Abteilung Diagnostische Radiologie
der Universität Ulm
Leiter: Prof. Dr. med. H.-J. Brambs

# Präoperative prognostische Faktoren in der Bildgebung bei malignen Hirntumoren im Kindesalter

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Orpheus Kolokythas
Würzburg

2000

| | |
|---|---|
| Amtierender Dekan: | Prof. Dr. P. Gierschik |
| 1. Berichterstatter: | PD Dr. R. Tomczak |
| 2. Berichterstatter: | PD Dr. M. Riepe |
| Tag der Promotion: | 17.Mai 2001 |

## Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| CR | complete response, komplette Remission |
| CT | Computertomographie |
| CT-KM | Computertomographie mit Kontrastmittel |
| Gd-DTPA | Gadolinium – Diethylen-Triamin-Pentaacetic-Acid |
| HIT | Hirntumorstudie (Name der Studie) |
| ICD | International Code of Diseases |
| KM | Kontrastmittel |
| MR-KM | Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| n | Symbol für Anzahl |
| p | Signifikanzniveau bei statistischen Test |
| PD | progressive disease, fortschreitendes Tumorleiden |
| PNET | Primitiver neuroektodermaler Tumor |
| PR | partial response, partielle Remission |
| SD | stable disease, unverändertes Tumorstadium |
| TNM - System | Stadieneinteilungsystem für Tumorerkrankungen nach Tumorgröße (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) |
| WHO | World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation) |

**Meinen Eltern**

## Inhaltsverzeichnis

**1. Einleitung ..... 5**

**1.1. Einführung ..... 5**

**1.2. Zielsetzung und Fragestellung ..... 8**

**2. Patientengut und Methodik ..... 10**

**2.1. Organisation und Patientenkollektiv ..... 10**
2.1.1. Patientenalter und Geschlechterverteilung ..... 11
2.1.2. Tumorhistologie und -lokalisation ..... 12

**2.2. Statistische Methodik ..... 14**

**3. Ergebnisse ..... 15**

**3.1. Nicht - radiologisch prognostischer Faktor Tumorhistologie ..... 15**

**3.2. Prognostische radiologische Faktoren ..... 18**
3.2.1. Tumorgröße ..... 18
3.2.2. Tumorlokalisation ..... 19
3.2.3. Tumormorphologie ..... 22
3.2.4. Tumorinduziertes Hirnödem ..... 29
3.2.5. Masseneffekt des Tumors ..... 30
3.2.6. Liquorzirkulationsstörung ..... 32

**3.3. Multivariate Auswertung sämtlicher Variablen ..... 36**

**4. Diskussion ..... 37**

**5. Zusammenfassung ..... 43**

**6 Anhang ..... 45**

**7. Literaturverzeichnis ..... 46**

**8. Danksagungen ..... 53**

# 1. Einleitung

## 1.1. Einführung

Nach der akuten lymphatischen Leukämie bilden die Tumoren des Zentralnervensystems mit 20% aller kindlichen Malignome die größte Gruppe von Tumorerkrankungen im Kindesalter (3,18,24,42,45,51,57). In der Bundesrepublik Deutschland ist jährlich mit etwa 250 Neuerkrankungen zu rechnen. Hierbei werden im Kindesalter alle Hirntumore zu den Malignomen gerechnet, da auch histologisch benigne Tumore durch ihre Lokalisation oder durch ihr verdrängendes Wachstum klinisch einen bösartigen Verlauf nehmen können (40). Unter den Altersgruppen 0-4, >4-9 und >9-15 Jahre teilen sich die Tumore zu jeweils ca. 30% auf, wobei sich ein geringfügiger Altersgipfel in der zweiten Altersgruppe findet (18,52,57).

Insgesamt überwiegt die Inzidenz maligner Hirntumoren bei Knaben gegenüber Mädchen mit einem Verhältnis von ca. 1,3-1,5:1 (40,49,52,53). Bei Kindern sind etwa zwei Drittel der Geschwülste infra- und nur ein Drittel supratentoriell lokalisiert (40,50). In der ersten Lebensdekade sind die Hälfte aller intracerebralen Malignome, von denen die meisten glialen Ursprungs sind, in der hinteren Schädelgrube anzutreffen (33).

Wie Überlebensstatistiken des Kinderkrebsregisters des Instituts für medizinische Statistik in Mainz zeigen, ist die Überlebenschance von Kindern mit malignen Hirntumoren wesentlich schlechter als die von Kindern mit malignen Tumoren außerhalb des Zentralnervensystems (29). Rechnet man alle Hirntumore des Kindesalters zusammen, so ergibt sich sich nach einem Jahr eine Überlebenszeit von 76%, nach drei Jahren 60% und nach fünf Jahren ca. 52% (48,52,57). Damit liegt die Prognose der kindlichen Hirntumoren um 3-5% unterhalb derjenigen aller übrigen Malignome im Kindesalter (57). Die schlechteste Prognose haben Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren (4,8,9,12,15,18,19,27,31,59,54).

Die größte Tumorentität bei Hirntumoren im Kindesalter bilden mit ca. 70% Anteil die Gliome (siehe Tabelle 1, 10, 37,48); die meisten von ihnen sind - im Gegensatz zu denen im Erwachsenenalter - gut differenziert (Grad I-II) und haben eine bessere Prognose im Vergleich zu Erwachsenen (23,41,38).

**Tabelle 1: Tumorarten im Kindesalter in Abhängigkeit vom Alter (in %)**

| | Säuglinge | Kinder / Jugendliche |
|---|---|---|
| Astrozytome | 18 | 32 |
| Plexuspapillome | 16 | 1 |
| Teratome | 11 | 2 |
| Medulloblastome | 10 | 23 |
| Ependymome | 7 | 11 |
| Glioblastome | 4 | 10 |
| Meningeome | 2,4 | 0,6 |
| Oligodendrogliome | 1,6 | 0,6 |
| Andere | 31 | 20 |

Modifiziert nach Bode/Fleischhack (10)

In der Häufigkeit an zweiter Stelle nach den Gliomen steht das Medulloblastom (cerebellärer primitiver neuroektodermaler Tumor) mit 15-20% aller kindlichen Hirntumore (22,40,52). Es ist der häufigste maligne Hirntumor und der häufigste infratentorielle Tumor im Kindesalter, gefolgt von den cerebellären Astrozytomen (32,47). In der selteneren supratentoriellen Lokalisation weisen primitive neuroektodermale Tumore (PNET) jedoch eine deutlich schlechtere Prognose auf (25,42,43). An dritter Stelle in der Häufigkeit kommt mit 5-15% das Ependymom (32,41,42,49,52,56,57). Rousseau et al. geben für infratentorielle Ependymome eine bessere Prognose an als für supratentorielle (44, siehe unten).

Der übrige Anteil der Geschwülste teilt sich auf seltenere Tumore wie das histologisch benigne Kraniopharyngeom (4-10%) und auf andere, oft wenig differenzierte Tumore auf (2,6,34,40,42).

Analysiert man die Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorhistologie, so ist bei Kindern mit Medulloblastom mit einer Überlebensrate von 50% zu rechnen (32,45,52); Medulloblastome metastasieren obligat innerhalb des ZNS, was mit zu dieser mäßigen Prognose beiträgt, in 20-45% sind die Metastasen nachweisbar (1,7,13,14,20,32,50). Auf diese biologische Besonderheit ist wohl auch zurückzuführen, daß die Prognose dieser Patienten weitgehend unabhängig von der Tumorgröße und der Radikalität der Tumorresektion ist, sobald eine Metastasierung über den Liquorweg eingetreten ist (30).

Für Kinder mit einem Astrozytom von hohem Malignitätsgrad (anaplastisches Astrozytom), mit einem Glioblastom (Grad IV) oder einem diffus intrinsischem Ponsgliom sind nach alleiniger operativer Therapie und / oder Strahlentherapie sogar nur Langzeitüberlebensraten von 0 - 30% beschrieben (5,9,17,26,37,39).

Kaum besser ist die mittlere Prognose der Ependymome: 28 Monate mittlere Überlebenszeit bzw. 33% Überlebensrate nach fünf Jahren werden bei infratentoriellen Ependymomen angegeben (11,56). Nach Resektion und Bestrahlung sind 5-Jahres-Überlebensraten von 40-50% und 10-Jahresüberlebensraten von 30-40% beschrieben (32). Rousseau et al. unterscheiden in ihrer Arbeit supra- und infratentorielle Ependymome: hierbei beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für Kinder mit infratentorieller Tumorlokalisation 56%, dagegen für die deutlich selteneren supratentoriellen Ependymome (17 von 80 Patienten) nur 38% (44).

Sehr gute Überlebensraten, z.B. bis zu 90 bis 100%, sind dagegen für das histologisch häufig benigne Astrozytom - allerdings nur bei einer Lokalisation im einer Groß- oder Kleinhirnhemiphäre - bekannt (16,21,23,33,46,52).

## 1.2. Zielsetzung und Fragestellung

Zur Einleitung einer art- und stadiengerechten Therapie ist die initiale Gewinnung exakter morphologischer Daten über den Tumor von erheblicher Bedeutung. Eine präbioptische bzw. präoperative Eingrenzung der Tumorentität durch die Bildgebung kann dem Kind obsolete Untersuchungen und diagnostische Eingriffe ersparen oder diese minimieren. Die möglichst exakte Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung ist von eminenter Bedeutung für die operative und strahlentherapeutische Therapieplanung. Prognostische Kriterien vor Therapiebeginn sind zur rationalen Abwägung therapeutischer Optionen von ausschlaggebender Bedeutung. Schließlich ist zur Bestimmung des Therapierfolges ein umfassender Ausgangsbefund (Staging) vor Therapiebeginn unerläßlich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, präoperativ den prognostischen Wert morphologischer Kriterien maligner Hirntumoren bei Kindern zu evaluieren; die zu untersuchenden tumoreigenen Faktoren in der Bildgebung waren Tumorgröße, -lokalisation, und Tumormorphologie: hierbei sollten die computertomographische, visuell faßbare nativdiagnostische Tumordichte im Vergleich zur Tumorumgebung (Densität), der Anteil liquider Formationen, Verkalkungen im Tumor, die Abgrenzbarkeit des Tumors nach Kontrastmittelgabe, und das Kontrastmittelanreicherungsverhalten des Tumors evaluiert werden. Liquide Formationen entsprechen Zysten oder Nekrosen und sind weder in der Computertomographie (CT) noch in der Magnetresonanztomographie (MRT) sicher voneinander zu unterscheiden; Zysten und Nekrosen wurden aus diesem Grund in einem Punkt zusammengefaßt, obwohl der Bildmorphologie unterschiedliche biologische Entitäten zugrunde liegen. Weitere Kriterien in der Schnittbildgebung waren der Grad eines eventell vorhandenen tumorinduzierten Hirnödems, der Masseneffekt des Tumors auf die unmittelbare Umgebung oder Mittellinie und eine eventuell induzierte Liquorzirkulationsstörung. Nach der WHO-Klassifikation werden intrakranielle Ödeme, die durch Raumforderungen verursacht werden, in drei Grade eingeteilt (55):

**Grad I**: perifokales Hirnödem

**Grad II**: hemisphärisches Hirnödem

**Grad III**: generalisiertes Hirnödem

Unter Masseneffekt wird die Auswirkung der Raumforderung auf das Gehirn verstanden. Dabei kann zwischen der Mittellinienverlagerung und der Herniation von Hirnanteilen in den Tentoriumschlitz bzw. in das Foramen magnum unterschieden werden, worauf jedoch in der statistischen Auswertung verzichtet wurde. Im vorliegenden Kollektiv wurde lediglich zwischen lokalem Masseneffekt, was einer sichtbaren Verdrängung von angrenzendm Hirnparechym entspricht, und hemisphärischem Masseneffekt (Mittellinienverlagerung bzw. Herniation) unterschieden. Zusätzlich wurde der prognostische Wert des aus der Bildgebung abgeleiteten Tumorstadiums in Form des TNM-Systems sowie zusätzlich bei den infratentoriellen Tumoren in Form der Chang-Klassifikation ermittelt. (35,76, Anhang). Eine N/pN-Klassifikation aus dem TNM-System ist bei Hirntumoren nicht anwendbar.

