

# **Diplomarbeit**

**Analyse des Rezidivmusters bei Kindern mit Medulloblastom,  
die nach den Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und  
HIT 2000 behandelt wurden**

eingereicht von

**Florian Sulzer**

22.01.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch**

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31. März 2013

## **Gleichheitsgrundsatz**

In der vorliegenden Arbeit wird das generische Maskulinum verwendet, welches sich gleichermaßen auf männliche und weibliche Personen bezieht.

## **Danksagungen**

Zuallererst möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch für die perfekte Betreuung meiner Diplomarbeit danken. Ohne seine Geduld und tatkräftige Unterstützung wäre die Verwirklichung dieses Projekts unmöglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Pammer für die bereitwillige Unterstützung bei der Datenerhebung, bei Herrn Mag. Dr. Franz Quehenberger vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten, und bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Christian Urban für die Möglichkeit, diese Studie an seiner Abteilung durchzuführen, bedanken.

Der größte Dank gebührt meiner Familie: Meinen Eltern, die mir nicht nur aus finanzieller Sicht das Studium ermöglichten, sondern mir seit jeher die Freiheit ließen, meinen eigenen Weg zu gehen und mich, so gut sie konnten, unterstützten.

Nicht unerwähnt will ich meinen verstorbenen Großvater lassen, der mir in allen Situationen stets zur Seite stand und mich immer unterstützt hat.

Außerdem möchte ich meinen Freunden danken, die mir den Alltag erleichterten und mir in schwierigen Zeiten stets zur Seite standen. Danke.

**Hintergrund:** Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Analyse der Häufigkeit und Art von Rezidiven bei Patienten mit neu diagnostiziertem Medulloblastom, die zwischen 1991 und 2010 in Österreich nach den Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und HIT 2000 behandelt wurden.

**Patienten und Methoden:** Die Daten von 106 Patienten, die der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie in Graz als nationalem Studienzentrum gemeldet wurden, bilden die Grundlage für die vorliegende Studie. Einundvierzig Patienten wurden nach HIT 91 (männlich: 28, weiblich: 13, medianes Alter: 97 Monate) und 65 Patienten nach HIT 2000 (männlich: 40, weiblich: 25, medianes Alter: 91 Monate) behandelt. Untersucht wurden Gesamtüberleben, rückfallsfreies Überleben, sowie Häufigkeit und Art der Rezidive.

**Ergebnisse:** Die 5-Jahres-Überlebensraten (Gesamtüberleben) betrugen bei den nach den Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und HIT 2000 behandelten Patienten 64,8% bzw. 72,4%. Bei Patienten, die nach HIT 2000 behandelt wurden und die zum Diagnosezeitpunkt keine Metastasen hatten (M0), lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 81,2%, bei initial metastasierter Erkrankung bei nur 53,5%. In der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 erkrankten innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose 25,1% an einem Rezidiv, in der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 erlitten 27,6% der Patienten innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv.

**Schlussfolgerung:** Das Gesamtüberleben der nach HIT 91 und HIT 2000 behandelten Kinder und Jugendlichen mit Medulloblastom hat sich geringfügig (von 64,8% auf 72,4%) verbessert, während die Rezidivrate in den beiden Studien gleich hoch war (25,1% und 27,6%). In dieser heterogenen Studienpopulation konnte somit die Rezidivhäufigkeit in der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 im Vergleich zu Vorgängerstudie HIT 91 nicht gesenkt werden.

**Background:** The aim of this retrospective study was to analyze the frequency and type of relapses among patients with newly diagnosed medulloblastoma who were treated in Austria between 1991 and 2010 according to the multicentre trials HIT 91 or HIT 2000.

**Patients and clinical methods:** A total of 106 patients with newly diagnosed medulloblastoma were registered in the database of the national coordinating study centre (Division of Paediatric Haemato-/Oncology) in Graz. Forty-one patients were treated according to the HIT 91 trial (male: 28, female: 13; median age: 97 months) and 65 according to the HIT 2000 trial (male: 40; female: 25; median age: 91 months). The main objective of this study was to evaluate overall survival, relapse-free survival, frequency and type of relapses.

**Results:** The overall 5-year-survival rates within the HIT 91 and HIT 2000 trials were 64,8% and 72,4%, respectively. Patients, who were treated according to the HIT 2000 trial and had no metastases (M0) at diagnosis, achieved a 5-year overall survival of 81,2%, whereas in patients with metastatic disease (M+) the 5-year-overall survival was only 53,5%. Within the HIT 91 and HIT 2000 trials 25,1% and 27,6% of the patients developed tumour recurrence within 5 years after diagnosis.

**Conclusion:** Although overall survival increased slightly from 64,8% (HIT 91) to 72,4% (HIT 2000) during the 20 year study period, relapse incidence did not. Thus the approaches used in the HIT 2000 were not able to reduce the relapse rate compared to the previous trial HIT 91 in this heterogeneous study population.

## Inhaltsverzeichnis

1	Grundlagen maligner Erkrankungen im Kindesalter .....	1
1.1	Klinik, Diagnostik und Therapie von ZNS-Tumoren .....	2
1.2	Medulloblastome .....	9
1.2.1	Definition .....	9
1.2.2	Häufigkeit .....	9
1.2.3	Histopathologie und Molekulargenetik.....	9
1.2.4	Bildgebende Verfahren.....	12
1.2.5	Stadieneinteilung.....	14
1.2.6	Therapie .....	16
1.2.6.1	Operation.....	16
1.2.6.2	Bestrahlung .....	17
1.2.6.3	Chemotherapie.....	18
1.2.6.4	Therapieoptimierungsstudie HIT 91 .....	19
1.2.6.5	Therapieoptimierungsstudie HIT 2000.....	21
1.2.7	Prognose .....	23
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Fragestellung .....	26
3	Patienten und Methoden .....	26
3.1	Patientenkollektiv .....	26
3.2	Methoden .....	27
3.3	Statistische Methoden .....	27
4	Ergebnisse .....	27
5	Diskussion.....	36
5.1	Rezidive .....	36
5.2	HIT 91 .....	36
5.3	HIT 2000 .....	38
5.4	Kritische Stellungnahme.....	40
6	Literaturverzeichnis .....	42

## **Glossar und Abkürzungen**

CARBO: Carboplatin

CCNU: Lomustin

CIS: Cisplatin

CT: Computertomographie

CY: Cyclophosphamid

CYT: Cytarabin

EFS: Event-Free Survival (ereignisfreies Überleben)

ETO: Etoposid

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Gy: Gray (SI-Einheit für Energiedosis)

IFO: Ifosfamid

MB: Medulloblastom

MRT: Magnetresonanztomographie

MYC: Myelocytomatosis viral related oncogene; Onkogen

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

PNET: Primitiv neuroektodermaler Tumor

OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)

RFS: Relapse-Free Survival (rückfallsfreies Überleben)

SHH: Sonic Hedgehog

WHO: World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation

VCR: Vincristin

ZNS: Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

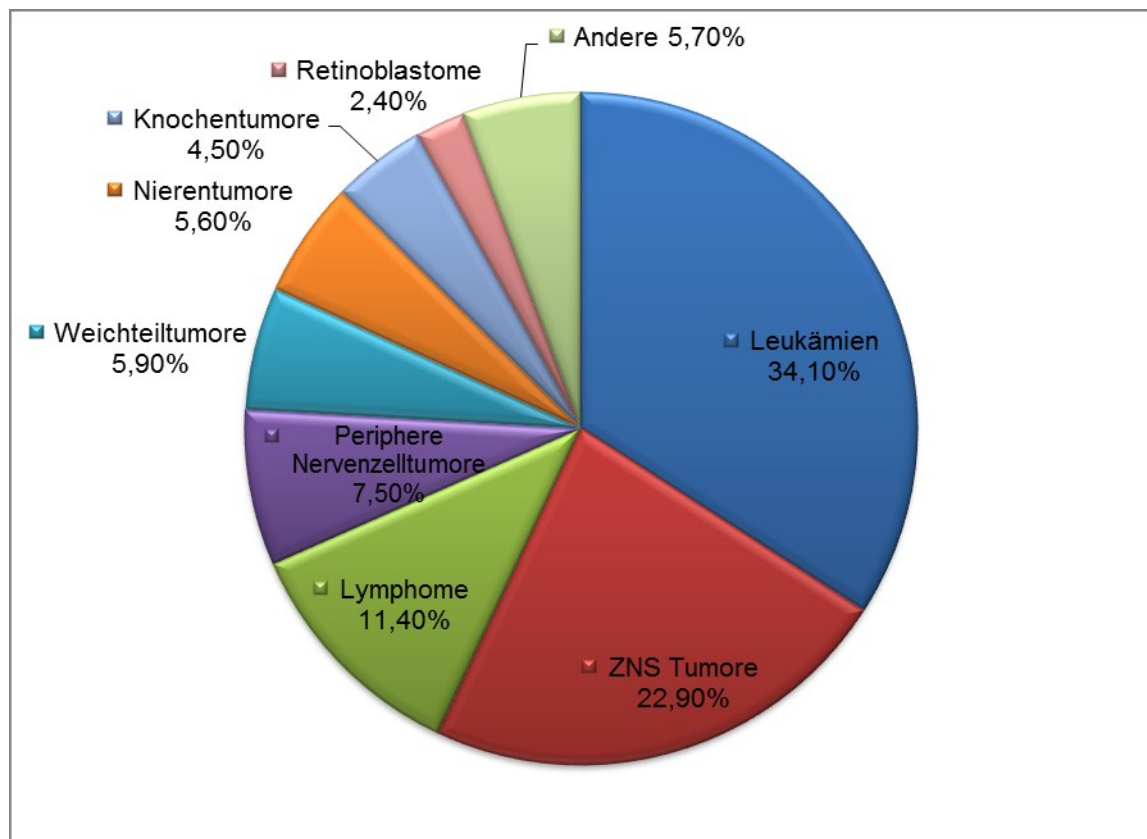
Abb. 1 Relative Häufigkeit maligner Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren <sup>4</sup> .....	2
Abb. 2 Die häufigsten ZNS-Tumore bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren <sup>4</sup> .....	3
Abb. 3 Histologische Medulloblastom-Subtypen <sup>12</sup> .....	11
Abb. 4 Molekulare Medulloblastom-Subtypen <sup>12</sup> .....	11
Abb. 5a Präoperative sagittale MRT (T1-Wichtung mit Gadolinium) des Schädels: scharf begrenzte infratentorielle, annähernd runde, mäßig Kontrastmittel aufnehmende Raumforderung (Pfeil); Zeichen eines Verschluss-Hydrozephalus findet man hier nicht (Univ.-Klinik für Radiologie, Abteilung für Kinderradiologie, Medizinische Universität Graz).....	13
Abb. 5b Korrespondierende koronale Schnittführung (T1-Wichtung mit Gadolinium): der Tumor liegt in der linken Kleinhirnhemisphäre (Pfeil) (Univ.-Klinik für Radiologie, Abteilung für Kinderradiologie, Medizinische Universität Graz)....	14
Abb. 6 Koronale und sagittale MRT (T1-Wichtung) des Schädels mit einem implantierten so genannten Ommaya-Reservoir, über das Chemotherapie in den Liquorraum (intraventrikulär) injiziert werden kann, Drainverlauf durch Pfeil markiert .....	19
Abb. 7 Individuelle 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit Medulloblastom abhängig von den molekularen Subgruppen <sup>12</sup> .....	25
Abb. 8 Gesamtüberleben der nach den Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und HIT 2000 behandelten Patienten.....	29
Abb. 9 Rezidivfreies Überleben der nach den Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und HIT 2000 behandelten Patienten.....	30
Abb. 10 Gesamtüberleben in der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 in Abhängigkeit vom Metastasierungsstadium zum Diagnosezeitpunkt .....	31
Abb. 11 Rezidivfreies Überleben in der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 in Abhängigkeit vom Metastasierungsstadium zum Diagnosezeitpunkt .....	31
Abb. 12 Anzahl der Rezidive in den Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und 2000 .....	33

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Modifizierte Medulloblastom-Klassifikation nach Chang <sup>10</sup> .....	15
Tab. 2	Plan für eine konventionell fraktionierte, kraniospinale Bestrahlung mit Aufsättigung der hinteren Schädelgrube sowie des Primärtumors für Patienten mit nicht metastasiertem Medulloblastom (M0) im Alter zwischen 4 und 21 Jahren <sup>10</sup> .....	18
Tab. 3	Design und Stratifizierung der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 .....	21
Tab. 4	Stratifikationsarme für die Behandlung von Patienten mit Medulloblastom abhängig von Histologie, Alter und Metastasierungsstadium in der HIT 2000 <sup>10</sup> ...	22
Tab. 5	Chemotherapie in den 4 Stratifikationsarmen der HIT 2000 für die Behandlung von Patienten mit Medulloblastom <sup>10</sup> .....	23
Tab. 6	Bestimmung des individuellen Risikoprofils abhängig von klinischen und molekularen Markern <sup>21</sup> .....	25
Tab. 7	Epidemiologische Daten der Studienpopulationen .....	28
Tab. 8	Klinische Charakteristika der Rezidivpatienten Therapieoptimierungsstudie 91 .....	34
Tab. 9	Klinische Charakteristika der Rezidivpatienten in der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 .....	35

## 1 Grundlagen maligner Erkrankungen im Kindesalter

Jedes Jahr erkranken in Deutschland etwa 1700 Kinder (<15 Jahre) an Krebs. Demnach entfallen ca. 0,5% aller neu diagnostizierten Krebsfälle auf Kinder.<sup>1,2</sup> Eine Krebserkrankung stellt bei diesen die zweithäufigste Todesursache nach Unfällen dar.<sup>2</sup> Die höchste Inzidenz an Krebs zu erkranken, haben Kinder im ersten Lebensjahr (26/100.000). Sie sinkt bis zum sechsten Lebensjahr kontinuierlich ab und bleibt dann bis zur Adoleszenz konstant.<sup>1,2</sup> Die häufigsten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter sind Leukämien mit einem Anteil von ungefähr 34%, gefolgt von ZNS-Tumoren mit etwa 23% und Lymphomen mit 11% (Abb. 1).<sup>3,4</sup> Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen etwa 80% aller Krebserkrankungen epithelialen Ursprungs sind (Karzinome), stellt diese Gruppe bei Kindern mit weniger als 1% einen verschwindend geringen Anteil dar.<sup>1</sup> Die Prognose von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Heute können etwa 75% der Kinder, die an Krebs erkranken, geheilt werden.<sup>1,2</sup> Dies hängt allerdings von vielen verschiedenen Faktoren, vor allem von der Art der malignen Grunderkrankung, ab. So können Kinder mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie in bis zu 100% geheilt werden, während die Prognose gewisser ZNS-Tumore (z.B. Hirnstammgliome) nach wie vor extrem schlecht ist.<sup>4</sup> Diese Heilungsraten konnten erst durch eine verbesserte Diagnostik und Therapie an spezialisierten Pädiatrisch hämato-/ onkologischen Zentren erzielt werden.<sup>1</sup>

