

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

**Entwickelt sich eine Meningeose beim Medulloblastom
gleichmäßig kranial und spinal?**

Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Amelie Verena Trebin

aus

Mannheim

Würzburg, Juli 2012



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

Koreferent: Prof. Dr. med. P.-G. Schlegel

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung : 20.02.2014

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Das Medulloblastom.....	1
1.1.1 Beschreibung/Epidemiologie.....	1
1.1.2 Klassifikation.....	1
1.1.3 Histologie.....	1
1.2 Kinderkrebsregister, GPHO und HIT 2000.....	2
1.3 Diagnostik.....	3
1.3.1 Symptome.....	3
1.3.2 Bildgebung.....	4
1.3.3 Zytologie.....	8
1.4 Risikogruppen.....	9
1.5 Behandlung.....	10
1.5.1 Operation.....	10
1.5.2 Strahlentherapie.....	11
1.5.3 Chemotherapie.....	12
1.5.4 Behandlung nach HIT 2000.....	12
1.6 Rezidiv.....	14
1.7 Ziele der Arbeit.....	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1 Methoden Kinderkrebsregister.....	16
2.2 Datenerfassung.....	16
3. Ergebnisse.....	20
3.1 Meningeosestatus bei Diagnose: Gruppe M0.....	20
3.2 Meningeosestatus bei Diagnose: Gruppe M2.....	23
3.3 Meningeosestatus bei Diagnose: Gruppe M3.....	26

3.4	Meningeosestatus bei Diagnose: Gruppe M2+3.....	29
3.5	Vergleich der Gruppen.....	32
4.	Diskussion.....	39
4.1	Macht regelmäßige Nachsorge mittels MRT überhaupt Sinn? Profitieren Patienten bei Rezidiv von der Entdeckung?.....	39
4.2	Ist es sinnvoll auch in der Nachkontrolle das spinale MRT standardmäßig durchzuführen?.....	41
5.	Zusammenfassung.....	45
6.	Literatur und Abbildungsverzeichnis.....	47

1. Einleitung

1.1 Das Medulloblastom

1.1.1 Beschreibung/Epidemiologie

Das Medulloblastom gehört zu den primären Tumoren des zentralen Nervensystems. Diese stellen nach Leukämien mit ca. 22% die zweithäufigste Krebserkrankung bei Kindern dar. Jungen erkranken etwas häufiger als Mädchen, das Geschlechterverhältnis liegt bei 1,5-2:1 mit einem Erkrankungsgipfel im Alter von fünf Jahren.

Nach WHO in Grad IV eingeteilt, ist das Medulloblastom ein bösartiger und schnell wachsender Hirntumor mit ungünstiger Prognose. Lokal infiltrierend entspringt es meist im Kleinhirn oder vom Dach des IV. Ventrikels. Metastasen treten häufig frühzeitig auf und entstehen als Meningeose entlang der Liquorwege, Absiedelungen außerhalb des ZNS sind selten [1].

1.1.2 Klassifikation

Die neueste WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2007 ordnet das Medulloblastom innerhalb der neuroepithelialen Neubildungen den embryonalen Tumoren zu. Daneben aufgeführt sind der ZNS primitive neuroektodermale Tumor (vormals „supratentorieller primitiver neuroektodermale Tumor“, kurz stPNET) sowie der atypische teratoide/rhabdoide Tumor. Die Zuordnungen sind einer stetigen Veränderung unterzogen und bereiten weiterhin Schwierigkeiten durch Überlappungen in Histologie und Wachstumsverhalten [2].

1.1.3 Histologie

1925 wurde das Medulloblastom erstmals durch die Neurochirurgen Harvey Cushing und Percival Bailey beschrieben [3, 4]. Ihnen war aufgefallen, dass bestimmte Hirntumoren schneller wuchsen und die Patienten trotz Operation nicht länger überlebten. Obwohl die Wahl der Bezeichnung zunächst auf „spongioblastoma cerebelli“ fiel, mussten sie sich aufgrund von Überschneidungen in der Nomenklatur für einen anderen Namen entscheiden – Medulloblastom [5]. Cushing und Bailey glaubten an die Existenz einer Ursprungszelle, dem „Medulloblast“, einer undifferenzierten embryonalen Zelle,

die eine Affinität zum Dach des vierten Ventrikels besäße [6]. Der Medulloblast wurde nie entdeckt und noch immer lässt die Herkunft des Tumors viele Fragen offen.

Die histologische Einteilung des Medulloblastoms umfasst

- das klassische Medulloblastom
- das desmoplastische / noduläre Medulloblastom
- das Medulloblastom mit extensiver Nodularität
- das anaplastische Medulloblastom
- das großzellige Medulloblastom [7].

Auch diese Einteilung befindet sich im Wandel. In mehreren Studien werden das anaplastische und das großzellige Medulloblastom zu einer Gruppe zusammengefasst, da sie wichtige Überlappungen in Hinblick auf die Zytologie aufweisen und ineinander übergehen können. Gemeinsam besitzen sie eine Häufigkeit von 10-22% und sind mit einer geringeren Lebenserwartung verbunden [1,8].

Ebenso sind das desmoplastische Medulloblastom und das Medulloblastom mit extensiver Nodularität (MBEN) eng miteinander verwandt. Mit ca. 10% sind diese Tumoren selten, kommen aber häufiger bei Kindern unter 3 Jahren vor und besitzen dann eine bessere Prognose [8].

Das klassische Medulloblastom macht mit bis zu 73% den Großteil der diagnostizierten Tumore aus [9].

1.2 Kinderkrebsregister, GPHO und HIT 2000

Um die Prävention, Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen zu verbessern, wurden, zunächst in den Bundesländern, Krebsregister ins Leben gerufen. Durch sie werden Neuerkrankungen erfasst und in erster Linie für statistische Zwecke festgehalten.

Kindliche Krebserkrankungen stellen dabei eine Besonderheit dar, da sie seltener auftreten, andere Eigenschaften als bei Erwachsenen besitzen und die Behandlung am unreifen Organismus mit anderen Ansprüchen an Nachhaltigkeit und Vermeidung von Folgeschäden verbunden ist. Seit 1980 existiert das Deutsche Kinderkrebsregister mit Sitz in Mainz am Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der

Johannes-Gutenberg-Universität. Es kooperiert eng mit der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPHO) [10,11].

Ein großes Arbeitsfeld der GPHO ist das Erstellen und Überwachen von Therapieoptimierungsstudien. Durch den Zusammenschluss der sonst geringen Anzahl von Patienten kann eine Behandlung so durch repräsentative Zahlen bewertet und verbessert werden.

In den Jahren 1995-1999 nahmen bereits 91,6% der im Kinderkrebsregister gemeldeten Kinder an einer solchen Studie teil. Der Anteil von Kindern, die in eine Therapieoptimierungsstudie eingeschlossen werden, ist über die Jahre steigend [10].

Bei der Behandlungsstudie HIT 2000 handelt es sich um eine „Multizentrische Therapie-Optimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakranial lokalisierten primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET/Medulloblastom) und Ependymom“ [12]. Sie dient dem Zweck, Patienten bis zum 21. Lebensjahr, die an einem Medulloblastom, supratentoriellen PNET oder Ependymom WHO °II oder °III erkrankt sind, einer standardisierten Diagnostik und Therapie zu unterziehen. Für die Studienteilnehmer soll so die Qualität der Behandlung steigen. Die erfassten Ergebnisse bieten die Grundlage für eine Verbesserung des Langzeitüberlebens und der Lebensqualität durch neue Ansätze.

Auch die vorliegende Arbeit bezieht ihre Daten aus den Meldebögen der HIT 2000 Studie, die am 1. Januar 2001 gestartet wurde [12].

1.3 Diagnostik

Um zur Diagnose „Medulloblastom“ zu gelangen und das Ausmaß seiner Ausbreitung zu erfassen, werden bei allen Patienten die körperliche Untersuchung, bildgebende Verfahren, Liquorzytologie und histologische Begutachtung eingesetzt.

1.3.1 Symptome [13]

In der klinischen Präsentation des Tumors muss man zwischen unspezifischen Zeichen unterscheiden, die ein erhöhter Hirndruck, entstanden durch die Raumforderung oder eine Behinderung der Liquorzirkulation, hervorruft, und spezifischen Symptomen, welche durch die Infiltration des Tumors zustande kommen.

Darüber hinaus äußert sich die Erkrankung bei älteren Kindern anders als bei Säuglingen und Kleinkindern, da sich in diesem Lebensalter Erkrankungen oft nicht mit der selben Eindeutigkeit präsentieren und deshalb schwieriger erkannt werden.

Hinweise auf eine Hirndrucksteigerung bei älteren Kindern können Müdigkeit, Leistungsminderung, Konzentrationsstörungen und eine Wesensveränderung sein. Nüchternbrechen, Kopfschmerzen und Gewichtsverlust können hinzukommen, auch hormonelle Störungen und Wachstumsveränderungen sowie Seh- und Gleichgewichtsstörungen sind nicht selten.

Da bei Säuglingen und Kleinkindern die Schädelnähte noch nicht ossifiziert sind, kann sich der steigende Druck im Schädel noch längere Zeit Platz verschaffen. Auffällig sind dann die Zunahme des Kopfumfangs mit Makrozephalus und möglicherweise klaffenden Schädelnähten. Die Verhaltensauffälligkeiten äußern sich hier mehr in einer Unruhe und Trinkunlust des Kindes. Wachstumsstörungen können durch die Perzentilenkurve, erfasst durch den Kinderarzt, objektiviert werden. Zu den Spätzeichen gehören ein Nyctagmus und das so genannte Sonnenuntergangsphänomen.

Bei Infiltration des Kleinhirns oder benachbarter Strukturen werden Hirnnervenausfälle, Gleichgewichtsstörungen und Unstimmigkeiten von Bewegungsabläufen, wie zum Beispiel im Gangbild oder in der Koordination auffällig [13].

Eine kraniale Meningeose ist vor allem bei Erstdiagnose symptomatisch nicht vom Auftreten des Primärtumors zu unterscheiden.

Zeichen, die auf eine Ausbreitung der Erkrankung auf den Spinalkanal hindeuten, sind unter anderem Schwäche, Versteifung oder Taubheit einer oder mehrerer Extremitäten, Schmerzen in Nacken, Rücken oder mit radikulärer Ausstrahlung, sensible Ausfälle, Veränderungen der tiefen Sehnenreflexe, Ataxie und letztendlich Blasen- und Mastdarmstörungen [14].

1.3.2 Bildgebung

Für die weitere Diagnostik hat nun die Bildgebung den zunächst wichtigsten Stellenwert.

Erste Wahl für den Nachweis, die genaue Lokalisation und eine vorläufige Einordnung nach Dignität und Entität im Bereich des Gehirns und Rückenmarks ist hier die Kernspintomographie. Sie ist nicht nur bei der Primärdiagnostik von Bedeutung, sondern ebenfalls wichtig für die gesamten Nachuntersuchungen.

In T1-gewichteten Bildern stellt sich das Medulloblastom hypo- bis isointens dar. T2-gewichtete Aufnahmen können von hypo- bis hyperintens variieren [15].

Die Kernspintomographie sollte mit Kontrastmittel, Gadolinium, durchgeführt werden, damit das Anreicherungsverhalten des Tumors und dessen Ausbreitung optimal beurteilt werden kann. Die Kontrastmittelapplikation erhöht die Trefferquote, darf die restliche Untersuchung aber nicht ersetzen, da nicht alle Tumoren eine Kontrastmittelaufnahme zeigen [16].

Gadolinium ermöglicht einen besseren Weichteilkontrast und kann eine genauere Erkennung der Tumorränder bewirken. Die Unterscheidung zwischen Läsion und Ödem wird erleichtert, Nekroseherde und zystische Komponenten werden eindeutiger dargestellt. Zusätzlich zeichnet es sich durch eine gute Verträglichkeit aus [7].

Das Kontrastmittel überschreitet die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht [7]. Durch eine Störung derselben, zum Beispiel während Radiatio, oder bei Veränderung der Durchblutung durch Steroide, können Fehler in der Bildinterpretation entstehen [16]. Zu beachten sind auch mögliche Artefakte, die durch Manipulation während der Operation hervorgerufen werden [17].

Im Vergleich zur Computertomographie [18] hat das MRT einen besseren Weichteilkontrast und eine höhere Auflösung, zusätzlich sind multiplanare Schnittbilder möglich. Die Abgrenzung zu tumorinduzierten Ödemen gelingt leichter. Als röntgenstrahlenfreies Verfahren gibt es wenige Kontraindikationen zur Untersuchung bei Kindern [19]. Allerdings ist die Untersuchung teuer, die Geräte stehen nicht überall zur Verfügung und die Aufnahmen sind gerade bei Kindern mit größerem Aufwand verbunden. Da die Untersuchungszeiten relativ lange sind und die Patienten währenddessen möglichst regungslos verharren müssen um eine gute Bildqualität zu erzielen, kann auf eine Sedierung der Kinder oder gar eine Vollnarkose in vielen Fällen [20] nicht verzichtet werden.