Unterschieden wurde in der Auswertung zwischen „Überleben“ und „Prognose“: hierbei fallen unter dem Sammelbegriff Prognose die klinischen Verlaufsstadien „komplette Remission (CR)“, „partielle Remission (PR)“, „unveränderter Krankheitsstatus (stable disease - SD)“ und „Befundverschlechterung (progressive disease - PD)“.

## 2. Patientengut und Methodik

### 2.1. Organisation und Patientenkollektiv

Die Patienten der vorliegenden radiologischen Untersuchung rekrutieren sich aus der multizentrisch angelegten Studie „HIT ´91 und HIT ´92“ zur Behandlung von kindlichen Hirntumoren aus der Universitätskinderklinik Würzburg. Die von der Arbeitsgruppe für Hirntumoren der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (GPO) unter Leitung von PD Dr. J. Kühl initiierte Studie wurde in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Neuropädiatrie und dem Institut für medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz durchgeführt.
Die zentrale Auswertung der eingesandten Bilder erfolgte durch die Abteilung für Neuroradiologie an der Universität Würzburg (Frau PD Dr. M. Warmuth - Metz) in Zusammenarbeit mit der Kinderradiologie der Universitätskinderklinik Würzburg (Dr. A.E. Horwitz). Die Übernahme der Arbeit erfolgte in Ulm unter Leitung von PD Dr. Reinhard Tomczak nach ausdrücklicher Genehmigung durch PD Dr. J. Kühl.
In der Studie wurden Patienten aus dem Zeitraum Januar 1991 bis März 1995 erfaßt. Von 19 angeschlossenen Kliniken konnten aus 169 Patienten 44 evaluiert werden, deren Daten den Anforderungen der Studie nach knapp dreieinhalb Jahren Beobachtungszeitraum entsprachen. Das bedeutet, daß bei 44 Patienten das Therapieregime der HIT-Studien, auf das hier nicht näher eingegangen werden soll, und die postoperativen Intervalle der Bildgebungsuntersuchungen korrekt eingehalten werden konnten (Tabelle 2). Die Anforderungen an die präoperative Bildgebung waren native und kontrastmittelunterstützte CT und MRT in axialer Schichtung; die MRT sollte T1- und T2-gewichtete Messungen beeinhalten, protonengewichtete Untersuchungen waren nicht obligat. Lückenhaft waren die Angaben zum klinischen Verlauf, sodaß kein homogenes Patientengut zur statistischen Auswertung vorlag; zwar wurden Angaben zur Überlebenszeit gemacht, oft fehlten jedoch Daten zum Ansprechen der Therapie (sogenannte response).

**Tabelle 2: Vorliegendes auswertbares Material der bildgebenden Verfahren zum Zeitpunkt März 1995:**

| CT nativ | CT-KM | beides | MRT nativ | MR-KM | beides | entsprechend Studienvorgaben |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 34 | 19 | 13 | 16 | 20 | 15 | 44 |

Aussagen über die Überlebenzeit der Patienten waren je nach untersuchtem Parameter in 32 bis 43 Fällen möglich, d.h. es konnte nicht jedes Kriterium bei der Bildauswertung analysiert werden Bei der Variable „Kalknachweis“ konnte in 22 Fällen eine Aussage über das Überleben getroffen werden. Über den klinischen Verlauf in Abhängigkeit von den verschiedenen Variablen konnten in 29 bis 40 Fällen Angaben gemacht werden. Bei vier Patienten lagen keine Informationen zum klinischen Verlauf vor; der Parameter „Kalknachweis“ war hier in 21 Fällen beurteilbar.

### 2.1.1. Patientenalter und Geschlechterverteilung

Das Durchschnittsalter der Kinder bei Diagnosestellung betrug 9,1 Jahre; der jüngste aufgenommene Studienpatient war zu diesem Zeitpunkt 10,8 Monate alt, der älteste 24 Jahre und 10 Monate. Der Altersgipfel lag bei 9 bis 12 Jahren (Diagramm 1).

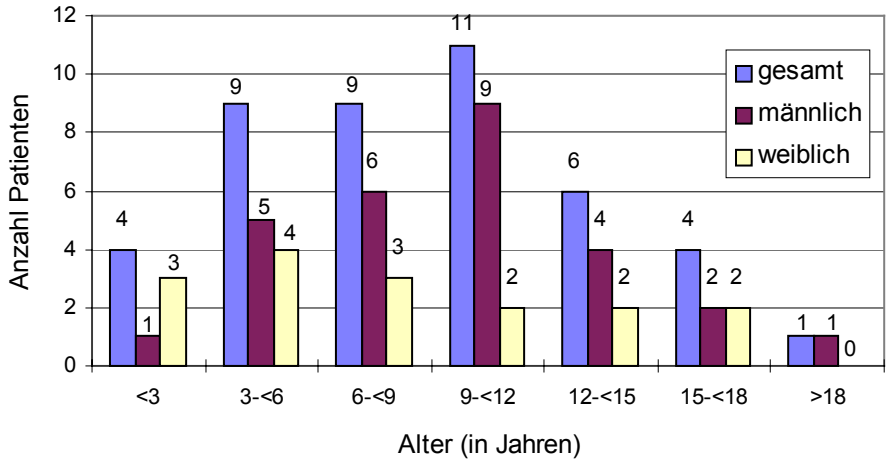


**Diagramm 1: Altersverteilung**

28 Kinder bzw. Jugendliche waren männlich (63,4%), 16 (36,6%) weiblich. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten betrug 1,75:1.

### 2.1.2. Tumorhistologie und -lokalisation

Die überwiegende histologische Tumorentität war mit 28 Fällen (63,7%) das Medulloblastom. 7 (15,9%) Patienten hatten ein Ependymom, 6 (13,6%) einen supratentoriell lokalisierten primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET), und jeweils einmal wurde ein Astrozytom Grad III, ein Glioblastom und ein anaplastisches Pineozytom diagnostiziert (Diagramm 2).

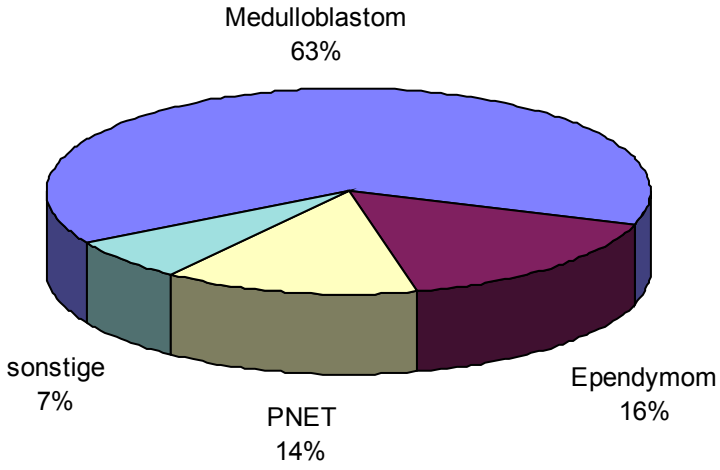


**Diagramm 2: Aufteilung der Tumore nach der Histologie (n=44):**

10 Tumore befanden sich in der rechten und 6 in der linken Groß- oder Kleinhirnhemisphäre, 28 (63,6%) waren median lokalisiert. (Tabelle 3a).

**Tabelle 3a: Histologie und seitenbezogene Tumorlokalisation (Anzahl)**

| Histologie | Gesamt | seitlich | mittig |
|---|---|---|---|
| Medulloblastom | 28 | 5 | 23 |
| Ependymom | 7 | 3 | 4 |
| PNET | 6 | 5 | 1 |
| sonstige | 3 | 3 | 0 |
| Summe | 44 | 16 | 28 |

Das Medulloblastom zeigte mit 82,1% (n=23) eine signifikant häufige mediane Kleinhirnlokalisation (p=0,00092). Erwähnenswert ist, daß die Haupttumormasse des Pineozytoms eine stark paramediane und nicht mittige Lokalisation zeigte.
81,8% der Tumore (n=36) hatten eine infratentorielle Lokalisation, wofür überwiegend die hohe Inzidenz des Medulloblastoms (63,7%) verantwortlich war (Tabelle 3b und Diagramm 2).

**Tabelle 3b: Histologie und tentoriumbezogene Tumorlokalisation (Anzahl)**

| Histologie | Gesamt | infratentoriell | supratentoriell |
|---|---|---|---|
| Medulloblastom | 28 | 28 | 0 |
| Ependymom | 7 | 6 | 1 |
| PNET | 6 | 2 | 4 |
| sonstige | 3 | 0 | 3 |
| Summe | 44 | 36 | 8 |

Über zwei Drittel (68,2%) der Tumore (n=30) waren im vierten Ventrikel bzw. im Kleinhirnwurm lokalisiert, davon waren über drei Viertel (76,7%) Medulloblastome (n=23).

## 2.2. Statistische Methodik

Die ermittelten Daten aus der morphologischen Auswertung wurden zur statistischen Evaluation dem Rechenzentrum der Universität Würzburg zugeführt; zur Auswertung der Korrelationen zwischen der Prognose der Patienten und der untersuchten Variablen wurde der exakte $\chi^2$-Test nach Fisher und Yates angewandt. Dieser Test ermöglicht die selektive Auswertung der jeweiligen Variable unabhängig von weiteren, möglicherweise störenden Faktoren. In den Fällen geringer Patientenzahlen kam der exakte $\chi^2$-Test nach Mehta und Patel zur Anwendung. Unter Verwendung des Algorithmus von Kaplan und Meier wurden dieselben Parameter auf ihren Einfluß auf das Überleben der Kinder untersucht, wiederum unter Ausschaltung weiterer Einflußgrößen. Mit dem log-rank-Test wurden für die einzelnen Überlebenskurven die Signifikanzniveaus bestimmtAbschließend wurde mit einer multivariaten Überlebensstatistik der additive prognostische Wert der radiologischen Faktoren untersucht. Ein Signifikanzniveau (p) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,05 wurde als signifikant gewertet.

# 3. Ergebnisse

## 3.1. Nicht - radiologisch prognostischer Faktor Tumorhistologie

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Prognose gab es in Abhängigkeit von der Histologie der Tumore (p=0,0032): dabei waren über drei Viertel der Medulloblastom-Patienten good responder (77,8%), während im Gegensatz dazu kein einziger der Patienten mit einem primitiven neuroektodermalen Tumor in diese Gruppe fiel (n=5). Die Kinder mit einem Ependymom waren auf beide Prognosegruppen gleich verteilt, doch war dieses Kollektiv mit sechs Patienten auch sehr klein (Tabelle 4a). Über die Gruppe der übrigen drei Tumore kann keine Aussage gemacht werden, da ja jeder Typ nur einmal vertreten war, in einem Fall fehlte sogar die Angabe zur Prognose.

