

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin  
Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Klinikdirektor: Professor Dr. med. Stefan Rutkowski

## **Auswirkungen des Resttumors auf die Behandlungsergebnisse von Kindern und Jugendlichen mit Medulloblastom in der deutschen HIT-Kohorte**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Stella Daphne Billie-Rubina Wolgast  
aus Hamburg

Hamburg 2022

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.04.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. Katrin Lamszus**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Stefan Rutkowski**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
1.1	Arbeitshypothese und Fragestellung	5
1.2	Das Medulloblastom	7
1.2.1	Klassifikation	9
1.2.2	Charakteristika der molekularen Subgruppen	10
1.2.3	Lokalisation	15
1.2.4	Symptomatik	16
1.2.5	Diagnostik	17
1.2.6	Risikostratifizierung	17
1.2.7	Therapiestrategien	19
1.2.8	Komplikationen und Langzeitfolgen der Therapie	20
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>22</b>
2.1	Patientenkollektiv	22
2.2	Therapiekonzepte innerhalb der HIT2000-Studie und den Registern	23
2.2.1	Patienten >4 Jahre	23
2.2.2	Patienten ≤4 Jahre	28
2.3	Datenerhebung und Dokumentation	33
2.4	Statistisches Vorgehen	37
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>39</b>
3.1	Patienteneinschluss	39
3.2	Deskriptive Statistik	41
3.3	Kaplan-Meier Überlebensanalysen für klinische Einflussgrößen	45
3.4	Cut-Off Berechnung	71
3.5	Kaplan-Meier Überlebensanalysen für biologische Einflussgrößen	76
3.6	Cox-Regression	103
3.7	Ergebnisse zu operations-assoziierten Einflussfaktoren	108

<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>128</b>
4.1	Verteilung klinischer Einflussgrößen in der Gesamtkohorte	129
4.2	Verteilung biologischer Einflussgrößen in der Gesamtkohorte	131
4.3	Verteilung der Einflussgrößen in den Gruppen R0, $R < 1,5\text{cm}^2$ und $R \geq 1,5\text{cm}^2$	132
4.4	Verteilung der Einflussgrößen in den Gruppen $\leq 4$ Jahre und $> 4$ Jahre	133
4.5	Einfluss der Resttumorgröße in Kaplan-Meier-Überlebensanalysen	135
4.6	Versuch der Identifikation eines neuen Grenzwertes der Resttumorgröße	137
4.7	Einfluss der Resttumorgröße und weiterer Faktoren in der Cox-Regression	138
4.8	Operations-assoziierte Faktoren	142
<b>5</b>	<b>LIMITATIONEN</b>	<b>147</b>
<b>6</b>	<b>AUSBLICK</b>	<b>148</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>149</b>
<b>8</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>151</b>
<b>9</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>153</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>155</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>168</b>
<b>12</b>	<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>169</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Medulloblastom (MB) mit einer Inzidenz von 0,4:100.000 bzw. 327 Neuerkrankungen pro Jahr gehört zu den häufigsten Hirntumoren des Kindes- und Jugendalters (Ostrom et al. 2020). Innerhalb der Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) im Kindes- und Jugendalter tritt das MB am zweithäufigsten auf (Kaatsch et al. 2001) und übertrifft als ZNS-Tumor andere Krebsarten in dieser Bevölkerungsgruppe als Hauptgrund für die Krebssterblichkeit (Ostrom et al. 2014). Die Kinder erkranken dabei sehr früh - die Inzidenz des MB ist am höchsten in der Altersgruppe der  $\leq 9$ -Jährigen (Ostrom et al. 2018).

Die Therapie besteht üblicherweise aus einer maximal-sicheren Tumorresektion, gefolgt von einer risiko- und altersadaptierten adjuvanten Radiochemotherapie. Langfristige Schäden durch eine Operation (OP) treten in etwa 62% der Fälle auf (Cochrane et al. 1994). Hinzu kommen Nebenwirkungen und Langzeitfolgen durch Chemotherapie und Strahlentherapie.

Sowohl die Kinder als auch ihre Familien sind aufgrund der hohen Sterblichkeitsrate und der beeinträchtigenden Therapie einer starken Belastung ausgesetzt. Nicht zuletzt deswegen ist die stetige Forschung zum Erreichen der optimalsten Therapie so nötig.

Die Größe des verbliebenen Resttumors nach der letzten Tumorresektion vor Beginn der adjuvanten Therapie ist ein Risikofaktor, der bei der Therapieplanung nach wie vor von großer Bedeutung ist. Bis dato werden Patienten<sup>1</sup> mit einem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  nach der letzten Tumorresektion vor Beginn der adjuvanten Therapie der Hochrisikogruppe zugeordnet. Sie erhalten eine intensivere Therapie mit entsprechend höheren Komplikationen und Langzeitfolgen (Thompson et al. 2016). Bei Patienten mit einem Resttumor

---

<sup>1</sup> Zugunsten des Leseflusses wird in dieser Dissertationsschrift auf weibliche Endungen verzichtet.

$\geq 1,5\text{cm}^2$  nach der ersten OP werden auch häufig Nachresektionen durchgeführt, um einen R0-Status zu erreichen. Diese zusätzlichen OPs sind eine weitere Herausforderung für die Patienten und ihre Familien. Das Ausmaß des Einflusses des Resttumors auf das Behandlungsergebnis wird jedoch kontrovers diskutiert und der Grenzwert von  $1,5\text{cm}^2$ , der maßgeblich auf einem Protokoll der Children's Cancer Group 921 basiert, in das Patienten zwischen 1986 und 1992 aufgenommen wurden - einer Zeit vor Magnetresonanztomographie (MRT), moderner Chemotherapie oder dem Bewusstsein von molekularen Untergruppen -, bedarf einer Neubewertung, besonders im Kontext anderer Einflussfaktoren, um möglicherweise die Therapieergebnisse für die betroffenen Kinder und deren Familien zu verbessern (Albright et al. 1996, Zeltzer et al. 1999). Ein anderer Grenzwert als die  $1,5\text{cm}^2$  würde die Grenze zur Einordnung in die Niedrig- oder Hochrisikogruppe und somit die Therapie verändern und auch die Zahl der Nachresektionen und der daraus resultierenden Folgen, stark beeinflussen.

Bisher zeigten sich sehr unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Bedeutung des Resttumors beim MB. Beispielsweise detektierte eine große Übersichtsarbeit von Thompson et al. von 2018, die 50 Arbeiten untersucht, zu diesem Thema ebenso viele Arbeiten mit, als auch ebenso viele ohne einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten postoperativem Tumorrestvolumen und dem Überleben. Bemerkenswerterweise berücksichtigen nur etwa 10% der in dieser Arbeit untersuchten Studien die molekularen Untergruppen des MB und nur etwa 10% weisen eine Kohorte mit über 200 Patienten auf. (Thompson et al. 2018)

Die vorliegende Arbeit untersucht eine Kohorte von 348 Patienten unter Berücksichtigung der molekularen Subgruppen des MB und versucht auf diesem Wege mehr Klarheit hinsichtlich der Relevanz der postoperativen Resttumorgröße vor der adjuvanten Therapie zu erlangen.

Es wird ergo folgenden Hauptfragestellungen auf den Grund gegangen:

1. Hat die postoperative Resttumorgröße von  $\geq 1,5\text{cm}^2$  vor adjuvanter Therapie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von Kindern und Jugendlichen mit MB bzw. erhöht ein größerer Resttumor das Risiko zu versterben?
2. Ist es möglich, falls dies nicht der Fall ist, eine andere Grenze als  $1,5\text{cm}^2$  für den überlebens-relevanten Resttumor zu identifizieren, ab dem dann ebenfalls eine Nachresektion sinnvoll wäre?
3. Welche weiteren signifikanten Faktoren beeinflussen das Gesamtüberleben (OS) und Rezidiv-/Progressionsfreie Überleben (PFS) der Kinder und Jugendlichen mit MB?
4. Wie wirken sich operations-assoziierte Einflussfaktoren auf die Behandlungsergebnisse von Kindern und Jugendlichen mit MB aus?

## 1.2 Das Medulloblastom

Das Medulloblastoma cerebelli wurde als solches erstmals im Jahre 1925 als Gliom des mittleren Cerebellums beschrieben und aufgrund der Annahme sich aus Vorläuferzellen des Gehirns, sogenannten Medulloblasten, zu entwickeln, als MB bezeichnet (Bailey und Cushing 1925). Bis ins Jahr 2007 wurde das MB als ein embryonaler Tumor aus undifferenzierten, neuroektodermalen Zellen mit weiteren embryonalen Tumoren unter dem Begriff primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET) zusammengefasst (Kleihues et al. 2002). Seit der vierten Auflage der World Health Organization (WHO)-Klassifikationen 2007 gilt das MB neben dem PNET als originäre Entität (Louis et al. 2007). Das MB ist ein hochmaligner Tumor des Kleinhirns (Cerebellums), der dem WHO Grad 4 zugeordnet wird (Louis et al. 2016).

Innerhalb der Gruppe der 0-4-Jährigen liegt die Inzidenzrate bei ca. 0,5:100.000 und ca. 98 Neuerkrankungen pro Jahr, bei 5-9-Jährigen bei ca. 0,61:100.000 bzw. 124 Neuerkrankungen pro Jahr, bei 10-14-Jährigen bei ca. 0,34:100.000 bzw. 70 Neuerkrankungen pro Jahr und bei 15-19-Jährigen bei ca. 0,17:100.000 bzw. 35 Neuerkrankungen pro Jahr. (Ostrom et al. 2020)

Die Inzidenz des MB ist somit am höchsten in der Altersgruppe der  $\leq 9$ -Jährigen und

macht 63,3% aller embryonalen Tumoren in der Altersgruppe 0-19 Jahre aus (Ostrom et al. 2018).

Innerhalb der Tumoren des zentralen Nervensystems im Kindes- und Jugendalter tritt das MB am zweithäufigsten nach dem Astrozytom auf (Kaatsch et al. 2001).

Das MB tritt vorrangig im Kindes- und Jugendalter auf, ist aber auch im Erwachsenenalter vertreten. Erwachsene, bei denen die Inzidenz bei etwa 0,6 liegt, haben eine etwa zehnmal niedrigere Wahrscheinlichkeit an einem MB zu erkranken (Smoll und Drummond 2012). Das MB macht im Erwachsenenalter 1% aller Primärtumore des ZNS aus (Brandes und Paris 2004, Thomas und Noel 2019).

Embryonale Tumoren wie das MB treten beim männlichen Geschlecht häufiger auf als beim weiblichen Geschlecht, wobei dieser Unterschied in der Altersgruppe 0-14-Jähriger mit einem 1,69-fach höheren Risiko besonders betont ist (Ostrom et al. 2020).

Zusammenfassend sind Hirntumoren und andere ZNS-Krebsarten im Kindesalter zwar selten, tragen aber aufgrund der hohen spezifischen Sterberate erheblich zur gesamten krebsbedingten Sterblichkeit in dieser Bevölkerungsgruppe bei (Northcott et al. 2011, Ostrom et al. 2014).

Die Ursachen der Erkrankung sind nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass sich das MB aus verschiedenen neurologischen Stamm- oder Vorläuferzellen entwickelt (Northcott et al. 2019). Umweltbedingte Ursachen sind nach wie vor weitgehend unbekannt und genetische Faktoren wie beispielsweise eine erhöhte Inzidenz innerhalb von Patienten, die vom Li-Fraumeni-Syndrom, Gorlin-Syndrom (Smith et al. 2014) oder FAP-Syndrom (Cohen 1982) betroffen sind, stellen die einzigen nachgewiesenen Risikofaktoren dar.



### 1.2.1 Klassifikation

Das MB kann unterschiedlich klassifiziert werden. Eine Einordnung kann z.B. anhand der modifizierten Klassifikation nach Chang, der Histologie sowie molekulargenetisch in molekulare Subgruppen erfolgen.

Gemäß des Staging Systems nach Chang wird das MB, neben der Einteilung der WHO, welche es den embryonalen Tumoren zuordnet und den Malignitätsgrad 4 zuschreibt, nach Größe und Ausdehnung des Tumors sowie des Stadiums der Metastasierung klassifiziert. M0 bedeutet hiernach, dass kein Anhalt für Metastasen besteht, M1, dass Metastasen im Liquor nachweisbar sind, M2, dass Metastasen im Cerebellum und/oder Cerebrum (Großhirn) zu erkennen sind, M3, dass sich Metastasen im Rückenmark befinden, und M4, dass Metastasen außerhalb des ZNS liegend nachweisbar sind (Chang et al. 1969, Tallen 2008).

Bezüglich der histologischen Klassifizierung unterschied man bis vor Kurzem vier histologische Subtypen: das klassische MB (CMB), das desmoplastisch/noduläre MB (DMB), das extensiv noduläre MB (MBEN) und das großzellig anaplastische MB (LCAMB) (Ellison 2010).

Seit der 5. Auflage der WHO Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems aus dem Jahr 2021 wird diese histologische Klassifizierung jedoch in einem Abschnitt zusammengefasst, der sie als morphologische Muster eines umfassenden Tumortyps, „*das MB, histologisch definiert*“, beschreibt (Louis et al. 2021).

Das CMB, welches etwa 72% aller MB-Tumoren ausmacht, zeigt sich als blättrige Anordnung gleichförmiger Zellen mit einem hohen Kern-Zytoplasma-Verhältnis und runden hyperchromatischen (im Mikroskop dunkel erscheinenden) Kernen (Ellison et al. 2011). Das DMB, welches zu etwa 17% auftritt, mit davon 20% MBEN, zeigt ein Bild nodulärer, retikulin-freier Bereiche, umgeben von dicht gepackten, hochproliferativen Zellen, die interzelluläre Retikulinfasern produzieren (DMB) oder größere retikulin-freie Bereiche mit kleinen Zellen und rundem Kern (MBEN) (Louis et al. 2007, Ellison et al. 2011).

Das LCAMB tritt zu etwa 1% (großzellig) und 10% (anaplastisch) auf. Histologisch sind beim großzelligem MB monomorphe Zellen mit runden, großen Kernen und markanten Nukleoli zu sehen, wobei die Zellen nicht sehr stabil sind und es vermehrt zu Apoptosen und Nekrosen kommt (Eberhart und Burger 2003, Louis et al. 2007). Das anaplastische MB zeichnet sich durch umeinander gewundene anaplastische Zellen mit unterschiedlichem (pleomorphem) Äußeren und durch eine hohe Anzahl an Mitosen aus (Louis et al. 2007, Ellison et al. 2011).

Seit 2016 werden zur weiteren Unterscheidung der Tumorentitäten auch molekulargenetische und immunhistochemische Merkmale einbezogen (Louis et al. 2016). So wird von folgenden vier molekularen Hauptgruppen des MB ausgegangen: Wingless-related integration site (WNT)-aktiviert, Sonic-Hedgehog (SHH)-aktiviert, Gruppe 3 und Gruppe 4.

In der WHO-Klassifikation von 2016 wurden SHH- und WNT-aktivierte MB aufgenommen und SHH-Tumoren auf der Grundlage des TP53-Genstatus unterteilt in TP53-mutierte und TP53-Wildtyp-SHH-Tumoren. Gruppe 3 und 4 bildeten die Nicht-WNT/Nicht-SHH-MB.

Innerhalb dieser vier molekularen Hauptgruppen haben sich im Laufe der Zeit weitere Untergruppen herausgebildet: vier Untergruppen von SHH (Cavalli et al. 2017) und acht Untergruppen von Nicht-WNT/Nicht-SHH-MB (Sharma et al. 2019).

### **1.2.2 Charakteristika der molekularen Subgruppen**

Im Folgenden wird gezielt auf die einzelnen Charakteristika der molekularen Subgruppen eingegangen. Der Fokus liegt auf den vier Subgruppen: Wingless-related integration site (WNT), Sonic-Hedgehog (SHH), Gruppe 3 und Gruppe 4, nach welchen auch die Kohorte dieser Arbeit klassifiziert wurden.

### 1.2.2.1 WNT-Subgruppe

Etwa 10% aller MB gehören der WNT-Subgruppe an, die die seltenste Untergruppe des MB ausmacht (Kool et al. 2012, Juraschka und Taylor 2019). Insgesamt tritt die WNT- Untergruppe am häufigsten bei <16-Jährigen auf (Northcott et al. 2019) und selten bei <4-Jährigen (Kool et al. 2012). Die Verteilung der Geschlechter ist ausgeglichen (Ellison et al. 2011). WNT-Tumoren entstehen typischerweise aus Vorläuferzellen, die während der Kleinhirnentwicklung aus der unteren Rautenlippe stammen (Gibson et al. 2010) und meist eine klassische Histologie aufweisen (Ellison et al. 2011, Kool et al. 2012, Min et al. 2013). Das Auftreten von Metastasen ist mit etwa 9%-21% im Verhältnis zu den anderen Subgruppen gering (Cavalli et al. 2017). Für die Pathogenese dieses MB-Subtyps ist der WNT-Signalweg, der eine Rolle bei der Regulation der Pluripotenz von Stammzellen, Zellproliferation und -wachstum und der Knochenbildung spielt, von großer Bedeutung (Archer et al. 2017, Geron et al. 2018). Bei 80-90% der WNT-Tumoren liegt eine CTNNB1-Genmutation vor, wodurch es zu einer Stabilisierung von  $\beta$ -Catenin und folglich zu einer vermehrten WNT-responsiven Proliferation kommt. Bei Patienten ohne CTNNB1-Genmutation, bei denen Mutationen des Tumorsuppressorgens adenomatöse Polyposis coli (APC) häufig sind, kommt es durch einen verminderten Abbau von  $\beta$ -Catenin ebenfalls zu einer vermehrten Aktivierung des WNT-Signalweges (Fattet et al. 2009, Rogers et al. 2009, Orr 2020). Des Weiteren können Monosomien des Chromosom 6 auftreten, die sich fast nur in der WNT-Subgruppe zeigen und mit einer günstigen Prognose einhergehen (Pietsch et al. 2014) sowie TP53 Mutationen, die in der WNT-Gruppe jedoch keine Beeinflussung des Überlebens zur Folge haben (Zhukova et al. 2013).

Zu erblichen Erkrankungen mit Keimbahnmutationen in Genen, die Entwicklungssignalwege beeinflussen, die bei einem MB beteiligt sind, gehören z.B. den WNT-Signalweg betreffend das FAP-Syndrom (Cohen 1982). Seit einiger Zeit wird das WNT-MB in zwei weitere Untergruppen geteilt: WNT $\alpha$ , hauptsächlich auftretend bei 0-10-Jährigen, und WNT $\beta$ , vermehrt auftretend bei

>10-Jährigen (Cavalli et al. 2017). Ihre klinische Bedeutung ist zurzeit noch nicht abschließend geklärt.

Im Vergleich zu den anderen Untergruppen haben Patienten mit einem WNT-MB eine günstige Prognose bei Langzeitüberlebensraten von >90% (Ellison et al. 2011, Kool et al. 2012, Taylor et al. 2012, Min et al. 2013). Auch bei vorhandenen Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose bleibt die Prognose mit einem 10-Jahres-OS von >90% gut (Kool et al. 2012, Cavalli et al. 2017).

### **1.2.2.2 SHH-Subgruppe**

Die SHH-MB machen etwa 25-30% aller MB aus (Cho et al. 2011, Hatten und Roussel 2011). Sie dominieren bei <3-Jährigen und >16-Jährigen und machen in diesen Altersgruppen etwa zwei Drittel der Fälle aus, während sie im Kindes- und Jugendalter sehr selten diagnostiziert werden (Cho et al. 2011, Kool et al. 2012, Taylor et al. 2012, Orr 2020). Das Geschlechterverhältnis wird als ausgeglichen (Cho et al. 2011) oder mit einer leicht erhöhten Inzidenz für das männliche Geschlecht beschrieben (Taylor et al. 2012).

Es wird davon ausgegangen, dass SHH-Tumoren aus Körnerzellvorstufen der äußeren Körnerzellschicht des Kleinhirns entstehen (Gibson et al. 2010, Juraschka und Taylor 2019). Es können alle histologischen Varianten beim SHH-MB auftreten, wobei das DMB mit etwas mehr als 50% am häufigsten auftritt, gefolgt vom CMB und LCAMB (Ellison et al. 2011). Bei den <3-Jährigen mit SHH-MB wird fast ausschließlich eine desmoplastische Histologie nachgewiesen (Cavalli et al. 2017). Metastasierungen zum Zeitpunkt der Diagnose liegen meist unter 20% (Kool et al. 2012), außer bei <3-Jährigen, bei denen die Wahrscheinlichkeit von Metastasen bei etwa 30% liegt (Cavalli et al. 2017).

