädiatrischer Hirntumordiagnostik (Dr. med. Annika Stock) gemeinsam mit der Doktorandin Judith Krumma durchgeführt. Konsens über die Bildbeurteilung wurden zwischen Frau Dr. med. Annika Stock und der ehemaligen, langjährigen Leiterin des Referenzzentrums für Neuroradiologie, Frau Prof. Dr. med. Monika Warmuth-Metz, geschlossen. Die Bildbeurteilung erfolgte mit dem MERLIN Diagnostik Workcenter.

2.4.1 Bildmorphologische Beurteilung des Primärtumors

Lokalisation des Primärtumors nach Kompartiment: (Abb. 2)

Die primäre Tumorposition wurde zunächst in

- 1) Supratentorielle
 - 2) Infratentorielle Lage
- unterteilt.

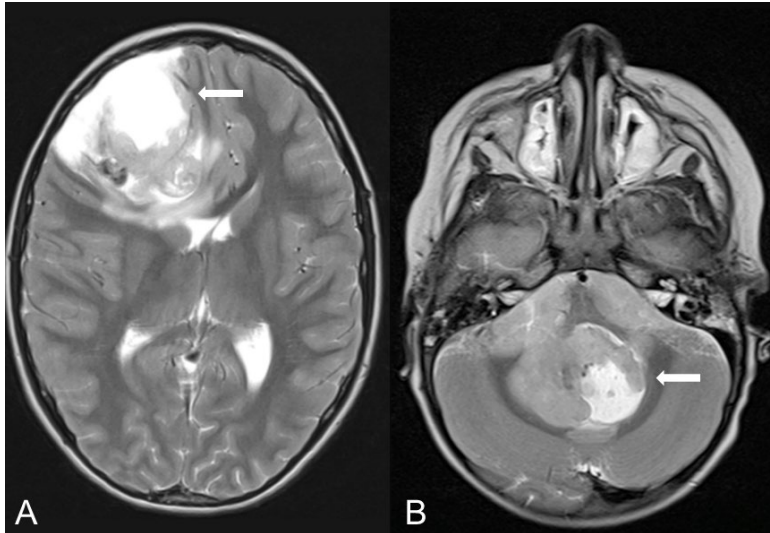


Abb. 2. Beispiel für die primäre Tumorlokalisation nach Kompartiment. A) T2-Sequenz, axiale Darstellung eines rechts frontal gelegenem supratentoriellen Ependyomom mit Mittellinienverlagerung und großen zystisch-nekrotischen Tumoranteilen (Pfeil). B) Infratentorielles Ependymom lokalisiert im IV. Ventrikel (Pfeil), ebenfalls in axialer T2-Sequenz.

Detailliertere Beschreibung der Tumorlokalisation:

- 1) Supratentorielle rechte/ linke Hemisphäre
- 2) Frontalhirn
- 3) Supraselläre Lage
- 4) Thalamus
- 5) Hirnstamm
- 6) Kleinhirnhemisphäre rechts/ links
- 7) Kleinhirnwurm
- 8) Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) rechts/ links
- 9) IV. Ventrikel
- 10) IV. Ventrikel + KHBW
- 11) Foramen Magendii
- 12) Lateraler Recessus (Foramen Luschkae)

Zudem wurde nochmals die supratentorielle Lage des Tumors näher betrachtet und in Bezug auf Ventrikel beziehungsweise Kortexkontakt untersucht.

- 1) Ventrikelnah (in zentraler Lage)
- 2) Kortexnah (in peripherer Lage)

3) Ventrikel- und Kortexkontakt

Tumorvolumen:

Diese Größen wurden metrisch (in cm) in axialer, koronarer und sagittaler Ebene gemessen, miteinander multipliziert und das Gesamtergebnis dividiert durch zwei, annähernd an die Volumenformel eines Rotationsellipsoids ($V = 4/3\pi \times a/2 \times b/2 \times c/2$, umgestellt erhält man $V \approx 0,523599 \times a \times b \times c$).

Tumorbegrenzung:

Dieser Parameter wurde in der T1 und T2-Sequenz beurteilt und eingeteilt in:

- 1) Unscharf (> 50% der Tumorbegrenzung sind unscharf)
- 2) Mäßig scharf (50-90% der Tumorbegrenzung sind scharf)
- 3) Scharf (> 90% des Tumors sind scharf begrenzt)

Tumorzysten/ Nekrosen:

Da sich zystische Anteile anhand der Bildgebung nicht zuverlässig von nekrotischen trennen lassen, wurden diese Parameter als zystisch-nekrotische Läsionen zusammengefasst und beurteilt hinsichtlich:

- 1) Vorhanden
- 2) Nicht vorhanden

Zystisch-nekrotischer Tumoranteil:

Hier wurde der prozentuale zystisch-nekrotische Tumoranteil abhängig vom Gesamttumorvolumen festgelegt und gegliedert in:

- 1) Keine Zysten/Nekrosen vorhanden
- 2) < 25%
- 3) 26-50%
- 4) 51-75%
- 5) 76-100%

Hydrozephalus:

Diese Befundung erfolgte anhand einer T2-Sequenz

- 1) Kein Hydrozephalus
- 2) Leichtgradiger Hydrozephalus (Erweiterung der Ventrikel)

- 3) Mittelgradiger Hydrozephalus (Druckkappen beziehungsweise Liquordiapedese an den Seitenvorderhörner)
- 4) Schwergradiger Hydrozephalus (zusätzlich sind die Sulci hochfronto-parietal verstrichen)

Perifokalödem:

Dieser Parameter wurde in T2- und T2-FLAIR Sequenzen beurteilt. Der Ödemanteil mit dem größten Durchmesser wurde in cm gemessen, ausgehend von der Tumorgrenze.

Tumorsignalintensität und -homogenität:

Die Beurteilung der Signalintensität des Tumors erfolgte anhand T1-/T2-Sequenzen ohne KM. Der mittlere Grauwert von Tumor und Kortex wurde anhand einer ROI (engl. region of interest) ermittelt. Die Signalintensität des Tumors wurde dann ins Verhältnis zum Kortex gesetzt (die Spannweite lag bei +/- 100 in der ROI Messung im Vergleich zum Kortex) und definiert als

- 1) Hyperintens
- 2) Isointens
- 3) Hypointens

Die Homogenität des Tumors wurde ebenfalls anhand von T1-/T2-Sequenzen beurteilt.

- 1) Überwiegend homogene Tumoranteile
- 2) Überwiegend inhomogene Tumoranteile

Intensität der Kontrastmittel-Anreicherung des Primärtumors:

Die KM-Tumoraufnahme wurde verglichen mit einem physiologisch kräftig anreichernden Gewebe (Mukosa der Nasenschleimhaut) und graduell in vier Kategorien unterteilt:

- 1) Keine KM-Aufnahme
- 2) Leichte KM-Aufnahme
- 3) Mittelstrake KM-Aufnahme
- 4) Kräftige KM-Aufnahme

Menge der Kontrastmittel-Anreicherung des Primärtumors:

Der KM anreichernde Tumoranteil wurde prozentual vom Gesamttumorvolumen bestimmt.

- 1) Keine KM-Anreicherung
- 2) < 25%
- 3) 26-50%
- 4) 51-75%
- 5) 76-100%

Tumoreinblutung und Sequenzerfassung:

Das Vorhandensein von Blutabbauprodukten wie Hämosiderin oder Met-Hämosiderin erfolgte bevorzugt anhand einer SWI oder T2*-Sequenz. Nur wenn beide Sequenzen nicht verfügbar waren, wurde für diese Beurteilung die weniger sensitive T1- und T2-Sequenz herangezogen und wie folgt beurteilt:

- 1) Vorhanden
- 2) Nicht vorhanden

Meningeose:

Anhand der Chang-Klassifikation (Tbl. 2) erfolgte die Einteilung der in der MRT sichtbaren makroskopischen Meningeosen in intrakranielle (M2) und spinale Meningeosen (M3).

Tbl. 2: Chang-Klassifizierung (Chang et al. 1969).

M-Klassifikation	Definition
▪ M0	Kein Anhaltspunkt für Metastasen
▪ M1	Mikroskopisch disseminierte Liquoraussaat
▪ M2	Makroskopisch intrakranielle Metastasen
▪ M3	Makroskopisch spinale Metastasierung
▪ M4	Extraneuroaxiale Metastasierung

Morphologie der Meningeose:

Die M2 wurde zudem in laminäre (a) und/ oder knotige (b) Meningeosen unterteilt.

M2a/b Meningeosen wurden zusätzlich in der KM-Aufnahme

1) Vorhanden

2) Nicht vorhanden

und im Diffusionsverhalten in der DWI, falls durchgeführt, bewertet.

1) Keine Restriktion der Diffusivität

2) Restriktion der Diffusivität

Zudem wurde die Bildmorphologie der M2 mit dem Primärtumor verglichen und mit folgenden Variablen definiert:

1) Gleich wie Primärtumor

2) Nicht gleich wie Primärtumor

Hierbei erfolgte der Vergleich nach T1- und T2-Sequenz nativ, DWI und nach dem Parameter zystisch-nekrotische Tumoranteile.

T-Klassifikation:

Die T-Klassifikation beschreibt das Ausmaß der Tumorgöße und die Infiltration des Tumors und wurde anhand der Chan-Klassifikation abgeleitet (Tbl. 3).

Tbl. 3: T-Klassifikation anhand der Chang-Klassifikation (Chang et al. 1969).

T-Klassifikation	Definition
▪ T1	Die Tumorgöße beträgt supratentoriell < 5cm, infratentoriell < 3cm
▪ T2	Die Tumorgöße beträgt supratentoriell > 5cm, infratentoriell > 3cm
▪ T3a	Infiltration von zwei Nachbarstrukturen (z.B. Kleinhirnstiele) oder die komplette Verlegung des IV. Ventrikels mit Ausdehnung in den Aquädukt, Foramen Magendii oder Foramen Luschkae
▪ T3b	Vollständige Verlegung des IV. Ventrikels und Infiltration des Hirnstamms oder den Boden des IV. Ventrikels
▪ T4	Kompartiment übergreifendes Wachstum, z.B. von supra- nach infratentoriell, von einer Hemisphäre nach kontralateral oder Verlassen der hinteren Schädelgrube nach zervikal

Beurteilung des Resektionsausmaßes:

Die S-Klassifikation wurde anhand der früh-postoperativen MRT bestimmt (Tbl. 4). Eine zu frühe Bildgebung, noch am gleichen Tag der Operation, beeinträchtigt die Beurteilung des Tumorbettes beispielsweise aufgrund größerer Blutansammlungen, Einbringung von blutstillendem Material und durch mögliche intraoperative Gefäßverletzungen. Eine zu späte Bildgebung, nach 72 Stunden postoperativ, kann durch mögliche unspezifische Blut-Hirn-Schrankenstörungen am Resektionsrand oder auch beispielsweise durch eine Ischämie, die Resttumorbeurteilung erheblich einschränken (Abb. 3.). Dennoch wurde in der vorliegenden Arbeit der zeitliche Abstand, von Operation zur früh-postoperativen Bildgebung, nicht als hartes Kriterium zum Ausschluss der Patienten/innen herangezogen. War der Resttumor nicht beurteilbar, so wurde der Patient/ die Patientin im Weiteren nicht mehr bezüglich eines Lokalrezidivs untersucht. Weitere MRT-Untersuchungen wurden dann nur noch auf Meningeosen, sekundären Läsionen oder extrakraniellen Metastasen beurteilt. Konnte der Tumor durch eine Resektion nicht vollständig entfernt werden, so wurden mögliche weitere Lokalrezidiv an anderer Stelle der Resektionshöhle beurteilt. Der Progress des verbliebenen Resttumors wurde nicht ausgewertet.

Tbl. 4: S-Klassifikation.

S-Klassifikation	Definition
▪ S0	Kein makroskopischer Resttumor
▪ S1	Der Resttumor beträgt < 0,5cm
▪ S2	Der Resttumor beträgt > 0,5cm
▪ S3	Keine relevante Änderung der Tumorgöße oder Biopsie

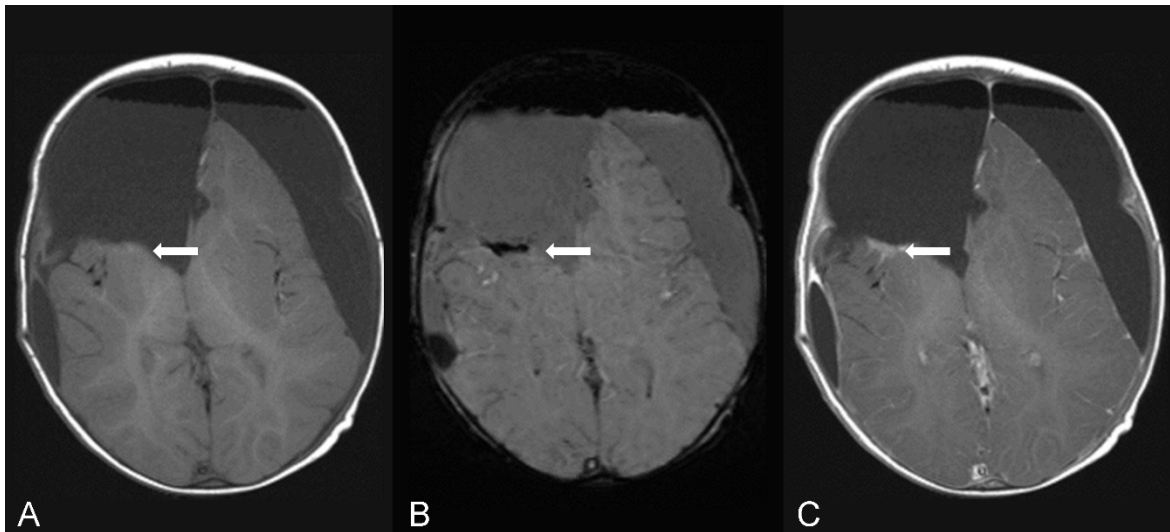


Abb. 3: Axiale Sequenzen nach Operation eines supratentoriellen Ependymoms im rechten Frontallappen. A) Native T1-Sequenz, hier zeigt sich eine flau Signalsteigerung am posterioren Resektionsrand vereinbar mit dem Signal von Methämoglobin (Pfeil). Diese Blutresiduen bestätigen sich in der SWI (B), bei Nachweis einer stark hypointensen, bandförmigen Ablagerung (Pfeil), vereinbar mit Hämosiderin. Nach Kontrastmittel zeigt sich in C) T1-Sequenz eine kräftige Kontrastmittelanreicherung (Pfeil), welche aufgrund der Blutablagerung eher als unspezifisch zu bewerten war. Zusammengefasst ergab sich der Resektionsstatus S0.

2.4.2 Bildmorphologische Beurteilung des Rezidivtumors

Beurteilung der Rezidivtumore:

Zunächst wurde der zeitliche Abstand zwischen ED und jeweiligem Rezidivzeitpunkt (RZP) erfasst.

Die Bildcharakteristika der jeweiligen Rezidive (Lokalrezidive, sekundäre Läsionen und extrakranielle Metastasen) wurden anhand der gleichen Parameter (Tumorbegrenzung, Tumorzysten/ Nekrosen, T2-/T1 Signalintensität und Homogenität, Enhancement, Menge der KM-Anreicherung und Einblutungen) wie der Primärtumor beurteilt und mit diesem verglichen als:

- 1) Gleich
- 2) Mehr
- 3) Weniger

Das Volumen sowie das Perifokalödem des Rezidivs wurden wie in der Erstuntersuchung gemessen.

Die Beurteilung hinsichtlich zystisch-nekrotischer Anteile sowie das Resektionsausmaßes mittels S-Klassifikation des Rezidivs und mögliche Meningeosen erfolgte anhand der gleichen Variablen wie in der Beurteilung der Primärtumor.

Definition der Art des Rezidivs:

- Lokalrezidiv: Neue Läsionen in der Primärtumorloge beziehungsweise am Resektionsrand nach vollständiger Tumorresektion. (Abb. 4, B)
- Sekundäre Läsion: Jede Läsion in T2-Sequenz oder T1KM außerhalb des Primärtumorbettes innerhalb des Hirnparenchyms. (Abb. 5 und 6, B und C)
- Extrakranielle Metastasen: Neue extrakranielle Läsionen, innerhalb des Sichtfeldes der kranialen oder spinalen MRT (Abb. 7, A)
- M2: Jede neu aufgetretene umschriebene leptomeningeale KM-Anreicherung wurde als M2 und damit als Rezidiv gewertet. Traten zum gleichen Untersuchungszeitpunkt multiple M2 auf, so wurde der größte Befund ausgewertet. Nur nach vollständiger Resektion konnte eine neue M2 im Verlauf beurteilt werden. (Abb. 4, C)
- M3: Eine neu umschriebene leptomeningeale KM-Anreicherung intraspinal wurde als M3 gewertet. Da eine M3 für gewöhnlich nicht reseziert wird, erfolgte keine weitere Beurteilung. (Abb. 8)

MRT-Bildbeispiele:

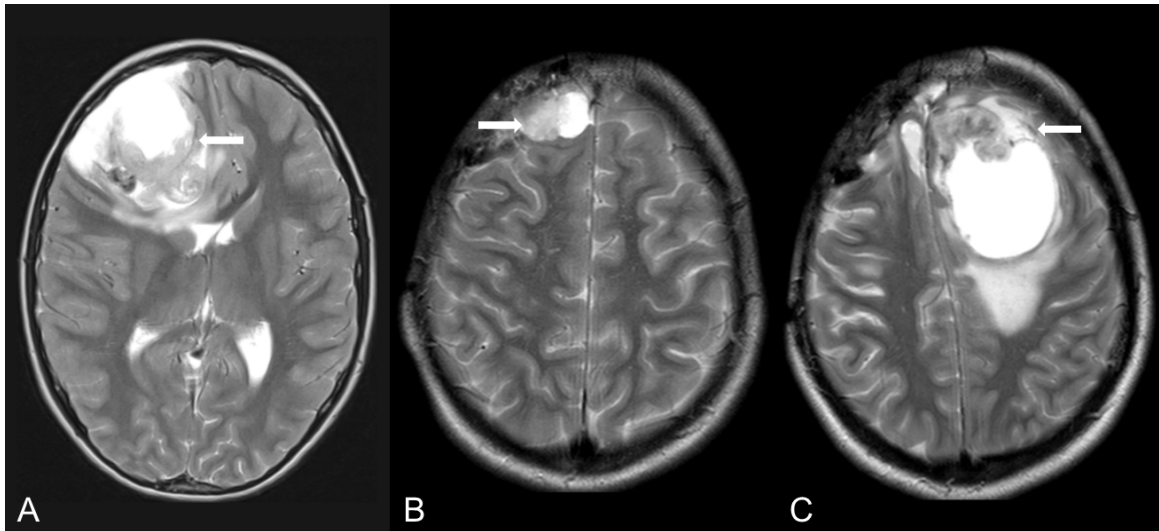


Abb. 4: Siebenjähriger Verlauf anhand von T2-Sequenzen eines Patienten mit insgesamt fünf Ependymomrezidiven. A) zeigt den Primärtumor rechts frontal (Pfeil). Drei Jahre und sieben Monate später zeigte sich das erste Lokalrezidiv (B, Pfeil). Insgesamt erkrankte der Patient an drei Lokalrezidiven und an zwei Meningeosen. Der Primärtumor sowie alle weiten Lokalrezidive wurde S0 reseziert. C) Das fünfte Rezidiv nach sieben Jahren auf der Gegenseite (Pfeil), weist sowohl nach T2-Signal aber auch nach Konfiguration mit großem zystisch-nekrotischem Anteil ein sehr ähnliches Bild wie der Primärtumor auf, wurde aufgrund der Lokalisation aber als Meningeose gewertet.