**Tabelle 4a: Prognose in Abhängigkeit von der Tumorhistologie:**

| | **Gesamt** | | **CR+PR** | | **SD+PD** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Histologie** | **n** | **%** | **n** | *%* | **n** | *%* | 0,0032 |
| Medulloblastom | 27 | 67,5% | 21 | *77,8%* | 6 | *22,2%* | 100% |
| Ependymom | 6 | 15,0% | 3 | *50,0%* | 3 | *50,0%* | 100% |
| PNET | 5 | 12,5% | 0 | *0,0%* | 5 | *100,0%* | 100% |
| (sonstige | 2 | 5,0% | 1 | *50,0%* | 1 | *50,0%* | 100%) |
| Summe | 40 | 100% | 25 | *62,5%* | 15 | *37,5%* | 100% |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem exakten $\chi^2$-Test

In den Überlebenskurven schlug sich dieser Unterschied folgendermaßen nieder (Tabelle 4b, Diagramm 3):

**Tabelle 4b: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorhistologie**

| Histologie | Gesamt n | nach 1 Jahr n | % | nach 2 Jahren n | % | nach 3 Jahren n | % | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Medulloblastom | 28 | 24 | *85,7%* | 12 | *61,0%* | 7 | *49,3%* | gegenüber PNET 0,00031 |
| Ependymom | 6 | 6 | *100,0%* | 5 | *83,3%* | 2 | *44,4%* | gegenüber Med.bl. 0,65 |
| PNET | 6 | 3 | *33,3%* | 1 | *0,0%* | 0 | *0,0%* | gegenüber Epend. 0,0031 |
| (sonstige | 3 | 2 | *66,7%* | 2 | *66,7%* | 0 | *0,0%* | gegenüber Med.bl. 0,55) |
| Summe | 43 | 35 | *81,4%* | 20 | *46,5%* | 9 | *20,9%* | |

Med.bl.: Medulloblastom, Epend.: Ependymom
p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

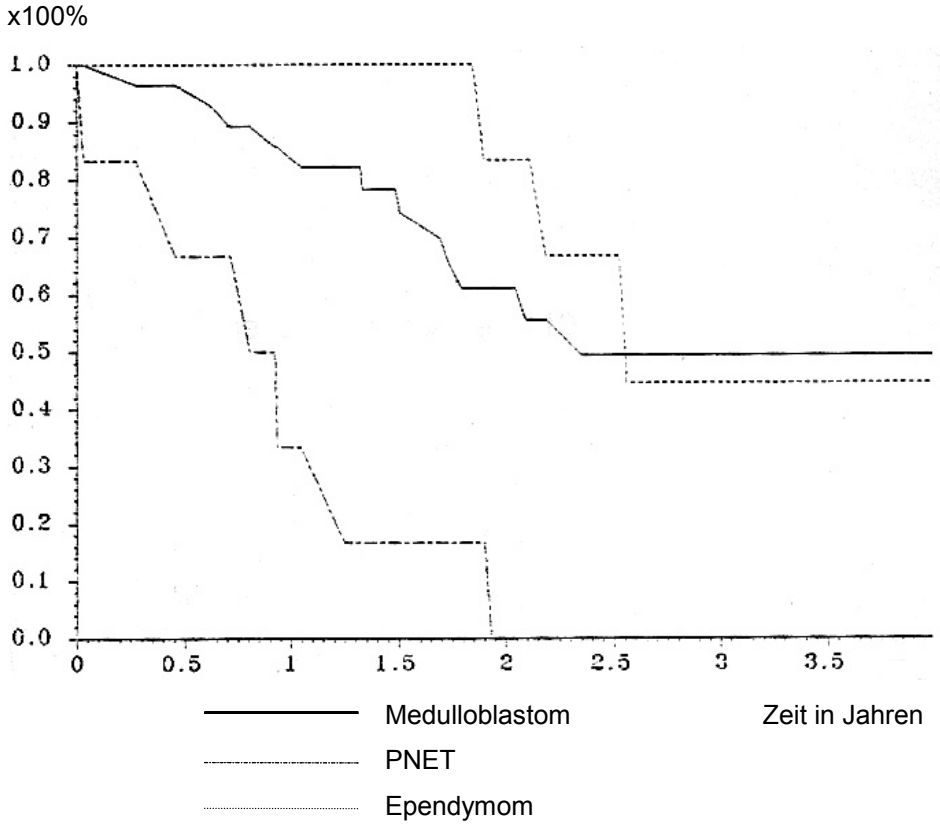


**Diagramm 3: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Tumorhistologie**

Man erkennt, daß die Patienten mit einem Medulloblastom und einem Ependymom vergleichbar gute Überlebensraten haben, wobei sogar beim Ependymom alle sechs Patienten das erste Jahr nach Diagnosestellung überlebten; 14,3% der Medulloblastom-Patienten waren im ersten Jahr dagegen

verstorben. Nach drei Jahren dagegen war die Überlebensrate der Kinder mit dem Kleinhirntumor mit 49,3% Überlebensrate etwas besser vertreten als die kleine Gruppe der Ependymom-Patienten mit 44,4%. Signifikant spiegelte sich die schlechte Prognose der PNET-Patienten im Überleben wieder: nur ein Drittel überlebte das erste Jahr nach Diagnosestellung, nach zwei Jahren war kein Kind mit dieser Diagnose mehr am Leben.

## 3.2. Prognostische radiologische Faktoren

### 3.2.1. Tumorgröße

Die Tumore hatten eine Größe von 4 bis 192 $cm^3$ (Median: 46 ± 32,7 $cm^3$). Zur Auswertung der Tumorgöße auf die Prognose wurden die Tumore in die drei Klassen eingeteilt: 4 bis 32 $cm^3$, >32 bis 60 cm und >60 $cm^3$. Trotz der erheblichen Größenunterschiede der Tumore ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zur Prognose herstellen (Tabelle 5a).

**Tabelle 5a: Prognose in Abhängigkeit von der Tumorgröße**

| | Gesamt | | CR+PR | | SD+PD | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tumorgröße in $cm^3$** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **0,15** |
| 4-32 | 18 | 45,0% | 11 | *61,1%* | 7 | *38,9%* | *100%* |
| >32-60 | 14 | 35,0% | 11 | *78,6%* | 3 | *21,4%* | *100%* |
| >60 | 8 | 20,0% | 3 | *37,5%* | 5 | *62,5%* | *100%* |
| Summe | 40 | 100,0% | 25 | *55,0%* | 15 | *45,0%* | *100%* |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Auch in Bezug auf die Überlebenszeit hatte die Tumorgröße selbst keinen Einfluß. Zwar variieren die Überlebenszeiten der Patienten mit den kleineren Tumoren in den ersten Jahren um jeweils ca. 40%, doch nach drei Jahren Beobachtungszeit befinden sich die Überlebenszeiten auf einem vergleichbarem Niveau von 33,3 - 43,6% (Tabelle 5b).

**Tabelle 5b: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße**

| Tumorgröße in $cm^3$ | Gesamt n | nach 1 Jahr n | % | nach 2 Jahren n | % | nach 3 Jahren n | % | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-32 | 17 | 16 | *94,1%* | 9 | 72,1% | 3 | *36,1%* | gegenüber Gruppe 2: 0,83 |
| >32-60 | 17 | 14 | *76,5%* | 7 | 52,3% | 4 | *43,6%* | gegenüber Gruppe 3: 0,48 |
| >60 | 9 | 5 | *55,6%* | 4 | 33,3% | 2 | *33,3%* | gegenüber Gruppe 1: 0,22 |
| Summe | 43 | 35 | *81,4%* | 20 | *46,5%* | 9 | *20,9%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

### 3.2.2. Tumorlokalisation

#### 3.2.2.1. Tentoriumbezogene Tumorlokalisation

Die Lokalisation des Tumors hatte auf die Prognose einen großen Einfluß. Bezog man die Lokalisation auf das Tentorium cerebelli, so ließ sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p=0,0071 eine deutlich schlechtere Prognose für die supratentoriell lokalisierten Tumore nachweisen: sechs der sieben supratentoriellen Tumore hatten einen klinisch ungünstigeren Verlauf (85,7%). Dagegen waren 24 (72,7%) der 33 Patienten mit infratentoriell lokalisierten Tumoren good responder (Tabelle 6a).

**Tabelle 6a: Prognose in Abhängigkeit von der tentoriumbezogenen Tumorlokalisation**

| Lokalisation | Gesamt n | % | CR+PR n | % | SD+PD n | % | p 0,0071 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| infratentoriell | 33 | 82,5% | 24 | *72,7%* | 9 | *27,3%* | *100%* |
| supratentoriell | 7 | 17,5% | 1 | *14,3%* | 6 | *85,7%* | *100%* |
| Summe | 40 | 100,0% | 25 | *62,5%* | 15 | *37,5%* | *100%* |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Signifikant wirkte sich die tentoriumbezogene Tumorlokalisation auch auf das Überleben der Kinder aus: Nach drei Jahren waren noch knapp die Hälfte (44,8%) der Kinder mit infratentorieller Tumorlokalisation am Leben; dagegen überlebte kein Kind den supratentoriell lokalisierten Tumor länger als zwei Jahre und vier Monate (Tabelle 6b, Diagramm 4). Hier lautete die histologische Diagnose viermal PNET und jeweils einmal Ependymom, Astrozytom III, Glioblastom und Pineozytom.

**Tabelle 6b: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation**

| | Gesamt | nach 1 Jahr | | nach 2 Jahren | | nach 3 Jahren | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Lokalisation** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,036 |
| infratentoriell | 36 | 31 | *83,3%* | 17 | *61,3%* | 9 | *44,8%* | |
| supratentoriell | 7 | 4 | *57,1%* | 3 | *28,6%* | 0 | *0,0%* | |
| Summe | 43 | 35 | *81,4%* | 20 | *46,5%* | 9 | *20,9%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

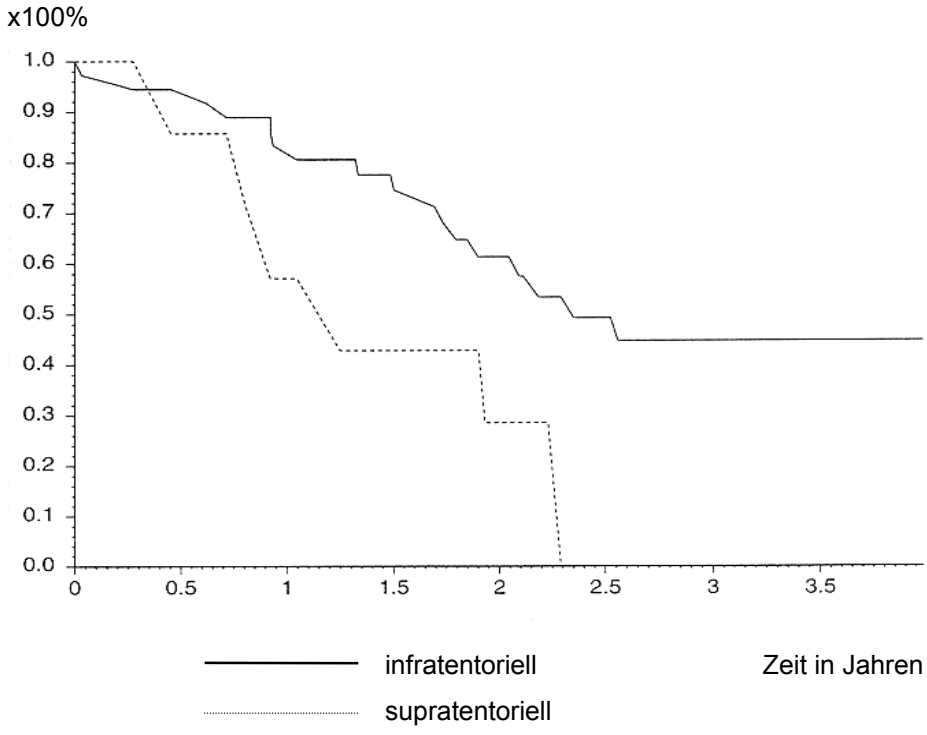


**Diagramm 4: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation**

### 3.2.2.2. Seitenbezogene Tumorlokalisation

Auch bei der seitenbezogenen Tumorlokalisation ließ sich im Hinblick auf die response ein signifikanter Unterschied zwischen mittiger und seitlicher Lokalisation feststellen. Knapp drei Viertel (74,1%) der Patienten, bei denen der Tumor in der Mittellinie lokalisiert war, hatten eine gute Prognose. Dagegen zeigte die Erkrankung bei 61,5% der Kinder mit einem seitlich lokalisierten Tumor einen Progreß (PD) bzw. einen stabilen Verlauf (SD) (Tabelle 7a).

**Tabelle 7a: Prognose in Abhängigkeit von der seitenbezogenen Tumorlokalisation**

| | Gesamt | | CR+PR | | SD+PD | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Lokalisation** | **n** | **%** | **n** | ***%*** | **n** | ***%*** | **0,041** |
| mittig | 27 | 67,5% | 20 | *74,1%* | 7 | *25,9%* | *100%* |
| seitlich | 13 | 32,5% | 5 | *38,5%* | 8 | *61,5%* | *100%* |
| Summe | 40 | 100,0% | 25 | *62,5%* | 15 | *37,5%* | *100%* |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Zwar setzte sich der Unterschied dieser Lokalisationsangabe auch bei der Auswertung der Überlebensraten fort, er war jedoch nicht in gleichem Maße ausgeprägt (p=0,10). Nach drei Jahren waren nur ein Fünftel der Patienten mit seitlicher Tumorlokalisation am Leben, nahezu die Hälfte der Kinder jedoch mit einem Tumor in der Mittellinie des Schädels (Tabelle 7b, Diagramm 5).