Bei der Pathogenese der SHH-Tumoren spielt der SHH-Signalweg eine große Rolle, welcher im Gesunden verantwortlich ist für zelluläre Differenzierung, Organbildung und Regeneration von postembryonalem Gewebe (Simpson et al. 2009). Wenn etwa Keimbahn- oder somatische Mutationen in den folgenden Genen des SHH-Signalweges stattfinden, kommt es zu einer vermehrten SHH-Signalgebung und zur Ausbildung eines SHH-MB: PTCH1, SUFU, SMO, GLI1/2, MYCN, TP53. Eine TP53 Genmutation geht bspw. einher mit einer 5-

Jahres-Überlebensrate von 41%. Ein SHH-MB vom TP53-Wildtyp wiederum zeigt eine Überlebensrate von etwa 76% (Kool et al. 2012, Zhukova et al. 2013). Dies macht deutlich, wie stark die Prognose eines SHH-MB vom Genotyp abhängt.

Zu erblichen Erkrankungen mit Keimbahnmutationen in Genen, die Entwicklungssignalwege beeinflussen, die bei einem MB beteiligt sind, gehören den SHH-Signalweg betreffend das Gorlin-Syndrom (Smith et al. 2014).

Seit Kurzem festgelegte Untergruppierungen der SHH-Subgruppe sind: SHH $\alpha$ , SHH $\beta$ , SHH $\gamma$  und SHH $\delta$  (Cavalli et al. 2017). Ihre klinische Bedeutung ist nicht abschließend geklärt.

Für über 3-jährige Patienten mit SHH-Tumor liegt das 6-Jahres-OS bei 64,99% und das 6-Jahres-PFS bei 57,65% (Cho et al. 2011). Unter 3-jährige Patienten mit SHH-Tumor ohne Metastasen bspw. haben ein mit 100% und 93% exzellentes 5-Jahres-OS und 5-Jahres-PFS (Mynarek et al. 2020). Die Prognose hängt stark vom Alter, der Histologie, dem Metastasenstatus und dem Genotyp ab (Northcott et al. 2017).

### **1.2.2.3 Gruppe 3**

Etwa ein Viertel aller MB-Fälle gehören der Gruppe 3 an, wobei das männliche Geschlecht mit einem Verhältnis von etwa 2:1 überwiegend betroffen ist (Kool et al. 2012, Juraschka und Taylor 2019). Es erkranken dabei vornehmlich Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren und nur zu etwa 6% >16-Jährige (Kool et al. 2012).

Es wird zwar beschrieben, dass Gruppe 3-Tumoren aus neuralen Stammzellen im Kleinhirnwurm entstehen, die Biologie dieser Untergruppe ist jedoch nicht abschließend geklärt (Kawauchi et al. 2012).

Meist weisen die Tumoren der Gruppe 3 eine klassische oder seltener eine großzellig anaplastische Histologie auf (Northcott et al. 2011).

Das Auftreten von Metastasen mit 40-50% bei Diagnose ist im Verhältnis zu den anderen Subgruppen sehr hoch (Juraschka und Taylor 2019).

Die genetischen und molekularen Grundlagen für Gruppe 3-Tumoren sind weniger gut bekannt als die der SHH- und WNT-Tumoren. Eine Aktivierung der MYC-Signatur ist in dieser Untergruppe mit einem schlechteren Überleben

verbunden - nur 20% dieser Patienten überleben die ersten 5 Jahre (Cho et al. 2011). Häufig sind neben einer Amplifikation des MYC-Lokus auch andere Risikofaktoren zu finden, wie etwa das Vorhandensein von Isochromosom 17q, der Verlust oder Gewinn von Chromosom 8q, die Aktivierung des Onkogens GFI1 oder eine Amplifikation von OTX (Cavalli et al. 2017). Oftmals werden Gruppe 3-Tumoren via Metastasen, die nur selten an dem gleichen Ort wie der Primärtumor liegen, nachgewiesen (Ramaswamy et al. 2013). Gruppe 3-Tumoren werden seit einiger Zeit zusammen mit den Gruppe 4-Tumoren in acht Untergruppen I-VIII gegliedert (Sharma et al. 2019), deren klinische Relevanz aktuell evaluiert wird. Patienten mit Gruppe 3-MB haben die schlechteste Prognose aller Untergruppen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von <50% (Cho et al. 2011, Northcott et al. 2011).

#### **1.2.2.4 Gruppe 4**

Die Gruppe 4-Tumoren machen etwa 35% aller MB-Fälle aus. Sie treten vermehrt bei >3- bis 17-Jährigen mit einem Maximum bei den 10-Jährigen auf und überwiegen beim männlichen Geschlecht (Kool et al. 2012, Cavalli et al. 2017).

Man geht davon aus, dass die Tumoren der Gruppe 4 im vierten Ventrikel aus unipolaren Bürstenzellen entstehen (Vladoiu et al. 2019).

Vorrangig treten klassische und seltener großzellig anaplastische Histologien auf (Northcott et al. 2011, Kool et al. 2012).

Etwa 40% weisen zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen auf (Kool et al. 2012, Cavalli et al. 2017).

Für Gruppe 4-Tumoren sind die genetischen und molekularen Grundlagen vergleichbar wie die der Gruppe 3-Tumoren am wenigsten gut bekannt. Häufig dokumentiert sind Chromosomenzuwächse, wie etwa 7 und 18q, bzw. -verluste, wie z.B. 8p, 10q und 17p oder speziell i17q, welches bei ca. 70-80% der Gruppe 4-Tumoren auftritt (Kool et al. 2012, Cavalli et al. 2017, Ramaswamy und Taylor 2017). Ebenfalls häufig ist mit 80% der vollständige Verlust von X-Chromosomen beim weiblichen Geschlecht (Ramaswamy und Taylor 2017).

Zu mutierten oder in ihrer Anzahl veränderten genetischen Markern der Gruppe 4-Tumoren zählen: PRDM6, KDM6 KMT2D/C, OTX2, CDK6, SNCAIP, DDX31 und GFI1/GFI1B. Zusätzlich wird eine vermehrte Amplifikation von N-MYC nachgewiesen. (Taylor et al. 2012, Cavalli et al. 2017, Northcott et al. 2017, Ramaswamy und Taylor 2017)

Die Prognose von Patienten mit einem Gruppe 4-Tumor wird stark durch Einflussfaktoren wie bspw. den Metastasenstatus oder den Status der N-MYC-Amplifikation beeinflusst. Patienten mit Gruppe 4-Tumor ohne Metastasen haben bspw. ein 5-Jahres-OS von etwa 80%, während Patienten mit Gruppe 4-Tumor mit Metastasen ein 5-Jahres-OS von unter 60% aufweisen (Kool et al. 2012). Patienten mit Gruppe 4-Tumor und N-MYC-Amplifikation haben ein 5-Jahres-OS von etwa 50%, während Patienten mit Gruppe 4-Tumor ohne N-MYC-Amplifikation ein 5-Jahres-OS von etwa 80% aufweisen (Kool et al. 2012).

### **1.2.3 Lokalisation**

Das MB ist im Bereich des Kleinhirns (Cerebellums) lokalisiert. In der hinteren Schädelgrube gelegen, ist das Cerebellum durch eine zeltförmige Duplikatur (Tentorium cerebelli) der harten Hirnhaut (Dura mater) vom Großhirn getrennt. Dem verlängerten Mark (Medulla oblongata) und der Brücke (Pons), als Teile des Hirnstamms, ist das Cerebellum von hinten aufgelegt und über Kleinhirnstiele (Pedunculi cerebellares superior, medius et inferior), in denen Verbindungen zum Cerebellum verlaufen, mit Erstgenanntem verbunden. Zwischen Pons und Cerebellum befindet sich als Teil des inneren Liquorraums der 4. Ventrikel (Ventriculus quartus). (Bähr und Frotscher 2009)

Die Unterteilungsstruktur des Cerebellums in die beiden Hemisphärenanteile durch einen mittleren schmalen Cerebellumanteil ist makroskopisch sichtbar und wird aufgrund seiner Form als Wurm (Vermis cerebelli) bezeichnet. Quer parallel verlaufende, dicht liegende Windungen (Foliae), getrennt durch Furchen (Fissurae cerebelli), bilden die Oberfläche des Cerebellums. Die innenliegende Substanz des Cerebellums wird als Markkörper (Corpus medullare cerebelli) bezeichnet. Umgeben wird sie von der Kleinhirnrinde (Cortex cerebelli), die von außen nach innen in drei Schichten unterteilt wird: die Molekularschicht (Stratum moleculare), die Purkinje-Zellschicht (Stratum

ganglionare) und die Körnerzellschicht (Stratum granulosum). (Bähr und Frotscher 2009)

Das Cerebellum enthält mehr als 50% der Gehirnneurone, wohingegen es nur 10% des Gewichts des Gesamthirns bildet. Funktional wird das Cerebellum in drei Kompartimente eingeteilt, die vorrangig der Motorik dienen: Bewahrung des Gleichgewichts (Vestibulocerebellum), Kontrolle und Regulation der Stütz- und Zielmotorik (Spinocerebellum) sowie Mitwirkung an der Ausarbeitung willkürlicher Zielbewegungen (Cerebrocerebellum). (Bähr und Frotscher 2009)

Tumoren der Gruppe 3 und Gruppe 4 sind überwiegend in der Mittellinie des vierten Ventrikels gelegen und SHH -Tumoren in den Kleinhirnhemisphären (Perreault et al. 2014). Bezüglich der Lokalisation der WNT-Tumoren sind die Studienergebnisse nicht eindeutig. Zum einen wurde nachgewiesen, dass sie primär im Kleinhirnstiel bzw. im Kleinhirnbrückenwinkel liegen (Perreault et al. 2014), zum anderen, dass die primäre Lokalisation im Bereich der Mittellinie des vierten Ventrikels oder der Vermis ist (Stock et al. 2019).

Das MB wächst lokal infiltrierend in das umgebende Gewebe, in den vierten Ventrikel und den Hirnstamm, und breitet sich per continuitatem über das Liquorsystem aus (GPOH 2008).

#### **1.2.4 Symptomatik**

Die Diagnosestellung eines MB ist erschwert durch die vielen verschiedenen und mitunter unspezifischen Symptome, die z.B. abhängig von der Lokalisation des Tumors und dem Alter des Kindes sind. Es zeigen sich Symptome verursacht durch den Anstieg des intrakraniellen Drucks wie etwa Kopfschmerzen, Erbrechen oder Wesensveränderungen. Sowie zeigen sich lokalisationsbedingt durch Irritation des Hirngewebes am Tumorsitz Symptome wie Ataxie (Bewegungsstörung) oder Hirnnervenpareesen (Alston et al. 2003). Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Symptome und der Erstbehandlung liegt in der Regel bei unter 3 Monaten (Park et al. 1983). Zum Zeitpunkt der Diagnose werden dabei bei etwa einem Drittel der Patienten eine Metastasierung nachgewiesen (Bouffet et al. 1994).



### 1.2.5 Diagnostik

Für die Diagnosestellung ist, neben Anamnese, körperlicher Untersuchung mit neurologischer Untersuchung und Laboruntersuchung, die MRT nach wie vor die wichtigste Methode. Sie ermöglicht die Abklärung von Differentialdiagnosen, die chirurgische Anleitung und mittels Nachuntersuchungen die Überwachung (Perreault et al. 2014). Von besonderer Bedeutung ist die Darstellung der gesamten kraniospinalen Achse (Gehirn und Spinalkanal), um auch spinale Metastasen erkennbar zu machen.

Zum standardisierten Prozedere gehört ebenso eine Liquordiagnostik, die vor dem Hintergrund der Tatsache, dass der Nachweis einer ausschließlichen M1-Erkrankung einen Hochrisikofaktor darstellt, von großer Bedeutung ist (Obrecht et al. 2022). Für die Liquordiagnostik schlagen Hagel et al. vor, dass das Staging 14 Tage postoperativ durch Lumbalpunktion durchgeführt werden sollte und die Proben mindestens zehn kernhaltige Zellen enthalten sollten (Hagel et al. 2022). Zusätzlich ist eine histologische und immunhistochemische Untersuchung des Tumorgewebes zur finalen Diagnosestellung vonnöten (Pietsch und Haberler 2016).

Durch molekulare und immunhistochemische Untersuchungen können auch Differentialdiagnosen, z.B. atypische teratoide/rhabdoide Tumoren (AT/RT), pilozytische Astrozytome, kleinzellige infratentorielle Glioblastome und Ependymome sowie embryonale Tumoren mit mehrschichtigen Rosetten, vom MB abgegrenzt werden. (Chiang und Ellison 2017).

### 1.2.6 Risikostratifizierung

Nach Diagnosestellung erfolgt die klinische Risikostratifizierung, bei der Patienten, die über 3 Jahre alt sind in eine Standard- und eine Hochrisikogruppe eingeteilt werden. Patienten mit Resterkrankung, entweder metastasiert (M+) oder mit lokalem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  (R+) zählen zur Hochrisikogruppe. In Europa zählen zusätzlich noch Patienten mit LCAMB und/oder C-MYC- oder N-MYC-Genamplifikation zur Hochrisikogruppe. Die Überlebensraten der Patienten mit Metastasen sind über viele Jahre hinweg mit einer 3- 5- Jahres-PFS-Rate von unter 50% bis zum Ende der 90er

Jahre ungünstig geblieben (von Bueren et al. 2016). In den letzten Jahren wurde bei Patienten mit Metastasen durch Therapieanpassungen eine 5-Jahres-PFS-Rate von über 60% erreicht (von Bueren et al. 2016).

Obwohl der Resttumor mit einer Grenze bei 1,5cm<sup>2</sup> als Faktor zur Risikobewertung genutzt wird, ist die Datenlage hierzu nicht eindeutig, insbesondere unter zusätzlicher Einbeziehung der molekularen Subgruppen (Thompson et al. 2018).

Unter Einbindung der molekularen Marker ist ein Risikoklassifizierungsschema entstanden, welches erkrankte Patienten in vier Risikogruppen einteilt (s. Tabelle 1) (Ramaswamy et al. 2016):

1. Zu Patienten der Niedrigrisikogruppe mit einem Überleben von >90% gehören unter 16-jährige mit WNT-Tumor und Patienten mit Gruppe 4-Tumor ohne Metastasen und mit einem Verlust von Chromosom 11 (Ramaswamy et al. 2016).
2. Zur Standardrisiko-Gruppe mit einem Überleben von 75-90% zählen nicht metastasierte SHH-MB, mit Ausnahme von TP53-mutierten oder N-MYC-amplifizierten SHH-Tumoren, sowie nicht metastasierte und nicht C-MYC-amplifizierte Gruppe 3-Tumoren als auch nicht metastasierte Gruppe 4-Tumoren ohne Verlust von Chromosom 11 (Ramaswamy et al. 2016).
3. Patienten mit metastasiertem SHH-Tumor ohne TP53-Wildtyp und Patienten ohne Metastasen mit SHH-MB und N-MYC-Amplifikation sowie Patienten mit Gruppe 4-MB und Metastasen gehören der Hochrisikogruppe mit einem Überleben von 50-75% an (Ramaswamy et al. 2016).
4. Zu der Gruppe mit sehr hohem Risiko und einem Überleben von <50% zählen Patienten mit TP53-mutiertem SHH-Tumor ohne oder mit Metastasen und metastasierte Gruppe 3-Tumore, insbesondere bei C-MYC-Amplifikation (Ramaswamy et al. 2016).

**Tabelle 1: Risikostratifizierung**

	WNT	SHH	Gruppe 3	Gruppe 4
Niedrigrisiko	<16-jährige			Alle der folgenden Punkte: - ohne Metastasen - mit Verlust von Chromosom 11
Standardrisiko		- TP53-Wildtyp - ohne N-MYC-Amplifikation - ohne Metastasen	Alle der folgenden Punkte: - ohne C-MYC-Amplifikation - ohne Metastasen	Alle der folgenden Punkte: - ohne Metastasen - mit Verlust von Chromosom 11
Hochrisiko		Eines oder beides: -mit Metastasen -N-MYC-Amplifikation		Mit Metastasen
Sehr hohes Risiko		TP53-Mutation mit oder ohne Metastasen	Mit Metastasen	

(Ramaswamy et al. 2016)

### 1.2.7 Therapiestrategien

Wird ein MB diagnostiziert ist der erste Behandlungsschritt die maximal-sichere Tumorresektion. Anschließend folgt als Standardtherapie für Patienten, die älter als 3 Jahre alt sind, eine postoperative Bestrahlung mit z.B. 23,4 Gy im Bereich Gehirn und Spinalkanal (kraniospinal), bis z.B. 36 Gy im Bereich der hinteren Schädelgrube (Posterior Fossa) und einem Boost von 55,8 Gy auf das Tumorbett plus eine wöchentliche Dosis zytostatischer Medikamente bei Standardrisikopatienten und einem Boost auf Metastasen bei Patienten der Hochrisikogruppe (Merchant et al. 2008).

Ergänzend zur OP und Bestrahlung werden Chemotherapeutika wie etwa Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid und Lomustin in etwa 4-9 Zyklen angewendet, wobei Hochrisikopatienten mit einer höheren Dosis behandelt werden (De Braganca und Packer 2013).

Neben den Therapiesäulen OP, Bestrahlung und Chemotherapie ist mehr und mehr die zielgerichtete Therapie Bestandteil der Forschung geworden, die eine individualisierte Therapie für jede MB-Untergruppe anstrebt (Liu et al. 2020). Hierbei von Bedeutung ist die Immuntherapie sowie Angriffspunkte innerhalb der einzelnen Signalwege. Fokus der zielgerichteten Therapien ist, die schwere behandlungsbedingte akute und chronische Toxizität und das Risiko der Sekundärtumore durch die OP und Radiochemotherapie zu senken ohne die Effektivität zu reduzieren; die Bestrahlungsdosis und zytotoxische Wirkstoffe zu reduzieren und das OS zu verbessern (Liu et al. 2020, Thompson et al. 2020). Die Optimierung der Therapie ist von besonderer Bedeutung, da die Therapie des MB mit potenziell schwerwiegenden und vielfältigen unerwünschten Wirkungen und Komplikationen einhergehen kann.

### **1.2.8 Komplikationen und Langzeitfolgen der Therapie**

Akute, aber reversible Komplikationen der OP sind bspw. eine aseptische oder septische Hirnhautentzündung (Meningitis), doppeltes Sehen (Diplopie), eine Störung der Bewegungskoordination (Ataxie) oder ein Posterior-Fossa-Syndrom mit vermindertem Sprachvermögen, emotionaler Labilität und Gangstörung, welches bei etwa 20-25% der Patienten auftritt und nur bei etwa 50% der Patienten vollständig reversibel ist (Robertson et al. 2006, De Braganca und Packer 2013). Langfristige Schäden durch die OP treten etwa in 62% der Fälle auf (Cochrane et al. 1994.)

Zu den Folgen der Bestrahlung gehören das Somnolenz-Syndrom, welches bei 80% der Patienten auftritt und mit einem erhöhten Schlafbedürfnis mit bis zu 18 Stunden pro Tag einhergeht, das Stevens-Johnson-Syndrom mit Fieber und Hautrötungen (Erythemen), das Auftreten von Haarausfall (Alopezie) und Schwerhörigkeit (Ototoxizität), welche bei 20,5% einen Eingriff erfordert (De Braganca und Packer 2013, Christopherson et al. 2014). Des Weiteren kann es zu Schädigungen des Knochenmarks (Myelosuppression), zu Intelligenzminderung und einem erhöhten Auftreten von Schlaganfällen im Verlauf des Lebens kommen (Packer und Vezina 2008, De Braganca und Packer 2013).

Die Anwendung chemotherapeutischer Substanzen kann abhängig von dem jeweiligen Therapeutikum und der verabreichten Dosis in vielen Fällen zu den folgenden Nebenwirkungen führen: Übelkeit und Erbrechen, Störungen eines oder mehrerer peripherer Nerven (periphere Neuropathien), Leberschädigungen (Hepatotoxizität), Myelosuppression, Alopezie, Nierenschäden (Nephrotoxizität), Ototoxizität oder Unfruchtbarkeit (Sterilität) (De Braganca und Packer 2013).

Häufigste Langzeitfolgen der Therapie sind neurologische Schäden mit Koordinations- (49%) und motorischen Kontrollproblemen (26%) oder neurosensorische Schäden (17%) wie etwa eine Ototoxizität des Grades 3 oder 4 oder neurokognitive Schäden mit einer Abnahme der Gesamtintelligenz um 20 bis 30 Intelligenzquotient (IQ)-Punkte bei Kindern, die im Alter von 3 bis 7 Jahren mit 36-Gy-Kranialbestrahlung behandelt werden, sowie neuropsychologische Schäden (Packer et al. 2003, Packer und Vezina 2008, Paulino et al. 2010.)