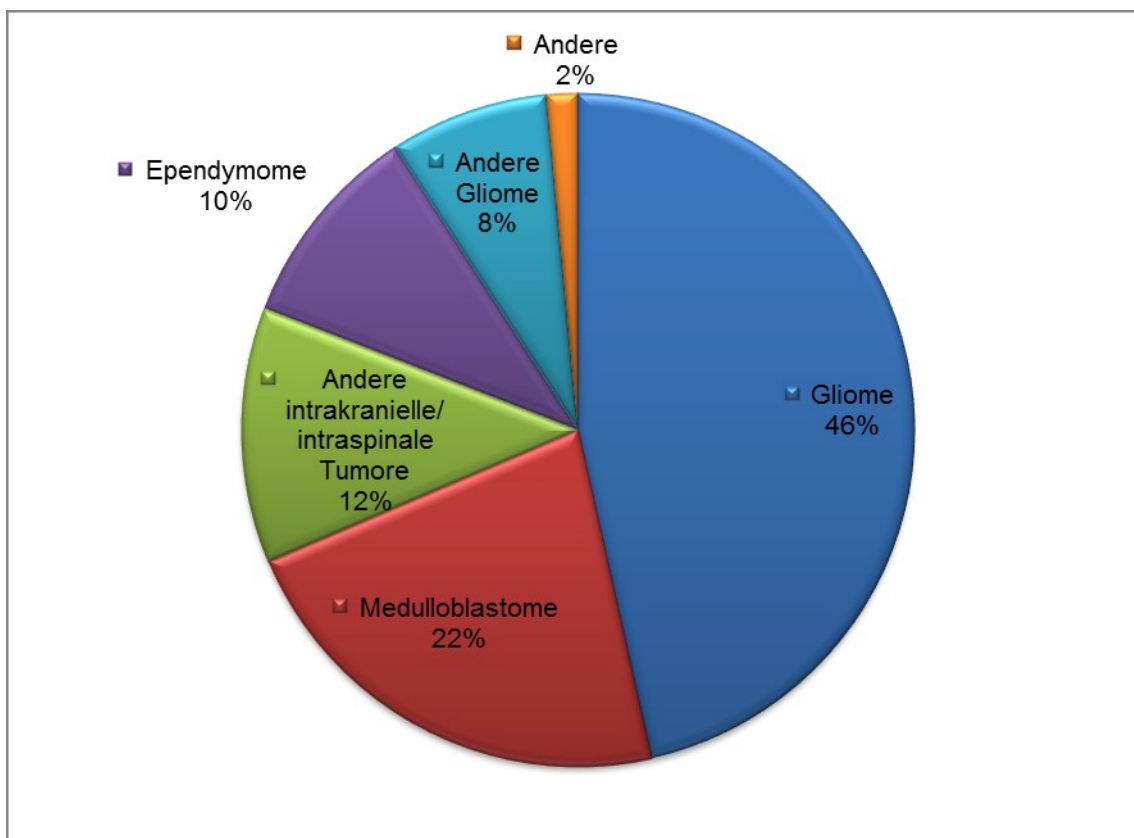


**Abb. 1 Relative Häufigkeit maligner Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren<sup>4</sup>**

### 1.1 Klinik, Diagnostik und Therapie von ZNS-Tumoren

Tumore des ZNS im Kindes- und Jugendalter sind eine heterogene Gruppe von Neoplasien mit unterschiedlicher Histologie, Lokalisation und variablem biologischen Verhalten.<sup>3,5</sup> Jährlich erkranken in Deutschland etwa 2,6/100.000 Kinder an einem Tumor des ZNS. ZNS-Tumore stellen damit nach Leukämien (34%) die zweithäufigste onkologische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter dar.<sup>3,4</sup> Die Wahrscheinlichkeit, an einem ZNS-Tumor zu erkranken, ist über das ganze Kindes- und Jugendalter gleichmäßig verteilt, nur im Alter zwischen 10 und 14 Jahren ist die Inzidenz etwas geringer (2/100.000).<sup>3,4</sup> Fast alle ZNS-Tumore in diesem Alter sind neuroepithelialen Ursprungs.<sup>3</sup> Am häufigsten finden sich, meist niedriggradige Gliome (46%), gefolgt von malignen (bösartigen) Medulloblastomen (22%) und Ependymomen (10%), die ebenfalls als maligne anzusehen sind. Seltener sind Kraniopharyngeome, Keimzelltumore, Tumore des Plexus choroideus und andere (Abb. 2).<sup>3,4</sup> In der ersten Lebensdekade stehen embryonale Tumore mit supratentoriellem (oberhalb des Tentoriums) Sitz

zahlenmäßig an 1. Stelle, während im Laufe der Pubertät die Inzidenz infratentorieller (unterhalb des Tentoriums) glialer Tumore deutlich zunimmt.<sup>3</sup> Knaben erkranken im Durchschnitt 1,2-mal häufiger an einem ZNS-Tumor als Mädchen.<sup>3</sup> Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 6 Jahren und 11 Monaten.<sup>4</sup>



**Abb. 2 Die häufigsten ZNS-Tumore bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren<sup>4</sup>**

Tumore des ZNS werden histopathologisch anhand der WHO Klassifikation 2007 für Tumore des ZNS eingeteilt.<sup>6</sup> Dabei wird der Tumor dem Gewebstyp zugeordnet, aus dem er hervorgegangen ist.<sup>6</sup> Der histopathologische Malignitätsgrad (Grading) erlaubt eine Aussage über das biologische Verhalten und hat wesentlichen Einfluss auf die Therapie.<sup>6</sup> Histopathologische Malignitätsmerkmale sind beispielsweise Zell- und Kernatypien, hohe Mitoserate, Gefäßproliferation und Nekrosen.<sup>5</sup> ZNS-Tumore der Malignitätsgrade I-II werden als niedriggradig (benigne), jene mit einem Malignitätsgrad III-IV als hochgradig

(maligne) eingestuft. Abhängig von der Lokalisation können sich aber auch histopathologisch benigne ZNS-Tumore biologisch maligne verhalten (z.B. Hirnstammgliome).<sup>1,5</sup>

Die klinische Symptomatik eines ZNS-Tumors kann, abhängig von seinem biologischen Verhalten, seiner Größe, Lokalisation und Histologie, sehr variabel sein.<sup>1,3,5</sup> Während vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter die Diagnosestellung durch mangelnde Kooperationsfähigkeit der Patienten erschwert sein kann, zeigen ältere Kinder im Allgemeinen Symptome, die mit jenen von Erwachsenen vergleichbar sind.<sup>3</sup> Bei hochgradig malignen Tumoren vergehen zwischen ersten Symptomen und Diagnosestellung bei 2/3 der Patienten meist nicht mehr als 4 Wochen.<sup>5</sup> Im Gegensatz dazu können bei niedriggradigen Tumoren bis zur Diagnosestellung mehrere Jahre vergehen.<sup>3,5</sup>

Neben allgemeinen Symptomen wie Inappetenz, Fieber, Reizbarkeit, schnelle physische Erschöpfung und Apathie, die in den meisten Fällen erst bei längerem Bestehen zu einem Arztbesuch Anlass geben, finden sich, bedingt durch die Lokalisation des Primärtumors, oft spezifische neurologische Symptome, die sich entweder schlagartig (zerebraler Krampfanfall) oder schleichend (Wesensveränderung, Kopfschmerzen, morgendliches Erbrechen) manifestieren.<sup>3,5</sup> In etwa 80% der Fälle sind Kopfschmerzen ein Initialsymptom.<sup>5</sup> Die spezifische Symptomatik kann einerseits durch direkte Kompression oder Infiltration durch den Primärtumor bedingt sein, oder aber indirekt durch Begleiterscheinungen des Tumorswachstums wie Ödem, Blutungen, oder Behinderung des Liquorabflusses. Letzteres führt zu einer Erweiterung der Liquorräume und zur Ausbildung eines Verschluss-Hydrozephalus.<sup>3,5</sup>

Bei Säuglingen und Kleinkindern führt eine intrakranielle Druckerhöhung zu einer gespannten Fontanelle, Dehiszenz der Schädelnähte und zu einer unphysiologischen Zunahme des Kopfumfangs. Bei älteren Kindern findet man als Folge der intrakraniellen Druckerhöhung häufig Kopfschmerzen und morgendliches Erbrechen.<sup>3,5</sup> Unabhängig von Alter und Lokalisation des Tumors beeinflusst die Dynamik der Tumorgößenzunahme entscheidend die Symptomatik. Zeichen einer akuten Hirndrucksteigerung sind Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, oder Regulationsstörungen vitaler Zentren

(Bradykardie, Apnoen).<sup>3,5</sup> Während Anfälle, Schädigungszeichen des ersten Motoneurons (kontralaterale Hemiparese, Hyperreflexie) in Kombination mit sensiblen Ausfällen typisch für einen hemisphäriellen Tumor sind, finden sich bei infratentoriellen Tumoren typischerweise Symptome wie Gang- und Standataxie, Nystagmus, sowie Störungen der Feinmotorik und der Bewegungskoordination. Hirnnervenparesen (V, VI, VII und IX) und Schiefhals (Torticollis) sind typische Symptome von Hirnstammtumoren.<sup>3,5</sup>

Ausgangspunkt und Grundlage für eine rasche Diagnose ist eine umfassende Anamnese und eine exakte neurologische Untersuchung.<sup>3,5</sup> Diese muss auch während der Behandlung in kurzen Intervallen regelmäßig durchgeführt werden, um das Therapieansprechen beurteilen, beziehungsweise ein Rezidiv (Wiederauftreten der Krankheit) so früh wie möglich klinisch erkennen zu können. Die Magnetresonanztomographie (MRT), mit und ohne Kontrastmittel (Gadolinium), ist die bildgebende Methode der Wahl bei Verdacht auf Vorliegen eines ZNS-Tumors. Die Computertomographie (CT) hat nur bei bestimmten Fragestellungen (z.B. Nachweis von Verkalkungen beziehungsweise Ausschluss ossärer Beteiligung) einen Stellenwert.<sup>1,3,5</sup> Mithilfe der MRT lässt sich in den meisten Fällen eine genaue Aussage über die Größe, Ausdehnung, Nachbarschaftsbeziehungen und Vaskularisation des tumorösen Prozesses treffen und eine radiologische Verdachtsdiagnose stellen.<sup>3,5</sup> Kleine Kinder (<5 Jahre) müssen aufgrund der langen Untersuchungszeit immer sediert werden, ansonsten würden Bewegungsartefakte zu einer eingeschränkten Bildqualität führen. Bei den meisten ZNS-Tumoren, insbesondere bei malignen, muss ein komplettes ZNS-Staging durchgeführt werden, das zusätzlich eine spinale MRT und bei Tumoren, welche zu Liquordissemination neigen, eine Lumbalpunktion mit laborchemischen und zytologischen/zytochemischen Untersuchungen des Liquors umfasst. Beide Untersuchungen dienen dem Nachweis oder Ausschluss von Tumorabsiedlungen (Metastasen). Bei Verdacht auf Vorliegen eines Keimzelltumors sind im Liquor und Blut Tumormarker (Alpha-Fetoprotein, Beta-Choriongonadotropin) zu bestimmen. Bei intrakranieller Druckerhöhungen ist eine Lumbalpunktion allerdings kontraindiziert, da diese zu einer lebensbedrohlichen Hirnstammeinklemmung führen kann.<sup>1,3,5</sup> Die weitere Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen eines ZNS-Tumors beinhaltet eine Bestimmung von Hormonen im

Serum und weitere Untersuchungen (Augenhintergrund, Gesichtsfeld, Hörprüfung), die Auskunft über tumor-assoziierte funktionelle Störungen geben.<sup>3,5</sup> Das Ansprechen auf die Therapie muss in regelmäßigen Abständen (anfangs alle 2 bis 3 Monate, später können bei fehlendem Tumornachweis die Untersuchungsintervalle ausgedehnt werden) durch neurologische Untersuchungen und MRT-Kontrollen überprüft werden.<sup>3,5</sup>

Die Therapie von ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter ist abhängig von Histologie, biologischem Verhalten, Lokalisation, Metastasierungsgrad, Operabilität sowie Alter des Patienten.<sup>5</sup> Den größten Stellenwert in der Therapie nimmt die Operation ein. Abhängig von der Lokalisation wird in den meisten Fällen eine totale oder nahezu totale Entfernung des Tumors (gross total resection) angestrebt. Klinisch-radiographisch werden 4 Resektionsgrade (total, subtotal, partiell, Biopsie) unterschieden.<sup>7</sup> Der Resektionsgrad muss innerhalb von 72 Stunden nach der Operation durch eine MRT bestimmt und referenzradiologisch bestätigt werden.<sup>3,5</sup> Eine (nahezu) komplette Tumorentfernung schafft günstige Voraussetzungen für die nachfolgenden nicht-chirurgischen Therapieformen, sofern diese erforderlich sind. So ist insbesondere bei Gliomen der Grad der Resektion ein wesentlicher prognostischer Parameter.<sup>8</sup> Aber auch bei Medulloblastomen stellt der nach einer Tumorentfernung verbliebene Resttumoranteil einen wesentlichen (ungünstigen) Prognosefaktor dar.<sup>8</sup> Manche gutartige Tumore des ZNS (z.B. niedriggradige Gliome im Kleinhirn), die komplett reseziert werden können, sind durch einen alleinigen operativen Eingriff ohne zusätzliche Therapie heilbar.<sup>5,9</sup> Oft kann aufgrund der Lokalisation (Hirnstamm, motorische Zentren), des infiltrativen Wachstums, oder der Tumorausdehnung nur eine subtotale, partielle Resektion, oder gar nur eine Biopsie erzielt werden. Auf keinen Fall darf ein radikales operatives Vorgehen zur einer erhöhten Morbidität führen.<sup>3,10</sup>

Ein weiterer, unverzichtbarer Bestandteil in der Therapie von ZNS-Tumoren bei Kindern und Jugendlichen ist die Strahlentherapie (Radiotherapie), die fast ausschließlich als externe Bestrahlung mit Linearbeschleunigern durchgeführt wird.<sup>10</sup> Die Strahlentherapie führt bei fast allen bestrahlten Patienten zu erheblichen strahlenbedingten Nebenwirkungen, bedingt durch direkte Zellschädigung, vaskuläre Faktoren oder Störungen der Myelinisierung. Zu den

wichtigsten Spätfolgen zählen neurologische (Paresen, Ataxie, Koordinationsstörungen), neuropsychologische (kognitive Störungen = Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit, Verhaltensauffälligkeiten) und endokrinologische (Minderwuchs durch Wachstumshormonmangel, zentrale Hypothyreose, Hypogonadismus).<sup>3,10</sup> Die Spätfolgen sind bei jüngeren Patienten (v.a. wenn sie bei Bestrahlungsbeginn <3 Jahre sind) gravierender als bei älteren Patienten.<sup>10</sup> Außerdem nimmt mit steigender Strahlendosis auch die Häufigkeit und Schwere der Spätfolgen zu. Darüber hinaus können mit einer Latenzzeit von etwa 5 bis 40 Jahren im Bereich des Bestrahlungsfeldes gehäuft Zweittumore wie Meningeome, Schilddrüsenkarzinome und Glioblastome auftreten.<sup>10</sup> Daher muss auch nach Abschluss der Therapie eine engmaschige Nachsorge der Patienten und eine konsequente Neurorehabilitation (Physio-, Ergotherapie, Logopädie) und in Einzelfällen eine Psychotherapie durchgeführt werden.<sup>10</sup>

