

Aus der Klinik für Neurochirurgie
(Prof. Dr. med. V. Rhode)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Medulloblastome im Kindes- und Jugendalter
im Zeitraum von 1989 bis 2015
Klinisches Management und chirurgisches Outcome
an der Universitätsmedizin Göttingen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sarah Maimouna Diouf

aus

Heidelberg

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Brück
Referent: Prof. Dr. Hans Christoph Ludwig
Ko-Referent: Prof. Dr. Christof Kramm
Drittreferent: Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 03.03.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Medulloblastome im Kindes- und Jugendalter im Zeitraum von 1989 bis 2015. Klinisches Management und chirurgisches Outcome an der Universitätsmedizin Göttingen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Konstanz, den 12.02.2022

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Lokalisation des Medulloblastoms	1
1.2 Klassifikation des Medulloblastoms.....	2
1.2.1 Klassifikation nach Chang.....	2
1.2.2 Klassifikation nach Histologie.....	2
1.2.3 Klassifikation nach World Health Organization.....	2
1.2.4 Klassifikation nach molekulargenetischem Profil.....	3
1.3 Klinische Symptomatik	5
1.4 Bildgebende und klinische Diagnostik.....	7
1.5 Therapie und Stratifizierung des Medulloblastoms	8
1.5.1 Operative Therapie	9
1.5.2 Adjuvante Therapie	10
1.6 Zielsetzung.....	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Patientenkollektiv.....	12
2.2 Datenerhebung/Nachuntersuchung	12
2.3 Statistische Auswertung.....	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Jährliche Inzidenz, Geschlechter- und Altersverteilung.....	14
3.2 Anamnesedauer.....	16
3.3 Erstsymptomatik.....	17
3.4 Präoperative Neurodefizite	19
3.5 Hydrocephalus	21
3.6 Chirurgisches Management.....	22
3.6.1 Operationsindikation	22
3.6.2 Resektionsausmaß.....	23
3.6.3 Externe Ventrikeldrainage.....	24
3.6.4 Operative Komplikationen	25
3.6.5 Shuntpflichtigkeit	26
3.7 Histopathologie.....	27
3.8 Metastasierung bei Erstdiagnose	29
3.9 Adjuvante Therapie	32
3.10 Postoperatives Fossa-Posterior-Syndrom.....	34

3.11	Rezidiv.....	34
3.12	Progressionsfreies Überleben	35
3.13	Gesamtüberleben	36
3.13.1	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose	38
3.13.2	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß.....	39
3.13.3	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histopathologie	40
3.13.4	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Metastasierung	41
4	Diskussion	42
4.1	Demografische Faktoren.....	42
4.2	Anamnesedauer und Symptome.....	42
4.3	Hydrozephalus und Shuntpflichtigkeit	44
4.4	Postoperatives Fossa-Posterior-Syndrom.....	44
4.5	Prognosefaktoren des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens.....	45
4.5.1	Prognose in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose	45
4.5.2	Prognose in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß.....	47
4.5.3	Prognose in Abhängigkeit von der Histopathologie	49
4.5.4	Prognose in Abhängigkeit von der Metastasierung	50
5	Zusammenfassung.....	51
6	Literaturverzeichnis	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Jährliche Inzidenz	14
Abbildung 2: Geschlechterverteilung	15
Abbildung 3: Alter bei Erstdiagnose.....	15
Abbildung 4: Anamnesedauer	16
Abbildung 5: Erstsymptomatik in Abhängigkeit vom Alter.....	18
Abbildung 6: Präoperative Neurodefizite in Abhängigkeit vom Alter.....	20
Abbildung 7: Hydrozephalie Ventrikelkonfiguration bei Erstdiagnose	21
Abbildung 8: Operationsindikation bei Erstdiagnose	22
Abbildung 9: Resektionsausmaß bei Erstoperation	23
Abbildung 10: Anlage einer EVD.....	24
Abbildung 11: Anlage postoperativer VP-Shunt.....	26
Abbildung 12: Histopathologie	27
Abbildung 13: Histopathologie in Abhängigkeit vom Alter.....	28
Abbildung 14: Spinale Metastasen bei Erstdiagnose	29
Abbildung 15: Metastasen im Liquor bei Erstdiagnose	30
Abbildung 16: Radiotherapie.....	32
Abbildung 17: FP-Syndrom nach Erstoperation.....	34
Abbildung 18: Auftreten eines Rezidivs	35
Abbildung 19: Lebende und verstorbene Patienten	36
Abbildung 20: Gesamtüberleben	37
Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter.....	38
Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß	39
Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histopathologie.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erstsymptome	17
Tabelle 2: Präoperative Neurodefizite	19
Tabelle 3: Operative Komplikationen	25
Tabelle 4: Spinale Metastasen in Abhängigkeit von der Histopathologie	30
Tabelle 5: Metastasen im Liquor in Abhängigkeit von der Histopathologie	31
Tabelle 6: Kinder unter 4 Jahren ohne primäre Radiotherapie	32
Tabelle 7: Kinder unter 4 Jahren mit primärer Radiotherapie.....	33

Abkürzungsverzeichnis

ATRT	Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CCG	<i>Children's Cancer Group</i>
EVD	Externe Ventrikeldrainage
ETV	Endoskopische Ventrikulozisternostomie
HIT	Hirntumor
J-	Jahres-
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Gesamtanzahl
OS	<i>Overall Survival</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i>
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
SHH	<i>Sonic Hedgehog</i>
SIOP	<i>International Society of Pediatric Oncology</i>
VP-Shunt	Ventrikuloperitonealer Shunt
WHO	<i>World Health Organization</i>
WNT	<i>Wingless Integrator</i>
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Lokalisation des Medulloblastoms

Hirntumoren sind die führende tumorassoziierte Todesursache bei Kindern und nach den Leukämien die zweitgrößte Gruppe maligner Erkrankungen im Kindesalter (Northcott et al. 2011). Medulloblastome gehören, nach den niedrigmalignen Gliomen, zu den zweithäufigsten Tumoren des zentralen Nervensystems im Kindes- und Jugendalter (Kaatsch et al. 2001). Je nach Quellenangabe machen sie unter den kindlichen Hirntumoren ca. 20 % bis 25 % aus (Gajjar und Robinson 2014). Medulloblastome sind hochmaligne und bilden unter den Hirntumoren mit höchster Malignität mit einer Inzidenz von 0,5 pro 100.000 pro Jahr bei den unter 15-Jährigen sogar die häufigste intrakranielle Neoplasie (Stevens et al. 1991). Bis zu 80 % der Patienten¹ sind bei Diagnosestellung jünger als 16 Jahre. In 50 % der Fälle erkranken die Patienten innerhalb der ersten fünf, in 33 % innerhalb der ersten drei Lebensjahre (von Bueren und Rutkowski 2012). Laut des aktuellsten Jahresberichtes des Deutschen Kinderkrebsregisters aus dem Jahr 2017 sind die meisten Kinder bei Diagnosestellung zwischen fünf und neun Jahre alt (Kaatsch et al. 2017). Es besteht eine männliche Prädisposition mit 1,5 zu 1 (Kühl et al. 1998). Medulloblastome entstehen sporadisch ohne Hinweise auf ursächliche umgebungsbedingte oder familiäre Faktoren (Taylor 2006). Selten kommen sie im Rahmen von genetischen Tumorprädispositionssyndromen (z. B. Gorlin-Goltz-Syndrom) vor (Dhall 2009). Es werden Chromosomenveränderungen beschrieben, die mit ihrem Auftreten in Zusammenhang gebracht werden können. Die hochinvasiven Medulloblastome liegen infratentoriell in der hinteren Schädelgrube. Anatomischer Ursprung ist das Cerebellum. 75 % bis 85 % entstehen im Vermis cerebelli. Bei jüngeren Patienten sind sie typischerweise mittelliniennah lokalisiert (Taylor 2006). Bei Adoleszenten oder Erwachsenen finden sich eher laterale Medulloblastome im Bereich der Kleinhirnhemisphären (Adesina und Hunter 2010). Medulloblastome wachsen schnell und lokal infiltrierend in den vierten Hirnventrikel sowie per continuitatem in das sie umgebende Gewebe hinein (AWMF 1997). Die frühe Dissemination in den Liquor cerebrospinalis und die Entstehung leptomeningealer Metastasen – auch spinal – stellen relevante Malignitätskriterien dar. Eine systemische

¹ In dieser Dissertation wird zugunsten des Leseflusses auf weibliche Endungen verzichtet.

Metastasierung, beispielsweise in die Lunge, ist bei Erstdiagnose äußerst selten (Frühwald und Rutkowski 2011).

1.2 Klassifikation des Medulloblastoms

1.2.1 Klassifikation nach Chang

Die Klassifikation des Medulloblastoms gemäß Staging System nach Chang aus dem Jahr 1969 erfolgte damals anhand der intraoperativen Einschätzung der Tumorgroße und Tumorausdehnung sowie der Präsenz von Metastasen. In modifizierter Form fließen noch immer Aspekte des Staging Systems in die Stadieneinteilung mit ein, z. B. der Grad der Metastasierung. M0: keine Metastasen, M1: Metastasen im Liquor, M2: makroskopische Metastasen im cerebellären oder cerebralen Subarachnoidalraum oder in den supratentoriellen Ventrikeln, M3: makroskopische Metastasen im spinalen Subarachnoidalraum, M4: Metastasen außerhalb des ZNS (Frühwald und Rutkowski 2011).

1.2.2 Klassifikation nach Histologie

Gemäß der Histologie unterscheidet man neben dem klassischen Medulloblastom drei weitere histologische Subtypen, die je nach Altersstufe unterschiedlich häufig vorkommen und prognostisch relevant sind (AWMF 1997). Das desmoplastische/noduläre Medulloblastom, das Medulloblastom mit extensiver Nodularität sowie das anaplastische/großzellige Medulloblastom (Louis et al. 2007; Massimino et al. 2016).

1.2.3 Klassifikation nach World Health Organization

Medulloblastome gehören in die Gruppe der embryonalen Tumore, gemeinsam mit den atypischen teratoiden/rhabdoiden Tumoren (ATRT) und der sehr heterogenen Gruppe der primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) des zentralen Nervensystems, z. B. Tumore mit abweichendem Neuropil und Rosetten (ETANTR) (Kleihues et al. 2002). Medulloblastome werden gemäß der Kriterien der World Health Organization (WHO) zur histologischen Einteilung cerebraler Neoplasien als Grad IV Tumore mit höchster Malignität eingeordnet (Louis et al. 2007). Im Jahr 2016 erschien die aktualisierte WHO-Leitlinie für ZNS-Tumoren. Dort finden zur weiteren Differenzierung der unterschiedlichen Tumorentitäten erstmalig neben histologischen Eigenschaften auch immunhistochemische und molekulargenetische Aspekte Berücksichtigung (Louis et al. 2016).

1.2.4 Klassifikation nach molekulargenetischem Profil

Laut derzeitigem Konsens lassen sich vier voneinander unabhängige Subgruppen von Medulloblastomen gegeneinander abgrenzen. WNT (Wingless Integrator), SHH (Sonic Hedgehog), Gruppe 3 und Gruppe 4 (Pietsch et al. 2014). Für die jeweilige Subgruppe zeigen sich Unterschiede bezüglich der Histologie, der Metastasierung, der epidemiologischen Kriterien (Alters- und Geschlechtsverteilung) sowie der vorliegenden genetischen Parameter. Die Prognose variiert ebenso mit Zugehörigkeit zu einer der Subgruppen (Gottardo et al. 2014; Gajjar und Robinson 2014). Namensgebend für die Subgruppen WNT und SHH sind die jeweiligen, spezifischen Signaltransduktionswege, die sowohl für die normale Entwicklung des Cerebellums als auch für die Pathogenese dieser Subgruppen von hoher Relevanz sind (Grill und Dufour 2013). Die Subgruppen werden jeweils weiterhin in Untergruppen eingeteilt (z. B. WNT α und β) (Taylor et al. 2012).

1.2.4.1 WNT-Medulloblastome

Medulloblastome dieser Subgruppe haben eine sehr gute Langzeitprognose mit Langzeitüberlebensraten über 90 %. Mit ca. 11 % bilden sie die seltenste Subgruppe. Der Großteil der Betroffenen sind Kinder zwischen dem 10. bis 12. Lebensjahr, selten Adoleszente (über 16 Jahre). Kleinkinder unter 3 Jahren sind so gut wie nie betroffen. Obwohl für Medulloblastome im Allgemeinen eine männliche Prädisposition besteht ist das Geschlechterverhältnis in dieser Subgruppe ausgeglichen. Nahezu immer handelt es sich um klassische Medulloblastome. Selten treten anaplastische Medulloblastome auf, die dann trotz ihrer Histologie die gute Prognose der WNT-Subgruppe aufweisen (Northcott et al. 2011). Selten kommt es zu einer Metastasierung. Für die Pathogenese dieser Subgruppe spielt der namensgebende WNT-Signaltransduktionsweg die entscheidende Rolle. Wingless spielt als Rezeptor für Wachstumsfaktoren eine Rolle in der Embryogenese und in Kontrollmechanismen der Interaktion zwischen Zellen. In der genetischen Diagnostik finden sich bei dieser Subgruppe von Medulloblastomen unter anderem Assoziationen zu Aberrationen des Chromosoms 6. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Monosomie 6, die nahezu ausschließlich in der WNT-Subgruppe nachweisbar und prognostisch günstig ist (Pietsch et al. 2014).

1.2.4.2 SHH-Medulloblastome

Medulloblastome dieser Subgruppe machen circa 28 % aus. Sie haben eine intermediäre Prognose und kommen vor allem bei Kleinkindern (< 3 Jahre) und Adoleszenten (> 16 Jahre) vor. Das Geschlechterverhältnis zeigt sich ebenfalls ausgeglichen (Cho et al. 2011). Nahezu alle desmoplastischen Medulloblastome weisen eine Aktivierung über den SHH-Signalweg auf (Northcott et al. 2011). Gerade bei Kleinkindern liegt meist ein desmoplastisches Medulloblastom vor, welches mit einer guten Prognose einhergeht. Adoleszente, die der SHH-Subgruppe zugeordnet werden, erkranken meist an klassischen oder anaplastischen Medulloblastomen mit schlechterer Prognose. Eine Metastasierung ist dennoch ungewöhnlich. Diese Subgruppe ist nach dem Sonic-Hedgehog-Signaltransduktionsweg benannt. Der SHH-Signalweg führt zur Proliferation neuronaler cerebellärer Vorläuferzellen, die für die normale Entwicklung des Cerebellums bedeutend sind (DeSouza et al. 2014). Man unterscheidet *TP53*-mutierte SHH-Medulloblastome von SHH-Medulloblastomen vom *TP53*-Wildtyp. Mutationen des *TP53*-Tumorsuppressor-Gens sind häufig mit einer anaplastischen Histologie assoziiert. SHH-Medulloblastome mit *TP53*- Mutation weisen eine besonders schlechte Prognose auf (Ramaswamy et al. 2016).

1.2.4.3 Gruppe 3-Medulloblastome

Circa 28 % der Medulloblastome werden dieser Subgruppe zugeordnet. Es zeigt sich ein deutlich schlechteres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben unabhängig vom Metastasierungsstatus (Northcott et al. 2011). Meist sind Kinder, selten Kleinkinder, sehr selten Adoleszente betroffen. Jungen erkranken häufiger als Mädchen. Histologisch handelt es sich um klassische oder anaplastische Medulloblastome, die sehr häufig metastasieren. In dieser molekulargenetischen Subgruppe sind am häufigsten Assoziationen zu *MYC*-Gen-Amplifikationen nachweisbar. Bei fehlender Überexpression der Amplifikation zeigen sich bessere Langzeitprognosen, die in etwa denen der Gruppe 4 entsprechen (DeSouza et al. 2014).

1.2.4.4 Gruppe 4-Medulloblastome

Die Gruppe 4 ist mit 34 % die häufigste Subgruppe. Meistens sind Kinder (Häufigkeitsgipfel bei 10 Jahren) betroffen. Wie in Gruppe 3 erkranken männliche Personen häufiger (2:1). Meist handelt es sich um klassische, seltener um anaplastische Medulloblastome. Trotz der Neigung der Gruppe 4-Medulloblastome zur Metastasierung werden im Vergleich zur Gruppe 3 mittlere Langzeitprognosen beobachtet. In der genetischen Diagnostik zeigt sich eine Assoziation zu chromosomalen Verlusten. Der Verlust von Chromosom 11 ist

prognostisch günstig (Gottardo et al. 2014). Deletionen des Chromosoms 17 sind mit einer schlechten Prognose assoziiert (Grill und Dufour 2013).

Zusammenfassend betrachtet bildet Gruppe 4 die größte Subgruppe, gefolgt von SHH und Gruppe 3. In Gruppe 3 und 4 zeigt sich eine deutliche männliche Prädisposition (Kool et al. 2012). Nahezu alle desmoplastischen Medulloblastome und Medulloblastome mit extensiver Nodularität können der SHH-Subgruppe zugeordnet werden (Northcott et al. 2011). Klassische Medulloblastome können zu jeder der vier Subgruppen zugehörig sein. Anaplastische Medulloblastome kommen insbesondere in Gruppe 3 vor (Cho et al. 2011). Führende Altersklasse in der Subgruppe der SHH-Tumoren sind Kleinkinder (< 3 Jahre). Es gibt nahezu keine Kleinkinder mit WNT-Medulloblastomen. Kinder (4 bis 16 Jahre) sind vor allem bei WNT und Gruppe 3 vorhanden. Adoleszente (> 16 Jahre) sind vor allem in der SHH-Subgruppe und so gut wie nie in der Gruppe 3 vertreten (Kool et al. 2012). Die beste Prognose weisen Patienten mit WNT-Medulloblastomen auf, gefolgt von Medulloblastomen der SHH-Gruppe oder Gruppe 4 mit intermediärer Prognose. Die Prognose innerhalb einer Subgruppe variiert zum Teil mit der Altersklasse (Northcott et al. 2011). Die Untersuchung auf molekulargenetischer Ebene zeigt, dass das Medulloblastom eine Erkrankung mit verschiedenen Erscheinungsformen ist, die sich klar voneinander abgrenzen lassen und unterschiedliche diagnostische Vorgehensweisen und Therapieansätze erfordern (Kool et al. 2012; Gottardo et al. 2014).