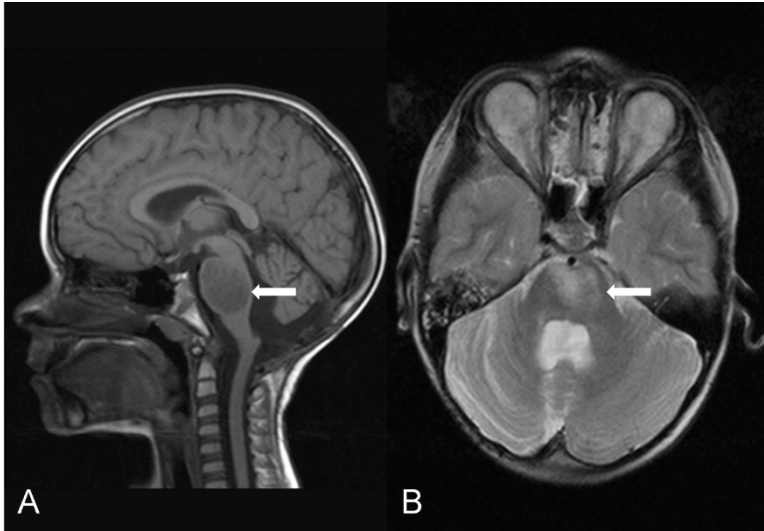


Abb. 5: Beispiel einer Zweitläsion nach primärem infratentoriellen Ependymom im IV. Ventrikel mit Übergang in den Kleinhirnbrückenwinkel. Der Patient wies drei Jahre und neun Monate nach dem Primärtumor eine neue Läsion zentral des Pons auf, welche mehr als 50% des Querdurchmessers in T1-Sequenz (A, Pfeil) und T2-Sequenz (B, Pfeil) ausmachte und daher als diffuses intrinsisches Pongliom (DIPG) gewertet wurde.

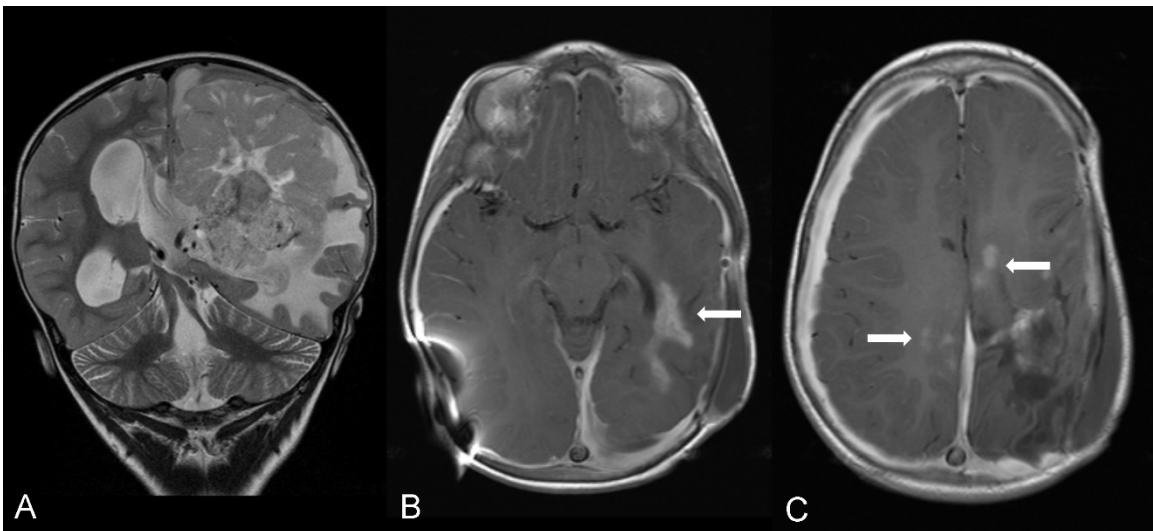


Abb. 6: Darstellung eines primären supratentoriellen Ependymoms, welches fünf Monate nach Bestrahlung mit Protonen eine Strahlenreaktion entwickelte. A) zeigt in der Erstuntersuchung ein inhomogenes supratentoriales Ependymom in der linken Hemisphäre mit Ventrikelkompression und Hydrozephalus in einer koronaren T2-Sequenz. B) und C) MRT nach Radiatio zeigt in T1-Sequenz nach Kontrastmittel multiple fleckige Kontrastmittelanreicherungen vor allem am anterioren als auch am inferioren Resektionsrand aber auch auf der Gegenseite. Da diese Kontrastmittelanreicherungen nach vier Monaten ohne weitere Therapie rückläufig waren, wurde es als Strahlenreaktion gewertet.

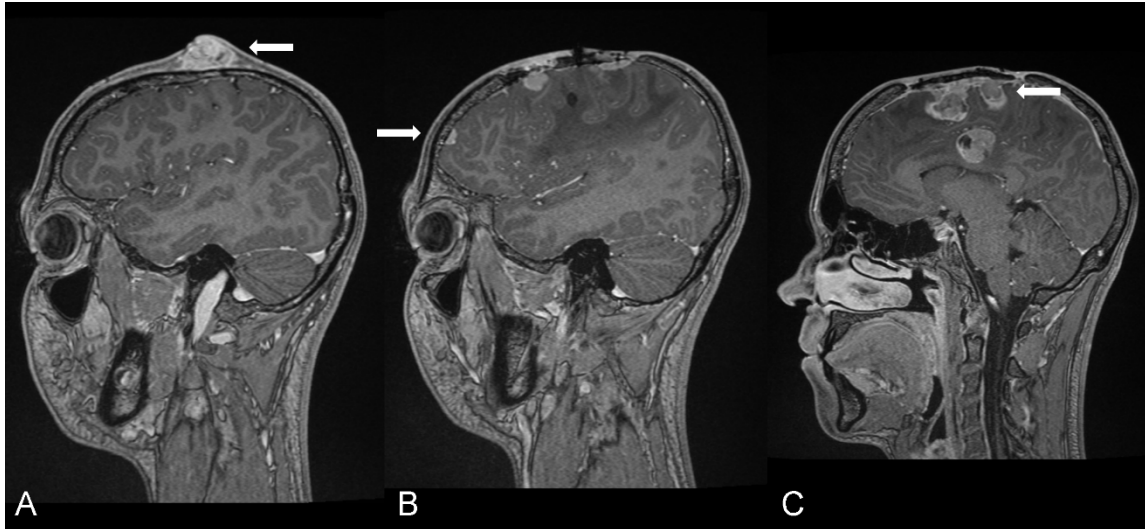


Abb. 7: Beispiel eines Patienten mit extrakranieller Metastase und Progress von intrakraniellen Meningeoseherden nach primärem supratentoriellem Ependymom A) zeigt eine subkutane, extrakranielle Metastase, dem rechten Os parietale aufliegend mit kräftigem Enhancement in der T1-Sequenz nach Kontrastmittelgabe als viertes Rezidiv sechs Jahre und sieben Monate nach Erstdiagnose. Abb. B) und C) zeigen multiple knotige Meningeosen (M2b) welche Kontrastmittel aufnehmen (Pfeil).

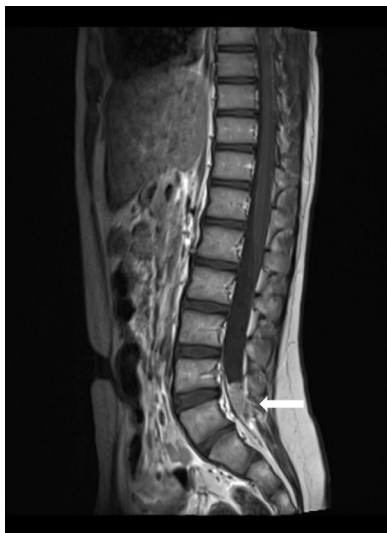


Abb. 8: Zeigt eine intrathekale Meningeose am lumbosakralen Übergang in sagittaler Schnitfführung einer T1-Sequenz mit Kontrastmittel.

2.5 Statistische Methodik

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS Statistics 27 von IBM in München, Deutschland verwendet. Die Auswertung erfolgte durch die Doktorandin Judith Krumma unter Anleitung durch Frau Dr. med. Annika Stock. Der Gruppenvergleich nominaler Variablen zwischen Primärtumor mit einem Ependymomrezidiv (Lokalrezidiv, Zweitläsionen, extrakranielle Metastasen) erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) oder bei kleinen Fallzahlen mittels des Fisher-Exakt-Tests. Zur Überlebenszeitanalyse zweier Gruppen wurde der Log-Rank-Test eingesetzt. Die Korrelation zweier unabhängiger Parameter wurde durch den Mann-Whitney-U-Test berechnet. Die Bestimmung der Normalverteilung erfolgte durch den Shapiro-Wilk-Test. Als statistisch signifikant wurden alle Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% ($p < 0,05$) angesehen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 107 pädiatrische Patienten/innen, 38,3% Mädchen (41/107) und 61,6% Jungen (66/107), mit Rezidiven eines primären EPNs ermittelt werden (Geschlechterverhältnis 1:1,63). Die Einschlusskriterien erfüllten 73 von 107 Patienten/innen. Darunter waren 42,5% weiblich (31/73) und 57,5% männlich (42/73) (Geschlechterverhältnis 1:1,35). Zum Zeitpunkt der ED betrug das mediane Alter der Patienten/innen 4,6 Jahre (min. 0,39; max. 15,1). Das mediane Alter der Mädchen lag bei 4,5 (min. 0,39; max. 14,97), das der Jungen bei 4,8 Jahren (min. 0,64; max. 15,1) ($p < 0,001$; Shapiro-Wilk-Test) (Tbl. 5).

Tbl. 5: Patientenkollektiv in Abhängigkeit der Kompartimente und der molekularen Subgruppe.

Patientenkollektiv	Gesamtanzahl	ST-EPN	RELA+	PF-EPN	PF-A
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht					
- Weiblich	31 (42,5%)	9 (52,9%)	5 (41,7%)	22 (39,3%)	14 (41,2%)
- Männlich	42 (57,5%)	8 (47,1%)	7 (58,3%)	34 (60,7%)	20 (58,8%)
Medianes Alter in Jahren	4,6	4,3	6,3	4,6	4,8
Summe	73 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	56 (100%)	34 (100%)

3.2 Primärtumor

3.2.1 Tumorlokalisation

Nach Kompartiment lagen 76,7% in der hinteren Schädelgrube (56/73) und 23,3% supratentoriell (17/73). Nach genauerer Lokalisationsdefinition zeigte sich die häufigste Lage mit 41,1% im IV. Ventrikel (17/73) oder im IV. Ventrikel mit Ausdehnung in den KHBW (13/73). Eine detailliertere Auflistung der genauen Lokalisation wird in dem nachfolgenden Balkendiagramm abgebildet (Abb. 9). Zu Beginn erkrankten zwei Patienten bereits zur ED zusätzlich an einer M3 (1 ST-EPN WHO-Grad III; 1 PF-EPN der Gruppe A).

ST-EPN zeigten in 6/17 einen breitbasigen Dura mater in 4/17 einen Ventrikelkontakt und in ebenfalls 4/17 sowohl Kontakt zur Dura mater als auch zu den Ventrikeln. In 3/17 ST-EPN zeigte sich ausschließlich eine intraparenchymatöse Lokalisation.

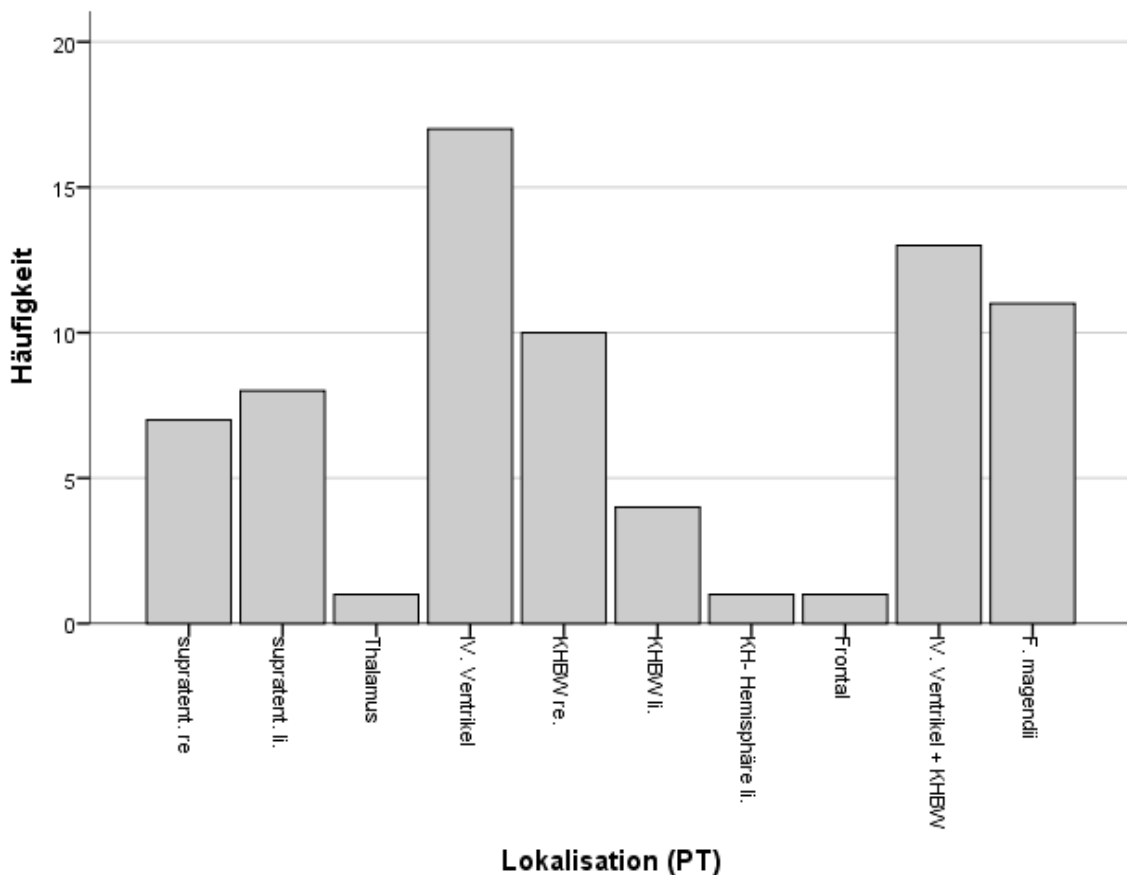


Abb. 9: Häufigkeitsdarstellung der genauen Lokalisationen des Primärtumors.

3.2.2 Tumorzvolumen

Das mediane Volumen betrug 38,24cm³ (min. 3,67cm³; max. 303,36cm³). ST-EPN hatten durchschnittlich ein größeres Tumorzvolumen (Median: 114,24cm³; min. 3,67cm³; max. 303,36cm³) als PF-EPN (Median: 31,82cm³; min. 9,34cm³; max. 147,41cm³). Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte dieser Zusammenhang bestätigt werden (p< 0,001). RELA positive EPN zeigten ein medianes Volumen von 100,99cm³ (min. 3,67cm³; max. 303,361cm³), PF-A EPN von 29,9cm³ (min. 9,34cm³; max. 147,41cm³).

3.2.3 Tumorzvolumen

Angaben zur Histologie lagen bei allen Patienten/innen vor, zur Molekulargenetik nur bei 46/73. Von den 56 PF-EPN entsprachen 55 histologisch einem aEPN WHO-Grad III. Molekulargenetisch handelte es sich bei 60,7% (34/56) der PF-EPN um die Gruppe A. Alle 17 ST-EPN waren histologisch aEPN WHO-Grad III, davon wiesen 70,6% eine RELA-Fusion (12/17) auf (p< 0,001; Fisher-Exakt-Test; Tbl. 6). Das ST-EPN eines vier Monate alten Kind wurde zunächst histologisch als aEPN WHO-Grad III eingeteilt. Im Verlauf ergab sich nach erneuter Aufarbeitung des Tumormaterials die Subgruppe aEPN mit YAP1-Fusion. Dieser Patient erkrankte fünf Monate später einmalig an einem Lokalrezidiv.

Tbl. 6: Histologie (mit molekulargenetischem Subtyp, falls vorhanden) nach Kompartiment des Primärtumors.