Die Chemotherapie (=Behandlung mit Zellgiften) ist ein weiterer Grundpfeiler in der Therapie maligner, teilweise auch benignen ZNS-Tumore.<sup>1,3,10</sup> Diese Therapieform zielt ebenfalls auf die Zerstörung, oder zumindest Wachstumshemmung, von Tumorzellen ab. Während eine Chemotherapie bei gewissen Entitäten zu einem (allerdings oft nur geringen) Überlebensvorteil führt (z.B. bei malignen Gliomen), ist deren Wirksamkeit bei anderen Subtypen (z.B. Ependymomen) bis heute nicht erwiesen. Von den verschiedenen wachstumshemmenden Medikamenten (Zytostatika), die für die Behandlung von ZNS-Tumoren eingesetzt werden, haben Cyclophosphamid, Ifosfamid, Vincristin, hochdosiertes Methotrexat, Etoposid, Thiotepa, Temozolomid sowie Cisplatin und Carboplatin die größte Wirksamkeit.<sup>3,5,10,11</sup> Da Tumorzellen meist bereits bei Diagnosestellung resistent gegenüber Zellgiften sind, oder eine Resistenz im Verlauf der Erkrankung entwickeln, müssen mehrere dieser Medikamente in verschiedenen Kombinationen (so genannten Blöcken oder Kursen) in entsprechender Dosierung eingesetzt werden.<sup>10</sup> Zytostatika können, abhängig von der Grunderkrankung, Alter und dem Vorhandensein von Metastasen entweder vor, während, oder nach der Radiotherapie verabreicht werden.<sup>10</sup> Aufgrund strahlenbedingter Spätfolgen wird heute zunehmend versucht, bei kleinen Kindern durch eine Chemotherapie eine Strahlentherapie zu vermeiden, oder diese zumindest in ein höheres Lebensalter zu verschieben.<sup>10</sup> Bei vielen, nicht nur

malignen ZNS-Tumoren müssen Chemo- und Strahlentherapie zusammen eingesetzt werden, um die Prognose der Patienten zu verbessern. Man spricht von einer multimodalen Therapie mit dem Ziel, eine komplette Remission (d.h. die Zerstörung aller Tumorzellen) zu erreichen und den Patienten zu heilen.<sup>3,5,10</sup> Oft (z.B. bei nicht komplett resezierbaren Tumoren) liegt das primäre Ziel der multimodalen Therapie in der Tumorstillstandverögerung. Die Behandlung von nahezu allen hämato-/onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter erfolgt heute ausschließlich im Rahmen von internationalen, multizentrischen Therapieoptimierungsstudien entsprechender Fachgesellschaften (in Deutschland, Österreich und der Schweiz: Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie [GPOH]).<sup>1,3,10</sup>

Therapieoptimierungsstudien sind kontrollierte klinische Studien, die der optimalen Behandlung von Patienten nach den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen, und gleichzeitig der Verbesserung und Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten, dienen.<sup>1,2,9</sup> Die Therapieoptimierungsstudie ist dabei nicht nur auf eine Verbesserung der Heilungschancen, sondern auch auf eine Minimierung der Behandlungsnebenwirkungen und Spätfolgen, sowie auf die Durchführung anwendungsorientierter Forschungsprojekte, ausgerichtet. Aufgrund der strengen Überwachung und Dokumentation haben die Patienten mit onkologischen Erkrankungen, die an einer solchen Therapieoptimierungsstudie teilnehmen, eine bessere Prognose als jene Kinder, die nicht nach einer solchen Studie therapiert werden.<sup>11</sup> Der Einschluss von Kindern in solche multizentrischen Studien ist hauptverantwortlich dafür, dass heute bis zu 75% der an Krebs erkrankten Kinder dauerhaft geheilt werden können.<sup>3,5,10</sup> Therapieoptimierungsstudien in der pädiatrischen Hämato-/Onkologie gibt es seit fast 40 Jahren. Es handelt sich um akademische, sogenannte „investigator initiated trials“, d.h. sie werden von Ärzten, spezialisierten Fach- und Arbeitsgruppen interdisziplinär ausgearbeitet und ohne kommerziellen Hintergrund durchgeführt.

## 1.2 Medulloblastome

### 1.2.1 Definition

Medulloblastome werden zur Gruppe der primitiv neuroektodermalen Tumore (PNET) gerechnet.<sup>1,3,10</sup> Diese gehören zu den embryonalen Tumoren und bestehen aus wenig differenzierten (kleinen, runden) neuroepithelialen Zellen. Medulloblastome entstehen immer im Kleinhirn und sind immer hochgradig maligne (entsprechend WHO Grad IV).<sup>6,10</sup> Sehr ähnliche Tumore können primär auch in anderen Teilen des ZNS auftreten und werden in diesen Lokalisationen dann PNET (spinale, supratentorielle) genannt.<sup>10</sup>

### 1.2.2 Häufigkeit

Medulloblastome machen 20% aller Tumore des ZNS im Kindes- und Jugendalter aus und sind mit einer Inzidenz von 0,8/100000 die häufigsten malignen ZNS-Tumore in dieser Altersgruppe.<sup>1,2,3,10</sup> Der Häufigkeitsgipfel liegt um das 6. Lebensjahr, wobei Knaben deutlich häufiger betroffen sind als Mädchen (Geschlechtsverhältnis etwa 1,7:1).<sup>4</sup>

### 1.2.3 Histopathologie und Molekulargenetik

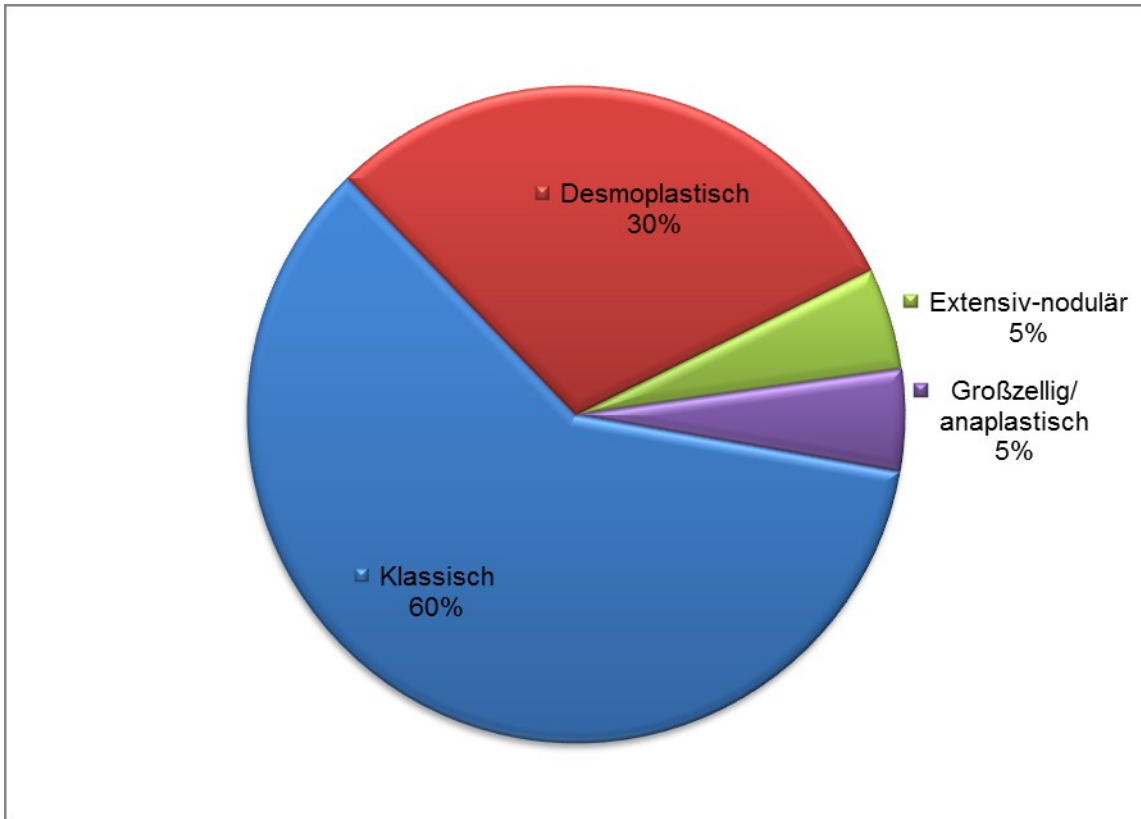
Histopathologisch sind nach der WHO Klassifikation für ZNS-Tumore 2007 vier Typen von Medulloblastomen zu unterscheiden:

- klassische,
- großzellig/diffus-anaplastische,
- extensiv-noduläre und
- desmoplastische (Abb. 3)<sup>12</sup>

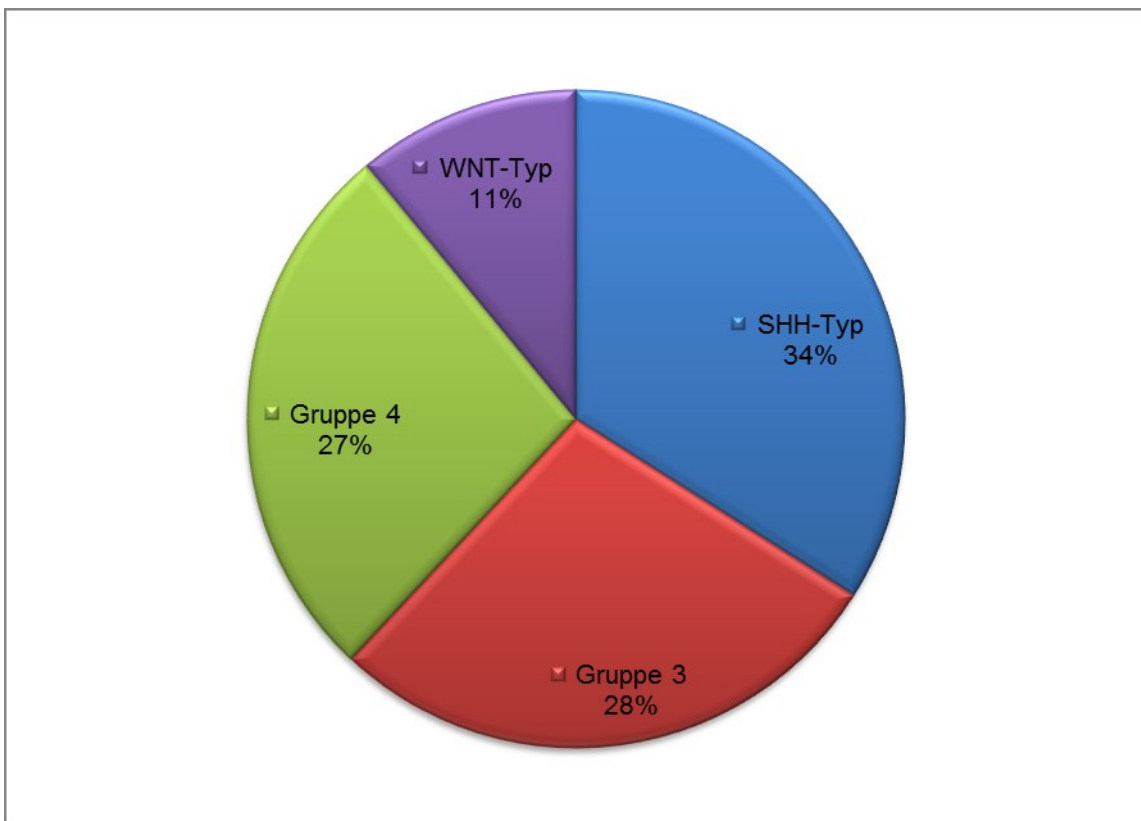
Großzellige und diffus-anaplastische Medulloblastome haben eine ungünstige, extensiv-noduläre und desmoplastische eine günstige Prognose.<sup>6,12</sup> Entsprechend benötigen Patienten mit großzellig/diffus-anaplastischen Medulloblastomen eine intensivere Therapie, während sie bei Patienten mit extensiv-nodulären und desmoplastischen Medulloblastomen reduziert werden kann.<sup>10</sup> Zum Zeitpunkt der Diagnose findet man, abhängig vom Alter der Patienten, in etwa 28% der Fälle Metastasen (M1-M4). Die höchsten Metastasierungsraten findet man bei

Patienten, die jünger als 4 Jahre sind, während bei über 16-jährigen Patienten Metastasen sehr selten (2%) sind.<sup>12</sup>

Neuere Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen molekularbiologischen und genetischen Veränderungen und dem Entstehungsort der Medulloblastome besteht.<sup>12</sup> Dabei können vier verschiedene molekulare Medulloblastomtypen mit unterschiedlichem biologischem Verhalten unterschieden werden. Medulloblastome mit Veränderungen im WNT-Signalübertragungsweg zeigen überwiegend eine klassische Histologie, bei Medulloblastomen vom SHH-Typ, der durch Veränderungen im SHH-Signalübertragungsweg charakterisiert ist, findet man überwiegend eine desmoplastische, mitunter extensiv-noduläre Histologie. Die Gruppen 3 und 4 sind derzeit noch nicht weiter klassifiziert.<sup>12</sup> Am häufigsten finden sich Typ 4-Medulloblastome (34%), gefolgt von SHH- (28%), Typ 3- (27%) und WNT-Medulloblastomen (11%) (Abb. 4).<sup>12</sup> Abhängig vom Alter tritt bei Patienten, die jünger als 4 Jahre und älter als 16 Jahre sind, am häufigsten der (günstige) SHH-Typ auf, während bei Patienten zwischen dem 4. und 16. Lebensjahr am häufigsten der Subtyp 4 nachgewiesen werden kann. Der prognostisch günstige WNT-Typ findet sich sehr selten bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind. Es findet sich zudem eine geschlechtsabhängige Häufung der verschiedenen molekularen Medulloblastom-Typen. Während die Geschlechtsverteilung beim SHH- und WNT-Typ ausgeglichen ist, finden sich Typ 3- und Typ 4-Medulloblastome gehäuft beim männlichen Geschlecht.<sup>12</sup>



**Abb. 3** Histologische Medulloblastom-Subtypen<sup>12</sup>



**Abb. 4** Molekulare Medulloblastom-Subtypen<sup>12</sup>

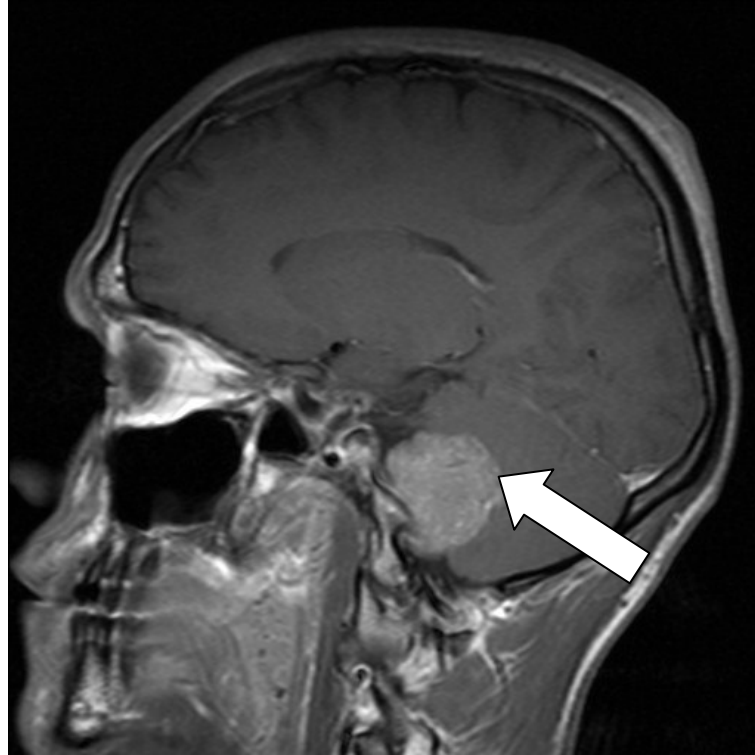
### 1.2.4 Bildgebende Verfahren

Die MRT ist der Goldstandard in der Diagnostik von Medulloblastomen und der CT vorzuziehen.<sup>5</sup> Bei Säuglingen kann in bestimmten Fällen eine Sonographie Hinweise auf eine durch einen Tumor verursachte intrakranielle Druckerhöhung geben.<sup>1,3</sup>