Zusätzliche seltene Komplikationen der Therapie sind Sekundärmalignome wie etwa Gliome oder Meningeome (Packer et al. 2013). In der Arbeit von Nantavithya et al. mit 1294 Patienten wurden beispielsweise bei 68 Patienten 75 Sekundärmalignome nach Strahlentherapie beim MB nachgewiesen (Nantavithya et al. 2021).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Zur Datenerhebung wurden alle Akten der Kinder und Jugendlichen mit einem MB, die im Zeitraum 01.01.2000 bis 15.05.2017 in die multizentrische, prospektive Therapieoptimierungsstudie HIT2000 sowie in das Interim- und I-HIT-MED-Register eingeschlossen wurden, retrospektiv aufgearbeitet.

Die HIT2000-Studie, als Therapieoptimierungsstudie für Deutschland, Österreich und der Schweiz, die an die Studien HIT-SKK92 für Kinder bis 3 Jahre und HIT91 für Kinder von 3-18 Jahren anschließt, rekrutierte von 2000-2011. Im Interim-HIT2000 Register wurden basierend auf der HIT2000-Studie Patientendaten in Deutschland mit den gleichen Einschlusskriterien für weitere Folgestudien bis Ende 2013 registriert. Ab 2013 wurden die Patienten mit gleichen Einschlusskriterien im internationalen I-HIT-MED Register registriert.

Alle in Frage kommenden Patienten wurden für die vorliegende Arbeit bzgl. folgender Merkmale untersucht und bei Erfüllung der folgenden Einschlusskriterien in das Studienkollektiv aufgenommen:

- ein referenzbefundeter histologischer Nachweis eines MB,
- ein Alter zum Diagnosezeitpunkt zwischen 0 und 21,0 Jahren
- und ein referenzbefundeter Nachweis zum Status des Resttumors in cm<sup>2</sup> nach letzter OP vor Beginn der adjuvanten Therapie

## **2.2 Therapiekonzepte innerhalb der HIT2000-Studie und den Registern**

Im Folgenden wird auf die einzelnen Therapiekonzepte innerhalb der HIT2000-Studie und den Registern eingegangen.

### **2.2.1 Patienten >4 Jahre**

#### **HIT-2000**

##### **1. Therapiekonzept HIT-2000-AB4-M0**

Die HIT-2000-Studienpatienten mit einem MB ohne Metastasen, die sich zum Zeitpunkt der ersten OP im Alter von 4-21 Jahren befanden, erhielten randomisiert eine konventionelle Radiotherapie mit einer kraniospinalen Dosis von 23,4 Gy, im Folgenden „Therapie 1A“ genannt, vs. einer hyperfraktionierten Radiotherapie mit einer kraniospinalen Dosis von 36 Gy, im Folgenden „Therapie 1C“ genannt. In beiden Gruppen wurde simultan zur Radiotherapie wöchentlich Vincristin  $1,5 \text{ mg/m}^2$  i.v., maximal 2 mg gegeben, wobei in der Regel die Zahl von 8 Injektionen nicht überschritten wurde und 6 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie eine Erhaltungskemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin in 8 Blöcken im Abstand von je 6 Wochen (s. Abbildungen 1a+b). Ab dem 01.01.2007 fand keine Randomisierung mehr statt und alle Patienten erhielten die konventionelle Radiotherapie mit 23,4 Gy/Therapie 1A, außer Patienten mit LCAMB, die 35,2 Gy erhielten, im Folgenden „Therapie 1B“ genannt (s. Abbildung 1b).

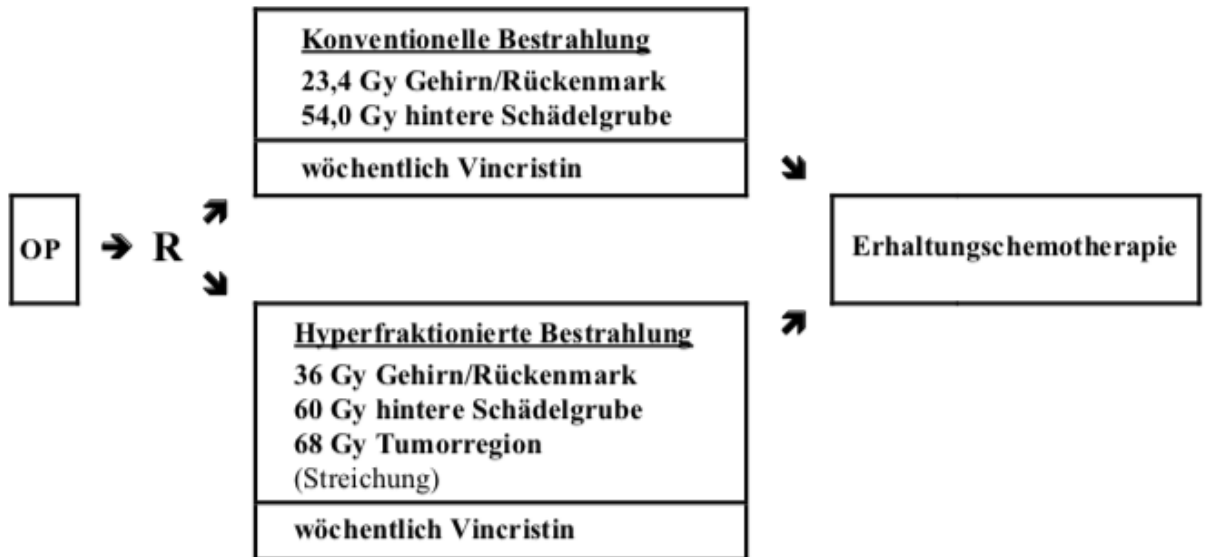


Abbildung 1a: Therapie 1A und 1C; Therapieschema HIT 2000-AB4-M0 mit Randomisierung der Strahlentherapie bis 31.12.2006 (GPOH 2008)

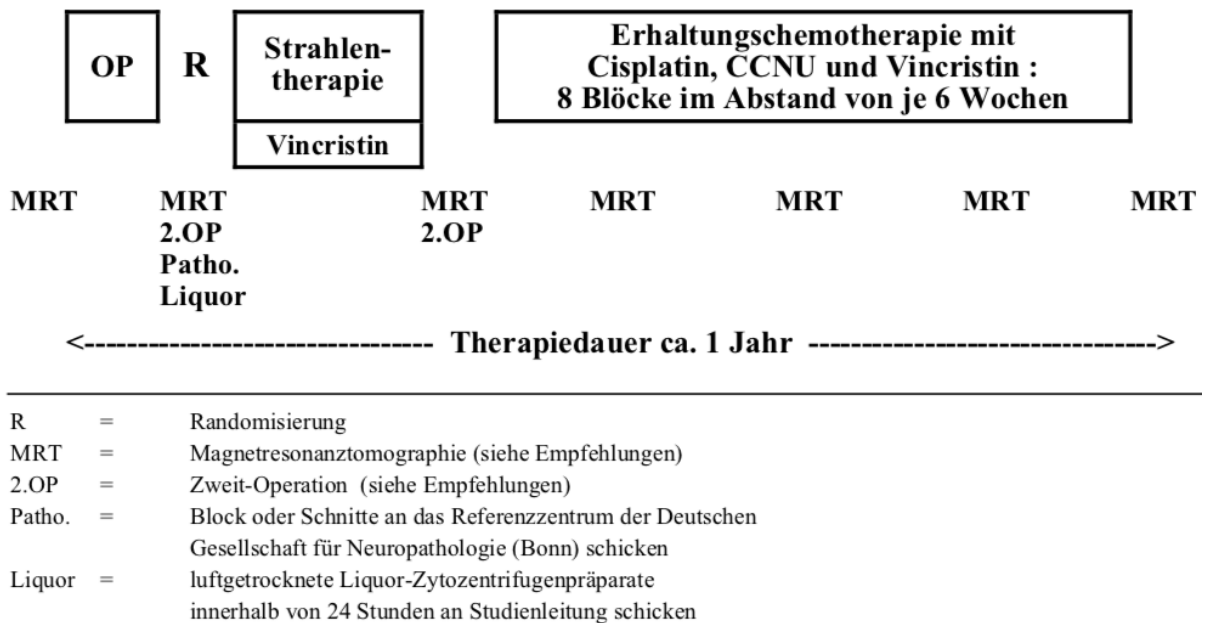


Abbildung 1b: Therapie 1B; Therapieschema HIT 2000-AB4-M0 ohne Randomisierung ab 01.01.2007 (GPOH 2008)

## 2. Therapiekonzept HIT-2000-AB4-M1

HIT-2000-Studienpatienten mit einem MB im Alter von 4-21 Jahren und einem Metastasenstatus M1 erhielten 2 Zyklen Chemotherapie für Säuglinge und Kleinkinder, auch SKK-Chemotherapie genannt, welche die abwechselnde Verabreichung von Cyclophosphamid/Vincristin, Methotrexat/Vincristin und



Carboplatin/Etoposid beinhaltet. Hiernach erfolgte die hyperfraktionierte Radiotherapie mit einer kraniospinalen Dosis von 40 Gy simultan mit einer wöchentlichen Verabreichung von Vincristin i.v.. 6 Wochen nach Bestrahlungsende wurden 4 Blöcke Erhaltungstherapie mit Cisplatin, Lomustin und Vincristin eingeleitet, im folgenden Therapie 2 genannt (s. Abbildung 2a).

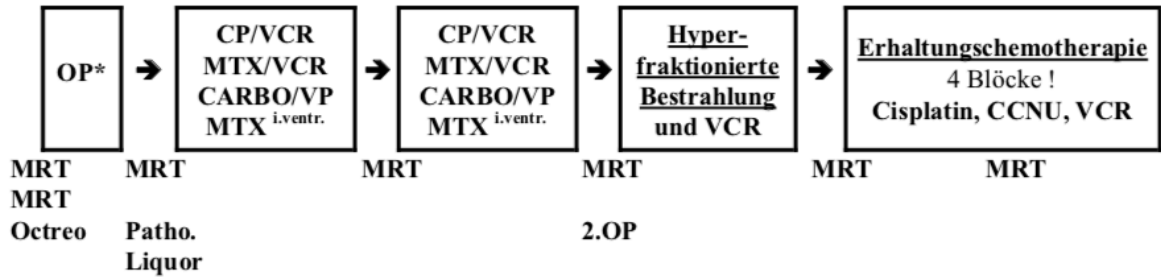
Ab dem 01.01.2008 erhielten die Patienten statt der Therapie 2 die Therapie 1B, sprich postoperativ eine konventionelle Radiotherapie mit einer kraniospinalen Dosis von 35,2 Gy und wöchentlicher Vincristin-Verabreichung sowie nachfolgend einer Erhaltungstherapie mit 8 Blöcken (s. Abbildung 2c).

### 3. Therapiekonzept HIT-2000-AB4-M2/M3

HIT-2000-Studienpatienten mit MB und Metastasenstatus M2-M3, die sich zum Zeitpunkt der ersten OP im Alter von 4-21 Jahren befanden, erhielten „Therapie 2“, sprich 2 Zyklen SKK-Chemotherapie, welche die abwechselnde Verabreichung von Cyclophosphamid/Vincristin, Methotrexat/Vincristin und Carboplatin/Etoposid beinhaltet und hiernach eine hyperfraktionierte Radiotherapie mit einer kraniospinalen Dosis von 40 Gy simultan mit einer wöchentlichen Verabreichung von Vincristin i.v. sowie 6 Wochen nach Bestrahlungsende eine Erhaltungstherapie mit 4 Blöcken (s. Abbildungen 2a+b).

optional (wie bisher):  
bei CR / >2/3 PR nach 1.SKK-Zyklus

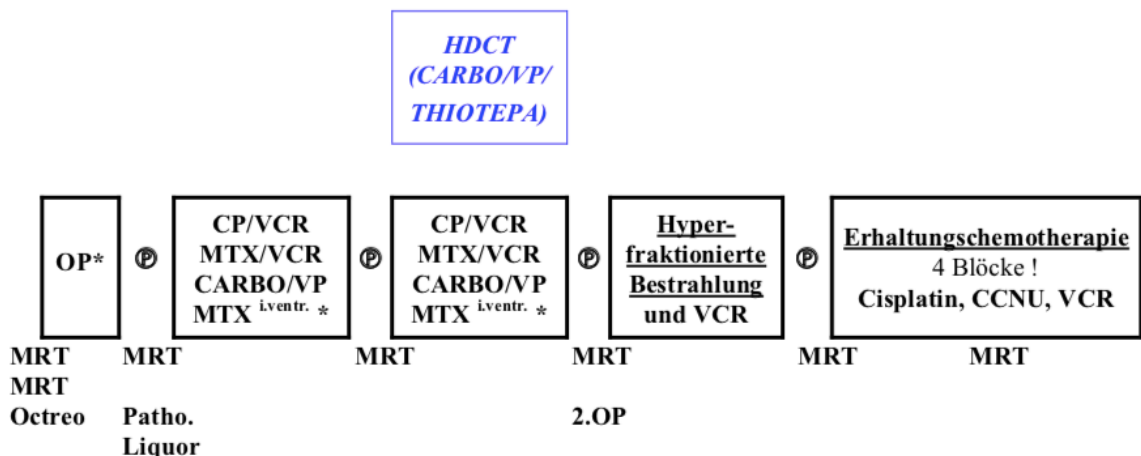
**HDCT**  
**(CARBO/VP/**  
**THIOTEPA)**



- 
- MRT = Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)  
 Octreo = Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, fakultativ  
 OP\* = Erstoperation, fakultativ  
 2.OP = Zweit-Operation (siehe Empfehlungen)  
 Patho. = Block oder Schnitte an das Referenzzentrum der Deutschen  
           Gesellschaft für Neuropathologie (Bonn) schicken  
 Liquor = luftgetrocknete Liquor-Zytozentrifugenpräparate  
           innerhalb von 24 Stunden an Studienleitung schicken

**Abbildung 2a: Therapie 2; Therapieschema HIT-2000-AB4-M1-M4 bis 01.01.2008 (GPOH 2008)**

**HDCT bei stPNET optional bei CR / >2/3 PR nach 1.SKK-Zyklus\*\***  
**Die HDCT-Option entfällt bei Medulloblastomen (Amendment 15)**

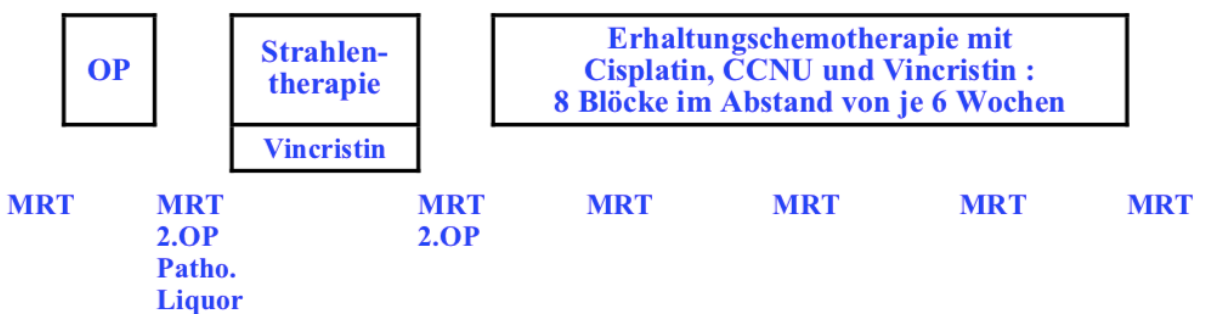


\* Kein MTX i.ventr. bei stPNET ohne Metastasen.

\*\*Genauere Kriterien für die Durchführung der HDCT (je nach Response-/ Remissionsstatus): siehe Text

- 
- MRT = Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)
  - Octreo = Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, fakultativ
  - OP\* = Erstoperation, fakultativ
  - 2.OP = Zweit-Operation (siehe Empfehlungen)
  - Patho. = Block oder Schnitte an das Referenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie (Bonn) schicken
  - Liquor = luftgetrocknete Liquor-Zytozentrifugenpräparate innerhalb von 24 Stunden an Studienleitung schicken

**Abbildung 2b: Therapie 2; Therapieschema HIT-2000-AB4-M2-M4 ab 01.01.2008 (GPOH 2008)**



**Abbildung 2c: Therapie 1B; Therapieschema HIT-2000-AB4-M1 ab 01.01.2008 (GPOH 2008)**

### Interim-Register

1. Therapiekonzept Interim-Register-AB4-M0: Die Therapie der Patienten mit M0-MB entspricht der „Therapie 1A+B“ (s. Abbildungen 1a+b).

2. Therapiekonzept Interim-Register-AB4-M1: Die Therapie der Patienten mit M1-MB entspricht der „Therapie 1B“ (s. Abbildung 1b).
3. Therapiekonzept Interim-Register-AB4-M2/M3: Die Therapie der Patienten mit M2/M3-MB entspricht der „Therapie 2“ (s. Abbildung 2a).

### **I-HIT-MED-Register**

1. I-HIT-MED-Register-AB4-M0: Die Therapie der Patienten mit einem MB ohne Metastasen entspricht der „Therapie 1B“ (s. Abbildung 1b).
2. I-HIT-MED-Register-AB4-M1: Patienten mit einem MB und M1 Metastasierung erhielten die „Therapie 1B“ (s. Abbildung 1b).
3. I-HIT-MED-Register-AB4-M2/M3: Patienten mit einem MB und M2/M3 Metastasierung erhielten die „Therapie 2“ (s. Abbildung 2a).

## **2.2.2 Patienten ≤4 Jahre**

### **HIT2000**

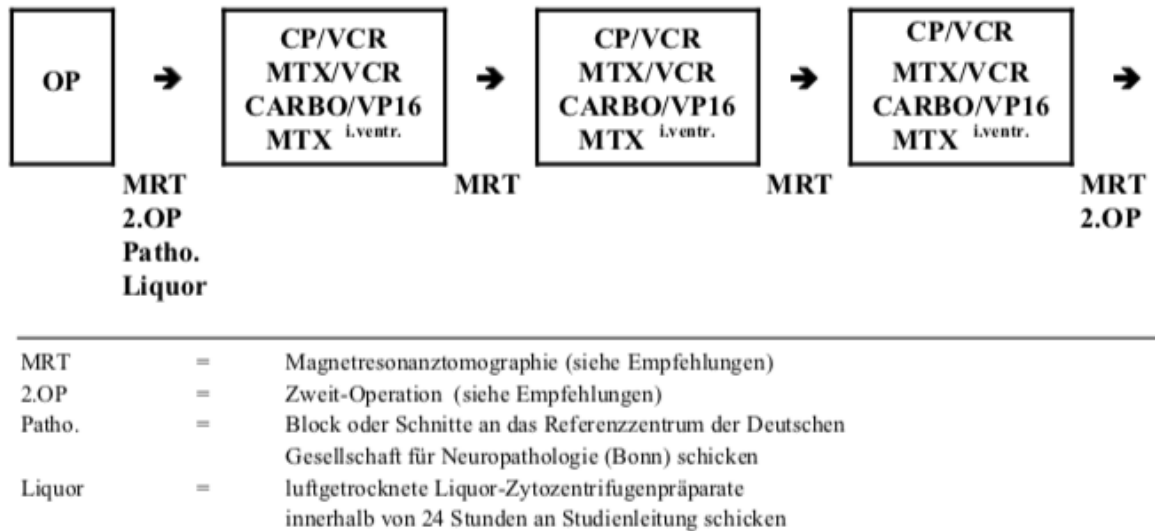
1. Therapiekonzept HIT-2000-BIS4-M0

HIT-2000 Studienpatienten mit CMB oder LCAMB und keinen Metastasen erhielten postoperativ 3 Zyklen SKK Chemotherapie, daraufhin eine lokale konventionelle Radiotherapie mit 54 Gy und anschließend bei inkompletter Remission 4 Blöcke Erhaltungskemotherapie, im Folgenden „Therapie 3A+“ genannt (s. Abbildungen 3a+b).