Histologie	Gesamtanzahl	ST-EPN	PF-EPN
	n (%)	n (%)	n (%)
aEPN WHO-Grad III	26 (35,6%)	5 (29,4%)	21 (37,5%)
aEPN RELA +	12 (16,4%)	12 (70,6%)	0 (0%)
aEPN Gruppe A	34 (46,6%)	0 (0%)	34 (60,7%)
EPN WHO-Grad II	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (1,8%)
Summe	73 (100%)	17 (100%)	56 (100%)

3.2.4 Bildmorphologie

Tumorbegrenzung

Eine mäßig scharfe Begrenzung der EPN zeigten 90,4%, je 5,5% der Tumore waren unscharf und nur 4,1% scharf begrenzt. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,016$; Fisher-Exakt-Test) zwischen Tumorbegrenzung und -lokalisierung nach supra- oder infratentoriellen Kompartiment. ST-EPN waren schärfer begrenzt als PF-EPN (Tbl. 7.).

Tbl. 7: Tumorbegrenzung in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung nach Kompartiment und molekularer Subgruppe.

Tumorbegrenzung	Gesamtanzahl	ST-EPN	RELA+	PF-EPN	PF-A
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
unscharf begrenzt	4 (5,5%)	1 (5,9%)	0 (0%)	3 (5,4%)	1 (2,9%)
Mäßig scharf begrenzt	66 (90,4%)	13 (76,5%)	10 (83,3%)	53 (94,6%)	33 (97,1%)
scharf begrenzt	3 (4,1%)	3 (17,6%)	2 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Summe	73 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	56 (100%)	34 (100%)

Tumorzysten/ Nekrosen

Primärtumore wiesen in 91,8% der Fälle (67/73) Zysten/ Nekrosen auf, davon zeigten alle ST-EPN und 89,3% (50/56) der PF-EPN zystisch-nekrotische Tumoranteile. ST-EPN hatten in Bezug auf das Gesamtvolumen größere zystisch-nekrotische Anteile als PF-EPN ($p=0,017$; Fisher-Exakt-Test, Tbl. 8).

Tbl. 8: Zystisch-nekrotischer Tumoranteil bezogen auf das Gesamtvolumen in Abhängigkeit der Kompartimente und molekularer Subgruppe.

Zystisch- nekrotischer Tumoranteil	Gesamtanzahl	ST-EPN	RELA+	PF-EPN	PF-A
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0%	6 (8,2%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (10,7%)	4 (11,8)
< 25%	22 (30,1%)	2 (11,8%)	2 (16,7%)	20 (35,7%)	12 (35,3%)
26-50%	20 (27,4%)	4 (23,5%)	3 (25%)	16 (28,6%)	10 (29,4%)
51-75%	11 (15,1%)	3 (17,6%)	2 (16,7%)	8 (14,3%)	5 (14,7%)
76-100%	14 (19,2)	8 (47,1%)	5 (41,6%)	6 (10,7%)	3 (8,8%)
Summe	73 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	56 (100%)	34 (100%)

Hydrozephalus

Ein Hydrozephalus konnte in 75,3% der Fälle nachgewiesen werden. Davon hatten 46,6% einen mittelgradigen, 15,1% einen leichtgradigen und 13,7% einen schwergradigen Hydrozephalus. ST-EPN zeigten weniger häufig einen Hydrozephalus versus PF-EPN ($p < 0,001$; Fisher-Exakt-Test; Tbl. 9).

Tbl. 9: Ausprägung eines Hydrozephalus in Abhängigkeit nach Kompartiment und molekularer Subgruppe.

Hydrozephalus	Gesamtanzahl	ST-EPN	RELA+	PF-EPN	PF-A
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kein	18 (24,6%)	11 (64,7%)	8 (66,7%)	7 (12,5%)	4 (11,8%)
Leichtgradig	11 (15,1%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (19,6%)	8 (23,5%)
Mittelgradig	34 (46,6%)	4 (23,5%)	2 (16,7%)	30 (53,6%)	15 (44,1%)
Schwergradig	10 (13,7%)	2 (11,8%)	2 (16,7%)	8 (14,3%)	7 (20,6%)
Summe	73 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	56 (100%)	34 (100%)

Perifokalödem

Nur 26% (19/73) der Tumore, davon 12 ST-EPN, wiesen ein Perifokalödem auf. Der Durchmesser betrug im Median 1,1cm (min. 0,4cm; max. 4,5cm). Das Perifokalödem der RELA positiven EPN (n= 10) betrug im Median 1,5cm (min. 1cm; max. 4,5cm), das der PF-A EPN betrug, im Median 0,7cm (min. 0,4cm; max. 1cm).

T1-/T2-Sequenzen

Die T2-Signalintensität war bei 67,6% (48/71) der Tumore hyperintens und bei 32,4% (23/71) isointens. In der T1-Sequenz zeigten sich 79,2% (57/72) isointens, 19,4% (14/72) hypointens und ein EPN (1,4%) hyperintens. In der T2-Sequenz stellte sich das EPN in 66,2% (47/71) inhomogen und in 33,8% (24/71) homogen dar. Das EPN zeigte sich in der T1-Sequenz in 75% (54/72) homogen und in 25% (18/72) inhomogen.

In Bezug auf die Kompartimentlokalisierung ergaben sich signifikante Unterschiede im Signalverhalten jedoch nicht in der Homogenität der Tumore. Das PF-EPN war in der T2-Sequenz vorwiegend hyperintens, in der T1-Sequenz vorwiegend hypointens verglichen zum ST-EPN (T2-Sequenz p=0,015; T1-Sequenz p=0,009; Fisher-Exakt-Test; Tbl. 10).

Tbl. 10: T2-/T1-Sequenzen in Abhängigkeit der Kompartimentlokalisierung und der molekularen Subgruppe.

T2-Sequenz	Gesamtanzahl	ST-EPN	RELA+	PF-EPN	PF-A
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Isointens	23 (32,4%)	10 (58,8%)	6 (50%)	13 (24,1%)	7 (21,9%)
Hyperintens	48 (67,6%)	7 (41,2%)	6 (50%)	41 (75,9%)	25 (78,1)
Hypointens	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Summe	71 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	54 (100%)	32 (100%)
Homogen	24 (33,8%)	6 (35,3%)	10 (83,3%)	18 (33,3%)	10 (31,2%)
Inhomogen	47 (66,2%)	11 (64,7%)	2 (16,7%)	36 (66,7%)	22 (68,8%)
Summe	71 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	54 (100%)	32 (100%)

T1-Sequenz

Isointens	57 (79,2%)	16 (94,1%)	11 (91,7%)	41 (74,5%)	26 (76,5%)
Hyperintens	1 (1,4%)	1 (5,9%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypointens	14 (19,4%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (25,5%)	8 (23,5%)
Summe	72 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	55 (100%)	34 (100%)
Homogen	54 (75%)	13 (76,5%)	9 (75%)	41 (74,5%)	25 (73,5%)
Inhomogen	18 (25%)	4 (23,5%)	3 (25%)	14 (25,5%)	9 (26,5%)
Summe	72 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	55 (100%)	34 (100%)

Intensität der Kontrastmittel-Anreicherung des Primärtumors

Jeder Primärtumor zeigte eine KM-Anreicherung. Davon reicherten 67,1% kräftig, 20,5% mittelstark und 12,3% leicht KM an. In Bezug auf die Kompartimente konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p=0,64$; Fisher-Exakt-Test). Die Mehrzahl der Tumore, sowohl supra- als auch infratentoriell, nahmen mittelstark bis kräftig KM auf (Tbl. 11).

Tbl. 11: Kontrastmittel-Anreicherung des Tumors in Abhängigkeit der Kompartimentlokalisierung und molekularen Subgruppe.

KM-Anreicherung des Tumors	Gesamtanzahl n (%)	ST-EPN n (%)	RELA+ n (%)	PF-EPN n (%)	PF-A n (%)
Keine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Leichte	9 (12,3%)	2 (11,8%)	1 (8,3%)	7 (12,5%)	4 (11,8%)
Mittelstarke	15 (20,5%)	2 (11,8%)	1 (8,3%)	13 (23,2%)	7 (20,6%)
Kräftige	49 (67,1%)	13 (76,5%)	10 (83,3%)	36 (64,3%)	23 (67,6%)
Summe	73 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	56 (100%)	34 (100%)

Menge der Kontrastmittel-Anreicherung des Primärtumors:

Bezogen auf das Tumorgesamtvolumen wiesen 65,8% der Fälle eine 76-100% KM-Anreicherung auf. Nur 2,7% nahmen weniger als 25% KM auf. Der KM-anreichernder Tumoranteil der Kompartimente blieb ohne statistische Signifikanz ($p=0,2$; Fisher-Exakt-Test; Tbl. 12)

Tbl. 12: Kontrastmittel-anreichernder Tumoranteil in Abhängigkeit der Kompartimente und molekularer Subgruppe.

KM anreichernder Tumoranteil	Gesamtanzahl	ST-EPN	RELA+	PF-EPN	PF-A
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Keine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
< 25%	2 (2,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,6%)	1 (2,9)
26-50%	6 (8,2%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (10,7%)	5 (14,7%)
51-75%	17 (23,3%)	2 (11,8%)	1 (8,3%)	15 (26,8%)	7 (20,6%)
76-100%	48 (65,8%)	15 (88,2%)	11 (91,7%)	33 (58,9%)	21 (61,8%)
Summe	73 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	56 (100%)	34 (100%)

Tumoreinblutung

Jeweils mehr als die Hälfte der ST-EPN (52,9%) und PF-EPN (63,6%) wiesen Einblutungen auf, meist (72,6%) diagnostiziert anhand einer T1-/T2-Sequenz. Eine T2*-Sequenz war in 17,8%, eine SWI in 9,6% der Fälle vorhanden. Ein Tumor konnte aufgrund schlechter Bildqualität nicht beurteilt werden. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisierung und der Häufigkeit von Tumoreinblutungen ($p=0,43$; χ^2 -Test; Tbl. 13).

Tbl. 13: Tumoreinblutung in Abhängigkeit der Tumorlokalisation nach Kompartiment und molekularer Subgruppe.

Tumoreinblutung	Gesamtanzahl	ST-EPN	RELA+	PF-EPN	PF-A
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ja	44 (61,1%)	9 (52,9%)	6 (50%)	35 (63,6%)	5 (14,7%)
nein	28 (38,9%)	8 (47,1%)	6 (50%)	20 (36,4%)	29 (85,3%)
Summe	72 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	55 (100%)	34 (100%)

T-Klassifikation

Bei 63% (46/73) war ein T4, bei 20,5% (15/73) ein T2, bei 9,6% (7/73) ein T3b und bei 6,8% der Fälle (5/73) ein T1 Stadium nachweisbar. Es bestand ein Zusammenhang zwischen der T-Klassifikation und Tumorlokalisation nach Kompartiment ($p= 0,007$; Fisher-Exakt-Test). T1/T2 klassifiziert wurden 52,9% der ST-EPN und 19,6% der PF-EPN. T4 klassifiziert wurden hingegen 47,1% der ST-EPN und 67,9% der PF-EPN (Tbl. 14).

Tbl. 14: T-Klassifikation in Abhängigkeit der Tumorlokalisation nach Kompartiment und molekularer Subgruppe.

T-Klassifikation	Gesamtanzahl	ST-EPN	RELA+	PF-EPN	PF-A
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
T1	5 (6,8%)	4 (23,5%)	3 (25%)	1 (1,8%)	1 (2,9)
T2	15 (20,5%)	5 (29,4%)	5 (41,7%)	10 (17,9%)	6 (17,6%)
T3a	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
T3b	7 (9,6%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (12,5%)	4 (11,8%)
T4	46 (63%)	8 (47,1%)	4 (33,3%)	38 (67,9%)	23 (67,6%)
Summe	73 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	56 (100%)	34 (100%)

3.2.5 Beurteilung des Resektionsausmaßes

Primär konnten 65,2% (45/69) der Tumore S0 reseziert werden. Vier der frühpostoperativen MRT-Bilder konnten aufgrund mangelnder Bildqualität (beispielsweise war nur MRT-Bilder auf Film-Folien vorhanden oder das Zeitintervall des frühpostoperativen MRTs war verzögert und zeigte zu starke Einblutungen) nicht beurteilt werden. Eine Totalresektion wurde häufiger bei ST-EPN (86,7%) als bei PF-EPN (59,3%) erreicht, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,3$; Fisher-Exakt-Test; Tbl. 15).

Tbl. 15: S-Klassifikation in Abhängigkeit zur Tumorlokalisation nach Kompartiment und molekularer Subgruppe.

S-Klassifikation	Gesamtanzahl	ST-EPN	RELA+	PF-EPN	PF-A
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
S0	45 (65,2%)	13 (86,7%)	9 (81,8%)	32 (59,3%)	21 (63,6%)
S1	7 (10,1%)	1 (6,7%)	1 (9,1%)	6 (11,1%)	4 (12,1%)
S2	15 (21,7%)	1 (6,7%)	1 (9,1%)	14 (25,9%)	7 (21,2%)
S3	2 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,7%)	1 (3,0%)
Summe	69 (100%)	15 (100%)	11 (100%)	54 (100%)	33 (100%)

3.2.6 Gesamtüberleben

Durch die HIT-REZ Studienzentrale in Essen wurde unter anderem das Sterbedatum der Patienten/innen (68/73), bis einschließlich Dezember 2019, übermittelt. Verstorben waren bereits zu diesem Zeitpunkt 55,9% (38/68). Das Durchschnittsalter der verstorbenen Kinder betrug 11,1 Jahre (min. 2,52; max. 25,05; $p=0,34$; Shapiro-Wilk-Tests). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 4,1 Jahren (min. 0,99; max. 11,61; $p=0,007$; Shapiro-Wilk-Test) ausgehend vom Zeitpunkt der ED bis zum Zeitpunkt des Todes.

Mädchen überlebten bis zum Zeitpunkt der Prüfung des OS zu 41,4% (12/29), Jungen bis zu 46,2% (18/39). Insgesamt verstarben Jungen früher (Median: 3,6 Jahre) als Mädchen (Median: 4,8 Jahre), jedoch zeigte sich zwischen dem Geschlecht und der Dauer des Überlebens in Jahren keine statistische Signifikanz ($p= 0,26$; Log-Rank-Test).

Die Hälfte der Patienten mit ST-EPN (8/16) und 57,7% der PF-EPN (30/52) verstarben. Kinder mit ST-EPN überlebten im Durchschnitt 5,1 und Kinder mit PF-EPN 4,6 Jahre nach ED. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz bezogen auf die Lokalisation der EPN nach Kompartimenten und Zeitspanne bis zum Tod ($p= 0,95$; Log-Rank-Test).

3.3 Ependyomrezidive

Jeder Patient erkrankte mindestens zu einem, maximal aber zu fünf Zeitpunkten an einer Art eines Rezidivs nach den definierten Bildkriterien. In der nachfolgenden Tabelle (Tbl. 16) wurde eine Übersicht über die Art des Rezidivs zum jeweiligen RZP aufgelistet. Die zeitlichen Abstände im Nachfolgenden beziehen sich stets auf den Median. Der Zeitabstand zwischen Primärtumor und erstem RZP betrug 19 Monate (1-104 Monate). Im ersten Rezidiv erkrankten die meisten an einem Lokalrezidiv ($n= 36$, zusätzlich zwei mit M2 und weitere zwei mit M3), gefolgt von M2 ($n=18$) und M3 ($n=12$). Der zeitliche Abstand zwischen erstem und zweitem Rezidiv lag bei 15,5 Monaten (0-83 Monate). Zwischen Primärtumor und zweitem Rezidiv lagen 3,3 Jahre (0,7-10,3 Jahre). Weitere sechs Monate (0-19 Monate) lagen zwischen zweitem und drittem Rezidiv und 3,9 Jahre (0,8-8,1 Jahre) zwischen Primärtumor und drittem Rezidiv. Zwischen drittem und viertem Rezidiv betrug der zeitliche Abstand sechs Monate (0-12 Monate) und zwischen Primärtumor und viertem Rezidiv lagen 5,6 Jahre (2,4-6,2 Jahre). Nur zwei Patienten erkrankten im Auswertungszeitraum an einem fünften Rezidiv; der Abstand zwischen viertem und fünftem Rezidiv betrug 12 Monate (11-13 Monate). Ausgehend vom Primärtumor bis zum fünften Rezidiv lagen 6,9 Jahre (6,6-7,2 Jahre).

Tbl. 16: Art des Rezidivs zum jeweiligen Rezidivzeitpunkt.

Rezidiv	1. RZP	2. RZP	3. RZP	4. RZP	5. RZP
Lokalrezidiv	36 (49,3%)	20 (43,5%)	7 (41,2%)	1 (14,3%)	0 (0%)
M2	18 (24,7%)	15 (32,6%)	7 (41,2%)	2 (28,6%)	2 (100%)
M3	12 (16,4%)	8 (17,4%)	2 (11,8%)	1 (14,3%)	0 (0%)
Lokalrezidiv + M2	2 (2,7%)	0 (0%)	1 (5,9%)	1 (14,3%)	0 (0%)
Lokalrezidiv + M3	2 (2,7%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Sekundäre Läsion	3 (4,1%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Extrakranielle Metastase	0 (0%)	1 (2,2%)	0 (0%)	1 (14,3%)	0 (0%)
Extrakranielle Metastase + M2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,3%)	0 (0%)
Summe	73 (100%)	46 (100%)	17 (100%)	7 (100%)	2 (100%)

3.3.1 Lokalrezidive

Der mediane Zeitabstand zwischen dem operativen Eingriff und erstdiagnostiziertem Lokalrezidiv betrug 21,6 Monate (1-94 Monate). Hierfür wurde jeder RZP mit erstem Lokalrezidiv einbezogen. Hatte beispielsweise ein Patient zum ersten RZP eine Meningeose und zum zweiten RZP sein erstes Lokalrezidiv, wurde der Zeitabstand zwischen ED und in diesem Beispiel zweiter RZP ermittelt.

Im gesamten Auswertungszeitraum erkrankten insgesamt 61,6% (45/73) der Kinder an einem erstmalig diagnostizierten Lokalrezidiv. In der nachfolgenden Tbl. wurde eine detaillierte Auflistung aller Lokalrezidive zu jedem RZP aufgeführt (Tbl. 17).