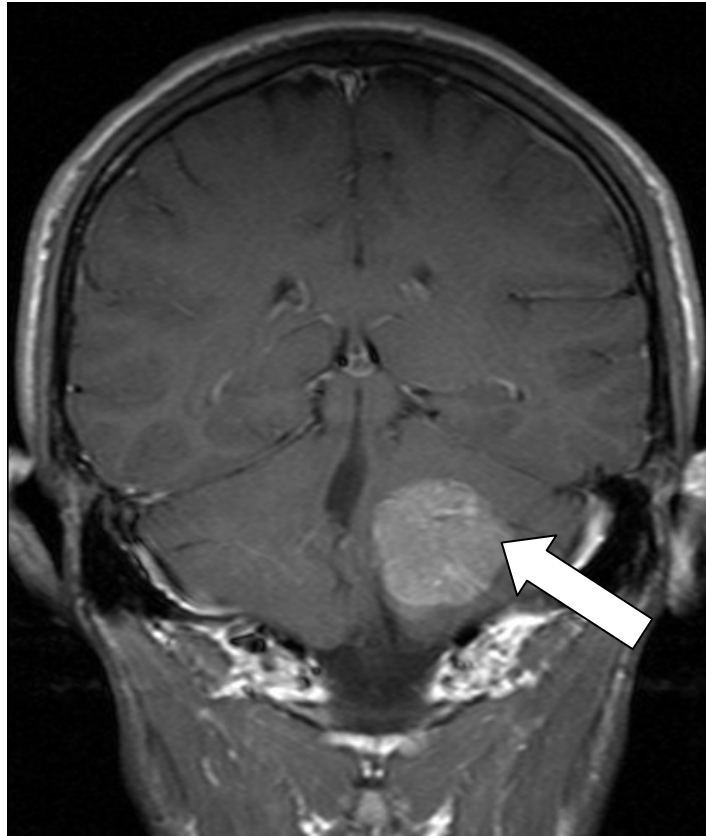
In der MRT finden sich meist gut begrenzte, knotige, polyzyklische Raumforderungen, gelegentlich mit zystischen Anteilen, die unterschiedlich stark Kontrastmittel aufnehmen. Medulloblastome gehen meist zentral vom Kleinhirnwurm, seltener (v.a. bei älteren Patienten) von einer der Kleinhirnhemisphären aus (Abb. 5a/5b).<sup>3,5</sup> Oft sind Zeichen eines Verschluss-Hydrozephalus mit Erweiterung der inneren Liquorräume zu sehen. Abhängig vom histopathologischen Typ sind klassische Medulloblastome in T2 hyperintens (100%), während sich desmoplastische/extensiv-noduläre in den meisten Fällen (66%) isointens darstellen.<sup>13</sup>

Um eine kraniospinale Metastasierung ausschließen zu können, muss immer eine spinale MRT durchgeführt werden. Dabei sollte die präoperative MRT-Untersuchung immer vor der Lumbalpunktion erfolgen, da eine vorausgegangene Lumbalpunktion die Bildinterpretation erschwert.<sup>5</sup> Standardisiert werden kontrastmittelgestützte und native T1- beziehungsweise T2-Sequenzen angefertigt, daneben gibt es eine Reihe von speziellen MRT-Sequenzen (z.B. FLAIR, eine T2-Sequenz, bei der das Flüssigkeitssignal im Gewebe unterdrückt wird und Liquor beispielsweise schwarz erscheint). Neuerdings werden auch nuklearmedizinische Verfahren wie die PET eingesetzt, um das Therapieansprechen beurteilen zu können und die Differenzierung zu gesundem Hirngewebe zu erleichtern.<sup>14</sup> Bei dieser Untersuchung werden dem Patienten radioaktiv markierte Substanzen injiziert, die sich bevorzugt im Tumor und kaum im normalen Hirngewebe anreichern und so eine Aussage über die Stoffwechselaktivität des Tumorgewebes erlauben.<sup>14</sup> Dadurch kann man neoplastische Raumforderungen von gesundem Gewebe mit hohem Kontrast abgrenzen.<sup>5,14</sup> Außerdem muss bei jedem Patienten immer eine frühpostoperative MRT-Untersuchung innerhalb der ersten 72 Stunden erfolgen, um einen nach der Operation verbliebenen Resttumor beurteilen zu können.<sup>3,5</sup> Zu einem späteren

Zeitpunkt ist die MRT-Untersuchung in dieser Hinsicht durch eine möglicherweise auftretende Schrankenstörung nur mehr bedingt aussagekräftig.<sup>3,5</sup>



**Abb. 5a Präoperative sagittale MRT (T1-Wichtung mit Gadolinium) des Schädels: scharf begrenzte infratentorielle, annähernd runde, mäßig Kontrastmittel aufnehmende Raumforderung (Pfeil); Zeichen eines Verschluss-Hydrozephalus findet man hier nicht (Univ.-Klinik für Radiologie, Abteilung für Kinderradiologie, Medizinische Universität Graz)**



**Abb. 5b Korrespondierende koronale Schnittführung (T1-Wichtung mit Gadolinium): der Tumor liegt in der linken Kleinhirnhemisphäre (Pfeil) (Univ.-Klinik für Radiologie, Abteilung für Kinderradiologie, Medizinische Universität Graz)**

### **1.2.5 Stadieneinteilung**

Die international anerkannte Stadieneinteilung bei Medulloblastomen erfolgt nach der modifizierten Klassifikation nach Chang.<sup>3,10</sup> Anhand dieser Klassifikation wird aufgrund der Tumorgröße, Tumorausdehnung und eventuell vorhandenen Metastasen eine Einteilung in T1-T4 und M0-M4 vorgenommen (Tab. 1).<sup>10</sup>

**Tab. 1 Modifizierte Medulloblastom-Klassifikation nach Chang<sup>10</sup>**

<b>T1</b>	Tumordurchmesser weniger als 3 cm und begrenzt auf Kleinhirnwurm, Dach des 4. Ventrikels oder Kleinhirnhemisphäre
<b>T2</b>	Tumordurchmesser mehr als 3 cm, Tumor dringt in eine Nachbarstruktur (z.B. Kleinhirnschenkel) ein oder füllt den 4. Ventrikel teilweise aus
<b>T3a</b>	Tumor dringt in 2 Nachbarstrukturen ein oder füllt den 4. Ventrikel vollständig aus; mit Ausdehnung zum Aquädukt, Foramen Magendii oder Foramen Luschkae, Hydrozephalus internus
<b>T3b</b>	Tumor füllt den 4. Ventrikel vollständig aus und infiltriert den Hirnstamm/Boden des 4. Ventrikels
<b>T4</b>	Ausdehnung jenseits des Aquäduktes bis ins Mittelhirn oder in den 3. Ventrikel oder Ausdehnung bis zum oberen Halsmark
<b>M0</b>	Kein Nachweis von Metastasen
<b>M1</b>	Mikroskopischer Nachweis von Metastasen im Liquor
<b>M2</b>	Makroskopischer Nachweis von Metastasen im zerebellären, zerebralen Subarachnoidalraum und/oder in den supratentoriellen Ventrikeln
<b>M3</b>	Makroskopischer Nachweis von Metastasen im spinalen Subarachnoidalraum
<b>M4</b>	Makroskopischer Nachweis von Metastasen außerhalb des ZNS

## 1.2.6 Therapie

Die Behandlung von Medulloblastomen beinhaltet Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Durch eine Operation alleine können Patienten mit Medulloblastom nicht geheilt werden.<sup>3,5</sup> Während eine operative Tumorentfernung und Chemotherapie immer erforderlich sind, hängt der Einsatz einer Radiotherapie vom individuellen Risikoprofil und Alter der Patienten ab.<sup>10</sup>

### 1.2.6.1 Operation

Die primäre operative Entfernung des Tumors ist von größter Bedeutung, da die Patienten häufig, bedingt durch raumforderndes Tumorwachstum und Kompression des Hirnstamms, vital bedroht sind.<sup>3,5</sup> Bei ausgeprägtem Verschluss-Hydrozephalus muss vor der Tumorentfernung oft eine externe Liquorableitung (Liquordrainage) angelegt werden, um den Hirndruck zu senken.<sup>3</sup> Ziel der Operation ist die vollständige Tumorentfernung, da ein Resttumor ( $>1,5 \text{ cm}^2$ ) die Heilungsaussichten deutlich verschlechtert.<sup>15</sup> Die anatomische Lage von Medulloblastomen und die daraus resultierenden topographischen Beziehungen zu Kreislaufzentren und Hirnnervenkernegebieten am Boden des 4. Ventrikels machen jedoch eine komplette Tumorentfernung oft unmöglich.<sup>5,10</sup> Mit mikrochirurgischen Operationstechniken ist heute dennoch bei mehr als 50% der Patienten eine totale Resektion möglich.<sup>3</sup> Nach der Resektion von Kleinhirntumoren wird in etwa 20% der Fälle ein "Posterior-Fossa-Syndrom" (Kombination aus zerebellärem Mutismus und Verhaltensstörungen) in verschiedenen Ausprägungen beobachtet, wobei in den meisten Fällen ein zerebellärer Mutismus (völliges Unvermögen zur Lautäußerung bei normalen Sprachverständnis) im Vordergrund steht.<sup>10</sup> Seltener finden sich Symptome wie Sprachstörungen (Dysarthrie), Kleinhirnsymptome (z.B. Ataxie), affektive Störungen, oder Lähmungen (Paresen). Diese Symptome sind meistens nur vorübergehender Natur und bilden sich in den meisten Fällen innerhalb weniger Monate wieder zurück.<sup>5,10</sup>

### 1.2.6.2 Bestrahlung

Bei Medulloblastomen handelt es sich um strahlensensible Tumore.<sup>10</sup> Aufgrund der Tatsache, dass häufig bereits bei Diagnosestellung eine manifeste oder okkulte Metastasierung im Liquorraum besteht, ist in den meisten Fällen eine Bestrahlung der gesamten kraniospinalen Achse indiziert.<sup>10,16</sup> Das primäre Ziel der modernen externen Bestrahlung ist die Verbesserung der Überlebensraten durch Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle und Zerstörung von (Mikro-) Metastasen. Die Strahlentherapie wird als externe Strahlentherapie in 30 bis 38 Sitzungen durchgeführt. Bei kleinen Kindern ist bei jeder Sitzung eine Sedierung erforderlich, damit das Bestrahlungsfeld nicht durch Bewegungen des Kindes verändert wird. Basierend auf bildgebenden Verfahren (MRT/CT), wird ein individuell angepasster computergestützter Bestrahlungsplan erstellt.<sup>10</sup> Zuerst erfolgt die Bestrahlung der Neuroachse (mit 23,4 Gy). Anschließend wird eine lokale Aufsättigung der hinteren Schädelgrube und des Tumorgebietes (mit 30 Gy) durchgeführt (Tab. 2).<sup>10</sup> In den letzten Jahren konnte durch den Einsatz einer zum Teil intensivierten Chemotherapie in vielen Therapiestudien die kraniospinal applizierte Strahlentherapiedosis von 35,2 Gy auf 23,4 Gy oder 18 Gy reduziert werden, wobei eine weitere Absenkung derzeit nicht mehr möglich erscheint.<sup>17</sup> Außerdem konnte in einer Studie aus dem Jahr 2005 gezeigt werden, dass ein kompletter Verzicht auf die Strahlentherapie bei sehr kleinen Kindern ohne Verschlechterung der Prognose möglich ist. Erwartungsgemäß zeigten Patienten, die nicht bestrahlt wurden, weniger neurologische Defizite als jene, welche eine Radiotherapie erhielten.<sup>17</sup>

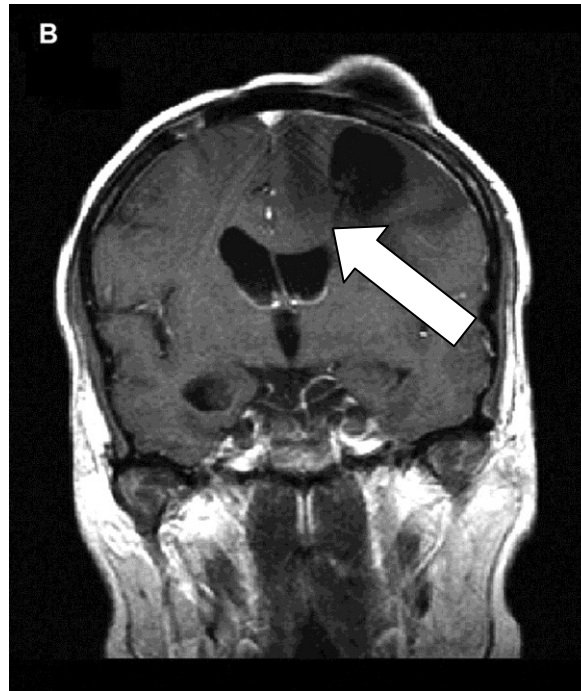
**Tab. 2 Plan für eine konventionell fraktionierte, kraniospinale Bestrahlung mit Aufsättigung der hinteren Schädelgrube sowie des Primärtumors für Patienten mit nicht metastasiertem Medulloblastom (M0) im Alter zwischen 4 und 21 Jahren<sup>10</sup>**

<b>ZNS-Abschnitt</b>	<b>Zahl/ Fraktionen</b>	<b>Dosis/ Fraktion (Gy)</b>	<b>Gesamtdosis (Gy)</b>	<b>Gesamtdauer (In Wochen)</b>
<b>Gehirn/ Spinalkanal</b>	13	1,8	23,4	2,3
<b>HSG</b>	17	1,8	30,6	3,2
<b>Zusammen</b>	30		54	5,5-6

### 1.2.6.3 Chemotherapie

Das Medulloblastom zählt mit einer Responserate von bis zu 70% zu den chemosensitiven Tumoren, wobei die Chemotherapie meistens intravenös (selten peroral) verabreicht wird.<sup>10</sup> Zytostatika können im Zuge einer Lumbalpunktion (intrathekal) oder intraventrikulär über ein unter die Kopfhaut zu implantierendes Reservoirsystem (Ommaya-Reservoir) auch direkt in den Liquorraum appliziert werden (Abb. 6).<sup>10</sup> Bei Medulloblastomen kommen folgende Zytostatika am häufigsten zum Einsatz:

- Cyclophosphamid,
- Ifosfamid,
- Vincristin,
- Hochdosiertes Methotrexat,
- Etoposid,
- Cisplatin,
- Lomustin.<sup>10</sup>