1.3 Klinische Symptomatik

Die Diagnosefindung gestaltet sich aufgrund der Vielzahl der Symptome und der fehlenden Spezifität der klinischen Symptomatik nicht immer leicht. Die Symptome variieren je nach Lage und Ausdehnung des Tumors sowie Alter des Kindes. Typisch für Medulloblastome ist eine plötzliche Dekompensation der Symptome, wenn die Reserveräume des vierten Ventrikels aufgebraucht sind und der intrakranielle Druck ansteigt (Brasme et al. 2012a). Die raumfordernde Wirkung des Medulloblastoms in der hinteren Schädelgrube führt zu einer Verlegung der Liquorräume mit konsekutiver Liquorabflussbehinderung (Grill und Dufour 2013). Die Abflussbehinderung im Bereich der Foramina Monroi (zwischen Seiten- und drittem Ventrikel), des dritten Ventrikels, des Aquäduktes (Verbindung dritter und vierter Ventrikel), des vierten Ventrikels oder der vom vierten Ventrikel abführenden Kanäle in den Subarachnoidalraum (Foramina Luschkae, Foramen Magendie) führt zur konsekutiven

Erweiterung des Ventrikelsystems (Adesina und Hunter 2010). Der okklusive Hydrozephalus (Verschlusshydrozephalus) stellt sich in der MRT (Magnetresonanztomographie) des Schädels durch eine Ventrikelweite über der Altersnorm dar. Dies kann längerfristig mit einer Zunahme des Kopfumfanges einhergehen. Säuglinge können durch eine gespannte Fontanelle oder ein Sonnenuntergangsphänomen auffallen (Frühwald und Rutkowski 2011). Ältere Kinder berichten von Kopfschmerzen und schwallartigem Erbrechen, zum Teil ohne begleitende Übelkeit (Taylor 2006). Wesensveränderungen sowie Störungen der Vigilanz gehören ebenso zu den klinischen Zeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung. Die primäre Lokalisation der Medulloblastome im Kleinhirn führt zu Störungen der Bewegungskoordination. Dies kann sich in Form einer Rumpf-, Stand- oder Gangataxie äußern. Zudem werden Gleichgewichtsstörungen und Gangunsicherheiten beobachtet, die sich zum Beispiel durch ein breitbasiges Gangbild manifestieren. Als Ausdruck der Kleinhirnbeteiligung können zudem eine skandierende Sprache, ein Nystagmus oder ein Intentionstremor auftreten. Bei Beteiligung des Hirnstammes können Hirnnervenausfällen durch Schädigung der Hirnnervenkerne die Folge sein (Adesina und Hunter 2010). So führt beispielsweise eine Schädigung des Nervus abducens zu einer fehlenden Innervation der Augenmuskeln und so zu okulomotorischen Störungen, die sich durch Doppelbilder äußern können. Säuglinge und Kleinkinder können durch ein neu aufgetretenes Schielen oder eine Schiefhaltung des Kopfes zur Kompensierung der Augenmuskellähmungen symptomatisch werden. Im Rahmen spinaler Metastasen kann es je nach Lokalisation zu unterschiedlichen Symptomen wie Rückenschmerzen, Lähmungen oder Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion kommen (Frühwald und Rutkowski 2011). Retrospektiv betrachtet lässt sich gerade bei sehr jungen Kindern eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung eruieren. Bei älteren Kindern zeigen sich rückblickend Störungen der Konzentration oder des Schlafes mit Leistungsknick (Brasme et al. 2012a). In bis zu einem Drittel der Fälle werden die vorhandenen Symptome zunächst einer Erkrankung vermeintlich gastrointestinaler oder psychosomatischer Genese zugeschrieben (Grill und Dufour 2013).

1.4 Bildgebende und klinische Diagnostik

Das klinische Management der Patienten sieht gemäß Hirntumor (HIT)-Therapieprotokoll (Abschnitt 1.5) präoperativ neben der allgemeinen Primärdiagnostik (Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchung) eine neurologische Untersuchung einschließlich des Augenhintergrundes sowie eine kraniale und spinale MRT vor. In der ophthalmologischen Untersuchung des Augenhintergrundes können Stauungspapillen als Hinweis für eine intrakranielle Drucksteigerung nachweisbar sein. Die MRT liefert Informationen zur Lokalisation sowie Größe des Tumors und dient zur Einschätzung vorhandener Infiltrationen in das Hirngewebe oder zum Nachweis einer begleitenden Liquorzirkulationsstörung. Mittels intravenöser Kontrastmitteldarstellung ist auch eine bestehende Metastasierung in den intrakraniellen Subarachnoidalraum oder den Spinalkanal erkennbar. Die spinale MRT sollte bereits präoperativ durchgeführt werden, da eine ausgeprägte intraspinale Metastasierung die Radikalität der chirurgischen Resektion beeinflussen kann (Packer et al. 2003). Ist dies bei Dringlichkeit der Operation bei schlechtem Zustand des Patienten nicht möglich, sollte die Untersuchung postoperativ spätestens bis zur Stratifizierung in die Therapiegruppe erfolgt sein. Postoperativ gehören neben einer neurologischen Untersuchung bildgebende Verfahren und die Liquordiagnostik zum standardisierten Procedere. Die kraniale MRT sollte früh-postoperativ nach 24 bis 48, spätestens nach 72 Stunden postoperativ, erfolgen. Ergänzend erfolgt postoperativ zur Abklärung einer liquorigenen Dissemination Diagnostik mittels lumbal gewonnenen Liquors (Grill und Dufour 2013). Ein Befall des Liquors gilt gemäß HIT-Protokoll als signifikant, wenn 14 Tage nach der Erstoperation Tumorzellen im Liquor nachgewiesen werden können. Für MRT und Lumbalpunktion ist häufig eine Sedierung des Patienten notwendig. Die Beurteilung von Bildgebung und Liquor erfolgt sowohl durch die eigene Institution als auch durch ein Referenzzentrum. Zur endgültigen Diagnose sind die Gewebegewinnung und anschließende histologische und immunhistochemische Untersuchung obligat. Zur Einstufung in das molekularbiologische Modell eignet sich der Einsatz von Antikörpern gegen die entsprechenden Proteinmarker, die für die jeweilige Subgruppe spezifisch sind (Northcott et al. 2011). Zur Vervollständigung der Diagnostik sind neurophysiologische (Elektroenzephalogramm, evozierte Potentiale, Hör- und Sehtestung), neuropsychologische sowie endokrinologische Untersuchungen indiziert, um bereits bestehende Defizite zu dokumentieren bzw. später auftretende Defizite als therapiebedingt erkennen zu können. Die Untersuchungszeitpunkte der Verlaufsdagnostik (MRT, Lumbalpunktion) während der Therapie sind dem Therapieprotokoll zu entnehmen und variieren mit jeweiliger Therapiegruppe und mit klinischem Zustand des Patienten.

1.5 Therapie und Stratifizierung des Medulloblastoms

Die interdisziplinäre Therapie sollte in einem dafür spezialisierten Behandlungszentrum stattfinden. Zu den großen Säulen der Therapie in allen Altersklassen gehören die operationsmikroskopische Tumoresektion und die Chemotherapie. Eine Bestrahlung wird laut dem zuletzt 2008 aktualisierten Hirntumorprotokoll HIT 2000 frühestens im Alter von 18 Monaten angewandt (von Bueren et al. 2011). Das therapeutische Vorgehen basiert auf der Stratifizierung der Patienten in Risikogruppen anhand klinischer und histopathologischer Parameter und ist abhängig vom Alter zu Beginn der Therapie. Die Patienten werden der Standardrisiko- oder Hochrisikogruppe zugeordnet (Northcott et al. 2011). Zur Standardrisikogruppe zählen Patienten über 3 Jahre, Patienten ohne Resttumor oder mit einem Resttumor $< 1,5 \text{ cm}^2$ sowie Patienten ohne makroskopische Metastasen und ohne Tumorzellen im Liquor. Zur Hochrisikogruppe gehören Patienten unter 3 Jahren, Patienten mit postoperativem Resttumor $> 1,5 \text{ cm}^2$ oder nachgewiesenen Metastasen nach Chang Stadium M1 bis M4 (Gajjar und Robinson 2014; von Bueren und Rutkowski 2012) sowie Patienten mit anaplastischen/großzelligen Medulloblastomen. Zunehmend erfolgt die Zuordnung auch anhand molekulargenetischer Marker (Ellison et al. 2011). So werden beispielsweise Patienten der WNT-Subgruppe der Standardrisikogruppe zugeordnet, Patienten mit Nachweis von *MYC*-Gen-Amplifikationen der Hochrisikogruppe (Ramaswamy et al. 2016). Hingewiesen sei auf den Stellenwert des HIT-Netzwerkes, welches seit Mitte der 80er Jahre besteht. Dabei handelt es sich um ein neuroonkologisches Netzwerk aus verschiedenen Referenzzentren, welches maßgebend zur Entwicklung standardisierter Therapieprotokolle von Hirntumoren beigetragen hat. Obwohl Hirntumoren die führenden soliden Tumoren bei Kindern sind, gehören sie in der Gesamtheit dennoch zu den seltenen Erkrankungen. Durch Sammlung von Daten (z. B. Ergebnisse der bisherigen Therapien) über Jahrzehnte, deren wissenschaftliche Auswertung sowie weitere Erforschung der Tumorbiologie, konnten dank der HIT-Referenzzentren Behandlungsvorgaben erstellt werden, die deutschlandweit Anerkennung und Anwendung finden. Das Referenzzentrum für Medulloblastome und Ependymome, genannt HIT-MED, hat seinen Sitz in Hamburg (Thomale 2018).

1.5.1 Operative Therapie

Erstlinientherapie ist die neurochirurgische Resektion mit dem Ziel der maximalen, sicheren Tumorresektion (DeSouza et al. 2014). Nach Aufklärung über Indikation und Risiken der Operation erfolgt die Tumorresektion, je nach Dringlichkeit – notfallmäßig, zeitnah oder elektiv – in sitzender Position. In der Regel erfolgt der operative Zugang zur hinteren Schädelgrube über eine suboccipitale Kraniotomie. Die Kraniotomie beschreibt die Eröffnung des knöchernen Schädels über eine unterschiedliche Anzahl von Bohrloch-trepanationen, welche dann mit dem Kraniotom verbunden werden, um dann das entsprechende Knochenfragment zu entnehmen und es nach erfolgter Tumorresektion wieder einzusetzen (osteoplastische Kraniotomie). Die Präparation und Resektion des Tumorgewebes erfolgt bei medial in der hinteren Schädelgrube lokalisierten Tumoren meist über einen telovelaren Zugangsweg über die Präparation der Fissura cerebellomedullaris in mikrochirurgischer Technik. Früher erfolgte der operative Zugang zum vierten Ventrikel mitunter durch Teilresektion des Cerebellums. Der telovelare Zugang zum vierten Ventrikel stellt hierzu eine gewebeschonendere Alternative dar. Die Präparation der Fissura cerebellomedullaris erfolgt durch Inzision der Tela choroidea (Bindegewebsschicht, die den Plexus choroideus bildet) und des unteren Marksegels des Kleinhirns (Velum medullare inferius), welches mit dem oberen Marksegel (Velum medullare superius) das Dach des vierten Ventrikels bildet. Einen alternativen Zugangsweg zu medial lokalisierten Medulloblastomen stellt der transversale Zugangsweg (Spaltung des unteren Anteils des Vermis cerebelli) dar (Thomale 2018). Aufgrund der topographischen Nähe zu wichtigen Hirnstrukturen muss in manchen Fällen ein Tumorest belassen werden. Gegebenenfalls muss dann nach Chemo- und Radiotherapie über eine Second-Look-Operation nachgedacht werden (AWMF 1997). Potentielle Risiken und Komplikationen bei der mikrochirurgischen Resektion von Medulloblastomen können cerebelläre Kontusionen, Verletzung von Hirnnerven, Hirnstamm, arteriellen und venösen Gefäßen mit Blutung, Liquorfisteln, Wundheilungsstörungen, Infektionen oder ein postoperativer cerebellärer Mutismus sein. Bei symptomatischem Hydrozephalus ist in einigen Fällen bereits präoperativ oder in gleicher Sitzung ein operativer Eingriff indiziert (Frühwald und Rutkowski 2011). Es besteht die Möglichkeit zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) oder alternativ zur endoskopischen Ventrikulozisternostomie (ETV). Die externe Ventrikeldrainage (EVD) wird in der Regel über ein rechts frontal präkoronares Bohrloch mit untertunnelter Ausleitung angelegt. Hierbei wird ein Katheter in das Vorderhorn des Seitenventrikels vorgeschoben und an ein geschlossenes externes Drainagesystem angeschlossen, welches zusätzlich eine kontinuierliche Messung des intrakraniellen Druckes ermöglicht. Erfolgt die

Anlage intraoperativ werden die Patienten hierfür zunächst flach auf den Rücken gelagert und anschließend für die Tumoroperation in eine sitzende Position gebracht. Indikation der ETV ist ein gestörter Abfluss von inneren zu äußeren Liquorräumen wie zum Beispiel bei einer Aquäduktstenose. Durch dieses Operationsverfahren wird der Liquor nicht nach außen, sondern innerhalb der Liquorräume umgeleitet. Endoskopisch wird über einen frontalen Zugang mittels Perforation des Bodens des dritten Ventrikels ein Umgehungskreislauf geschaffen. Unter Umgehung des Aquädukts und des vierten Ventrikels ist nun das direkte Abfließen des Liquors vom Seitenventrikel über den dritten Ventrikel in den Subarachnoidalraum möglich (Thomale 2018). Zur Verabreichung einer intraventrikulären Chemotherapie erfolgt in einigen Fällen die Implantation eines passageren intraventrikulären Zugangsweges (Ommaya- oder Rickham-Reservoir). Das Kathetersystem liegt unter der Galea und hat Anschluss an das Ventrikelsystem (Wagner 2018). Nach neurochirurgischer Intervention erfolgt für mindestens eine Nacht die Überwachung auf der Intensivstation. So können etwaige operationsbedingte Komplikationen sofort erkannt und therapiert werden.

1.5.2 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie richtet sich in Deutschland nach standardisierten Protokollen gemäß der Behandlungsempfehlung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und erfolgt im Rahmen von multizentrischen Therapieoptimierungsstudien. Die Therapieprotokolle stratifizieren die Patienten je nach Alter, Metastasierungsstadium und Histologie in verschiedene Therapiegruppen. Diese Einteilung ist therapieentscheidend, da Zusammensetzung und Intensität der adjuvanten Therapie je nach Therapiegruppe variieren. In Deutschland erfolgt die adjuvante Behandlung derzeit gemäß der Empfehlungen der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000. Diese Empfehlungen wiederum basieren auf Erfahrungen und Ergebnissen der Vorläuferstudien HIT-SKK'92 für Patienten unter 3 Jahren und HIT'91 für Patienten ab 3 Jahren. Seit Beendigung der Rekrutierung (Anfang 2012) wird die Studie HIT 2000 als Register weitergeführt. In einer seit 2013 laufenden Phase II-Studie des St. Jude Children's Research Hospitals werden bei neudiagnostizierten Medulloblastompatienten erstmalig molekulargenetische Parameter bei der Stratifizierung berücksichtigt, ebenso in Deutschland bei der SIOP PNET5 MB-Studie, die sich seit 2014 in der Rekrutierung befindet (Gottardo et al. 2014).

1.5.2.1 Radiotherapie

Art der Strahlentherapie und die exakten Bestrahlungsdosen variieren mit Stratifizierung in die entsprechenden Therapiegruppen und richten sich nach den jeweiligen Therapieprotokollen. Bei Kindern über 4 Jahre ist in der Regel postoperativ eine Bestrahlung der gesamten kraniospinalen Achse mit lokalem Tumorboost indiziert, da bei jedem Patienten zumindest eine okkulte Metastasierung über die Liquorwege angenommen werden muss (Kühl 1998). Bei Kindern unter 3 Jahren wird aufgrund der Strahlenempfindlichkeit des noch unreifen Gehirns in der Regel versucht mittels postoperativer Chemotherapie eine Bestrahlung so weit wie möglich hinauszuschieben bzw. gänzlich darauf zu verzichten. Wenn dennoch eine Radiotherapie notwendig ist, wird diese frühestens im Alter von 18 Monaten verabreicht (von Bueren et al. 2011).

1.5.2.2 Chemotherapie

Bei der Chemotherapie werden verschiedene Substanzen miteinander kombiniert und in mehreren Zyklen verabreicht. Zeitpunkt, Applikationsform (systemisch und/oder intraventrikulär) sowie die genaue Zusammensetzung der verschiedenen Chemotherapeutika richten sich entsprechend der jeweiligen Stratifizierung in Therapiegruppen. Bei sehr jungen Kindern ist dank alleiniger systemischer und intraventrikulärer Chemotherapie sogar ein vollkommener Verzicht auf die Radiotherapie möglich (Rutkowski et al. 2005).

1.6 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit stellt eine monozentrische, retrospektive Untersuchung klinischer Verläufe aller pädiatrischen Patienten dar, bei denen zwischen 1989 und 2015 an der Universitätsmedizin Göttingen ein Medulloblastom durch eine neurochirurgische Operation mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung erstdiagnostiziert wurde. Für dieses rein institutionelle Patientenkollektiv soll die prognostische Bedeutung unterschiedlicher Einflussgrößen, wie Alter, Tumorausdehnung, operatives Management, Tumorsektionsausmaß und die histopathologische Subklassifizierung auf das langfristige Therapieergebnis hinsichtlich der Endpunkte progressionsfreies und Gesamtüberleben untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Über den Untersuchungszeitraum zwischen 1989 bis 2015 konnten anhand von Patientenakten retrospektiv insgesamt 50 Patienten selektioniert werden, bei denen durch eine vorangegangene neurochirurgische Intervention im Alter von 0 bis 17 Jahre an der Universitätsmedizin Göttingen ein Medulloblastom neu diagnostiziert wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nach dem 18. Lebensjahr an einem Medulloblastom erkrankt sind, sowie Patienten mit anderen embryonalen Tumoren (z. B. ATRT) oder supratentoriellen PNETs.

2.2 Datenerhebung/Nachuntersuchung

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv erhoben. Die Datenerhebung erfolgte durch Auswertung verschiedener Dokumente (Anamnesebögen, Operationsberichte, radiologische Befunde der präoperativen, postoperativen und im Rahmen der Verlaufskontrollen erfolgten Bildgebungen, Ergebnisse der Liquordiagnostik, Protokolle der strahlentherapeutischen/chemotherapeutischen Behandlungen, Befundberichte des ortsständigen Pathologen und gegebenenfalls Berichte der referenzpathologischen Untersuchung, Arztbriefe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie der Nachsorgeuntersuchungen, Therapieprotokolle der HIT-Therapieoptimierungsstudien, Totenscheine). Diese Dokumente fanden sich sowohl in den Krankenakten der neurochirurgischen Abteilung als auch in den stationären und ambulanten Krankenakten der Klinik der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. Erweitert wurde die Datenerhebung durch Informationen aus dem klinischen Patienteninformationssystem (ixserv) und der Operationsdatenbank der Universitätsmedizin Göttingen. Eine Datenbank, welche Hirntumorpatienten erfasst, die an der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden oder werden, wurde durch die Promovendin gesichtet und ergänzt. Alle Daten wurden tabellarisch erfasst. Zur sicheren Bestimmung der histologischen Subtypen erfolgte durch freundliche Unterstützung der Pathologie der Universitätsmedizin Göttingen eine Nachuntersuchung und Reevaluation aller verfügbaren histologischen Schnitte mit gegebenenfalls ergänzender histopathologischer Subklassifizierung. Vor dem Hintergrund des geografisch weitläufigen Patienten-Zuweiserkreises und der damit verbundenen häufig externen adjuvanten Weiterbehandlung und Nachsorge außerhalb der Universitätsmedizin

Göttingen war die zur Verfügung stehende Datenbasis teilweise lückenhaft und damit auch der klinische Verlauf postoperativ nicht für alle Patienten vollständig zu rekonstruieren.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen folgende therapieunabhängige und therapieabhängige Einflussfaktoren näher betrachtet werden:

Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Dauer und Ausprägung der Erstsymptomatik, präoperative neurologische Defizite, begleitender Hydrozephalus, chirurgisches Management (Indikation, Resektionsausmaß), externe Ventrikeldrainage intraoperativ/postoperativ, ventrikuloperitonealer Shunt, Histopathologie, Liquordiagnostik, spinale Metastasen, adjuvante Therapie, postoperatives Fossa-Posterior-Syndrom, Rezidiv (Lokalrezidiv, intracerebrale/-cerebelläre oder spinale Metastasierung), Rezidivoperation, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben.