**Tabelle 7b: Überlebensraten in Abhängigkeit von der seitenbezogenen Tumorlokalisation**

| | Gesamt | nach 1 Jahr | | nach 2 Jahren | | nach 3 Jahren | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Lokalisation** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **0,1** |
| mittig | 28 | 24 | *85,7%* | 13 | *65,1%* | 8 | *49,2%* | |
| seitlich | 15 | 11 | *66,7%* | 7 | *40,0%* | 1 | *20,0%* | |
| Summe | 43 | 35 | *81,4%* | 20 | *46,5%* | 9 | *20,9%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

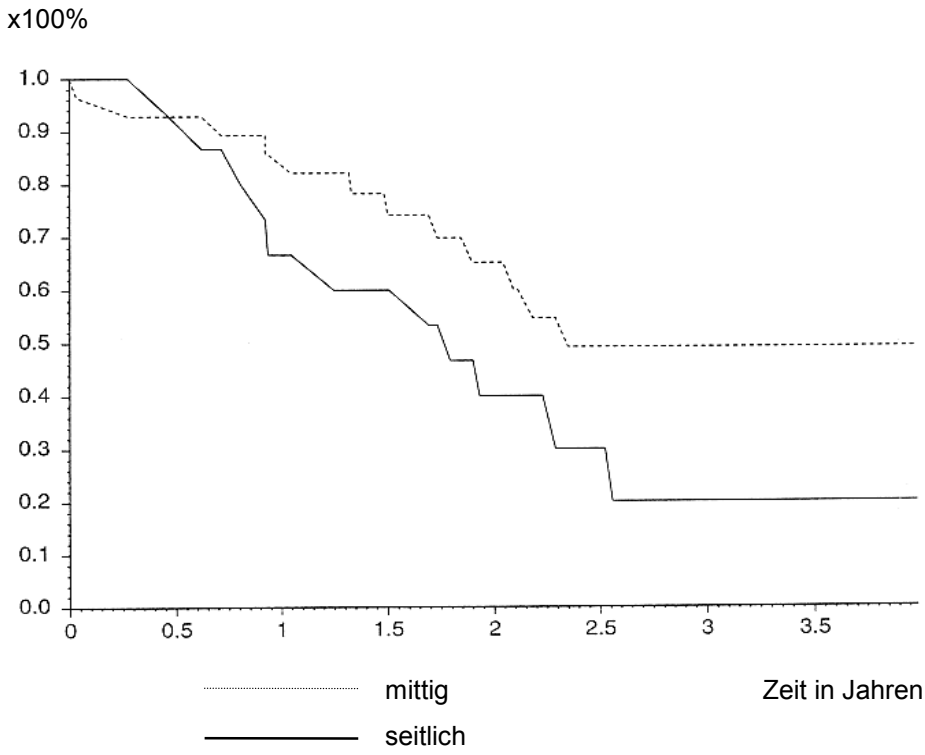


**Diagramm 5: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der seitenbezogenen Tumorlokalisation**

### 3.2.3. Tumormorphologie

#### 3.2.3.1. Tumordichte

Von 34 Kindern lagen native CT-Aufnahmen zur Auswertung vor. In 11 Fällen war der Tumor hypodens und 9 mal hyperdens im Vergleich zum umgebenden Hirngewebe. In einem Fall war der Tumor isodens, in 13 Fällen inhomogen. Um statistisch auswertbare Kollektive bei diesem Parameter verwerten zu können, wurden die Patienten mit hypo- und isodensen Tumoren zusammengefaßt, da der Dichteunterschied in dem einen Fall isodenser Dichte minimal war. Da die Gruppe der überwiegend hyperdensen Tumore nie eine absolut homogene Dichte aufwiesen, sondern eben lediglich zum größten Teil hyperdens erschienen, wurde

auch diese in einer Gruppe mit den inhomogen imponierenden Tumoren zusammengefaßt.

Die Analyse der Variable „Tumordichte“ erbrachte keinen Unterschied für die Prognose der Patienten. In der ersten Gruppe waren 70%, in der zweiten 60% der Kinder good responder. (Tabelle 8a).

**Tabelle 8a: Prognose in Abhängigkeit von der Tumordichte**

| | Gesamt | | CR+PR | | SD+PD | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tumordichte** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,44 |
| hypodens / isodens | 10 | *33,3%* | 7 | *70,0%* | 3 | *30,0%* | 100% |
| hyperdens / inhomogen | 20 | *66,7%* | 12 | *60,0%* | 8 | *40,0%* | 100% |
| Summe | 30 | *100,0%* | 19 | *63,3%* | 11 | *36,7%* | 100% |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Auch im Überleben zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen hypo- und isodenser Tumore gegenüber den hyperdensen Tumoren. Zwar überlebten mehr Patienten aus der ersten Gruppe die ersten zwei Jahre (91,7% vs. 63,6% nach einem Jahr und 81,5% vs. 39% nach zwei Jahren), doch nach drei Jahren war Unterschied nicht statistisch signifikant (44,6% vs. 31,2% - Tabelle 8b).

**Tabelle 8b: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumordichte**

| | Gesamt | nach 1 Jahr | | nach 2 Jahren | | nach 3 Jahren | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tumordichte** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,11 |
| hypodens / isodens | 12 | 12 | *91,7%* | 8 | *81,5%* | 3 | *44,6%* | |
| hyperdens / inhomogen | 22 | 14 | *63,6%* | 8 | *39,0%* | 4 | *31,2%* | |
| Summe | 34 | 26 | *76,5%* | 16 | *47,1%* | 7 | *20,6%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

### 3.2.3.2. Liquide Tumoranteile

Die Auswertung dieses Parameters erbrachte keinen signifikanten prognostischen Unterschied für die Patienten (p=0,22, Tabelle 9a).

**Tabelle 9a: Prognose in Abhängigkeit liquiden Tumoranteilen**

| | Gesamt | | CR+PR | | SD+PD | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Liquide Anteile** | n | % | n | % | n | % | |
| nachweisbar | 19 | *47,5%* | 10 | *52,6%* | 9 | *47,4%* | *100%* |
| nicht nachweisbar | 21 | *52,5%* | 15 | *71,4%* | 6 | *28,6%* | *100%* |
| Summe | 40 | *100%* | 25 | *55,0%* | 15 | *45,0%* | *100%* |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Auch auf das Überleben hatte die Tatsache, daß der Tumor Zysten oder Nekrosen aufwies, keinen Einfluß. Nach drei Jahren waren in beiden Gruppen nicht ganz 40% der Patienten am Leben (Tabelle 9b).

**Tabelle 9b: Überlebensraten in Abhängigkeit von liquiden Tumoranteilen**

| | Gesamt | nach 1 Jahr | | nach 2 Jahren | | nach 3 Jahren | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Liquide Anteile** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,72 |
| nachweisbar | 20 | 16 | *75,0%* | 12 | *55,0%* | 5 | *37,1%* | |
| nicht nachweisbar | 23 | 19 | *82,6%* | 8 | *55,9%* | 4 | *39,9%* | |
| Summe | 43 | 35 | *81,4%* | 20 | *46,5%* | 9 | *20,9%* | |

n: Anzahl Patienten p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

### 3.2.3.3. Verkalkungen im Tumor

In nur 21 Fällen erlaubte das Bildmaterial eine valide Aussage zu diesem Parameter. Von diesen Patienten wiesen 6 Verkalkungen im Tumor auf (28,6%). Zwar verteilten sich die Patienten mit Kalkeinlagerungen im Tumor ungleichmäßig auf die prognostischen Gruppen auf (5 good responder, ein poor responder),

signifikant war der Unterschied zu der Patientengruppe ohne Kalknachweis jedoch nicht (p=0,34, Tabelle 10a).

**Tabelle 10a: Prognose in Abhängigkeit von Verkalkungen im Tumor**

| | Gesamt | | CR+PR | | SD+PD | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Verkalkungen** | **n** | **%** | **n** | *%* | **n** | *%* | 0,15 |
| nachweisbar | 6 | *28,6%* | 5 | *83,3%* | 1 | *16,7%* | *100%* |
| nicht nachweisbar | 15 | *71,4%* | 8 | *53,3%* | 7 | *46,7%* | *100%* |
| Summe | 21 | *100%* | 13 | *52,4%* | 8 | *47,6%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Das gleiche Ergebnis zeigte sich bei der Analyse der Überlebensraten: nach drei Jahren waren in beiden Gruppen noch ungefähr jeweils ein Drittel der Kinder am Leben (Tabelle 10b).

**Tabelle 10b: Überlebensraten in Abhängigkeit von Verkalkungen im Tumor**

| | Gesamt | nach 1 Jahr | | nach 2 Jahren | | nach 3 Jahren | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Verkalkungen** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,61 |
| nachweisbar | 6 | 4 | *66,7%* | 1 | *33,3%* | 1 | *33,3%* | |
| nicht nachweisbar | 16 | 12 | *68,8%* | 7 | *46,9%* | 3 | *35,2%* | |
| Summe | 22 | 16 | *72,7%* | 8 | *36,4%* | 4 | *18,2%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

### 3.2.3.4. Kontrastmittelverhalten des Tumors

Nach intravenöser Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel bei den CT-Untersuchungen bzw. Gadolinium-DTPA bei der MRT wurde zunächst beurteilt, ob der Tumor Kontrastmittel anreichert und anschließend das Muster der KM-Anreicherung (Enhancement) analysiert. In 39 Fällen wurde Kontrastmittel appliziert; dreimal konnte kein Enhancement nachgewiesen werden. In 8 Fällen (20,5%) war das KM homogen im Tumor verteilt, 28 mal (71,8%) reicherte der Tumor das Kontrastmittel inhomogen an. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen KM-Enhancement und Prognose des Patienten nachweisen (p=0,63, Tabelle 11a).

**Tabelle 11a: Prognose in Abhängigkeit vom KM-Enhancement**

| | Gesamt | | CR+PR | | SD+PD | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **KM-Enhancement** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,31 |
| nicht nachweisbar | 3 | *7,7%* | 2 | *66,7%* | 1 | *33,3%* | *100%* |
| homogen | 8 | *20,5%* | 6 | *75,0%* | 2 | *25,0%* | *100%* |
| inhomogen | 28 | *71,8%* | 16 | *57,1%* | 12 | *42,9%* | *100%* |
| Summe | 39 | *100%* | 24 | *53,8%* | 15 | *46,2%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Auch auf das Überleben der Kinder hatte das Merkmal „Kontrastmittel-Enhancement des Tumors“ keinen Einfluß. Zwar überlebten die Patienten mit dem homogen KM-anreichernden Tumor mit Abstand am längsten (72,9% vs. 25% bzw. 35%), doch ließ sich nach der Überlebensstatistik von Kaplan und Meier aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen von 6 gegenüber 16 kein signifikanter Unterschied nachweisen (Tabelle 11b, Diagramm 6).