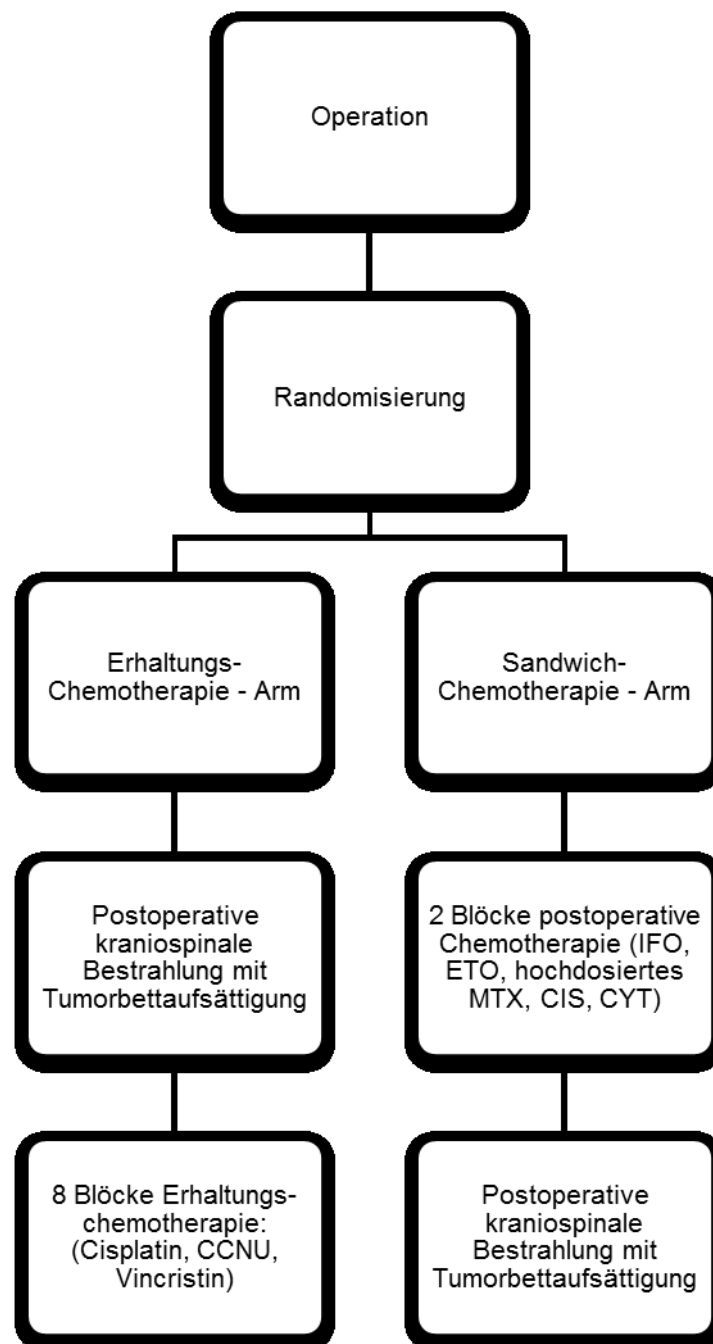
**Abb. 6 Koronale und sagittale MRT (T1-Wichtung) des Schädels mit einem implantierten so genannten Ommaya-Reservoir, über das Chemotherapie in den Liquorraum (intraventrikulär) injiziert werden kann, Drainverlauf durch Pfeil markiert (<http://www.neurology.org/content/67/2/319/F1.large.jpg>)**

Mittlerweile ist die Chemotherapie ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung von Patienten mit Medulloblastom. Die Intensität und Dauer der Chemotherapie ist abhängig von Alter, Histologie und Metastasierungsstadium.<sup>10</sup> Bei kleinen Kindern kann mit einer intensiven systemischen und intraventrikulären Chemotherapie eine Strahlentherapie in vielen Fällen vermieden werden. Bei postoperativ tumorfreien Patienten war durch diese Strategie ein 5-Jahres-EFS von bis zu 81% erzielbar.<sup>10</sup>

#### **1.2.6.4 Therapieoptimierungsstudie HIT 91**

Im Zeitraum von August 1991 bis September 1997 wurden Kinder zwischen dem 3. und 21. Lebensjahr, die in Österreich, Deutschland oder der Schweiz an einem Medulloblastom erkrankten, nach der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 behandelt. Die postoperative Bestrahlung erfolgte mit 35,2 Gy (Tageseinzeldosis 1,6 Gy), die hintere Schädelgrube wurde auf 55,2 Gy aufgesättigt.<sup>16,18</sup> Zwei unterschiedliche Chemotherapiekonzepte (Erhaltungskemotherapie und

Sandwichchemotherapie) wurden randomisiert geprüft. Patienten im Erhaltungschemotherapie-Arm erhielten nach der postoperativen Bestrahlung eine Chemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin (8 Blöcke im Abstand von 6 Wochen).<sup>10</sup> In diesem Stratifikationsarm konnte ein 10-Jahres-Gesamtüberleben von 91% bei Patienten mit initial nicht metastasierter Erkrankung erreicht werden.<sup>18</sup> Im Sandwichchemotherapie-Arm erhielten die Patienten 2 Chemotherapie-Blöcke bestehend aus Ifosfamid, VP-16, hochdosiertem Methotrexat, Cisplatin und Cytarabin und wurden erst danach bestrahlt. In dieser Gruppe waren die Ergebnisse deutlich schlechter, das Gesamtüberleben nach 10 Jahren lag bei nur bei 62% (Tab. 3).<sup>18</sup>

**Tab. 3 Design und Stratifizierung der Therapieoptimierungsstudie HIT 91**

### 1.2.6.5 Therapieoptimierungsstudie HIT 2000

Die Folgestudie HIT 2000 war in Österreich vom 25.4.2001 bis zum 31.12.2011 aktiv. Die Therapieoptimierungsstudie HIT 2000, nach der auch Kinder und Jugendliche mit Ependymomen und supratentoriellen PNET behandelt wurden, baute zum größten Teil auf den vorangegangenen Studien HIT 91, HIT 87 und HIT

92 auf.<sup>10</sup> Die Stratifizierung (=Zuordnung der Patienten zu einzelnen Behandlungsarmen) erfolgte unter Berücksichtigung der Histologie, des Alters der Patienten und des Metastasierungsstadiums zu Therapiebeginn.<sup>10</sup> Während der Studienlaufzeit wurde die Therapiestrategie aufgrund der Ergebnisse von Zwischenanalysen in einzelnen Therapiearmen geändert. Bei Studienbeginn ergaben sich aufgrund des individuellen Risikoprofils vier verschiedene Stratifikationsarme für die Behandlung von Patienten mit Medulloblastom (Tab. 4).<sup>10</sup>

**Tab. 4 Stratifikationsarme für die Behandlung von Patienten mit Medulloblastom abhängig von Histologie, Alter und Metastasierungsstadium in der HIT 2000<sup>10</sup>**

<b>Stadium</b>	<b>Patientenalter (Jahre)</b>	<b>Therapie</b>
M0	<4	HIT-2000 BIS4
M0	4-21	HIT-2000 AB4
M1-M4	<4	MET-HIT 2000-BIS4
M1-M4	4-21	MET-HIT 2000-AB4

Die unten angeführte Tabelle zeigt eine Übersicht über die Chemotherapieregime in der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 (Tab. 5).

**Tab. 5 Chemotherapie in den 4 Stratifikationsarmen der HIT 2000 für die Behandlung von Patienten mit Medulloblastom<sup>10</sup>**

<b>Arm</b>	<b>Radio-/ Chemotherapie</b>
<b>HIT 2000-BIS4</b>	2 Blöcke HIT SKK (CY, VCR, hochdosiertes MTX, CARBO, ETO) mit intraventrikulärem MTX, bei kompletter Remission 2 weitere Blöcke ohne hochdosiertes MTX, Bestrahlung nur bei Resttumor nach 3 Zyklen
<b>MET-HIT 2000-BIS4</b>	2 Blöcke CARBO, ETO als 96h-Infusion mit intraventrikulärem MTX, danach zweifache Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation; Bestrahlung nur, wenn nach Stammzelltransplantation nicht in kompletter Remission
<b>HIT 2000-AB4</b>	Randomisierte Prüfung zweier verschiedener Strahlentherapiekonzepte (konventionelle Fraktionierung [23,4 Gy kraniospinal] vs. Hyperfraktionierung [36 Gy kraniospinal], 8 Blöcke Erhaltungskemotherapie (CCNU, CIS, VCR)
<b>MET-HIT 2000-AB4</b>	3 Blöcke HIT SKK mit intraventrikulärem MTX, hyperfraktionierte kraniospinale Bestrahlung (40 Gy Gehirn/Rückenmark, 60 Gy hintere Schädelgrube, 68 Gy Tumorgebiet), 4 Blöcke Erhaltungskemotherapie (CCNU, CIS, VCR)

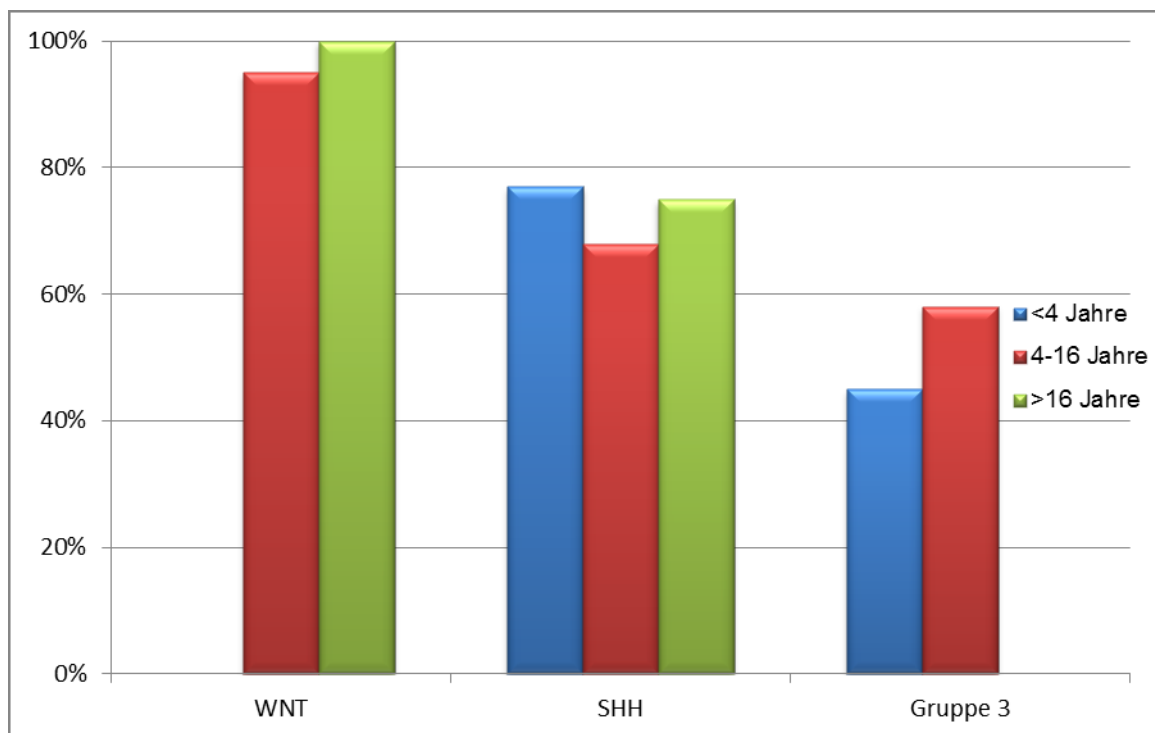
### 1.2.7 Prognose

In den letzten Jahren konnten bei Kindern mit nicht-metastasiertem Medulloblastom mit einer Kombination aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie Gesamtüberlebensraten nach 5 Jahren von über 70% erzielt werden.<sup>18,19</sup> In der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 lag im Erhaltungskemotherapie-Arm bei kompletter Remission die 10-Jahres-Überlebensrate bei 91%, beim Nachweis makroskopischer Metastasen bei Diagnosestellung bei 42%.<sup>18</sup> In einer amerikanischen Studie konnte bei Kindern mit nicht-metastasiertem Medulloblastom und kleinem Resttumor, die eine Erhaltungskemotherapie erhielten und mit 23,4 Gy kraniospinal bestrahlt wurden, ein 5-Jahres-EFS von 81% erzielt werden.<sup>19</sup> In der Studie HIT 91 betrug bei Kindern (6-18 Jahre) ohne Metastasen das rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren 84%.<sup>16</sup> Kinder, die an einem desmoplastischen oder extensiv-nodulären Medulloblastom erkrankten, hatten auch ohne Radiotherapie eine noch günstigere Prognose mit einem Gesamtüberleben von 93%.<sup>17</sup> Prognostisch ungünstige

Faktoren für den Krankheitsverlauf bei Kindern und Jugendlichen mit Medulloblastom sind junges Alter der Patienten, postoperativer Resttumor ( $>1.5 \text{ cm}^2$ ), ungünstige Histologie (großzellig/diffus-anaplastisch) und Nachweis von Metastasen bei der Diagnose.<sup>10,15</sup> Bei Patienten mit makroskopischen Metastasen (M2-3) lag in einer britischen Studie das ereignisfreie Überleben nach 3 und 5 Jahren bei 39,7% bzw. 34,7%.<sup>20</sup> In den letzten Jahren wurden zunehmend molekulare Marker (MYC-Amplifikation, nukleäre  $\beta$ -Catenin Expression) für die Bestimmung des individuellen Risikoprofils herangezogen.<sup>21</sup> So zeigte sich, dass eine negative nukleäre  $\beta$ -Catenin Expression, ein großer postoperativer Resttumor ( $>1,5 \text{ cm}^2$ ) und eine Amplifikation des Protoonkogens Myelocytomatosis viral related oncogene (MYC) mit einer ungünstigen Prognose verbunden sind.<sup>21</sup> Dadurch können nun für die Einschätzung des Rückfallsrisikos, die bisher nur auf klinischen Parametern basierte, auch molekulare Parameter herangezogen werden, die allerdings bislang noch nicht prospektiv evaluiert sind (Tab. 6).<sup>21</sup> Ein signifikanter Unterschied in der Prognose wurde in Abhängigkeit von den molekularen Subgruppen nachgewiesen (Abb. 7).<sup>21</sup> Darüber hinaus zeigen Patienten, deren Tumor bestimmte zytogenetische Aberrationen (Chromosom 17) aufweist, ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten ohne zytogenetische Veränderungen.<sup>12</sup> Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren bedürfen einer entsprechenden Therapieintensivierung (Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation) und gegebenenfalls einer experimentellen Therapie.<sup>10</sup> Bei gewissen Hochrisikopatienten war es möglich, die rezidivfreien Überlebensraten anzuheben.<sup>22</sup>

**Tab. 6 Bestimmung des individuellen Risikoprofils abhängig von klinischen und molekularen Markern<sup>21</sup>**

	Histologie	Molekulare Marker	Resttumor
<b>Günstige Risikoparameter</b>	Nicht diffus großzellig/anaplastisch	Keine MYC-Amplifikation, nukleäre $\beta$ -Catenin-Expression positiv	<1,5 cm <sup>2</sup>
<b>Ungünstige Risikoparameter</b>	Diffus großzellig/anaplastisch	MYC Amplifikation, nukleäre $\beta$ -Catenin-Expression negativ	>1,5 cm <sup>2</sup>



**Abb. 7 Individuelle 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit Medulloblastom abhängig von den molekularen Subgruppen<sup>12</sup>**

## **2 Wissenschaftlicher Hintergrund und Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Rezidivhäufigkeit von Medulloblastomen im Kindes- und Jugendalter und versucht die Frage zu beantworten, ob Rezidive in der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 oder HIT 2000 häufiger auftraten.