2.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden anhand des Tabellenkalkulationssystems Microsoft Excel sowie SPSS Statistics von IBM für deskriptive Statistiken und Häufigkeitsberechnungen erfasst. Die graphischen Darstellungen wurden mit Microsoft Excel erstellt und mit Microsoft Word bearbeitet. Das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) in Monaten wird definiert als Zeitraum von der Erstoperation bis zum Tod jedweder Genese. Einflussgrößen auf die Überlebenszeitraten wie Alter, Histologie oder Resektionsausmaß wurden mittels Log-Rank-Tests im Rahmen der Überlebenszeitanalysen mit GraphPad Prism dargestellt. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurden einzelne Subgruppen hinsichtlich des Einflusses einzelner Faktoren auf die Überlebenszeit miteinander verglichen. Die Überlebenszeiten konnten dann graphisch mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt werden. Auf der x-Achse des Diagramms ist die Überlebenszeit der Patienten in Monaten vermerkt, auf der y-Achse ist die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit in Prozent zu sehen. Für alle statistischen Test wurde ein P-Wert (p) $< 0,05$ als Indikator für einen signifikanten Unterschied bezüglich der Einflussgröße angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Jährliche Inzidenz, Geschlechter- und Altersverteilung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 50 Patienten ausgewertet, bei denen in den Jahren 1989 bis 2015 ein histologisch gesichertes Medulloblastom WHO Grad IV an der Universitätsmedizin Göttingen erstdiagnostiziert wurde. Die höchste Inzidenz lag in den Jahren 1995 und 2000 vor (sechs bzw. sieben Neuerkrankte). In circa einem Viertel der untersuchten Jahre lag die jährliche Inzidenz bei drei Patienten. In neun Jahren wurden keine Neudiagnosen gestellt (Abbildung 1). Insgesamt gab es 32 (64 %) männliche und 18 (36 %) weibliche Patienten (Abbildung 2). Als Zeitpunkt der Erstdiagnose galt in dieser Arbeit das Alter zum Zeitpunkt der ersten Tumoroperation. Das mediane Alter bei Erstdiagnose des Tumors betrug in diesem Patientenkollektiv 6 Jahre. Der jüngste Patient war einen Monat alt, der älteste 17 Jahre und 7 Monate. Die Mehrheit (32 Patienten, 64 %) war in einem Alter von 3 bis zu 9 Jahren, 6 Patienten (12 %) waren zwischen 1 und 2 Jahren alt. 4 Patienten (8 %) waren unter einem Jahr alt. Weitere 4 Patienten (8 %) waren zwischen 10 und 12 Jahren. In 3 Fällen (6 %) wurde die Diagnose im Alter zwischen 13 und 15 Jahren gestellt. Lediglich ein Patient (2 %) war älter als 16 Jahre (Abbildung 3).

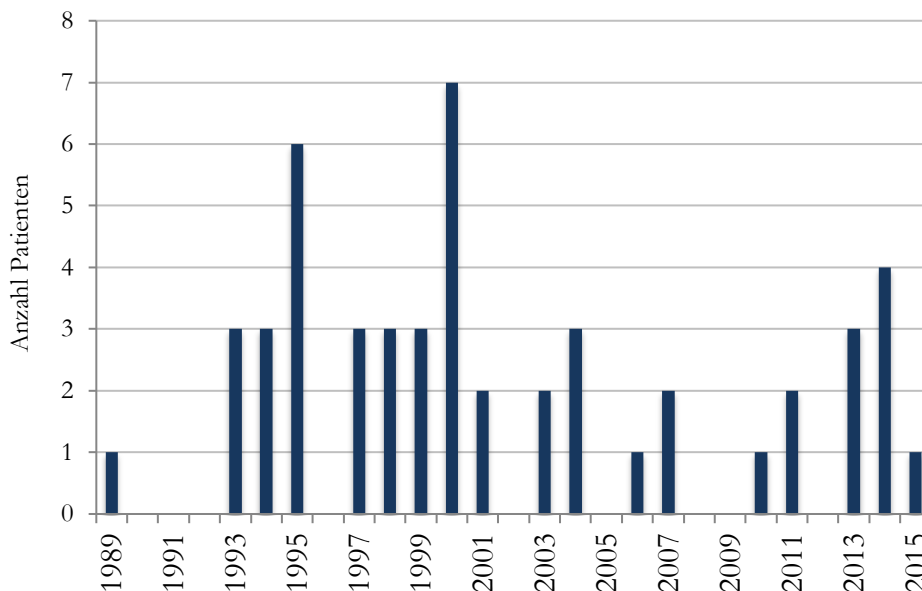


Abbildung 1: Jährliche Inzidenz

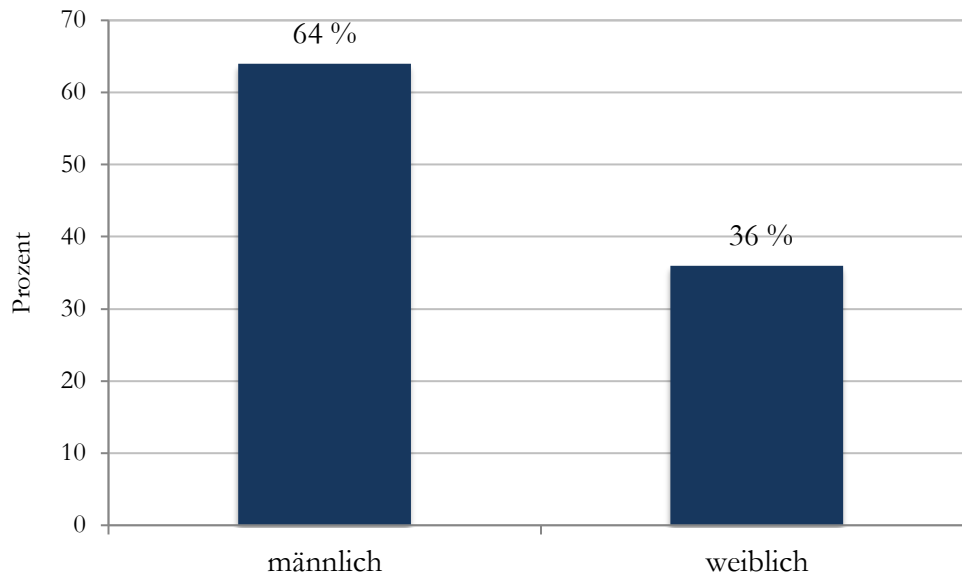


Abbildung 2: Geschlechterverteilung

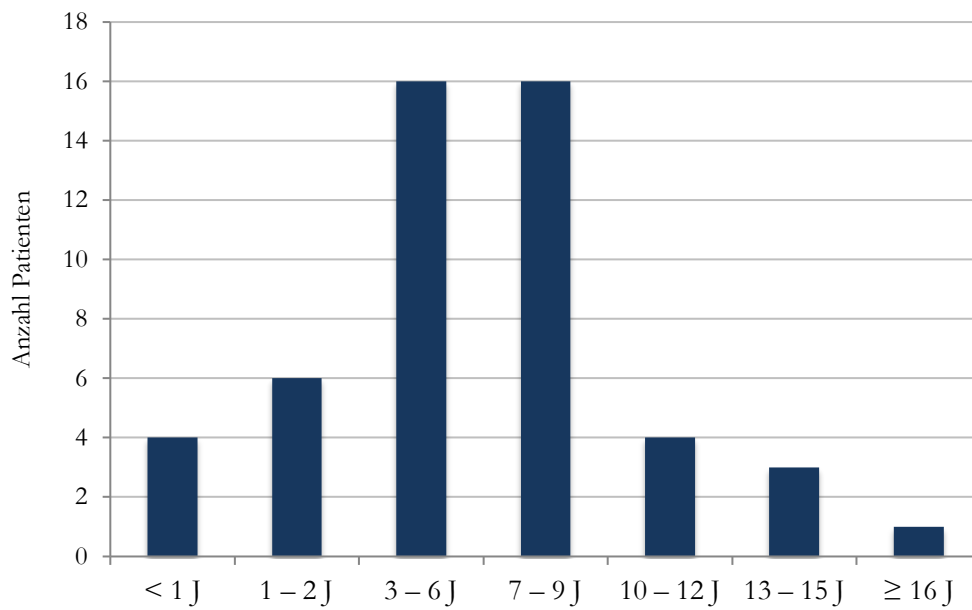


Abbildung 3: Alter bei Erstdiagnose

Darstellung des Alters in Jahren (J) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

3.2 Anamnesedauer

Bestimmt wurde die Latenz vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung entsprechend der Erstoperation. Die Symptome wurden von den Patienten selbst geschildert und/oder von ihren Eltern berichtet. Bei fünf Patienten konnte aufgrund einer unvollständigen Datenlage kein Datum der Erstsymptomatik eruiert werden, sodass im Folgenden die Daten von 45 Patienten ausgewertet wurden. Bei 35 Patienten (77,8 %) vergingen weniger als drei Monate vom Erstsymptom bis zur Erstoperation (Abbildung 4). Im Durchschnitt dauerte es ca. 52,6 Tage vom Erstsymptom bis zur chirurgischen Therapie mit Diagnosesicherung, der Median lag bei etwa 31 Tagen. Die kürzeste Zeitspanne lag bei ca. 5 Tagen, die Längste bei ca. 7,7 Monaten.

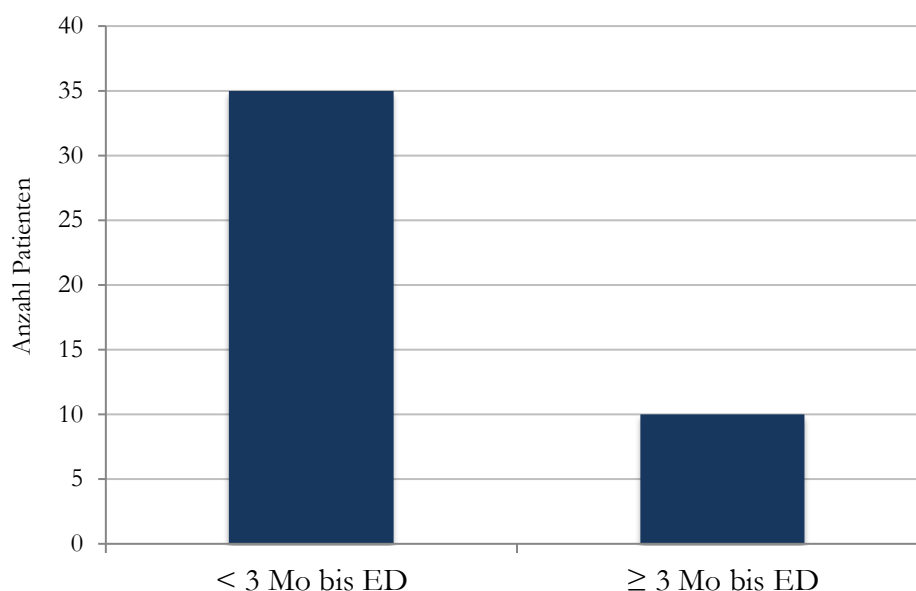


Abbildung 4: Anamnesedauer

Darstellung der Latenz in Monaten (Mo) vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Erstdiagnose (ED)

3.3 Erstersymptomatik

Bei drei Patienten waren aufgrund einer unvollständigen Datenlage keine Informationen zu erheben, ob bzw. welche Erstersymptome vorlagen, weshalb in der folgenden Auswertung auf 47 vollständige Datensätze zurückgegriffen werden konnte. Wie in Tabelle 1 zu sehen, war das häufigste Symptom dieses Patientenkollektivs das (Nüchtern-)Erbrechen, welches bei 41 Patienten (87,2 %) auftrat. Kopfschmerzen waren bei 27 Patienten (57,4 %) vorhanden. Sehstörungen im Sinne von Verschwommensehen, Visusminderung oder Doppelbildern wurden von 15 Patienten berichtet (31,9 %). Bei 11 Patienten (23,4 %) kam es zu Veränderungen der Vigilanz von Somnolenz bis hin zur Apathie. Unspezifische Symptome wie Übelkeit ohne Erbrechen (12 Patienten, 25,5 %) oder ein vermehrtes Ruhebedürfnis (9 Patienten, 19,1 %) waren ebenso vertreten.

Tabelle 1: Erstersymptome

Erstersymptom	Anzahl Patienten N = 47	Häufigkeit in %
(Nüchtern-)Erbrechen	41	87,2
Kopfschmerz	27	57,4
Sehstörung	15	31,9
Übelkeit ohne Erbrechen	12	25,5
Beeinträchtigung der Vigilanz	11	23,4
Vermehrtes Ruhebedürfnis	9	19,1

N: Anzahl der verwertbaren Datensätze, Mehrfachangaben möglich

Wir betrachteten in dieser Arbeit zudem die Häufigkeit der verschiedenen Erstsymptome in Abhängigkeit von der Altersklasse. Es erfolgte Einteilung in 4 Altersklassen (< 3 Jahre, 3 – 6 Jahre, 7 – 10 Jahre, > 10 Jahre). Das (Nüchtern-)Erbrechen war das häufigste Symptom in den Altersklassen unter 3 Jahren (10 Patienten), 3 bis 6 Jahre (16 Patienten) und 7 bis 10 Jahre (15 Patienten). Bei den Patienten ab 11 Jahren (6 Patienten) waren Kopfschmerzen das häufigste Symptom, gefolgt von (Nüchtern-)Erbrechen (Abbildung 5).

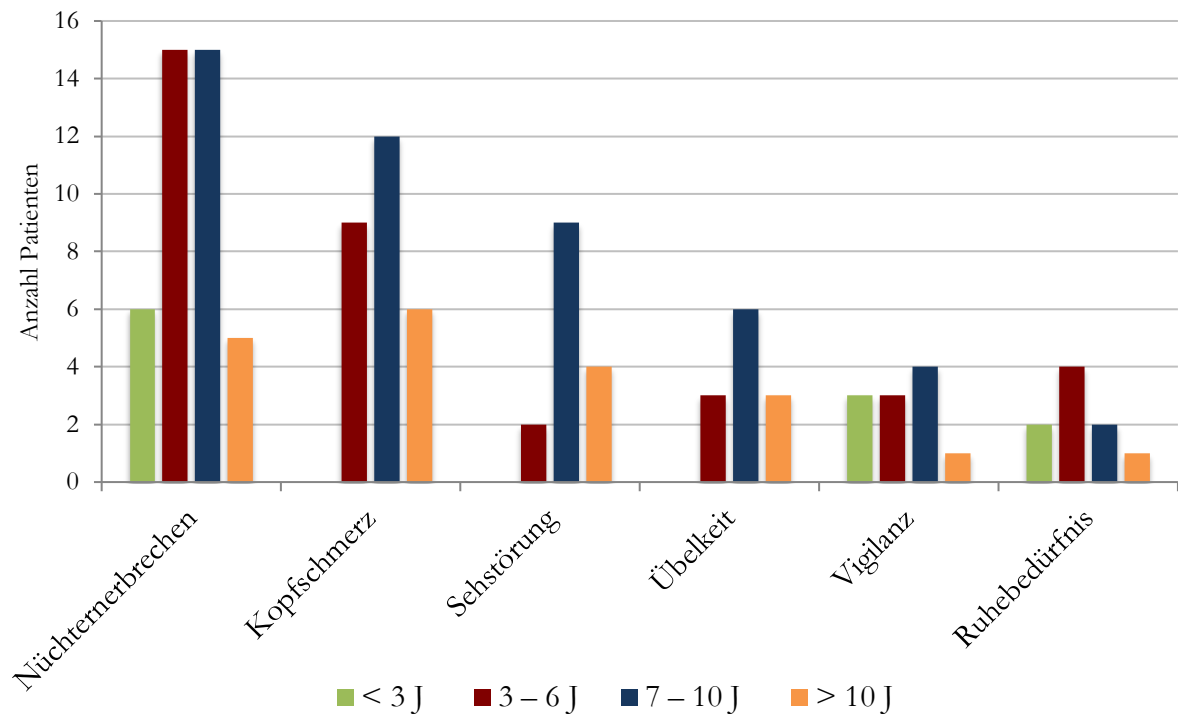


Abbildung 5: Erstsymptomatik in Abhängigkeit vom Alter

Darstellung der Symptome in Abhängigkeit von Altersklassen in Jahren (J), Mehrfachangaben möglich

3.4 Präoperative Neurodefizite

Untersucht wurden zudem präoperative Neurodefizite, die sich im Rahmen der klinischen und neurologischen Untersuchung zeigten. Es gab 47 vollständige Datensätze zur Auswertung. Am häufigsten war mit 76,6 % (36 Patienten) die Stand- und/oder Gangataxie einhergehend mit Schwindel und/oder Gleichgewichtsstörungen im Sinne eines unsicheren Einbeinstandes, Stehversuches oder einer Fallneigung. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (24 Patienten, 51,1 %) konnten bei Spiegelung des Augenhintergrundes Stauungspapillen diagnostiziert werden. Bei 16 Patienten (34 %) zeigte sich ein Nystagmus. Eine auffällige Kleinhirntestung im Sinne einer Dysdiadochokinese oder eines dysmetrischen Finger-Nase- oder Finger-Folge-Versuches gab es bei zwölf Patienten (25,5 %). In der klinischen Untersuchung zeigte sich bei acht Patienten (17 %) ein auffälliger Hirnnervenstatus, dabei handelte es sich in sieben Fällen um eine Abduzensparese, in einem Fall um eine Fazialisparese. Ein perzentilenflüchtiges Kopfwachstum mit vorgewölbter Fontanelle als Ausdruck von Hirndruck zeigte sich bei insgesamt fünf Patienten (10,6 %). Darunter waren alle Säuglinge (insgesamt vier Patienten vor dem vollendeten 1. Lebensjahr), bei denen zudem ein Sonnenuntergangsphänomen vorlag sowie ein Patient im Alter von 1 Jahr und 1 Monat ohne Sonnenuntergangsphänomen. Ein Tremor war bei drei Patienten (6,4 %) nachweisbar. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestanden bei keinem der Patienten manifeste motorische Defizite (Tabelle 2).

Tabelle 2: Präoperative Neurodefizite

Präoperatives Neurodefizit	Anzahl Patienten N = 47	Häufigkeit in %
Ataxie/Schwindel/Gleichgewicht	36	76,6
Stauungspapille	24	51,1
Nystagmus	16	34,0
Kleinhirntestung	12	25,5
Hirnnervenausfall	8	17,0
Perzentilenflüchtiges Kopfwachstum	5	10,6
Tremor	3	6,4
Motorisches Defizit	0	0

N: Anzahl der verwertbaren Datensätze, Mehrfachangaben möglich

Wir stellten zudem die Häufigkeit der verschiedenen präoperativen Neurodefizite in Abhängigkeit von der Altersklasse dar. Es erfolgte Einteilung in vier Altersklassen (< 3 Jahre, 3 – 6 Jahre, 7 – 10 Jahre, > 10 Jahre). Das häufigste präoperative Neurodefizit in allen Altersklassen war die Ataxie, die sich beispielsweise durch die Unfähigkeit zu Stehen oder einen breitbasigen, unsicheren Gang zeigte. In der Altersklasse der unter 3-Jährigen (10 Patienten) gehörte im Weiteren die perzentilenflüchtige Kopfumfangsvermehrung im Sinne von Hirndruck zu den häufigsten Symptomen. Bei Kindern ab 3 Jahren waren Stauungspapillen der zweithäufigste pathologische Untersuchungsbefund. Bei den 7- bis 10-Jährigen (15 Patienten) war der Nachweis eines Nystagmus gleichauf mit Hirnnervenausfällen oder einer auffälligen Kleinhirntestung. Bei den Patienten über 10 Jahre (6 Patienten) waren cerebelläre Symptome auf Platz 3 vertreten. Bei den Patienten von 3 bis 6 Jahren (16 Patienten) war der Nystagmus das dritthäufigste Symptom (Abbildung 6).