**Tabelle 11b: Überlebensraten in Abhängigkeit vom KM-Enhancement des Tumors**

| | Gesamt | nach 1 Jahr | | nach 2 Jahren | | nach 3 Jahren | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **KM-Enhancement** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | |
| nicht vorhanden | 4 | 3 | *75,0%* | 0 | *25,0%* | 0 | *25,0%* | gegenüber homogen 0,18 |
| homogen | 8 | 7 | *87,5%* | 5 | *72,9%* | 2 | *72,9%* | gegenüber inhomogen 0,23 |
| inhomogen | 30 | 25 | *80,0%* | 15 | *57,3%* | 7 | *35,2%* | gegenüber nein 0,19 |
| Summe | 42 | 35 | *83,3%* | 20 | *47,6%* | 9 | *21,4%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

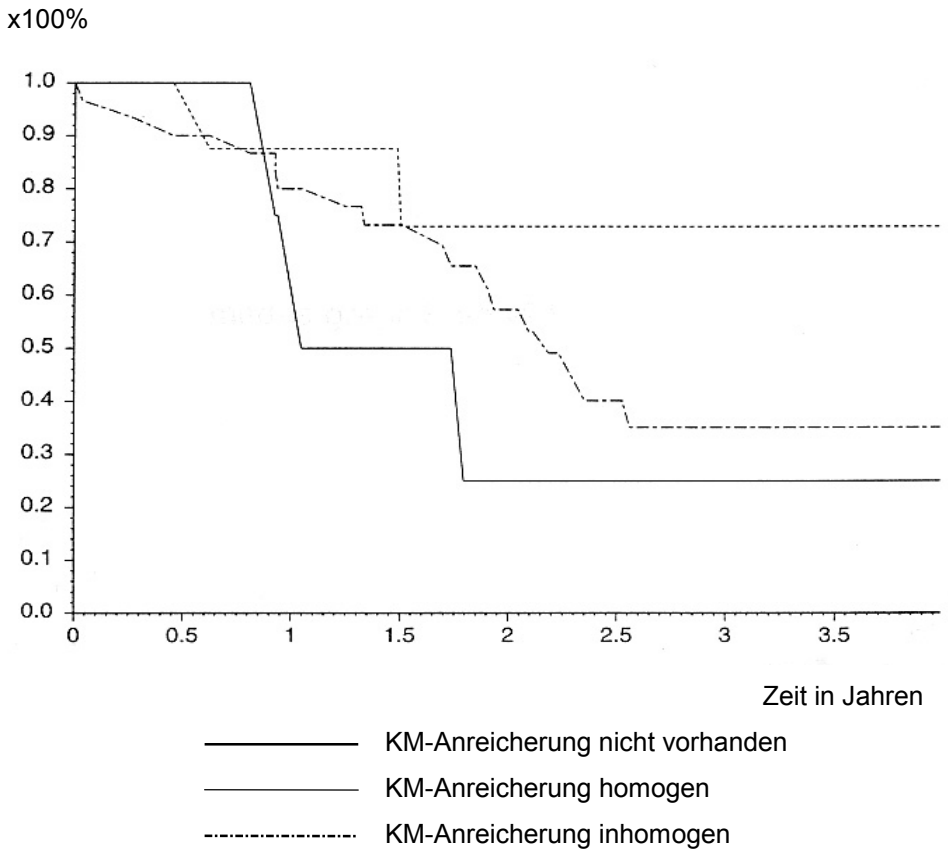


**Diagramm 6: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom KM-Enhancement**

### 3.2.3.5. Abgrenzbarkeit des Tumors

Nach intravenöser Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel in der CT bzw. Gd-DTPA in der MRT wurde außer dem Muster der KM-Anreicherung auch die Abrenzbarkeit des Tumors gegenüber dem umgebenden Hirngewebe beurteilt. Es standen wiederum 39 Patienten zur Verfügung, über die Angaben zur Abgrenzung und Prognose vorlagen. Bei 19 Patienten wurde die Berandung des Tumors als diffus erachtet, 20 mal dagegen als glatt bzw. umschrieben. Es ließ jedoch kein wesentlicher Unterschied in der Prognose dieses Merkmals nachweisen (Tabelle 12a).

**Tabelle 12a: Prognose in Abhängigkeit von der Abgrenzbarkeit des Tumors**

| | Gesamt | | CR+PR | | SD+PD | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Abgrenzung** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,36 |
| diffus | 19 | *48,7%* | 11 | *45,8%* | 8 | *54,2%* | *100%* |
| umschrieben | 20 | *51,3%* | 13 | *53,4%* | 7 | *46,6%* | *100%* |
| Summe | 39 | *100,0%* | 24 | *61,5%* | 15 | *38,5%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Entsprechend zeigte sich auch im Überleben kein Unterschied zwischen den Kindern, bei denen der Tumor nach Kontrastmittelgabe diffus oder umschrieben abgrenzbar war (p=0.98). Die Überlebensraten nach drei Jahren waren bei den Kindern mit den diffus abgrenzbaren Tumoren mit 36,1% kaum schlechter als bei den umschrieben begrenzten (40,4%, Tabelle 12b).

**Tabelle 12b: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Abgrenzbarkeit des Tumors**

| | Gesamt | nach 1 Jahr | | nach 2 Jahren | | nach 3 Jahren | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Abgrenzung** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,98 |
| diffus | 21 | 17 | *81,0%* | 8 | *54,2%* | 3 | *36,1%* | |
| umschrieben | 22 | 18 | *77,3%* | 12 | *57,1%* | 6 | *40.4%* | |
| Summe | 43 | 35 | *81,4%* | 20 | *46,5%* | 9 | *20,9%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

### 3.2.4. Tumorinduziertes Hirnödem

Im untersuchten Kollektiv war in 19 Fällen ein perifokales Ödem nachweisbar, einmal ein Grad II-Ödem (PNET, progressive disease). Bei 20 Patienten war kein Ödem nachweisbar. In der statistischen Auswertung wurde der einzige Fall mit einem Grad II-Ödem zu den Grad I-Ödemen gerechnet; es wurde somit nicht zwischen der Schwere des Ödems unterschieden.
Unter den 40 Patienten zeigte sich kein meßbarer Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Hirnödem (p=0,74, Tabelle 13a).

**Tabelle 13a: Prognose in Abhängigkeit vom Hirnödem**

| | **Gesamt** | | **CR+PR** | | **SD+PD** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hirnödem** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **0,52** |
| vorhanden | 20 | *50,0%* | 12 | *60,0%* | 8 | *40,0%* | *100%* |
| nicht vorhanden | 20 | *50,0%* | 13 | *65,0%* | 7 | *35,0%* | *100%* |
| Summe | 40 | *100%* | 25 | *62,5%* | 15 | *37,5%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Auch in der Überlebensstatisitk fehlte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Hirnödem (Tabelle 13b):

**Tabelle 13b: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Hirnödem**

| | **Gesamt** | **nach 1 Jahr** | | **nach 2 Jahren** | | **nach 3 Jahren** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hirnödem** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,58 |
| nachweisbar | 23 | 16 | *69,9%* | 10 | *45,9%* | 5 | *39,4%* | |
| nicht nachweisbar | 20 | 19 | *90,0%* | 10 | *68,4%* | 4 | *37,0%* | |
| Summe | 43 | 35 | *81,4%* | 20 | *46,5%* | 9 | *20,9%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

### 3.2.5. Masseneffekt des Tumors

40 Patienten hatten einen nachweisbaren tumorinduzierten Masseneffekt auf das Gehirn. Die Patienten mit lediglich lokalem Masseneffekt hatten eine signifikant bessere Prognose als diese mit einer tumorinduzierten Mittellininienverlagerung oder Herniation (p=0,036). Knapp drei Viertel der Patienten mit einem lokalen Masseneffekt waren good responder, während drei Viertel der Kinder einem hemisphärischen Masseneffekt poor responder waren (Tabelle 14a).

**Tabelle 14a: Prognose in Abhängigkeit vom Masseneffekt des Tumors**

| | **Gesamt** | | **CR+PR** | | **SD+PD** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Masseneffekt** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,036 |
| lokal | 32 | *80,0%* | 23 | *71,2%* | 9 | *28,2%* | *100%* |
| Mittellinienverlagerung/ Herniation | 8 | *20,0%* | 2 | *25,0%* | 6 | *75,0%* | *100%* |
| Summe | 40 | *100%* | 25 | *62,5%* | 15 | *37,5%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

In der Überlebensstatistik war dieser Unterschied zwar noch vorhanden, aber nicht mehr statistisch signifikant. Von den Patienten mit lokalem Masseneffekt lebten nach drei Jahren noch nahezu die Hälfte (46,1%), bei Mittellinien-verlagerung bzw. Herniation betrug die 3-Jahres-Überlebensrate noch 15% (Tabelle 14b).

**Tabelle 14b: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Masseneffekt des Tumors**

| | **Gesamt** | **nach 1 Jahr** | | **nach 2 Jahren** | | **nach 3 Jahren** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Masseneffekt** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,066 |
| lokal | 33 | 28 | *84,8%* | 16 | *64,2%* | 8 | *46,1%* | |
| Mittellinienverlagerung/ Herniation | 10 | 7 | *60,0%* | 4 | *30,0%* | 1 | *15,0%* | |
| Summe | 43 | 35 | *81,4%* | 20 | *46,5%* | 9 | *20,9%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

In den Überlebenskurven trennen sich die beiden Gruppen nach anfänglich vergleichbaren Überlebensraten in den ersten neun Monaten. Doch auch die scheinbar deutlich divergierenden Kurvenverläufe zeigen aufgrund der unterschiedlich großen Patientenkollektive mathematisch keinen signifikanten Unterschied im Überleben nach drei Jahren (Diagramm 7).

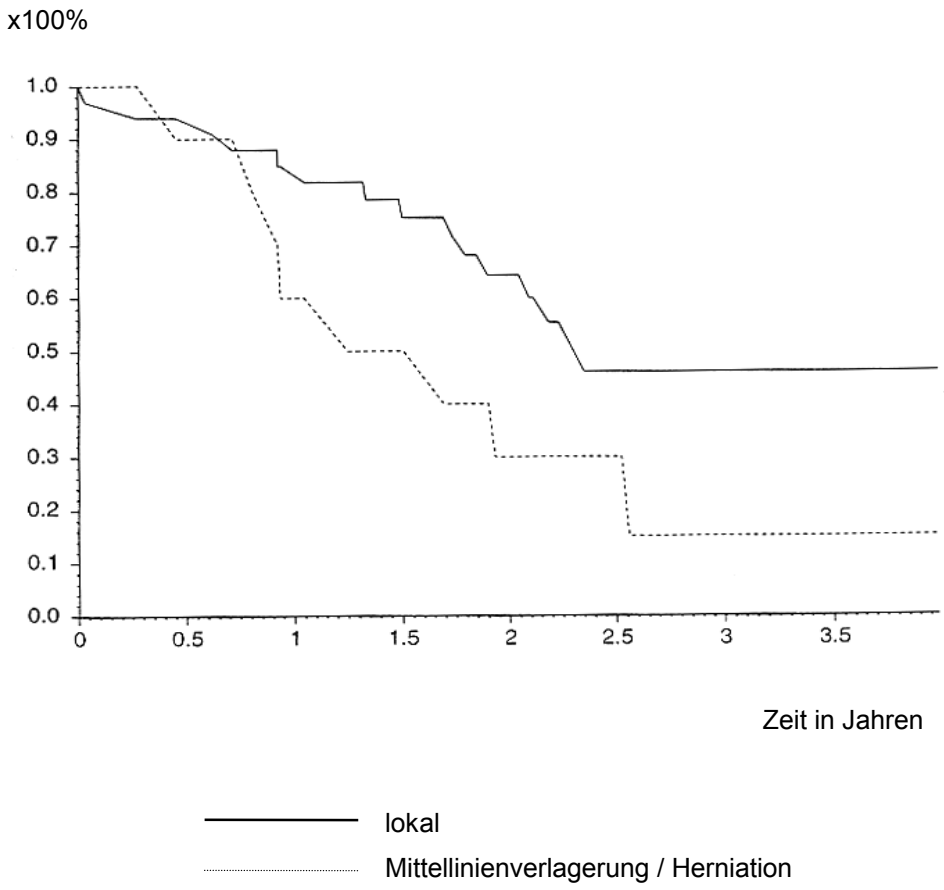


**Diagramm 7: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Masseneffekt des Tumors**

### 3.2.6. Liquorzirkulationsstörung

Hierunter wird eine Kompression eines oder mehrerer Ventrikel verstanden, die zu einer Aufstauung von Liquor oder sogar zu einem Hydrozephalus führt. Von den 40 untersuchten Fällen zeigten 30 Patienten eine Liquorzirkulationsstörung im Sinne einer Kompression des vierten Ventrikels. 10 Patienten hatten keinen nachweisbaren Liquoraufstau. Das Vorliegen einer Liquorzirkulationsstörung hatte jedoch keinen Einfluß auf die Prognose der Patienten (p=0,46, Tabelle 15a).