Vor allem in Notsituationen ist die Durchführung einer primären Computertomographie gerechtfertigt. Sie ist in der Lage, schnell und auch bei instabilen Patienten die Raumforderung, vor allem aber einen Hydrozephalus oder Blutungen aufzudecken [19]. In diesem Fall ist auch die Strahlenbelastung von untergeordneter Bedeutung.

Im CT ohne Kontrastmittel erscheint das klassische Medulloblastom aufgrund der hohen Zelldichte als hyperdense Masse innerhalb der Mittellinie. In den meisten Fällen liegt gleichzeitig ein Hydrozephalus und Begleitödem vor. Nach Kontrastmittelgabe reichert der Tumor meist an. Seltener Funde sind Kalzifikationen, Zysten, Nekrosen oder Blutungen [6].

Wichtig ist auch die Beurteilung der weiteren Ausbreitung der Erkrankung. In Hinblick auf die Prognose ist die leptomenigeale Dissemination (M-Stadium) von größerer Bedeutung als die lokale Ausbreitung (T-Stadium) [21].

Während kraniale Absiedelungen häufig durch die Methode der Erstdiagnose ausreichend beurteilt werden können, ist die Beurteilung einer spinalen Meningeose erschwert, auch da sie zu diesem Zeitpunkt selten klinisch in Erscheinung tritt [22].

Die kraniale Meningeose findet sich bevorzugt in frontalen und frontobasalen Bereichen [23], kann aber überall dort auftreten, wo Liquor vorhanden ist, also auch in kranialen Zisternen und Ventrikeln [6].

Spinal treten die meisten Metastasen entlang der dorsalen Seite des Rückenmarks, meist thorakolumbal, und am kaudalen Ende des thekalen Sackes auf [15].

Vor den Zeiten der Kernspintomographie war die Myelographie, mit oder ohne CT, die einzige Möglichkeit, den Spinalkanal auf Absiedelungen hin zu untersuchen.

Zeichen einer Metastasierung sind hier zum Beispiel verdickte Nervenwurzeln der Cauda equina, Flussbehinderung des Liquors oder Füllungsdefekte aufgrund von Verdrängungserscheinungen [14]. Eine Verbreiterung des Rückenmarks ist meist das Resultat einer Kompression durch raumfordernde Meningeoseknoten und keine intramedulläre Ausbreitung der Erkrankung, auch wenn sie oberflächlich invadieren kann [24].

Die Myelographie zeigte sich allerdings als nicht sensitiv genug, ist ein invasives Verfahren, kann präoperativ aufgrund von Einklemmungsgefahr selten verwendet werden und ist postoperativ durch Blut und Blutprodukte schwer zu beurteilen [25]. Die Applikation des Kontrastmittels kann im Falle einer Abflussbehinderung Symptome verstärken [26].

Das MRT hat sich also auch zur Beurteilung des Spinalkanals in der Diagnostik durchgesetzt. Es ist eindeutiger als die Myelographie, die Ausbreitung der Erkrankung ist besser erkennbar, es besteht nicht die Gefahr von Knochenartefakten und auch intramedulläre Vorgänge sind beurteilbar [26].

Auch in der Kernspintomographie macht sich die spinale Meningeose durch Knotenbildung, Verdickung und Vergrößerung von Nervenwurzeln und des Rückenmarkstranges bemerkbar. Zusätzlich kann eine vermehrte Kontrastmittelanreicherung entlang der piaalen Oberfläche gesehen werden, die auch als „sugar coating“ bezeichnet wird [14].

Differenzialdiagnostisch muss bei einem verstärkten Anreicherungsverhalten an eine infektiöse Meningitis mit Beteiligung der Hirnhäute des Rückenmarks gedacht werden. Im Zweifelsfall hilft hier nur eine zusätzliche Liquorgewinnung weiter [6].

Nach dem Einsatz in der Primärdiagnostik dient die Kernspintomographie auch der Verlaufskontrolle. Wie und in welchem Umfang diese durchgeführt werden sollen, ist in der Regel in den Studienprotokollen festgelegt.

Im Rahmen der **HIT 2000-Studie** werden folgende Standards verlangt [12]:

Um einen genauen Überblick über die Ausbreitung der Erkrankung zu erhalten und Vergleiche mit der Ausgangslage erstellen zu können, benötigt man präoperativ ein kraniales MRT. Das spinale Pendant sollte möglichst ebenfalls vor dem Eingriff, ansonsten kurz darauf erstellt werden.

Die erste Kontrollaufnahme sollte postoperativ nach 24-48h, spätestens nach 72h, erfolgen und ein kraniales MRT beinhalten. Im Rahmen der Abschlussdiagnostik sechs Wochen nach Therapieende wird dieses wiederholt. Obligat ist dann auch das spinale MRT, falls initial eine spinale Meningeose nachgewiesen wurde oder spinal keine Bestrahlung stattgefunden hatte.

Der Nachsorgezeitraum erstreckt sich über zehn Jahre. Kranial sollen die Aufnahmen im ersten und zweiten Jahr nach Therapie alle drei bis vier Monate, im dritten bis fünften Jahr alle sechs bis neun Monate und nach dem sechsten Jahr jährlich wiederholt werden. Spinale Untersuchungen werden innerhalb der ersten zwei Jahre halbjährlich verlangt, falls primär nur eine Chemotherapie eingesetzt wurde oder die Erkrankung bereits primär metastasiert hatte. Zusätzliche Aufnahmen außerhalb dieser Richtlinien können vor allem bei Beschwerden und Symptomen jederzeit durchgeführt werden.

Auch bezüglich der Qualität und des Umfangs der Aufnahmen gibt die Studienleitung gewisse Mindestanforderung vor, die von den teilnehmenden Kliniken eingehalten werden sollten [12].

1.3.3 Zytologie

Auch wenn radiologisch noch keine Meningeose sichtbar ist, können bei bis 20-30% der Kinder [27] Tumorzellen im Liquor gefunden werden. Obwohl diese Untersuchung noch nicht standardisiert durchgeführt wird [12], scheint ein positives Ergebnis die gleiche prognostische Relevanz zu besitzen wie eine radiologisch nachweisbare Streuung des Medulloblastoms [27]. Nach derzeitigem Erkenntnisstand sollte diese so genannte CSF-Zytologie (CSF = cerebral spinal fluid) postoperativ in einem Abstand von zwei bis vier Wochen via Lumbalpunktion durchgeführt werden, da man sich präoperativ aufgrund des nicht selten bestehenden erhöhten Hirndrucks häufig vor einer Punktion scheut, intraoperativ und kurz postoperativ das Ergebnis durch Kontamination mit Blut, durch die Operation mobilisierte und im Liquor verteilte Tumorzellen oder reaktive Zellen verfälscht werden kann [8,25]. Bei einem positiven Nachweis wird der Patient beim Staging mindestens nach Stadium M1 nach Chang (siehe unten) eingestuft. Ein negativer Befund schließt ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung nicht aus, so dass im Rückschluss auf eine ausführliche Bildgebung nicht verzichtet werden kann. Laut Studienprotokoll der HIT 2000-Studie spricht man von einem signifikanten Liquorbefall, „wenn 14 Tage postoperativ noch Tumorzellnester oder mehrere Einzelzellen, die immunzytochemisch als PNET-Zellen identifizierbar waren, im lumbal gewonnenen Liquor gefunden werden“ [12].

Nur bei begründetem Verdacht ist eine weitere ausgedehnte Metastasensuche, zum Beispiel mit Skelett-Szintigraphie oder Knochenmarkspunktion, gerechtfertigt [13].

1.4 Risikogruppen

Für eine optimierte Therapie werden die Patienten in Risikogruppen eingeteilt.

Die Einteilung orientiert sich an der Histologie des Tumors, am Alter des Patienten und am Vorhandensein einer bestehenden Meningeose, diagnostiziert durch MRT oder anhand eines positiven zytologischen Befundes.

Alter

Zwei Faktoren spielen bei der Berücksichtigung des Alters eine Rolle: Bei jüngeren Kindern (unter drei Lebensjahren) verläuft die Erkrankung häufig aggressiver und es muss mit früheren Rezidiven gerechnet werden [12]. Auf der anderen Seite steigt das Risiko für schwerwiegende Folgeschäden wie IQ-Abfall oder Wachstumsstörungen durch die Behandlung, da die Entwicklung des Nervensystems noch nicht abgeschlossen ist und vor allem durch Bestrahlung gestört werden kann. In derzeitigen Studienprotokollen unterscheidet man deshalb vor allem Kinder vor und Kinder nach dem vierten Lebensjahr und teilt diese in unterschiedliche Behandlungspfade ein.

Metastasierung

In bis zu 33% der Fälle finden sich bei Diagnosestellung bereits Metastasen [6]. Ihr Vorhandensein ist einer der wichtigsten negativen Prognosefaktoren und korreliert im Gegensatz zur Einteilung nach Tumorgröße und Ausbreitung (T-Stadium) signifikant mit der Überlebenswahrscheinlichkeit [28].

Über den Liquor (cerebro spinal fluid, kurz CSF) ist der Tumor in der Lage, sich auf die Hirnhäute von Gehirn und Rückenmark zu verteilen.

Extraneurale Manifestationen sind selten, am häufigsten finden sich dabei Absiedlungen in Knochen und Knochenmark [6,8,20].

Die Einteilung in Krankheitsstadien nach Metastasierungsgrad erfolgt derzeit über die "modifizierte Klassifikation des Medulloblastoms nach Chang" [29].

M0	kein Hinweis auf Metastasen
M1	mikroskopisch sichtbare Metastasen im Liquor
M2	durch bildgebende Verfahren sichtbare Metastasen in Groß-/Kleinhirn
M3	durch bildgebende Verfahren sichtbare Metastasen im Spinalkanal
M4	Metastasen außerhalb des ZNS, wie zum Beispiel Knochen oder Knochenmark

Die Therapiestudie HIT 2000 teilt Kinder jünger und älter als vier Jahre, sowie Patienten mit und ohne Metastasen in unterschiedliche Behandlungsgruppen ein, wobei auch die Patienten unter vier Jahren ohne Metastasen mit desmoplastisch / nodulärem Medulloblastom gesonderte Berücksichtigung finden [12].

1.5 Behandlung

Die Behandlung des Medulloblastoms stützt sich auf die drei wichtigen Säulen Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie.

1.5.1 Operation

Die Operation als wichtiger Schritt zur Reduktion der Tumormasse und eventueller Wiederherstellung der Liquorpassage wird mit wenigen Ausnahmen immer durchgeführt.

Das Ziel ist die vollständige Entfernung der gesamten Neubildung, was durch Lage und Verhalten des Tumors erschwert wird. Der Spielraum der Resektion im zentralen Nervensystem ist begrenzt, leicht können wichtige Strukturen verletzt oder beschädigt werden. Außerdem ist das Medulloblastom vor allem durch sein aggressiv-infiltratives Wachstum charakterisiert und schlecht von gesundem Gewebe zu trennen. Fortschritte auf diesem Gebiet haben neue mikrochirurgische Verfahren gebracht, dennoch kann auf eine adjuvante Therapie auch bei scheinbar vollständiger Entfernung keinesfalls verzichtet werden [1,13].

Postoperativ kann eine Einteilung anhand des Resektionsgrades vorgenommen werden: Auch hier wird auf eine modifizierte Klassifikation nach Chang zurückgegriffen [30]:

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

Im Vergleich zum verwandten supratentoriellen PNET ist eine vollständige Entfernung jedoch häufiger möglich [13].

1.5.2 Strahlentherapie

Das Medulloblastom gehört zu den strahlensensiblen Tumoren; die Radiatio ist eine der wichtigsten Behandlungsoptionen. Allerdings besteht ein Balanceakt zwischen der Verhinderung von Lokalrezidiven oder dem Auftreten von Metastasen und therapiebedingten Folge- und Spätschäden.

Nach aktuellen Leitlinien [1] erhalten Kinder ab dem 4. Lebensjahr im Anschluss an die Operation eine Strahlentherapie. Ausnahmen können innerhalb von Therapie-Studien vorkommen, in denen auch jüngere Patienten mit Resttumor bestrahlt werden. Unter 18 Lebensmonaten wird normalerweise auf diese Therapie verzichtet.

Aufgrund der Eigenschaft des Tumors, über den Liquor und somit im gesamten zentralen Nervensystem zu streuen, wird im Normalfall die gesamte zerebrospinale Achse bestrahlt.

1.5.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie hat sich auch beim Medulloblastom als bewährtes Mittel der Therapie durchgesetzt. Mittlerweise stehen diverse Therapeutika und verschiedene Verabreichungsmodalitäten zu Verfügung.

Dabei muss zwischen einer Erhaltungskemotherapie, zum Beispiel nach erfolgreicher Strahlentherapie, und einer Induktionskemotherapie, meist für Kinder unter vier Jahren, unterschieden werden.