HIT-2000 Studienpatienten mit DMB oder MBEN erhielten 3 Zyklen SKK Chemotherapie und anschließend entweder bei kompletter Remission 2 Zyklen modifizierte SKK Chemotherapie (mSKK), im Folgenden „Therapie 3B“ (s. Abbildungen 3a+c) genannt oder bei noch vorhandenem Resttumor eine konventionelle Radiotherapie mit einer kraniospinalen Dosis von 24 Gy und der Bestrahlung der hinteren Schädelgrube mit 54,6 Gy (s. Abbildungen 3a+b). Bei anschließend kompletter Remission folgte keine weitere Therapie, im Folgenden „Therapie 3A-“, genannt (s. Abbildungen 3a+b). Bei anschließend

noch bestehendem Resttumor folgten 4 Blöcke Erhaltungstherapie, im Folgenden „Therapie 3A+“ genannt (s. Abbildungen 3a+b).

**Postoperativ erhalten alle Studienpatienten zunächst 3 Zyklen HIT-SKK 2000**



**Abbildung 3a: erster Teil der Therapien 3A-, 3A+, 3B; Therapieschema HIT-2000-BIS4-M0 (GPOH 2008)**



**Abbildung 3b: zweiter Teil Therapie 3A+ und 3A-; Therapieschema HIT-2000-BIS4 M0 (GPOH 2008)**

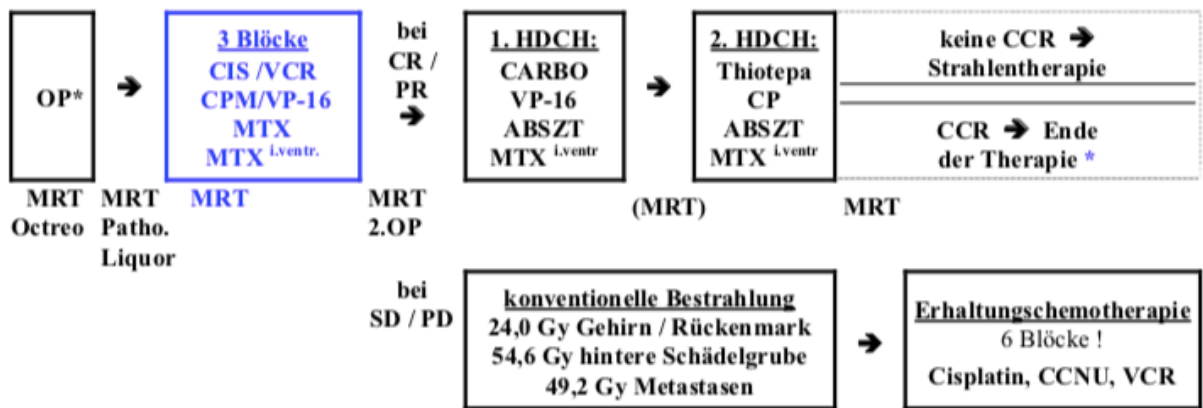


**Abbildung 3c: zweiter Teil der Therapie 3B; Therapieschema HIT-2000-BIS4, M0 (GPOH 2008)**

## 2. Therapiekonzept HIT-2000-BIS4-M1/2/3

HIT-2000 Studienpatienten mit MB und M1/2/3 Metastasierung erhielten 3 Blöcke intensivierter Induktionschemotherapie mit Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid, Etoposid und Methotrexat intravenös und intraventriculär im Abstand von jeweils 4 Wochen und anschließend bei kompletter Remission eine Tandem-Hochdosischemotherapie (Tandem HDCT). Die erste HDCT erfolgte mit Carboplatin und Etoposid und die zweite HDCT mit Thiotepa und Cyclophosphamid. Bei anschließend kompletter Remission endete hier die Therapie, im Folgenden „Therapie 4A“ genannt (s. Abbildung 4). Zeigte sich keine komplette Remission (CR) folgte eine konventionelle Radiotherapie mit einer kraniospinalen Dosis mit 24 Gy, im Folgenden „Therapie 4C“ genannt (s. Abbildung 4).

Bei nach 3 Blöcken intensiverter Induktionschemotherapie unverändertem Befund (SD) oder fortschreitender Erkrankung (PD) folgte eine konventionelle Bestrahlung mit kraniospinaler Dosis mit 24 Gy und anschließend 6 Blöcken Erhaltungchemotherapie, im Folgenden „Therapie 4B“ genannt (s. Abbildung 4).



\* bei desmoplastischen MB erfolgt keine Bestrahlung, wenn CR nach HDCT  
bei klassischen MB und CR nach HDCT kann eine Bestrahlung erfolgen, wenn vor der HDCT keine CR vorlag

MRT	=	Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)
Octreo	=	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, fakultativ
OP*	=	Erstoperation, fakultativ
2.OP	=	Zweit-Operation (siehe Empfehlungen)
Patho.	=	Block oder Schnitte an das Referenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie (Bonn) schicken
Liquor	=	luftgetrocknete Liquor-Zytozentrifugenpräparate innerhalb von 24 Stunden an Studienleitung schicken
HDCH	=	Hochdosistherapie
ABSZT	=	Autologe Blutstammzelltransplantation

Abbildung 4: Therapien 4A, 4B und 4C; HIT2000-BIS4-M1-M4 (GPOH 2008)

### Interim-Register

1. Therapiekonzept Interim-Register-BIS4-M0: Interim-Patienten mit MB und M0 Metastasierung erhielten die „Therapie 3A+“ (s. Abbildungen 3a+b), „Therapie 3A-“ (s. Abbildungen 3a+b) oder „Therapie 3B“ (s. Abbildungen 3a+c).
2. Therapiekonzept Interim-Register-BIS4-M1/2/3: Interim-Patienten mit MB und M1/2/3 Metastasierung erhielten die „Therapie 4A“, „Therapie 4B“ oder „Therapie 4C“ (s. Abbildung 4).

### I-HIT-MED-Register

1. Therapiekonzept I-HIT-MED-Register-BIS4-M0: Die I-HIT-MED-Register Patienten mit MB und M0 Metastasierung erhielten die „Therapie 3A+“ (s. Abbildungen 3a+b), „Therapie 3A-“, (s. Abbildungen 3a+b) oder „Therapie 3B“ (s. Abbildungen 3a+c).

2. Therapiekonzept I-HIT-MED-Register-BIS4-M1/M2/M3: Die I-HIT-MED-Register Patienten mit MB und M1/2/3 Metastasierung erhielten die „Therapien 4A“, „Therapie 4B“ oder „Therapie 4C“ (s. Abbildung 4).



## 2.3 Datenerhebung und Dokumentation

Unabhängig von der originären Studie und den Registern wurde für jeden Patienten das Patientenalter zum Zeitpunkt der Erkrankung, das Geschlecht, die histologische Diagnose, die molekularpathologischen Informationen, das initiale Staging, die Größe des Resttumors und erfolgte Nachresektionen während der weiteren adjuvanten Therapie, die Art der adjuvanten Therapie in Form von Radiotherapie, Chemotherapie und deren Elementenreihenfolge, die Compliance und Menge der tatsächlich verabreichten adjuvanten Therapie sowie das Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression inklusive des Zeitpunkts und Musters in den Akten mit einem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  überprüft und aufgearbeitet. Ebenfalls zusammengetragen wurden innerhalb dieses Kollektivs die Daten zum prä- und postoperativen neurologischen Untersuchungsstatus, die Resttumorgrößen nach den OPs sowie die Ursachen für das Belassen eines Resttumors. In den Akten fehlende Informationen wurden in den Kliniken angefragt.

In der Kohorte der Patienten mit keinem Resttumor (R0) wurde das Patientenalter, das Geschlecht, der Metastasenstatus, die Histologie, Molekulare Subgruppe und der MYC-Status überprüft und aufgearbeitet. Die Aufarbeitung der R0-Kohorte wurde nachträglich ergänzt, da sich der Einschluss dieser Patienten im Verlauf als sinnvoll erwies. Fehlende Informationen wurden bei den einzelnen Kliniken angefragt und ergänzt. Alle Informationen wurden in einer SPSS Datenbank gesammelt.

Hinsichtlich demographischer Merkmale entsprach das Patientenalter zum Zeitpunkt der Erkrankung dem Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Das Datum der Diagnosestellung wiederum entsprach dem Datum der ersten Tumor-OP, an dem auch die Histologie entnommen wurde. Das Geschlecht wurde kategorisiert in männlich und weiblich.

Basierend auf den Untersuchungen durch die dafür zuständigen Referenzzentren erfolgte die histologische Einordnung sowie Feststellung des Ausbreitungsgrades des Tumors anhand des initialen Stagings, welches

zwischen den ersten Symptomen und der OP bis zum Beginn der adjuvanten Therapie durchgeführt wurde.

Hierzu erfolgte eine histologische Befundung durch die deutsche Gesellschaft für Neuropathologie in Bonn (Leitung: Professor Torsten Pietsch), eine radiologische Befundung durch die Neuroradiologie des Universitätsklinikums Würzburg sowie eine Liquorbefundung, bis 2011 ebenfalls durch das Universitätsklinikum Würzburg und seit 2011 durch das Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums Eppendorf (Leitung zuletzt: Professor Christian Hagel).

Eine ventrikuläre Liquorbefundung galt als suffizienter M1-Befund, wenn der Liquor präoperativ oder intraoperativ, sofern noch keine Manipulation am Tumor stattfand, oder nach Tag 14 postoperativ entnommen wurde. Tag 0 entsprach dabei dem Tag der OP. Eine ventrikuläre Liquorbefundung mit M0-Befund galt dabei nie als sicherer Ausschluss eines M1-Befundes (Hagel et al. 2022).

Eine lumbale Liquorbefundung mit M1-Befund galt ebenso als suffizient, wenn der Liquor präoperativ oder intraoperativ, sofern noch keine Manipulation am Tumor stattfand, oder nach Tag 14 postoperativ entnommen wurde (Hagel et al. 2022). Auch hier entsprach der Tag 0 dem Tag der OP. Eine lumbale Liquorbefundung mit M0-Befund galt zu jedem Zeitpunkt als suffizient (Obrecht et al. 2022).

Die neuroradiologische Befundung erfolgte erst in Form einer präoperativen MRT Erstuntersuchung zur Beurteilung der Tumorlokalisation und des Metastasenstatus. Darauf folgte eine frühpostoperativen MRT Untersuchung zur Beurteilung des Vorliegens eines Resttumors und dessen genauen Ausmaße und, falls in der Erstuntersuchung nicht suffizient beurteilt, des Metastasenstatus. Im Anschluss wurde zusätzlich eine spinale MRT Untersuchung zur Beurteilung von spinalen Metastasen durchgeführt. Die prä- und frühpostoperativen Aufnahmen wurden jeweils in der gleichen Schichtung gemessen, die postoperativen Aufnahmen erfolgten dabei in einem Zeitrahmen von 24 bis maximal 72 Stunden nach der OP (Avula et al. 2021).

Das Ausmaß des Resttumors wurde in drei Ebenen, sagittal, axial und coronar, gemessen und in Zentimetern durch den Neuroradiologen angegeben. Zur Ermittlung der Resttumorgröße in Quadratzentimetern wurden bei der Datenaufarbeitung davon die beiden größten Werte multipliziert.

Zur Durchführung der molekulargenetischen Untersuchungen wurde am Referenzzentrum für Neuropathologie unfixiertes, frisch gefrorenes Tumorgewebe zentral asserviert und an die entsprechenden Projektgruppen weitergegeben. Die vorhandenen molekularpathologischen Informationen zu den molekularen Subgruppen wurden als SHH, WNT, Gruppe 3 und Gruppe 4 notiert; der MYC-Status wurde angegeben in C-MYC- amplifiziert, N-MYC- amplifiziert oder C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert.

Nachresektionen nach der ersten OP, sowohl vor als auch während der adjuvanten Therapie wurden mit Datum, Anzahl und der veränderten Resttumorgröße in  $\text{cm}^2$  festgehalten.

Die geplante Art und Reihenfolge der Therapie und die tatsächlich durchgeführte Therapie mit ggf. stattgefundenen Abweichungen wurden anhand der Dokumentationsbögen überprüft und vermerkt.

Das Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression wurde mit Datum und Angabe zur Lokalisation - Lokalrezidiv, Fernmetastase oder kombiniertem Rezidiv - erfasst.

Der prä- und postoperative neurologische Untersuchungsstatus wurde anhand der in den Akten vorhandenen Untersuchungsbefunde ausgewertet und vermerkt. Hierbei wurden die einzelnen Symptome qualitativ und quantitativ sowie die Entstehung einer neuen neurologischen Symptomatik nach der OP festgehalten. Die Lokalisation des Tumors im Hirnstamm oder in den direkt daran angrenzenden Strukturen wurde als nahe/im Hirnstamm festgelegt. Die Lokalisation innerhalb der Hemisphären wurde festgelegt als in den Hemisphären gelegen. Zusätzlich wurden die Resttumorgrößen vor und nach den OPs in  $\text{cm}^2$  ermittelt. Um den Einfluss der Zentrumsgröße der behandelnden Klinik zu untersuchen, wurde ein kleines Zentrum mit  $<1$  Neuerkrankung pro Jahr, ein mittelgroßes Zentrum mit 1-2 Neuerkrankungen

und ein großes Zentrum mit >2 Neuerkrankungen pro Jahr definiert. Die Ursachen für das Belassen eines Resttumors wurden aus den OP-Berichten und Arztbriefen erörtert und aufgegliedert.

Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie wurde vierfach kategorisiert (SIOPE 2017):

- CR, stehend für eine komplette Remission (englisch: „complete remission“) mit keinen Hinweisen auf einen verbliebenen oder wiedergekehrten Tumor oder eine meningeale Verbreitung (SIOPE 2017).

- PR, stehend für eine partielle Reduktion (englisch: „partial remission“) des Tumorumfanges  $\geq 50\%$  im Vergleich zur vorherigen MRT Staginguntersuchung, wobei das Ausmaß der meningealen Verbreitung nur geschätzt werden konnte und PR für eine erhebliche Verringerung der meningealen Verbreitung steht (SIOPE 2017).

- SD, stehend für eine stabile Erkrankung (englisch: „stable disease“) mit einem Tumorumfang zwischen  $\leq 50\%$  und  $\geq 25\%$  Größenverringerung im Vergleich zur vorherigen MRT Staginguntersuchung und keiner signifikanten Änderung der meningealen Verbreitung (SIOPE 2017).

- PD, stehend für ein Fortschreiten der Erkrankung (englisch: „progressive disease“) und einer Zunahme des Tumorumfanges um  $\geq 25\%$  oder der Entwicklung neuer Läsionen (SIOPE 2017).

Die zur statistischen Auswertung genutzten Daten der Patienten mit registriertem Resttumorstatus R0 wurden durch Frau Dr. med. Denise Obrecht geprüft. Ebenso prüfte Frau Dr. med. Denise Obrecht die zur statistischen Auswertung genutzten Daten von zwanzig Patienten der mit  $R > 1,5\text{cm}^2$  registrierten Patienten.

## 2.4 Statistisches Vorgehen

Metrische Variablen wurden vor der Analyse anhand des Histogramms, QQ-Plots und dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft und im Folgenden als Mittelwert und Standardabweichung ( $SD \pm 1SD$ ) berichtet. Nominale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten (N/%) berichtet.

Gruppenunterschiede bzgl. metrischer Variablen wurden mit Hilfe von unabhängigen t-Tests geprüft. Solche bzgl. nominaler Variablen anhand des Chi<sup>2</sup>-Tests.

Im Falle signifikanter Gruppenunterschiede wurde als Effektstärke für den unabhängigen t-Test das  $r$ , und für den Chi<sup>2</sup>-Test das phi bei 2x2 Kreuztabellen und Cramer's V für alle höherdimensionalen Kreuztabellen, berichtet. In allen 3 Effektstärken wird der Wert 0,1 als kleiner, 0,3 als moderater und 0,5 als großer Effekt interpretiert.

Das OS und PFS wurde mit der Kaplan-Meier Methode berechnet und mittels Log-Rank Test innerhalb einzelner Gruppen verglichen (Signifikanzniveau 95%). Das OS wurde definiert als Zeit vom Datum der ersten Tumorsektion bis zu dem letzten Lebenddatum bzw. Todesdatum. Das PFS wurde definiert als Zeit von der ersten Tumorsektion bis zum Rezidiv- oder Progressionsdatum oder dem Sterbedatum des Patienten. Als Progression wurde die Progression bei Resttumor sowie das Auftreten einer neuen oder der Progression einer vorbestehenden Metastase definiert und als Rezidiv das Wiederauftreten der Erkrankung bei vorherigem CR-Status.

Prädiktoren für das OS bzw. PFS wurden mit Hilfe univariater und multipler Cox-Regressionen evaluiert, wobei innerhalb der multiplen Cox-Regression alle innerhalb der univariaten Regression als signifikant (Signifikanzniveau 95%) identifizierten Prädiktoren noch einmal gemeinsam geprüft wurden.

Das Vorhandensein eines neuen Cut-Off Werts für den relevanten Resttumor wurde anhand einer ROC-Kurve überprüft.

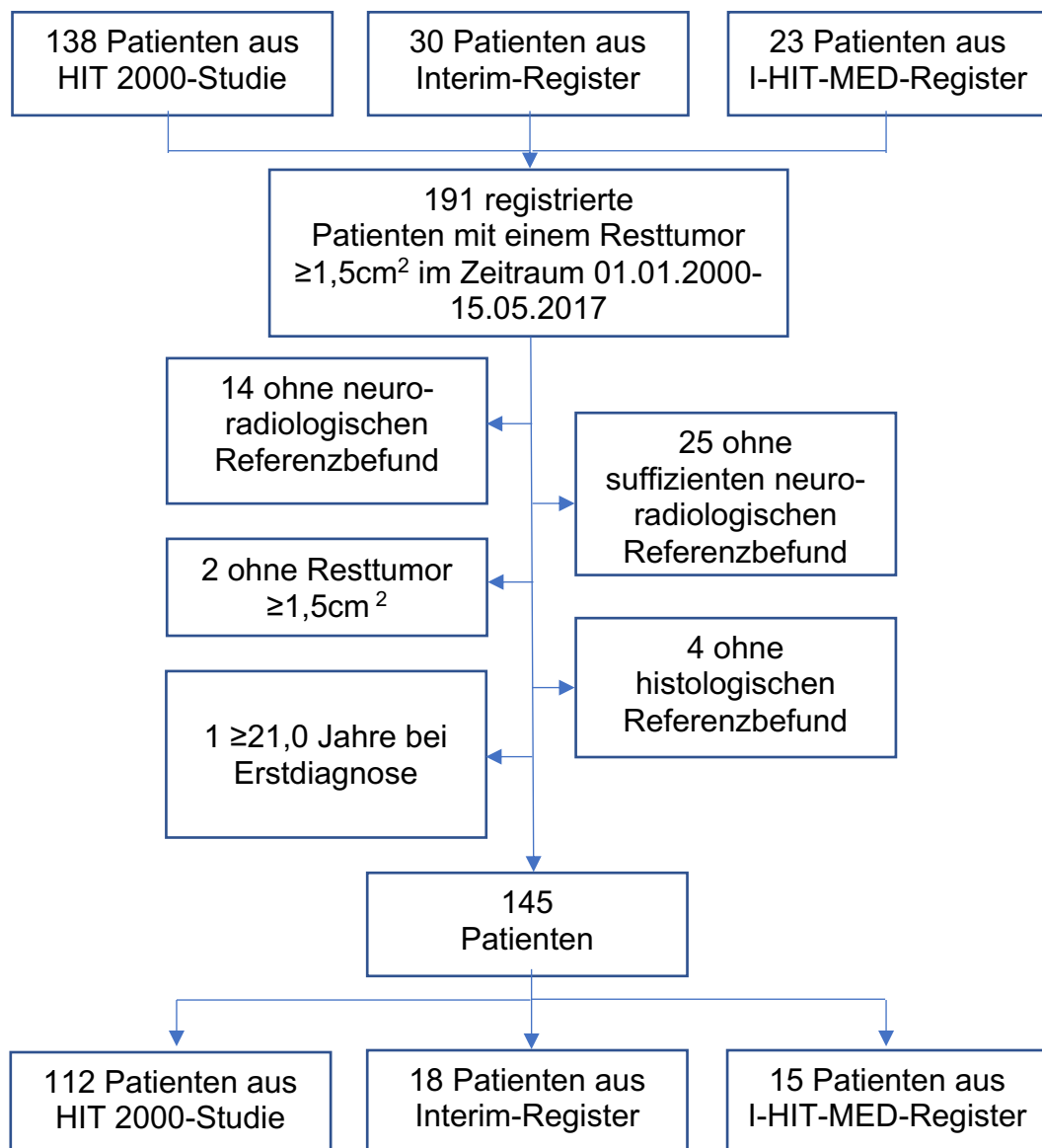
Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 26.