Da die Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie das nationale koordinierende Studienzentrum für diese beiden Therapieoptimierungsstudien in Österreich ist, werden die Daten von Patienten mit neu diagnostiziertem Medulloblastom nach Graz gemeldet. Dabei ist von einer annähernd flächendeckenden Erfassung auszugehen. Das Hauptziel dieser retrospektiven Studie ist die Analyse von Rezidivhäufigkeit und Rezidivmuster bei Kindern und Jugendlichen mit Medulloblastom, die in der Datenbank der Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und HIT 2000 erfasst wurden. Insbesondere soll die Rezidivhäufigkeit im Zeitraum von 1991 bis 2000 mit der Rezidivhäufigkeit im Zeitraum von 2001 bis 2010 verglichen werden. Diese Analyse soll die Frage beantworten, ob sich die Wahrscheinlichkeiten des rückfallsfreien Überlebens in diesen beiden Jahrzehnten als Ausdruck der geänderten Therapiestrategien verbessert haben.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden 106 Patienten (Tab. 7) mit Medulloblastom im Alter zwischen 0-18 Jahren, welche im Zeitraum von 1991 bis 2010 an 7 österreichischen Zentren (Feldkirch, Graz, Innsbruck, Klagenfurt, Linz, Salzburg, Wien) behandelt und der österreichischen Studienzentrale in Graz gemeldet wurden, in die Untersuchung eingeschlossen. Von den 106 gemeldeten Patienten wurde bei 41 Patienten die Diagnose vor dem Jahr 2000 gestellt, bei 65 Patienten danach. Patienten, die vor dem Jahr 2000 erkrankten, wurden nach der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 (n=41), die übrigen Patienten nach HIT 2000 (n=65) behandelt.

### 3.2 Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Datenbankanalyse. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz hat ein positives Votum erteilt. Anhand der in der Studienzentrale aufliegenden Unterlagen wurden bei allen 106 Patienten folgende Parameter erhoben beziehungsweise überprüft: Alter, Geschlecht, Initialsymptome, Tumorgröße, Metastasierungsstadium bei Diagnose, Diagnosedatum, Bestrahlungsdosis, Bestrahlungsdauer, Stratifikationsarm, Chemotherapie, Nachbeobachtungszeitraum, aktueller Remissionsstatus, Rezidivzeitpunkt, Art des Rezidivs (Lokal-/Fernrezidiv). Hauptzielgröße bei der Untersuchung waren der Rezidivzeitpunkt und die Art des Rezidivs. Der aktuelle Remissionsstatus wurde bei den nicht in Graz behandelten Patienten in den jeweiligen Behandlungszentren erfragt. Eine Beschreibung der Rezidivtherapie war aufgrund der insuffizienten Datenlage nicht möglich.

### 3.3 Statistische Methoden

Sämtliche Patientendaten wurden in eine Excel-Datei eingetragen, um anschließend eine statistische Auswertung mit einem kommerziellen Statistikprogramm (IBM SPSS Statistics 19) durchführen zu können. Neben deskriptiven Analysen (Häufigkeiten, Mittelwerte, Median, Standardabweichungen etc.), wurden Kreuztabellen und vergleichende Verfahren wie Mittelwertvergleiche und Lebensdaueranalysen anhand von Kaplan-Meier Kurven erstellt. Die Überlebensraten wurden mit dem Logrank-Test im Hinblick auf statistische Signifikanz überprüft, wobei ein p-Wert von  $<0,05$  als signifikant definiert wurde. Aufgrund fehlender Daten konnten nicht alle Patienten für die statistische Auswertung berücksichtigt werden.

## 4 Ergebnisse

Von den 106 Patienten waren 68 männlich und 38 weiblich. Dies entspricht einem Überwiegen des männlichen Geschlechts von 1,78:1. Das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt lag bei 97 Monaten (Bereich, 6-260 Monate) (Tab. 7). In der Studienpopulation der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 waren 29 männliche und 12 weibliche Patienten (Geschlechterverhältnis 2,41:1). Das mediane Alter betrug 91 Monate (Bereich, 34-199 Monate). Neunzehn Patienten (46,3%) wurden

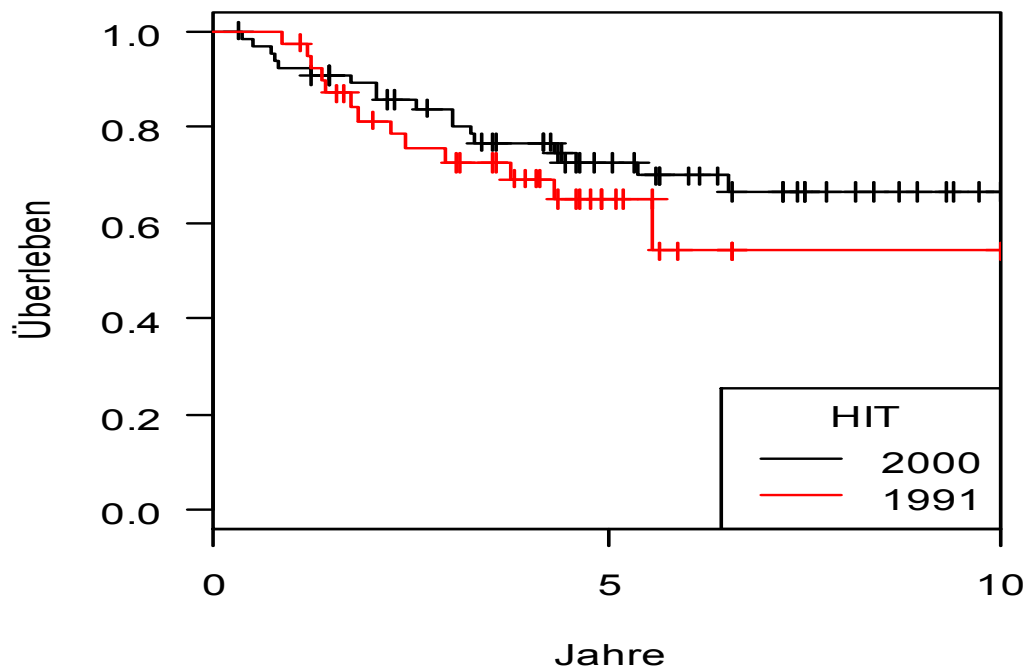
im Sandwichchemotherapie-Arm, 22 (53,7%) im Erhaltungchemotherapie-Arm behandelt. In der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 waren 40 Patienten männlich und 25 Patienten weiblich (Geschlechterverhältnis 1,6:1) bei einem medianen Alter von 91 Monaten (Bereich, 34-199). Achtunddreißig Patienten (58,5%) wurden dem Stratifikationsarm HIT 2000-AB4, 15 (23,1%) dem Stratifikationsarm MET-HIT 2000-AB4, 9 (13,8%) dem Stratifikationsarm HIT 2000-BIS4 und die restlichen 3 Patienten (4,6%) dem Stratifikationsarm MET-HIT 2000-BIS4 zugeordnet. Die durchschnittliche Symptombdauer betrug in der HIT 91 6 Wochen (Bereich, 1-96 Wochen), in der HIT 2000 3,5 Wochen (Bereich, 1-78 Wochen).

**Tab. 7 Epidemiologische Daten der Studienpopulationen**

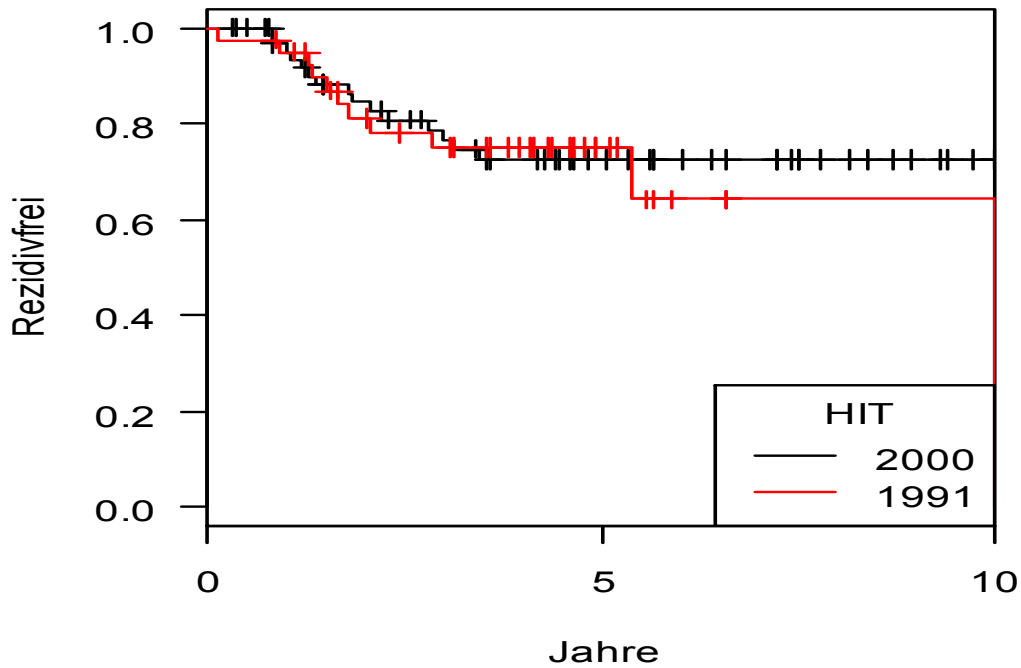
	<b>Gesamt</b>	<b>HIT 91</b>	<b>HIT 2000</b>
Patientenanzahl	106	41	65
Ratio männlich/weiblich	68/38	28/13	40/25
Medianes Alter (Bereich), (In Monaten)	95 (6-260)	91 (34-198)	97 (6-260)
Medianes Follow-up (Bereich), (In Monaten)	52 (4-132)	43 (10-79)	53 (4-132)
Verstorbene (Nach 5 Jahren)	28	12	16
Mediane Dauer erstes Symptom → Diagnose (Bereich), (In Wochen)	4 (1-96)	6 (1-96)	3,5 (1-78)

Das mediane Follow-Up vom Diagnosezeitpunkt betrug in der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 43 Monate (Bereich, 10-79 Monate), in der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 53 Monate (Bereich, 4-132 Monate). Das Gesamtüberleben der Patienten, die nach der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 bzw. HIT 2000 behandelt wurden, lag bei 64,8% (95% CI 45,8-78,6) bzw. 72,4% (95% CI 58,8-82,2) ( $p=0,36$ , Logrank-Test) (Abb. 8). Die Wahrscheinlichkeiten, 5

Jahre nach Diagnosestellung rezidivfrei zu sein, betragen 74,9% (95% CI 57,1-86,1) (HIT 91) bzw. 72,4% (95% CI 58,6-82,6) (HIT 2000) ( $p=0.6$ ) (Abb. 9).

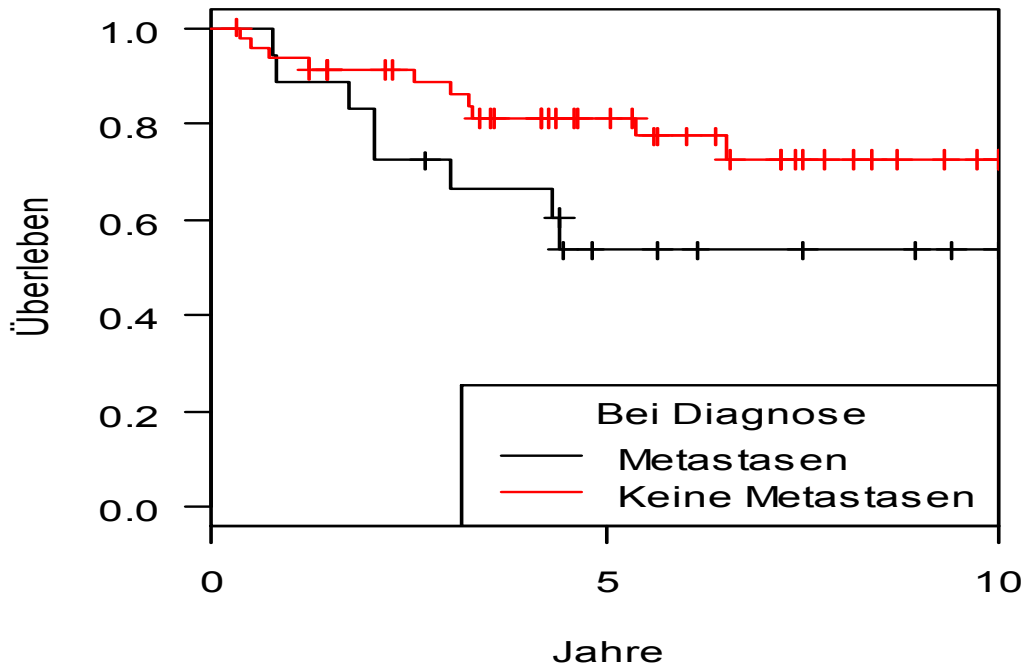


**Abb. 8 Gesamtüberleben der nach den Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und HIT 2000 behandelten Patienten**

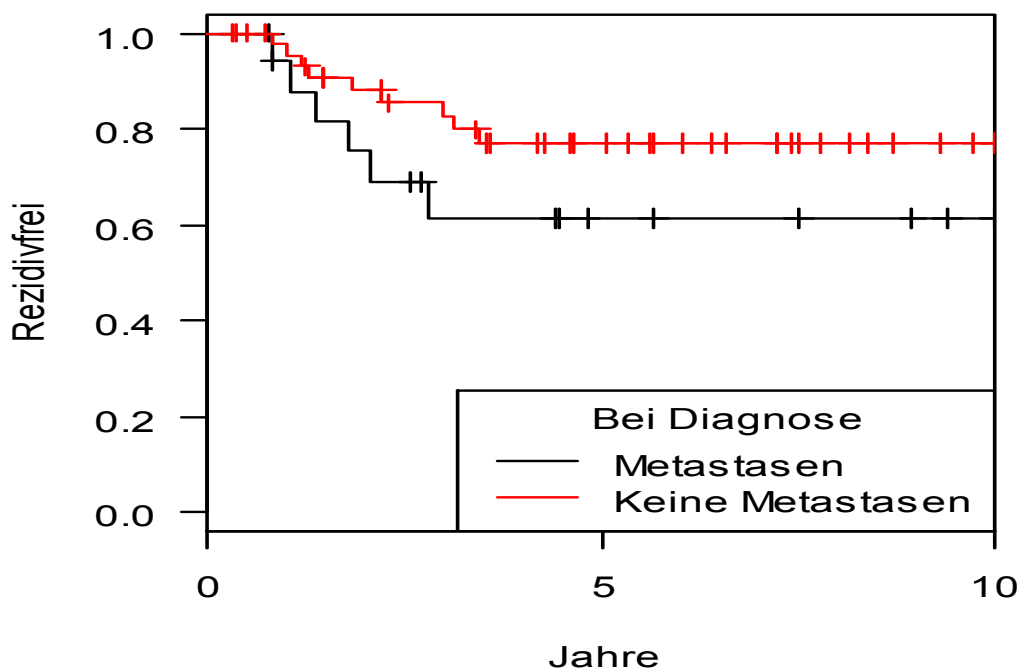


**Abb. 9 Rezidivfreies Überleben der nach den Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und HIT 2000 behandelten Patienten**

Patienten, welche nach der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 behandelt wurden und zum Diagnosezeitpunkt ohne Metastasen waren, hatten eine grenzwertig signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. In dieser Patientengruppe zeigte sich eine 5-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben) von 81,2% (95% CI 65,7-90,1), während bei Patienten, welche bereits Metastasen zum Diagnosezeitpunkt hatten (M1-M4), das 5-Jahres-Überleben (Gesamtüberleben) bei 53,5% (95% CI 27,9-73,6) ( $p=0,087$ ) lag (Abb. 10). Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben lag bei diesen Patienten bei 77,0% (95% CI 60,3-87,4), bei Patienten mit Metastasen (M1-M4) nur bei 61,4% (95% CI 33,0-80,6) ( $p=0,19$ ) (Abb. 11). Eine korrespondierende Auswertung für die Therapieoptimierungsstudie HIT 91 war nicht möglich, da bei einigen Patienten das Metastasierungsstadium zum Diagnosezeitpunkt nicht ausreichend dokumentiert war.