Jungen erkrankten zu 66,7% (28/42), Mädchen zu 54,8% (17/31), unter Berücksichtigung aller RZP, an mindestens einem Lokalrezidiv. Die Mehrzahl mit 67,9% der erstdiagnostizierten Lokalrezidive traten bei PF-EPN (38/56; 26 Gruppe A EPN), und nur 41,2% bei ST-EPN (7/17; 5 RELA positive EPN) auf. Eine histologische Bestimmung per Biopsie gelang bei 80% (36/45), davon hatten 72,2% ein aEPN WHO-Grad III und 22,2% konnte der Gruppe A zugeordnet werden. Nur jeweils bei einem Lokalrezidiv zeigte sich ein EPN WHO-Grad III mit RELA-Fusion und ein WHO-Grad II EPN. Die

histologische Bestimmung des Primärtumors zeigte keine Änderung des WHO-Grades im Lokalrezidiv (Tbl. 18).

Tbl. 17: Aufstufung aller diagnostizierten Lokalrezidive zu jedem möglichen Rezidivzeitpunkt.

Rezidiv	1. RZP	2. RZP	3. RZP	4. RZP	5. RZP	Summe
Erstes Lokalrezidiv	40 (88,9%)	5 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	45 (100%)
Zweites Lokalrezidiv	/	16 (88,9%)	2 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (100%)
Drittes Lokalrezidiv	/	/	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
Vierte Lokalrezidiv	/	/	/	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
Summe	40	21	8	2	0	71

Tbl. 18: Histologie mit molekularer Subgruppierung der erstdiagnostizierten Lokalrezidive bezogen auf den Primärtumor.

Lokalrezidiv	Primärtumor			
	aEPN WHO-Grad III	aEPN RELA +	aEPN Gruppe A	EPN WHO-Grad II
aEPN WHO-Grad III	7 (77,8%)	3 (75%)	16 (72,7%)	0 (0%)
aEPN RELA +	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
aEPN Gruppe A	2 (22,2%)	0 (0%)	6 (27,3%)	0 (0%)
EPN WHO-Grad II	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Summe	9 (100%)	4 (100%)	22 (100%)	1 (100%)

Bildcharakteristika der erstdiagnostizierten Lokalrezidive:

Das mediane Volumen des Lokalrezidivs betrug $0,2\text{cm}^3$ (min. $0,004\text{cm}^3$; max. $11,9\text{cm}^3$). Lokalrezidive von ST-EPN waren größer (ST-EPN Median $1,4\text{cm}^3$; PF-EPN Median $0,15\text{cm}^3$; $p=0,003$). Das Lokalrezidiv zeigte sich in den Parametern Tumorbegrenzung (90,5%; 38/42), T2-Sequenz (86,8%; 33/38) und T2-Homogenität (78,9%; 30/38) sowie T1-Sequenz (80,5%; 33/41) und T1-Homogenität (85,4%; 35/41) vergleichbar mit dem Primärtumor.

In der T2-Sequenz zeigte sich das Lokalrezidiv zu 13,2% (5/38) hypointenser und zu 18,4% (7/38) homogener. Die T1-Sequenz war in 14,6% (6/41) hyperintenser und in 12,2% (5/41) homogener im Vergleich zum Primärtumor. Nur 4,8% (2/41) der Lokalrezidive hatten in der T1-Sequenz ein hypointenseres Signal.

Der zystisch-nekrotische Tumoranteil, verglichen zum Primärtumor, stellt sich im Lokalrezidiv zu 61,9% (26/42) kleiner dar. Bei 81% der Lokalrezidive betrug der zystisch-nekrotische Tumoranteil in Bezug auf das Gesamtvolumen weniger als 25%. Drei Lokalrezidive hatten ein Perifokalödem (0,4cm; 1cm und 1,2cm).

Der anreichernde KM-Tumoranteil des Lokalrezidivs war zu 69% (29/42) vergleichbar mit dem des Primärtumors. In nur 19% (8/42) nahm das Lokalrezidiv weniger KM auf. Auch das Enhancement zeigte sich in 76,2% (32/42) identisch verglichen mit dem Primärtumor. In 16,7% (7/42) kam es zu einem schwächeren Enhancement.

Tumoreinblutungen waren im Lokalrezidiv zu 43,6% (17/39) geringer ausgeprägt. Zu 76,2% wurde hierfür ein T1-/T2-Signal verwendet. Nur in 14,3% stand eine SWI und in 9,5% der Fälle eine T2*-Sequenz zur Verfügung.

Es ergab sich keine signifikante Korrelation bezüglich der Bildcharakteristika des Lokalrezidivs und der primären Tumorlokalisierung (T2-Sequenz $p=1$; T2-Homogenität $p=1$; T1-Sequenz $p=0,51$; T1-Homogenität $p=0,64$; zystisch-nekrotische Läsion $p=0,08$; Enhancement $p=0,45$; anreichernder KM-Tumoranteil $p=0,28$; Tumoreinblutung $p=0,11$)

3.3.2 Meningeosen

Bei 35,6% (26/73) der Patienten/innen wurde im weiteren Krankheitsverlauf eine M3 diagnostiziert (erstes Rezidiv $n=14$, davon 2 mit zusätzlichem Lokalrezidiv; zweites

Rezidiv n= 9, davon 1 mit zusätzlichem Lokalrezidiv; drittes Rezidiv n= 2; viertes Rezidiv n= 1; fünftes Rezidiv n= 0).

Insgesamt erkrankten 56,2% (41/73) im Verlauf an einer erstmalig diagnostizierten M2, mit einem medianen Zeitabstand zwischen ED bis M2 von 28 Monaten (6-114 Monate). Jungen erkrankten zu 51,2% (21/42), Mädchen zu 64,5%; (20/31). Der Primärtumor lag in 82,4% (14/17) supra-, in 48,2% (27/56) infratentoriell. Bei 9,8% (4/41) lag zum gleichen Zeitpunkt zusätzlich zur M2 ein Lokalrezidiv vor. Ein Patient erkrankte zusätzlich zur M2 an einer extrakraniellen Metastase. Bei 73,2% (30/41) der initial diagnostizierten M2 kam es zur KM-Aufnahme. Eine DWI stand bei 78% (32/41) der erstdiagnostizierten M2 zur Verfügung, davon waren 37,5% (12/32) der M2 nicht diffusionsrestringiert (+KM 7/12; -KM 5/12). Die M2 präsentierten sich zu 97,6% (40/41) als M2b, nur bei einem Patienten konnte zusätzlich eine M2a diagnostiziert werden. Die M2 zeigte in 31,7% (13/41) ähnliche bildgebende Merkmale wie der Primärtumor.

Im Krankheitsverlauf kam es, bei sieben Patienten/innen zu einem zweiten und nur bei einem Patienten zu einem dritten Rezidiv der M2 (Tbl. 19). Jede M2 nahmen im zweiten Rezidiv KM auf. Eine DWI lag im zweiten Rezidiv bei 5/7 M2 vor, dabei zeigte sich nur ein M2 Rezidiv nicht diffusionsrestringiert. Verglichen zum Primärtumor war bildmorphologisch das zweite Rezidiv der M2 in 71,4% (5/7) gleich. Die M2 im dritten Rezidiv nahm KM auf, zeigte sich in der DWI mit einer Signalanhebung und different verglichen zum Primärtumor.

Tbl 19. Meningeosedarstellung der kraniellen Meningeose anhand der Rezidivhäufigkeit.

Meningeosedarstellung	1. Rezidiv	2. Rezidiv	3. Rezidiv
M2b+KM	6 (14,6%)	2 (28,6%)	0 (0%)
M2b-KM	3 (7,3%)	0 (0%)	0 (0%)
M2b+KM+DWI	16 (39%)	4 (57,1%)	1 (100%)
M2b+KM-DWI	7 (17,1%)	1 (14,3%)	0 (0%)
M2b-KM+DWI	3 (7,3%)	0 (0%)	0 (0%)
M2b-KM-DWI	5 (12,2%)	0 (0%)	0 (0%)
M2b+M2a+KM+DWI	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Summe	41 (100%)	7 (100%)	1 (100%)

3.3.3 Extrakranielle Metastasen

Bei drei Patienten/innen wurde im Krankheitsverlauf eine extrakranielle Metastase diagnostiziert.

Ein 11 Jahre altes Mädchen erkrankte initial an einem ST-EPN WHO-Grad III mit RELA-Fusion. Als erstes Rezidiv wurde zwei Jahre nach ED eine M2b festgestellt. Die extrakranielle okzipitale Metastase, welche in der Bildgebung gleiche Charakteristika wie der Primärtumor zeigte (mäßig scharfe Tumorbegrenzung, 76-100% zystisch-nekrotische Tumorteile, T2-Sequenz inhomogen und isointens, T1-Sequenz homogen und isointens und einem kräftigen Enhancement, keine Tumoreinblutungen), trat zum zweiten RZP auf (32 Monate nach dem ersten RZP). Sie verstarb fünf Jahre und zwei Monate nach der ED und sechs Monate nach Diagnose der extrakraniellen Metastase.

Ein Junge, zehn Jahre alt, mit einem initialen ST-EPN WHO-Grad III mit RELA-Fusion, erkrankte zweimal an einem Lokalrezidiv, zum dritten RZP an einer M2b und zum vierten RZP an einer subkutanen und transossären extrakraniellen Metastase im rechten Os parietale, in der Nähe des operativen Zugangsweges nach initialer osteoplastischer Trepanation und Re-Kraniotomie bei zweimaligem Lokalrezidiv. Die extrakranielle

Metastase zeigte sich bildmorphologisch unverändert im Vergleich zum Primarius, mit Ausnahme der T2-Sequenz (inhomogener und hypointenser) und der Tumornekrosen (geringere Tumornekrosen). Der Parameter Tumoreinblutung konnte aufgrund schlechter Bildqualität nicht befundet werden. Er verstarb sechs Jahre und zwei Monate nach der ED und neun Monate nach Diagnose der extrakraniellen Metastase.

Der zweite Junge, vier Jahre alt, erkrankte initial an einem PF-EPN WHO-Grad III der Gruppe A. Es kam ebenfalls zweimalig zu einem Lokalrezidiv, jedoch zum ersten RZP und zum dritten RZP. Der Junge erkrankte zum zweiten RZP an einer M3 und schließlich zum vierten RZP an einer M2b und gleichzeitig an einer extrakraniellen Metastase, welche sich im subkutanen postoperativen Zugangsbereich befand. Hier kam es, im Vergleich zum Primärtumor, zu einer hyperintenseren Darstellung der extrakraniellen Metastase in der T1-Sequenz sowie zu geringeren Tumornekrosen und -einblutungen. Die restlichen Parameter zeigten sich identisch zum Primärtumor. Das Kind starb sechs Jahre und vier Monate nach ED und nur ein Monat nach Diagnose der extrakraniellen Metastase.

3.3.4 Sekundärläsionen

Insgesamt erkrankten vier Patienten/innen an einer Sekundärläsion.

Ein zwei Jahre altes Mädchen erkrankte bei ED an einem ST-EPN WHO-Grad III mit RELA-Fusion. Zum zweiten RZP (16 Monate nach ED) zeigten sich intraaxial, entlang des Virchow-Robin-Raums neben der primären Tumorstelle aber auch auf der kontralateralen Hemisphäre, fünf Monate nach Beendigung einer Protonenbestrahlung neue multiple Läsionen. Das Volumen dieser Läsion betrug $6,05\text{cm}^3$. Die Begrenzung zeigte sich unschärfer. Der zystisch-nekrotische Tumoranteil verkleinerte sich, lag jedoch ebenfalls zwischen 1-25% verglichen zu Primärtumor. Zudem bestand ein Perifokalödem von 1,3cm. Im T2-Signal kam es zu einer hyper-, im T1-Signal zu einer hypointenseren Darstellung. Unverändert zum Primärtumor zeigte sich die Läsion mit einem kräftigen Enhancement, der KM anreichernder Tumoranteil lag weiterhin zwischen 51-75% und auch Tumoreinblutungen waren weiter vorhanden. Diese Läsion zeigte sich im nachfolgendem MRT (zwei Monate später) regressiv und wurde damit, im Konsens mit Frau Prof. Dr. med. Monika Warmuth-Metz, als Strahlenreaktion gewertet.

Eine weitere Sekundärläsion trat bei einem 12-jährigen Jungen mit einem initialen PF-EPN auf. Nach 15 Monaten erkrankte er zum ersten RZP an einer M3, acht Monate später, zum zweiten RZP, zeigte sich eine T2-Läsion zentral im Pons, welche die Kriterien eines DIPG erfüllten. Das Volumen betrug $0,79\text{cm}^3$. Die Tumorbegrenzung und -einblutungen sowie die T2-Sequenz stellten sich im Vergleich zum Primärtumor unverändert dar. Das Enhancement zeigte sich schwächer, der KM anreichernde und zystisch-nekrotische Tumoranteil kleiner verglichen zum Primärtumor. Zum dritten RZP kam es sechs Monate später in Form einer M2b. Der Junge verstarb drei Jahre und zehn Monate nach der ED und ein Jahr und 11 Monate nach Diagnose des DIPG.

Ein drei Jahre alter Junge hatte als ED ein PF-EPN WHO-Grad III der Gruppe A, lokalisiert im IV. Ventrikel und KHBW. Zum ersten RZP, 45 Monate nach ED, konnte eine $4,4\text{cm}^3$ große Ponsläsion diagnostiziert werden. Auch hier zeigten sich die Tumorbegrenzung und -einblutungen sowie die T1-Sequenz und Homogenität unverändert zum Primärtumor. Auch das Enhancement stellt sich schwächer, der KM anreichernde und zystisch-nekrotische Tumoranteil kleiner als der Primärtumor dar. Im Konsens wurde auch diese Läsion als DIPG gewertet. Histologisch bestätigte sich ein Jahr später ein Astrozytom.

Eine weitere Sekundärläsion trat bei einem siebenjährigen Mädchen mit einem PF-EPN auf. Zum ersten RZP (16 Monate später) zeigte sich am rechten Kleinhirnstiel eine $0,12\text{cm}^3$ große Läsion im ehemaligen Bestrahlungsfeld, ein Jahr nach Beendigung der hyperfraktionierten Photonentherapie mit 68Gy. Die Läsion zeigte sich in der Begrenzung unschärfer, der zystisch-nekrotische Tumoranteil und die Tumoreinblutungen kleiner und das Enhancement schwächer verglichen zum Primärtumor. In der T2-Sequenz und Homogenität konnte keine Veränderung zum Primärtumor festgestellt werden. Nach vier Monaten war die beschriebene Läsion rückläufig und wurde somit ebenfalls als transientes postradiogenes Phänomen beurteilt. Zum zweiten RZP erkrankte das Mädchen vier Monate später an einem Lokalrezidiv. Neun Monate später wurden ein M3 und eine M2b diagnostiziert. Dieses Mädchen verstarb zwei Jahre und sechs Monate nach ED.

4. DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ependymale Tumore rezidivieren häufig, laut Rootmann et al. in bis zu 54% der Fälle (Rootman et al. 2017). Eine Analyse der HIT-EPN-Studienkohorte ergab ein 60% event free survival von fünf Jahren bei PF-EPN (Jünger et al. 2019). Massimino et al. publizierten, dass die Tumorlokalisierung (supra-/ infratentoriell) keinen Einfluss auf das PFS hat (Massimino M et al. 2016). Bildmorphologische Vergleiche zwischen supra- und infratentorieller Tumorlokalisierung des primären EPNs sind bislang in der Literatur selten (Kuai et al. 2020). Daher war ein Ziel dieser Arbeit, den Einfluss der Tumorlokalisierung (supra-/ infratentoriell) des Primarius auf das Erscheinungsbild des EPNs in der MRT näher zu beschreiben. Zudem wurde die Bildmorphologie hinsichtlich Histologie und molekulargenetischer Subgruppierung (RELA ST-EPN und Gruppe A PF-EPN) verglichen. Auch EPN Rezidive wurden neuroradiologisch bislang in der Literatur kaum beschrieben. Daher war ein weiteres Ziel, anhand festgelegter radiologischer Parameter das primäre EPN mit den Rezidiverkrankungen bildmorphologisch zu vergleichen. Einige Fallberichte beschrieben unter anderem das Auftreten von extrakraniellen Metastasen (Subramanian et al. 2002; Alzahrani et al. 2014). Der genaue Pathomechanismus der Fernmetastasierung ist bislang nicht bekannt. Angenommen wird mitunter eine Ausbreitung des Tumorgewebes durch den operativen Zugangsweg (Alzahrani et al. 2014).

Die Ergebnisse zeigten, dass die Tumorlokalisierung des Primärtumors das radiologische Erscheinungsbild des EPNs beeinflusste. Das Volumen, die Tumorbegrenzung, die Tumorzysten/ Nekrosen, die Signalintensität in der T1-/T2-Sequenz, die T-Klassifikation und das gleichzeitige Auftreten eines Perifokalödems und Hydrozephalus korrelierten signifikant mit der Tumorlokalisierung des primären EPNs. Zudem zeigte das Lokalrezidiv überwiegend ähnliche bildgebende Eigenschaften im Signalverhalten, Tumorbegrenzung, KM-Aufnahme und KM anreichernder Tumoranteil wie der Primärtumor. Durch die Größe der Lokalrezidive erklärt sich der geringere zystisch-nekrotische Tumoranteil und die intratumoralen Einblutungen.

4.2 Bildcharakteristika des Primärtumors

Die radiologische Darstellung des primären EPNs in unserer Arbeit entspricht den bereits veröffentlichten Studien. Im Vergleich zum Kortex stellt sich das EPN meist als hypo- bis isointens im T1-Signal und hyper- bis isointens im T2-Signal, jedoch mit einer Heterogenität der Signalintensität innerhalb des Tumors insbesondere bei supratentoriell gelegenen EPN dar. (Comi et al. 1998; Smith et al. 2013; Yuh et al. 2009) In unserer Studie zeigte sich das EPN in der T1-Sequenz zu 79,2% iso- und zu 19,4% hypointens, in der T2-Sequenz zu 67,6% hyperintens und zu 32,4% isointens. Das ST-EPN hingegen stellt sich in der T2-Sequenz auch in unserer Auswertung heterogener dar (58,8% isointens; 41,1% hyperintens), im Gegensatz zur T1-Sequenz (ST-EPN Isointensität in 94,1%).