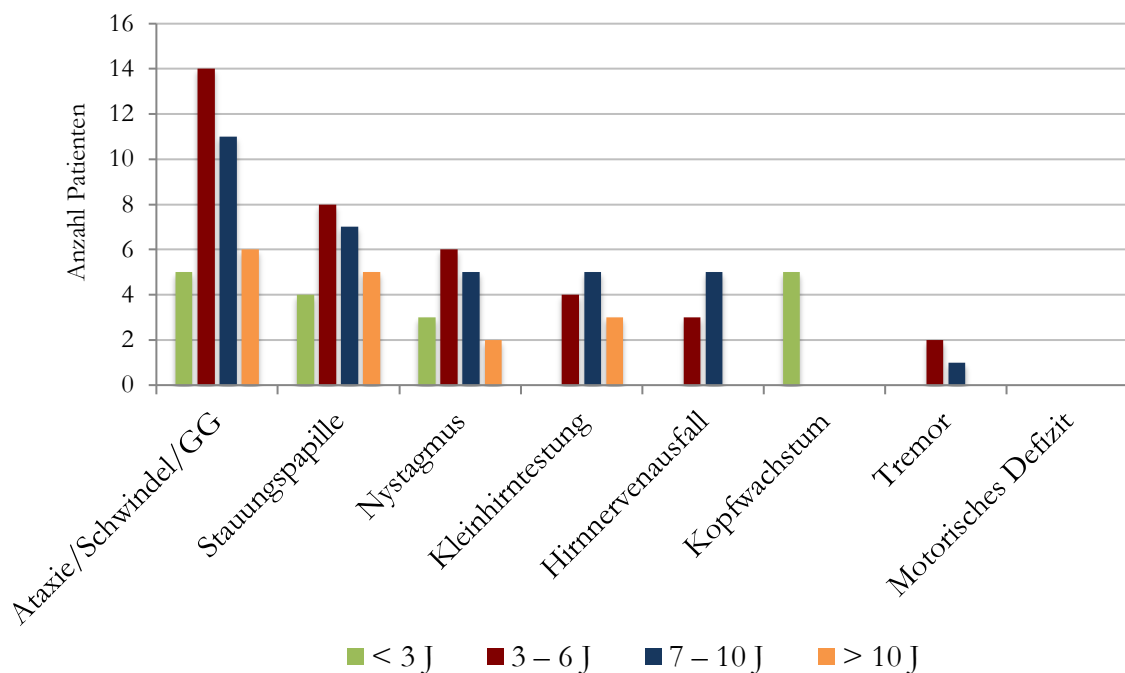


Abbildung 6: Präoperative Neurodefizite in Abhängigkeit vom Alter

Darstellung der präoperativen Neurodefizite in Abhängigkeit der unterschiedlichen Altersklassen in Jahren (J), GG: Gleichgewicht, Mehrfachangaben möglich

3.5 Hydrozephalus

Bei 41 von 50 Patienten (82 %) bestand bereits präoperativ bei Erstdiagnose ein Hydrozephalus (Abbildung 7). In dieser Arbeit korrelierte die Bildgebung (Ventrikelweite über der Altersnorm) meist mit klinischen Symptomen eines erhöhten intrakraniellen Druckes (Erbrechen, Kopfschmerzen, perzentilenflüchtiges Kopfwachstum). 40 Patienten (97,6 %) fielen durch ein Symptom erhöhten intrakraniellen Druckes auf (siehe auch Abschnitt 3.3).

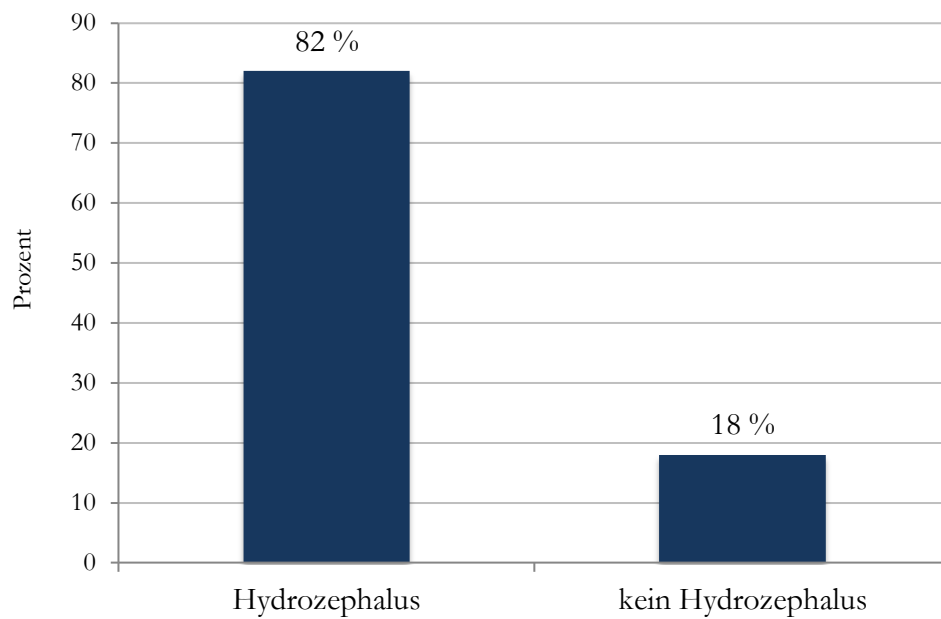


Abbildung 7: Hydrozephale Ventrikelkonfiguration bei Erstdiagnose

3.6 Chirurgisches Management

3.6.1 Operationsindikation

Das Patientenkollektiv wurde in den Jahren 1989 bis 2015 an der Universitätsmedizin Göttingen aufgrund eines Medulloblastoms erstoperiert. Bei 20 Patienten (40 %) konnte ohne erhöhte Dringlichkeit eine geplante Operation erfolgen. Bei 16 Patienten (32 %) wurde die Indikation zur zeitnahen Tumoroperation innerhalb der nächsten 12 bis 24 Stunden gestellt. Bei 14 Patienten (28 %) war ein notfallmäßiger Eingriff indiziert, sobald der nächste freie Operationssaal zur Verfügung stand (Abbildung 8). Unmittelbar postoperativ wurden alle Patienten zunächst auf der Intensivstation überwacht.

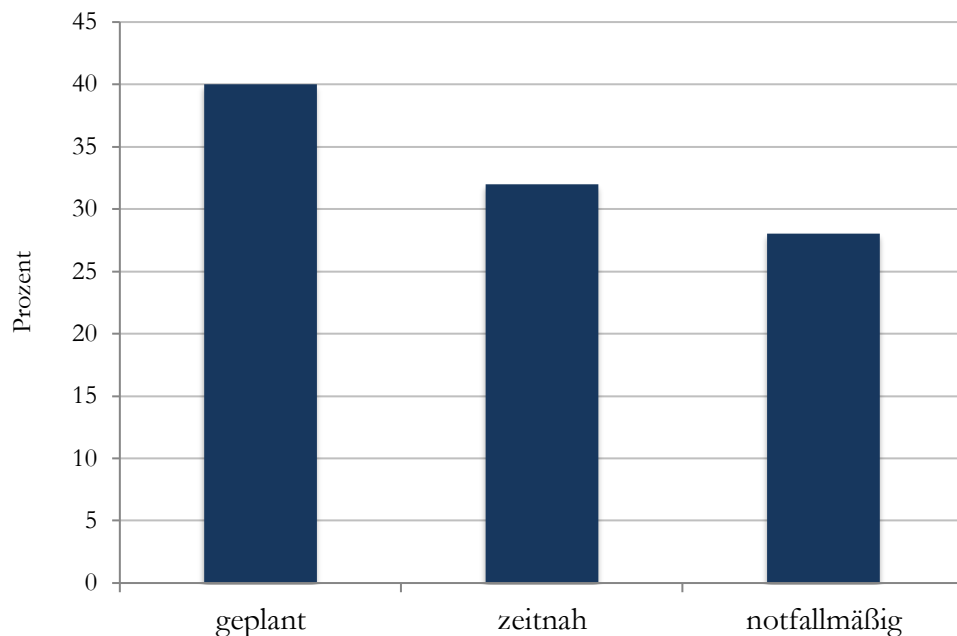


Abbildung 8: Operationsindikation bei Erstdiagnose

3.6.2 Resektionsausmaß

In dieser Arbeit lag in 34 Fällen (68 %) eine komplette Tumorsektion (GTR, Gross Total Resection) vor. Bei 15 Patienten (30 %) gelang eine Teilresektion, entsprechend einer Entfernung des Tumorgewebes von über 90 % (STR, Subtotal Resection). Bei einem Patienten (2 %) wurde lediglich eine Tumorbiopsie durchgeführt. Somit lag bei 16 Patienten (32 %) postoperativ ein Resttumor vor (Abbildung 9). Die Biopsie des einen Patienten (2 %) wurde über einen frontalen Zugangsweg über den Seitenventrikel entnommen und erfolgte endoskopisch laserassistent. Bei den anderen 49 Patienten (98 %) erfolgte die neurochirurgische Resektion via suboccipitaler Kraniotomie über einen telovelaren Zugangsweg.

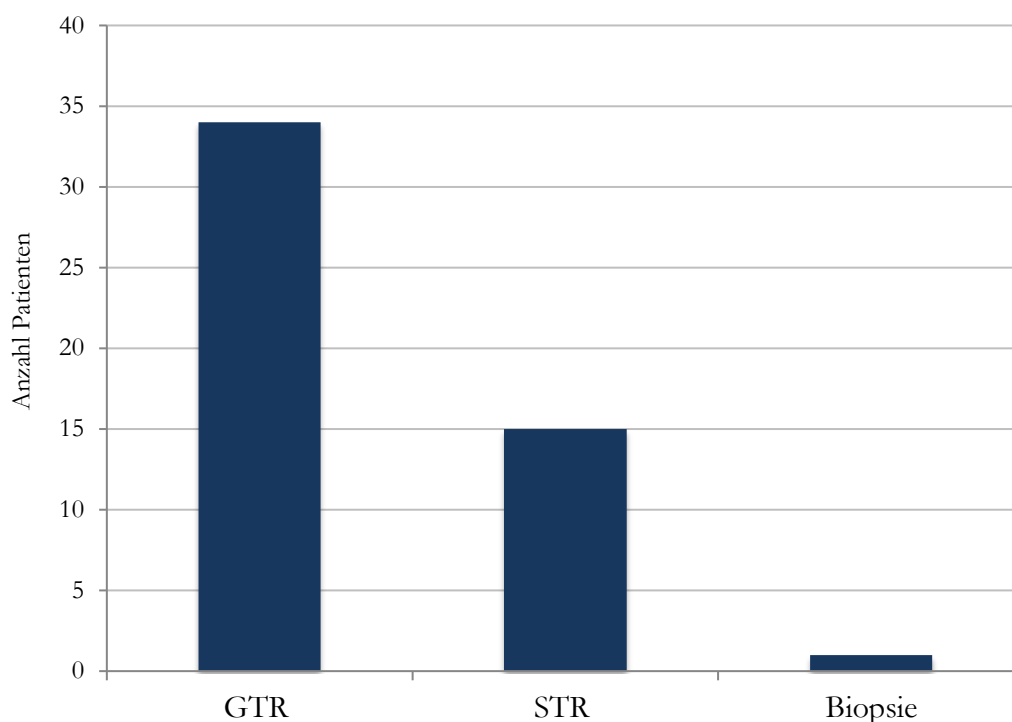


Abbildung 9: Resektionsausmaß bei Erstoperation

GTR: Gross Total Resection, STR: Subtotal Resection

3.6.3 Externe Ventrikeldrainage

Es erfolgte die Anlage von 43 externen Ventrikeldrainagen. Wie in Abbildung 10 dargestellt, wurden 36 Ventrikeldrainagen (72 %) bereits intraoperativ, 7 Ventrikeldrainagen (14 %) wurden postoperativ angelegt. Bei drei Personen war sowohl intra- als auch postoperativ eine EVD indiziert. Lediglich neun Patienten (18 %) hatten präoperativ keinen Hydrozephalus. Von den neun Patienten ohne präoperativen Hydrozephalus erhielten dennoch sechs eine prophylaktisch angelegte EVD. Es gab zehn Patienten (20 %), bei denen während des gesamten Verlaufes auf eine EVD verzichtet wurde (drei Patienten mit präoperativem Hydrozephalus, sieben Patienten ohne Hydrozephalus).

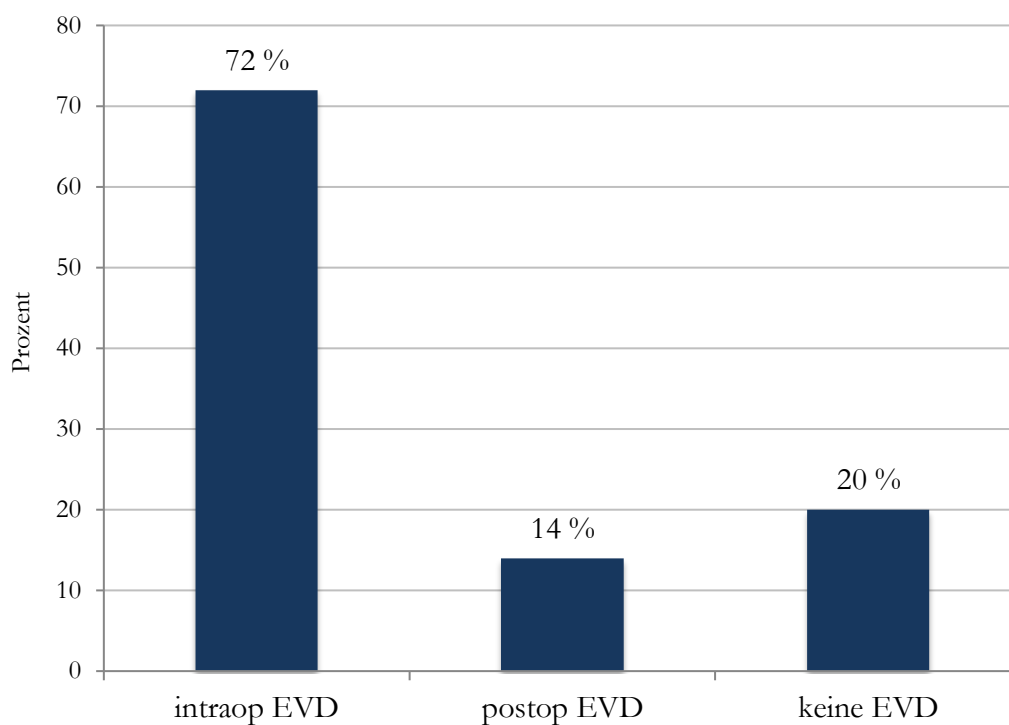


Abbildung 10: Anlage einer EVD

EVD: externe Ventrikeldrainage

3.6.4 Operative Komplikationen

In diesem Patientenkollektiv gab es keine intraoperativen Todesfälle. Die Mortalität bei Tumorexstirpation bzw. Anlage alternativer Liquorableitungen (z. B. EVD, Shunt) lag dementsprechend bei 0 %. Es traten keine relevanten intraoperativen intracerebralen Blutungsereignisse bzw. postoperative revisionsbedürftige Nachblutungen oder Einblutungen ins ehemalige Operationsgebiet auf. Ein Patient (2 %) entwickelte ein subdurales Hygrom, welches im Verlauf durch einen Subdural-Shunt drainiert wurde. Eine Liquorfistel bzw. -leakage, welche sich durch eine Oto- und/oder Rhinoliquorrhoe äußern kann, lag bei keinem der Patienten vor. Bei zwei Patienten (4 %) wurde postoperativ ein Pneumocephalus beschrieben; beide Patienten erhielten eine EVD zur Entlastung. Bei einem Patienten (2 %) kam es an Tag 18 nach Operation unter bereits begonnener Chemotherapie zu einer Wundheilungsstörung mit Notwendigkeit der operativen lokalen Wundrevision (Tabelle 3).

Tabelle 3: Operative Komplikationen

Komplikation	Anzahl Patient N = 50	Häufigkeit in %
Pneumocephalus	2	4
Subdurales Hygrom	1	2
Wundheilungsstörung	1	2
Blutung	0	0
Liquorfistel/-leakage	0	0
Mortalität	0	0

N: Anzahl der verwertbaren Datensätze

3.6.5 Shuntpflichtigkeit

Eine postoperative, dauerhafte Shuntpflichtigkeit entwickelte sich bei zehn Patienten (20 %). Bei sieben Patienten mit präoperativem Hydrozephalus und bei drei Patienten ohne präoperativen Hydrozephalus erfolgte die Anlage eines ventrikuloperitonealen (VP-)Shunts (Abbildung 11). Das Intervall von der Erstoperation bis zur Anlage des VP-Shunts betrug durchschnittlich ca. 3,9 Monate. Das kürzeste Intervall lag bei ca. 20 Tagen, das Längste bei ca. 14 Monaten.

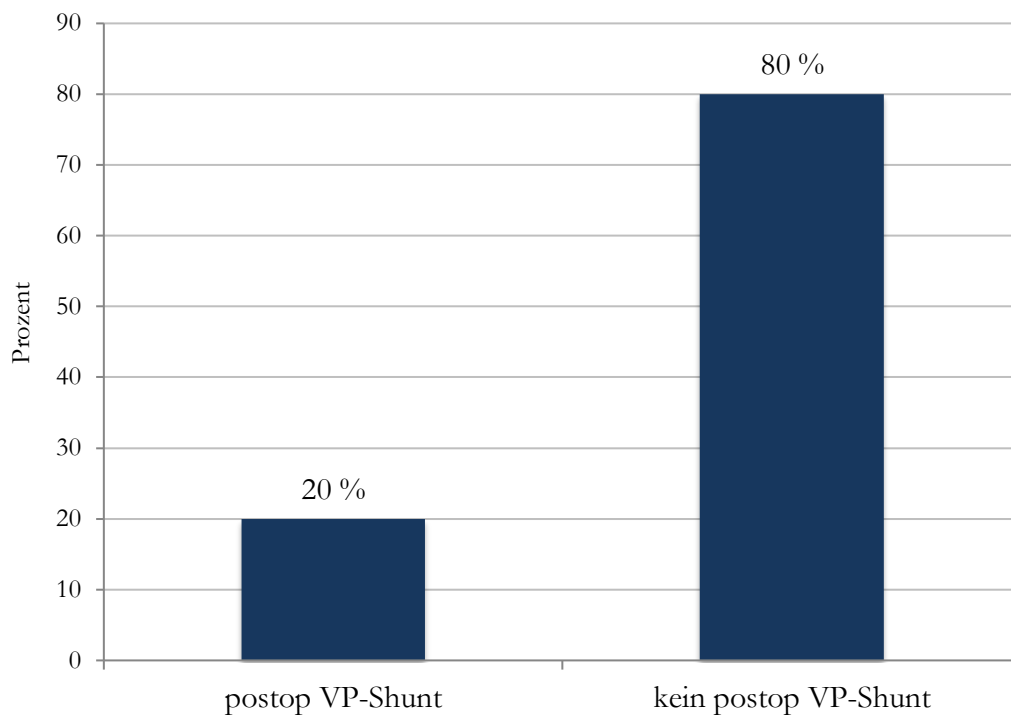


Abbildung 11: Anlage postoperativer VP-Shunt

VP-Shunt: ventrikuloperitonealer Shunt

3.7 Histopathologie

Bei allen Patienten wurde die Diagnose eines Medulloblastoms WHO Grad IV histologisch gesichert. Die Gewebeschnitte aller Patienten mit histologischen Ergebnissen konnten mit Hilfe der ergänzenden und bestätigenden Nachuntersuchungen durch die Neuropathologie der Universitätsmedizin Göttingen korrespondierend zu den klinischen Daten strukturiert erfasst werden. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (34 Patienten, 68 %), wurde ein klassisches Medulloblastom diagnostiziert. Das desmoplastische Medulloblastom wurde bei acht Patienten (16 %) nachgewiesen. Medulloblastome mit extensiver Nodularität und anaplastische Medulloblastome waren mit jeweils vier Patienten (8 %) vertreten (Abbildung 12).