Zytostatika, die häufig adjuvant eingesetzt werden, umfassen Platinderivate, wie Carboplatin und Cisplatin, Nitrosoharnstoffe, wie CCNU und BCNU, sowie das Alkaloid Vincristin. Neoadjuvant werden darüber hinaus alkylierende Substanzen wie Cyclophosphamid und Ifosfamid, oder Etoposid verwendet. In Einzelfällen kann Methotrexat intrathekal verabreicht werden [12].

Ein anderer Therapieansatz ist die Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation, die vor allem für bereits metastasierte Stadien vorbehalten wird. Dabei kann die schädliche Wirkung der Strahlentherapie zugunsten einer aggressiveren medikamentösen Therapie vermieden werden. Neuere Ansätze beschäftigen sich mit möglichen prädiktiven Erfolgskriterien, wie zum Beispiel der Zytokinproduktion des Tumors. [31]

1.5.4 Behandlung nach HIT 2000

Im Folgenden wird der Behandlungsplan der Studie HIT 2000 detaillierter dargestellt. Danach erhielten auch die Patienten, deren kernspintomographische Aufnahmen zur Auswertung dieser Arbeit ausgewertet wurden, stadienadaptiert folgende Therapien:

1. Patienten mit Medulloblastom ohne Metastasen; Alter: 4-21 Jahre

Diese Kinder erhalten nach Operation eine konventionelle Bestrahlung mit 54 Gy an der hinteren Schädelgrube und 23,4 Gy Gehirn und Rückenmark. Anschließend wird eine Erhaltungskemotherapie mit acht Blöcken Cisplatin, Lomustin und Vincristin appliziert. Die Therapiedauer beträgt in etwa ein Jahr.

2. Patienten mit Medulloblastom ohne Metastasen, Alter: jünger als 4 Jahre

Hier wird nach der Resektion zunächst auf eine Strahlentherapie verzichtet, dafür aber nach histologischem Subtyp stratifiziert. Die Behandlung bei desmoplastischem Medulloblastom erfolgt mit fünf Zyklen SKK-Chemotherapie. Diese umfasst Cyclophosphamid/Vincristin, Carboplatin/Etoposid und hochdosiertes Methotrexat zusammen mit Vincristin. Zusätzlich wird Methotrexat intraventrikulär verabreicht. Ist nach drei Zyklen ein Tumorrest vorhanden oder handelt es sich um ein klassisches Medulloblastom, sollte eine Zweitoperation in Erwägung gezogen, ab einem Alter von 18 Monaten aber lokal mit 54 Gy bestrahlt und anschließend mit einer Erhaltungskemotherapie behandelt werden.

3. Patienten mit Medulloblastom mit Metastasen (M1-M4); Alter: 4-21 Jahre

Im Stadium M1 wird im Anschluss an die Operation zunächst bestrahlt (35,2 Gy Gehirn/Rückenmark, 55 Gy hintere Schädelgrube), gefolgt von acht Blöcken Erhaltungskemotherapie. Eine erneute chirurgische Beurteilung ist unter Umständen von Nöten.

Bei Patienten mit makroskopischen oder soliden Metastasen (M2, M3, M4) wird bei vitaler Indikation ebenfalls operiert. Nach zwei Zyklen SKK-Chemotherapie und Second-look OP bei Resttumor und soliden Metastasen, folgen eine hyperfaktionierte Bestrahlung mit 40 Gy über die kraniospinalen Achse, 60 Gy an der hinteren Schädelgrube und 68 Gy im Tumorgebiet zusammen mit wöchentlichen Gaben von Vincristin, sowie im Anschluss vier Blöcke Erhaltungskemotherapie mit Cisplatin, Lomustin und Vincristin.

Als Alternative kann eine Hochdosischemotherapie mit ablativer Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.

4. Patienten mit Medulloblastom mit Metastasen (M1-M4); Alter: jünger als 4 Jahre

Begonnen wird hier mit bei allen Patienten mit einer hochdosierten Induktionschemotherapie (enthält Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid, VP-16 und Methotrexat). Bei gutem Ansprechen folgt eine Hochdosischemotherapie mit Carboplatin/VP-16 sowie Thiotepa/Cyclophosphamid mit Stammzelltransplantation. Nur im Falle eines Tumor-

restes kann mit einer Radiatio abgeschlossen werden. Bei schlechtem Ansprechen empfiehlt sich bei Kindern über 18 Monaten die konventionelle Radiatio mit anschließender Erhaltungskemotherapie [12].

1.6 Rezidiv

Bei der Definition eines Rezidivs kann man zwischen Lokalrezidiv und Metastasen unterscheiden. Als Frührezidiv (im Gegensatz zum Spätrezidiv) bezeichnet man die Progression der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach Behandlung.

Etwa ein Drittel der Patienten erleidet einen Rückfall [13]. Auch hier stehen multimodale Therapiekonzepte zur Verfügung, die je nach Einzelfall in Erwägung gezogen werden. Nur bei einem lokalen Frührezidiv wird eine erneute Operation empfohlen. Rückfälle, die sich über ein halbes Jahr später ereignen, werden durch Chemotherapie, unter Umständen zusammen mit einer Stammzelltransplantation, und Bestrahlung therapiert.

Im Falle einer Metastasierung sinken die Heilungschancen. Unabhängig vom Alter wird hier auf die Hochdosischemotherapie zurückgegriffen [12].

1.7 Ziele der Arbeit:

Die Bedeutung der Bildgebung in der Diagnose und Verlaufsbeobachtung des Medulloblastoms ist unbestritten. Die Magnetresonanztomographie hat sich dabei als Standardmethode etabliert. Sie ist jedoch mit großem apparativem und finanziellem Aufwand verbunden und kann, trotz des fehlenden Strahlenrisikos, gerade bei Kindern durch eine notwendige Sedierung oder Vollnarkose eine potentielle Gefährdung darstellen. Da gerade die spinalen MRT-Aufnahmen beziehungsweise deren Notwendigkeit in der Nachsorge international kontrovers diskutiert werden, soll in dieser Arbeit das Augenmerk auf das Verteilungsmuster der Meningeose bei einem Rezidiv gerichtet werden. Nach Einblick in die Meldebögen der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 wurden die teilnehmenden Kinder in unterschiedliche Gruppen nach Status bei Diagnosestellung eingeteilt und der weitere Verlauf der Erkrankung registriert. So soll herausgefunden werden, ob die spinale MRT, wie in manchen Publikationen gefordert, nur im Falle einer kraniellen Metastasierung, einer Veränderung derselben oder bei spinalen Symptomen durchgeführt werden soll oder ob das routinemäßig komplette Staging auch bei fehlenden klinischen Hinweisen gerechtfertigt ist.

2. Material und Methoden

2.1. Methoden Kinderkrebsregister

Krebsregister sammeln in erster Linie statistische Daten über das Auftreten und den Verlauf von Tumorerkrankungen. Das Kinderkrebsregister in Mainz arbeitet darüber hinaus eng mit der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie zusammen. Diese koordiniert unter anderem Studien zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Tumoren im Kindesalter.

Die Entwicklung und Überwachung einer Therapieoptimierungsstudie setzt einen regen Datenaustausch zwischen den mitarbeitenden Institutionen und der Studienzentrale voraus.

Neuerkrankungen werden von den behandelnden Kliniken an das Kinderkrebsregister gemeldet, das wiederum an die zuständige Studienleitung vermittelt. Dort werden die Patienten in die jeweiligen Studienprotokolle eingeteilt. Unabhängig vom Kinderkrebsregister, aber in Kooperation mit der Studienleitung, werden „Therapiebögen“ zum Datenaustausch eingesetzt. Das Langzeit-Follow-Up übernimmt nach Behandlungsende wiederum das Kinderkrebsregister [11].

Um auch in der Diagnostik einen hohen Standard aufrechterhalten zu können, wurden von der GPHO Referenzzentren und Referenzlaboratorien eingerichtet. Untersuchungen werden dort zum zweiten Mal validiert und Diagnosen überprüft.

Das Referenzzentrum für Neuroradiologie befindet sich am Universitätsklinikum Würzburg. Aus ganz Deutschland gehen hier CT- und MRT-Bilder ein, die von den zuständigen Neuroradiologen beurteilt und in standardisierten Bögen dokumentiert werden. Die Daten dienen in erster Linie zur Beratung der einsendenden Kliniken durch die Studienzentrale und zur Auswertung der HIT 2000-Studie.

2.2 Datenerfassung

Es existieren vier unterschiedliche Meldebögen:

- Referenzbogen Erstuntersuchung

- Referenzbogen Meningeose
- Referenzbogen frühe postoperative Untersuchung
- Referenzbogen Verlaufsuntersuchung

In ersterem wird das kraniale MRT oder CT begutachtet. Der Tumor wird anhand Lokalisation, Ausdehnung und Größe beschrieben, Begleiterscheinungen wie Ödem, Zysten oder Hydrozephalus dokumentiert. Auch das Kontrastmittelverhalten, sowie Vorhandensein einer Meningeose und Tumorstaging werden notiert. Der zusätzliche „Referenzbogen Meningeose“ gibt detaillierten Aufschluss über Lage und Art der meningealen Metastasierung.

Die frühe postoperative Untersuchung dient vor allem der Beurteilung des Resttumors, ein Kriterium, das sich auf Prognose und Metastasierungsverhalten auswirkt. Wichtig bei Verlaufsuntersuchungen ist das Ansprechen der Erkrankung oder eine Veränderung in der Nachbeobachtungsphase.

Folgende Begriffe werden zur Beschreibung verwendet:

CR	complete response	Nach derzeitigem Stand ist kein Tumor- oder Meningeosenachweis möglich
PR	partial response	Das Tumolvolumen hat sich um mehr als 50% reduziert
IMP	improvement	Der Behandlungserfolg hat stattgefunden, allerdings nur in einer Reduktion von 25-50% des ursprünglichen Volumens
SD	stable disease	Veränderungen liegen im Bereich von 25% Reduktion oder Progression
PD	progressive disease	Zunahme des Tumorwachstums um mehr als 25% oder Auftreten von neuen Metastasen

Die Meldebögen stellen die Datengrundlage für die vorliegende Arbeit dar. Zur Beurteilung des Verlaufs der Meningeose waren vor allem folgende Angaben relevant:

- Diagnose Medulloblastom (histologisch gesichert),
- Alter und Geschlecht der Patienten,
- M-Stadium zum Diagnosezeitpunkt ,
- neu aufgetretene Meningeose im Verlauf, sowie deren Lokalisation und Zeitpunkt der Untersuchung durch Kernspintomographie,
- Vorhandensein von kraniellen und spinalen MRT-Aufnahmen bei Progression der Erkrankung.

Die erhobenen Daten stammen aus dem eingegangenen Bildmaterial der Jahre 2000 bis 2009. Von den ursprünglich 665 Patienten der Datenbank musste die Zahl der Patienten, die vollständig untersucht waren und zum Auswertungszeitpunkt als kompletter Datensatz vorhanden waren, auf 295 reduziert werden. Gründe hierfür waren ungenaue Angaben zur Histologie und zum Tumorstadium bei Erstdiagnose, fehlende oder schlecht beurteilbare Folgeuntersuchungen, sowie Vorhandensein von ausschließlich computertomographischem Bildmaterial. Entscheidend war vor allem aber das Fehlen der spinalen MRT-Aufnahmen.

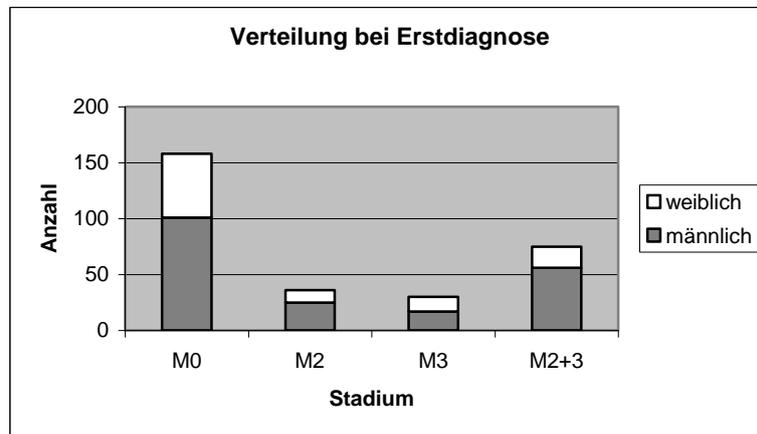
Die Abstände der Kontrolluntersuchung richten sich nach den Vorgaben der Studie. Zusätzliche Aufnahmen entstanden bei Auftreten von Komplikationen oder Symptomen außerhalb der vorgeschriebenen Untersuchungsintervalle.

Es erfolgte eine Einteilung der Patientendaten in vier verschiedene Gruppen, analog zum Stadium der Meningeose bei Erstuntersuchung. Im Anschluss wurde in jeder einzelnen Gruppe das Verhalten der Metastasierung (kranial, spinal oder beides gleichzeitig) analysiert. Als Endpunkte wurden zum einen das vollständige Ansprechen auf Therapie (complete response), sowie die Progression der Erkrankung im Sinne einer Neuentwicklung oder Verstärkung einer kranialen oder spinalen Meningeose gesetzt. Erfasst wurden der Zeitpunkt und die Verteilung der Zunahme oder der Neuentwicklung einer Meningeose.