Die statistische Auswertung erfolgte in Absprache mit den Mitarbeitern des Instituts für medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienteneinschluss

Aus der Studie HIT-2000 und dem Interim- und I-HIT-MED-Register wurden die Patienten mit einem dokumentierten Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  extrahiert und auf das Vorhandensein eines neuroradiologischen Referenzbefundes und dessen Suffizienz, eines histologischen Referenzbefundes sowie einem Alter bei Erstdiagnose zwischen 0 und 21,0 Jahren und einem tatsächlichen Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  überprüft (s. Abbildung 5).



**Abbildung 5: Fluss-Diagramm mit Überprüfung der mit einem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  registrierten Patienten**

Von den 191 Patienten, die mit einem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  registriert waren, wurden unter Anwendung der drei Einschlusskriterien - einem referenzbefundeten histologischen Nachweis eines MB, einem Alter zum Diagnosezeitpunkt zwischen 0 und 21,0 Jahren und einem referenzbefundeten Nachweis zum Status des Resttumors in  $\text{cm}^2$  nach letzter OP vor Beginn der adjuvanten Therapie - 129 Patienten in die Analysen dieser Arbeit eingeschlossen. Ergänzend zu diesen 129 Patienten mit einem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  kamen 196 Patienten mit einem Resttumorstatus R0 und gleichen Einschlusskriterien und 23 Patienten mit einem Resttumor  $< 1,5\text{cm}^2$  und gleichen Einschlusskriterien aus der Datenbank der Studienzentrale hinzu. Am Anfang konzentrierte sich die Arbeit auf die Kohorte mit einem großen Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$ . Im Verlauf wurde jedoch bei dem Versuch einer Ermittlung eines signifikanten Cut-Off-Punktes deutlich, dass die Integration der Patienten mit Resttumor  $< 1,5\text{cm}^2$  und R0 sinnvoll ist. Hiernach ergab sich ein Kollektiv aus 348 Patienten mit Angaben zur individuellen Resttumorgröße in  $\text{cm}^2$ .

Als Subkollektiv dienten davon 112 Patienten ohne Metastasen. Die Analysen bzgl. der operations-assoziierten Einflussfaktoren wurden überwiegend mit dem Kollektiv der 145 Patienten mit Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$ , unabhängig davon, ob Angaben zur individuellen Resttumorgröße in  $\text{cm}^2$  vorlagen, durchgeführt und nur für einzelne Untersuchungen auf das gesamte Kollektiv der 348 Patienten ausgeweitet.



### 3.2 Deskriptive Statistik

R0-resezierte Patienten wiesen mit  $6,00 \pm 4,42$  Jahren ein signifikant geringeres Alter auf als Patienten mit einem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  ( $7,97 \pm 5,05$ ,  $t(323)=3,70$ ,  $p<0,001$ ,  $r=0,20$ ). Entsprechend wies die Gruppe der R0-resezierten Patienten signifikant mehr Patienten  $\leq 4$  Jahre auf als die Gruppe der Patienten mit einem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  (46,4% vs. 26,4%,  $X^2_{(2)}=13,24$ ,  $p<0,001$ ,  $\phi=0,202$ ).

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich bzgl. des Geschlechts, des Metastasenstatus, der Histologie, der molekularen Subgruppe und des MYC-Status ( $p>0,149$ ). (s. Tabelle 2)

**Tabelle 2: Deskriptive Statistik R0 vs.  $R<1,5\text{cm}^2$  vs.  $R\geq 1,5\text{cm}^2$  (n=348)**

	<b>R0 (n=196) n(%)</b>	<b>R&lt;1,5cm<sup>2</sup> (n=23) n(%)</b>	<b>R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=129) n(%)</b>	<b>Statistik (Chi<sup>2</sup>-, Fisher- bzw. t-Test)</b>
<b>Alter (in Jahren)</b>	<b>6,00 ± 4,42</b>	7,57 ± 4,97	<b>7,97 ± 5,05</b>	F(2,345)=7,10, p=0,001
<b>≤4 Jahre &gt;4 Jahre</b>	<b>91 (46,4%) 105 (53,6%)</b>	7 (30,4%) 16 (69,6%)	<b>34 (26,4%) 95 (73,6%)</b>	X <sup>2</sup> <sub>(2)</sub> =13,09, p<0,001
<b>Geschlecht</b>				
<b>Männlich Weiblich</b>	139 (70,9%) 57 (29,1%)	13 (56,5%) 10 (43,5%)	88 (68,2%) 41 (31,8%)	X <sup>2</sup> <sub>(2)</sub> =2,05, p=0,359
<b>Metastasen</b>				
<b>M+ M0 Fehlend</b>	116 (62,4%) 70 (37,6%) 10	17 (73,9%) 6 (26,1%) 0	64 (64,0%) 36 (36,0%) 29	X <sup>2</sup> <sub>(2)</sub> =1,19, p=0,553
<b>Histologie</b>				
<b>CMB DMB/MBEN LCAMB</b>	130 (66,3%) 45 (23,0%) 21 (10,7%)	19 (82,6%) 2 (8,7%) 2 (8,7%)	99 (76,7%) 23 (17,8%) 7 (5,4%)	X <sup>2</sup> <sub>(2)</sub> =6,77, p=0,149
<b>Molekulare Subgruppe</b>				
<b>Gruppe 3 Gruppe 4 WNT SHH Nicht bestimmt</b>	43 (33,1%) 44 (33,8%) 6 (4,6%) 37 (28,5%) 66	4 (26,7%) 7 (46,7%) 1 (6,7%) 3 (20,0%) 8	18 (28,6%) 26 (41,3%) 4 (6,3%) 15 (23,8%) 66	X <sup>2</sup> <sub>(2)</sub> =2,32, p=0,888
<b>MYC-Amplifikation</b>				
<b>N-MYC C-MYC N-MYC und C-MYC nicht amplifiziert</b>	8 (7,1%) 8 (7,1%) 97 (85,8%)	1 (7,1%) 0 (0,0%) 13 (92,9%)	5 (8,1%) 8 (12,9%) 49 (79,0%)	X <sup>2</sup> <sub>(2)</sub> =3,30, p=0,510

<b>Nicht bestimmt</b>	83	9	67	
-----------------------	----	---	----	--

Innerhalb der Patientenpopulation ohne Metastasen (M0) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Effekt des Alters zwischen den Gruppen. R0-resezierte Patienten waren mit  $3,25 \pm 2,41$  Jahren signifikant jünger als solche mit einem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  ( $9,97 \pm 5,09$  Jahre,  $t_{(43,25)}=6,83$ ,  $p<0,001$ ,  $r=0,72$ ).

Ähnliches zeigte sich, wenn die Häufigkeit der Altersklassen  $\leq/ >4$  Jahre auf Gruppenunterschiede untersucht wurden: Auch hier zeigte sich, dass die Gruppe der Patienten mit Resttumoren  $\geq 1,5\text{cm}^2$  signifikant weniger Patienten  $\leq 4$  Jahre aufwies als die Gruppe der R0-resezierten Patienten (19,4% vs. 85,7%,  $X^2_{(1)}=44,89$ ,  $p<0,001$ ,  $\phi=0,651$ ) sowie signifikant weniger als die Gruppe der Patienten mit Resttumoren  $< 1,5\text{cm}^2$  (66,7%, Fisher's Z:  $p=0,032$ ,  $\phi=0,376$ ).

Bzgl. des Geschlechts zeigte sich, dass die R0-resezierten Patienten signifikant mehr Jungen aufwies als die Gruppe der Patienten mit einem Resttumor  $< 1,5\text{cm}^2$  (67,1% vs. 16,7%, Fisher's Z:  $p=0,023$ ,  $\phi=0,282$ ). (s. Tabelle 3)

**Tabelle 3: Deskriptive Statistik M0 R0 vs. M0 R<1,5cm<sup>2</sup> vs. M0 R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=112)**

	<b>R0 (n=70) n(%)</b>	<b>R&lt;1,5cm<sup>2</sup> (n=6) n(%)</b>	<b>R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=36) n(%)</b>	<b>Statistik (Chi<sup>2</sup>-, Fisher- bzw. t-Test)</b>
<b>Alter (in Jahren)</b>	<b>3,25 ± 2,41</b>	5,17 ± 5,56	<b>9,37 ± 5,09</b>	$F_{(2,109)}=33,19$ , $p<0,001$
<b>≤4 Jahre &gt;4 Jahre</b>	<b>60 (85,7%) 10 (14,3%)</b>	4 (66,7%) 2 (33,3%)	<b>7 (19,4%) 29 (80,6%)</b>	$X^2_{(2)}=45,02$ , $p<0,001$
<b>Geschlecht</b>				
<b>Männlich Weiblich</b>	<b>47 (67,1%) 23 (32,9%)</b>	<b>1 (16,7%) 5 (83,3%)</b>	21 (58,3%) 15 (41,7%)	$X^2_{(2)}=6,19$ , $p=0,045$
<b>Histologie</b>				
<b>CMB DMB/MBEN LCAMB</b>	31 (44,3%) 34 (48,6%) 5 (7,1%)	5 (83,3%) 1 (16,7%) 0 (0,0%)	25 (69,4%) 9 (25,0%) 2 (5,6%)	$X^2_{(4)}=8,41$ , $p=0,074$
<b>Molekulare Subgruppe</b>				
<b>Gruppe 3 Gruppe 4 WNT SHH Nicht bestimmt</b>	12 (25,5%) 6 (12,8%) 1 (2,1%) 28 (59,6%) 23	1 (33,3%) 0 (0,0%) 1 (33,3%) 1 (33,3%) 3	4 (28,6%) 4 (28,6%) 2 (14,2%) 4 (28,6%) 22	$X^2_{(6)}=10,77$ , $p=0,096$
<b>MYC-Amplifikation</b>				
<b>N-MYC C-MYC</b>	2 (4,4%) 3 (6,7%)	0 (0,0%) 0 (0,0%)	0 (0,0%) 0 (0,0%)	$X^2_{(4)}=1,22$ , $p=0,874$

<b>N-MYC und C-MYC nicht amplifiziert Nicht bestimmt</b>	40 (88,9%) 25	3 (100,0%) 3	7 (100,0%) 29	
--	------------------	-----------------	------------------	--

Die Kinder  $\leq 4$  Jahre und  $>4$  Jahre vergleichend, zeigte sich, dass Kinder, die älter als 4 Jahre alt waren, signifikant häufiger Metastasen als diejenigen  $\leq 4$  Jahre aufwiesen (78,5% vs. 39,8%,  $p < 0,001$ ,  $\phi = 0,391$ ).

Kinder  $\leq 4$  Jahre hatten dagegen signifikant häufiger ein DMB/MBEN im Vergleich zur Gruppe  $>4$  Jahre (40,0% vs. 7,9%,  $p < 0,001$ , Cramer's  $V = 0,392$ ). Unterschiede fanden sich ebenfalls für die molekulare Subgruppe des Tumors. Hier wies die Gruppe der Kinder  $\leq 4$  Jahre signifikant seltener die molekulare Subgruppe 4 (8,3% vs. 56,5%) und ein WNT-MB (1,2% vs. 8,1%) auf, dafür aber signifikant häufiger ein SHH-MB (53,6% vs. 8,1%) im Vergleich zu der älteren Patientengruppe ( $p < 0,001$ , Cramer's  $V = 0,606$ ).

Keine Unterschiede fanden sich bzgl. des Geschlechts und der MYC-Amplifikation ( $p > 0,087$ ). (s. Tabelle 4)

**Tabelle 4: Deskriptive Statistik  $\leq 4$  Jahre vs.  $>4$  Jahre (n=348)**

	$\leq 4$ Jahre (n=132)	$>4$ Jahre (n=216)	Statistik (Chi <sup>2</sup> -, Fisher- bzw. t-Test)
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>	86 (65,2%)	154 (71,3%)	$X^2_{(1)} = 1,45$ , $p = 0,229$
<b>Weiblich</b>	46 (34,8%)	62 (28,7%)	
<b>Metastasen</b>			
<b>M+</b>	<b>47 (39,8%)</b>	<b>150 (78,5%)</b>	$X^2_{(1)} = 47,28$ , $p < 0,001$ , $\phi = 0,391$
<b>M0</b>	71 (60,2%)	41 (21,5%)	
<b>fehlend</b>	14	25	
<b>Histologie</b>			
<b>CMB</b>	69 (52,3%)	179 (82,9%)	$X^2_{(2)} = 53,48$ , $p < 0,001$ , Cramer's $V = 0,392$
<b>DMB/MBEN</b>	<b>53 (40,1%)</b>	<b>17 (7,9%)</b>	
<b>LCAMB</b>	10 (7,6%)	20 (9,3%)	
<b>Molekulare Subgruppe</b>			
<b>Gruppe 3</b>	31 (36,9%)	34 (27,4%)	$X^2_{(3)} = 76,46$ , $p < 0,001$ , Cramer's $V = 0,606$
<b>Gruppe 4</b>	<b>7 (8,3%)</b>	<b>70 (56,5%)</b>	
<b>WNT</b>	<b>1 (1,2%)</b>	<b>10 (8,1%)</b>	
<b>SHH</b>	<b>45 (53,6%)</b>	<b>10 (8,1%)</b>	
<b>Nicht bestimmt</b>	48	92	
<b>MYC-Amplifikation</b>			
<b>N-MYC</b>	3 (3,2%)	11 (11,6%)	$X^2_{(2)} = 4,87$ , $p = 0,087$
<b>C-MYC</b>	8 (8,5%)	8 (8,4%)	
<b>N-MYC und C-MYC nicht amplifiziert</b>	83 (88,3%)	76 (80,0%)	

<b>Nicht bestimmt</b>	38	121	
-----------------------	----	-----	--

Beim Vergleich der Kinder  $\leq 4$  Jahre und  $>4$  Jahre innerhalb der Patientengruppe ohne Metastasen wies die Gruppe der Kinder  $\leq 4$  Jahre signifikant mehr Patienten mit DMB/MBEN-Histologie bei gleichzeitig signifikant geringerem Anteil von klassischer Histologie auf im Vergleich zu der Gruppe der Kinder  $\leq 4$  Jahre ( $p=0,005$ , Cramer`s V=0,309).

Bzgl. der molekularen Subgruppe wiesen die Kinder  $\leq 4$  Jahre einen signifikant höheren Anteil an SHH-Tumoren und signifikant weniger Tumoren mit der molekularen Subgruppe WNT, sowie molekularen Subgruppe 4 auf ( $p<0,001$ , Cramer`s V=0,536). (s. Tabelle 5)

**Tabelle 5: Deskriptive Statistik M0  $\leq 4$  Jahre vs. M0 $>4$  Jahre (n=112)**

	<b><math>\leq 4</math> Jahre (n=71)</b>	<b><math>&gt;4</math> Jahre (n=41)</b>	<b>Statistik (Chi<sup>2</sup>-, Fisher- bzw. t-Test)</b>
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>	45 (63,4%)	24 (58,5%)	X <sup>2</sup> (1)=0,26, p=0,612
<b>Weiblich</b>	26 (36,6%)	17 (41,5%)	
<b>Histologie</b>			
<b>CMB</b>	<b>31 (43,7%)</b>	<b>30 (73,2%)</b>	X <sup>2</sup> (2)=10,71, p=0,005, Cramer`s V=0,309
<b>DMB/MBEN</b>	<b>36 (50,7%)</b>	<b>8 (19,5%)</b>	
<b>LCAMB</b>	4 (5,6%)	3 (7,3%)	
<b>Molekulare Subgruppe</b>			
<b>Gruppe 3</b>	12 (25,0%)	5 (31,2%)	X <sup>2</sup> (3)=18,36, p<0,001, Cramer`s V=0,536
<b>Gruppe 4</b>	<b>4 (8,3%)</b>	<b>6 (37,5%)</b>	
<b>WNT</b>	<b>1 (2,1%)</b>	<b>3 (18,8%)</b>	
<b>SHH</b>	<b>31 (64,6%)</b>	<b>2 (12,5%)</b>	
<b>Nicht bestimmt</b>	23	25	
<b>MYC-Amplifikation</b>			
<b>N-MYC</b>	1 (2,1%)	1 (14,3%)	X <sup>2</sup> (2)=2,96, p=0,227
<b>C-MYC</b>	3 (6,3%)	0 (0,0%)	
<b>N-MYC und C-MYC nicht amplifiziert</b>	44 (91,7%)	6 (85,7%)	
<b>Nicht bestimmt</b>	23	34	

### 3.3 Kaplan-Meier Überlebensanalysen für klinische Einflussgrößen

Im Folgenden wird der Einfluss klinischer Einflussfaktoren auf das OS und PFS in der Gesamt- und in der M0-Kohorte gezeigt.

**Tabelle 6: p-Wert-Übersicht klinischer Einflussgrößen**

<b>KM-Kurve</b>	<b>Vergleich</b>	<b>OS p-Wert (1 fehlend)</b>	<b>PFS p-Wert (2 fehlend)</b>
Gesamtkohorte	R0, R<1,5cm <sup>2</sup> , ≥1,5cm <sup>2</sup> (OS n=347; PFS n=346)	/	/
M0-Kohorte	M0 R0, M0 R<1,5cm <sup>2</sup> , M0 R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=111*)	/	/
Alter	≤4 Jahre (OS n=131; PFS n=132) vs. >4 Jahre (n=216)	0,117	0,008
M0 Alter	M0 ≤4 Jahre (OS n=70; PFS n=71) vs. M0 >4 Jahre (OS n=41; PFS n=40)	0,724	0,144
Geschlecht	Weiblich (n=108) vs. männlich (OS n=239; PFS n=238)	0,288	0,222
M0 Geschlecht	M0 weiblich (n=43) vs. M0 männlich (n=68)	0,790	0,850
Metastasenstatus	M+ (OS n=197; PFS n=196) vs. M0 (n=111) (39 fehlend)	0,036	0,002
Resektionsausmaß drei Gruppen	R0 (OS n=195; PFS n=194) vs. R<1,5cm <sup>2</sup> (n=23) vs. R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=129)	0,885	0,973
M0 Resektionsausmaß drei Gruppen	M0 R0 (n=69) vs. M0 R<1,5cm <sup>2</sup> (n=6) vs. M0 R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=36)	0,364	0,531
Resektionsausmaß drei Gruppen ≤4 Jahre	R0 ≤4 Jahre (OS n=90; PFS n=91) vs. R<1,5cm <sup>2</sup> ≤4 Jahre (n=7) vs. R≥1,5cm <sup>2</sup> ≤4 Jahre (n=34)	0,675	0,311
M0 Resektionsausmaß drei Gruppen ≤4 Jahre	M0 R0 ≤4 Jahre (OS n=59; PFS n=60) vs. M0 R<1,5cm <sup>2</sup> ≤4 Jahre (n=4) vs. M0 R≥1,5cm <sup>2</sup> ≤4 Jahre (n=7)	0,383	0,378
Resektionsausmaß drei Gruppen >4 Jahre	R0 >4 Jahre (OS n=105; PFS n=103) vs. R<1,5cm <sup>2</sup> >4 Jahre	0,737	0,850

	(n=16) vs. $R \geq 1,5\text{cm}^2 > 4$ Jahre (n=95)		
M0 Resektionsausmaß drei Gruppen >4 Jahre	M0 R0 >4 Jahre (OS n=10; PFS n=9) vs. M0 $R < 1,5\text{cm}^2 > 4$ Jahre (n=2) vs. M0 $R \geq 1,5\text{cm}^2 > 4$ Jahre (n=29)	0,693	0,515

\* sofern nicht einzeln aufgeführt stimmen PFS n und OS n überein.

## Gesamtkohorte

Nach 5 Jahren betrug das OS der Patienten 69,8% [64,9%-74,7%]. Das 5-Jahres-PFS betrug 57,3% [52,0%-62,6%].