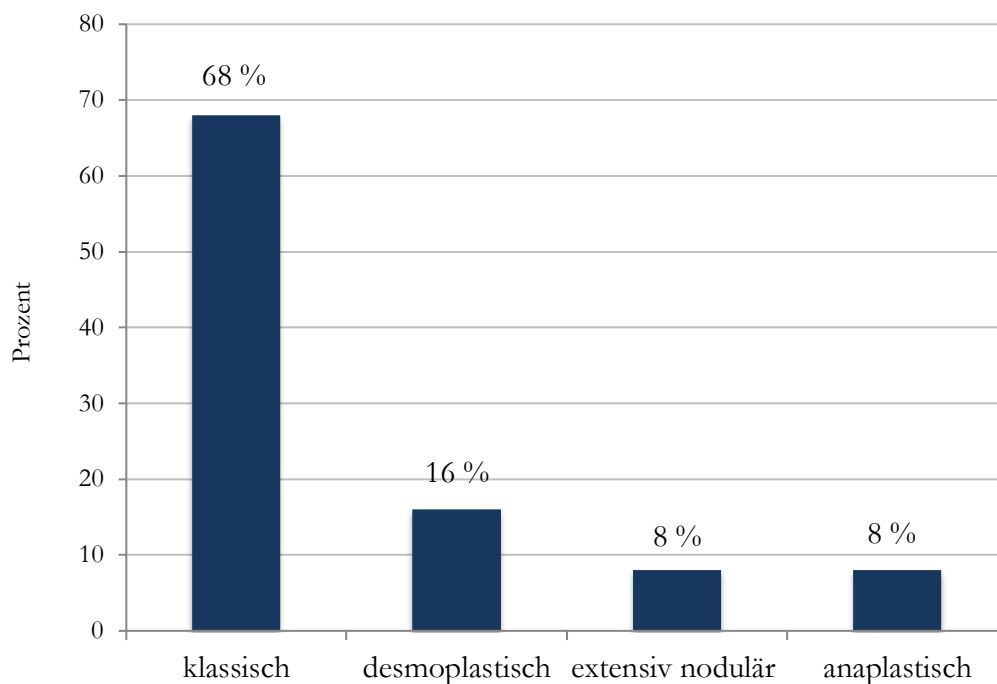


Abbildung 12: Histopathologie

Bei Betrachtung des histopathologischen Befundes anhand des Alters erfolgte eine Einteilung der Patienten in vier Altersklassen (< 3 Jahre, 3 – 6 Jahre, 7 – 10 Jahre, > 10 Jahre). Bei den Patienten unter 3 Jahren (10 Patienten) lag bei vier Patienten ein klassisches Medulloblastom vor. Extensiv-noduläre Medulloblastome fanden sich in dieser Altersklasse bei drei Patienten. Zwei Patienten hatten ein desmoplastisches und ein Patient ein anaplastisches Medulloblastom. Bei den 3- bis 6-jährigen Patienten (16 Patienten) zeigte sich bei elf Patienten ein klassisches Medulloblastom. Desmoplastische Medulloblastome waren mit drei Patienten vertreten. Zwei Patienten hatten anaplastische Medulloblastome. In dieser Altersklasse gab es keine extensiv-nodulären Medulloblastome. In der Altersklasse der 7- bis 10-jährigen (17 Patienten) hatten 14 Patienten ein klassisches Medulloblastom. Desmoplastische Medulloblastome waren mit zwei Patienten, extensiv-noduläre Medulloblastome mit einem Patienten vertreten. Es gab keine anaplastischen Medulloblastome. Bei den Patienten ab 11 Jahren (7 Patienten) lagen fünf klassische Medulloblastome vor. Desmoplastische und anaplastische Medulloblastome waren mit je einem Patienten vertreten. In dieser Altersklasse gab es keine extensiv-nodulären Medulloblastome (Abbildung 13).

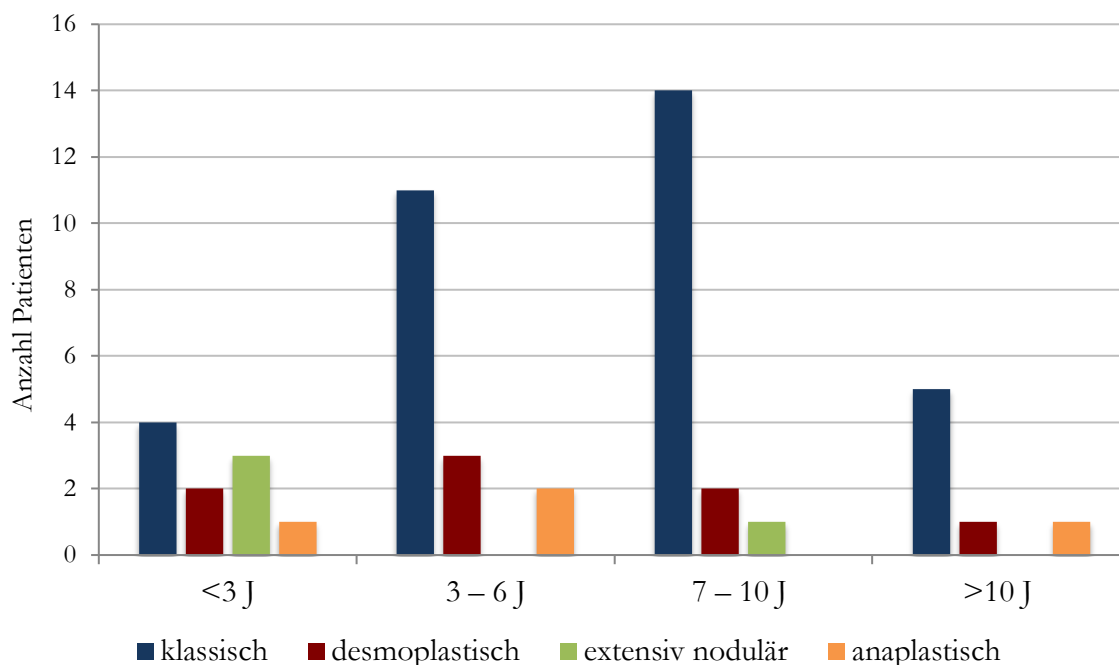


Abbildung 13: Histopathologie in Abhängigkeit vom Alter

Darstellung der histologischen Befunde nach Altersklassen in Jahren (J)

3.8 Metastasierung bei Erstdiagnose

Untersucht wurde das Vorliegen von Metastasen im Liquor (M1) sowie spinalen Metastasen (M3) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Eine Metastasierung jedweder Ausprägung (M1 und/oder M3) zeigte sich bei 13 Patienten (26 %). Ein bereits bei Diagnosestellung bildgebend metastasierter Spinalkanal fand sich bei sieben Patienten (14 %). 43 Patienten (86 %) waren frei von soliden, spinalen Metastasen (Abbildung 14). Tumorzellen im Liquor (M1) waren im Rahmen der postoperativen Staginguntersuchungen bei 11 Patienten (22 %) nachzuweisen, 39 Patienten (78 %) waren mikroskopisch frei von Tumorzellen (Abbildung 15). Bei fünf Patienten lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowohl Liquor- als auch spinale Metastasen vor.

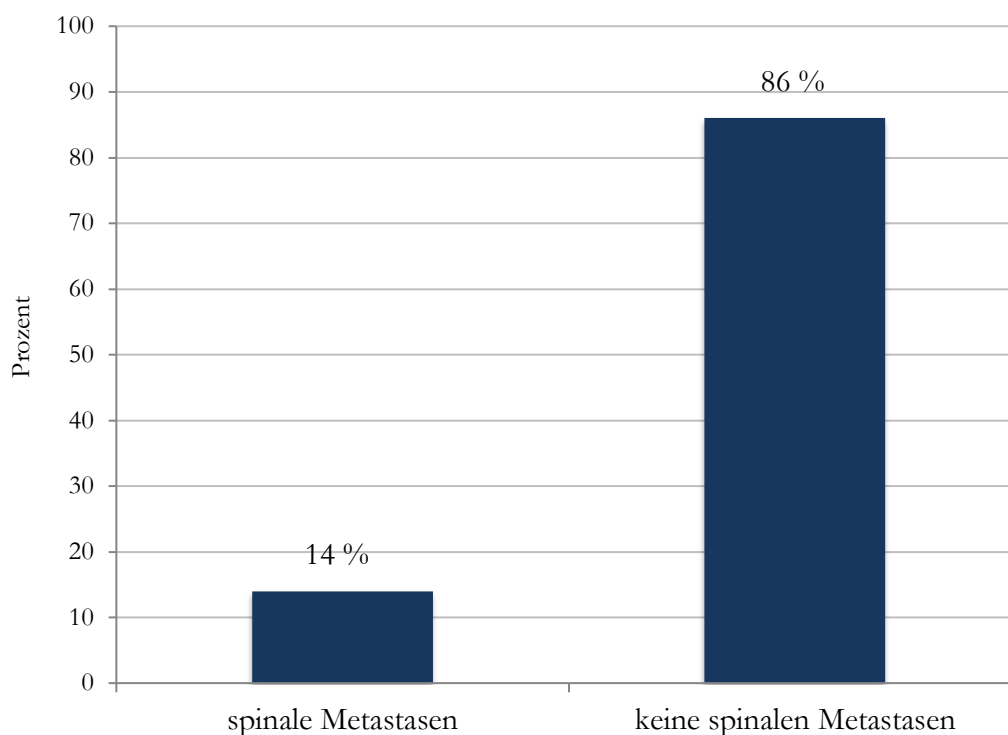


Abbildung 14: Spinale Metastasen bei Erstdiagnose

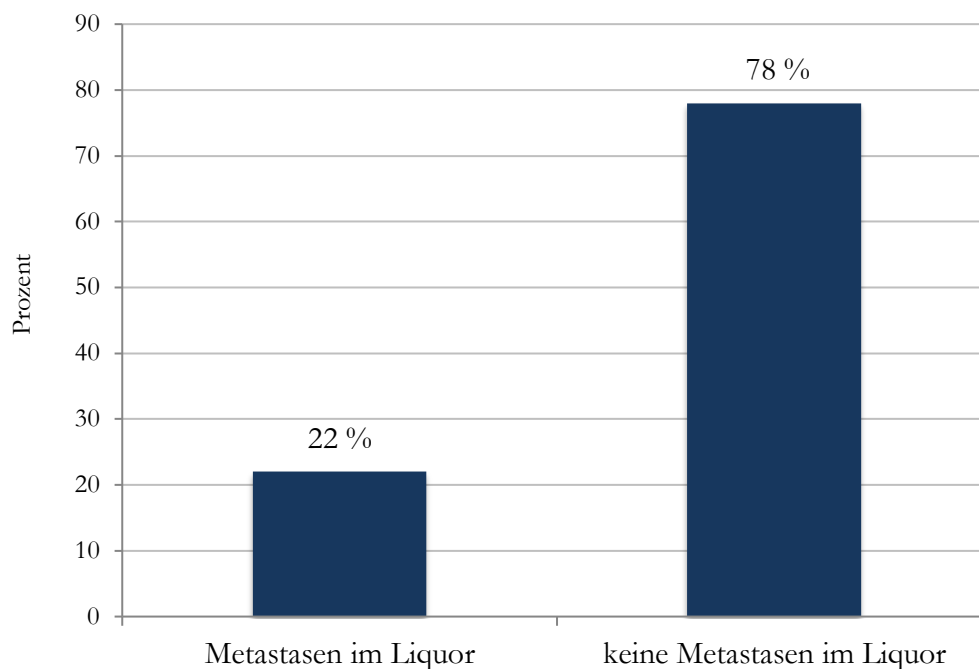


Abbildung 15: Metastasen im Liquor bei Erstdiagnose

In Abhängigkeit von der Histologie zeigte sich in dieser Arbeit, dass bei der Hälfte der Patienten mit anaplastischem Medulloblastom bei Erstdiagnose bereits spinale Metastasen vorhanden waren, bei klassischer Histopathologie in 14,7 % der Fälle. In der Gruppe der Patienten mit desmoplastischem oder Medulloblastom mit extensiver Nodularität lag bei Erstdiagnose bei keinem Patienten eine spinale Metastasierung vor (Tabelle 4).

Tabelle 4: Spinale Metastasen in Abhängigkeit von der Histopathologie

Histopathologie	Anzahl Patienten N = 50	Spinale Metastasen n = 7	Häufigkeit in %
Klassisch	34	5	14,7
Desmoplastisch	8	0	0
Extensiv-nodulär	4	0	0
Anaplastisch	4	2	50

N: Anzahl der verwertbaren Datensätze, n: Anzahl der Patienten mit spinalen Metastasen

Wie in Tabelle 5 zu sehen, waren Liquormetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der vorliegenden Arbeit am häufigsten bei Patienten mit klassischem Medulloblastom nachweisbar (26,5 %). Jeweils bei einem Patienten mit anaplastischem Medulloblastom (25 %) und einem Patienten mit desmoplastischem Medulloblastom (12,5 %) lag ein signifikanter Befall des Liquors vor. Die Patienten mit extensiv-nodulärem Medulloblastom hatten keine Metastasen im Liquor.

Tabelle 5: Metastasen im Liquor in Abhängigkeit von der Histopathologie

Histopathologie	Anzahl Patienten N = 50	Metastasen im Liquor n = 11	Häufigkeit in %
Klassisch	34	9	26,5
Desmoplastisch	8	1	12,5
Extensiv-nodulär	4	0	0
Anaplastisch	4	1	25

N: Anzahl der verwertbaren Datensätze, n: Anzahl der Patienten mit Metastasen im Liquor

3.9 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie des Medulloblastoms erfolgt anhand der HIT-Therapieprotokolle. Alle Patienten erhielten eine postoperative Chemotherapie. Alle Patienten über 4 Jahren, insgesamt 42 Patienten (84 %), erhielten zudem im Anschluss an die Chemotherapie eine Bestrahlung der kraniospinalen Achse mit Aufsättigung der hinteren Schädelgrube. Bei acht Patienten (16 %) erfolgte keine primäre Radiotherapie (Abbildung 16, Tabelle 6).

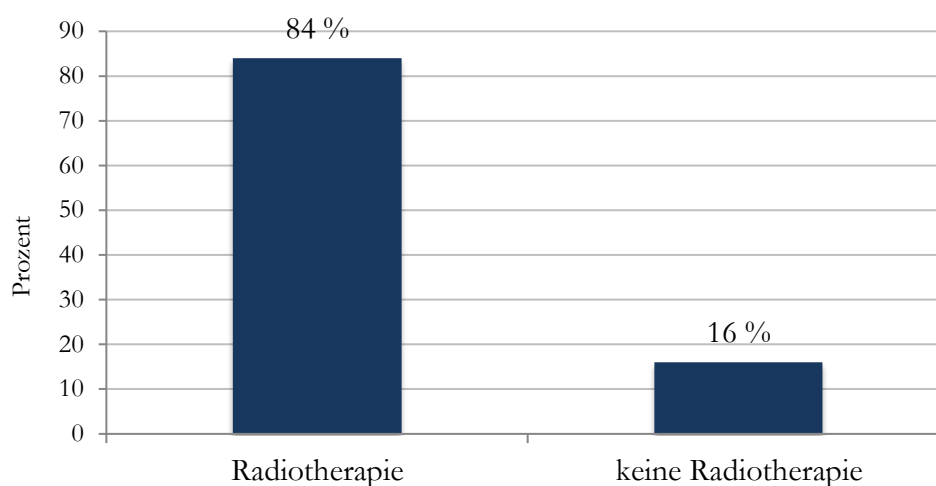


Abbildung 16: Radiotherapie

Tabelle 6: Kinder unter 4 Jahren ohne primäre Radiotherapie

Fallnummer	Alter in Jahren	Histopathologie	Metastasen
1	0	extensiv-nodulär	M0
2	0	extensiv-nodulär	M0
3	0	klassisch	M0
4	0	extensiv-nodulär	M0
5	1	klassisch	M3
6	2	desmoplastisch	M0
7	2	klassisch	M1/M3
8	3	desmoplastisch	M0

M0: keine Metastasen, M1: Metastasen im Liquor, M3: spinale Metastasen

Bei sechs Patienten (12 %) erfolgte trotz eines Alters unter 4 Jahren eine primäre Radiotherapie (Tabelle 7). Ein Patient mit anaplastischem Medulloblastom erhielt etwa zehn Tage nach Beginn der Chemotherapie eine notfallmäßige spinale Bestrahlung bei zunehmendem Progress der initialen spinalen Metastasen (M3) unter laufender Chemotherapie. Aufgrund inkompletter Remission erhielten drei Patienten ohne Metastasen und zwei Patienten mit Metastasen (M1/M3) eine kraniospinale Bestrahlung.

Tabelle 7: Kinder unter 4 Jahren mit primärer Radiotherapie

Fallnummer	Alter in Jahren	Histopathologie	Metastasen
9	2	klassisch	M0
10	2	anaplastisch	M0
11	2	desmoplastisch	M0
12	3	anaplastisch	M3
13	3	klassisch	M1/M3
14	3	anaplastisch	M1/M3

M0: keine Metastasen, M1: Metastasen im Liquor, M3: spinale Metastasen

Wir betrachteten in dieser Arbeit zudem die Intervalle von der Erstoperation bis zum Beginn der adjuvanten Therapie. Es gab 45 verwertbare Datensätze. Das kürzeste Intervall von der Erstoperation bis zum Beginn der Chemotherapie lag bei ca. 4 Tagen, das längste Intervall bei ca. 4,6 Monaten. Der Median lag bei etwa 20 Tagen, der Mittelwert bei ca. 30,7 Tagen. Das kürzeste Intervall von der ersten Tumoroperation bis zur ersten Bestrahlung betrug ca. 21 Tage, das Längste ca. 9,6 Monate. Der Median betrug ca. 5,1 Monate, der Mittelwert ca. 4,4 Monate.

3.10 Postoperatives Fossa-Posterior-Syndrom

Das postoperative Fossa-Posterior-Syndrom beschreibt eine operationsbedingte Komplikation nach neurochirurgischen Eingriffen im Bereich der hinteren Schädelgrube (siehe Abschnitt 4.4). Postoperative Symptome, die vereinbar waren mit einem Fossa-Posterior-Syndrom, konnten bei insgesamt neun Patienten nachgewiesen werden (Abbildung 17).

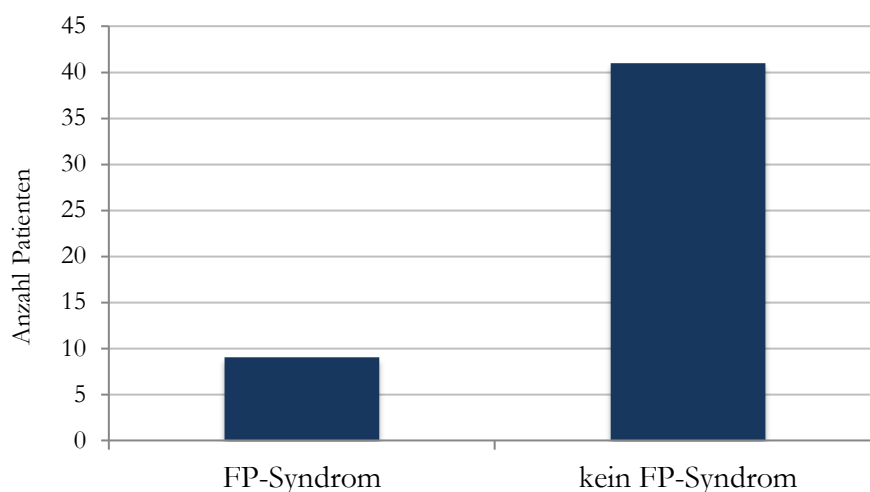


Abbildung 17: FP-Syndrom nach Erstoperation

FP-Syndrom: Fossa-Posterior-Syndrom

3.11 Rezidiv

Die Erkrankten wurden seit Erstdiagnose über ein medianes Follow-up Intervall von ca. 65,5 Monaten beobachtet (Mittelwert ca. 96,7 Monate). Bei fünf Patienten waren aufgrund von unzureichenden Verlaufsdaten bezüglich eines Rezidivs keine Daten zu erheben, daher lagen im Folgenden 45 verwertbare Datensätze vor. Von 45 Patienten zeigten 22 Patienten (48,9 %) im Verlauf ein Rezidiv (Abbildung 18). In dieser Arbeit wurde ein Rezidiv definiert als ein vom primären Medulloblastom ausgehendes Lokalrezidiv, eine neu aufgetretene intracerebelläre/intracerebrale Metastasierung oder eine neu aufgetretene bzw. progrediente spinale Metastasierung in der bildgebenden Diagnostik (MRT). Von diesen 22 Patienten wurden 7 Patienten (31,8 %) erneut operiert. Entnommenes Tumormaterial wurde jeweils aufbereitet und histopathologisch als Medulloblastom-Rezidiv bestätigt. Fünf Patienten wurden einmalig operiert, zwei Patienten erhielten zweimalig eine Rezidiv-

Operation. Bei 15 Patienten (68,2 %) wurde trotz eines Rezidivs aufgrund infauster Prognose oder Inoperabilität auf eine erneute Operation verzichtet. Von den 22 Patienten mit Rezidiv sind 19 Patienten (86,4 %) verstorben. Bei 2 von 50 Patienten (4 %) erfolgte eine Operation aufgrund sekundärer Tumormanifestationen. In beiden Fällen handelte es sich histopathologisch um ein Meningeom WHO Grad II.