Die Analyse richtet sich ausschließlich auf die Tumorstadien M0, M2 und M3, welche radiologisch beurteilbar sind. Somit können keine Rückschlüsse auf die Rolle von zytologisch nachweisbaren Tumorzellen (Stadium M1) gezogen werden, die ebenfalls von Bedeutung für die Prognose der Erkrankung sind. Auch kann keine Aussage zum Behandlungserfolg und zum Langzeitüberleben gemacht werden. Ebenfalls nicht in Betracht gezogen wurden die unterschiedlichen histologischen Subtypen des Medulloblastoms.

3. Ergebnisse

295 Patienten wurden in dieser Promotionsarbeit untersucht, darunter 98 Mädchen und 197 Jungen.



Anhand der Meningeoseverteilung bei Erstdiagnose ergeben sich vier Gruppen:

- Keine Meningeose bei Diagnose (Gruppe **M0**)
- nur kraniale Meningeose bei Diagnose (Gruppe **M2**),
- nur spinale Meningeose bei Diagnose (Gruppe **M3**),
- kraniale und spinale Meningeose bei Diagnose (Gruppe **M2+3**).

3.1. Meningeosestatus bei Diagnose: Gruppe **M0** (keine Meningeose)

158 Patienten, darunter 57 Mädchen und 101 Jungen im Alter von 0 bis 18 Jahren (Median 7 Jahre, Mittelwert 7,11 Jahre), hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine radiologisch erfassbaren Metastasen (M0).

Im Folgenden wird der weitere Verlauf genauer differenziert:

Bei 14 Patienten (w 6 / m 8) bildete sich ein postoperativer Resttumor nicht zurück. Die Erkrankung verlief im Sinne einer partial response (PR), eines improvements (IMP) oder einer stable disease (SD).

Im Falle von acht Kindern (w 3 / m 5) nahm die Tumormasse des Resttumors wieder zu (progressive disease, PD), ein Auftreten einer Meningeose war jedoch nicht zu beobachten.

94 Kinder (w 38 / m 56) sprachen vollständig auf die Therapie an, sie kamen in erste komplette Remission (CR). 21 (w 4 / m 17) weitere Patienten erreichten zwar eine Remission (CR), erlitten aber im Verlauf der Beobachtung einen Rückfall der Erkrankung: Eine Meningeose trat neu auf.

Insgesamt waren in der initialen Gruppe M0 42 Kinder, bei denen das Medulloblastom disseminierte. Hierbei sind drei Varianten möglich: Neuauftreten einer isolierten kranialen (M2), einer isolierten spinalen (M3) oder einer kombinierten Meningeose (M2+3):

15 Patienten (w 2 / m 13) entwickelten eine ausschließlich kraniale Meningeose (**M2**). Von diesen 15 Kindern waren sechs Patienten (w 0 / m 6) zuvor in complete response (CR).

Vom Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primärtumors bis zur Metastasierung vergingen im Median 15 Monate (Mittelwert 18,53 Monate, Min 1, Max 54 Monate).

Bei einem Jungen aus diesem Kollektiv wurde nach weiteren zwei Monaten zusätzlich eine spinale Meningeose (M2+3) entdeckt.

Bei neun Patienten (w 4 / m 5) trat im Verlauf eine isolierte spinale Meningeose (**M3**) auf. Unter diesen neun Studienteilnehmern hatten sechs Kinder (w 3 / m 3) zuvor unauffällige MRT-Aufnahmen (CR).

Der Zeitabstand zwischen Diagnose und Fortschreiten der Erkrankung betrug hier im Median 17 Monate (Mittelwert 22,22 Monate, Min 5, Max 60 Monate).

Bei zwei Knaben war vier bzw. 16 Monate später eine zusätzliche kraniale Meningeose zu sehen (M2+3).

Insgesamt 21 Patienten (w 4 / m 17) bildeten sowohl kranial als auch spinal Metastasen aus (**M2+3**). Darunter auch die drei Kinder, die zunächst ausschließlich eine kraniale oder spinale Meningeose gezeigt hatten.

Von diesen 21 Kindern waren neun Patienten (w 1 / m 8) zuvor in kompletter Remission (CR).

Nach 18 Monaten (Median; Mittelwert 21,24 Monate, Min 1, Max 57 Monate) wurde die Ausbreitung des Tumors entdeckt.

Keine Meningeose bei Diagnose (Gruppe M0) n = 158		Prozent
Anhaltende Remission		
CR	n = 94	59,5
Resttumor		
SD/IMP/PR	n = 14	8,9
PD (ohne Meningeose)	n = 8	5,1
Meningeoseentwicklung im Verlauf		
M2	n = 15	9,5
(davon zuvor CR n = 6)		
M3	n = 9	5,7
(davon zuvor CR n = 6)		
M2+3 im ersten Relapse	n = 18	11,4
(davon zuvor CR n = 9)		
M2+3 insgesamt im weiteren Verlauf	n = 21	13,3

Tabelle 1: Zusammenfassung Gruppe M0

Zusammenfassend verblieben somit 59,5% (n = 94) der Kinder in kompletter Remission (CR). 9,5% (n = 15) der Patienten entwickelten primär ausschließlich kranial (M2), 5,7% (n = 9) spinal (M3) und 11,4% (n = 18) zeitgleich an beiden Lokalisationen (M2+3) neue Metastasen. Zusammengenommen traten in 13,3% (n = 21) der Patienten im Gesamtverlauf eine kombinierte Meningeose (M2+3) auf.

Betrachtet man die Zeitabstände von der Erstdiagnose bis zur Entdeckung der Metastasierungs und vergleicht die unterschiedlichen Lokalisationen miteinander, so lassen sich

keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. In jedem Fall ist der p-Wert größer als 0,050.

Gruppe M0	Median	Mittelwert	Min, Max
Lokalisation der Meningeoseentwicklung			
Kraniale Meningeose (M2)	15	18,54	1 - 54
Spinale Meningeose (M3)	17	22,22	5 - 60
Kombinierte kraniale und spinale Meningeose (M2+3)	18	21,24	1 - 57

Tabelle 2: Zeitabstand Erstdiagnose bis Meningeoseentwicklung, Werte in Monaten

Vergleichsgruppen	p-Wert	Test-Verfahren
M2 vs M3 vs M2+3	0,820	One Way Analysis of Variance
M2 vs M3	0,582	t-test
M2 vs M2+3	0,596	t-test
M3 vs M2+3	0,879	t-test

Tabelle 3: p-Wert für den Vergleich der Zeitabstände Erstdiagnose bis Meningeose in Gruppe M0

3.2 Meningeosestatus bei Diagnose: Gruppe M2 (nur kraniale Meningeose)

Insgesamt **34** Patienten hatten bei Erstdiagnose bereits eine isolierte kraniale Meningeose (M2), darunter zehn Mädchen und 24 Jungen im Alter von 0 bis 18 Jahren (Median 6 Jahre, Mittelwert 7,01 Jahre).

Genauer betrachtet ließen sich folgende Entwicklungen beobachten:

Bei sechs Kindern (1 w / 5 m) verlief die Erkrankung bezüglich des Primärtumors und/oder der Meningeose zwar rückläufig, eine komplette Remission wurde jedoch nicht erreicht. Sie verblieben im Stadium einer stable disease (SD), einer partial response (PR) oder eines improvements (IMP).

Zwei Jungen zeigten eine Zunahme des postoperativen Resttumors im Sinne einer progressive disease (PD), jedoch keine Zunahme der Meningeose.

18 Patienten (w 7 / m 11) kamen in komplette anhaltende Remission (CR). Vier weitere Kinder (w 1 / m 3) hatten im Verlauf zunächst unauffällige MRT-Aufnahmen (CR), letztendlich erlitten sie aber ein Rezidiv mit neu aufgetretener Meningeose. Alle 22 Patienten erreichten die Remission nach 8 Monaten (Median;Mittelwert 9,86 Monate, Min 5, Max 36 Monate).

Insgesamt acht Kinder entwickelten eine neu aufgetretene Meningeose:

Obwohl sie nach drei und sieben Monaten radiologisch ohne Auffälligkeiten waren (CR), trat bei zwei Jungen nach weiteren 16 und 20 Monaten erneut eine ausschließlich kraniale Meningeose (**M2**) auf.

Ein Junge kam nach fünf Monaten in Remission (CR), zwölf Monate später wurde eine isolierte spinale Meningeose entdeckt (**M3**), weitere zwei Monate später rezidierte zusätzlich die kraniale Meningeose (**M2+3**).

Bei weiteren fünf Kindern (2 w / 3 m) traten eine kraniale und spinale Meningeose gleichzeitig auf (**M2+3**):

Vier Patienten entwickelten zusätzlich zur bereits bestehenden kranialen Meningeose eine spinale Absiedelung.

Ein Patient war in erster kompletter Remission (CR), neun Monate nach Entdeckung des Medulloblastoms, weitere 38 Monate später wurde eine simultane kraniale und spinale Meningeose entdeckt.

Zusammen mit dem Jungen, der zunächst die isolierte spinale Meningeose entwickelte, sind es also sechs Kinder, die die kombinierte Metastasierung zeigten. Dies geschah nach 13,5 Monaten im Median (Mittelwert 15,67 Monate: Min 2, Max 38 Monate)

Kraniale Meningeose bei Erstdiagnose (M2) n = 34		Prozent
Anhaltende Remission		
CR	n = 18	52,9
Primärtumor		
SD/IMP/PR	n = 6	17,7
PD (ohne Meningeose)	n = 2	5,9
Meningeose im Verlauf		
M2	n = 2	5,9
(davon zuvor CR n = 2)		
M3	n = 1	2,9
(davon zuvor CR n = 1)		
M2+3 nach M2	n = 4	11,8
M2+3 im ersten Relapse	n = 1	2,9
(davon zuvor CR n = 1)		
M2+3 insgesamt im weiteren Verlauf	n = 6	17,7

Tabelle 4: Zusammenfassung Gruppe M2

Überblickend lässt sich also folgern: Von allen Patienten mit isolierter kranialer Meningeose bei Diagnosestellung kamen 52,9% (n = 18) in komplette anhaltende Remission (CR). 5,9% (n = 2) der Kinder entwickelten eine neue kraniale Meningeose (M2) nach CR, 2,9% (n = 1) zeigten eine isolierte Meningeose spinal (M3) nach CR, bei 14,7% (n = 5) kam zu der bestehenden kranialen Meningeose eine spinale Metastasierung hinzu (M2+3), in 2,9% (n = 1) entwickelte sich gleichzeitig eine neue kraniale und spinale Meningeose (M2+3) nach CR.

Die Anzahl der Monate bis zur Entwicklung einer Meningeose sind im Vergleich der Lokalisationen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Hinzu kommt die geringe Anzahl der Gruppenmitglieder, die statistische Vergleiche erschwert.

Gruppe M2	Median	Mittelwert	Min, Max
Lokalisation der Meningeoseentwicklung			
Kraniale Meningeose (M2)	23	23	19 - 27
Spinale Meningeose (M3)	17	17	17
Kombinierte kraniale und spinale Meningeose (M2+3)	13,3	15,67	2 - 38

Tabelle 5: Zeitabstand Erstdiagnose bis Meningeoseentwicklung, Werte in Monaten

Vergleichsgruppen	p-Wert	Test-Verfahren
M2 vs M3 vs M2+3	0,516	One Way Analysis of Variance
M2 vs M2+3	0,516	t-test

Tabelle 6: p-Wert für den Vergleich der Zeitabstände Erstdiagnose bis Meningeose in Gruppe M2

3.3. Meningeosestatus bei Diagnose: Gruppe M3 (nur spinale Meningeose)

30 Kinder wiesen bei Diagnosestellung zusätzlich zum Primärtumor eine isolierte spinale Meningeose auf. Darunter 13 Mädchen und 17 Jungen im Alter von 0 bis 16 Jahren (Median 6 Jahre, Mittelwert 7 Jahre).

Die weitere Entwicklung wird im Folgenden dargestellt:

Bei zehn Kindern (w 5 / m 5) verlief die Erkrankung bezüglich des Primärtumors und/oder der bestehenden Meningeose leicht rückläufig oder nahm geringfügig zu (PR, SD, IMP).

Insgesamt 15 Kinder (w 6 / m 9) kamen in komplette anhaltende Remission (CR). Zusätzlich dazu konnte bei weiteren vier Patienten (w 1 / m 3) die Remission zwar erreicht werden, später entwickelte sich allerdings erneut eine Meningeose, also ein Rezidiv.

Der Zeitabstand von der Erstdiagnose bis zur Remission betrug für alle der 19 genannten Kinder im Median fünf Monate (Mittelwert 6,74 Monate, Min 1, Max 17 Monate).