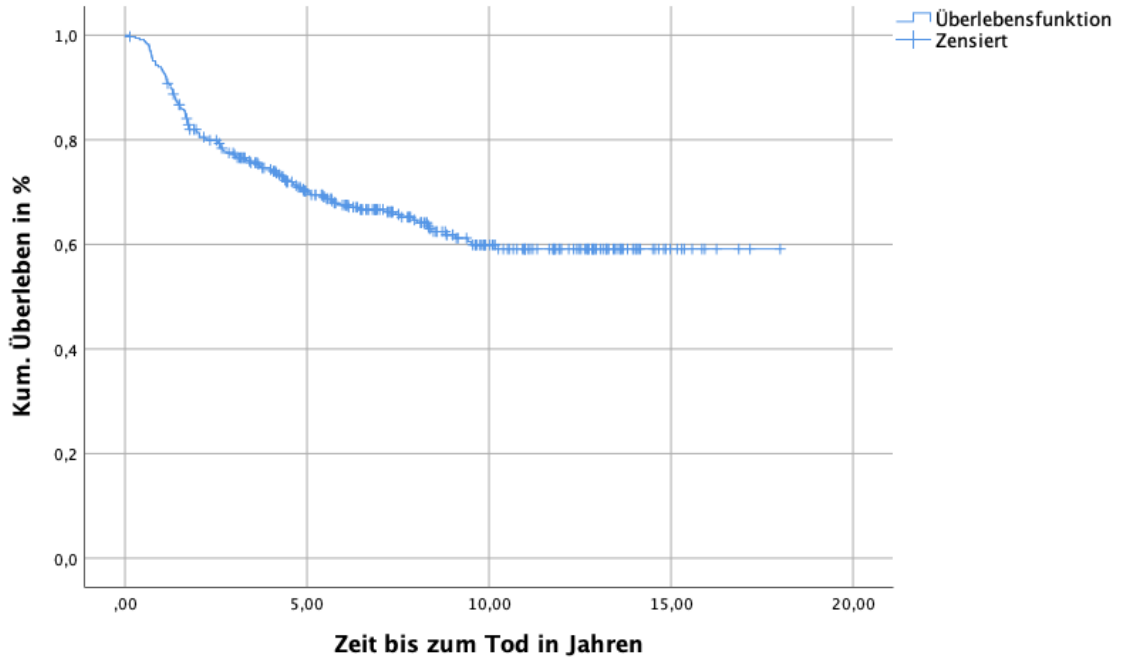


Abbildung 5a: KM-Kurve R0, R<1,5cm<sup>2</sup> und R≥1,5cm<sup>2</sup>, OS (n=347)

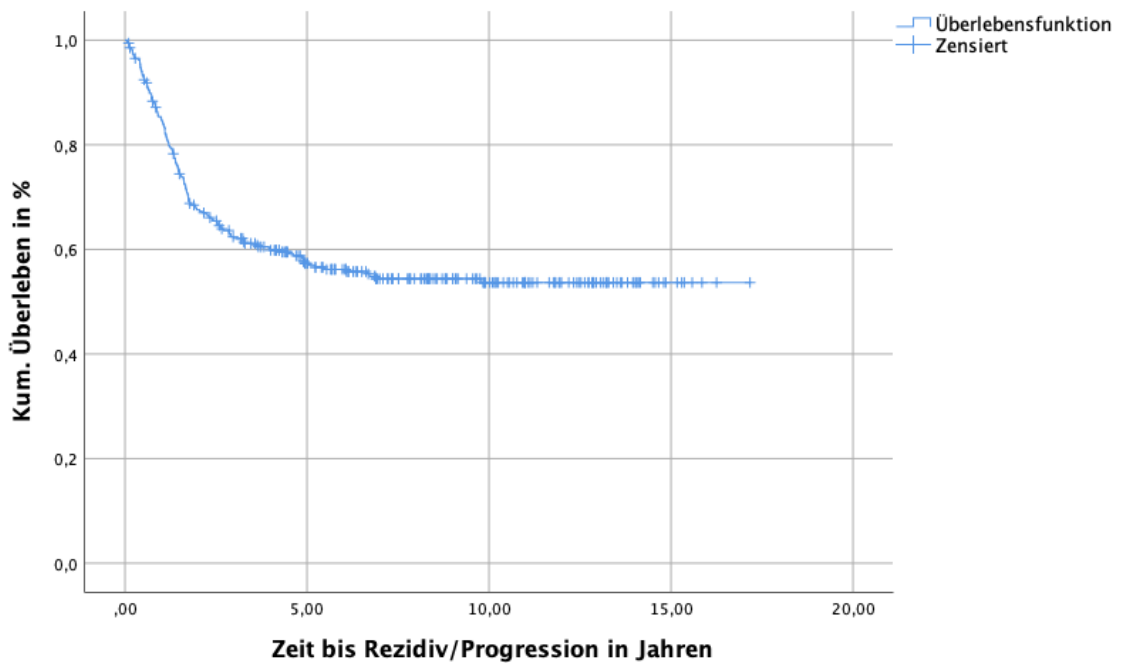


Abbildung 5b: KM-Kurve R0 und R<1,5cm<sup>2</sup> und R≥1,5cm<sup>2</sup>, PFS (n=346)

## M0-Kohorte

Nach 5 Jahren betrug das OS der M0-Gruppe 77,5% [69,5%-85,5%]. Das 5-Jahres-PFS betrug 68,4% [59,8%-77,0%].

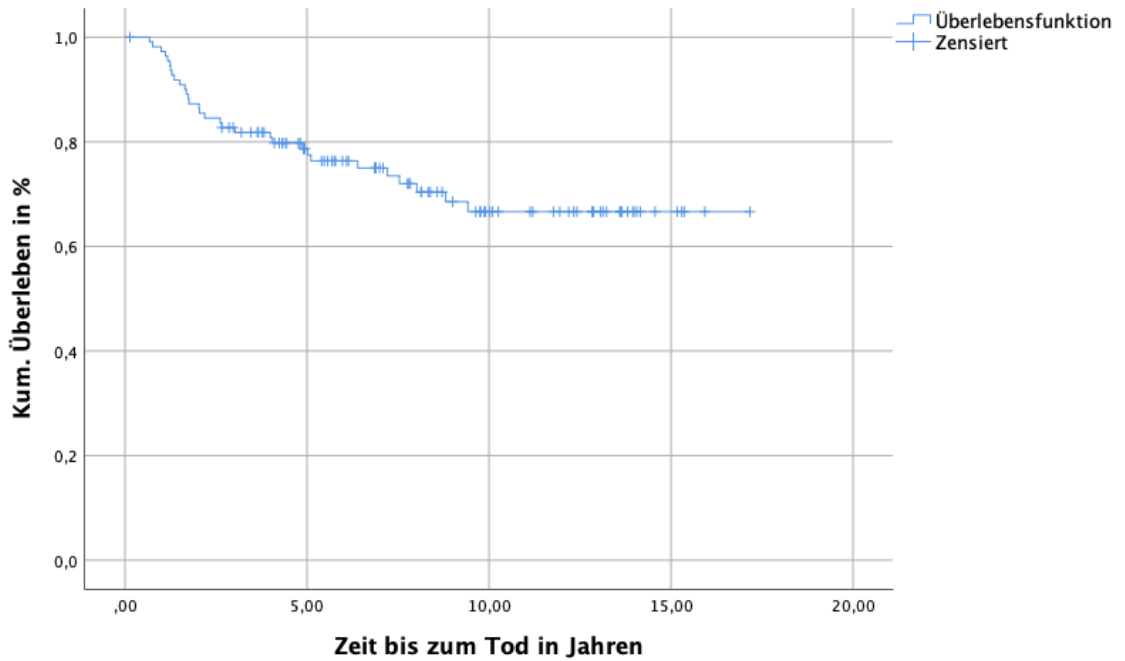


Abbildung 6a: KM-Kurve M0 R0, M0 R<1,5cm<sup>2</sup> und M0 R≥1,5cm<sup>2</sup>, OS (n=111)

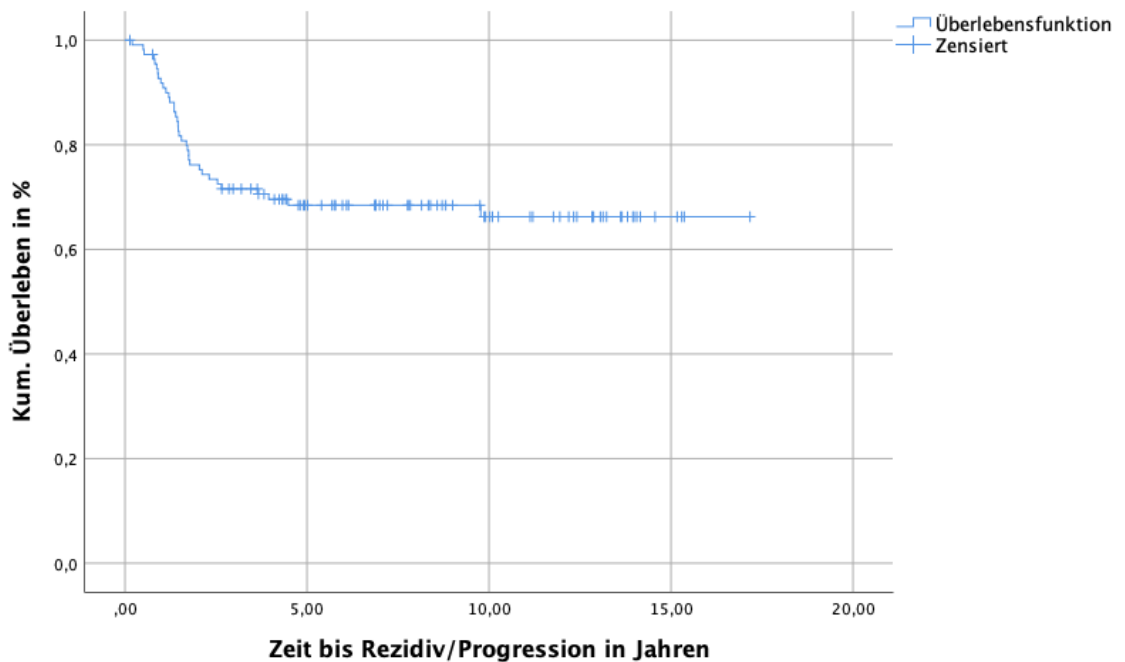


Abbildung 6b: KM-Kurve M0 R0, M0 R<1,5cm<sup>2</sup> und M0 R≥1,5cm<sup>2</sup>, PFS (n=111)



## Alter

Während sich bei Einteilung der Patienten nach Alter in  $\leq 4$  Jahre vs.  $>4$  Jahre bzgl. des OS ( $p=0,117$ ) kein signifikanter Unterschied zeigte, ergab sich ein signifikanter Unterschied bzgl. des PFS ( $p=0,008$ ) mit einem günstigeren Verlauf für die  $>4$  Jahre alten Patienten. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die  $\leq 4$ -jährigen 62,8% [54,4%-71,2%] und 48,7% [39,9%-57,52%] und für die  $>4$ -jährigen 73,5% [67,4%-79,4%] und 62,5% [55,8%-69,2%].

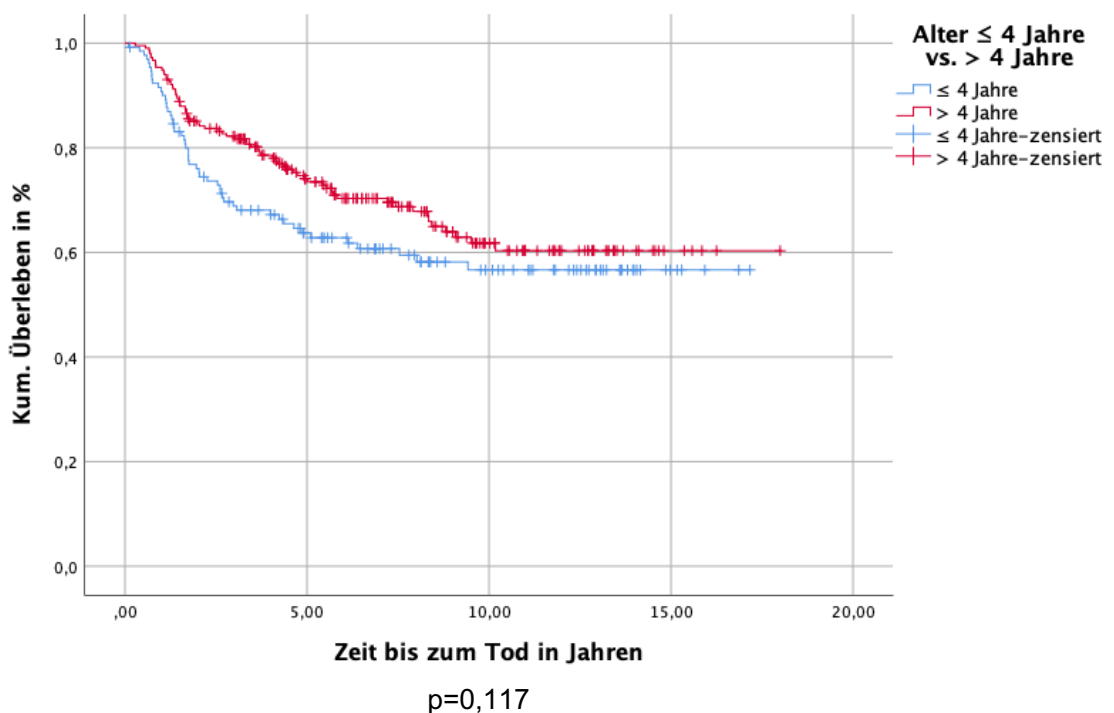


Abbildung 7a:  $\leq 4$  Jahre (n=131) vs.  $>4$  Jahre (n=216), OS

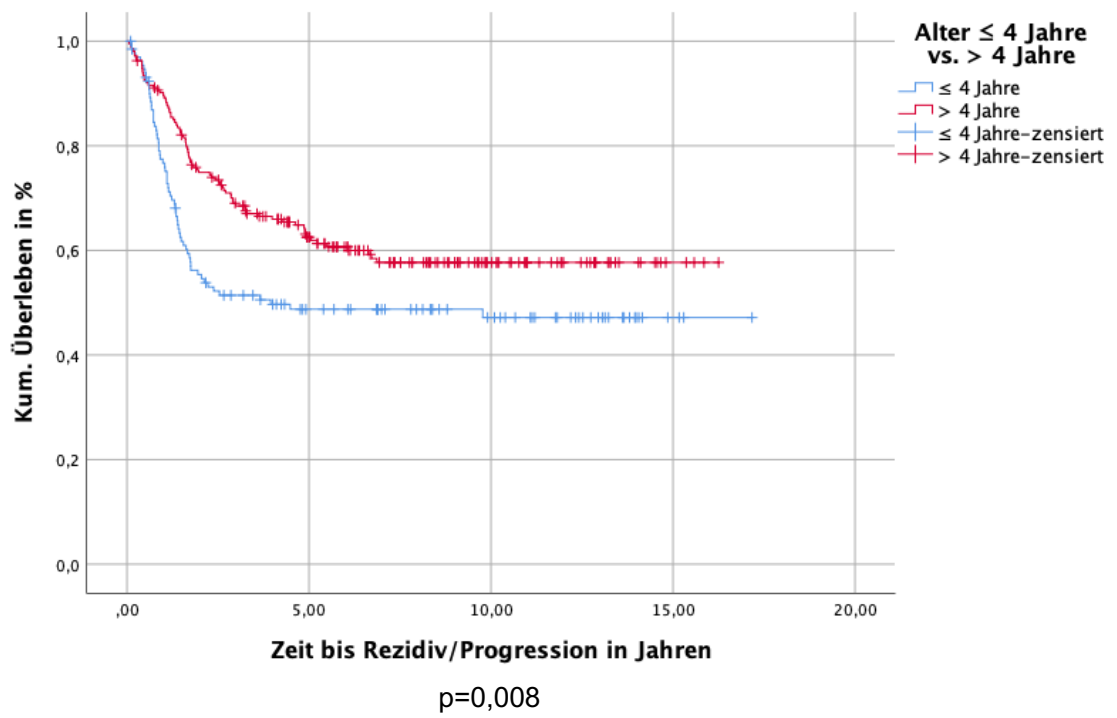


Abbildung 7b: KM-Kurve ≤4 Jahre (n=132) vs.>4 Jahre (n=216), PFS

## M0 Alter

Bei ausschließlicher Betrachtung der M0-Patienten mit Alter  $\leq 4$  Jahre vs.  $>4$  Jahre zeigte sich weder für das OS ( $p=0,724$ ) noch für das PFS ( $p=0,144$ ) ein signifikanter Unterschied. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die  $\leq 4$ -jährigen M0-Patienten 77,6% [67,6%-87,6%] und 63,7% [52,5%-75,1%] und für die  $>4$ -jährigen M0-Patienten 74,1% [60,0%-88,2%] und 77,0% [63,8%-90,1%].

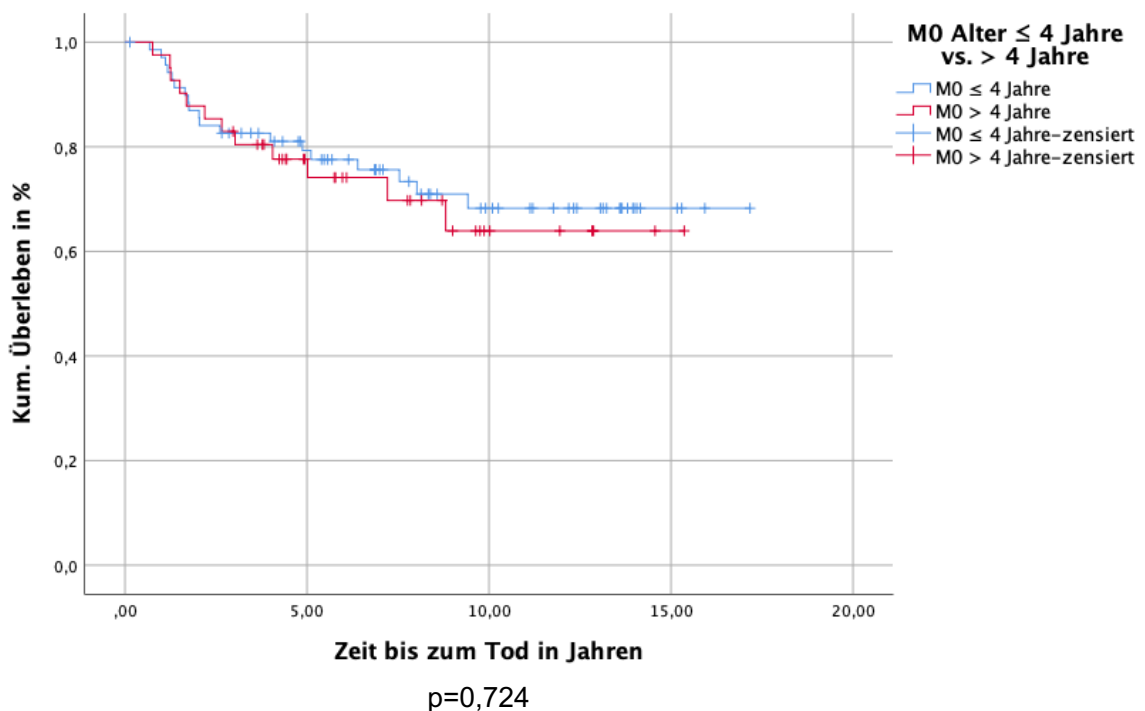


Abbildung 8a: KM-Kurve M0  $\leq 4$  Jahre (n=70) vs. M0  $> 4$  Jahre (n=41), OS

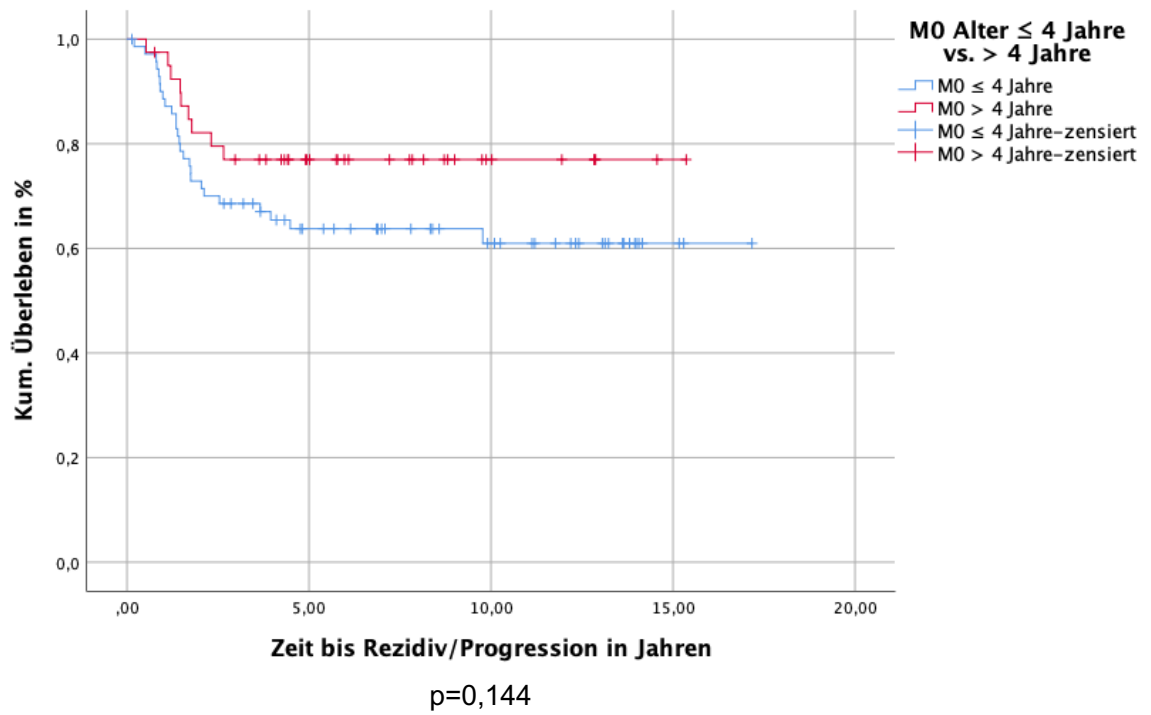


Abbildung 8b: KM-Kurve M0  $\leq$  4 Jahre (n=71) vs. M0  $>$  4 Jahre (n=40), PFS

## Geschlecht

Das Geschlecht zeigte sich nicht als signifikanter Faktor bzgl. des OS ( $p=0,288$ ) oder des PFS ( $p=0,222$ ). Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten männlichen Geschlechts 68,3% [62,2%-74,4%] und 54,8% [48,3%-61,3%] und für die Patienten weiblichen Geschlechts 72,3% [63,5%-81,1%] und 62,1% [52,5%-71,7%].