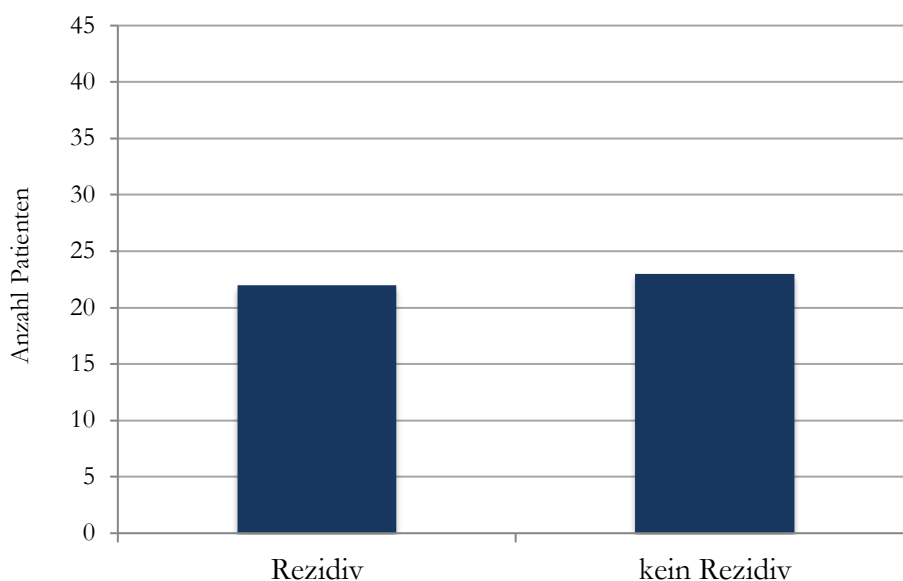


Abbildung 18: Auftreten eines Rezidivs

3.12 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (*Progression Free Survival*, PFS) in Monaten wird in dieser Arbeit definiert als Zeitraum von der Erstoperation bis zum dokumentierten Auftreten eines Lokalrezidivs, einer cerebellären/cerebralen Neumanifestation im Sinne einer Metastase oder Auftreten einer neuen bzw. Progression einer bekannten spinalen Metastasierung. Ein Rezidiv/Progress jedweder Ausprägung ereignete sich wie oben bereits genannt bei 22 Patienten. Von 22 Patienten mit Rezidiv sind 19 verstorben. Bei den verstorbenen Patienten lag das kürzeste progressionsfreie Überleben bei ca. 0,23 Monaten, das Längste bei ca. 38,3 Monaten. Bei den zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebenden Patienten mit Progress des bekannten Medulloblastoms (3 Patienten) lag das kürzeste progressionsfreie Überleben bei ca. 15,7 Monaten, das Längste bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung bei ca. 116,7 Monaten. Der Mittelwert für das progressionsfreie Überleben lag bei ca. 22,7 Monaten, der Median bei ca. 15,7 Monaten.

3.13 Gesamtüberleben

Von den Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 29 Patienten (58 %) am Leben, 21 Patienten (42 %) waren verstorben (Abbildung 19). Das Follow-up Intervall für alle Patienten lag zwischen 1,2 bis ca. 265 Monaten, der Median bei ca. 65,5 Monaten, der Mittelwert bei ca. 96,7 Monaten. Zu berücksichtigen ist, dass ein Teil des Patientenkollektivs im weiteren Verlauf vorzeitig aus der Nachbeobachtung fiel (lost to Follow-up) aufgrund auswärtiger Anbindung (z. B. in Oldenburg, Bremen etc.) ohne neuere Einträge in der Krankenakte der Universitätsmedizin Göttingen.

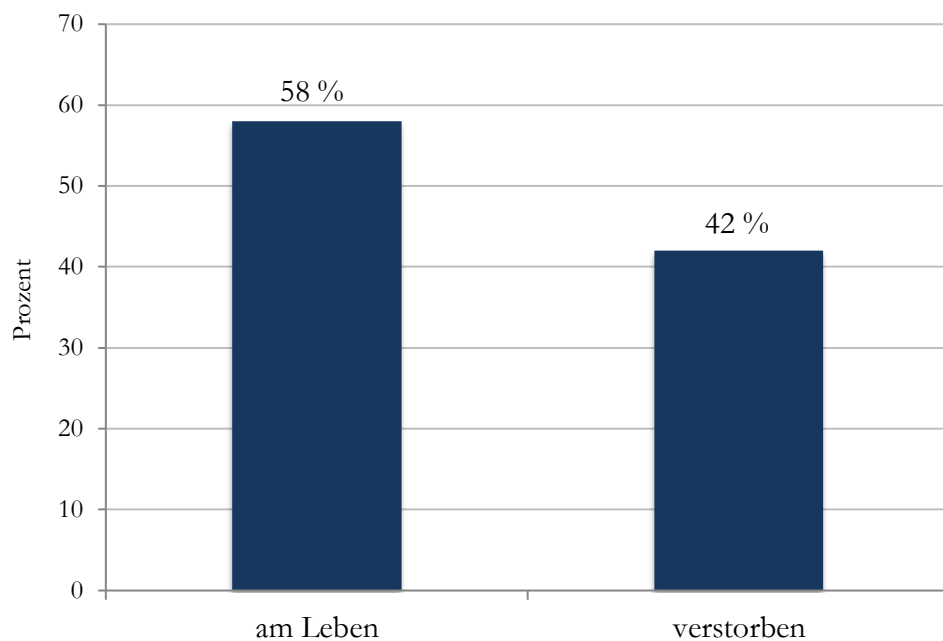


Abbildung 19: Lebende und verstorbene Patienten

Das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) in Monaten wird definiert als Zeitraum von der Erstoperation bis zum Tod jedweder Genese. Das längste Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag bei ca. 269,5 Monaten. Bei den verstorbenen Patienten (21 Patienten) lag das längste Gesamtüberleben bei ca. 107,6 Monaten, das Kürzeste bei ca. 1,2 Monaten. Über 60 % der Patienten erreichten ein Gesamtüberleben von 5 Jahren (Abbildung 20).

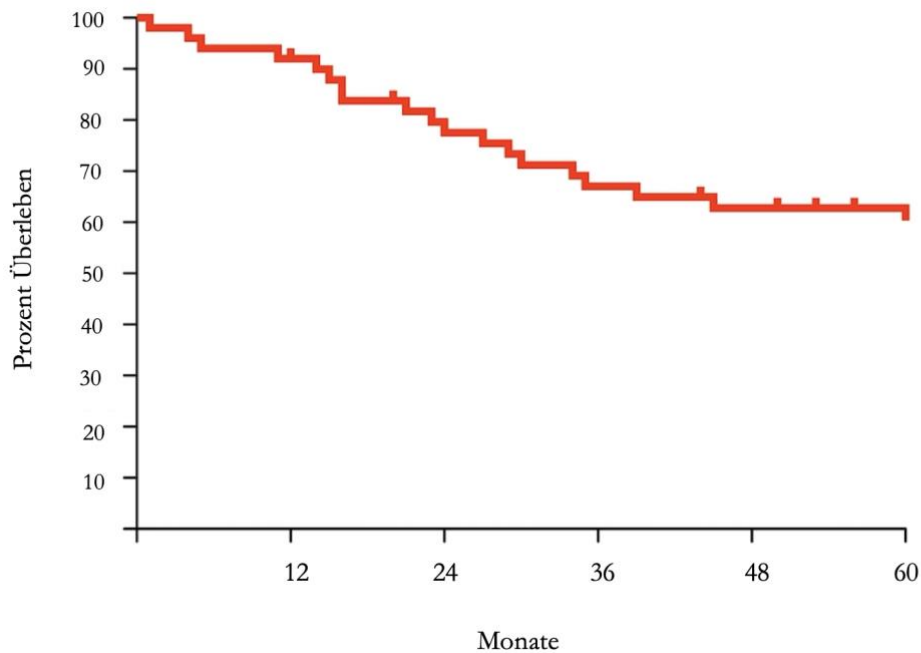


Abbildung 20: Gesamtüberleben

Zeitraum in Monaten von der Erstoperation bis zum Tod jedweder Genese (N = 50)

3.13.1 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose

Das Gesamtüberleben der Patienten wurde in dieser Arbeit in Abhängigkeit von vier verschiedenen Altersklassen (< 3 Jahre, 3 – 6 Jahre, 7 – 10 Jahre, > 10 Jahre) betrachtet, mittels Log-Rank-Test untersucht und in einer Kaplan-Meier-Kurve gegenüber gestellt. Das beste Gesamtüberleben zeigten in dieser Arbeit Kinder älter als 10 Jahre. Nach 5 Jahren waren noch alle Patienten dieser Altersklasse am Leben. In der Altersklasse der 7- bis 10- Jährigen überlebten ca. 60 % der Patienten die ersten 5 postoperativen Jahre. Die Patienten unter 3 Jahren verstarben insbesondere in den ersten 30 Monaten nach Operation, seither bestand ein konstantes Gesamtüberleben bei mehr als der Hälfte der Patienten. Das schlechteste Gesamtüberleben zeigte sich in dieser Arbeit bei Patienten von 3 bis zu 6 Jahren. In dieser Altersklasse waren 5 Jahre nach Operation bereits mehr als 60 % verstorben (Abbildung 21). Bezüglich der Einflussgröße Alter zeigte sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Altersklassen ($p=0,20$).

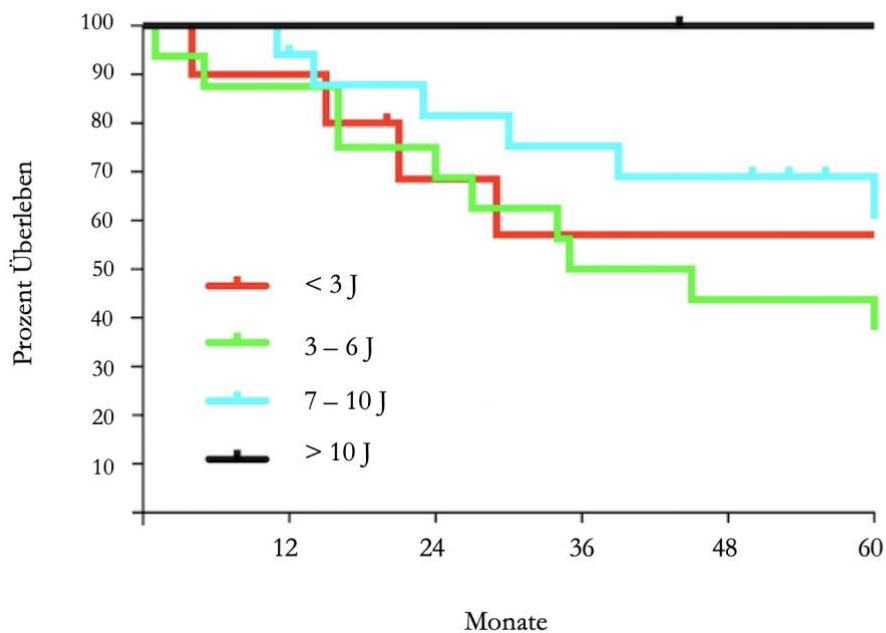


Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

Gesamtüberleben nach Erstoperation in Monaten in Abhängigkeit von vier verschiedenen Altersklassen in Jahren (J) (N = 50)

3.13.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

Wir betrachteten das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß (kontrastmittellaffiner Resttumor oder kein Resttumor) und stellten das Ergebnis in einer Kaplan-Meier-Kurve gegenüber. In dieser Arbeit zeigte sich ein besseres Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Resttumor. 30 Monate nach Operation waren von den Patienten mit Resttumor noch alle am Leben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei den Patienten mit Resttumor über 70 %. Bei den Patienten ohne Resttumor waren 5 Jahre nach Operation ca. 55 % der Patienten am Leben (Abbildung 22). In diesem Patientenkollektiv betrug der p-Wert des Log-Rank-Tests zum Vergleich der Einflussgröße Resektionsausmaß (kontrastmittellaffiner Resttumor/kein Resttumor) 0,27. Zum Signifikanzniveau $p < 0,05$ war der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten hier also nicht signifikant.

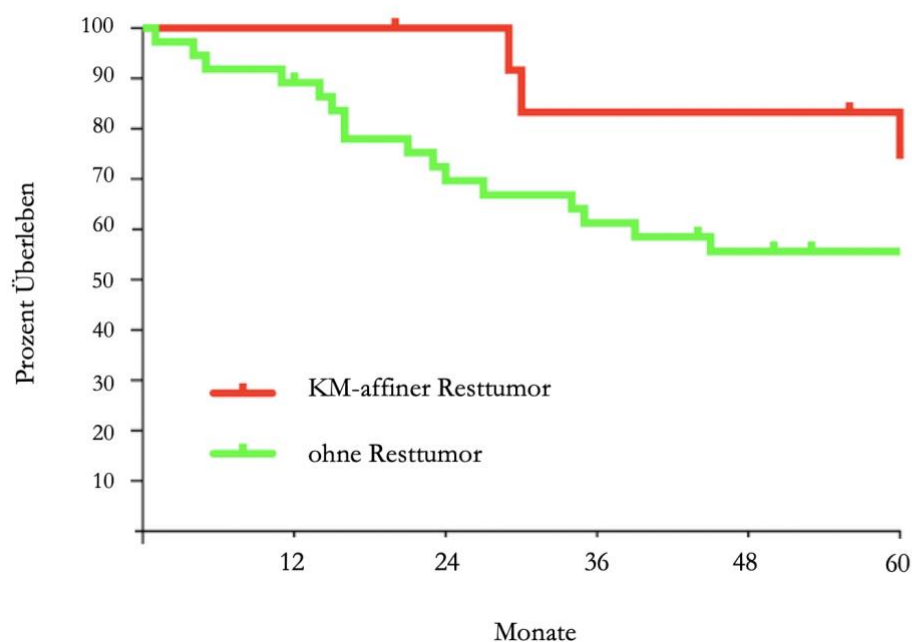


Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

Gesamtüberleben nach Erstoperation in Monaten mit KM-affinem (kontrastmittellaffinem) Resttumor und ohne Resttumor (N = 50)

3.13.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histopathologie

Das Gesamtüberleben der Patienten wurde in Abhängigkeit von der Histopathologie betrachtet (klassisch, desmoplastisch, extensiv-nodulär, anaplastisch) und in einer Kaplan-Meier-Kurve gegenübergestellt. Das beste Gesamtüberleben hatten in dieser Arbeit Kinder mit einem extensiv-nodulären Medulloblastom. Keiner dieser Patienten verstarb innerhalb der ersten 5 Jahre nach Operation. Patienten mit desmoplastischen Medulloblastomen verstarben später als Patienten mit klassischen Medulloblastomen, zuletzt zeigten beide Histologien jedoch ein ähnliches 5-Jahres-Gesamtüberleben um die 60 %. Das schlechteste Gesamtüberleben lag bei Patienten mit anaplastischen Medulloblastomen vor, sie verstarben zudem frühzeitig. 5 Jahre nach Operation waren ca. 50 % der Patienten mit anaplastischem Medulloblastom verstorben (Abbildung 23). In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Einflussgröße Histopathologie ermittelt werden ($p=0,33$).

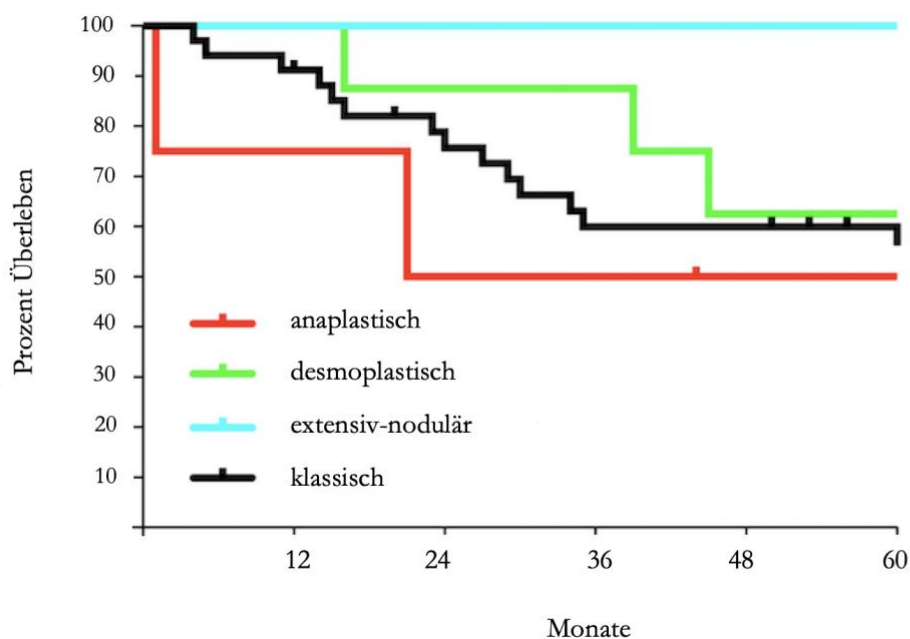


Abbildung 23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histopathologie

Gesamtüberleben nach Erstoperation in Monaten in Abhängigkeit der Einflussgröße Histopathologie (N = 50)

3.13.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Metastasierung

Das Gesamtüberleben der Patienten wurde in Abhängigkeit von einer Metastasierung jedweder Ausprägung (Liquor- und/oder spinale Metastasen) bei Diagnosestellung betrachtet. In dieser Arbeit lag bei 13 Patienten (26 %) bereits initial eine Metastasierung jedweder Ausprägung (M1 und/oder M3) vor. Von diesen 13 Patienten sind 8 verstorben, fünf waren zum Zeitpunkt der Datenauswertung am Leben. Insgesamt gab es 50 Patienten von denen 21 Patienten verstorben sind. Von den Verstorbenen hatten acht Patienten Liquor- und/oder spinale Metastasen, 13 der Verstorbenen waren frei von Metastasen. Ein signifikanter Einfluss der initialen Metastasierung auf das Gesamtüberleben konnte anhand des hier analysierten Patientenkollektivs nicht nachgewiesen werden.

4 Diskussion

4.1 Demografische Faktoren

Medulloblastome treten häufiger bei Jungen als bei Mädchen auf. Insbesondere in einigen der molekulargenetischen Subgruppen (z. B. Medulloblastome der Gruppe 4) sind männliche Patienten häufiger betroffen (Taylor et al. 2012). Das Geschlechterverhältnis des Patientenkollektivs dieser Arbeit bestätigte mit 32 männlichen (64 %) zu 18 weiblichen Patienten (36 %), entsprechend einer Verteilung von 1,7 zu 1, die für das Medulloblastom bekannte Prädisposition des männlichen Geschlechtes. In der Literatur findet man Angaben von 1,5 zu 1 (Northcott et al. 2011; Kool. 2012) bis 2 zu 1 (Grill und Dufour, 2013). In der HIT-SIOP PNET4-Studie zeigte sich ein Verhältnis von 1,7 zu 1 (338 Patienten, 62,4 % männlich, 37,6 % weiblich) (Lannering et al. 2012). Im aktuellsten Jahresbericht des Deutschen Kinderkrebsregisters aus dem Jahr 2017 lag das Geschlechterverhältnis bei 1,8 zu 1 (63,7 % männlich, 36,3 % weiblich) (Kaatsch et al. 2017). Das Medulloblastom ist primär eine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters. In der vorliegenden Arbeit waren die meisten Patienten (32 Patienten, 34 %) bei Erstdiagnose zwischen 3 und 9 Jahren alt, das mediane Alter lag bei 6 Jahren. Dieses Ergebnis korrelierte mit Daten verschiedener vorangegangener Studien, wie beispielsweise bei Cho et al. aus dem Jahr 2011 (189 Patienten) mit einem medianen Alter von 6,5 Jahren. Laut Deutschem Kinderkrebsregister (544 Fälle in den Jahren 2007 bis 2016) betrug das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose 6 Jahre und 7 Monate (Kaatsch et al. 2017). In einer multizentrischen, klinischen Kohortenstudie, in der 184 Patienten untersucht wurden, zeigte sich ein medianes Alter von 7,8 Jahren (Pietsch et al. 2014). In einer Metaanalyse von Kool et al. aus dem Jahr 2012 wurden Daten von 550 Medulloblastompatienten aus sieben Studien miteinander verglichen. 44 % der Patienten waren bei Erstdiagnose zwischen 4 und 9 Jahren alt, was einem medianen Alter von 7,4 Jahren entsprach (Kool et al. 2012). In der Studie SIOP/CCG-PNET3, an der 207 Patienten teilnahmen, lag das mediane Alter etwas höher bei 8,4 Jahren (Ellison et al. 2011).