Das Signalverhalten von RELA positiven ST-EPN wird in der Literatur als heterogen beschrieben, mit Tumoreinblutungen und zystisch-nekrotischen Tumoranteilen. In der DWI zeigen sich ST-EPN im Vergleich zu PF-EPN diffusionsrestringiert was auf eine hohe Tumorzellularität und ein aggressives Tumorwachstum hindeutet. (Lefton et al. 1998; Nowak et al. 2019; Kuai et al. 2020)

Der Primärtumor wies in unserer Studie zu 91,8% zystisch-nekrotische Tumoranteile auf. Insbesondere ST-EPN (8/17) zeigten große zystisch-nekrotische Tumoranteile von über 75% des gesamten Tumolvolumens. Nowak et al. beschrieben bei 82% der EPN zystische Strukturen (67%, hatten einen Durchmesser >1cm), jedoch hatten 19/22 Kindern ein ST-EPN (Nowak et al. 2015). Xing et al. verglichen aEPN versus low-grade EPN (ebenfalls 24/26 ST-EPN) anhand histologischer Diagnostik gemäß den WHO-Kriterien von 2016 und zeigten nekrotische Tumoranteile bei 84% der aEPN versus 29% der low-grade EPN (Xing et al. 2020). ST-EPN zeichnen sich unter anderem durch größere Tumolvolumina aus (Armington et al. 1985; Byer et al. 2019). Vermutet wird eine Korrelation zwischen Tumorgröße und zystisch-nekrotischen Tumoranteilen, welche unter anderem Yuh et al. bestätigten (Yuh et al. 2009; Dorfer et al. 2016). Auch in unserer Kohorte zeigten ST-EPN große Volumina (Median: 114,24cm³ versus PF-EPN im median: 31,82cm³; p-Wert < 0,001) und große zystisch-nekrotische Tumoranteile. Zudem erkrankte unser Patientenkollektiv fast ausschließlich an aEPN und beinhaltete ausnahmslos Kinder mit Rezidiven, was zusätzlich die hohe Detektion von zystisch-nekrotischen Tumoranteilen im primären EPN erklären könnte.

In unserer Auswertung zeigte sich in 67,1% der primären EPN ein kräftiges Enhancement. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der

Tumorlokalisation und der KM-Aufnahme und -Verteilung feststellen. Kuai et al. wiesen ein vergleichbares Ergebnis nach (Kuai et al. 2020).

Yuh et al. stellten in ihrer Studie fest, dass größtenteils die Weichteilkomponente des Tumors, in postgadolinium T1-Sequenzen, stark KM aufnahmen. Es gab aber auch in seltenen Fällen Anteile des Tumors oder gar einzelne EPN, die kaum oder kein KM aufnahmen. Hierzu beschrieben Yuh et al. ein Fallbeispiel eines 13-jährigen Kindes mit PF-EPN und einem diffusen hypointensen Signal ohne KM-Anreicherung nach postgadolinium T1-Sequenzen. (Yuh et al. 2009)

Intratumorale Einblutungen konnten wir bei 61,1% der EPN (52,9% ST-EPN; 63,6% PF-EPN) nachweisen, meist anhand einer T1-/T2-Sequenz (72,6%). Die Beurteilung von Blutabbauprodukten ist anhand T1-/T2-Sequenzen möglich, aber wenig sensitiv für kleinste Blutungen (Krishnamoorthy und Fiorelli 2006). Nowak et al. beschrieben bei 60% der RELA ST-EPN intratumorale Hämorrhagien, ebenfalls anhand T1-/T2-Sequenzen sowie mittels SWI (Nowak et al. 2019). Ein möglicher Pathomechanismus für Tumoreinblutungen ist eine Infiltration der Tumorzellen in die Gefäßwände und deren Ruptur sowie durch vorhandene Tumornekrosen, was auch auf ein aggressives Tumorwachstum hinweisen kann (Linn et al. 2011). Perifokale Tumorödeme wurden in unserer Arbeit meist in einer T2- oder T2-FLAIR Sequenz, falls vorhanden, ausgemessen und nur in 26% der EPN festgestellt, häufiger bei ST-EPN als bei PF-EPN (63,2% versus 36,8%). Die Differenz bezüglich der Kompartimente lässt sich erklären durch die parenchymatöse Lage der ST-EPN (Armington et al. 1985; Merchant und Fouladi 2005). Kuai et al. unterstützten unsere Ergebnis mit ähnlicher Begründung (Kuai et al. 2020). Insgesamt 75,3% der EPN in unserer Studie zeigten gleichzeitig das Auftreten eines Hydrozephalus, davon lagen die meisten infratentoriell (89%). Comi et al. publizierten anhand eines pädiatrischen Kollektivs von 40 EPN Patienten/innen (davon 35 PF-EPN), dass 85% der Kinder bei ED ein Hydrozephalus hatten (Comi et al. 1998). Dadurch wird die Korrelation zwischen infratentorieller Tumorlokalisation und die Entwicklung eines Hydrozephalus, aufgrund Liquorabflussstörungen durch Okklusion des IV. Ventrikels und seinen Umgebungsstrukturen untermauert. EPN liegen zu 70-90% infratentoriell, meist im IV. Ventrikel (Zacharoulis et al. 2008; Yuh et al. 2009; Timmermann 2018). Auch unsere Arbeit zeigt vergleichbare Ergebnisse (PF-EPN 76,7%, ST-EPN 23,3%). ST-EPN wurden bisher als periventrikuläre Tumore definiert (Vitanza und Partap 2016). In einigen Artikeln jedoch wird der Sitz der ST-EPN mit einer kortikalen Beteiligung beschrieben (Liu et al. 2014; Xing et al. 2020). Daher wurde in dieser Arbeit der Bezug des soliden Anteils der ST-EPN zur Dura untersucht. Aufgrund

großer Tumolvolumina der ST-EPN wurde die Schätzbarkeit ihres Ursprungsortes erschwert. Kontakt zur Dura als auch zum Ventrikel zeigte sich bei 4/17 ST-EPN. Ausschließlich periventrikulär lagen ebenfalls 4/17 ST-EPN. Mehr als ein Drittel (35,3%; 6/17) der ST-EPN wiesen einen breitbasigen Kontakt zur Dura Mater auf ohne gleichzeitigen Kontakt zum Ventrikel. Somit können wir eine ausschließlich periventrikuläre Lokalisation der ST-EPN dementieren.

In der Übersichtsarbeit von Smith et al. wurde eine parenchymale Lage bei mehr als der Hälfte der ST-EPN beschrieben. Angenommen wurde, dass während der embryonalen Entwicklung, Reste ependymaler Zellen im Hirnparenchym zurückbleiben. (Smith et al. 2013)

In unserem Kollektiv lagen uns zu 63% der Patienten/innen molekulargenetische Daten vor. Ausschließlich ST-EPN mit RELA-Fusion (70,6%) und Gruppe A PF-EPN (60,7%), jedoch kein PF-EPN der Gruppe B. Bei einem vier Monate alten Kind wurde zunächst histologisch das ST-EPN als aEPN WHO-Grad III eingeteilt. Im Verlauf ergab sich nach erneuter Aufarbeitung der wissenschaftlichen Daten die Subgruppe aEPN mit YAP1-Fusion. Die Begründung hierfür liegt mitunter am Erkrankungsalter, der Tumorlokalisierung und an der Rezidivwahrscheinlichkeit. EPN mit YAP1-Fusion ist eine seltene Subgruppe der ST-EPN (nur 11% aller ST-EPN), jedoch häufiger (8/13) bei Kindern unter dem vierten Lebensjahr zu finden (Pajtler et al. 2015).

Archer et al. publizierten ebenfalls die Differenzierung der Gruppe A und B EPN abhängig vom Patientenalter. Es zeigte sich, dass aEPN der Gruppe A eine höhere Prävalenz im Kindesalter aufwiesen und aEPN der Gruppe B eher im Erwachsenenalter (Median: 20 Lebensjahre) zu finden sind. Zudem lag die Rezidivwahrscheinlichkeit der Patienten/innen mit aEPN der Gruppe A höher (56% innerhalb von fünf Jahren) im Vergleich zu aEPN der Gruppe B (25% innerhalb von fünf Jahren). (Archer und Pomeroy 2011; Witt et al. 2012)

Molekulare Untergruppen von ependymalen Tumoren, die mit einem schlechten Ergebnis assoziiert sind, sind die PF-EPN der Gruppe A und die ST-EPN mit RELA-Fusion. Patienten/innen mit ST-YAP1 und PF-EPN-B haben eine günstigere Prognose und geringere Rezidivwahrscheinlichkeit. (Ellison et al. 2011; Pajtler et al. 2015)

Nowak et al. untersuchten 57 Kinder mit ST-EPN und RELA-Fusion, welche in der HIT2000 und HIT-MED Studie registriert waren. Sie vermuteten eine besonders aggressive Darstellung der EPN mit RELA-Fusion in der MRT, charakterisiert durch Nekrosen, Tumoreinblutungen und einer Diffusionsrestriktion. Es zeigte sich eine phänotypische Darstellung der RELA-fusionierten ST-EPN mit heterogenem Signal in

der T1 und T2-Sequenz, Zysten, intratumoralen Einblutungen, perifokalen Ödemen, Enhancement und einer Diffusionsrestriktion. (Nowak et al. 2019)

Die nachträgliche Bestimmung der genetisch definierten Subgruppe eines Patienten in unserem Kollektiv von aEPN WHO-Grad III zu ST-EPN mit YAP1-Fusion zeigt die Dynamik dieses Themengebietetes. Bildmorphologisch war der Tumor unscharf begrenzt mit großem Tumolvolumen ($275,4\text{cm}^3$) und über 75% großen zystisch/nekrotischen Tumoranteilen, isointens und homogen in der T1-/T2-Sequenz und intratumoralen Einblutungen. Der KM-anreichernder Tumoranteil von 51-75% zeigte ein mittelstarkes Enhancement. Bislang wurde diese Tumorentität radiologisch nur wenig beschrieben. Andreiuolo et al. untersuchten radiologisch 10 Fälle von YAP1-EPN erkrankten Kindern im Alter von 0-21 Jahre aus den Archiven des DGNN-Referenzzentrums mit vergleichbaren Ergebnissen (große Tumolvolumina, große zystische Tumoranteile, intratumorale Einblutungen und isointens in der T1-/T2-Sequenz) (Andriuolo et al. 2019).

Eine Anpassung der Klassifikation von ependymalen Tumoren wurde 2021 in der fünften WHO-Klassifikation für Tumore des ZNS vorgenommen. Durch biologische Marker, basierend auf DNA-Methylierungsprofilen, erschien eine neue Definition von ependymalen Tumoren mit zehn Subtypen. Die histologische Graduierung wurde beibehalten, die Klassifikation der EPN wurde jedoch aufgrund molekularer Merkmale und anatomischer Lokalisation modifiziert. Somit wird die Wichtigkeit dieses Themengebietetes weiter untermauert. (Kresbach et al. 2022)

Bereits jetzt wird der molekulargenetischen Diagnostik und Subgruppierungen von EPN einen großen Stellenwert beigemessen, um das Erkrankungsbild der EPN noch besser erfassen und ein detaillierteres Verständnis dafür entwickeln zu können, was wiederum Einfluss auf die Therapie haben kann. Witt et al. berichteten unter anderem über die Untergruppen der PF-EPN auf zytogenetischer und Genexpressionsebene. PF-EPN der Gruppe A hatten ein ausgeglichenes Genom ohne Nachweis zytogenetischer Aberrationen, jedoch zeigten sie eine Aktivierung der klassischen krebsbedingten Signalwege wie zum Beispiel dem Wachstumsfaktor EGFR. PF-EPN der Gruppe B hingegen zeigten große Aberrationen. Dadurch könnten sich neue subgruppenspezifische Behandlungsoptionen zum Beispiel in Form von EGFR-Inhibitoren ableiten lassen. (Witt et al. 2012)

Zusammenfassend konnten wir signifikante Unterschiede zwischen PF und ST-EPN in der MRT hinsichtlich Signalverhalten, dem Tumolvolumen, der Tumorbegrenzung, den nekrotisch-zystischen Tumoranteilen, dem Perifokalödem der T-Klassifikation und dem gleichzeitigen Auftreten eines Hydrozephalus feststellen. Limitiert werden diese Ergebnisse jedoch durch unser selektives Patientenkollektiv, mit ausschließlich mindestens einem Rezidiv.

4.3 Diskussion der Ergebnisse von Ependyomrezidiven

Jeder Patient erkrankte mindestens an einem, maximal an fünf Rezidiven, wobei nicht auszuschließen ist, dass das Bildmaterial inkomplett war und damit weitere RZP nicht erfasst wurden. Der mediane Zeitabstand, ausgehend vom Datum der ED bis zum Datum des ersten RZP, lag bei 19 Monaten. Patienten/innen mit einem primären PF-EPN erkrankten in unserer Studie zum ersten RZP häufiger an einem Lokalrezidiv im Gegensatz zu Patienten/innen mit einem ST-EPN, welche eher an einer Meningeose erkrankten. Sowar et al. publizierten einen medianen Zeitabstand von 20 Monaten, ausgehend vom Zeitpunkt der initialen Tumoroperation bis zum Auftreten des Tumorrezidivs, jedoch bei einer kleineren Kohorte von sechs Patienten/innen (Sowar et al. 2006).

Rootman et al. analysierten in ihrer Studie von 2000 bis 2015, 35 pädiatrische Patienten/innen mit einem EPN und fanden heraus, dass 54% der Kinder an einem Rezidiv erkrankten und dass der mediane Zeitverlauf zwischen Diagnose und Rückfall bei 18 Monaten lag. Als Rezidiv definierten Rootman et al. jede neue Läsion, welche entweder durch ein MRT oder durch eine pathologische Befundung nach einer Resektion gesichert wurde. (Rootman et al. 2017)

Chamberlain et al. beschrieben in ihrer Übersichtsarbeit, Tumorrezidive in 47%, 27 Monate nach Tumorresektion, davon waren 85% Lokalrezidive, 8% Lokalrezidive mit lokal und Fernmetastasen und nur ein Patient erkrankte an einer Fernmetastase als Tumorrezidiv. Eine nähere Definition der Metastasen stand nicht zur Verfügung. (Chamberlain 2003)

In unserer Studie konnte bei 63% (46/73) der Patienten/innen innerhalb von 3,3 Jahren nach der ED ein zweites Rezidiv diagnostiziert werden (45,7% Lokalrezidive; davon ein Patient mit zusätzlicher M3). Byer et al. schilderte in deren Metaanalyse ein zweites Rezidiv im weiteren Krankheitsverlauf von 30%. Inwiefern es sich bei diesen Rezidiven

um Lokalrezidive oder Metastasen gehandelt hat, wurde nicht näher definiert (Byer et al. 2019).

In der retrospektiven Übersichtsarbeit von Zacharoulis et al. wurden 82 Patienten unter dem 21 Lebensjahr aus vier pädiatrischen onkologischen Zentren in Europa mit mehreren Rezidiven eingeschlossen. Das erste Rezidiv trat im Median nach 19 Monaten auf. Ein zweites Rezidiv hatten 31,7%, 15,9% erkrankten an einem dritten Rezidiv und 8,5% der Patienten/innen hatten im weiteren Krankheitsverlauf bis zu sieben Rezidive. Rezidive wurden in lokal oder nicht lokal unterteilt. Eine Totalresektion des Primärtumors war bei 70% der Patienten möglich, die restlichen 30 % erhielten keinen operativen Eingriff jedoch eine Kombination aus Chemo- und/oder Radiotherapie. (Zacharoulis et al. 2010)

Ähnliche Ergebnisse wie Zacharoulis et al. postulierten, zeigte auch unsere Studie. Ein drittes Rezidiv ließ sich bei 23,3% (davon 47% Lokalrezidive) der Patienten/innen ermitteln. Die Zeitspanne ausgehend vom Zeitpunkt der ED bis zum Zeitpunkt des dritten Rezidivs betrug 3,9 Jahre. Ein viertes Rezidiv trat bei 9,6% (davon 28,6% Lokalrezidive) mit einem zeitlichen Abstand von 5,6 Jahren, ebenfalls vom Zeitpunkt der ED bis zum Zeitpunkt des vierten Rezidivs auf. Nur noch zwei Patienten erkrankten an einem fünften Rezidiv (M2) mit einem medianen Zeitabstand zwischen ED und fünftem RZP von 6,9 Jahren. Abgesehen vom letzten RZP verkürzte sich die Zeitspanne zwischen den einzelnen RZP im Krankheitsverlauf. Berücksichtigt werden muss, dass ein weiterer RZP nicht voraussetzte, dass zwischenzeitlich wieder eine komplette Remission eingetreten war, da für diese Arbeit die Art und der Verlauf von EPN Rezidiven dargestellt werden sollte. Dennoch zeigt das EPN, im Vergleich zu anderen pädiatrischen ZNS Tumoren, am häufigsten Spätrezidive (über fünf Jahre nach Abschluss der Anfangstherapie) (Lindsay et al. 2022). Dieser Aspekt unterstreicht die Wichtigkeit der neuroradiologischen Nachbeobachtung.

Um Tumorrezidive rechtzeitig erkennen zu können, spielt das MRT eine unverzichtbare Rolle und stellt das einzig valide Instrument dar (Massimino et al. 2018). Verglichen wurden in unserer Studie die Sequenzparameter des Primärtumor mit den Rezidiven (Lokalrezidive, Zweitläsionen und extrakranielle Metastasen). Durch die multizentrische Rekrutierung der Daten war es nicht immer möglich, alle Parameter eines Rezidivs bildmorphologisch zu bestimmen, wenn Sequenzen nicht akquiriert wurden. Auch aufgrund der meist sehr geringen Tumorumfänge (medianes Tumorumfang des Lokalrezidivs $0,2\text{cm}^3$) wurde die Bildbeurteilung eingeschränkt. Hauptursache für das erste Rezidiv nach Tumorresektion mit einem medianen Zeitabstand von 21,6 Monaten

war das Lokalrezidiv, gefolgt von Meningeosen (M2 und M3). Im Lokalrezidiv stellten sich die Parameter *Tumorbegrenzung (90,5%), KM-Aufnahme (76,2%) und KM anreichernder Tumoranteil (69%), T1-/T2-Sequenzen und Homogenität (T1- Sequenz 80,5% und -Homogenität 85,4%; T2-Sequenz 86,8% und -Homogenität 78,9%)* zum größten Teil unverändert zum Primärtumor dar. Das Auftreten der geringeren intratumoralen Blutungen (43,6%) sowie der Tumornekrosen (61,9%) im Lokalrezidiv, < 25% des Gesamttumorvolumens, erklärt sich durch das kleine Tumolvolumen der Rezidive. Nur bei drei Lokalrezidiven trat ein perifokales Ödem auf (0,4cm; 1cm; 1,2cm). Schließlich gab es auch in unserer Studie Fälle von Lokalrezidiven mit beispielsweise einem heterogenerem Signalverhalten und unterschiedlicher Enhancement. Dass sich Signalintensität und Enhancement bei Lokalrezidiven und Metastasen heterogen darstellen können beschrieben Bühring et al. in deren Studie für Medulloblastom Patienten/innen (Bühring et al. 2002).