**Abb. 10 Gesamtüberleben in der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 in Abhängigkeit vom Metastasierungsstadium zum Diagnosezeitpunkt**

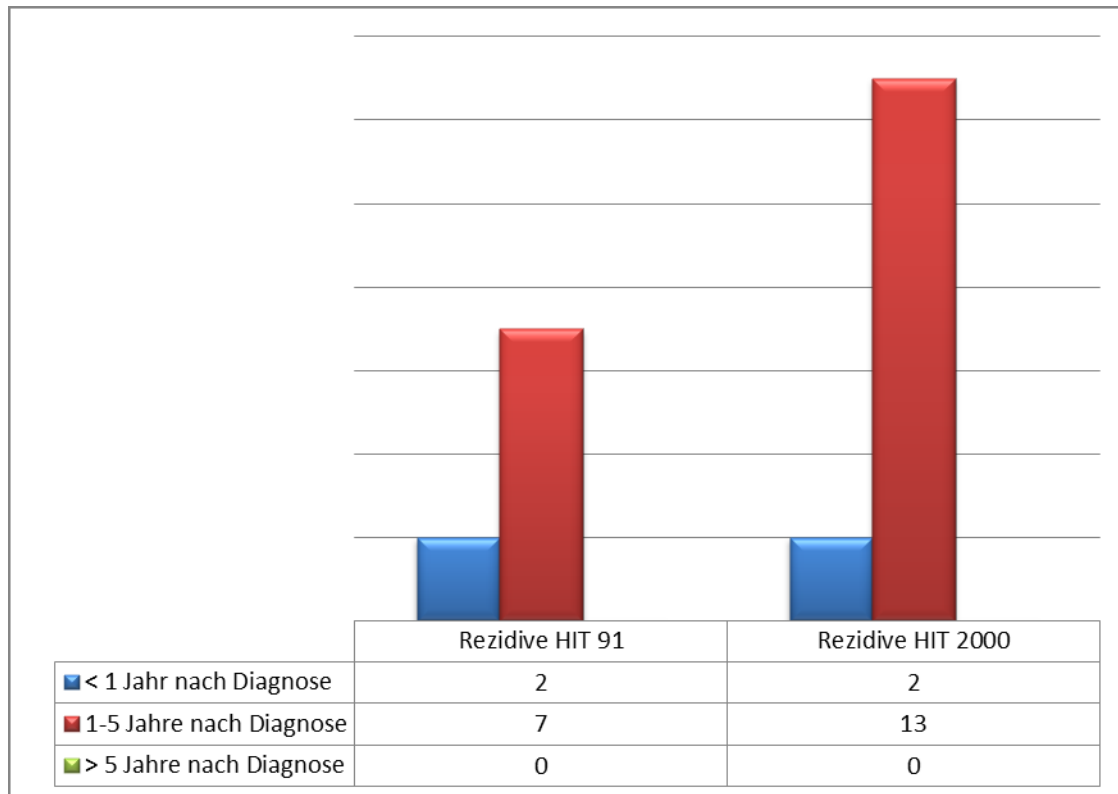


**Abb. 11 Rezidivfreies Überleben in der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 in Abhängigkeit vom Metastasierungsstadium zum Diagnosezeitpunkt**

In der gesamten Studienpopulation traten 24 Rezidive auf (Abb. 12), 9 in der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 und 15 in der Therapieoptimierungsstudie HIT

2000. Die meisten Rezidive ereigneten sich zwischen dem 1. und 5. Jahr nach Erstdiagnose, während Rezidive nach 5 Jahren nicht beobachtet wurden.

Die mediane Dauer zwischen Diagnose und Auftreten eines Rezidivs betrug in der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 18 Monate (Bereich, 2-34 Monate) (Tab. 8), das mediane Alter der Patienten bei Rezidivdiagnose lag bei 10 Jahren (Bereich, 6-16 Jahre). Alle Patienten, die in der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 rezidierten, waren männlich. Sieben Kinder wurden nach primärer Diagnosestellung in den Sandwichchemotherapie-Arm, 2 in den Erhaltungschemotherapie-Arm randomisiert. Bei einem der 7 Patienten lag bei Erstdiagnose eine metastatische Erkrankung (positiver Liquor und solide ZNS-Metastasen) vor, alle anderen Patienten hatten eine lokalisierte Erkrankung. Eine totale Resektion war initial nur bei einem Patienten im Sandwichchemotherapie-Arm möglich, bei 3 erfolgte eine subtotale und bei 2 eine partielle Resektion. Im Erhaltungschemotherapie-Arm konnte bei beiden Patienten, die ein Rezidiv erlitten, initial eine totale Resektion erreicht werden. Sechs von 7 Patienten, die in der HIT 91 ein Rezidiv erlitten, verstarben, bei einem fehlten diesbezügliche Informationen. Die mediane Dauer zwischen dem Auftreten des Rezidivs und dem Tod des Patienten betrug im Sandwichchemotherapie-Arm 364 Tage (Bereich, 47-614 Tage) und im Erhaltungschemotherapie-Arm 134 Tage. Insgesamt traten in der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 5 isolierte Lokal- (55,5%) und 2 isolierte Fernrezidive (22,2%) auf, während 2 Patienten ein kombiniertes Fern- und Lokalrezidiv (22,2%) entwickelten.



**Abb. 12 Anzahl der Rezidive in den Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und 2000**

In der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 rezidierten 15 Patienten (Tab. 9). Rezidive fanden sich in allen 4 Stratifikationsarmen der HIT 2000. Je ein Patient wurde primär nach MET-HIT 2000-BIS4 bzw. HIT 2000-BIS4, 6 Patienten nach der MET-HIT 2000-AB4 und 7 Patienten nach HIT 2000-AB4 behandelt. Von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv vergingen in der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 22 Monate (Bereich, 10-41 Monate). Auch hier fiel auf, dass im Stratifikationsarm HIT 2000-AB4 6 der 7 rezidierten Patienten männlich waren.

**Tab. 8 Klinische Charakteristika der Rezidivpatienten Therapieoptimierungsstudie 91**

	<b>Gesamt</b>	<b>Sandwich- chemotherapie-Arm</b>	<b>Erhaltungs- chemotherapie-Arm</b>
Patientenanzahl	9	7	2
Ratio männlich/weiblich	9/0	7/0	2/0
Medianes Alter (Bereich), (In Jahren)	10 (5-16)	10 (6-16)	11 (9-13)
Medianes Tumolvolumen bei Erstdiagnose(In ml)	22 (8-33)	22 (8-33)	20 (18-22)
Mediane Dauer Diagnose → Rezidiv (Bereich), (In Monaten)	18 (2-34)	20 (2-34)	15 (11-18)
Medianes Dauer Rezidiv → Tod (Bereich), (In Tagen)	260 (47-614)	364 (47-614)	134 (84-184)
Verstorben (Nach 5 Jahren) (%)	8	6 (86%)	2 (100%)

Entsprechend hatten zum Diagnosezeitpunkt 6 Patienten Metastasen (nur Liquorbefall, n=3, nur solide Metastasen, n=1, Liquorbefall und solide Metastasen, n=2). Bei 7 Patienten erfolgte primär eine totale, bei 5 eine subtotale und bei 3 eine partielle Resektion des Primärtumors. Im Stratifikationsarm MET-HIT 2000-AB4 konnte bei 2 von 5 Patienten, im Stratifikationsarm HIT 2000-AB4 bei 2 von 7 Patienten initial eine totale Resektion erzielt werden. In den Stratifikationsarmen MET-HIT 2000-BIS4 und HIT 2000-BIS4 konnte bei beiden Patienten der Primärtumor initial total reseziert werden. Die mediane Dauer zwischen Erstdiagnose und Auftreten der Rezidivs betrug 22 Monate (Bereich, 10-41 Monate), in den Stratifikationsarmen MET-HIT 2000-BIS4 und HIT 2000-BIS4 10

bzw. 11 Monate, im Stratifikationsarm MET-HIT 2000-AB4 25 Monate (Bereich, 17-34 Monate) und im Stratifikationsarm HIT 2000-AB4 ebenfalls 25 Monate (Bereich, 12-41 Monate). Bei nur 2 der 15 rezidierten Patienten wurde eine 2. Remission erzielt, während 12 Patienten an der progredienten Grunderkrankung verstorben sind. Diese beiden Patienten waren 12 bzw. 40 Monate nach der Rezidivdiagnose in kompletter Remission am Leben. Bei einem Patienten fehlten Angaben zum aktuellen Status. Es ereigneten sich in dieser Therapieoptimierungsstudie 5 isolierte Lokalrezidive und 9 isolierte Fernrezidive. Ein kombiniertes Fern- und Lokalrezidiv fand sich in der HIT 2000 nicht. Bei einem Patienten fehlten genauere Angaben zur Rezidivlokalisierung.

**Tab. 9 Klinische Charakteristika der Rezidivpatienten in der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000**

	<b>Gesamt</b>	<b>MET-HIT 2000-BIS4</b>	<b>MET-HIT 2000-AB4</b>	<b>HIT 2000- AB4</b>	<b>HIT 2000- BIS4</b>
Patientenanzahl	15	1	6	7	1
Ratio männlich/weiblich	10/5	0/1	3/3	6/1	1/0
Medianes Alter (Bereich), (In Jahren)	10 (1- 16)	4	11 (4-14)	10 (4-16)	1
Medianes Tumorvolumen bei Erstdiagnose (In ml)	22 (3- 103)	3	34 (4-103)	22 (4-55)	20
Positiver Liquor	5	1	4	0	0
Solide ZNS Metastasen zum Diagnosezeitpunkt	3	1	2	0	0
Mediane Dauer Diagnose → Rezidiv (Bereich), (In Monaten)	22 (10- 41)	10	28 (17-34)	22 (12- 41)	10
Mediane Dauer Rezidiv → Tod (Bereich), (In Tagen)	637 (85- 1302)	330	525 (344- 925)	707 (85- 1302)	642
Verstorbene (Nach 5 Jahren) (%)	12	1 (100%)	4 (67%)	5 (83%)	1 (100%)

## 5 Diskussion

### 5.1 Rezidive

Etwa 33% aller Patienten, die an einem Medulloblastom erkranken, erleiden ein Rezidiv.<sup>10</sup> Zwischen Erstdiagnose und Auftreten eines Rezidivs vergehen im Durchschnitt etwa 18 Monate, wobei Rezidive nach mehr als 3 Jahren selten, aber nicht ungewöhnlich, sind. Spätrezidive werden aber auch noch 5- bis 10 Jahre nach Erstdiagnose beobachtet.<sup>10</sup> Bei fast allen Patienten, welche ein Rezidiv erleiden, ist von einer Liquordissemination auszugehen.<sup>10</sup> In etwa 80% der Fälle kommt es bei Rezidivpatienten zu einer Ausbreitung der Erkrankung über den Liquor.<sup>10</sup> Nach heutigem Wissensstand sind Patienten, welche ein Rezidiv erleiden, nicht heilbar, außer sie sind in der Primärtherapie noch nicht bestrahlt worden. Intensivierte Therapiekonzepte haben zu keiner deutlichen Anhebung der Überlebensraten geführt.<sup>23</sup> Allerdings scheinen mit einer über einen längeren Zeitraum verabreichten und niedriger dosierten (so genannten metronomischen) Chemotherapie längere Remissionen nach Rezidiv möglich zu sein.<sup>24</sup>

### 5.2 HIT 91

Unsere Daten müssen mit den publizierten Primär- und Langzeitergebnissen von Kortmann et al.<sup>16</sup> (aus 2000) und von Hoff et al.<sup>18</sup> (aus 2009) verglichen werden. Nach einem medianen Follow-up von 30 Monaten lag in der Erstpublikation das rezidivfreie 3-Jahres-Überleben der randomisierten Patienten bei 70±8%. Patienten mit soliden Metastasen (M2/3) zum Diagnosezeitpunkt hatten ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren (30±15%). Die Prognose war bei den im Sandwichchemotherapie-Arm behandelten Patienten deutlich schlechter als bei jenen, die nach dem Erhaltungchemotherapie-Arm behandelt wurden (rezidivfreies 3-Jahres-Überleben 65±5% vs. 78±6%, p<0.03). Negative prognostische Faktoren waren Alter <8 Jahre und Metastasen zum Diagnosezeitpunkt.<sup>16</sup> Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach Diagnosestellung rezidivfrei zu sein, betrug in den nach der Therapieoptimierungsstudie HIT 91 behandelten Patienten unserer Kollektivs 74,9%. Damit sind die Gesamtergebnisse der beiden Populationen gut vergleichbar.

Insgesamt wurde in der Erstpublikation der HIT 91-Gesamtstudienpopulation bei 52 Patienten ein Rezidiv berichtet.<sup>16</sup> Es finden sich jedoch keine Angaben zur Geschlechtsverteilung und zum weiteren Überleben dieser Patienten. Auch auf die Art und Häufigkeit der Rezidive in den beiden Randomisationsarmen wird nicht näher eingegangen. Bei 9 der 52 Patienten (17,3%) lag das Rezidiv isoliert im Bereich der hinteren Schädelgrube, während die meisten Patienten isolierte Fern- (24/52, 46,6%) oder kombinierte Lokal- und Fernrezidive (18/52, 34,6%) hatten. Patienten mit initial metastatischer Erkrankung zeigten häufiger isolierte Lokal- (4/12, 33,3%) und isolierte Fernrezidive (7/12, 58,3%), während kombinierte Lokal- und Fernrezidive seltener vorkamen (1/12, 8,3%). Allerdings ist die Anzahl der Patienten mit initialem M2/M3-Status sehr gering. Patienten ohne postoperative Resterkrankung hatten kaum weniger Rezidive als die Gesamtpopulation: isolierte Lokalrezidive (3/27, 11,5%), isolierte Fernrezidive (12/27, 46,1%), kombinierte Lokal- und Fernrezidive (11/27, 42,3%).

In der Langzeitanalyse lag das EFS nach 10 Jahren bei 57%.<sup>18</sup> Die Überlegenheit der Erhaltungstherapie-Strategie konnte bestätigt werden.<sup>18</sup> Das 10-Jahres-EFS bei Patienten mit Metastasen zum Diagnosezeitpunkt lag im Erhaltungstherapie-Arm bei 32±11% und im Sandwichchemotherapie-Arm bei 40±12%, was jedoch nicht statistisch signifikant war ( $p=0.812$ ). Insgesamt rezidierten 107 der 280 Patienten (38,2%), 13 davon (12%) mehr als 5 Jahre nach initialer Diagnose. Somit erlitten 94 der 280 Patienten (33,3%) ein Rezidiv innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose. Die Lokalisation der Rückfälle war unabhängig von initialem Stadium und Therapie (Sandwichchemotherapie-Arm oder Erhaltungstherapie-Arm).<sup>18</sup> Auch in der Langzeitanalyse zeigte sich eine mit der Primärpublikation vergleichbare Verteilung der Rezidivlokalisationen: isolierte Lokalrezidive (14/94 [die innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose auftraten], 15%), isolierte Fernrezidive (51/94, 54%), kombinierte Lokal- und Fernrezidive (29/94, 31%).<sup>18</sup> In unserer Studie erkrankten insgesamt 9 von 37 Patienten (24,2%) innerhalb von 5 Jahren an einem Rezidiv. Die Rezidivhäufigkeit ist somit etwas geringer als die der Gesamtstudienpopulation. In unserem HIT 91-Kollektiv fanden sich jedoch vergleichsweise mehr isolierte Lokalrezidive (55,5%) und weniger isolierte Fernrezidive (22,2%), während die Häufigkeit kombinierter Fern- und Lokalrezidive (22,2% vs. 31%) vergleichbar war. Insgesamt erlaubt die

geringe Gesamtzahl an Rezidiven in unserer Population keinen aussagekräftigen Vergleich mit der Gesamtstudienpopulation.