4.2 Anamnesedauer und Symptome

Die Diagnosefindung kann oftmals schwierig sein, da die Symptomatik bei Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kindesalter unspezifisch ist. Symptome sind insbesondere bei Kindern im Säuglings- und Kleinkindalter schwer einzuschätzen oder werden häufig

fehlgedeutet. Hinzu kommt, dass die Symptome aufgrund der unterschiedlichen Altersklassen und Entwicklungsstadien der Patienten sehr variabel ausfallen können (Gerber et al. 2012). Zu berücksichtigen bei der Angabe der Erstsymptome ist zudem, dass ältere Kinder Beschwerden wie Sehstörungen oder Schwindel besser äußern können. Altersspezifische Unterschiede zeigen sich zudem, da bei sehr jungen Kindern altersbedingt Teile einer neurologischen Untersuchung (z. B. Kleinhirntestung) nicht durchgeführt werden können, da diese eine aktive Mitarbeit voraussetzen. In 75 % der Fälle führt das Auftreten von Symptomen eines gesteigerten intrakraniellen Druckes zur Diagnosefindung (Grill und Dufour 2013). Dazu gehören Erbrechen, Kopfschmerzen oder Änderungen der Vigilanz. In dieser Arbeit führte in 87,2 % der Fälle eines der Hirndruckzeichen (Erbrechen) zur Diagnosefindung. In einer Studie von Gerber et al. aus dem Jahr 2012 wurden die Daten von 224 Kindern im Alter von 3 bis 18 Jahre untersucht, die an der prospektiven Studie HIT'91 teilnahmen. Dokumentiert wurden unter anderem die häufigsten Symptome in zwei Altersklassen (unter 7 Jahren: 87 Patienten, über 7 Jahre: 137 Patienten). In beiden Altersklassen waren die drei häufigsten Symptome Kopfschmerzen (unter 7 Jahren: 43 %, über 7 Jahre: 64 %), Übelkeit/Erbrechen (unter 7 Jahren: 62 %, über 7 Jahre: 52 %) und Ataxie (unter 7 Jahren: 31 %, über 7 Jahre: 15 %). Kopfschmerzen traten häufiger bei den älteren Kindern auf, die jüngeren Kinder wurden vor allem durch Übelkeit/Erbrechen symptomatisch. Bei Halperin et al. (2001) waren Erbrechen (68 %), Kopfschmerzen (66 %) und Ataxie (40 %) ebenso die drei häufigsten Symptome (122 Patienten, Alter 0 bis 17 Jahre). Diese Angaben entsprachen auch den drei häufigsten Symptomen in der vorliegenden Arbeit (Erbrechen 87,2 %, Ataxie 76,6 %, Kopfschmerzen 57,4 %). In der Studie von Gerber et al. (2012) lag das mediane PSI (prediagnostic symptomatic interval) aller Patienten (N = 224) bei 2 Monaten (Intervall 0,1 bis 48 Monate). Bei Halperin et. al (2001) zeigte sich eine mediane Dauer bis zur Diagnosefindung von 4 bis 8 Wochen (N = 122). Laut einer retrospektiven populationsbasierten Kohortenstudie (N = 166) von Brasme et al. (2012b) lag der Zeitraum bis zur Diagnosestellung zwischen 2 bis 5 Monaten und ist damit einer der längsten unter den Krebserkrankungen im Kindesalter. In dieser Arbeit vergingen bei 77,8 % der Patienten weniger als 3 Monate vom Erstsymptom bis zur Erstoperation. Das kürzeste Intervall lag bei ca. 5 Tagen, das längste bei ca. 7,7 Monaten. In unserer Arbeit (45 verwertbare Datensätze) betrug der Mittelwert vom ersten erinnerlichen Symptom bis zur Diagnosefindung etwa 52,6 Tage, der Median ca. 31 Tage. In einer Studie von Grill und Dufour (2013) ergab sich ein Median von etwa 65 Tagen. Einen Median von ca. 65 Tagen berichtete auch die retrospektive Kohortenstudie von Brasme et al. (2012b).

4.3 Hydrozephalus und Shuntpflichtigkeit

Aufgrund der tumorbedingten Okklusion des 4. Ventrikels mit konsekutiver Aufstauung des Liquors ist ein Hydrozephalus eine häufige Begleiterscheinung des Medulloblastoms. Oft ist eine vorübergehende oder sogar dauerhafte alternative Ableitung des Liquors notwendig. Zur Beseitigung eines Hydrozephalus stehen verschiedene operative Möglichkeiten zur Verfügung: die alleinige Tumoresektion, eine passagere externe Ventrikeldrainage, die endoskopische Ventrikulozisternostomie oder die Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts. In einer Arbeit von Kulkarni et al. aus dem Jahr 2013 wurden 62 Kinder nach vollendeter Behandlung eines Tumors im Bereich der hinteren Schädelgrube (Medulloblastom, Astrozytom, Ependyom, ATRT) untersucht. Dort zeigte sich bei 38,7 % der Patienten eine dauerhafte Shuntpflichtigkeit. In der HIT'91-Studie (N = 184) benötigten 21,1 % der Patienten einen Shunt (Kortmann et al. 2000). Laut Leitlinie der AWMF (1997) liegt bei ca. 20 % der Kinder eine dauerhafte Shuntpflichtigkeit vor. In dieser Arbeit bestand ebenso bei 20 % (10 Patienten) im Verlauf Notwendigkeit zur dauerhaften Liquorableitung über einen ventrikuloperitonealen Shunt. In einer retrospektiven Studie von Schneider et al. aus dem Jahr 2015 wurde bei insgesamt 30 % der Patienten (N = 130) eine liquorableitende Operation durchgeführt und zwar innerhalb der ersten 60 Tage nach Tumorentfernung (Schneider et al. 2015). Das Intervall von der Erstoperation bis zur Anlage des VP-Shunts betrug in dieser Arbeit durchschnittlich ca. 119 Tage.

4.4 Postoperatives Fossa-Posterior-Syndrom

Das postoperative Fossa-Posterior-Syndrom beschreibt einen cerebellär bedingten Mutismus bis hin zum kompletten Sprachverlust, welcher in der Regel ca. 72 Stunden nach der Operation auftritt. Begleitende Symptome können Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Instabilität, Ataxie, Paresen, Defizite der Fein- und Grobmotorik oder Beeinträchtigungen der Hirnnerven sein. In vielen Fällen handelt es sich um eine selbstlimitierende Symptomatik, die Defizite können jedoch auch persistieren. Eine prospektive Studie der Children's Oncology Group zeigte, dass dieser cerebellär bedingte Mutismus bei ca. einem Viertel der Patienten auftritt, bei denen eine Operation im Bereich der hinteren Schädelgrube durchgeführt wurde (Robertson et al. 2006). In dieser Arbeit traten bei neun Patienten (18 %) Symptome auf, die mit einem Fossa-Posterior-Syndrom vereinbar waren. Die Ätiologie ist bisher noch nicht grundlegend erklärt (Taylor 2006). Jedoch scheint es vermehrt Patienten mit mittelliniennahen Medulloblastomen, Hirnstammfiltrationen oder stattgehabter

aggressiver, kompletter Tumorresektion zu betreffen (Korah et al. 2008). In dieser Arbeit fand bei acht der neun Patienten (88,8 %), die Symptome eines Fossa-Posterior-Syndroms zeigten, eine komplette Tumorresektion statt.

4.5 Prognosefaktoren des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens

In dieser Arbeit wurden Daten von Medulloblastompatienten analysiert und möglicher Einfluss verschiedener Prognosefaktoren auf das Überleben betrachtet. Während der letzten Jahrzehnte wurden immer bessere Therapiestrategien zur Behandlung des Medulloblastoms gefunden. Vor 1970 überlebten nur ca. 20 % der Patienten. Heutzutage können bei günstiger Risikosituation über 75 % der Kinder geheilt werden (Frühwald und Rutkowski 2011). Die Überlebensraten bei nicht-metastasiertem Medulloblastom liegen bei 70 % bis 80 %, bei metastasierter Erkrankung bei 50 %. Bemerkenswerte Überlebensraten zeigen sich bei einigen Subgruppen von jungen Kleinkindern unter 3 Jahren mit desmoplastischen oder extensiv-nodulären Medulloblastomen (Grill und Dufour 2013). Bei Medulloblastomen, die der WNT-Subgruppe zugeordnet werden, werden insbesondere bei Kleinkindern sogar Überlebensraten von über 90 % erreicht (Kool et al. 2012). Wichtig zur stetigen Verbesserung der Überlebensraten ist insbesondere die frühzeitige Identifizierung von Patienten der Hochrisikogruppe. Klinische Marker wie das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, das Resektionsausmaß des Tumors und pathologische Marker wie der histologische Subtyp sowie der Metastasierungsgrad sind prognostisch wegweisend. Prognostisch wichtig für das Überleben sind zudem biologische und molekulargenetische Marker (Packer et al. 2003; Taylor et al. 2012). In dieser Arbeit lag das 5-Jahres(J)-Gesamtüberleben aller Patienten bei ca. 60 %. Im Folgenden sollen wichtige Faktoren mit möglichem Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebensrate mittels einer retrospektiven Analyse herausgearbeitet und mit der Literatur verglichen werden.

4.5.1 Prognose in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose

Die Auswirkungen des Alters auf die Prognose scheinen insbesondere bei sehr jungen Kindern von Bedeutung zu sein (Packer et al. 2003). 25 % bis 35 % der Patienten mit Medulloblastom sind bei Diagnosestellung jünger als 3 Jahre (Rutkowski et al. 2010a). In

dieser Arbeit waren 20 % der Patienten unter 3 Jahren alt. Gerade bei den Kleinkindern zeigen sich sehr unterschiedliche Gesamtüberlebensraten. In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Kinder unter 3 Jahren schlechtere Überlebensprognosen aufweisen als ältere Kinder. In einer prospektiven, randomisierten Studie aus dem Jahr 1990 (N = 233) hatten Kinder unter 4 Jahren ein deutlich schlechteres progressionsfreies Überleben (32 %) als ältere Kinder (4 bis 7 Jahre: 64 %, 8 bis 13 Jahre: 56 %, über 13 Jahre: 53 %) (Evans et al. 1990). Bei einer Phase-III-Studie von Zeltzer et al. (1999) zeigte sich ebenso bei Kindern unter 3 Jahren ein geringeres 5-Jahres-progressionsfreies Überleben ($32 \% \pm 10 \%$) als bei Kindern über 3 Jahre ($58 \% \pm 4 \%$). Eine wichtige Differentialdiagnose des Medulloblastoms bei Kindern unter 3 Jahren ist der atypische teratoide/rhabdoide Tumor (ATRT). Dabei handelt es sich um einen seltenen, sehr aggressiven Tumor, der mit schlechterer Prognose einhergeht (Packer et al. 2003). Aufgrund der Seltenheit des ATRT und seiner sehr variablen Histologie gab es früher auch Fehldiagnosen vermeintlicher Medulloblastome, was vermutlich zur schlechten Prognose der sehr jungen Kinder beigetragen hat (von Bueren und Rutkowski 2012). Die Festlegung eines Konsenses über die prognostische Bedeutung des Alters wird dadurch erschwert, dass sehr junge Patienten nur selten die gleiche Therapie wie ältere Patienten erhalten und daher kein direkter Vergleich möglich ist (Packer et al. 2003). In dieser Altersklasse wird die Radiotherapie aufgrund der Vulnerabilität des Gehirns zur Vermeidung neurologischer Folgeschäden oftmals hinausgezögert, in geringerer Dosierung verabreicht oder gänzlich darauf verzichtet (von Bueren und Rutkowski 2012). In der HIT-SKK'87-Studie wurde das Gesamtüberleben von 29 Patienten im Alter unter 3 Jahren untersucht. In dieser Studie erhielten die Patienten keine Radiotherapie, sondern lediglich eine systemische Chemotherapie. Eine Radiotherapie erfolgte erst bei einem Alter über 3 Jahre. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben lag bei Patienten ohne Resttumor bei $58,8 \% \pm 11,9 \%$, bei Patienten mit Resttumor bei $66,7 \% \pm 15,7 \%$ (Rutkowski et al. 2009). In der Studie HIT 2000 betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 45 Patienten im Alter von unter 4 Jahren $80 \% \pm 6 \%$. Es handelte sich um Patienten ohne Metastasen (M0), die keine Radiotherapie, aber zusätzlich zur systemischen eine intraventrikuläre Chemotherapie mit Methotrexat erhielten (von Bueren et al. 2011). Die Gesamtüberlebensraten sehr junger Kinder variiert mit Medulloblastomen bestimmter Histologien. So zeigte sich in einer großen Metaanalyse aus dem Jahre 2010 (260 Patienten), dass sehr junge Kinder mit desmoplastischen Medulloblastomen ein besseres Outcome hatten als Kinder der gleichen Altersklasse mit klassischen oder anaplastischen Medulloblastomen (von Bueren und Rutkowski 2012). Viele der Studien wurden durchgeführt bevor Erkenntnisse über die unterschiedlichen molekulargenetischen

Subgruppen vorlagen (Packer et al. 2003). Heutzutage ist bekannt, dass Kleinkinder entweder Medulloblastome mit extensiver Nodularität oder nodulär-desmoplastische Medulloblastome vorweisen, die der SHH-Subgruppe zugehörig sind und mit einer sehr guten Prognose einhergehen oder aber anaplastisch/großzellige Medulloblastome der Gruppe 3, die zur Metastasierung neigen, häufig *MYC*-Gen-Amplifikationen aufweisen und deshalb mit einer schlechten Prognose einhergehen (Taylor et al. 2012). In den Subgruppen Gruppe 3 und 4 ist ein bei Erstdiagnose bereits metastasiertes Medulloblastom am häufigsten und betrifft dann vor allem die Kleinkinder dieser Subgruppen (Kool et al. 2012). Erklärung für ein geringeres Überleben könnte daher sein, dass sehr junge Kinder zur ausgeprägten Tumordinfiltration neigen, da in dieser Altersklasse oftmals Medulloblastome auftreten, die sich aggressiver verhalten und häufiger metastasieren. In dieser Arbeit verstarben Kinder der Altersklasse unter 3 Jahren (10 Patienten) zwar frühzeitiger als Patienten der Altersklasse 3 bis 6 Jahre (16 Patienten), langfristig zeigten die sehr jungen Kinder jedoch ein besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben (ca. 58 % vs. ca. 38%).

4.5.2 Prognose in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

Da die totale Tumorsektion als ein prognostisch positiver Marker für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben angesehen wird, wird operationsmikroskopisch die totale Resektion angestrebt (von Bueren und Rutkowski 2012). Die komplette Tumorentfernung gelingt dank mikroneurochirurgischer Operationstechniken in mehr als der Hälfte der Fälle. In dieser Arbeit konnte bei 68 % der Patienten eine komplette Tumorsektion erreicht werden. Schon Ergebnisse der deutschen Pilotstudie HIT'88/'89 (N = 94, Alter 3 bis 9 Jahre) ergaben ein etwa doppelt so hohes 5-Jahres-progressionsfreies Überleben bei Patienten ohne Resttumor (5-J-PFS: 61 % ± 7 %) verglichen mit Hochrisikopatienten (postoperativer Resttumor und/oder solide Metastasen, 5-J-PFS: 33 % ± 8 %) (Kühl et al. 1998). Das längere progressionsfreie Überleben ließ sich auch in aktuelleren Studien wie der SIOP PNET4-Studie (Alter 4 bis 21 Jahre) nachweisen. Dort lag das progressionsfreie Überleben bei 286 Patienten mit nicht-metastasierter Erkrankung mit kompletter Resektion bei 82 %, bei 31 Patienten mit einem Resttumor > 1,5 cm² bei 64 % (Lannering et al. 2012). In einer internationalen Metaanalyse (N = 260, Alter unter 5 Jahren) hatten Patienten mit nicht-metastasiertem Medulloblastom ein deutliches besseres Gesamtüberleben, wenn eine komplette Tumorsektion gelungen war (8-J-OS: 77 % ± 4 %) im Vergleich zu Patienten mit einem verbliebenem Tumorrest (8-J-OS: 50 % ± 6 %) (Rutkowski et al. 2010b). Jedoch wird die Bedeutung eines postoperativen Resttumors als

Hochrisikofaktor kontrovers diskutiert, da es auch Studienergebnisse gibt, in denen das Ausmaß der Tumorresektion keine prognostische Bedeutung hatte. So bestand in der HIT-SKK'87-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben bei den Patienten mit oder ohne Resttumor. Im Rahmen dieser Studie wurden 26 Kinder (Alter unter 3 Jahren) mit Medulloblastom ohne makroskopische Metastasen betrachtet. Die 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei kompletter Tumorresektion bei $58,8 \% \pm 11,9 \%$ bzw. bei Patienten mit einem Resttumor bei $66,7 \% \pm 15,7 \%$ (Rutkowski et al. 2009). In der Studie HIT'91 (N = 137, Alter 3 bis 17,8 Jahre) zeigte sich ebenso kein signifikanter Unterschied des progressionsfreien Überlebens von Patienten ohne (3-J-PFS: $72 \% \pm 6 \%$) und mit Resttumor (3-J-PFS: $68 \% \pm 9 \%$), sodass auch in der Folgestudie (HIT 2000) keine Stratifizierung anhand dieses Parameters erfolgte (Kortmann et. al 2000). In der Studie HIT 2000 zeigten sich wiederum bei den unter 4-Jährigen (N = 45) mit nicht-metastasierter Erkrankung bessere Überlebensraten bei Patienten ohne Resttumor oder einem Resttumor $< 1,5 \text{ cm}^2$ als bei Patienten mit einem Resttumor $> 1,5 \text{ cm}^2$. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei $84 \% \pm 6 \%$ bzw. $50 \% \pm 20 \%$ (von Bueren et. al. 2011). In unserer Arbeit zeigten sich bei Patienten mit Resttumor (16 Patienten) bessere Überlebensraten als bei Patienten, bei denen die komplette Tumorresektion gelang (34 Patienten). So lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten mit Resttumor bei über 70 %, bei Patienten ohne Resttumor lediglich bei ca. 55 %. In einer retrospektiven Studie von Thompson et al. aus dem Jahr 2016 (N = 787) wurde erstmalig die prognostische Bedeutung eines Resttumors unter Berücksichtigung der molekularen Subgruppen untersucht. Bei Medulloblastomen der WNT-, SHH- und Gruppe 3-Subgruppe zeigte sich bei Patienten ohne Resttumor oder einem Resttumor $> 1,5 \text{ cm}^2$ kein signifikanter Unterschied des progressionsfreien oder Gesamtüberlebens. Für Patienten der Subgruppe Gruppe 4 konnte jedoch insbesondere bei metastasierter Erkrankung ein besseres progressionsfreies Überleben bei kompletter Tumorresektion (196 Patienten) nachgewiesen werden im Vergleich zu Patienten mit einem Tumorrest $> 1,5 \text{ cm}^2$ (59 Patienten). In Bezug auf das Gesamtüberleben konnte jedoch auch hier durch eine komplette Tumorresektion kein zusätzlicher Vorteil gewonnen werden (Thompson et al. 2016). Die prognostische Relevanz des Resektionsausmaßes variiert gegebenenfalls auch je nach Intensität der adjuvanten Therapie. Ziel kommender Studien wird es sein die Therapieintensität zur Vermeidung von Langzeitfolgen weiter zu reduzieren, sodass dem Resektionsausmaß in Zukunft eine noch größere Bedeutung zukommen könnte (Hoff et al. 2009).