Fünf Kinder entwickelten im Verlauf eine neue Meningeose:

Zwei Kinder davon (w1 / m 1) kamen zunächst in Remission (CR). Fünf und 30 Monate nachdem man unauffällige MRT-Bilder beobachten konnte, bzw. acht und 35 Monate nach Erstdiagnose, trat ausschließlich kranial eine neue Meningeose auf (**M2**). Im Falle des Mädchens kam eine spinale Metastasierung nach weiteren drei Monaten dazu (**M2+3**).

Ein Junge hatte nach 17 Monaten eine erste komplette Remission (CR), weitere neun Monate später trat die isolierte spinale Meningeose erneut auf (**M3**). Ein Mädchen zeigte eine Zunahme der spinalen Meningeose.

Neun Monate nach Diagnosestellung konnte im Falle eines Jungen keine Meningeose mehr festgestellt werden (CR). Drei Monate später wurde eine kombinierte kraniale und spinale Meningeose entdeckt (**M2+3**).

Spinale Meningeose bei Erstdiagnose (Gruppe M3) n = 30		Prozent
Anhaltende Remission		
CR	n = 15	50
Primärtumor		
SD/IMP/PR	n = 10	33,3
Meningeose im Verlauf		
M2	n = 2	6,7
(davon zuvor CR n = 2)		
M3	n = 2	6,7
(davon zuvor CR n = 1)		
M2+3 nach M2	n = 1	3,3
d.h. M2+3 im ersten Relapse	n = 1	3,3
(davon zuvor CR n = 1)		
M2+3 insgesamt im Verlauf	n = 2	6,7

Tabelle 7: Zusammenfassung Gruppe M3

Alle Kinder hatten bei Erstdiagnose bereits spinale Absiedelungen. Zusammenfassend betrachtet kamen 50% (n= 15) der Patienten in anhaltende Remission (CR). 6,7% (n = 2) entwickelten eine isolierte kraniale (M2) Meningeose nach CR, 6,7% (n = 2) eine isolierte spinale (M3) Meningeose, davon je ein Patient nach CR, einer ohne CR, und insgesamt 6,7% (n = 2) eine kombinierte kraniale und spinale Dissemination (M2+3), wobei ein Kind simultan nach CR, ein Kind nachfolgend auf eine spinale Meningeose.

Im direkten Vergleich der Zeitdauer bis zur Meningeoseentwicklung oder –verstärkung unterscheiden sich die Lokalisationen (kranial – spinal – kombiniert) nicht signifikant voneinander. Wegen der geringen Gruppengröße ist eine statistische Bewertung des Zeitvergleichs nicht möglich.

Gruppe M3	Median	Mittelwert	Min, Max
Lokalisation der Meningeoseentwicklung			
Kraniale Meningeose (M2)	21,5	21,5	8-35
Spinale Meningeose (M3)	17,5	17,5	9-26
Kombinierte kraniale und spinale Meningeose (M2+3)	11,5	11,5	11-12

Tabelle 8: Zeitabstand Erstdiagnose bis Meningeoseentwicklung, Werte in Monaten

3.4 Meningeosestatus bei Diagnose: Gruppe M2+3 (kraniale und spinale Meningeose)

73 Kinder im Alter von 0 bis 16 Jahren (Median 6, Mittelwert 6,5 Jahre), darunter 18 Mädchen und 55 Jungen hatten bei Diagnosestellung sowohl kraniale als auch spinale Absiedelungen.

Der weitere Verlauf der Erkrankung verlief wie im Folgenden dargestellt:

Bei 25 Patienten (w 5 / m 20) sprach die Therapie nur unzureichend an. Bezüglich des Primärtumors und/oder der Meningeose traten geringfügige Zu- oder Abnahmen oder keine Veränderungen auf. (PR, IMP, SD)

Bei einem Patienten nahm ausschließlich das Volumen des Primärtumors signifikant zu (PD).

18 Kinder (w 5 / m 13) kamen in anhaltende Remission (CR). Zusätzlich dazu entwickelten sechs Kindern (w 1 / m 5) nach CR ein Rezidiv mit neuer Meningeose. Die Remission erfolgte bei den zusammengenommen 26 Patienten nach sieben Monaten (Median; Mittelwert 12,54, Min 3, Max 66 Monate).

Bei insgesamt 29 Kindern konnte eine Veränderung der Meningeose beobachtet werden:

Ein Knabe kam in Remission (CR), hatte neun Monate später allerdings ein Rezidiv ausschließlich kranial (M2). Elf weitere Kinder (w 4 / m 7) wiesen ausschließlich kranial eine Zunahme der Meningeose auf. Bei allen 12 Patienten betrug die Zeitdauer von

Diagnosestellung bis zur isolierten Zunahme der kranialen Meningeose 16 Monate (Median; Mittelwert 21,83, Min 2, Max 70 Monate).

Fünf (w 1 / m 4) Patienten zeigten ausschließlich spinal eine Progression (**M3**) nach 19 Monaten (Median; 18,3 Mittelwert, Min 1, Max 32 Monate). Bei zwei Kindern konnte nach weiteren 2 Monaten auch kranial eine Zunahme der Meningeose beobachtet werden (**M2+3**).

In 12 Fällen (w 3 /m 11) nahm die Meningeose gleichmäßig zu (**M2+3**). Fünf dieser Kinder hatten zuvor eine Remission erreicht (CR). Nimmt man die Kinder hinzu, die zeitversetzt (also erst spinal und dann kranial) eine Progression der Meningeose entwickelten, ergibt das eine Anzahl von insgesamt 14 Kindern. Alle 14 Kinder zusammengekommen zeigten die kombinierte Meningeose 14 Monate nach Erstdiagnose (Median; Mittelwert 17,14, Min 1, Max 57 Monate).

Kombinierte kraniale und spinale	Prozent	
Meningeose bei Erstdiagnose (M2+3)		
n = 73		
Anhaltende Remission		
CR	n = 18	24,7
Primärtumor		
SD/IMP/PR	n = 25	34,2
PD (ohne Meningeose)	n = 1	1,4
Meningeose im Verlauf		
M2	n = 12	16,4
(davon zuvor CR n = 1)		
M3	n = 5	6,8
M2+3 primär	n = 12	16,4
(davon zuvor CR n = 5)		
M2+3 insgesamt im weiteren Verlauf	n = 14	19,2

Tabelle 9: Zusammenfassung Gruppe M2+3

In dieser Gruppe waren sowohl kranial als auch spinal bei Diagnosestellung bereits Meningeoseherde zu beobachten. Im Überblick erreichten nur 24,7% (n = 18) der Kinder dauerhaft die Remission (CR). Bei 16,4% (n = 12) nahm ausschließlich kranial (M2), bei 6,8% (n = 5) isoliert spinal (M3) und bei 16,4% (n = 12) primär gleichzeitig an beiden Lokalisationen die Dissemination zu (M2+3). Insgesamt 19,2% der Patienten hatten sowohl kranial als auch spinal eine Zunahme der Meningeose (M2+3).

Auch in diesem Kollektiv lässt sich in Hinblick auf die Zeit bis zum Auftreten der Metastasierung kein signifikanter Unterschied feststellen.

Gruppe M2+3	Median	Mittelwert	Min, Max
Lokalisation der Meningeoseentwicklung			
Kraniale Meningeose (M2)	16	21,83	2-70
Spinale Meningeose (M3)	19	18,4	1-32
Kombinierte kraniale und spinale Meningeose (M2+3)	14	17,14	1-57

Tabelle 10: Zeitabstand Erstdiagnose bis Meningeoseentwicklung, Werte in Monaten

Vergleichsgruppen	p-Wert	Test-Verfahren
M2 vs M3 vs M2+3	0,784	Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Rancs
M2 vs M3	0,731	t-test
M2 vs M2+3	0,572	Mann-Whitney Rank Sum Test
M3 vs M2+3	0,611	Mann-Whitney Rank Sum Test

Tabelle 11: : p-Wert für den Vergleich der Zeitabstände Erstdiagnose bis Meningeose in Gruppe M2+3

3.5 Vergleich der Gruppen:

Complete Response (CR)

Betrachtet man die Verteilung der Gruppen bei Erstdiagnose, so hat bei den meisten Patienten (53%, n = 158) noch keine Streuung stattgefunden (Gruppe M0). Bei einem Viertel (24,7%, n = 73) finden sich Absiedelungen im Bereich des gesamten Liquorsystems (Gruppe M2+3). 11,5% (n = 34) weisen eine isolierte kraniale (Gruppe M2), 10% (n = 30) eine ausschließlich spinale Meningeose (Gruppe M3) auf.

Definiert man den Therapieerfolg als *complete response* (CR), so erreichen 182 Kinder dieses Stadium, darunter 145 Kinder, die in anhaltender Remission verbleiben. Vergleicht man dieses Eintreten zwischen den einzelnen Gruppen, so kommen bei den Kindern, die zum Zeitpunkt der Diagnose keine Meningeose (M0) aufwiesen, 72,8% der Gruppe (n = 115) in erste komplette Remission. 59,5% (n = 94) verbleiben in anhaltender Remission. Im Falle der Patienten, deren Erkrankung sich bereits in einer Meningeose manifestierte, entweder isoliert kranial (M2) oder spinal (M3), kamen 64,7% (n = 22) bzw. 63,3% (n = 26) in Remission, 52,9% (n = 18) bzw. 50% (n = 15) verblieben in anhaltender Remission. Die Ergebnisse sind in diesem Fall also annähernd vergleichbar. Wurden bei Erstdiagnose jedoch gleichzeitig sowohl kranial als auch spinal Metastasen entdeckt (M2+3), kann man bei lediglich 24,7% (n = 18) eine komplette anhaltende Remission beobachten. Insgesamt 35,6% (n = 26) dieser Kinder kamen in erste komplette Remission.

Die Remission wurde in Gruppe M3 nach 5 Monaten (Median; Mittelwert 6,74, Min 1, Max 17 Monate) erreicht. In Gruppe M2 betrug die Zeitdauer 8 Monate (Median; Mittelwert 10, Min 3, Max 36 Monate) und in Gruppe M2+3 7 Monate (Median; Mittelwert 12,54, Min 3, Max 66 Monate).

Diese Zeitabstände weisen statistisch keine signifikanten Unterschiede auf. Lediglich im direkten Vergleich der Gruppe M3 mit Gruppe M2+3 kann ein p-Wert von 0,049 erreicht werden, dieser Unterschied ist knapp statistisch signifikant.

Vergleichsgruppen	p-Wert	Test-Verfahren
M2 vs M3 vs M2+3	0,104	Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks
M2 vs M3	0,098	Mann-Whitney Rank Sum Test
M2 vs M2+3	0,708	Mann-Whitney Rank Sum Test
M3 vs M2+3	0,049	Mann-Whitney Rank Sum Test

Tabelle 12: p-Wert für den Vergleich der Zeitabstände
Erstdiagnose bis komplette Remission über alle Gruppen

Progressive Disease (PD) mit Meningeose

Bei insgesamt 84 Kindern wurde eine neu aufgetretene oder die Zunahme einer bereits bestehenden Meningeose entdeckt.

	Gruppe M0	Gruppe M2	Gruppe M3	Gruppe M2+3	Total
Kraniale Meningeose	15	2	2	12	31
Spinale Meningeose	9	1	2	5	17
Kombinierte Meningeose	18 (21 gesamt)	5 (6 gesamt)	1 (2 gesamt)	12 (14 gesamt)	36 (43 gesamt)
Total	42	8	5	29	84

Tabelle 13: Meningeoseentwicklung (M2, M3, M2+3),
getrennt nach Meningeosestatus bei Erstdiagnose

Vergleicht man das Auftreten der Meningeose der Gruppen untereinander, sieht man am häufigsten eine kombinierte kraniale und spinale Dissemination (**M2+3**):

36 Kinder aller Gruppen wiesen eine gleichzeitige Zunahme auf. Insgesamt sind es 43 Patienten, die an beiden Lokalisationen, gleichzeitig oder zeitlich versetzt, eine neue Meningeose entwickelten.