**Tabelle 15a: Prognose in Abhängigkeit von der Liquorzirkulationsstörung**

| | Gesamt | | CR+PR | | SD+PD | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Liquorstauung** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,46 |
| vorhanden | 30 | *75,0%* | 20 | *66,7%* | 10 | *33,3%* | *100%* |
| nicht vorhanden | 10 | *25,0%* | 5 | *50,0%* | 5 | *50,0%* | *100%* |
| Summe | 40 | *100%* | 25 | *62,5%* | 15 | *37,5%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Auch im Überleben zeigte sich der Faktor Liquorzirkulationsstörung als nicht maßgeblich. Nach drei Jahren lebten von den Patienten ohne Liquorstauung 43,8% und 37,1% von den Kindern mit einer funktionell wirksamen Ventrikelkompression (Tabelle 15b).

**Tabelle 15b: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Liquorzirkulationsstörung**

| | Gesamt | nach 1 Jahr | | nach 2 Jahren | | nach 3 Jahren | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Liquorstauung** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,96 |
| vorhanden | 33 | 26 | *78,8%* | 16 | *59,2%* | 7 | *37,1%* | |
| nicht vorhanden | 10 | 9 | *80,0%* | 4 | *43,8%* | 2 | *43,8%* | |
| Summe | 43 | 35 | *81,4%* | 20 | *46,5%* | 9 | *20,9%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

### 3.2.7. Staging

#### 3.2.7.1. T(NM)-System

Da nicht in allen Fällen der Tumor reseziert wurde bzw. manchmal nur eine partielle Tumorentfernung durchgeführt werden konnte, wurde hier statt der pathologisch-anatomischen die Größenangabe aus der Bildgebung herangezogen. Keiner der untersuchten Patienten hatte eine nachweisbare Fernmetastasierung oder Abtropfmetastasen im Liquorraum.
Von 44 Patienten fand sich nur ein Patient im Stadium T1 (supratentorielles Astrozytom), welcher in der Prognosestatistik aufgrund fehlender Angabe keine Berücksichtigung fand. In 5 Fällen lag ein Stadium T2 vor, 27 mal Stadium T3 (61,4%) und 11 mal Stadium T4 (25%). Stadium T2 wurden die Patienten mit Stadium T3 und T4 zusammengefaßt gegenübergestellt. Obwohl ab Stadium T3 sowohl supra- als auch infratentoriell definitionsgemäß eine Infiltration des Ventrikelsystems vorliegt, ließ sich zwischen den beiden Gruppen T1/T2 und T3/T4 kein prognostischer Unterschied feststellen (p=1,0, Tabelle 16a).

**Tabelle 16a: Prognose in Abhängigkeit vom TNM-Stadium**

| | **Gesamt** | | **CR+PR** | | **SD+PD** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TNM** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 1,0 |
| Stadium T1 und T2 | 5 | *12,5%* | 3 | *60,0%* | 2 | *40,0%* | *100%* |
| Stadium T3 und T4 | 35 | *87,5%* | 22 | *62,5%* | 13 | *37,5%* | *100%* |
| Summe | 40 | *100%* | 25 | *62,5%* | 15 | *37,5%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Auch hinsichtlich des Überlebens unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Zwar waren überraschenderweise nach drei Jahren 41,7% der Patienten mit TNM-Stadium T3 und T4 am Leben, während nur noch ca. halb soviele Patienten ihre Erkrankung mit dem geringeren Stadium T2 überlebten

(22,2%). Aufgrund der unterschiedlich großen Kollektive konnte dieser Unterschied jedoch nicht als signifikant berechnet werden (Tabelle 16b).

**Tabelle 16b: Überlebensraten in Abhängigkeit vom TNM-Stadium**

| | Gesamt | nach 1 Jahr | | nach 2 Jahren | | nach 3 Jahren | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TNM** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | 0,27 |
| Stadium T1 und T2 | 6 | 5 | *83,3%* | 2 | *22,2%* | 0 | *22,2%* | |
| Stadium T3 und T4 | 37 | 30 | *78,4%* | 18 | *60,5%* | 9 | *41,7%* | |
| Summe | 43 | 35 | *81,4%* | 20 | *46,5%* | 9 | *20,9%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

### 3.2.7.2. Chang-Klassifikation

Von den 36 Patienten mit infratentorieller Tumorlokalisation lagen in 33 Fällen Angaben zum klinischen Verlauf vor. Wie bei der TNM-Klassifikation war nach der Chang-Einteilung Stadium T1 nicht vertreten. 10 mal war Stadium T2 nachweisbar, und weitere 10 mal Stadium T3a. Diese wurden wiederum den 13 fortgeschritteneren Fällen gegenübergestellt (bestehend aus 6 Stadium T3b- und 7 Stadium T4-Fällen). Ein signifikanter prognostischer Unterschied ließ sich aus den gewonnenen Daten nicht nachweisen (p=0,43, Tabelle 17a).

**Tabelle 17a: Prognose in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach Chang**

| **Chang-Klassifikation** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | p=0,43 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stadium T2 und T3a | 20 | *60,6%* | 16 | *80,0%* | 4 | *20,0%* | *100%* |
| Stadium T3b und T4 | 13 | *39,4%* | 8 | *61,5%* | 5 | *38,5%* | *100%* |
| Summe | 33 | *100%* | 24 | *72,7%* | 9 | *27,3%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem $\chi^2$-Test

Auch im Überleben zeigte sich kein statisisch faßbarer Unterschied zwischen den beiden Stadiengruppen (p=0,54). Nach drei Jahren waren aus der ersten Gruppe 50,6% der Kinder und 39,8% der fortgeschritten Erkrankten am Leben (Tabelle 17b).

**Tabelle 17b: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach der Chang-Klassifikation**

| Chang-Klassif. | Gesamt | nach 1 Jahr | | nach 2 Jahren | | nach 3 Jahren | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | 0,54 |
| Stadium T2 und T3a | 20 | 18 | *90,0%* | 10 | *67,5%* | 5 | *50,6%* | |
| Stadium T3b und T4 | 16 | 13 | *75,0%* | 8 | *54,5%* | 4 | *39,8%* | |
| Summe | 36 | 31 | *86,1%* | 18 | *50,0%* | 9 | *25,0%* | |

p: Irrtumswahrscheinlichkeit aus dem log-rank-Test

### 3.3. Multivariate Auswertung sämtlicher Variablen

Sämtliche Variablen nicht-radiologischer und radiologischer Faktoren wurden miteinander korreliert, um einen prognostisch additiven Effekt der einzelnen Kriterien evaluieren zu können. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen verschiedenen Faktoren konnte hierbei nicht ermittelt werden.

## 4. Diskussion

Es sollte in dieser Arbeit versucht werden, zunächst unabhängig von den bekannten prognostischen Faktoren wie Histologie und Tumorstadium präoperative radiologische Kriterien zu entwickeln, die prognostische Hinweise bei Kindern mit Hirntumoren geben können. Dieses Vorgehen ist realistisch, da zum Zeitpunkt der bildgebenden Diagnostik in der Regel keine Histologie vorliegt und eine erste prognostische Aussage gegebenenfalls möglich geworden wäre. Die Bedeutung postoperativer radiologischer und nicht radiologisch faßbarer Faktoren auf das Überleben wie z. B. die Radikalität der Operation oder das Auftreten eines Rezidivtumors bleibt weiteren Studien vorbehalten.

Nachdem im vorliegenden Patientenkollektiv kein Patient Hinweise für eine Metastasierung aufzeigte, unterschieden sich die einzelnen Patienten in ihren Tumorstadien durch die Tumorgröße oder die Art der Lokalisation (siehe Stadieneinteilung nach WHO und Klassifikation nach Chang S. 38ff). Beides ist mit der Bildgebung erfaßbar. Keiner der auswertbaren Patienten befand sich im Stadium T1 (unter 3 cm infratentoriell bzw. unter 5 cm supratentoriell). Unter den Tumorstadien T2 bis T4 ließ sich weder in der Klassifikation nach Chang noch in der WHO-Klassifikation ein prognostisch signifikanter Unterschied im klinischen Verlauf und im Überleben nachweisen. Es muß jedoch bemerkt werden, daß aufgrund der inkongruenten Patientenzahlen (5 Patienten im Stadium T2 versus 35 T3/T4) eine statistisch äquivalente Gegenüberstellung nicht gegeben war. Gleichmäßiger verteilte Kollektive bleiben eventuell den Folgestudien der HIT-Arbeitsgruppe vorbehalten.

Von prognostischem Wert schien auf den ersten Blick die Tumorlokalisation zu sein: infratentoriell lokalisierte Tumore waren mit einer deutlich besseren Prognose behaftet (72,7% good responder) als supratentorielle (85,7% poor responder). 44,8% der Kinder mit einem infratentoriellen Tumor überlebten mindestens drei Jahre, keines dagegen überlebte länger als zwei Jahre und vier Monate, wenn sich der Tumor oberhalb des Tentoriums befand. Der Grund dafür ist jedoch offensichtlich, wenn man die Histologien der unterschiedlichen Tumore betrachtet: vier von sechs primitiven neuroektodermalen Tumoren, deren

Prognose sehr schlecht ist (siehe oben, 42,43), lagen supratentoriell und trugen somit zur schlechteren Prognose dieser Gruppe bei. Vor allem aber bildete den Großteil der Tumore der hinteren Schädelgrube das Medulloblastom (77,8%); die oben genannte 3-Jahresüberlebenszeit für infratentorielle Tumore von 44,8% kommt derjenigen der Medulloblastom-Patienten sehr nahe (49,3%), so daß sich auch hier der hohe prozentuale Anteil der Medulloblastome am infratentoriellen Tumorkollektiv wiederspiegelt. Das in unserer Arbeit prognostisch indifferente Ependymom (50% good responder, 50% poor responder, 6 infra-, 1 supratentoriell) scheint keinen Einfluß auf die lokalisationsbezogene Prognose zu haben. Die 1-Jahresüberlebensrate für supratentorielle Tumore betrug 57,1%. Tewari et al. geben eine 1-Jahresüberlebensrate von 30% für supratentorielle Hirntumore an (53); allerdings wurden in dieser Arbeit nur Kleinkinder unter einem Jahr berücksichtigt, die statistisch per se eine schlechtere Prognose haben als ältere Kinder (siehe Einleitung).

Bezog man die Lokalisation auf die Mittellinie, so fiel eine bessere Prognose zugunsten der mittig lokalisierten Tumore auf (74,1% good responder, 38,5% poor responder). Auch hier besteht der Zusammenhang mit der Tumorhistologie darin, daß 82,1% der medianen Tumore Medulloblastome waren und somit zur relativ gesehen „günstigen“ Prognose beitrugen. Dagegen waren 5 der 6 prognostisch ungünstigen PNET hemisphärisch lokalisiert. Der prognostische Unterschied der Tumorlokalisation in unserem Patientenkollektiv kann also im wesentlichen mit der zugrungeliegenden Tumorhistologie erklärt werden und besitzt offensichtlich keine eigene Aussagekraft. In der Arbeit von Kumar und Mitarbeitern hatten median lokalisierte Tumore im Gegensatz dazu eine schlechtere Prognose als hemisphärische (30); diese Ergebnisse lassen sich jedoch nicht mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichen, da in der britischen Studie im Gegensatz zu unserer Arbeit keiner der Tumore eine infratentorielle Lokalisation innehatte. Zudem waren die Histologien dieser Studie nicht nach ihrer Lokalisation aufgeschlüsselt (30). Vergleichbare Arbeiten zu der lokalisationsabhängigen Prognose bei Hirntumoren im Kindesalter liegen nach unserer Kenntnis im Schrifttum nicht vor.