Daher gilt auch für EPN jede neue Läsion, insbesondere am Resektionsrand der Primärtumorge, unabhängig von Signalintensität und Enhancement als Rezidiv verdächtig.

Klawinski et al. analysierten, ob eine Früherkennung eines Rezidivs in der Bildgebung zu einem Überlebensvorteil führen könnte. In dieser Studie erkrankten 45% der Patienten/innen an einem Rezidiv, 68% wurden anhand einer Verlaufskontrollbildgebung und 32% anhand einer neuen Symptompräsentation diagnostiziert. Es ließ sich kein eindeutiger Überlebensvorteil bei den asymptomatischen Rezidivpatienten erkennen, welche aufgrund einer Verlaufskontrollbildgebung erkannt wurden. Festgestellt werden konnte jedoch eine höhere Wahrscheinlichkeit der Metastasierung in der Symptomkohorte mit konsekutiv schlechterem Therapieansprechen. (Klawinski et al. 2020)

Adolph et al. untersuchten die Wirksamkeit der Therapieverfahren bei Kindern mit EPN Rezidiven aus der deutschen multizentrischen HIT-REZ Studie. Das Ausmaß der Resektion wurde als wichtigster Überlebensvorteil festgestellt. Der Einsatz der systemischen Chemotherapie konnte lediglich bei inkompletter Tumorsektion in einzelnen Fällen das Überleben verlängern, zeigte aber keinen generellen Überlebensvorteil. (Adolph et al. 2021)

Aus einer aktuellen großen Metaanalyse, einer pädiatrischen Kohorte aus rezidivierenden EPN, lässt sich ein medianes OS von 11,2 Monaten und ein medianes PFS von 6,7 Monaten, mit einem kürzerem Überleben von ST-EPN Patienten/innen feststellen (Byer et al. 2019). Festzuhalten ist, dass die neuroradiologische Bewertung

besonders der EPN Rezidive von höchster Bedeutung ist, um optimale operative Umstände und ein gezieltes Therapieverfahren zu ermöglichen.

Benesch et al. untersuchten im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2014 Patienten/innen mit einem intrakraniellen EPN. Initial erkrankten zehn Kinder (2,2%) an einem aEPN (4 ST-EPN, 5 PF-EPN) mit gleichzeitiger kranialer und/oder spinaler Meningeose. Histologisch konnte bei allen metastasierten ST-EPN ein aEPN mit RELA-Fusion und bei 4/5 PF-EPN ein aEPN der Gruppe A nachgewiesen werden. Insgesamt verstarben 4/10 Patienten/innen mit initial metastasiertem EPN. (Benesch et al. 2019)

In unserer Studie konnte zur ED bei 2,7% der Patienten/innen eine zusätzliche M3 festgestellt werden. Histologisch handelte es sich bei den Primärtumoren um ein aEPN WHO-Grad III und ein aEPN der Gruppe A. Verstorben sind beide Patienten im Alter von neun und zehn Jahren. Das primär metastasierte EPN ist auch nach Zacharoulis et al. äußerst selten, mit variabler Prognose (Zacharoulis et al. 2008). Berichte über die allgemeine Inzidenz der Meningeosen bei EPN variieren stark. In der Übersichtsarbeit von Chamberlain et al. wurde eine allgemeine Liquoraussaat von 3-12% beschrieben (Chamberlain 2003). In unserer Arbeit wurde in 35,6% (26/73) im weiteren Krankheitsverlauf eine M3 festgestellt. Eine M2 als erstes Rezidiv lag in 56,2% (41/73) der Fälle vor, davon hatten vier Patienten zusätzlich ein Lokalrezidiv und ein Patient erkrankte zur M2 noch an einer extrakraniellen Metastase. Im weiteren Krankheitsverlauf rezidierte die M2 bei sieben Patienten/innen. Die M2 präsentierte sich in unserer Arbeit fast ausschließlich knotig, nur ein Patient hatte zusätzlich eine M2a. Im ersten Rezidiv nahm die M2 zu 73,2% Enhancement auf. Die Studie von Bouzidi et al. wies auf die Einschränkung der Früherkennung von leptomeningealen Rezidiven in MRT-Untersuchungen ohne Kontrastmittelapplikation hin (Bouzidi et al. 2019). Eine DWI stand bei 78% (32/41) der erstdiagnostizierten M2 zur Verfügung und zeigte nur bei 37,5% (12/32) der M2 keine Diffusionsrestriktion (davon sieben mit Enhancement). Eine Diffusionsrestriktion deutet auf eine hohe Tumorzellularität hin. Die Durchführung einer DWI kann bei der Unterscheidung von hochmaligen Tumorentitäten wie beispielsweise ST-EPN mit RELA-fusion wertvoll sein und unterstützt somit den Nutzen der DWI in der Diagnostik und Verlaufsbildgebung von EPN. (Nowak et al. 2019)

Laut Duffner et al., hat das Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen bei Diagnosestellung eines EPNs keinen Einfluss auf das Überleben. Kinder ohne Metastasen hatten eine Überlebensrate von 41,5% im Vergleich zu 33,3%. (Duffner et al. 1998)

Beschrieben werden jedoch neurologische Defizite im Zusammenhang mit dem Auftreten von Meningeosen. Daher sollte ein besonderes Augenmerk auf die Warnsymptome und die diagnostische Sorgfalt zur Erkennung einer Meningeose gelegt werden. Denn je früher eine solche Dissemination erkannt wird, desto eher sind neurologische Defizite abwendbar. (DeAngelis und Boutros 2005)

Sekundärläsionen, welche wir als neu aufgetretene Parenchym-läsionen ohne Bezug zur Primärtumorloge definierten, traten bei vier (5,5%) Patienten/innen im Verlauf auf. Zwei erwiesen sich als transiente Strahlenreaktionen. Ein Patient hatte fünf Monate nach Beendigung der Protonenbestrahlung eine intraaxiale Läsion entlang der Virchow-Robin-Räume, der andere Patient hatte ein Jahr nach Beendigung der hyperfraktionierten Photonentherapie eine Läsion am rechten Kleinhirnstiel. Beide Strahlenreaktionen zeigten sich insgesamt different zum Primärtumor, zudem mit einem perifokalen Ödem und im Verlauf regressiv (MRT Kontrollen zwei und vier Monate später), was letztlich die definitive Bewertung der Läsionen als strahleninduziert zuließ. Gerade durch eine Radio- und/oder Chemotherapie können Pseudoprogressionen vorgetäuscht werden und zu Interpretationsschwierigkeiten in der Kontroll-MRT führen (Butler et al. 2002; Beuthien-Baumann et al. 2003; Kralik et al. 2015; Lindsay et al. 2022). Wenn strahleninduzierte Veränderungen als Rezidiv gewertet werden, kann diese zur Einleitung einer unnötigen Rescuetherapie führen. Insbesondere die Protonenbestrahlung kann zu bildgebenden Veränderungen (im T2-Signal, Enhancement, Anzeichen einer Blutung, Enzephalomalazie oder fokale Nekrosen) der EPN führen (Gunther et al. 2015). Innerhalb unserer EPN-Kohorte zeigten sich Bildveränderungen sowohl nach Protonen- als auch nach Photonentherapie. Zu beachten ist daher immer der zeitliche Abstand zur letzten Therapie und möglichen vorübergehenden postradiologischen Veränderungen.

Beuthien-Baumann et al. veröffentlichte ein Fallbeispiel eines 11 Jahre alten Mädchens mit Zustand nach aEPN parietal rechts, 1,5 Jahre nach vollständiger Tumoresektion und hyperfraktionierter Strahlen- und Chemotherapie. Im Verlauf zeigten sich multiple kleine KM-Anreicherungen im frontalen Kortex mit Progression und klinischer Symptomatik (Hemiparese rechts). Es erfolgten MRT, Positronenemissionstomographie (PET) und eine Hirnbiopsie. Als Befund wurden multifokale Strahlennekrosen aufgrund vaskulärer Störungen der zerebralen Gefäße nach Chemo- und Strahlentherapie gestellt. (Butler et al. 2002; Beuthien-Baumann et al. 2003)

Die weiteren Sekundärläsionen wurden in unserer Studie aufgrund der zentralen Lage im Pons, mit einem Diameter von mehr als 50%, als DIPG gewertet (Simon 2018, S.

257). Bei einem Kind mit EPN WHO Grad III trat diese 23 Monate, bei dem anderen Kind mit EPN der Gruppe A, 45 Monate nach der ED auf. Die DIPGs wiesen ein schwächeres Enhancement mit kleineren KM anreichernden und zystisch-nekrotischen Tumoranteilen als der Primärtumor auf.

Pratt et al. veröffentlichten einen Fallbericht über ein Kind, welches an einem ungewöhnlichen Hirntumor innerhalb der Ponsregion erkrankte. Klinisch und radiologisch erfüllte dieser Tumor alle Kriterien eines DIPGs. Jedoch ergab die DNA-Methylierungsklassifizierung ein EPN der Gruppe A. Somit könnte das DIPG eine potenzielle Untergruppe der PF-EPN widerspiegeln, welche in der aktuellen Klassifizierung der EPNs noch nicht implementiert wurde. (Pratt et al. 2020)

Dieser Fallbericht signalisiert die Wichtigkeit neuropathologischer und molekulargenetischer Diagnostik.

Aufgrund der Datenübermittlung (kranieller und spinaler MRTs) der behandelten Krankenhäuser an das Neuroradiologische Referenzzentrum fanden wir ausschließlich im Field-of-View kranieller MRTs bei drei Patienten/innen (4,1%) extraneurale Metastasen. Zwei der Kinder erkrankten initial an einem ST-EPN mit RELA-Fusion, ein weiteres Kind an einem PF-EPN der Gruppe A. In vielen Parametern zeigte sich die radiologische Darstellung vergleichbar zum Primärtumor. Lediglich bei zwei der drei Metastasen konnten geringere Tumornekrosen und bei einem zusätzlich weniger Tumoreinblutungen festgestellt werden. Ebenso kam es bei einer extrakraniellen Metastase zu einer inhomogeneren und hypointenseren Darstellung in der T2-Sequenz, bei einer weiteren Metastase zu einer hyperintenseren Darstellung in der T1-Sequenz. In unserer Studie wurden die extraneuralen Metastasen hauptsächlich (2/3) im Zugangsweg des operativen Stichkanals gefunden. Bisher liegen nur sehr wenige Studien vor, welche eine extrakranielle Metastasierung bei kindlichen EPN beschreiben. In der Studie von Agaoglu et al. erkrankte ein Kind (von 40) an einer extrakraniellen Metastase, lokalisiert im zervikalen Lymphknoten und im Schädelknochen (Agaoglu et al. 2005). Eine radiologische Beschreibung dieser extrakraniellen Metastasen ist nicht dokumentiert.

Alzahrani et al. beschrieben einen Fallbericht über einen siebenjährigen Jungen mit PF-EPN WHO Grad III nach operativer Tumoresektion und Ventrikulo-peritonealer Shuntanlage. Fünf Jahre nach ED erkrankte der Junge an Lungenmetastasen eines EPNs, welche per Biopsie bestätigt wurden. Vermutet wurde ein Zusammenhang zwischen dem operativen Zugangsweg und der Entstehung von extrakraniellen Metastasen. (Alzahrani et al. 2014)

Auch wenn extrakranielle Metastasen sehr selten sind, sollte der komplette Scan sorgfältig überprüft werden.

4.4 Diskussion der Methodik

Aufgrund der multizentrischen Aguirierung der MRT-Bilder wies unser Kollektiv unterschiedliche Untersuchungsmodalitäten in Sequenztechnik und Feldstärke auf. Auch konnte die technische Durchführung der Untersuchungen für einzelne Patienten/innen variieren.

Durch das Brain Tumor Imaging Standardisation Steering Committee 2015 für erwachsenen Gliompatienten/innen erfolgte ein standardisiertes Protokoll zur Erfassung und Beurteilung von Bildsequenzen mit dem Ziel der Optimierung der Bildqualität und der Krankheitsbeurteilung. Angelehnt an diesem Protokoll wurden zuletzt auch die RAPNO (Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology) -Richtlinien für spezifische pädiatrische Hirntumore veröffentlicht. Diese Richtlinien sollen unter anderem zur Vereinheitlichung der Krankheitsbeurteilung und Nachsorge für pädiatrische EPN-Patienten/innen beitragen. (Lindsay et al. 2022)

Hierdurch wird nicht nur eine Standardisierung zur Erfassung der Wirksamkeit von Therapieoptionen und Studienergebnissen geschaffen, sondern erleichtert auch die standardisierte Untersuchung und Nachsorge von ependymalen Tumoren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde einerseits retrospektiv untersucht, wie sich supratentorielle und infratentorielle Ependymome bildmorphologisch unterscheiden, ob Lokalrezidive eines Ependymoms dessen Bildeigenschaften teilen und welche Art von Rezidiven im Verlauf auftreten können. Die von uns beschriebenen Bildcharakteristika der Ependymome decken sich zum größten Teil mit bereits veröffentlichten Studien. Supratentorielle Ependymome unterscheiden sich signifikant in ihrer Bildmorphologie im Vergleich zu Ependymome der hintern Schädelgrube. Alle pädiatrischen Ependymompatienten/innen in unserem Kollektiv erkrankten an mindestens einem Rezidiv. Am häufigsten traten Lokalrezidive gefolgt von Meningeosen im ersten Rezidiv auf. Seltener fanden sich transiente postradiogene Läsionen, Diffuse intrinsische Ponsgliome und extraneurale Metastasen. Der bildmorphologische Vergleich, Primarius versus Lokalrezidiv ergab überwiegend ähnliche bildgebende Eigenschaften vor allem im Signalverhalten, Tumorbegrenzung und KM-Aufnahme sowie KM anreichernder Tumoranteil. Die kraniale Meningeose präsentierte sich zum ersten Rezidivzeitpunkt different zum Primärtumor. Die extraneuralen Metastasen hatten bildcharakteristisch Ähnlichkeiten zum Primärtumor. Bei der Bewertung neuer intraparenchymaler Läsionen sollte immer der zeitliche Zusammenhang zur letzten Therapie und damit mögliche vorübergehende postradiologischen Veränderungen berücksichtigt werden.

Letztlich ist das pädiatrische Ependymom und Ependymomrezidiv ein komplexes und immer noch unvollständiges erfasstes Krankheitsbild. Durch umfangreichere Studien und die Zusammenführung dieser Ergebnisse könnte schlussendlich die Komplexität des Krankheitsbildes und somit die Therapieoptionen verbessert werden. Durch unsere Studie gelang einerseits die Beschreibung und der Vergleich des primären Ependymoms bezüglich supra- und infratentorieller Lokalisation und andererseits gelang eine neuroradiologische Beschreibung von Ependymomrezidiven im Vergleich zum primären Ependymom, wodurch in Zukunft die Nachsorge der Ependymomrezidive und die Therapieoptionen optimiert werden könnten.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Adolph, J. E.; Fleischhack, G.; Mikasch, R.; Zeller, J.; Warmuth-Metz, M.; Bison, B. et al. (2021): Local and systemic therapy of recurrent ependymoma in children and adolescents: short- and long-term results of the E-HIT-REZ 2005 study. In: *Neuro-oncology* 23 (6), S. 1012–1023. DOI: 10.1093/neuonc/noaa276.

Agaoglu, F. Y.; Ayan, I.; Dizdar, Y.; Kebudi, R.; Gorgun, O.; Darendeliler, E. (2005): Ependymal tumors in childhood. In: *Pediatric blood & cancer* 45 (3), S. 298–303. DOI: 10.1002/pbc.20212.

Allen, J. C.; Siffert, J.; Hukin, J. (1998): Clinical manifestations of childhood ependymoma: a multitude of syndromes. In: *Pediatric neurosurgery* 28 (1), S. 49–55. DOI: 10.1159/000028619.

Alzahrani, Ahmed; Alassiri, Ali; Kashgari, Amna; Alrehaili, Jihad; Alshaalan, Hesham; Zakzouk, Reem (2014): Extraneural metastasis of an ependymoma: a rare occurrence. In: *The neuroradiology journal* 27 (2), S. 175–178. DOI: 10.15274/NRJ-2014-10017.

Amirian, E. S.; Armstrong, T. S.; Aldape, K. D.; Gilbert, M. R.; Scheurer, M. E. (2012): Predictors of survival among pediatric and adult ependymoma cases: a study using Surveillance, Epidemiology, and End Results data from 1973 to 2007. In: *Neuroepidemiology* 39 (2), S. 116–124. DOI: 10.1159/000339320.

Andrieuolo, Felipe; Varlet, Pascale; Tauziède-Espariat, Arnault; Jünger, Stephanie T.; Dörner, Evelyn; Dreschmann, Verena et al. (2019): Childhood supratentorial ependymomas with YAP1-MAMLD1 fusion: an entity with characteristic clinical, radiological, cytogenetic and histopathological features. In: *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 29 (2), S. 205–216. DOI: 10.1111/bpa.12659.

Archer, T. C.; Pomeroy, S. L. (2011): Posterior fossa ependymomas: a tale of two subtypes. In: *Cancer cell* 20 (2), S. 133–134. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.08.003.

Armington, W. G.; Osborn, A. G.; Cubberley, D. A.; Harnsberger, H. R.; Boyer, R.; Naidich, T. P.; Sherry, R. G. (1985): Supratentorial ependymoma: CT appearance. In: *Radiology* 157 (2), S. 367–372. DOI: 10.1148/radiology.157.2.4048443.