### 5.3 HIT 2000

Von den vier verschiedenen Stratifikationsarmen (HIT 2000-AB4, HIT 2000-BIS4, MET-HIT 2000-AB4, MET-HIT 2000-BIS4), nach denen Kinder und Jugendliche mit Medulloblastom behandelt wurden, blieb lediglich der Stratifikationsarm HIT 2000-AB4 während der gesamten Studienlaufzeit dem Design nach unverändert. In diesem Arm wurden 2 verschiedene Bestrahlungskonzepte (hyperfraktionierte vs. konventionell fraktionierte Strahlentherapie) randomisiert miteinander verglichen. In beiden Armen erhielten die Patienten nach der Bestrahlung eine Erhaltungskemotherapie wie in der HIT 91. Die Ergebnisse dieses Stratifikationsarmes, nach dem 340 Kinder behandelt wurden, wurden aktuell 2012 von Lannering et al.<sup>25</sup> publiziert. Nach 5 Jahren lag das rezidivfreie Überleben in der Gesamtstudienpopulation bei  $79\pm 2\%$ , das Gesamtüberleben bei  $86\pm 2\%$ . Patienten, die eine hyperfraktionierte Bestrahlung erhielten, hatten dasselbe rezidivfreie 5-Jahres-Überleben wie Patienten nach konventioneller Bestrahlung ( $78\pm 3\%$  vs.  $81\pm 3\%$ ). Negative prognostische Faktoren in dieser Studie waren bestimmte histologische Subtypen (großzellig/anaplastisch) bzw. ein großer postoperativer Resttumor ( $>1,5 \text{ cm}^2$ ). Patienten mit großzellig/anaplastischen Medulloblastomen erreichten ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von  $64\pm 9\%$ , jene mit einem postoperativen Resttumor von  $>1,5 \text{ cm}^2$   $64\pm 10\%$ .<sup>25</sup> Die prognostische Bedeutung eines großen postoperativen Resttumors wurde erstmals in der Children's Cancer Group Studie 921 gezeigt.<sup>15</sup> In der Arbeit von Lannering et al. rezidierten 66 der 338 diesbezüglich auswertbaren Kinder ( $19,5\%$ ). Nach diesem Stratifikationsarm wurden in unserer Analyse 38 Patienten behandelt, von denen 7 ( $18,4\%$ ) einen Rückfall erlitten. Die Rezidivrate war in beiden Randomisationsarmen vergleichbar. Von 169 Patienten, die konventionell fraktioniert bestrahlt wurden, rezidierten 35 ( $20,7\%$ ); bei 4 der 35 Patienten ( $11,4\%$ ) lag das Rezidiv isoliert im Bereich der hinteren Schädelgrube, während die meisten Patienten ein kraniospinales Rezidiv ( $25/35$ ,  $71,4\%$ ) oder ein kombiniertes Rezidiv im Bereich der hinteren Schädelgrube mit kraniospinaler Beteiligung ( $25/35$ ,  $17,2\%$ ) hatten. Die Rückfallsrate der hyperfraktioniert

bestrahlten Patienten lag bei 18,3% (31/169). Bei 7 der 31 Patienten (22,5%) trat das Rezidiv im Bereich der hinteren Schädelgrube auf, zumeist trat ein kraniospinales Rezidiv (18/31, 58,0%) auf, nur knapp ein Fünftel (19,4%) zeigte ein kombiniertes Rezidiv im Bereich der hinteren Schädelgrube mit kraniospinaler Beteiligung.<sup>25</sup> In einer Studie von Packer et al<sup>19</sup> aus dem Jahr 2006 in die 379 Patienten zwischen 3 und 21 Jahren mit nicht-metastasiertem Medulloblastom eingeschlossen wurden, erfolgte ein randomisierter Vergleich zweier verschiedener Erhaltungstherapie-Schemata nach reduzierter kraniospinaler Bestrahlung mit 23,4 Gy. Es konnte ein exzellentes ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 81±2% bei einem Gesamtüberleben von 86±9% erzielt werden. Dabei zeigte sich, dass die Prognose der Kinder unabhängig vom Geschlecht, der Ethnizität, dem Alter und dem Behandlungsregime ist. Insgesamt erlitten in dieser Studie 62 von 379 (16,35%) Patienten ein Rezidiv. Bei 20 der 62 (32,3%) rezidierten Patienten lag das Rezidiv isoliert in der hinteren Schädelgrube, bei 23 (37%) Patienten isoliert in einem anderen Teil des Gehirns, bei 16 (25,8%) Patienten ist es zu einem kombinierten Auftreten von Lokal- und Fernrezidiv gekommen und die restlichen 3 (4,8%) Teilnehmer hatten ein Rezidiv in einer anderen Lokalisation. Insgesamt muss bei älteren Patienten (>3-4 Jahre) mit nicht-metastasiertem Medulloblastom in etwa einem Fünftel mit einem Rezidiv gerechnet werden.<sup>19</sup> Unsere Ergebnisse sind international mit denen anderer großer multizentrischer Therapieoptimierungsstudien vergleichbar.

von Bueren et al.<sup>26</sup> analysierte 48 Patienten zwischen 0 und 4 Jahren mit einem nicht-metastasierten Medulloblastom (M0), die postoperativ zuerst 3 Blöcke einer HIT SKK Chemotherapie mit intraventrikulärem MTX (siehe oben) erhielten. Konnte damit eine komplette Remission erzielt werden, dann wurden 2 weitere HIT SKK Blöcke ohne hochdosiertes/intraventrikuläres MTX verabreicht und die Therapie anschließend (ohne Strahlentherapie) beendet. Lag keine komplette Remission nach 3 HIT SKK Zyklen vor, so erfolgte eine kraniospinale Bestrahlung (24 Gy, Aufsättigung der hinteren Schädelgrube auf 54,6 Gy) und danach 4 Blöcke Erhaltungstherapie. Mit dieser Strategie zeigte sich ein ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 57±8% und ein Gesamtüberleben von 80±6%. Die Prognose war in erster Linie vom histologischen Subtyp abhängig. Während fast alle Patienten mit desmoplastischem oder nodulärem Medulloblastom nach 5 Jahren ereignisfrei blieben (90±7%), war das nur bei 30±11% mit klassischem

Medulloblastom der Fall. Alle Patienten mit desmoplastischem oder nodulärem Medulloblastom waren nach 5 Jahren am Leben, jedoch nur 2/3 der Patienten mit klassischem Medulloblastom ( $68 \pm 10\%$ ). Insgesamt entwickelten 17 der 45 (37,7%) Patienten in dieser Serie ein Rezidiv. Im Median vergingen 1,3 Jahre (Bereich, 0,20-4,49 Jahre) zwischen Erstdiagnose und Rezidiv. Bei der überwiegenden Zahl der Patienten trat ein isoliertes Lokalrezidiv (11/18, 64,7%) auf, während ein kleiner Anteil der Patienten isolierte Fern- (4/18, 23,2%) oder kombinierte Lokal- und Fernrezidive (2/18, 11,8%) hatte.<sup>26</sup> Lediglich 1 von 9 Patienten (11,1%) unserer Kohorte, die nach HIT 2000-BIS 4 behandelt wurde, hatte ein Rezidiv. Dies zeigt, dass die Auswertung kleiner Subgruppen wenig aussagekräftig ist.

Bei kleinen Kindern wird zunehmend versucht, aufgrund der zu erwartenden Spätfolgen, auf eine Strahlentherapie zu verzichten. So konnte in einer Arbeit von Rutkowski et al.<sup>17</sup> aus dem Jahr 2000 bei primär nicht bestrahlten Kindern <3 Jahren ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben von 82% erzielt werden, wenn der Primärtumor komplett entfernt werden konnte. Bei Kindern mit einem postoperativen Resttumor lag das progressionsfreie 5-Jahres-Überleben bei  $50 \pm 13\%$  und bei Kindern mit primär metastasierter Erkrankung (M2-M3) bei  $33 \pm 14$ .<sup>17</sup>

In unserer Studie erreichten wir bei Patienten ohne Metastasen (M0) zum Diagnosezeitpunkt ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 81,2% (95% CI 65,7-90,1), während es bei Patienten mit Metastasen (M1-M4) zum Diagnosezeitpunkt bei 53,5% (95% CI 27,9-73,6) lag. Eine statistisch signifikant schlechtere Prognose bei Patienten mit metastasiertem Medulloblastom ist auch in anderen großen Studien beschrieben worden.<sup>15,20</sup> Die berichteten Gesamtüberlebensraten nach 3-5 Jahren liegen zwischen 40% und 55%.<sup>15,20</sup>

#### **5.4 Kritische Stellungnahme**

Aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Stratifikations- und Randomisationsarmen war eine Subgruppenanalyse in unserer Studienpopulation nicht möglich. Die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse ist außerdem durch den retrospektiven Charakter der Analyse, v. a. aber durch die oft unzureichende Datenlage beeinträchtigt. So lagen beispielsweise keine verwertbaren Daten zur Rezidivtherapie der Patienten vor. Vergleiche mit den Gesamtstudienpopulationen

der HIT 91 und HIT 2000 sind auch dadurch erschwert gewesen, dass detaillierte Angaben zur Art der Rezidive (z.B. der Geschlechtsverteilung) in den Originalpublikationen fehlten. Von der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 sind noch nicht alle Stratifikationsarme ausgewertet und publiziert, was eine vorzeitige Veröffentlichung von Ergebnissen aus diesen Stratifikationsarmen verbietet.

Die vorliegende Untersuchung zeigt jedoch, dass die Behandlungsergebnisse von Kindern und Jugendlichen mit Medulloblastomen im internationalen Vergleich in Österreich nicht schlechter sind. Auffallend ist allerdings, dass die Rezidivhäufigkeit in den letzten beiden Jahrzehnten unverändert geblieben ist.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1) Niemeyer C, Rössler J. Krebserkrankungen. In Koletzko B. Kinderheilkunde und Jugendmedizin 13 Auflage, Springer Verlag Heidelberg 2007, 295-325.
- 2) Klingebiel T, Bader P. Grundlagen der Onkologie. In Lentze M, Schaub J, Schulte F, Spranger J. Pädiatrie Grundlagen und Praxis 3 Auflage, Springer Verlag Heidelberg 2007, 1287-1295.
- 3) Fleischhack G. Tumore des Gehirns und des Spinalkanals. In Lentze M, Schaub J, Schulte F, Spranger J. Pädiatrie Grundlagen und Praxis 3 Auflage, Springer Verlag Heidelberg 2007, 1334-1344.
- 4) Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2009 Übersichtsdarstellungen. Available at: <http://www.kinderkrebsregister.de>. Accessed February 16, 2012.
- 5) Rutkowski S, Fleischhack G, Gnekow A, Kramm C, Müller H, Wrede B. Hirntumore bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 2008;16:1165-1172.
- 6) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2007.
- 7) Gnekow AK. Recommendations of the Brain Tumor Subcommittee for the reporting of trials. SIOP Brain Tumor Subcommittee. International Society of Pediatric Oncology. Med Pediatr Oncol 1995;24:104-108.
- 8) Stokland T, Liu JF, Ironside JW, Ellison DW, Taylor R, Robinson KJ, et al. A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study. Neuro Oncol 2010;12:1257-1268.

- 9) Frühwald C, Rutkowski S. Tumors of the central nervous system in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:390-397.
- 10) Rutkowski S, Fleischhack G. Medulloblastome, primitiv neuroektodermale Tumore und Ependymome. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008;156:1187-1193.
- 11) Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004;22:4384-93.
- 12) Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, et al. 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* 2012;123:473-484.
- 13) Frühwald-Pallamar J, Puchner SB, Rossi A, Garre ML, Cama A, Koeblinger C, et al. Magnetic resonance imaging spectrum of medulloblastoma. *Neuroradiology* 2011;53:387-396.
- 14) Langen K, Tatsch K, Grosu A, Weckesser M, Jacobs A, Sabri O, et al. Diagnostic of Cerebral Gliomas with radiolabeled Amino Acids. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:55-61.
- 15) Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999;17:832-845.

- 16) Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:269-279.
- 17) Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005;352:978-986.
- 18) Von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, Urban C, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer* 2009;45:1209-1217.
- 19) Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4202-4208.
- 20) Taylor R, Bailey C, Robinson K, Weston C, Walker D, Ellison D, et al. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:727-734.
- 21) Kool M, Koster J, Bunt J, Hasselt NE, Lakeman A, van Sluis P, et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS One* 2008;28:3088.

- 22) Dunkel F, Gardner S, Garvin J, Goldman S, Shi W, Finlay J, et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2010;12:297-303.
- 23) Gururangan S, Krauser J, Watral M, Driscoll T, Larrier N, Reardon D, et al. Efficacy of high-dose chemotherapy or standard salvage therapy in patients with recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2008;10:745-751.
- 24) Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, Azizi A, Prucker C, Czech T, Dieckmann K, et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:511-517.
- 25) Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyperfractionated Versus Conventional Radiotherapy Followed by Chemotherapy in Standard-Risk Medulloblastoma: Results From the Randomized Multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3187-3193.
- 26) von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T, Gerber N, Warmuth-Metz M, Deinlein F, et al. 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* 2011;13:669-679.

## Anhang-Projektplan

### 1 ) Februar 2011

- *Wahl des Themas "Analyse des Rezidivmusters bei Kindern mit Medulloblastomen, die nach den Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und HIT 2000 behandelt wurden"*
- *Literaturrecherche zum Thema Medulloblastom in PubMed*

### 2) März 2011

- *Einreichung des Konzeptformulars*
- ***Analyse des Rezidivmusters bei Kindern mit Medulloblastomen, die nach den Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und HIT 2000 behandelt wurden***
- *Ziel dieser retrospektiven Studie ist eine detaillierte Analyse des Rezidivmusters bei PatientInnen mit Medulloblastomen, die in der Datenbank der Therapieoptimierungsstudien HIT 91 und HIT 2000 erfasst sind. Insbesondere soll die Rezidivhäufigkeit im Zeitraum 1991-2000 mit der Rezidivhäufigkeit von 2001-2010 verglichen werden.  
Der theoretische Kern dieser Arbeit besteht in der Analyse des ereignisfreien Überlebens von PatientInnen mit Medulloblastomen, basierend auf einer retrospektiven Datenanalyse sowie in der umfassenden Beschreibung der Rückfallscharakteristika. Diese Analyse erlaubt einen direkten Rückschluss, ob sich die Wahrscheinlichkeit des rückfallsfreien Überlebens zwischen 1991-2000 und 2001-2010 verbessert hat.*
- *Es handelt sich um eine retrospektive, deskriptive Studie mit Kaplan-Meier Überlebenskurven*

### **3) April 2011**

- *Freigabe des Themas von Seiten des Studienrektorats*

### **4) April 2011 – September 2012**

- *Identifikation und Erhebung der relevanten Daten an der Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie*
- *Suche der Krankenakten von Patienten mit Medulloblastom*  
*Einschlusskriterien: Alle Kinder und Jugendlichen die in den Jahren 1990-2010 in Österreich an einem Medulloblastom erkrankt sind an der Abteilung der Pädiatrischen Hämato-/Onkologie Graz gemeldet oder behandelt wurden.*

### **5) September – November 2012**

- *Auswertung und Beschreibung der erhobenen Daten*
- *Auswertung: Microsoft Excel, „AnthroPlus“ (Überleben: Kaplan-Meier-Analyse, Vergleich Überleben: Logrank-Test)*

### **6) November 2012 – März 2013**

- *Fertigstellung und Einreichung der Diplomarbeit*