In Gruppe M0 sind das 18 von insgesamt 42 Kindern mit Meningeose (42,9%). 5 von insgesamt 8 Kindern in Gruppe M2 (62,5%), ein Kind von 5 (20%) in Gruppe M3 und 12 von insgesamt 29 Patienten mit neuer Meningeose in Gruppe M2+3 (41,3%)

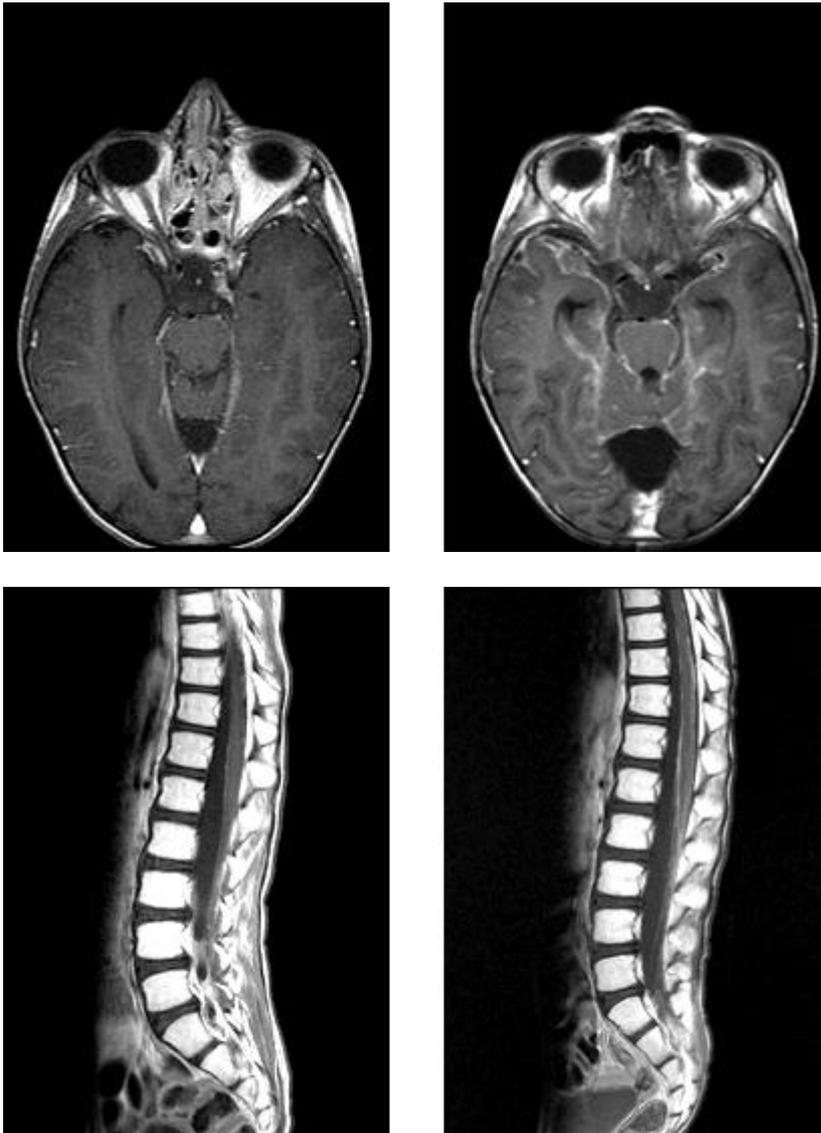


Abbildung 1:

Bilder einer Patientin mit gleichzeitiger Zunahme der kranialen und spinalen Meningeose

Links:

Aufnahmen vom August 2008

Rechts:

Aufnahmen vom Februar 2009

Die isolierte Zunahme oder Entwicklung der kranialen Metastasierung (**M2**) zeigen in Gruppe M0 15 von 42 Patienten (35,7%). Sie nimmt bei zwei von acht Kindern (25%) mit bereits vorhandenen kranialen Herden zu (Gruppe M2). Zwei von 5 Kindern (40%) aus Gruppe M3 entwickeln eine kraniale Meningeose und in Gruppe M2+3 liegt die Zunahme der Erkrankung bei 12 von 29 Kindern (42,3%) im Bereich des Schädels.

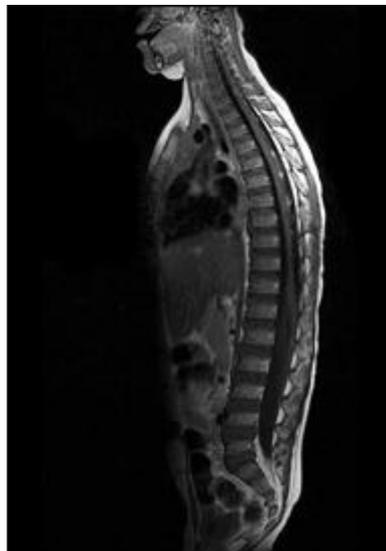
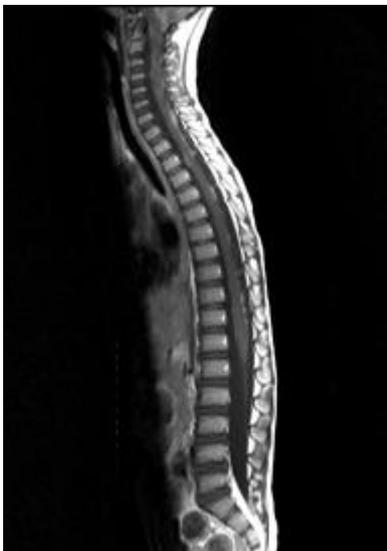
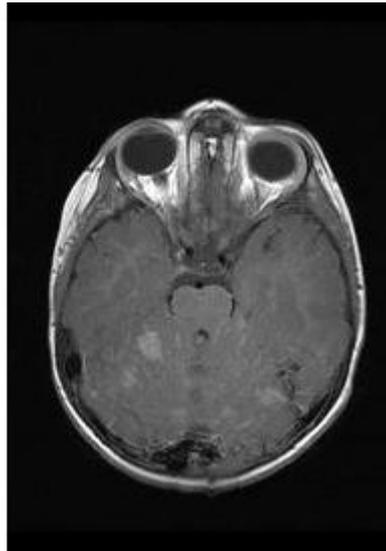
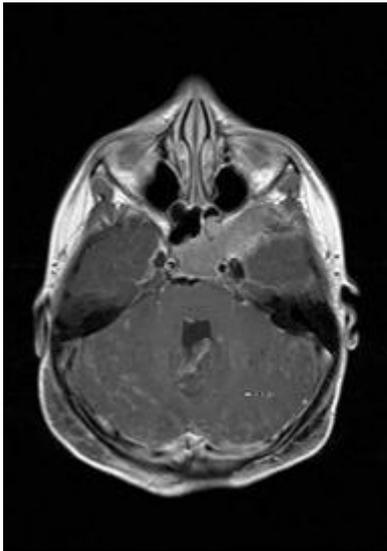


Abbildung 2:

Beispiel für die isolierte Zunahme der Meningeose kranial

Links:

Aufnahmen vom August 2006

Rechts:

Aufnahmen vom Dezember 2007

Die spinale Streuung (**M3**) allein ist seltener, aber sie existiert – in Gruppe M0 bei 9 von insgesamt 42 Kindern (21,4 %), in Gruppe M2 bei einem von acht Patienten (12,5%), bei zwei Patienten von fünf der Gruppe M3 (40%) und bei fünf von 29 Patienten (17,2%) aus Gruppe M2+3 nimmt nur die spinale Meningeose zu.

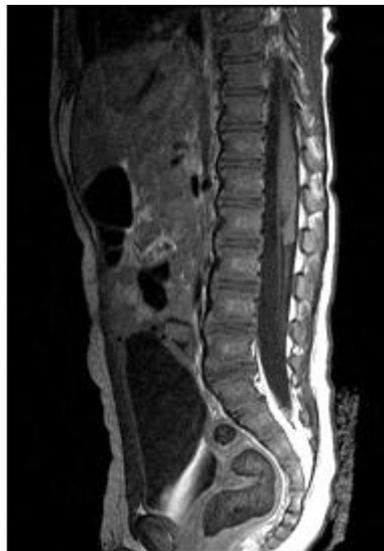
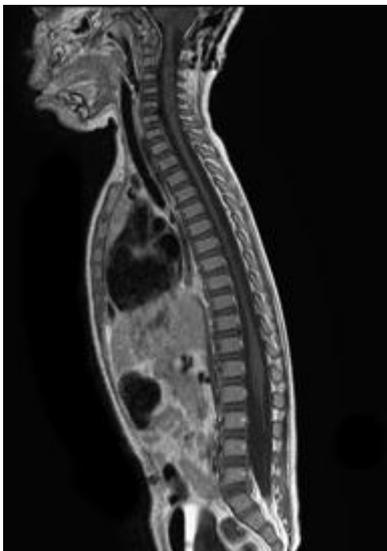
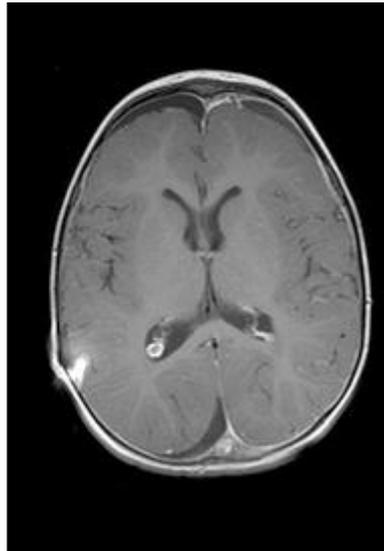


Abbildung 3:

Beispiel einer Patientin mit Zunahme der spinalen Meningeose

Links:

Aufnahme vom Dezember 2006

Rechts:

Aufnahme vom Oktober 2007

Fasst man die Patienten aller Gruppen zusammen, ergeben sich eindeutiger Wichtungen: Man kann vor allem eine Entwicklung zur gleichzeitigen kranialen und spinalen Zunahme der Meningeose (M2+3) erkennen (im ersten Relapse 42,8%, n = 36; im Gesamtverlauf 51,2%, n = 43) gefolgt von 36,9% ausschließlich kranial (M2) (n = 31) und 20,1% ausschließlich spinal (M3) (n = 17). Bei unseren auswertbaren Patienten tritt die isolierte kraniale Zunahme in fast doppelt so vielen Fällen wie die isolierte spinale Zunahme auf.

Der Zeitverlauf nach Lokalisation ist in unten stehender Tabelle aufgeführt. Hierbei wurden alle genannten Gruppen betrachtet und ungeachtet der Ausgangssituation nur der Ort der Zunahme der Meningeose aufgeführt. Es ist kein signifikanter Unterschied

vorhanden. Die Rezidivwahrscheinlichkeit steigt vor allem im zweiten Jahr nach Diagnosestellung an, weist jedoch auch eine große Spannweite auf.

	Zunahme M2	Zunahme M3	Zunahme M2+3	Gesamt
Median	16	17	15	15
Mittelwert	20,29	20,24	18,67	19,52
Minimum	1	1	1	1
Maximum	70	60	57	70

Tabelle 14: Übersicht des Zeitverlaufs der Meningeosezunahme nach Lokalisation, alle Gruppen zusammengefasst, Angabe in Monaten

4. Diskussion

4.1 Macht regelmäßige Nachsorge mittels MRT überhaupt Sinn? Profitieren Patienten bei Rezidiv von Entdeckung?

Bei jeder Tumorerkrankung spielt die Nachsorge eine große Rolle. Sie ist zum einen wichtig, um das Ansprechen der Therapie zu überwachen, auf der anderen Seite soll sie helfen, ein Rezidiv der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Im Falle des Medulloblastoms stehen dafür die körperliche Untersuchung, Lumbalpunktionen zur Gewinnung einer CSF-Zytologie und die Bildgebung, bevorzugt durch kernspintomographische Aufnahmen, zur Verfügung.

Derzeitige Empfehlungen beziehen regelmäßige kraniale MRT-Aufnahmen kombiniert mit der körperlichen Untersuchung, vor allem innerhalb der ersten zwei Jahre, in größeren Abständen bis zu zehn Jahren mit ein. Spinale Aufnahmen sollten demnach ebenfalls, ohne besondere Auffälligkeiten aber in größeren Intervallen, erfolgen [19].

MRT ist teuer und mit Aufwand verbunden, obwohl röntgenstrahlenfrei kann die notwendige Sedierung oder eventuelle Vollnarkose eine Belastung für den Patienten darstellen.

Profitieren die Patienten überhaupt von der frühzeitigen Entdeckung der Erkrankung bevor sich Symptome manifestieren? Oder führt die Entdeckung eines Rezidivs in einem frühen Stadium zu einem Vorteil bezüglich der Therapie?

In der Studie „Surveillance Scanning of Children with Medulloblastoma“ verglichen **Torres** et al. [20] eine regelmäßige Nachsorge mittels Bildgebung mit dem Ergebnis von Anamnese und körperlicher Untersuchung um ein Rezidiv zu erkennen. In diesem Kollektiv von 86 Kindern erlebten 23 ein Neuauftreten der Erkrankung, keines davon konnte geheilt werden. Dem hielten **Wara** et al. [32] sechs von 54 Kindern entgegen, die trotz Rückfall ein Langzeitüberleben zeigten. Das verlängerte Überleben der vier Kinder mit asymptomatischem Rezidiv wurde vor allem mit einer Length- und Lead-time-bias in Verbindung gebracht und somit die körperliche Untersuchung einem regelmäßigen Scanning vorgezogen. Die Autoren konnten auf der anderen Seite aber nicht ausschließen, dass durch eine sensitivere Diagnostik - große Teile des Kollektivs wur-

den durch Computertomographie beurteilt - und Fortschritte in der Behandlung von Rückfällen, diese Empfehlung revidiert werden könnte [20]. In einer Studie von **Yalcin** et al. [33] wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

Zwar konnten **Roebuck** et al. [34] in ihrer Arbeit nicht ausschließen, dass die frühere Detektion nur scheinbar das Überleben verlängerte, glaubten aber einen Benefit für asymptomatische Patienten erkannt zu haben, sei es auch nur, dass solche mit weniger aggressiveren Tumoren von der regelmäßigen Nachsorge profitierten. Auch hier war ein Großteil der bewerteten Aufnahmen CT-Bilder, auch hier verwies man auf die bessere Auflösung im MRT.