Asirvatham. J. R.; Deepti. A. N.; Chyne. R.; Prasad. M. S. N.; Chacko. A. G.; Rajshekhar. V.; Chacko. G. (2011): Pediatric tumors of the central nervous system: a retrospective study of 1,043 cases from a tertiary care center in South India. In: *Child's nervous system: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 27 (8), S. 1257–1263. DOI: 10.1007/s00381-011-1407-z.

Barkovich, A. J. (2005): Pediatric neuroimaging. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Benesch, M.; Mynarek, M.; Witt, H.; Warmuth-Metz, M.; Pietsch, T. Bison, B.; Pfister, S. M. et al. (2019): Newly Diagnosed Metastatic Intracranial Ependymoma in Children: Frequency, Molecular Characteristics, Treatment, and Outcome in the Prospective HIT Series. In: *The oncologist* 24 (9), S. 921–929. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0489.

Beuthien-Baumann, B.; Hahn, G.; Winkler, C.; Heubner, G. (2003): Differentiation between recurrent tumor and radiation necrosis in a child with anaplastic ependymoma after chemotherapy and radiation therapy. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 179 (12), S. 819–822. DOI: 10.1007/s00066-003-1141-x.

Bijlsma, E. K.; Voesten, A. M.; Bijleveld, E. H.; Troost, D.; Westerveld, A.; Mérel, P. et al. (1995): Molecular analysis of genetic changes in ependymomas. In: *Genes, chromosomes & cancer* 13 (4), S. 272–277. DOI: 10.1002/gcc.2870130407.

Birch, B. D.; Johnson, J. P.; Parsa, A.; Desai, R. D.; Yoon, J. T.; Lycette, C. A. et al. (1996): Frequent type 2 neurofibromatosis gene transcript mutations in sporadic intramedullary spinal cord ependymomas. In: *Neurosurgery* 39 (1), S. 135–140. DOI: 10.1097/00006123-199607000-00026.

Bouzidi, Y.; Barteau, E.; Lejeune, J.; Dejobert, M.; Gravellier, B.; Sirinelli, D. et al. (2019): Detection of recurrent brain tumors in children: No significant difference in sensitivity between unenhanced and contrast-enhanced MRI. In: *The neuroradiology journal* 32 (4), S. 259–266. DOI: 10.1177/1971400919845619.

Bühning, U.; Strayle-Batra, M.; Freudenstein, D.; Scheel-Walter, H. G.; Küker, W. (2002): MRI features of primary, secondary and metastatic medulloblastoma. In: *European radiology* 12 (6), S. 1342–1348. DOI: 10.1007/s00330-001-1189-x.

Butler, W. E.; Khan, A.; Khan, S. A. (2002): Posterior fossa ependymoma with intense but transient disseminated enhancement but not Metastasis. In: *Pediatric neurosurgery* 37 (1), S. 27–31. DOI: 10.1159/000065098.

Byer, L.; Kline, C. N.; Coleman, C.; Allen, I. E.; Whitaker, E.; Mueller, S. (2019): A systematic review and meta-analysis of outcomes in pediatric, recurrent ependymoma. In: *Journal of neuro-oncology* 144 (3), S. 445–452. DOI: 10.1007/s11060-019-03255-3.

Chamberlain, M. C. (2003): Ependymomas. In: *Current neurology and neuroscience reports* 3 (3), S. 193–199. DOI: 10.1007/s11910-003-0078-x.

Chang, C. H.; Housepian, E. M.; Herbert, C. (1969): An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. In: *Radiology* 93 (6), S. 1351–1359. DOI: 10.1148/93.6.1351.

Comi, A. M.; Backstrom, J. W.; Burger, P. C.; Duffner, P. K. (1998): Clinical and neuroradiologic findings in infants with intracranial ependymomas. In: *Pediatric Neurology* 18 (1), S. 23–29. DOI: 10.1016/s0887-8994(97)00162-8.

Cuevas-Ocampo, A. K.; Bollen, A. W.; Goode, B.; Pajtler, K. W.; Chavez, L.; Sharma, T. et al. (2017): Genetic confirmation that ependymoma can arise as part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) syndrome. In: *Acta neuropathologica* 133 (4), S. 661–663. DOI: 10.1007/s00401-017-1689-7.

DeAngelis, L. M.; Boutros, D. (2005): Leptomeningeal metastasis. In: *Cancer Invest* 23 (2), S. 145–154. DOI: 10.1081/CNV-50458.

Del Bigio, M. R. (1995): The ependyma: a protective barrier between brain and cerebrospinal fluid. Department of Pathology, Health Sciences Centre and University of Manitoba, Winnipeg, Canada. In: *Glia* 14 (1), S. 1–13. DOI: 10.1002/glia.440140102.

DiDonato, J. A.; Mercurio, F.; Karin, M. (2012): NF-κB and the link between inflammation and cancer. In: *Immunological reviews* 246 (1), S. 379–400. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01099.x.

Dohrmann, G. J.; Farwell, J. R.; Flannery, J. T. (1976): Ependymomas and ependymoblastomas in children. In: *Journal of neurosurgery* 45 (3), S. 273–283. DOI: 10.3171/jns.1976.45.3.0273.

Dorfer, C.; Tonn, J.; Rutka, J. T. (2016): Ependymoma: a heterogeneous tumor of uncertain origin and limited therapeutic options. In: *Handbook of clinical neurology* 134, S. 417–431. DOI: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00025-6.

Duffner, P. K.; Krischer, J. P.; Sanford, R. A.; Horowitz, M. E.; Burger, P. C.; Cohen, M. E. et al. (1998): Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas. In: *Pediatric neurosurgery* 28 (4), S. 215–222. DOI: 10.1159/000028654.

Ebert, C.; Haken, M.; Meyer-Puttlitz, B.; Wiestle, O. D.; Reifenberger, G.; Pietsch, T.; Deimling, A. (1999): Molecular Genetic Analysis of Ependymal Tumors. In: *The American Journal of Pathology* 155 (2), S. 627–632. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65158-9.

Egelhoff, J. C.; Bates, D. J.; Ross, J. S.; Rothner, A. D.; Cohen, B. H. (1992): Spinal MR findings in neurofibromatosis types 1 and 2. In: *American Journal of Neuroradiology* 13 (4), S. 1071–1077.

Ellison, D. W.; Kocak, M.; Figarella-Branger, D.; Felice, G.; Catherine, G.; Pietsch, T. et al. (2011): Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. In: *Journal of negative results in biomedicine* 10, S. 7. DOI: 10.1186/1477-5751-10-7.

Erdmann, F.; Kaatsch, P.; Grabow, D.; Spix, C. (2020): German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). Online verfügbar unter <https://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ergebnisse/jahresberichte/jahresbericht-2019.html>, zuletzt geprüft am 10.03.2022.

Fassett, D. R.; Pingree, J.; Kestle, J. R. W. (2005): The high incidence of tumor dissemination in myxopapillary ependymoma in pediatric patients. In: *Journal of neurosurgery* 102 (1 Suppl), S. 59–64. DOI: 10.3171/ped.2005.102.1.0059.

Fink, K. L.; Rushing, E. J.; Schold, S. C.; Nisen, P. D. (1996): Infrequency of p53 gene mutations in ependymomas. In: *Journal of neuro-oncology* 27 (2), S. 111–115. DOI: 10.1007/bf00177473.

Furie, D. M.; Provenzale, J. M. (1995): Supratentorial ependymomas and subependymomas: CT and MR appearance. In: *Journal of computer assisted tomography* 19 (4), S. 518–526. DOI: 10.1097/00004728-199507000-00002.

Gerstner, E. R.; Pajtler, K. W. (2018): Ependymoma. In: *Seminars in neurology* 38 (1), S. 104–111. DOI: 10.1055/s-0038-1636503.

Gunther, J. R.; Sato, M.; Chintagumpala, M.; Ketonen, L.; Jones, J. Y.; Allen, P. K. et al. (2015): Imaging Changes in Pediatric Intracranial Ependymoma Patients Treated With Proton Beam Radiation Therapy Compared to Intensity Modulated Radiation Therapy. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 93 (1), S. 54–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.018.

James, C. D.; He, J.; Carlbom, E.; Mikkelsen, T.; Ridderheim, P. A.; Cavenee, W. K.; Collins, V. P. (1990): Loss of genetic information in central nervous system tumors common to children and young adults. In: *Genes, chromosomes & cancer* 2 (2), S. 94–102. DOI: 10.1002/gcc.2870020204.

Juhnke, B. O.; Bison, B.; Frühwald, M. C.; Kortmann, R. D.; Witt, H.; Rutkowski, S. (2016): Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter. In: *Der Onkologe* 22 (12), S. 908–922. DOI: 10.1007/s00761-016-0127-0.

Jünger, S. T.; Mynarek, M.; Wohlers, I.; Dörner, E.; Mühlen, A.; Velez-Char, N. et al. (2019): Improved risk-stratification for posterior fossa ependymoma of childhood considering clinical, histological and genetic features - a retrospective analysis of the HIT ependymoma trial cohort. In: *acta neuropathol commun* 7 (1), S. 181. DOI: 10.1186/s40478-019-0820-5.

Kadri, H.; Mawla, A. A.; Murad, L. (2005): Incidence of childhood brain tumors in Syria (1993-2002). In: *Pediatric neurosurgery* 41 (4), S. 173–177. DOI: 10.1159/000086557.

Kilday, J. P.; Rahman R.; Dyer S.; Ridley L.; Lowe J.; Coyle B.; Grundy R. (2009): Pediatric ependymoma: biological perspectives. In: *Molecular cancer research: MCR* 7 (6), S. 765–786. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0584.

Kinderkrebsinfo (2022a), 13.07.2022. Online verfügbar unter https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/i_hit_med_registry/index_ger.html, zuletzt geprüft am 22.02.2023.

Kinderkrebsinfo (2022b), 08.08.2022. Online verfügbar unter https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/i_hit_med_registry/index_ger.html

krebsinfotherapiestudien/hit_rez_register/index_ger.html, zuletzt geprüft am 22.02.2023.

Klawinski, D.; Indelicato, D. J.; Hossain, J.; Sandler, E. (2020): Surveillance imaging in pediatric ependymoma. In: *Pediatric blood & cancer* 67 (11), e28622. DOI: 10.1002/pbc.28622.

Korshunov, A.; Golanov, A.; Timirgaz, V. (2000): Immunohistochemical markers for intracranial ependymoma recurrence. In: *Journal of the Neurological Sciences* 177 (1), S. 72–82. DOI: 10.1016/S0022-510X(00)00347-6.

Korshunov, A.; Witt, H.; Hielscher, T.; Benner, A.; Remke, M.; Ryzhova, M. et al. (2010): Molecular staging of intracranial ependymoma in children and adults. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (19), S. 3182–3190. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.3359.

Kralik, S. F.; Ho, C. Y.; Finke, W.; Buchsbaum, J. C.; Haskins, C. P.; Shih, C. S. (2015): Radiation Necrosis in Pediatric Patients with Brain Tumors Treated with Proton Radiotherapy. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 36 (8), S. 1572–1578. DOI: 10.3174/ajnr.A4333.

Kraywinkel, K.; Spix, C. (2019): Epidemiologie primärer Hirntumoren bei Kindern und Erwachsenen in Deutschland. In: *Onkologie* 25 (1), S. 5–9. DOI: 10.1007/s00761-018-0501-1.

Kresbach, C.; Neyazi, S.; Schüller, U. (2022): Updates in the classification of ependymal neoplasms: The 2021 WHO Classification and beyond. In: *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 32 (4), e13068. DOI: 10.1111/bpa.13068.

Krishnamoorthy, T.; Fiorelli, M. (2006): MR Detection of Intracranial Hemorrhage. In: A. L. Baert, K. Sartor, Rüdiger von Kummer, Tobias Back und Hakan Ay (Hg.): *Magnetic resonance imaging in ischemic stroke. With 20 tables.* Berlin: Springer (Medical radiology diagnostic imaging), S. 159–169.

Kuai, X. P.; Wang, S. Y.; Lu, Y. P.; Xiong, J.; Geng, D. Y.; Yin, B. (2020): MRI Features of Intracranial Anaplastic Ependymomas: A Comparison of Supratentorial and Infratentorial Lesions. In: *Frontiers in Oncology* 10, S. 1063. DOI: 10.3389/fonc.2020.01063.

Lamszus, K.; Lachenmayer, L.; Heinemann, U.; Kluwe, L.; Finckh, U.; Hppner, W. et al. (2001): Molecular genetic alterations on chromosomes 11 and 22 in ependymomas. In: *Int. J. Cancer* 91 (6), S. 803–808. DOI: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1134>3.0.CO;2-P.

Lefton, D. R.; Pinto, R. S.; Martin, S. W. (1998): MRI features of intracranial and spinal ependymomas. In: *Pediatric neurosurgery* 28 (2), S. 97–105. DOI: 10.1159/000028630.

Lindsay, Holly B.; Massimino, Maura; Avula, Shivaram; Stivaros, Stavros; Grundy, Richard; Metrock, Katie et al. (2022): Response assessment in paediatric intracranial ependymoma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. In: *The Lancet Oncology* 23 (8), e393-e401. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00222-4.

Linn, J.; Wiesmann, M.; Brückmann, H. (2011): Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Liu, Z.; Li, J.; Wang, Q.; Famer, P.; Mehta, A.; Chalif, D. et al. (2014): Supratentorial cortical ependymoma: case series and review of the literature. In: *Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology* 34 (3), S. 243–252. DOI: 10.1111/neup.12087.

Louis, D. N.; Perry, A.; Reifenberger, G.; Deimling, A.; Figarella-Branger, D.; Cavenee W. K. et al. (2016): The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. In: *Acta neuropathologica* 131 (6), S. 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.

MacCollin, M.; Mohnney, T.; Trofatter, J.; Wertelecki, W.; Ramesh, V.; Gusella, J. (1993): DNA diagnosis of neurofibromatosis 2. Altered coding sequence of the merlin tumor suppressor in an extended pedigree. In: *JAMA* 270 (19), S. 2316–2320. DOI: 10.1001/jama.270.19.2316.

Makino, K.; Nakamura, H.; Yano, S.; Kuratsu J. (2010): Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. In: *Child's nervous system: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 26 (8), S. 1029–1034. DOI: 10.1007/s00381-010-1126-x.

Martuza, R. L.; Eldridge, R. (1988): Neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). In: *The New England journal of medicine* 318 (11), S. 684–688. DOI: 10.1056/NEJM198803173181106.

Massimino, M.; Barretta, F.; Modena, P.; Giangaspero, F.; Chiapparini, L.; Erbetta, A. et al. (2018): Pediatric intracranial ependymoma: correlating signs and symptoms at recurrence with outcome in the second prospective AIEOP protocol follow-up. In: *Journal of neuro-oncology* 140 (2), S. 457–465. DOI: 10.1007/s11060-018-2974-6.

Massimino M; Miceli R.; Giangaspero F.; Boschetti L.; Modena P.; Antonelli M et al. (2016): Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma. In: *Neuro-oncology* 18 (10), S. 1451–1460. DOI: 10.1093/neuonc/nov108.

Mazewski, C.; Soukup, S.; Ballard, E.; Gotwals, B.; Lampkin, B. (1999): Karyotype Studies in 18 Ependymomas with Literature Review of 107 Cases. In: *Cancer genetics and cytogenetics* 113 (1), S. 1–8. DOI: 10.1016/S0165-4608(99)00046-1.

McGuire, C. S.; Sainani, K. L.; Fisher, P. G. (2009): Incidence patterns for ependymoma: a surveillance, epidemiology, and end results study. In: *Journal of neurosurgery* 110 (4), S. 725–729. DOI: 10.3171/2008.9.JNS08117.

Merchant, T. E.; Fouladi, M. (2005): Ependymoma: new therapeutic approaches including radiation and chemotherapy. In: *Journal of neuro-oncology* 75 (3), S. 287–299. DOI: 10.1007/s11060-005-6753-9.

Merchant, T. E.; Jenkins, J. J.; Burger, P. C.; Sanford, R. A.; Sherwood, S. H.; Jones-Wallace, D. et al. (2002): Influence of tumor grade on time to progression after irradiation for localized ependymoma in children. In: *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 53 (1), S. 52–57. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)02801-2.

Metzger, A. K.; Sheffield, V. C.; Duyk, G.; Daneshvar, L.; Edwards, M. S.; Cogen, P. H. (1991): Identification of a germ-line mutation in the p53 gene in a patient with an intracranial ependymoma. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88 (17), S. 7825–7829. DOI: 10.1073/pnas.88.17.7825.

Niemeyer, C.; Eggert, A. (Hg.) (2018): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer (Springer Reference Medizin). Online verfügbar unter <http://www.springer.com/>.

Nowak, J.; Jünger, S. T.; Huflage, H.; Seidel, C.; Hohm, A.; Vandergrift, L. A. et al. (2019): MRI Phenotype of RELA-fused Pediatric Supratentorial Ependymoma. In: *Clinical neuroradiology* 29 (4), S. 595–604. DOI: 10.1007/s00062-018-0704-2.

Nowak, J.; Seidel, C.; Pietsch, T.; Alkonyi, B.; Fuss, T. L.; Friedrich, C. et al. (2015): Systematic comparison of MRI findings in pediatric ependymoblastoma with ependymoma and CNS primitive neuroectodermal tumor not otherwise specified. In: *Neuro-oncology* 17 (8), S. 1157–1165. DOI: 10.1093/neuonc/nov063.

Oh, M. C.; Ivan, M. E.; Sun, M. Z.; Kaur, G.; Safaee, M.; Kim, J. M. et al. (2013): Adjuvant radiotherapy delays recurrence following subtotal resection of spinal cord ependymomas. In: *Neuro-oncology* 15 (2), S. 208–215. DOI: 10.1093/neuonc/nos286.

Onilude, O. E.; Lusher, M. E.; Lindsey, J. C.; Pearson, A. D. J.; Ellison, D. W.; Clifford, S. C. (2006): APC and CTNNB1 mutations are rare in sporadic ependymomas. In: *Cancer genetics and cytogenetics* 168 (2), S. 158–161. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.02.019.