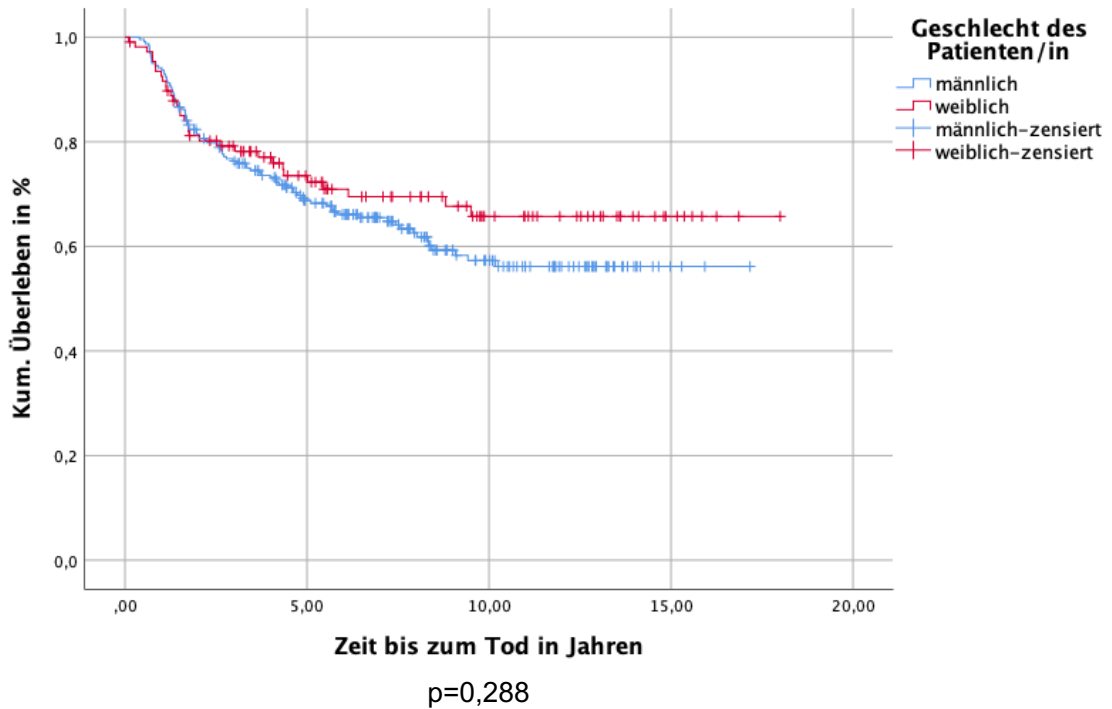


Abbildung 9a: KM-Kurve weiblich (n=108) vs. männlich (n=239), OS

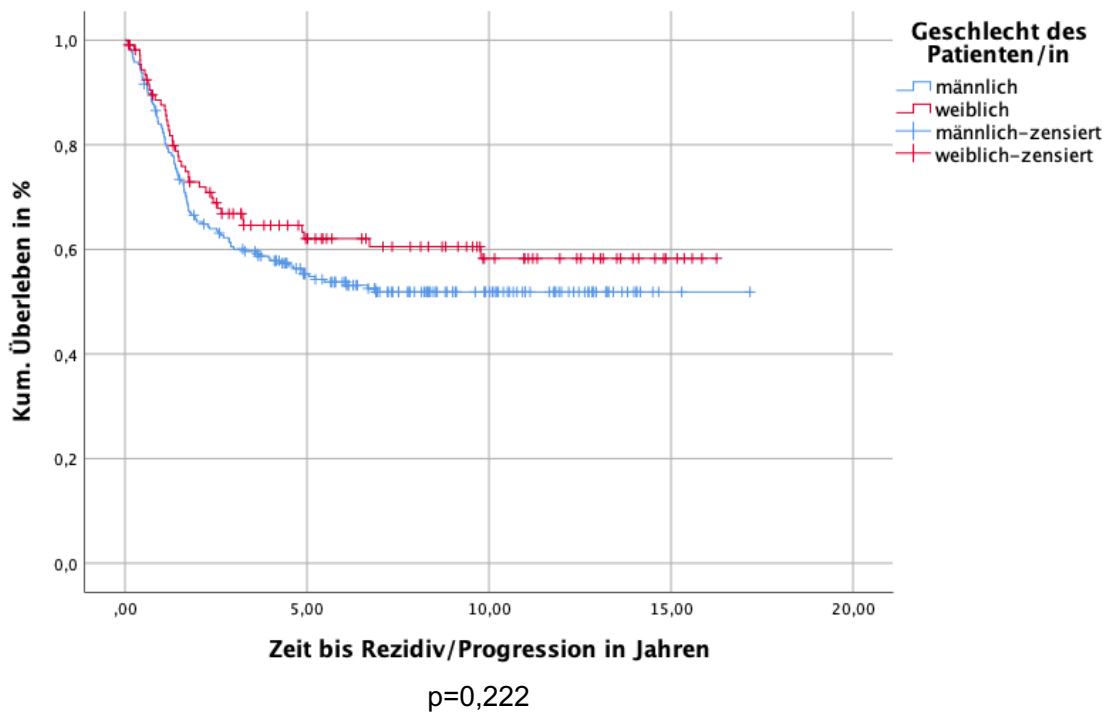


Abbildung 9b: KM-Kurve weiblich (n=108) vs. männlich (n=238), PFS

## M0 Geschlecht

Auch bei ausschließlicher Betrachtung der M0-Patienten zeigte sich das Geschlecht nicht als signifikanter Faktor bzgl. des OS ( $p=0,790$ ) oder des PFS ( $p=0,850$ ). Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die M0-Patienten männlichen Geschlechts 77,2% [66,4%-87,4%] und 76,3% [56,1%-78,5%] und für die M0-Patienten weiblichen Geschlechts 74,7% [61,1%-88,4%] und 70,7% [56,8%-84,6%].

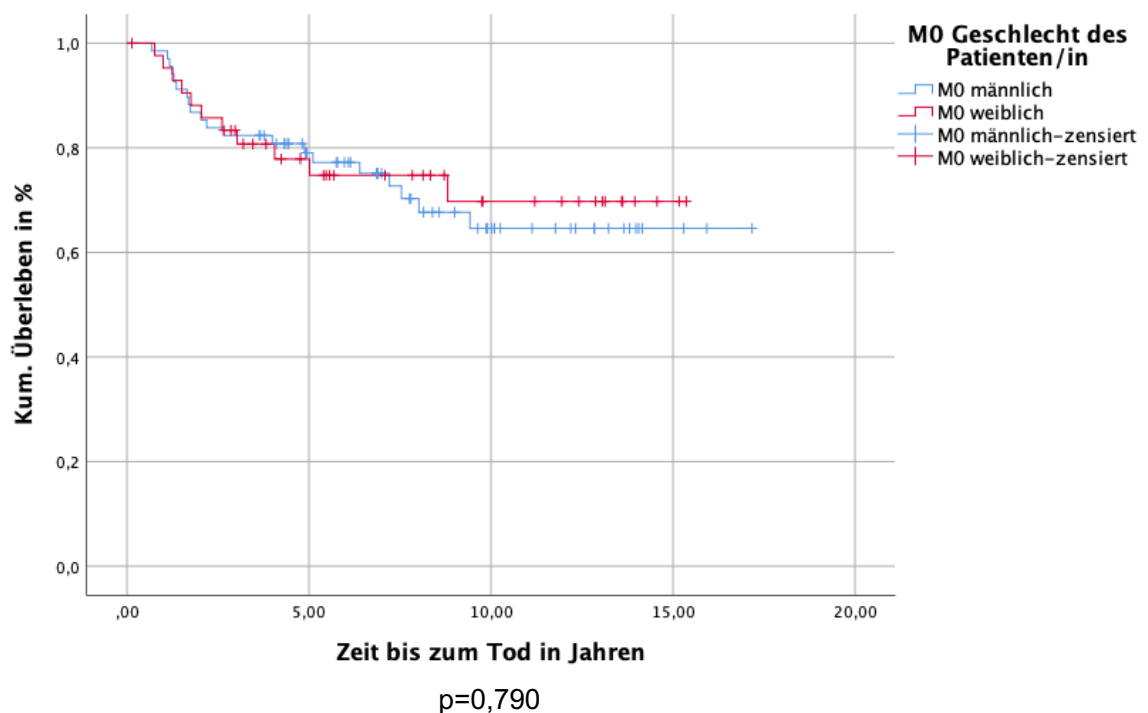


Abbildung 10a: M0 weiblich (n=43) vs. M0 männlich (n=68), OS

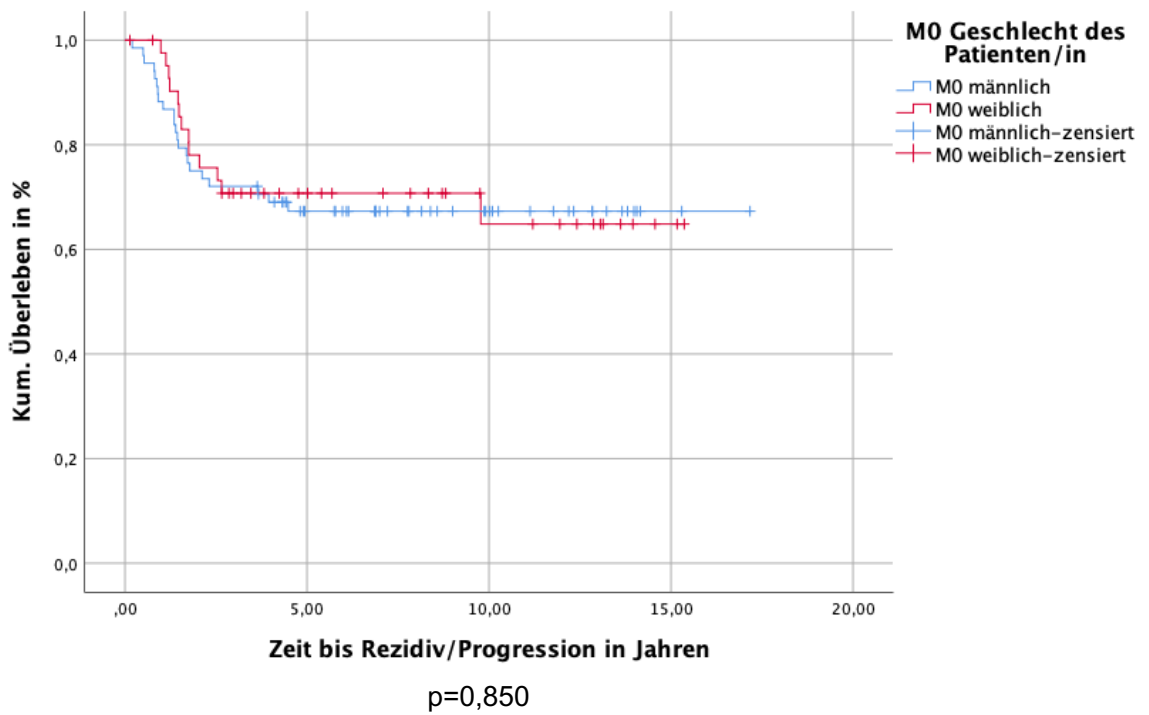


Abbildung 10b: M0 weiblich (n=43) vs. M0 männlich (n=68), PFS



## Metastasenstatus

Der Metastasenstatus wirkte sich sowohl signifikant auf das OS ( $p=0,036$ ) als auch auf das PFS ( $p=0,002$ ) aus. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten ohne Metastasen 77,5% [69,5%-85,5%] und 68,4% [59,6%-77,2%] und für die Patienten mit Metastasen 66,0% [59,1%-72,9%] und 51,0% [43,7%-58,2%].

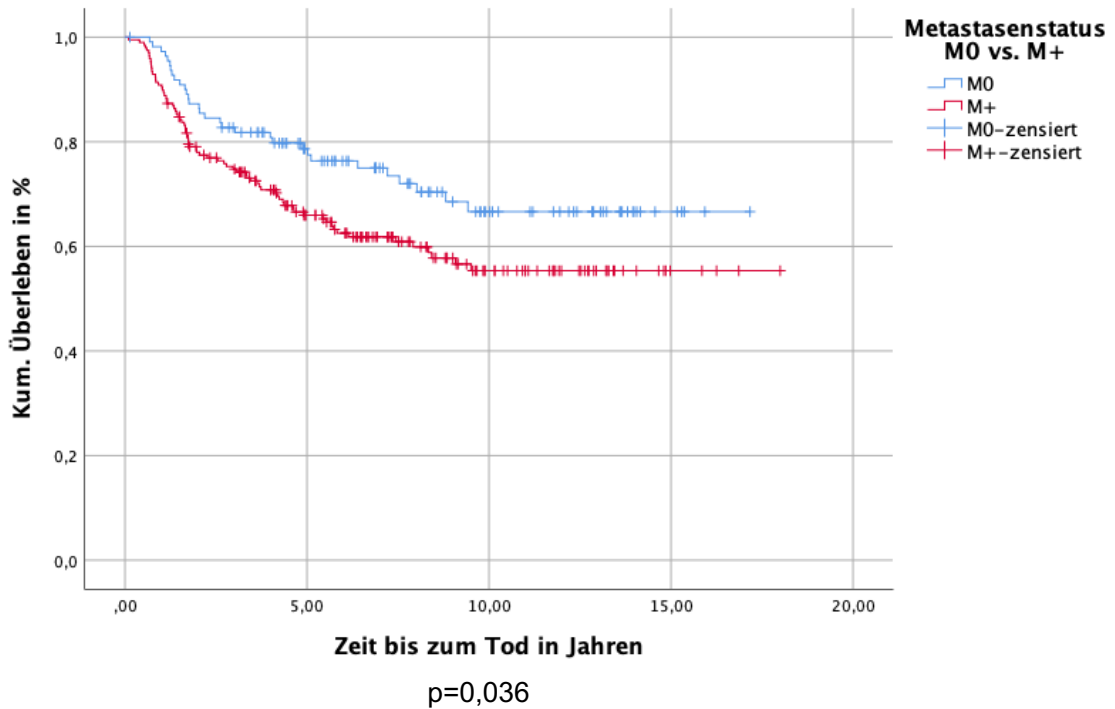


Abbildung 11a: KM-Kurve M+ (n=197) vs. M0 (n=111), OS (39 fehlend)

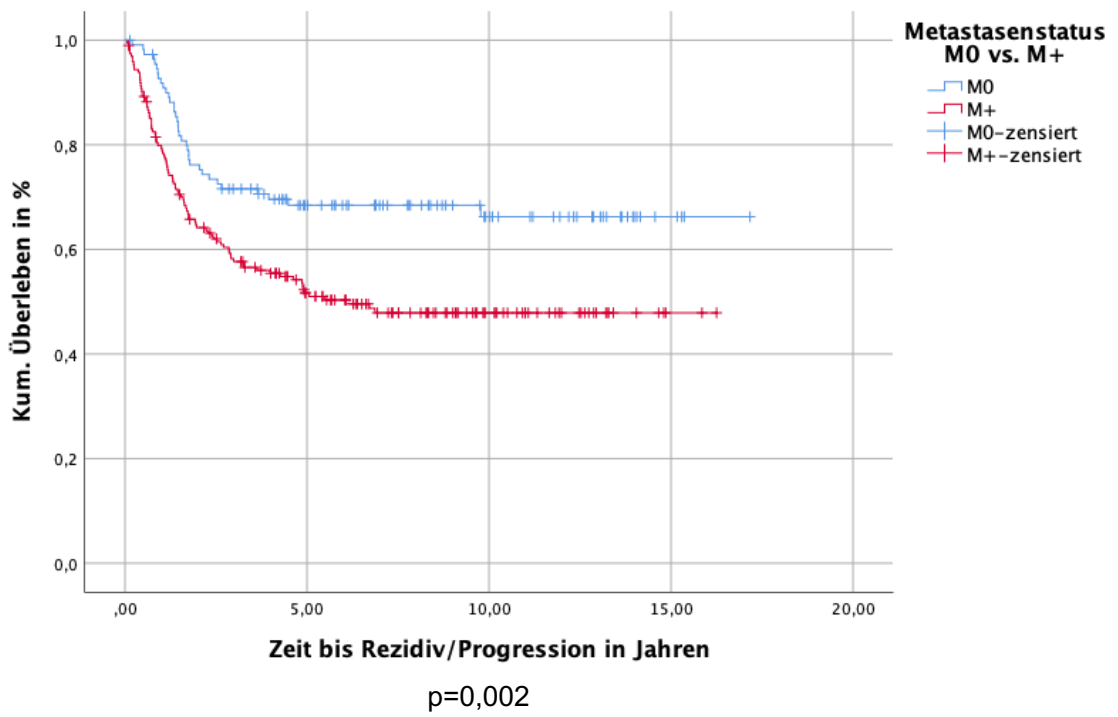


Abbildung 11b: KM-Kurve M+ (n=196) vs. M0 (n=111), PFS (39 fehlend)

## Resektionsausmaß

Betrachtete man das Ausmaß der Resektion, so ergab sich weder für das OS ( $p=0,885$ ) noch für das PFS ( $p=0,973$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen R0,  $R < 1,5\text{cm}^2$  oder  $R \geq 1,5\text{cm}^2$ . Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die R0-Gruppe 69,2% [62,5%-75,9%] und 56,9% [49,6%-64,2%], für die  $R < 1,5\text{cm}^2$ -Gruppe 63,9% [41,9%-85,9%] und 50,3% [25,2%-75,4%] und für die  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  70,4% [62,2%-78,6%] und 56,2% [47,4%-65,0%].