Das prognostische Kriterium „Tumormorphologie“ wurde in fünf Aspekte aufgeteilt: Tumordichte, liquide Tumoranteile, Verkalkungen, Kontrastmittel-Anreicherungsverhalten und Abgrenzbarkeit des Tumors.
Die native Tumordichte in der CT ändert sich mit wechselnder Zellart und unterschiedlicher Kern-Zellplasma-Relation des Tumors. Ein daraus resultierendes aggressiveres biologisches Wachstumsverhalten des Tumors verbunden mit einer schlechteren Prognose der Patienten wäre demnach denkbar. Ein Tumor, dessen Einzelzellvolumen von der Zellkerngröße dominiert wird, tritt in der Computertomographie hyperdens in Erscheinung. Eine prognostische Aussage aus diesem radiologisch-morphologischen Kriterium wäre somit ableitbar. Eine vergleichbare Auswertung aus der Literatur ist nicht bekannt. Unabhängig von Tumorgröße, Histologie und Tumorlokalisation ließ sich jedoch aufgrund des nativen Dichteverhaltens der Tumore in der CT kein prognostischer Zusammenhang im klinischen Verlauf oder im Überleben der Kinder feststellen. Zwar waren nach einem Jahr 91,7% der Kinder mit hypo- bzw. isodensen Tumoren am Leben im Gegesatz zu 63,6% aus der Gruppe der hyperdensen bzw. inhogenen Tumoren; nach drei Jahren war der Unterschied jedoch mit 44,6% gegenüber 31,2% nicht mehr signifikant. In der response des Tumors zeigte sich kein Unterschied. In der erstgenannten Gruppe waren 70% good responder, in der zweiten 60%.

Schnelles Tumorwachstum bewirkt innerhalb des Tumors häufig Nekrosen, welche sich - da sie kolliquiertem Gewebe entsprechen - in der CT hypodens und in der MRT hypointens in T1-Wichtung und hyperintens in T2-Wichtung darstellen. Zystische Areale können hierbei in vielen Fällen nicht von nekrotischen Bezirken abgegrenzt werden. Medulloblastome zeigen häufig klein-, Astrozytome hingegen großzystische Areale (48). Zysten und Nekrosen wurden als ein Kriterium zusammengefaßt und in die prognostische Auswertung miteinbezogen.
Der Nachweis liquider Formationen im Tumor hatte jedoch keine signifikante prognostische Aussagekraft. Diese Tatsache ist etwas unerwartet, da rasch oder aggressiv wachsende Tumore, die häufig Nekrosen enthalten, mit einer schlechten Prognose behaftet sind. Möglich als Ursache hierfür ist, daß sich im

vorliegenden Kollektiv der Zysten-bzw. Nekrosengehalt maligner Hirntumore wie der PNET bzw. der Medulloblastome nicht von denen benignerer Tumorentitäten wie z.B. dem low-grade-Ependymom unterschied oder daß einfach diese Areale als solche mit der Bildgebung nicht erfaßt wurden. Denkbar ist jedoch auch, daß die Fallzahl von 19 zu 21 Patienten aus jeder Gruppe für ein signifikantes Ergebnis nicht groß genug war. Resultate aus dem Schrifttum sind hierzu nicht bekannt.

Auch das Kriterium Verkalkungen wurde als prognostischer Parameter evaluiert. Ependymome verkalken am häufigsten, 50% werden hierfür angegeben (48). Auch bei Medulloblastomen und PNET sind Verkalkungen bekannt (48). Kalk kann in der Schnittbildgebung positiv nur in der CT sichtbar gemacht werden. 21 Patienten wurden computertomographisch untersucht. Zwar verteilten sich die Patienten mit Kalkeinlagerungen im Tumor ungleichmäßig auf die prognostischen Gruppen auf (5 good responder, ein poor responder), signifikant war der Unterschied zu der Patientengruppe ohne Kalknachweis jedoch nicht. Nahezu identisch waren die 3-Jahres-Überlebensraten mit 33,3% in der Gruppe mit und 35,2% in der Gruppe ohne Verkalkungen im Tumor.

Der Grad der Tumorvaskularisation läßt sich in der Bildgebung nach der intravenösen Gabe von Kontrastmittel indirekt darstellen. Hierbei sind schnell wachsende Hirntumore wie das Medulloblastom oder maligne Ependymome und PNET gut vaskularisiert (45). Medulloblastome zeichnen sich nach den Angaben von Segall et al. durch eine homogene Kontrastmittelanreicherung aus, infratentorielle Ependymome dagegen durch ein fleckförmiges KM-Enhancement (48). In unserem Kollektiv dagegen hatten die meisten Medulloblastome (87%) ein inhomogenes Enhancement.
Die Unterteilung des Parameters Kontrastmittel-Enhancement in „nicht nachweisbar“, „homogen“ und „nicht homogen“ erbrachte in den untersuchten 39 Patienten keinen prognostischen Aussagewert. 30 Kinder hatten einen Tumor mit inhomogenem Enhancement. Zwar hatte die Patientengruppe mit fehlender Kontrastmittelanreicherung die schlechteste 3-Jahres-Überlebenszeit (25%), doch

muß auch hier festgestellt werden, daß diese Kinder die kleinste Gruppe darstellten (n=4) und somit diese Aussage nicht für das gesamte Kollektiv der HIT-Studie repräsentativ sein dürfte.

Die Abgrenzbarkeit eines Tumors kann Hinweise auf sein biologisches Verhalten geben und eventuell infiltrierendes von verdrängendem Wachstum unterscheiden helfen. Infiltrativ wachsende Tumore haben meist eine maligne Histologie und somit häufig eine schlechte Prognose. Die Frage nach der Abgrenzbarkeit des Tumors ist schnittbildanatomisch in einigen Fällen eindeutig, in anderen schwieriger zu beantworten, da zum einen die Qualität des Bildmaterials und somit das Auflösungsvermögen entscheidend ist, zum anderen die Berandung des Tumors z.B. bei isodensen/-intensen oder bei nur schwach Kontrastmittel aufnehmenden Tumoren nicht deutlich erkennbar ist. Bei den 43 ausgewerteten Patienten der vorliegenden Studie fand sich jedoch kein Hinweis auf eine prognostische Aussagekraft dieses Merkmals. Bei beiden Patientengruppen war der Verlauf der Überlebenskurven nahezu identisch.

Aufgrund der anatomischen-räumlichen Begrenzungen im knöchernen Schädel reagiert das Gehirn rasch und in unterschiedlicher Weise auf Raumforderungen. Die vergleichsweise leichteste Reaktion bzw. Folge ist das Hirnödem, zunächst perifokal (Grad I), dann hemisphärisch (Grad II) und generalisiert (Grad III). In fortgeschritteneren Tumorstadien folgen bei hemisphärisch lokalisierten Raumforderungen Mittellinienverlagerung und Einklemmungserscheinungen am Tentoriumschlitz oder am Foramen magnum bzw. bei medianer Lokalisation Liquorzirkulationsstörungen bis hin zum Hydrozephalus.
Von den drei tumorinduzierten intrakraniellen Folgeerscheinungen Hirnödem, Masseneffekt und Liquorzirkulationsstörungen hatte einzig der Masseneffekt eine prognostische Konsequenz auf den klinischen Verlauf der betroffenen Kinder. Patienten mit einer Mittellinienverlagerung oder Einklemmungserscheinungen hatten eine signfikant schlechtere Prognose (p=0,036): von den Kindern, bei denen das Hirnparenchym durch den Tumor lediglich lokal komprimiert wurde, waren 71,2% good responder (lokaler Massenffekt). Lag jedoch eine

Mittellinienverlagerung oder Herniation vor, resultierten daraus in 75% der Fälle ungünstige Ansprechraten auf die Therapie (poor responder). Auf das Überleben der Patienten wiederum hatte der Masseneffekt zwar ebenfalls Einfluß, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant: nach einem Jahr waren die Kinder der beiden Patientengruppen zu jeweils über 80% am Leben; nach drei Jahren betrug die Überlebensrate der Kinder mit lokalem Masseneffekt 46,1%, von der Gruppe mit Mittellinienverlagerung bzw. Herniation dagegen nur 20,9%. Die fehlende Signifikanz (p=0,066) dieser auf den ersten Blick deutlich divergierenden Zahlen ist auf die unterschiedlich großen Patientenzahlen der Gruppen zurückzuführen, denn in der ersten Gruppe befanden sich mehr als drei Viertel der Kinder (33 von 43, 76,7%), während nur 10 Kinder die Gruppe mit dem fortgeschritteneren Befund bildeten. Es ist vorstellbar, daß bei größeren Patientenzahlen innerhalb der HIT-Studie - vorallem in der zweiten Gruppe - das knapp verfehlte Signifikanzniveau von p=0,05 erreicht wird. Ein Zusammenhang zwischen Masseneffekt und anderen Parametern wie Alter, Geschlecht oder Histologie ließ sich nicht nachweisen. Der Faktor Masseneffekt war somit das einzige in der Bildgebung faßbare Kriterium, das unabhängig von anderen Parametern einen Einfluß auf den klinischen Verlauf der Kinder hatte.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte zunächst prospektiv untersucht werden, ob es anhand der Schnittbildgebung möglich ist, präoperative prognostische Faktoren bei Kindern mit Hirntumoren zu evaluieren. Eine präbioptische Prognoseabschätzung bzw. Einordnung der Patienten in Risikogruppen wäre dadurch eventuell erleichtert. Das Konzept der prospektiven Multicenterstudie konnte für diese Arbeit im Rahmen der Hirntumor - Studie (HIT-Studie) im Beobachtungszeitraum von 3,2 Jahren nicht eingehalten werden, da der Rücklauf der angeschlossenen Kliniken nicht den Erwartungen entsprach. In nur 29 Fällen entsprach das in der Auswertezentrale der Universtätsklinik Würzburg eingegangene Bildmaterial der Vorgaben durch die Studienkommission. Für die Beantwortung der Fagen dieser Arbeit konnten die Daten und Aufnahmen von bis zu 43 Patienten gewonnen werden.

Der prognostisch signifikante Faktor Tumorhistologie unterschied sich aufgrund des ungewöhnlichen Patientenkollektivs von den Ergebnissen anderer Autoren: während die prognostisch in Abhängigkeit vom Stadium heterogene Gruppe der Astrozytome im Schrifttum anteilsmäßig die häufigsten intrakraniellen Tumore im Kindesalter sind, kam diese Geschwulst in unserer Arbeit lediglich in einem Fall vor. Das prognostisch ebenfalls stark stadienabhängige Medulloblastom, welches in den meisten anderen Arbeiten 15-20% aller kindlichen Hirntumore ausmacht, bildete in der vorliegenden Arbeit mit 63% die häufigste Tumorentität. Die hier festgestellte Prognose von ca. 50% 3-Jahres-Überlebenszeit (77% good responder) deckt sich gut mit den Ergebnissen in der Literatur, scheint jedoch beobachtungswürdig, wenn in Erwägung gezogen wird, daß keiner der Patienten bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung einen nachweisbaren metastatischen Befall hatte. Im Vergleich zu anderen Arbeiten ist die Prognose des Ependymoms mit ca. 44,4% Überlebensrate zwar nahezu identisch, die geringe Fallzahl von 6 bedarf jedoch noch weiterer Beobachtung im Rahmen nachfolgender Studien.

Es konnte gezeigt werden, daß der als signifikant berechnete Prognosefaktor „Tumorlokalisation“ von der Tumorhistologie abgeleitet werden konnte und keine eigene prognostische Aussagekraft besitzt: median und infratentoriell lokalisierte

Tumore hatten eine bessere Prognose als supratentorielle oder hemisphärisch gelegene; Kinder mit einem Medulloblastom, welches in der erstgenannten Lokalisation anzutreffen ist, hatten demnach bessere Überlebenschancen als Patienten mit einem primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET), welche einen malignen Verlauf haben und supratentoriell meist seitlich gelegen sind.

Der einzige unabhängige prognostische Faktor in der präoperativen Bildgebung kindlicher Hirntumore war der Masseneffekt: eine Mittellinienverlagerung oder Hirnherniation hatte in über 70% einen malignen klinischen Verlauf zur Folge und führte auch zu kürzeren Überlebensraten nach drei Jahren.

Weitere Arbeiten, die sich aus dem Patientengut der HIT-Studie rekrutieren, müssen anhand größerer Patientenzahlen die vorliegenden Ergebnisse prüfen; es ist wahrscheinlich, daß einige Variablen, die in dieser Arbeit aufgrund der kleinen Fallzahlen zu keinem signifikanten Unterschied in der Prognose führten, bei einem größerem Patientengut statistisch faßbare Resultate liefern.