4.5.3 Prognose in Abhängigkeit von der Histopathologie

In diversen Studien konnte belegt werden, dass die Histopathologie des Medulloblastoms ein signifikant wichtiger prognostischer Faktor sein kann. Der häufigste histopathologische Typ ist mit ca. 66 % bis 70 % das klassische Medulloblastom. Desmoplastische und Medulloblastome mit extensiver Nodularität machen ca. 15 % bis 20 % der Fälle aus und finden sich normalerweise bei sehr jungen Kindern unter 3 Jahren (in dieser Altersklasse machen sie 40 % aus). Anaplastische (10 % bis 15 %) Medulloblastome können bei Patienten jeder Altersstufe vorliegen (DeSouza et al. 2014; Grill und Dufour 2013). Die Verteilung der Häufigkeiten der histologischen Typen in dieser Arbeit entsprach in etwa den Ergebnissen vorangegangener Studien. Der mit Abstand häufigste histologische Typ war hier ebenso das klassische Medulloblastom (68 %). Desmoplastische und Medulloblastome mit extensiver Nodularität machten zusammengefasst 24 % der Fälle aus. Anaplastische Medulloblastome waren mit 8 % vertreten. Im Verlauf diverser Studien zeigten sich bei Medulloblastomen mit extensiver Nodularität bessere Überlebensraten und zwar insbesondere dann, wenn es sich bei den Betroffenen um sehr junge Kinder (unter einem Jahr) handelte (Giangaspero et al. 1999). In der prospektiven Studie HIT 2000 war der histologische Subtyp in einigen Altersklassen ebenfalls ein unabhängiger prognostischer Faktor (von Bueren und Rutkowski 2012). So zeigten sich bei Patienten unter 4 Jahren (N = 45, nicht-metastasierte Medulloblastome, alleinige postoperative Chemotherapie) bessere Überlebensraten bei desmoplastischen oder Medulloblastomen mit extensiver Nodularität (5-J-OS: 100 % \pm 0 %) als bei klassischen (5-J-OS: 68 % \pm 10 %) oder anaplastischen Medulloblastomen (5-J-OS: 33 % \pm 27 %) und zwar unabhängig davon, ob ein postoperativer Resttumor vorlag oder nicht (von Bueren et al. 2011). In einer großen Metaanalyse von Rutkowski et al. (2010b) ergab sich ebenso bei desmoplastischen oder extensiv-nodulären Medulloblastomen ein besseres progressionsfreies bzw. Gesamtüberleben als bei Patienten mit klassischer oder anaplastischer Histologie (8-J-PFS bzw. -OS: 55 % bzw. 76 % vs. 8-J-PFS bzw. -OS: 27 % bzw. 42 %). Trotz Reduktion der adjuvanten Therapie weisen desmoplastische oder extensiv-noduläre Medulloblastome, insbesondere bei Kleinkindern, die besten Überlebensprognosen auf (Ellison et al. 2011). Medulloblastome mit anaplastischer Differenzierung gehen mit der schlechtesten Prognose einher, insbesondere in der Altersgruppe über 3 Jahre (Grill und Dufour 2013; Adesina und Hunter 2010). Die aufgeführten Beobachtungen entsprachen in Teilen auch den Ergebnissen dieser Arbeit. Patienten mit Medulloblastomen mit extensiver Nodularität erreichten ein deutlich besseres Gesamtüberleben (5-J-OS: 100%) als Patienten mit Medulloblastomen anderer Histologien. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass nahezu alle Medulloblastome mit extensiver Nodularität der molekulargenetischen SHH-Subgruppe

zugeordnet werden können, die mit einer guten Prognose assoziiert ist (Pietsch et al. 2014). Anaplastische Medulloblastomen zeigten auch in dieser Arbeit das schlechteste Gesamtüberleben (5-J-OS: 50%).

4.5.4 Prognose in Abhängigkeit von der Metastasierung

Altersabhängig sind bei 30 % bis 40 % der Kinder bereits bei Erstdiagnose eine leptomenigeale Metastasierung entlang der Liquorwege oder primäre ZNS-Metastasen nachweisbar (Taylor 2006; Kühl 1998). In dieser Arbeit lag bei 13 Patienten (26 %) bei Diagnosestellung eine Metastasierung jedweder Ausprägung vor. Die Ergebnisse der MET-HIT 2000-AB4-Studie, in die Patienten (N = 123, Alter 4 bis 21 Jahre) mit metastasierter Erkrankung eingeschlossen wurden, erbrachte Überlebensraten von 60 % (5-J-PFS) bis zu 70 % (5-J-OS). Die negativ prognostische Bedeutung des Metastasenstatus wurde in diversen Arbeiten betrachtet. Bereits eine Studie der Children's Cancer Group (CCG) aus dem Jahre 1990 zeigte, dass das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben bei Patienten ohne Metastasen (M0) höher war (59 %) als bei bereits metastasierter (M1-M3) Erkrankung (36 %) (Evans et al. 1990). Eine weitere Studie der CCG aus dem Jahre 1999 bestätigte diese Beobachtung bei Kindern über 3 Jahre. Das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben für M0-Patienten lag in dieser Studie bei 70 % \pm 5 %, bei M1-Patienten bei 57 % \pm 10 %, bei Medulloblastomen mit \geq M2 bei 40 % \pm 8 % (Zeltzer et al. 1999). In einer retrospektiven Analyse von Sanders et al. aus dem Jahr 2008 (N = 285, Alter 0,2 bis 20,3 Jahre) zeigten sich ähnliche Ergebnisse (5-J-PFS bzw. 5-J-OS, M0: 76,2 % bzw. 84,4 %, M1: 49,4 % bzw. 59,8 %, M2/3: 37,6 % bzw. 51,5 %). Bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich bei Rutkowski et al. (2005) mit 77 % ein deutlich besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben bei den Patienten ohne Metastasen (31 Patienten) im Vergleich zu den Patienten mit makroskopischen Metastasen (12 Patienten, 5-J-OS: 38 %). Das Kollektiv dieser Arbeit betrug 50 Patienten, von denen 21 verstorben sind. 13 der Verstorbenen waren frei von Metastasen. Bei 13 Patienten wurden bereits bei Erstdiagnose Metastasen nachgewiesen. Von diesen 13 Patienten sind 8 verstorben, 5 waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung am Leben. Trotz stetiger Verbesserung der Überlebensraten ist die Prognose in metastasierten Stadien in vielen Fällen immer noch schlecht. Mit den verfügbaren Therapiestrategien wird das Gesamtüberleben durch Intensivierung der Therapie zwar verlängert, eine echte Heilung, im Sinne der Tumorfreiheit, kann jedoch meist nicht erzielt werden.

5 Zusammenfassung

Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren bleiben eine Herausforderung in der pädiatrischen Onkologie. Das Medulloblastom ist der häufigste maligne Hirntumor im Kindes- und Jugendalter und seine Therapie aufgrund der Vulnerabilität des kindlichen Gehirns noch immer schwierig. Medulloblastome entstehen in der hinteren Schädelgrube im Bereich des Cerebellums und können über die Liquorwege metastasieren. Trotz aggressiver Behandlungen aus Operation, Chemotherapie und Radiotherapie bleiben Medulloblastome bei vielen Patienten unheilbar. In den letzten Jahrzehnten konnten durch immer spezifischere Therapieansätze zunehmend bessere Überlebensraten erreicht werden, jedoch versterben weiterhin viele der Patienten oder leiden unter tumor- oder therapiebedingten Langzeitfolgeschäden. Entscheidend für eine günstige Prognose ist es Hochrisikopatienten frühestmöglich zu identifizieren, ihnen eine für sie angepasste Therapie zukommen zu lassen und gegebenenfalls eine frühzeitige Therapieintensivierung zu initiieren. Die Histologie, das Alter bei Erstdiagnose, das Resektionsausmaß sowie die initiale Metastasierung werden als wichtige Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben diskutiert. In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv ein monozentrisches Patientenkollektiv von 50 pädiatrischen Patienten mit histologisch gesichertem, erstdiagnostiziertem Medulloblastom WHO Grad IV an der Universitätsmedizin Göttingen untersucht. Es zeigte sich eine männliche Prädisposition. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug sechs Jahre. 58 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach einem medianen Follow-up Intervall von ca. 65,5 Monaten am Leben, 42 % waren verstorben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei allen Patienten lag bei über 60 %. Unter Berücksichtigung des Alters zeigten die Patienten mit einem Alter über zehn Jahren das beste Gesamtüberleben. In dieser Arbeit hatten die sehr jungen Kinder unter drei Jahren ein besseres Outcome als die 3- bis 6-jährigen Kinder. Gemäß Konsens der Literatur hatten auch in der vorliegenden Arbeit Patienten mit extensiv-nodulären Medulloblastomen eine bessere Prognose (5-Jahres-Gesamtüberleben: 100 %) als Patienten mit klassischen oder anaplastischen Medulloblastomen (5-Jahres-Gesamtüberleben: ca. 60 % bzw. ca. 50 %). Eine komplette Tumorentfernung wurde bei unserem Patientenkollektiv in 68 % der Fälle erreicht. Eine komplette Tumorentfernung korrelierte in unserer Untersuchung nicht mit einem besseren Gesamtüberleben (5-Jahres-Gesamtüberleben: ca. 55 %). Kinder mit im MRT nachgewiesenem Resttumor zeigten ein vergleichsweise besseres Gesamtüberleben (5-Jahres-Gesamtüberleben ca. 70 %). Eine Metastasierung bei Erstdiagnose wird einheitlich

als prognostisch ungünstiger Faktor gewertet. Anhand vieler Studien wurde bewiesen, dass der Krankheitsverlauf und die Prognose bei der Diagnose Medulloblastom keineswegs einheitlich sind, sondern vielmehr verschiedene Erscheinungsformen des Medulloblastoms mit mindestens fünf histologischen Subtypen und vier molekulargenetischen Subgruppen voneinander unterschieden werden können. Die molekularen Zusatzinformationen durch zunehmende Einteilung anhand des genetischen Profils könnten in Zukunft eine noch präzisere Risikostratifizierung und individuellere Therapiekonzepte ermöglichen. Daher sollte die Einteilung der molekulargenetischen Subgruppen zunehmend in den klinischen Alltag integriert werden. Dies könnte in Zukunft bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine präzisere Vorhersage des Behandlungserfolges erlauben. Durch Identifizierung und Untersuchung der Signalwege könnten zielgerichtete Therapien entwickelt werden. Patienten, die vom Einsatz bestimmter Medikamente (z. B. SHH-Inhibitoren) profitieren würden, könnten frühzeitig selektiert werden. Weiterhin könnte verhindert werden, dass Patienten mit sehr guten Überlebenschancen (z. B. WNT-Subgruppe, Überlebensraten bis zu 90 %) unnötigerweise zu aggressive Therapieregimen erhalten. Durch schonendere Bestrahlungsverfahren oder eine mildere Form der Chemotherapie könnten therapiebedingte Langzeitfolgeschäden reduziert und damit die Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

6 Literaturverzeichnis

- Adesina AM, Hunter J: Medulloblastoma. In: Adesina AM, Tihan T, Fuller CE, Poussaint TY (Hrsg.): Atlas of Pediatric Brain Tumors. 1. Auflage; Springer, New York 2010, 75 – 93
- AWMF (1997): Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter. S1-Leitlinie. 1. Auflage 01/1997, zuletzt überarbeitet 04/2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-009l_S1_Medulloblastom-Kinder-Jugendliche_2018-04.pdf; abgerufen am 16.01.2021
- Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Sainte-Rose C, Puget S, Grill J (2012a): Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr* 171, 25 – 32
- Brasme JF, Grill J, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Puget S, Chalumeau M (2012b): Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome. *PLOS ONE* 7, e33415
- Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, Santagata S, Ligon A, Greulich H, Berhoukim R, Amani V, Goumnerova L, Eberhart CG et al. (2011): Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 29, 1424 – 1430
- DeSouza RM, Jones BRT, Lowis SP, Kurian KM (2014): Pediatric medulloblastoma—update on molecular classification driving targeted therapies. *Front Oncol* 4, 176
- Dhall G (2009): Medulloblastoma. *J Child Neurol* 24, 1418 – 1430
- Ellison DW, Kocak M, Dalton J, Megahed H, Lusher ME, Ryan SL, Zhao W, Nicholson SL, Taylor RE, Bailey S et al. (2011): Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol* 29, 1400 – 1407
- Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, Ertel IJ, Kramer S, Chang CH, Leikin SL et al. (1990): The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 72, 572 – 582

- Frühwald MC, Rutkowski S (2011): Tumors of the central nervous system in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 108, 390 – 397
- Gajjar AJ, Robinson GW (2014): Medulloblastoma – translating discoveries from the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol* 11, 714 – 722
- Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, Alvaro F, Ashley DM, Bailey S, Baker DL, Bourdeaut F, Cho YJ, Clay M et al. (2014): Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol* 127, 189 – 201
- Grill J, Dufour C: Medulloblastomas. In: Keating R, Goodrich J, Packer RJ (Hrsg.): Tumors of the pediatric central nervous system. 2. Auflage; Thieme, New York 2013, 364 – 373
- Gerber NU, von Hoff K, von Bueren AO, Treulieb W, Deinlein F, Benesch M, Zwiener I, Soerensen N, Warmuth-Metz M, Pietsch T et al. (2012): A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer* 48, 2028 – 2036
- Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP, Brisigotti M, Carollo C, Burnelli R, Burger PC, Garrè ML (1999): Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. *J Neurosurg* 91, 971 – 977
- Halperin EC, Watson DM, George SL (2001): Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer* 91, 1444 – 1450
- Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J (2001): Population-based epidemiologic data on brain tumors in german children. *Cancer* 92, 3155 – 3164
- Kaatsch P, Grabow D, Spix C (2017): German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2017 (1980–2016). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 33 – 34;
https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/36430/0/bd894cced68c7950a69875dc2588a29281fd6fbc/jb2017_s.pdf; abgerufen am 16.01.2021

- Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK (2002): The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 61, 215 – 225
- Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DTW, Schlanstein M, Northcott PA, Cho YJ, Koster J, Schouten-van Meeteren A, van Vuurden D et al. (2012): Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 123, 473 – 484
- Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, Richter E, Willich N, Flentje M, Berthold F et al. (2000): Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the german prospective randomized trial HIT'91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46, 269 – 279
- Kühl J (1998): Modern treatment strategies in medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 14, 2 – 5
- Kühl J, Müller HL, Berthold F, Kortmann RD, Deinlein F, Maass E, Graf N, Gnekow A, Scheurlen W, Göbel U et al. (1998): Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the german pilot trial HIT'88/'89. *Klin Padiatr* 210, 227 – 233
- Kulkarni AV, Piscione J, Shams I, Bouffet E (2013): Long-term quality of life in children treated for posterior fossa brain tumors. *J Neurosurg Pediatr* 12, 235 – 240
- Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, Massimino M, Reddingius R, Benesch M, Carrie C et al. (2012): Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol* 30, 3187 – 3193
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007): The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114, 97 – 109

- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016): The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131, 803 – 820
- Massimino M, Giangaspero F, Garrè ML, Gandola L, Poggi G, Biassoni V, Gatta G, Rutkowski S (2016): Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 79, 65 – 83
- Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, Bouffet E, Clifford SC, Hawkins CE, French P et al. (2011): Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 29, 1408 – 1414
- Packer RJ, Rood BR, MacDonald TJ (2003): Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg* 39, 60 – 67
- Pietsch T, Schmidt R, Remke M, Korshunov A, Hovestadt V, Jones DTW, Felsberg J, Kaulich K, Goschzik T, Kool M et al. (2014): Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT 2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol* 128, 137 – 149
- Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, Kool M, Dufour C, Vassal G, Milde T et al. (2016): Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol* 131, 821 – 831
- Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JEA et al. (2005): Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 352, 978 – 986
- Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, Gnekow A, Bode U, Graf N, Berthold F, Henze G, Wolff JEA, Warmuth-Metz M et al. (2009): Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro Oncol* 11, 201 – 210
- Rutkowski S, Cohen B, Finlay J, Luksch R, Ridola V, Valteau-Couanet D, Hara J, Garre M-L, Grill J (2010a): Medulloblastoma in young children. *Pediatr Blood Cancer* 54, 635 – 637

- Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, Giangaspero F, Ellison DW, Garre M-L, Biassoni V et al. (2010b): Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol* 28, 4961 – 4968
- Sanders RP, Onar A, Boyett JM, Broniscer A, Morris EB, Qaddoumi I, Armstrong GT, Boop FA, Sanford RA, Kun LE et al. (2008): M1 Medulloblastoma: high risk at any age. *J Neurooncol* 90, 351 – 355
- Schneider C, Ramaswamy V, Kulkarni AV, Rutka JT, Remke M, Tabori U, Hawkins C, Bouffet E, Taylor MD (2015): Clinical implications of medulloblastoma subgroups: incidence of CSF diversion surgery. *J Neurosurg Pediatr* 15, 236 – 242
- Stevens MCG, Cameron AH, Muir KR, Parkes SE, Reid H, Whitwell H (1991): Descriptive epidemiology of primary central nervous system tumours in children: a population-based study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 3, 323 – 329
- St. Jude Children's Research Hospital (2013): A clinical and molecular risk-directed therapy for newly diagnosed medulloblastoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01878617>; abgerufen am 08.08.2020
- Taylor MD: Medulloblastoma. In: Tonn JC, Westphal M, Rutka JT, Grossmann SA (Hrsg.): *Neuro-Oncology of CNS Tumors*. 1. Auflage; Springer, Berlin 2006, 461 – 469
- Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A et al. (2012): Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 123, 465 – 472
- Thomale UW: Endoskopische Verfahren in der Therapie des Hydrozephalus und neurochirurgische Grundlagen kindlicher ZNS-Tumoren. In: Bächli H, Lütschg J, Messing-Jünger M (Hrsg.): *Pädiatrische Neurochirurgie*. Springer, Berlin Heidelberg 2018, 274 – 284, 380 – 384
- Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, McLendon RE, Bigner DD, Lipp ES, Perreault S et al. (2016): Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 17, 484 – 495

- von Bueren AO, Rutkowski S: Early childhood medulloblastoma: Prognostic factors. In: Hayat MA (Hrsg.): *Pediatric Cancer*, Volume 3; Springer Netherlands, Dordrecht 2012, 173 – 181
- von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T, Gerber NU, Warmuth-Metz M, Deinlein F, Zwiener I, Faldum A, Fleischhack G, Benesch M et al. (2011): Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro Oncol* 13, 669 – 679
- von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, Urban C, Benesch M, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Zwiener I et al. (2009): Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT⁹¹. *Eur J Cancer* 45, 1209 – 1217
- Wagner W: Therapie des Hydrozephalus. In: Bächli H, Lütschg J, Messing-Jünger M (Hrsg.): *Pädiatrische Neurochirurgie*. Springer, Berlin Heidelberg 2018, 262 – 270
- Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Li H et al. (1999): Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 17, 832 – 845

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ludwig für die freundliche Überlassung dieses Promotionsthemas und die zuverlässige Betreuung dieser Arbeit. Weiterhin danke ich herzlichst Herrn Dr. Bock für die stets engagierte und wertvolle Unterstützung. Zudem möchte ich mich bei allen beteiligten Ärzten bedanken, die an der Datenerhebung dieser Arbeit beteiligt waren. Im Besonderen zu nennen Herrn PD Dr. med. Schulz-Schaeffer aus der Pathologie der Universitätsmedizin Göttingen sowie Frau Dr. Kühnle und Herr Prof. Dr. Kramm aus der Onkologie und Hämatologie der Kinderklinik. Weiterhin danke ich Frau Prof. Dr. Gärtner für die Kooperation der Klinik der Kinder- und Jugendmedizin und der bereitwilligen Bereitstellung der kinderonkologischen Akten. Außerdem danke ich dem Personal des Zentralarchivs sowie dem Team der Poliklinik um Frau Kullmann für die Hilfe sowie die rasche und stets unkomplizierte Organisation der Patientenakten.