Packer, R. J.; Schut, L.; Siegel, K. R. (1987): Dissemination of primary central nervous system tumors of childhood: incidence and clinical. In: *Progress in experimental tumor research* 30, S. 206–214. DOI: 10.1159/000413678.

Pajtler, K. W.; Witt, H.; Sill, M.; Jones, D. T. W.; Hovestadt, V.; Kratochwil, F. et al. (2015): Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. In: *Cancer cell* 27 (5), S. 728–743. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.002.

Parker, M.; Mohankumar, K. M.; Punchihewa, C.; Weinlich, R.; Dalton, J. D.; Li, Y. et al. (2014): C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF- κ B signalling in ependymoma. In: *Nature* 506 (7489), S. 451–455. DOI: 10.1038/nature13109.

Pietsch, T.; Wohlers, I.; Goschzik, T.; Dreschmann, V.; Denkhaus, D.; Dörner, E. et al. (2014): Supratentorial ependymomas of childhood carry C11orf95-RELA fusions leading

to pathological activation of the NF- κ B signaling pathway. In: *Acta neuropathologica* 127 (4), S. 609–611. DOI: 10.1007/s00401-014-1264-4.

Pollack, I. F.; Gerszten, P. C.; Martinez, A. J.; Lo, K. H.; Shultz, B.; Albright, A. L. et al. (1995): Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. In: *Neurosurgery* 37 (4), S. 655–667. DOI: 10.1227/00006123-199510000-00008.

Pratt, D.; Quezado, M.; Abdullaev, Z.; Hawes, D.; Yang, F.; Garton, H. J. L. et al. (2020): Diffuse intrinsic pontine glioma-like tumor with EZHIP expression and molecular features of PFA ependymoma. In: *acta neuropathol commun* 8 (1), S. 37. DOI: 10.1186/s40478-020-00905-w.

Raghunathan, A.; Wani, K.; Armstrong, T. S.; Vera-Bolanos, E.; Fouladi, M.; Gilbertson, R. et al. (2013): Histological predictors of outcome in ependymoma are dependent on anatomic site within the central nervous system. In: *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 23 (5), S. 584–594. DOI: 10.1111/bpa.12050.

Ransom, D. T.; Ritland, S. R.; Kimmel, D. W.; Moertel, C. A.; Dahl, R. J.; Scheithauer, B. W. et al. (1992): Cytogenetic and loss of heterozygosity studies in ependymomas, pilocytic astrocytomas, and oligodendrogliomas. In: *Genes, chromosomes & cancer* 5 (4), S. 348–356. DOI: 10.1002/gcc.2870050411.

Rawlings, C. E.; Giangaspero, F.; Burger, P. C.; Bullard, D. E. (1988): Ependymomas: A clinicopathologic study. In: *Surgical Neurology* 29 (4), S. 271–281. DOI: 10.1016/0090-3019(88)90158-9.

Reni, M.; Gatta, G.; Mazza, E.; Vecht, C. (2007): Ependymoma. In: *Critical reviews in oncology/hematology* 63 (1), S. 81–89. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2007.03.004.

Rezai, A. R.; Woo, Henry H.; Lee, M.; Cohen, H.; Zagazag, D.; Epstein, F. (1996): Disseminated ependymomas of the central nervous system. In: *Journal of neurosurgery* 85 (4), S. 618–624. DOI: 10.3171/jns.1996.85.4.0618.

Rogers, L.; Pueschel, J.; Spetzler, R.; Shapiro, W.; Coons, S.; Thomas, T.; Speiser, B. (2005): Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymomas? In: *Journal of neurosurgery* 102 (4), S. 629–636. DOI: 10.3171/jns.2005.102.4.0629.

Rootman, M. S.; Konen, O.; Fried, I.; Toledano, H. (2017): Preferential sites of metastatic relapse on MRI of initially localized ependymoma in children. In: *Clinical imaging* 44, S. 12–15. DOI: 10.1016/j.clinimag.2017.03.015.

Rutkowski, S.; Trollmann, R.; Korinthenberg, R.; Warmuth-Metz, M.; Weckesser, M.; Krauss, J.; Pietsch, T. (2016): Gemeinsame Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie „Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter“ AWMF-Register Nr. 025/022. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-022l_S1_ZNS-Tumoren_Kinder_Jugendliche_2016-09.pdf.

Rutkowski, S.; Warmuth-Metz, M.; Sörensen, N.; Faldum, A.; Pietsch, T.; Müller, H. et al. (2005): Hirntumoren im Kindesalter. In: *Onkologie* 11 (10), S. 1090–1100. DOI: 10.1007/s00761-005-0930-5.

Schwab, S.; Schellinger, P.; Werner, C.; Unterberg, A.; Hacke, W. (2015): *NeuroIntensiv*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Sharma, M. C.; Ghara, N.; Jain, D.; Sarkar, C.; Singh, M.; Mehta, V. S. (2009): A study of proliferative markers and tumor suppressor gene proteins in different grades of ependymomas. In: *Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology* 29 (2), S. 148–155. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2008.00962.x.

Simon, M. (2018): *Gliomchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Smith, A. B.; Smirniotopoulos, J. G.; Horkanyne-Szakaly, I. (2013): From the radiologic pathology archives: intraventricular neoplasms: radiologic-pathologic correlation. In: *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 33 (1), S. 21–43. DOI: 10.1148/rg.331125192.

Sonneland, P. R. L.; Scheithauer, B. W.; Onofrio, B. M. (1985): Myxopapillary ependymoma. A clinicopathologic and immunocytochemical study of 77 cases. In: *Cancer* 56 (4), S. 883–893. DOI: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<883::AID-CNCR2820560431>3.0.CO;2-6.

Sowar, K.; Straessle, J.; Donson, A. M.; Handler, M.; Foreman, N. (2006): Predicting which children are at risk for ependymoma relapse. In: *Journal of neuro-oncology* 78 (1), S. 41–46. DOI: 10.1007/s11060-005-9072-2.

Strik, H.; Prömmel, P. (2009): Meningeosis neoplastica. In: *Onkologe* 15 (5), S. 527–540. DOI: 10.1007/s00761-009-1595-2.

Subramanian, A.; Harris, A.; Piggott, K.; Shieff, C.; Bradford, R. (2002): Metastasis to and from the central nervous system—the ‘relatively protected site’. In: *The Lancet Oncology* 3 (8), S. 498–507. DOI: 10.1016/S1470-2045(02)00819-7.

Taylor, M. D.; Poppleton, H.; Fuller, C.; Su, X.; Liu, Y.; Jensen, P. et al. (2005): Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. In: *Cancer cell* 8 (4), S. 323–335. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.09.001.

Timmermann, B. (2018): Gemeinsame Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie „Ependymome“ 04/2018. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-025I_S1_Ependymome-Kinder-Jugendliche_2018-04.pdf.

Tonn, J. C. (2016): Hirntumoren und spinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 4th ed. Germering bei München: W. Zuckschwerdt Verlag. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=4540030>.

Tonn, J. C.; Goetz, C.; Grabenbauer, G. G.; Wiestler, O. D. (2003): Ependymome. In: *Onkologe* 9 (7), S. 721–728. DOI: 10.1007/s00761-003-0545-7.

Trepel, M. (2017): Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 7. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer.

Trofatter, J.; MacCollin, M. M.; Rutter, J. L.; Murrell, J. R.; Duyao, M. P.; Parry, D. M. et al. (1993): A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. In: *Cell* 72 (5), S. 791–800. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90406-G.

Vera-Bolanos, E.; Aldape, K.; Yuan, Y.; Wu, Jimin; Wani, K.; Necesito-Reyes, M. J. et al. (2015): Clinical course and progression-free survival of adult intracranial and spinal ependymoma patients. In: *Neuro-oncology* 17 (3), S. 440–447. DOI: 10.1093/neuonc/nou162.

Villano, J. L.; Parker, C. K.; Dolecek, T. A. (2013): Descriptive epidemiology of ependymal tumours in the United States. In: *British journal of cancer* 108 (11), S. 2367–2371. DOI: 10.1038/bjc.2013.221.

Vitanza, N. A.; Partap, S. (2016): Pediatric Ependymoma. In: *Journal of child neurology* 31 (12), S. 1354–1366. DOI: 10.1177/0883073815610428.

Wani, K.; Armstrong, T. S.; Vera-Bolanos, E.; Raghunathan, A.; Ellison, D.; Gilbertson, R. et al. (2012): A prognostic gene expression signature in infratentorial ependymoma. In: *Acta neuropathologica* 123 (5), S. 727–738. DOI: 10.1007/s00401-012-0941-4.

Warmuth-Metz, M.; Bison, B. (2015): Das Referenzzentrum für Neuroradiologie für die Hirntumorstudien der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). In: *Clinical neuroradiology* 25 Suppl 2, S. 123–126. DOI: 10.1007/s00062-015-0406-y.

Warmuth-Metz, M.; Kühl, J.; Rutkowski, S.; Krauss, J.; Solymosi, L. (2003): Differenzialdiagnose infratentorieller Hirntumoren bei Kindern. In: *Der Radiologe* 43 (11), S. 977–985. DOI: 10.1007/s00117-003-0970-z.

Wiener, E. (2011): Übersicht - Radiologische Diagnostik bei häufigen Hirntumoren. In: *TumorDiagn u Ther* 32 (04), S. 202–205. DOI: 10.1055/s-0031-1281700.

Witt, H.; Korshunov, A.; Pfister, S. M.; Milde, T. (2012): Molecular approaches to ependymoma: the next step(s). In: *Current opinion in neurology* 25 (6), S. 745–750. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328359cdf5.

Witt, H.; Mack, S. C.; Ryzhova, M.; Bender, S.; Sill, M.; Isserlin, R. et al. (2011): Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. In: *Cancer cell* 20 (2), S. 143–157. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.07.007.

Xing, Z.; Zhou, X.; Xiao, Z.; She, D.; Wang, X.; Cao, D. (2020): Comparison of Conventional, Diffusion, and Perfusion MRI Between Low-Grade and Anaplastic Extraventricular Ependymoma. In: *AJR. American journal of roentgenology* 215 (4), S. 978–984. DOI: 10.2214/AJR.20.22764.

Yuh, E. L.; Barkovich, A. J.; Gupta, N. (2009): Imaging of ependymomas: MRI and CT. In: *Child's nervous system: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 25 (10), S. 1203–1213. DOI: 10.1007/s00381-009-0878-7.

Zacharoulis, S.; Ashley, S.; Moreno, L.; Gentet, J. C.; Massimino, M.; Frappaz, D. (2010): Treatment and outcome of children with relapsed ependymoma: a multi-institutional retrospective analysis. In: *Child's nervous system: official journal of the International*

Society for Pediatric Neurosurgery 26 (7), S. 905–911. DOI: 10.1007/s00381-009-1067-4.

Zacharoulis, S.; Ji, L.; Pollack, I. F.; Duffner, P.; Geyer, R.; Grill, J. et al. (2008): Metastatic ependymoma: a multi-institutional retrospective analysis of prognostic factors. In: *Pediatric blood & cancer* 50 (2), S. 231–235. DOI: 10.1002/pbc.21276.

APPENDIX

I. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
aEPN	anaplastisches Ependymom/e
APC-Protein	Adenomatöses-Polyposis-Coli-Protein, engl. Adenomatous-polyposis-coli-Protein
CDKN2A	engl. cyclin dependend kinase inhibitor 2A
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DGNN	Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie
DIPG	Diffuses intrinsisches Ponsgliom
DWI	Diffusionsgewichtetes MRT, engl. diffusion-weighted imaging
ED	Erstdiagnose
EPN	Ependymom/e, engl. Ependymoma
FLAIR	engl. fluid-attenuated inversion-recovery
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HIT	Hirntumor
KHBW	Kleinhirnbrückenwinkel
KM	Kontrastmittel
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MPE	Myxopapilläres Ependymom

MRT	Magnetresonanztomographie
M2	intrakranielle Meningeose
M2a	laminare intrakranielle Meningeose
M2b	noduläre intrakranielle Meningeose
M3	spinale Meningeose
NEC	nicht anderweitig klassifiziert, engl. not elsewhere classified
NF2	Neurofibromatose Typ II
NF-kB	engl. nuclear factor `kappa-light-chain-enhancer` of activated B-cells
NOS	nicht anderweitig spezifiziert, engl. not otherwise specified
OS	Gesamtüberleben, engl. overall survival
PET	Positronenemissionstomographie
PF	Posterior fossa
PF-EPN	Ependymom der hintern Schädelgrube, engl. posterior fossa ependymoma
PF-EPN-A	anaplastisches Ependymom der Gruppe A
PF-EPN-B	anaplastisches Ependymom der Gruppe B
PFS	progressionsfreies Überleben, engl. progression-free-survival
PF-SE	Posterior fossa Subependymom
PNET	Primitiv neuroektodermaler Tumor
ROI	engl. region of interest

RZP	Rezidivzeitpunkt
SE	Subependymom
SP	Spinal, engl. spine
SP-EPN	Spinales Ependymom
SP-MPE	Spinales Myxopapilläres Ependymom
SP-SE	Spinales Subependymom
ST	Supratentoriell
ST-EPN	Supratentorielles Ependymom
ST-SE	Supratentorielles Subependymom
ST-RELA	Supratentorielles Ependymom mit RELA-Fusion
ST-YAP1	Supratentorielles Ependymom mit YAP1-Fusion
SWI	Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung, engl. susceptibility weighted imaging
Tbl.	Tabelle
WHO	Weltgesundheitsorganisation, engl. World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzrate pro 1.000.000 Kinder in Deutschland von 2009-2018 (Erdmann et al. 2020).

Abb. 2: Beispiel für die primäre Tumorlokalisation nach Kompartiment.

Abb. 3: Axiale Sequenzen nach Operation eines supratentoriellen Ependymoms im rechten Frontallappen.

Abb. 4: Siebenjähriger Verlauf anhand von T2-Sequenzen eines Patienten mit insgesamt fünf Ependymomrezidiven.

Abb. 5: Beispiel einer Zweitläsion nach primärem infratentoriellem Ependymom im IV. Ventrikel mit Übergang in den Kleinhirnbrückenwinkel.

Abb. 6: Darstellung eines primären supratentoriellen Ependymoms, welches fünf Monate nach Bestrahlung mit Protonen eine Strahlenreaktion entwickelte.

Abb. 7: Beispiel eines Patienten mit extrakranieller Metastase und Progress von Menigeoseherden nach primärem supratentoriellem Ependymom

Abb. 8: Zeigt eine intrathekale Meningeose am lumbosakralen Übergang in sagittaler Schnittführung einer T1-Sequenz mit Kontrastmittel.

Abb. 9: Häufigkeitsdarstellung der genauen Lokalisationen des Primärtumors.

III. Tabellenverzeichnis

Tbl. 1: WHO-Klassifikation 2016.

Tbl. 2: Chang-Klassifizierung (Chang et al. 1969).

Tbl. 3: T-Klassifikation anhand der Chan-Klassifikation (Chang et al. 1969).

Tbl. 4: S-Klassifikation.

Tbl. 5: Patientenkollektiv in Abhängigkeit der Kompartimente und der molekularen Subgruppe.

Tbl. 6: Histologie (mit molekulargenetischem Subtyp, falls vorhanden) nach Kompartiment des Primärtumors.

Tbl. 7: Tumorbegrenzung in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung nach Kompartiment und molekularer Subgruppe.

Tbl. 8: Zystisch-nekrotischer Tumoranteil bezogen auf das Gesamtvolumen in Abhängigkeit der Kompartimente und molekularer Subgruppe.

Tbl. 9: Ausprägung eines Hydrozephalus in Abhängigkeit nach Kompartiment und molekularer Subgruppe.

Tbl. 10: T2-/T1-Sequenzen in Abhängigkeit der Kompartimentlokalisierung und der molekularen Subgruppe.

Tbl. 11: Kontrastmittel-Anreicherung des Tumors in Abhängigkeit der Kompartimentlokalisierung.

Tbl. 12: Kontrastmittel-anreichernder Tumoranteil in Abhängigkeit der Kompartimente und molekularer Subgruppe.

Tbl. 13: Tumoreinblutung in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung nach Kompartiment und molekularer Subgruppe.

Tbl. 14: T-Klassifikation in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung nach Kompartiment und molekularer Subgruppe.

Tbl. 15: S-Klassifikation in Abhängigkeit zur Tumorlokalisierung nach Kompartiment und molekularer Subgruppe.

Tbl. 16: Art des Rezidivs zum jeweiligen Rezidivzeitpunkt.

Tbl. 17: Auflistung aller diagnostizierten Lokalrezidive zu jedem möglichen Rezidivzeitpunkt.

Tbl. 18: Histologie mit molekularer Subgruppierung der erstdiagnostizierten Lokalrezidive bezogen auf den Primärtumor.

Tbl. 19: Meningeosedarstellung der kraniellen Meningeose anhand der Rezidivhäufigkeit.

IV. Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank, gilt Herrn Prof. Mirko Pham, für die Möglichkeit meine Promotionsarbeit im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie durchführen zu können und die damit verbundene konstruktive und freundliche Betreuung.

Frau Dr. med. Annika Stock danke ich herzlich für die Betreuung sowie Verwirklichung dieser interessanten Arbeit, der zuverlässigen und stetig engen Zusammenarbeit, die Geduld und zahlreichen professionellen Anregungen. Durch ihr Engagement und die freundliche Einarbeitung in dieses Themengebiet wurde die Umsetzung und die Verwirklichung dieses Projektes möglich.

Danken möchte ich auch Frau Prof. Monika Warmuth-Metz, deren Mitarbeit und Anregungen ein wertvoller Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit war.

Zudem bedanke ich mich besonders bei allen Patienten/innen und ihren Familien, die an der HIT-Studie teilgenommen haben, ohne deren Beitrag und Vertrauen solche wissenschaftlichen Arbeiten nicht zustande kommen könnten. Ich danke allen beteiligten Krankenhäusern, Zentren, Fachdisziplinen und deren mitwirkenden Mitarbeiter/innen.

Großer Dank gilt meinem Mann und meiner Familie, die mich in jeder Phase meines Studiums unterstützten, mir Rückhalt schenkten und mich stets motivierten.