Mendel, Shaw und **Steinbok** [35, 36, 37] favorisierten in ihren Untersuchungen ebenfalls die Bildgebung, ohne eindeutige Beweise hierfür an nur kleinen Studienpopulationen (nämlich 25, 59 und sieben Patienten) liefern zu können. Begründet wurde das eindeutige Pro vor allem dadurch, dass eine frühe Entdeckung die Möglichkeit für aggressivere und innovative Therapien erschloss. Vor allem Shaw glaubte beobachtet zu haben, dass Patienten und Eltern sich eher für eine weiterführende Behandlung bereit erklärten, wenn das Kind noch frei von Krankheitssymptomen war [36].

Auch **Saunders** et al. [38] untersuchten die Effizienz der Nachsorge per Bildgebung im Vergleich zu Symptomen bei 107 Patienten, 53 davon erlebten ein Rezidiv. Ihnen gelang der Nachweis, dass asymptomatische Patienten davon profitieren rechtzeitig diagnostiziert zu werden, in dem sie das Argument der lead-time bias außer Kraft setzten. Bei der Beurteilung der wichtigsten Untersuchungsintervalle, fanden sie heraus, dass innerhalb des ersten Jahres im Mittel die Patienten nach 8,2 Monaten einen Rückfall erlitten, im zweiten Jahr im Mittel nach 29 Monaten (Median 25 Monate). Der späteste Rückfall wurde nach 7,5 Jahren aufgedeckt. Größere Intervalle erschienen nicht ratsam. Die Studie beachtete jedoch nicht die unterschiedlichen Behandlungsprotokolle, die im Laufe der Jahre entstanden, wonach der Abstand der Aufnahmen unregelmäßig verlief. Zusätzlich vermuteten sie, die frühzeitigere Entdeckung bei asymptomatischen Patienten könnte mit einem Tumor geringerer Malignität verbunden sein.

Kovanlikaya et al. [39] zeigten darüber hinaus, dass sich die Kosten eines Standardprotokolls für die Nachsorge nicht signifikant von den Kosten der Bildgebung nach klini-

schen Gesichtspunkten unterschieden. Eine regelmäßige Nachsorge könne demnach zusätzliche Untersuchungen ersparen, die bei Symptomauftritt nötig wurden. Sie sahen den Vorteil standardisierter Untersuchungen durch Kernspintomographie auch darin, eine gute Datengrundlage für prospektive und retrospektive Analysen zu bieten, die beim Entwickeln neuer Therapiesysteme von Vorteil wären.

4.2 Ist es sinnvoll auch in der Nachkontrolle das spinale MRT standardmäßig durchzuführen?

Da die Nachsorge durch Bildgebung sowohl von Seiten der Patienten als auch unter dem Aspekt verbesserter Qualität und Therapie nicht aus der Welt zu schaffen ist, die Gegenargumente Kosten und Narkose dennoch bestehen bleiben, versuchen manche Autoren die Nachsorge insofern zu modifizieren, als dass mehr Augenmerk auf die Art und Weise der Rückfälle gerichtet wurde.

Das Medulloblastom rezidiert meist als Meningeose. Die Meningeose kann sowohl kranial als auch spinal auftreten.

Wootton-Gorges et al. [40] untersuchten das Rückfallschema bei Kindern mit Ependymom und Medulloblastom. Von den 24 untersuchten Patienten präsentierte keiner eine spinale Meningeose allein. 76% der Patienten ohne Ausbreitung bei Erstdiagnose entwickelten kraniale Absiedelungen, die restlichen 24% entwickelten eine Progression über die gesamte kraniospinale Achse.

Aufgrund dieser Daten entstand der Vorschlag, bei diesen Patienten die Nachsorge primär auf Aufnahmen des Gehirns zu beschränken und nur auszudehnen, wenn auch intrakranial ein Rezidiv entdeckt wurde.

Patienten, die bei Erstdiagnose allerdings bereits spinal metastasiert hatten, sollten dennoch eine spinale Nachsorge erhalten, da hier ein Rezidiv auftreten könnte. Die Autoren selbst mussten anmerken, dass ihre Aussagen durch die kleine Studienpopulation und die unterschiedliche Qualität des Bildmaterials - auch hier stammte das Material aus der Übergangszeit zwischen CT und MRT - eingeschränkt wurden.

Auch in den Studien, die sich primär mit der Art der Nachsorge beschäftigten, wurden Beobachtungen zum Verhältnis von kranialer und spinaler Meningeose beschrieben:

Sowohl **Shaw** et al. [36] als auch **Saunders** et al. [38] sahen keine Fälle mit alleiniger spinaler Beteiligung. Erstere empfahlen deswegen auf das spinale MRT bei fehlendem kranialen Rezidiv zu verzichten, letztere sprachen sich für die zusätzliche spinale Untersuchung aus, da die, wenn auch seltene, Möglichkeit für ein isoliertes spinales Rezidiv bestünde.

Meyers et al. [41] verglichen den Zeitabstand zwischen Erstdiagnose und asymptomatischen MRT-Funden einer spinalen Meningeose mit dem Outcome bei Patienten aller Altersklassen mit Medulloblastom. Von 112 Patienten fanden sich 37 mit spinaler Beteiligung: Zwölf Patienten hatten eine spinale Beteiligung bei Erstdiagnose, 25 davon entwickelten erst im Verlauf spinale Metastasen. Insgesamt fanden sich 25 Patienten mit simultaner kranialer und spinaler Meningeose, sechs, die zunächst eine kraniale, später eine spinale Beteiligung entwickelten, drei Studienteilnehmer mit umgekehrtem Muster und drei Patienten ohne Anhalt auf kraniale Beteiligung. Elf weitere Patienten zeigten intrakraniale Tumorzeichen ohne spinale Beteiligung. Aufgrund dieser Beobachtungen sprachen sich Meyers et al. für die Einbeziehung der spinalen MRT-Aufnahmen aus.

Sowohl **Torres** und als auch **Steinbok** konnten von einer kleinen Anzahl von Patienten mit alleiniger spinaler Dissemination berichten, spezifizierten dabei allerdings nicht um was für ein Primärstadium es sich gehandelt hatte [20,37].

Bartels et al. [42] richteten daraufhin eine Studie ein, die einzig und allein auf die Untersuchung der Korrelation zwischen spinalem und kranialem MRT-Befund ausgerichtet war. 73 Patienten zwischen drei und 14,3 Jahren, darunter 53 im Stadium M0, drei im Stadium M1 und 17 im Stadium M2+3. 24 der Patienten zeigten ein Rezidiv, zwölf davon sowohl spinal als auch kranial, zwölf kranial allein. Durch diese Daten und mit Verweis auf diverse Studien, die entweder nur eine kleine Anzahl an Fällen mit isolierter spinaler Beteiligung aufwiesen, unspezifische Angaben tätigten oder keine einheitlichen Bildgebungsverfahren praktizierten, sprachen sie sich eindeutig gegen die Fortführung der routinemäßigen Nachsorge durch ein spinales MRT aus. Es bringe demzufolge keine Vorteile, da das kraniale MRT eine starke Aussagekraft in Hinblick auf den Zustand des Spinalkanals biete. Zudem verlängere es die Aufnahme- und die Narkosedauer, was die eigentlich risikoarme Untersuchung komplikationsträchtiger mache. Einschrän-

kender Faktor war auch hier die kleine Studienpopulation sowie die Tatsache, dass alle Patienten über drei Jahre alt und somit einheitlich einer kraniospinalen Bestrahlung unterzogen worden waren.

In unserem Studienkollektiv von 295 Kindern konnte bei neun Patienten ohne Meningeose im Initialstadium (Gruppe M0) ein isoliert spinales Rezidiv entdeckt werden. Ein Kind erlitt einen isolierten Rückfall spinal nach Remission bei kranialer Meningeose (Gruppe M2), ebenso zwei Patienten mit spinaler Meningeose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Gruppe M3). Fünf Kinder mit ausgedehnter Erkrankung (Gruppe M2+3), zeigten eine Progression einzig spinal. Insgesamt sind es also 17 Patienten, oder anders ausgedrückt 5,8% des untersuchten Kollektivs, deren gesamte Krankheitsausbreitung nicht durch die vorgeschlagene Untersuchungsweise erfasst worden wäre. Von allen 84 Kindern, bei denen ein Rezidiv mit Meningeose auftrat, macht die kombinierte Meningeose einen Anteil von 42,8% aus, eine isolierte kraniale Metastasierung 36,9%. Der kleinere Teil von 20,1% mit spinaler Progression sollte aber nicht vernachlässigt werden. Eine isolierte kraniale MRT hätte bei diesen Patienten zu einer falschen Einschätzung des Remissionsstatus geführt.

Eine spinale MRT kann außerdem mit nur geringem zusätzlichem Zeitaufwand an die kraniale MRT angeschlossen werden, wenn man sich, wie im Bildgebungsteil des Studienprotokolls der HIT 2000-Studie [12] und auch von der Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) in ihren Studienvorgaben vorgeschlagen [44], auf die T1KM-Serien sagittal und an allen Stellen mit Enhancement auf zusätzliche axiale Bilder beschränkt. Falls wirklich erforderlich (z.B. im seltenen Fall von nicht KM-aufnehmenden Meningeoseknoten) können T2-Serien im Einzelfall angeschlossen werden. Wir halten also den Informationsgewinn für die Therapieführung im Verhältnis zum Aufwand in jedem Fall für vertretbar.

In der vorliegenden Analyse ist die Sichtweise auf den Zeitverlauf etwas anders als in den zuvor erwähnten Arbeiten: Es wurde auf den zeitlichen Abstand von der Erstdiagnose bis zur Progression beurteilt, unabhängig davon, ob zuvor eine Remission eingetreten war. Man kann also nicht in jedem Fall von einem Rezidiv sprechen.

Die Zahlen decken sich aber mit den Angaben einiger bereits genannter Studien:

Bei **Torres** et al. [20] wurde über alle Gruppen ein Mittelwert von 13 Monaten bis Rezidiv festgestellt, radiologisch 15 Monate, symptomatisch 17 Monate nach Entdeckung, **Saunders** et al. [38] fanden bei symptomatischen Patienten nach 20,7 Monaten (Median 15,5 Monate), durch die Bildgebung nach 23,5 Monaten (Median 19,5 Monate) Zeichen eines Neuauftretens, **Roebuck** et al. [34] gaben im Median 14 Monate, **Minn** et al. [43] im Median 13,8 Monate, **Shaw** et al. [36] im Median 13 Monate und **Bartels** et al. [42] im Median 15 (3 -63 Monate) von Erstdiagnose bis Rückfall an.

Bei den hier untersuchten Kindern beträgt der Median des Zeitraums 15 Monate (19,52 Monate Mittelwert, Min 1, Max 70 Monate) in der Betrachtung des gesamten Studienkollektivs.

Vorteil der Untersuchung in der vorliegenden Arbeit waren vor allem die Verfügbarkeit einer größeren Anzahl von Fallzahlen und die durch das Studienprotokoll festgelegten standardisierten Nachuntersuchungstermine. Da die Studienteilnehmer über eine große Anzahl von verschiedenen Kliniken verteilt behandelt werden, ist die Aufnahmequalität und somit auch die Beurteilbarkeit dementsprechend inhomogen, was auch die einheitliche Kontrolle innerhalb des Referenzzentrums nicht ganz aufwerten kann. In die Analyse der zeitlichen Abstände fließt natürlich auch der Umstand von Untersuchungsterminen in unregelmäßigen Intervallen mit ein, die durch individuelle Anforderungen geprägt sind und im klinischen Alltag nicht vermieden werden können.

5. Zusammenfassung

Das Medulloblastom ist der häufigste kindliche Hirntumor. Trotz Verbesserungen der Behandlungsstrategien, vor allem durch Studienteilnahme, sind die Überlebensraten noch nicht zufriedenstellend. Ein großes Problem dabei ist die Tendenz des Tumors entlang der Liquorwege von Gehirn und Rückenmark zu streuen und so die Prognose zu verschlechtern. Die wichtigsten Diagnoseutensilien umfassen körperliche Untersuchung, Liquorzytologie und bildgebende Verfahren. Im Laufe der Jahre hat sich die Kernspintomographie als Goldstandard durchgesetzt, da ausschließlich hiermit vor allem der Spinalkanal nicht-invasiv und zuverlässig beurteilt werden kann. Obwohl ein komplettes Staging bei Erstdiagnose des Medulloblastoms allgemein gefordert wird, gibt es in der Literatur Uneinigkeiten in Bezug auf die Nachsorge. Um qualitativ hochwertige Aufnahmen bei Kindern zu erzielen, muss häufig auf eine Sedierung oder Vollnarkose zurückgegriffen werden, außerdem sind die Untersuchungen zeit- und kostenintensiv. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen scheinen den Patienten vor allem in Hinblick auf verbesserte Therapiemöglichkeiten einen Vorteil zu bieten.