## 6. Anhang

### TNM - Tumorstaging-System nach WHO ICD- 0-191

**supratentorielle Tumore**

T1 : 5 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf eine Seite

T2 : über 5 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf eine Seite

T3 : Infiltration des Ventrikelsystems

T4 : Tumor überschreitet Mittellinie, infiltriert gegenseitige Hemisphäre oder infratentoriell

**infratentorielle Tumore**

T1 : 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf eine Seite

T2 : über 3 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf eine Seite

T3 : Infiltration des Ventrikelsystems

T4 : Tumor überschreitet Mittellinie, infiltriert gegenseitige Hemisphäre oder supratentoriell

### Klassifikation infratentorieller Tumore nach Chang

**T 1** : < 3 cm
Kleinhirnwurm, Dach des IV. Ventrikels oder Kleinhirnhemisphären

**T 2** : > 3 cm
dringt in **eine** Nachbarstruktur ein oder **füllt IV.Ventrikel tlwse. aus**

**T 3a** : dringt in **zwei** Nachbarstrukturen ein oder **füllt den IV. Ventrikel aus** (mit Ausbreitung in den Aquädukt, For. Magendii oder For. Luschkae)

**T 3b** : Tumor geht vom Boden des IV.Ventrikels oder vom Hirnstamm aus und füllt den IV.Ventrikel vollständig aus.

**T 4** : Tumor dringt in den **III. Ventrikel** ein, infiltriert das Mittelhirn oder wächst zum oberen Halsmark vor

## 7. Literaturverzeichnis


1. Albright AL: Pediatric brain tumors. CA Cancer J Clin 43: 272-288 (1993)

2. Albright AL: Tumors of the pons. Neurosurg Clin North Am 4: 529-536 (1993)

3. Allen ED, Byrd SE, Darling CF, Tormita T, Wilczynski MA: The clinical and radiological evaluation of primary brain tumors in children, part I: clinical evaluation. J Natl Med Assoc 85: 445-451 (1993)

4. Allen JC, Bloom HJG, Ertel I, Evans A, Hammond D, Jones H, Levin V, Jenkin D, Sposto R, Wara W: Brain tumors in children: current cooperative and institutional chemotherapy trials in newly diagnosed and recurrent disease. Semin Oncol 13: 110-122 (1986)

5. Asai A, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Becker LE: Primary intracranial neoplasms in the first year of life. Child‘s Nerv Syst 5: 230-233 (1989)

6. Barkowich AJ, Krischer J, Kun LE, Packer R, Zimmerman RA, Freeman CR, Wara WM, Albright L, Allen JC, Hoffman HJ: Brain stem gliomas: A classification system based on magnetic resonance imaging. Pediatr Neurosurg 16: 73-83 (1990-91)

7. Berry MP, Jenkin RDT, Keen CW, Nair BD, Simpson WS: Radiation treatment for medulloblastoma: A twenty one year review. J Neurosurg 55: 43-51 (1981)

8. Bird CR, Drayer BP, Medina M, Rekata HL, Flom RA, Hodak JA: Gd-DTPA-enhanced MR imaging in pediatric patients after brain tumor resection. Radiology 169: 123-126 (1988)

9. Bloom HJG, Glees J, Bell J: The treatment and longterm-prognosis of children with intracranial tumors: a study of 610 cases, 1950 - 1981. Int J Radiat Oncol Biol Pys 18: 723 -45 (1990)

10. Bode U, Fleischhack G: Tumoren des Nervensystems im Kindesalter. In: Schlegel U, Westphal M (Hrsg) Neuroonkologie, Thieme, New York S.342-375 (1998)

11. Boratynski W: Infratentorial ependymomas in childhood. Neur Neurochir Pol 27: 197-202 (1993)

12. Burke JW, Podrasky AE, Bradley WG: Meninges: Benign postoperative enhancement on MRi Images. Radiology 174: 99-102 (1990)

13. Chatty EM, Earle KM: Medulloblastoma. A report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival. Cancer 28:977-983 (1971)

14. Choux M, Lena G: Medulloblastoma. Neurochir 28: 1-229 (1982)

15. Cohen BH, Packer RJ, Siegel KR, Rorke LB, D'Angio G, Sutton LN, Bruce DA, Schut L: Brain tumors in children under 2 years: treatment, survival and long term prognosis. Pediatric Neurosurg 19:171-179 (1993)

16. Cohen ME, Duffner PK: Tumors of the brain and spinal cord including leukemic involvement. In: Swaiman KF: Pediatric Neurology, The C.V. Mosby Company, St Louis., 661-714 (1989)

17. Dohrmann GJ, Fahrwell JR, Flannery JT: Glioblastoma multiforme in children. J Neurosurg 44: 442-448 (1976)

18. Finlay JL, Goins SC, Utey R, Giese WL: Progress in the management of chidhood brain tumors. Hematol Oncol Clin North Am 1: 735-776 (1987)

19. Geyer R, Levy M, Berger MS: Infants with medulloblastoma: A single institution review of survival. Neurosurg 29: 707-711 (1991)

20. Glauser TA, Packer RJ: Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors. Child´s Nerv Sys 17: 2-12 (1991)

21. Griffin TW, Beinfact D, Blasko JC: Cystic cerebellar astrocytomas in childhood. Cancer 44: 276-280 (1979)

22. Harwood-Hash DC: Primary Neoplasms of the Central Nervous System. Cancer 67:1223-1228 (1991)

23. Hirsch JF, Sainte-Rose C, Pierre-Kahn A, Pfister A, Hoppe-Hirsch E: Benign astrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. Neurochirurgie 24: 391-397 (1989)

24. Honig PJ, Charney EB: Children with brain tumor headaches. Am J Dis Child 136: 121-124 (1982)

25. Hoppe-Hirsch E, Hirsch JF, Lellouch-Tubiana A, Pierre-Kahn A, Sainte-Rose C, Renier D: Malignant hemispheric tumors in childhood. Child's Nerv Syst 9: 131-135 (1993)

26. Jenkin RDT, Boesel C, Ertel I, Evans A, Hittle R, Ortega J, Sposto R, Wara W, Wilson Ch, Anderson J, Leikin S, Hammond GD: Brain-stem tumors in

childhood: A prospective randomized trial of irradiation with and without adjuvant CCNU, VCR and prednisone. J Neurosurg 66: 227-233 (1987)

27. Jooma R, Hayward RD, Grant DN: Intracranial neoplasms during the first year of life: Analysis of one hundred consecutive cases. Neurosurg 14:31-41 (1984)

28. Kleinhues P, Kiessling M, Janzer RC: Morphological markers in neuro-oncology. In: Seiffert G (Hrsg): Current topics in pathology , Springer, Berlin Heidelberg, S. 307-338 (1987)

29. Kühl J: Hirntumorprotokoll der Arbeitsgruppe für Hirntumoren im Kindesalter, Würzburg, (1991 persönliche Mitteilung)

30. Kumar R, Jones RAC, Tekkök IH: Has modern management improved the outcome of infants with intracranial tumors? Child's Nerv Syst 6: 327-330 (1990)

31. Kun LE: Patterns of failure in tumors of the central nervous system. Cancer Treat Symp 2: 285-294 (1983)

32. Kun LE, D'Souza B, Tefft M: The value of surveillance testing in childhood brain tumors. Cancer 56, 1818-1823 (1985)

33. Lacayo A, Farmer PM: Brain tumors in children: A review. Ann Clin Lab Sci 21: 26-35 (1991)

34. Langmoen A, Lundar T, Storn-Mathisen I, Lie SO, Hovind KH: Management of pontine gliomas. Child's Nerv Sytem 7:13-15 (1991)

35. Lannering B, Marky I, Nordborg C: Brain tumors in childhood and adolescence in West Sweden, 1970-1984: Epidemiology and survival. Cancer 66: 604-609 (1990)

36. Laurent JP, Chang CH, Cohen ME: A classification system for primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa. Cancer 65: 1807-1809 (1985)

37. Littmann P, Jarret P, Bilaniuk LT: Pediatric brain stem gliomas. Cancer 45: 2728-2792 (1980)

38. Mandigers CMPW, Lippens RJJ, Hoogenhout J, Meijer E, v Wieringen PMV, Theeuwes AGM: Astrocytoma in childhood: Survival and performance. Ped Hematol Oncol 7: 121-128 (1990)

39. Marchese MJ, Chang CH: Malignant astrocytic gliomas in children. Cancer 65: 2771-2778 (1990)

40. Oehme J, Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems. Deutscher Ärzte, Köln-Lövenich, 148-150 (1981)

41. Packer, RJ: Brain tumors in children. Current opinion in pediatrics 7: 64-72 (1995)

42. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA: The international incidence of childhood cancer. Int J Cancer 42: 511-520 (1988)

43. Pigott TJD, Punt JAG, Lowe JS, Henderson MJ, Beck A, Gray T: The clinical, radiological and histopathological features of cerebral primitive neuroectodermal tumors. Brit J Neurosurg 4: 287-298 (1990)

44. Rousseau P, Habrand JL, Sarrazin D, Kalifa C, Terrier-Lacombe MJ, Rekacewicz C, Rey A: Treatment of intracranial ependymomas of children: review of a 15-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:381-386 (1994)

45. Russell DS, Rubinstein LJ: Pathology of tumors of the nervous system. 5th ed., William & Wilkins, Baltimore, S. 251-347 (1989)

46. Schneider JH, Raffael C, McComb JG: Benign cerebellar astrocytomas of childhood. Neurosurg 30: 58-63 (1992)

47. Schulte FJ: Intracranial tumors in childhood: Concepts of treatment and prognosis. Neuropediatrics 15: 3-12 (1984)

48. Segall HD, Batnitzki S, Zee C-S, Ahmadi J, Bird CR, Cohen ME: Computed tomography in the diagnosis of intracranial neoplasms in children. Cancer 56: 1748-1755 (1985)

49. Shi-qi L, De-ze L, Jing-fei D: Intracranial tumors in children: An analysis of 2000 cases. Chin Med J 105: 462-468 (1992)

50. Shiminski-Maher T, Shields M: Pediatric brain tumors: Diagnosis and management. J Ped Oncol Nurs 12: 188-198 (1995)

51. Silverberg E, Lubera J: Cancer statistics 1986. CA Cancer J Clin 36: 9-23 (1986)

52. Stevens MCG, Cameron AH, Muir KR, Parkes SE, Reid H, Whitwell H: Descriptive epidemiology of primary central nervous system tumors in children: A population-based study. Clin Oncol 3: 323-329 (1991)

53. Tewari MK, Sharma BS, Mahajan RK, Khosla VK, Mathuriya SN, Pathak A, Kak VK: Supratentorial tumors in infants. Child's Nerv Syst 10:172-175 (1994)

54. Tomita T, McLone DG: Brain tumors during the first twenty-four months of life. Neurosurg 17:913-919 (1985)

55. Uhlenbrock D: Kernspintomographie des Kopfes, Thieme, Stuttgart, New York, S. 102-157 (1990)

56. West CR, Bruce DA, Duffner K: Ependymomas. Cancer 56:1812- 1816 (1985)

57. Young IL, Gloeckler Ries L, Silverberg E, Horm JW, Miller RW: Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. Cancer 58: 598-602 (1986)

## 8. Danksagungen

Für die Betreuung der Arbeit danke ich Herrn Dr. A.E. Horwitz, Priv. Doz. Dr. J. Kühl und Priv. Doz. Dr. R. Tomczak. Größter Dank gebührt meinem Freund, Kommilitonen und Kollegen Wilfried Kranke, nur mit ihm gemeinsam gelang die Organisation und Verwaltung der Studie. Ohne seine konstruktiven Beiträge und sein stets motivierendes Gemüt wäre eine effektive Bewältigung des Arbeitsaufkommens für diese Arbeit nicht durchführbar gewesen. Außerdem möchte ich besonders Frau Dr. Irma Haubitz vom Rechenzentrum der Universität Würzburg und meinem Freund Dipl. Ing. Manfred Simon für die unermüdiche kompetente Unterstützung, die sie mir in statistischen Fragestellungen zukommen ließen, danken, ohne ihre Hilfe wäre mir eine professionelle Auswertung des Datenmaterials nicht gelungen.