Zusätzlich dazu steht die These im Raum, dass es ohne Anzeichen eines Krankheitsrückfalles im Schädelinneren auch keine Zunahme spinaler Absiedelungen geben sollte und somit wenigstens auf das MRT des Spinalkanals verzichtet werden könne.

Mit Hilfe der hier dargestellten Bild-Daten, die ihm Rahmen der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 gewonnen werden konnten, fand nun eine detaillierte Analyse der Verteilungshäufigkeiten der Meningeose bei 295 Studienpatienten mit komplettem Datensatz, dem weltweit bisher größten Studienkollektiv, statt. Es erfolgte eine Gruppeneinteilung nach Manifestation der Streuung bei Erstdiagnose, ob noch keine, kranial, spinal oder bereits an beiden Lokalisationen eine Metastasierung stattgefunden hatte. Er-sichtlich war dies aus der Beurteilung der kernspintomographischen Bilder. Gleichzeitig wurde der Zeitabstand zwischen Erstdiagnose und dem Neuauftreten einer Meningeose beurteilt.

Es konnte festgestellt werden, dass sich die häufigsten Fälle einer Progression gleichzeitig kranial und spinal manifestierten, unabhängig vom Ausgangsstadium der Erkrankung. An zweiter Stelle im Häufigkeitsauftreten folgte die kraniale Meningeose. Isolier-

te spinale Metastasen sind im Vergleich dazu zwar seltener, wurden aber nicht nur in Einzelfällen, sondern in 5,8% des gesamten Studienkollektivs, beobachtet. Im zeitlichen Auftreten unterscheiden sich die unterschiedlichen Lokalisationen nicht.

Diese Daten sind im Einklang mit mehreren publizierten Studien und widersprechen anderen. Von Vorteil war hier die große Anzahl an Patienten und der lange Zeitraum, über den sich die Folgeuntersuchungen erstreckten. Dem Vorschlag, auf das routinemäßige spinale MRT während der Nachsorgeperiode weitestgehend zu verzichten muss auf Grundlage dieser Ergebnisse widersprochen werden. Dies ist insbesondere in Anbetracht des geringen zusätzlichen Aufwandes gerechtfertigt, wenn die spinale MRT als alleinige T1KM-Untersuchung unmittelbar im Anschluss an die kraniale Untersuchung durchgeführt wird.

6.1 Literaturverzeichnis:

1. Leitlinien AMWF Online: Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter; www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-009.pdf
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: *The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Acta Neuropathol 2007, 114:97-109
3. Rutka JT, Hoffman HJ: *Medulloblastoma: A historical perspective and overview*. Journal of Neuro-Oncology 1995; 29:1-7
4. Bailey P, Cushing H: *Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood*. Arch Neurol Psychiatry 1925; 14:192-223
5. Kunschner LJ: *Harvey Cushing and Medulloblastom*. Arch Neurol 2002; 59:643-645
6. Koeller KK: *Medulloblastoma: A Comprehensive Review with Radiologic-Pathologic Correlation*. RadioGraphics 2003; 23:1613-1637 Published online 10.1148/rg.236035168
7. Pizer BL, Clifford SC: *The potential impact of tumour biology on improved clinical practice for medulloblastoma: progress towards biologically driven clinical trials*. British Journal of Neurosurgery 2009; 23(4): 364-375
8. Massimo M, Giangaspero F, Garrè ML, Gandola L, Poggi G, Biassoni V, Gatta G, Rutkowski S: *Childhood medulloblastoma*. Crit Rev Oncol/Hematol 2010; doi:10.1016/j.critrevonc.2010.07.010
9. Ellison DW: *Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease*. Acta Neuropathol 2010; 120:305–316
10. Kinderkrebsregister Jahresbericht 2009, Methoden; www.kinderkrebsregister.de/pdf/jb09-1-Methoden.pdf
11. Kinderkrebsregister, Synergie-Effekte zwischen Kinderkrebsregister und klinischen Studien; www.kinderkrebsregister.de/textepdf/17_26.pdf
12. Studienprotokoll Studie HIT 2000, Stand 01. April 2007
13. Tallen G, Yiallourous M: *Medulloblastom und supratentorieller primitiv neuroektodermaler Tumor (stPNET)*. Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; www.kinderkrebsinfo.de
14. Chamberlain MC: *A review of leptomeningeal metastasis in pediatrics*. Journal of Child Neurology 1995; 10(3):191-195

15. Chawla A, Emmanuel JV, Seow WT, Lou J, Teo HE, Lim CCT: *Paediatric PNET: pre-surgical MRI features*. Clinical Radiology 2007; 62:43-52
16. Rollins N, Mendelsohn D, Mulne A, Barton R, Diehl J, Reyes N, Sklar F: *Recurrent Medulloblastoma: Frequency of Tumor Enhancement on Gd-DTPA MR Imaging*. (AJNR 1990; 11:583-587, AJR 1990; 155:153-i57)
17. Nelson SC, Friedman HS, Hockenberger B, Vandersteenhoven JJ, Gray L, Touri SL, Oakes WJ: *False-positive MRI detection of recurrent or metastatic pediatric infratentorial tumors*. Med Pediatr Oncol 1993; 21:350-355
18. Colosimo C, Celi G, Settecasi C, Tartaglione T, Di Rocco C, Marano P: *Magnetic resonance and computerized tomography of posterior cranial fossa tumors in childhood. Differential diagnosis and assessment of lesion extent*. Radiol Med 1995; 90(4):386-395
19. Kramer ED, Vezina LG, Packer RJ, Fitz CR, Zimmermann RA, Cohen MD: *Staging and surveillance of children with central nervous system neoplasms*. Pediatr Neurosurg 1994; 20:254-263
20. Torres CF, Rebsamen S, Silber JH, Sutton LN, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Goldwein JW, Phillips PC, Lange BJ: *Surveillance scanning of children with medulloblastoma*. NEJM 1994; 339(13):892-895
21. Inakoshi H, Kayamori R, Tsuchida E, Sakai K, Shibamoto Y, Wakushima H, Ogawa Y, Kobayashi M, Obara T: *Multivariate analysis of dissemination relapse of medulloblastoma and estimation of its time parameter for craniospinal irradiation*. Radiation Medicine 2003; 21(1):37-45
22. O'Reilly G, Hayward RD, Harkness WFJ: *Myelography in the assessment of children with medulloblastoma*. British Journal of Neurosurgery 1993; 7:183-188
23. Warmuth-Metz M, Blashofer S, von Bueren AO, von Hoff K, Bison B, Pohl F, Kortmann RD, Pietsch T, Rutkowski S: *Recurrence in childhood medulloblastoma*. J Neurooncol; DOI 10.1007/s11060-010-0452-x
24. Stanley P, Senac MO jr, Segall HD: *Intraspinal seeding from intracranial tumors in children*. AJR 1985; 144:157-161
25. Harrison SK, Ditchfield MR, Waters K: *Correlation of MRI and CSF cytology in the diagnosis of medulloblastoma spinal metastases*. Pediatr Radiol 1998; 28:571-574
26. Kochi M, Mihara Y, Takada A, Yatomi C, Morioka M, Yamashiro S, Yano S, Kuratsu J, Uemura S, Ushio Y: *MRI of subarachnoid dissemination of medulloblastoma*. Neuroradiology 1991; 33:264-268

27. Miralbell R, Bieri S, Huguenin P, Feldges A, Morin AM, Garcia E, Wagner HP, Wacker P, von der Wies N: *Prognostic value of cerebrospinal fluid cytology in pediatric Medulloblastoma*. *Annals of Oncology* 1999; 10: 239-241
28. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Li H, Wisoff JH, Geyer JR, McGuire-Cullen P, Stehbens JA, Shurin SB, Packer RJ: *Metastasis Stage, Adjuvant Treatment, and Residual Tumor Are Prognostic Factors for Medulloblastoma in Children: Conclusions From the Children's Cancer Group 921 Randomized Phase III Study*. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(3):832-845
29. Chang CH, Housepian EM, Herbert JrC, *An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas*. *Radiology* 1969; 93:1351 -1359
30. Laurent JP, Chang CH, Cohen ME: *A Classification System for Primitive Neuroectodermal Tumors (Medulloblastoma) of the Posterior Fossa*. *Cancer* 1985; 56:1807-1809
31. Wiegering V, Eyrich M, Rutkowski S, Schlegel PG, Winkler B: *TH1 predominance is associated with improved survival in pediatric medulloblastoma patients*. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60:693-703
32. Wara WM, Le QTX, Sneed PK, Larson DA, Prados MD, Levin VA, Edwards MSB, Weil MD: *Pattern of recurrence of medulloblastoma after low-dose craniospinal radiotherapy*. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 30(3):551-556
33. Yalcin B, Büyükpamukcu M, Akalan N, Cila A, Kutluk MT, Akyüz C: *Value of surveillance imaging in the management of medulloblastoma*. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38:91-97
34. Roebuck DJ, Villablanca JG, Maher K, Nelson MD jr: *Surveillance imaging in children with medulloblastoma (posterior fossa PNET)*. *Pediatr Radiol* 2000; 30:447-450
35. Mendel E, Levy ML, Raffel C, McComb JG, Pikus H, Nelson M, Ganz W: *Surveillance imaging in children with primitive neuroectodermal tumors*. *Neurosurgery* 1996; 38(4):692-694
36. Shaw DWW, Geyer JR, Berger MS, Milstein J, Lindsley KL: *Asymptomatic recurrence detection with surveillance scanning in children with medulloblastoma*. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(5):1811-1813
37. Steinbok P, Hentschel S, Chochrane DD, Kestle JRW: *Value of postoperative surveillance imaging in the management of children with some common brain tumors*. *J Neurosurg* 1996; 84(5):726-732

38. Saunders DE, Hayward RD, Phipps KP, Chong WK, Wade A: *Surveillance neuroimaging of intracranial medulloblastoma in children: How effective, how often and for how long ?* J Neurosurg 2003; 99:280-286
39. Kovanlikaya A, Karabay N, Çakmakci H, Uysal K, Olgun N, Ergör G: *Surveillance imaging and cost effectivity in pediatric brain tumors.* European Journal of Radiology 2003; 47:188-192
40. Wootton-Gorges SL, Foreman NK, Albano EA, Dertina DM, Nein PK, Shukert B, Cesario KB, Gage S, Rumack CM, Strain JD: *Pattern of recurrence in children with midline posterior fossa malignant neoplasms.* Pediatr Radiol 2000; 30:90-93
41. Meyers S, Wildenhain SL, Chang JK, Bourekas EC, Beattie PF, Korones DN, Davis D, Pollack IF, Zimmerman RA: *Postoperative evaluation for disseminated medulloblastoma involving the spine.* AJNR 2000; 20:1757-1765
42. Bartels U, Shroff M, Sung L, Dag-Ellams U, Laperriere N, Rutka J, Bouffet E: *Role of Spinal MRI in the Follow-Up of Children Treated for Medulloblastoma.* Cancer 2006; 107(6):1340-1347
43. Minn AY, Pollock BH, Garzarella L, Dahl GV, Kun LE, Ducore JM, Shibata A, Kepner J, Fisher PG: *Surveillance neuroimaging to detect relapse in childhood brain tumors: A pediatric oncology group study.* Journal of Clinical Oncology 2001; 19(21):4135-4140
44. Warmuth-Metz, Bison B, Leykamm S: *Neuroradiologic review in pediatric brain tumor studies.* Klin Neuroradiol. 2009; 19(4):263-273

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MRT-Aufnahmen, HIT 2000-Studie

01.08.2008 und 05.04.2009

Zunahme der Meningeose gleichzeitig kranial und spinal

Abbildung 2: MRT-Aufnahmen, HIT 2000-Studie

23.08.2006 und 20.12.2007

Zunahme der Meningeose kranial, zusätzlich Lokalrezidiv

Abbildung 3: MRT-Aufnahmen, HIT 2000-Studie

14.12.2006 und 16.10.2007

Zunahme der Meningeose spinal

Danksagung:

Ich danke Herrn Prof. Dr. Solimosy für Ermöglichung der vorliegenden Arbeit in seiner Abteilung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr Warmuth-Metz für die Überlassung des Themas und die gute und zuverlässige Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Schlegel danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Danke auch an meine Familie, die mich jederzeit unterstützt.

Lebenslauf:**Persönliche Angaben:**

Name: Amelie Trebin

Studium und Schulbildung:

01/2010	Approbation
11/2004 bis 11/2010	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
11/2010	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/1995 bis 06/2004	Fanny-Leicht-Gymnasium in Stuttgart Abschluss mit Abitur

Berufliche Tätigkeit:

Seit 09/2011 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Mannheim