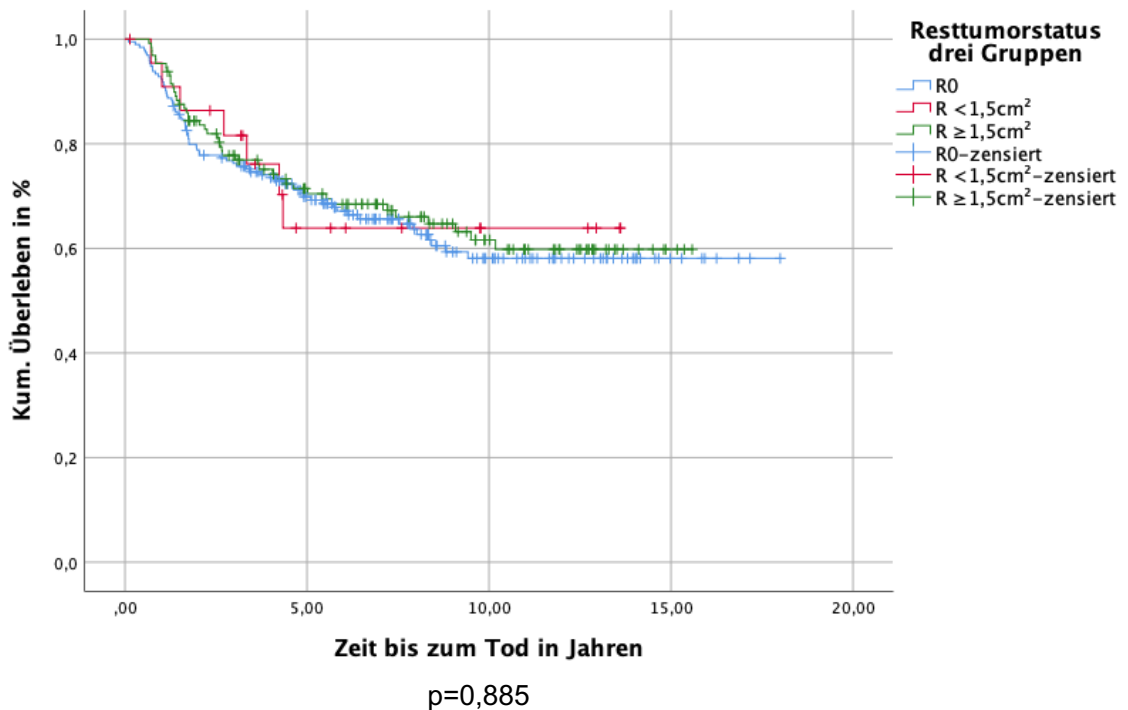


Abbildung 12a: KM-Kurve R0 ( $n=195$ ) vs.  $R < 1,5\text{cm}^2$  ( $n=23$ ) vs.  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  ( $n=129$ ), OS

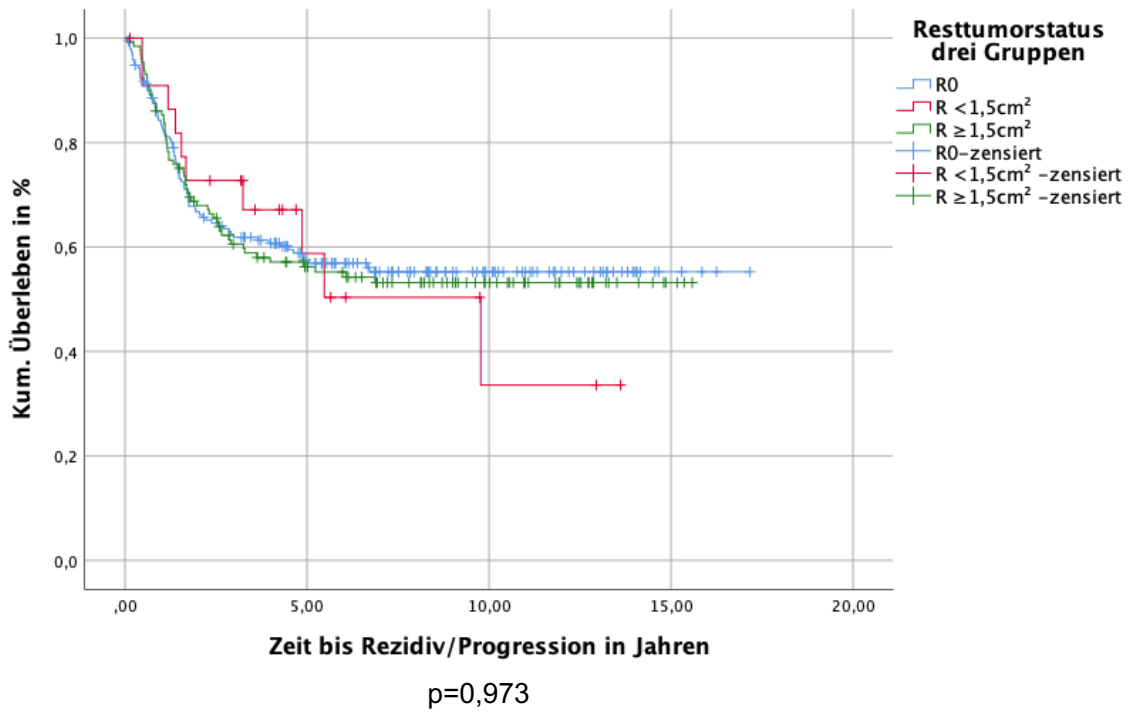


Abbildung 12b: KM-Kurve R0 (n=194) vs. R<1,5cm<sup>2</sup> (n=23) vs. R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=129), PFS

## M0 Resektionsausmaß

Auch die M0-Patienten zeigten bzgl. des Ausmaßes der Resektion keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen R0,  $R < 1,5\text{cm}^2$  oder  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  bzgl. OS ( $p=0,364$ ) und PFS ( $p=0,531$ ). Das 5-Jahres-OS/PFS innerhalb der M0-Gruppe betrug für die R0-Gruppe 76,0% [65,6%-86,3%] und 64,2% [52,6%-75,8%], für die  $R < 1,5\text{cm}^2$ -Gruppe --% [--% --%] und 80,0% [44,9%-100,0%] und für die  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  73,3% [58,2%-88,4%] und 75,0% [60,9%-89,1%].

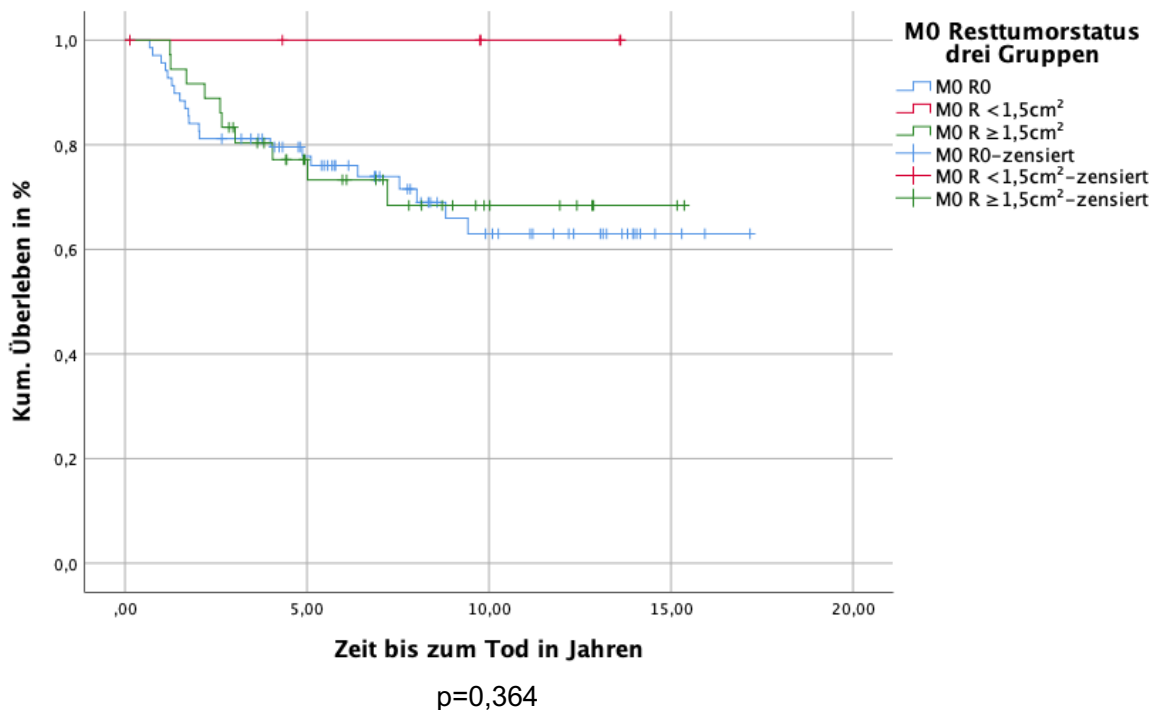


Abbildung 13a: KM-Kurve M0 R0 (n=69) vs. M0  $R < 1,5\text{cm}^2$  (n=6) vs. M0  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  (n=36), OS

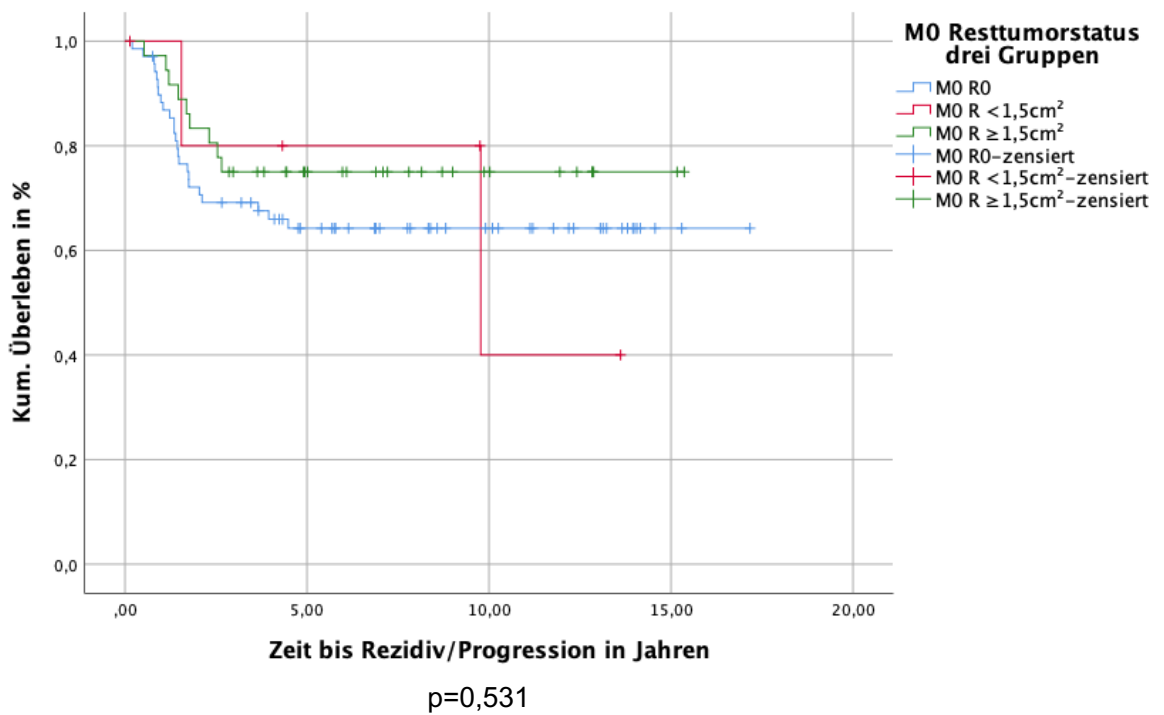


Abbildung 13b: KM-Kurve M0 R0 (n=69) vs. M0 R<1,5cm<sup>2</sup> (n=6) vs. M0 R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=36), PFS

## Resektionsausmaß $\leq 4$ Jahre

Das Ausmaß der Resektion ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen  $R0 \leq 4$  Jahre,  $R < 1,5\text{cm}^2 \leq 4$  Jahre oder  $R \geq 1,5\text{cm}^2 \leq 4$  Jahre bzgl. OS ( $p=0,675$ ) und PFS ( $p=0,311$ ). Das 5-Jahres-OS/PFS innerhalb der Gruppe der  $\leq 4$ -jährigen betrug für die  $R0$ -Gruppe 65,1% [54,9%-75,3%] und 50,3% [39,7%-60,9%], für die  $R < 1,5\text{cm}^2$ -Gruppe 66,7% [29,0%-100,0%] und 66,7% [29,0%-100,0%] und für die  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  55,9% [39,2%-72,6%] und 41,2% [24,7%-57,7%].

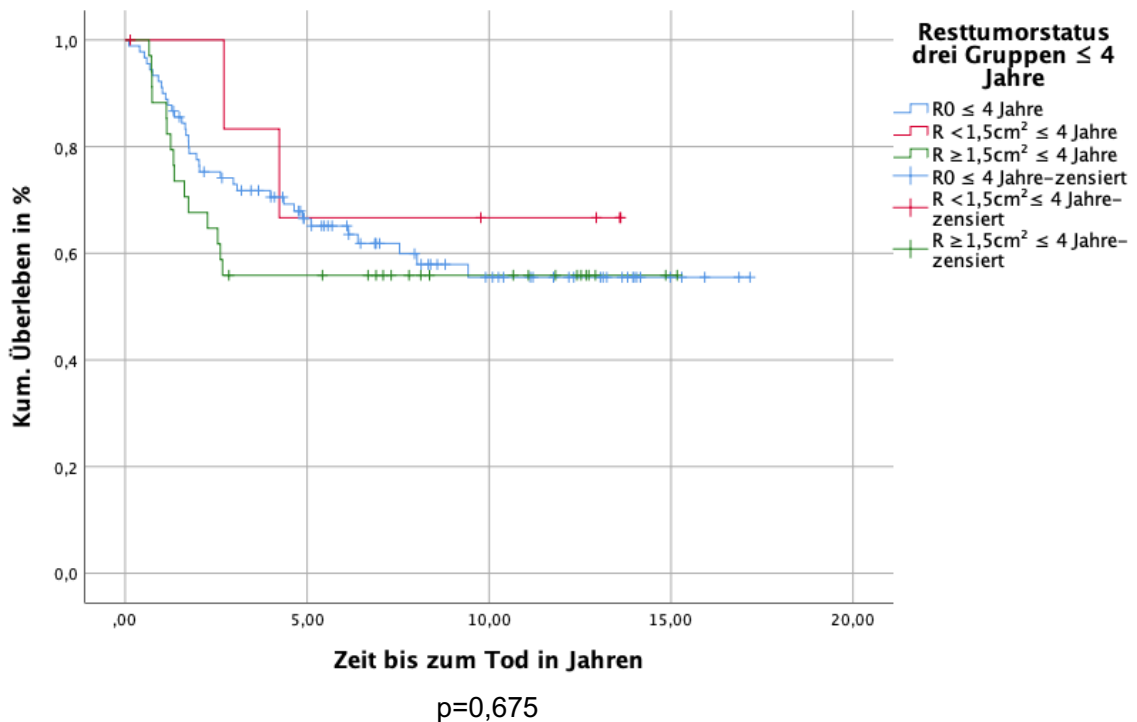


Abbildung 14a: KM-Kurve  $R0 \leq 4$  Jahre ( $n=90$ ) vs.  $R < 1,5\text{cm}^2 \leq 4$  Jahre ( $n=7$ ) vs.  $R \geq 1,5\text{cm}^2 \leq 4$  Jahre ( $n=34$ ), OS

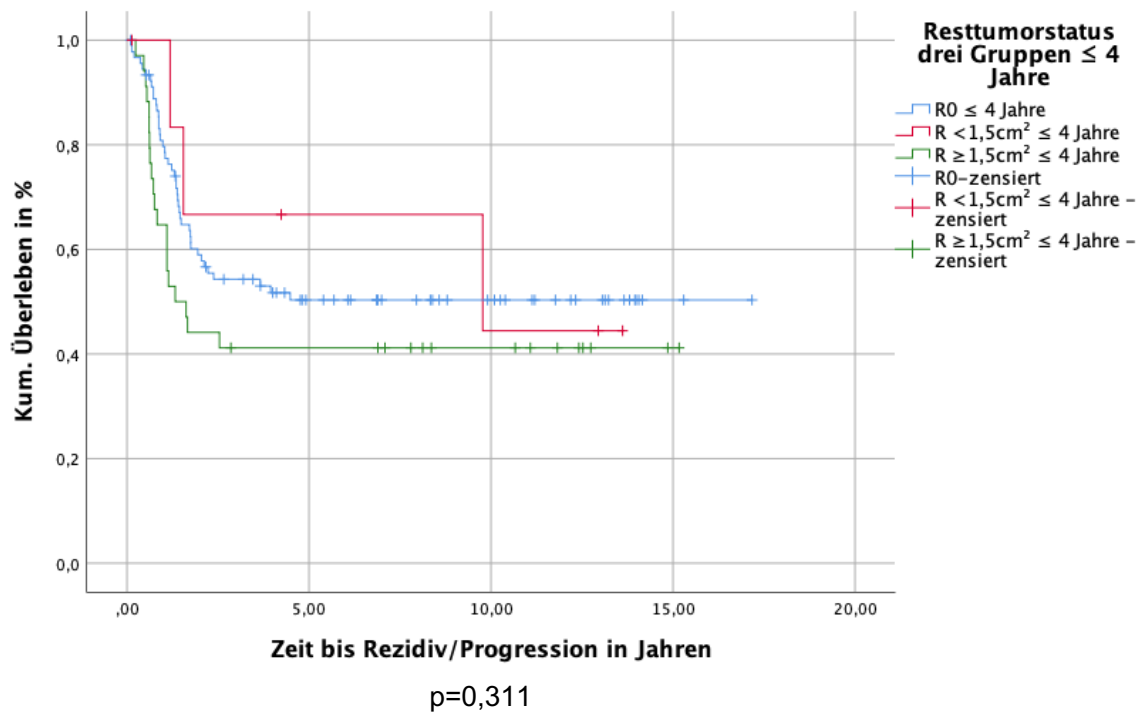


Abbildung 14b: KM-Kurve  $R_0 \leq 4$  Jahre ( $n=91$ ) vs.  $R < 1,5\text{cm}^2 \leq 4$  Jahre ( $n=7$ ) vs.  $R \geq 1,5\text{cm}^2 \leq 4$  Jahre ( $n=34$ ), PFS



### M0 Resektionsausmaß ≤4 Jahre

Bei alleiniger Einbeziehung der M0-Patienten zeigte sich bzgl. des Ausmaßes der Resektion kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen R0 ≤4 Jahre, R<1,5cm<sup>2</sup> ≤4 Jahre oder R≥1,5cm<sup>2</sup> ≤4 Jahre bzgl. des OS (p=0,383) und des PFS (p=0,378). Das 5-Jahres-OS/PFS innerhalb der Gruppe der ≤4-jährigen in der M0-Gruppe betrug für die R0-Gruppe 75,4% [64,2%-86,6%] und 61,0% [48,4%-73,5%], für die R<1,5cm<sup>2</sup>-Gruppe -- % [-- %- --%] und 66,7% [13,3%-100,0%] und für die R≥1,5cm<sup>2</sup> 85,7% [59,8%- 100,0%] und 85,7% [59,8%- 100,0%].

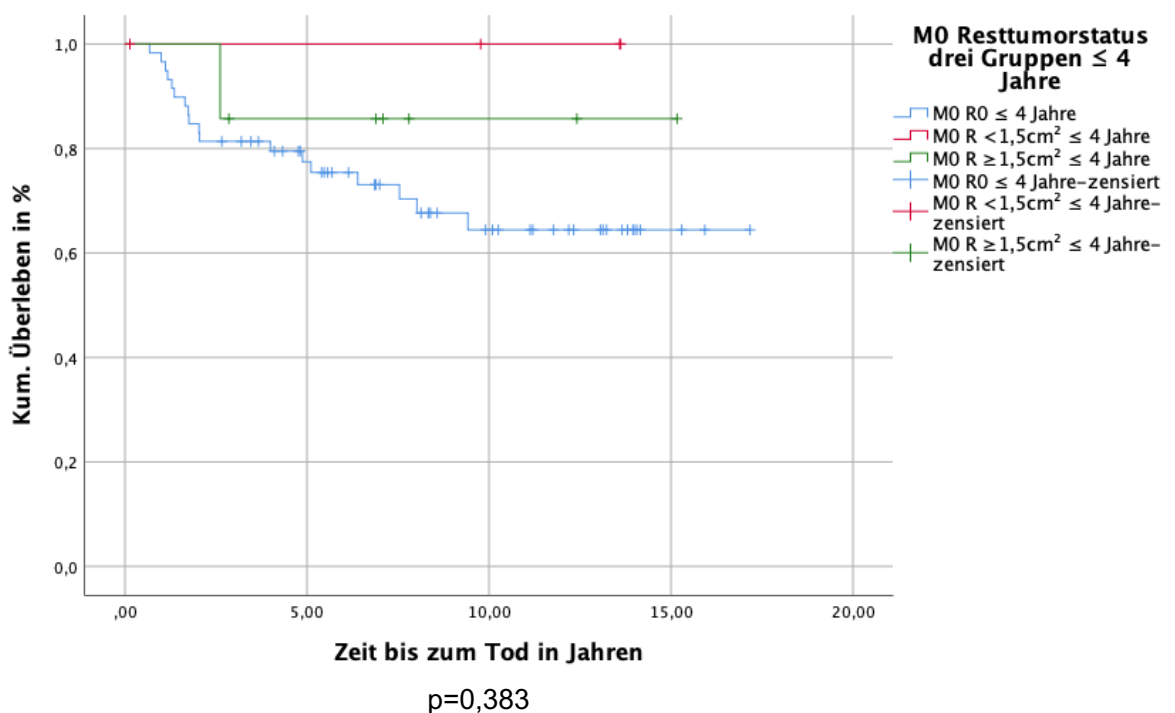


Abbildung 15a: KM-Kurve M0 R0 ≤4 Jahre (n=59) vs. M0 R<1,5cm<sup>2</sup> ≤4 Jahre (n=4) vs. M0 R≥1,5cm<sup>2</sup> ≤4 Jahre (n=7), OS

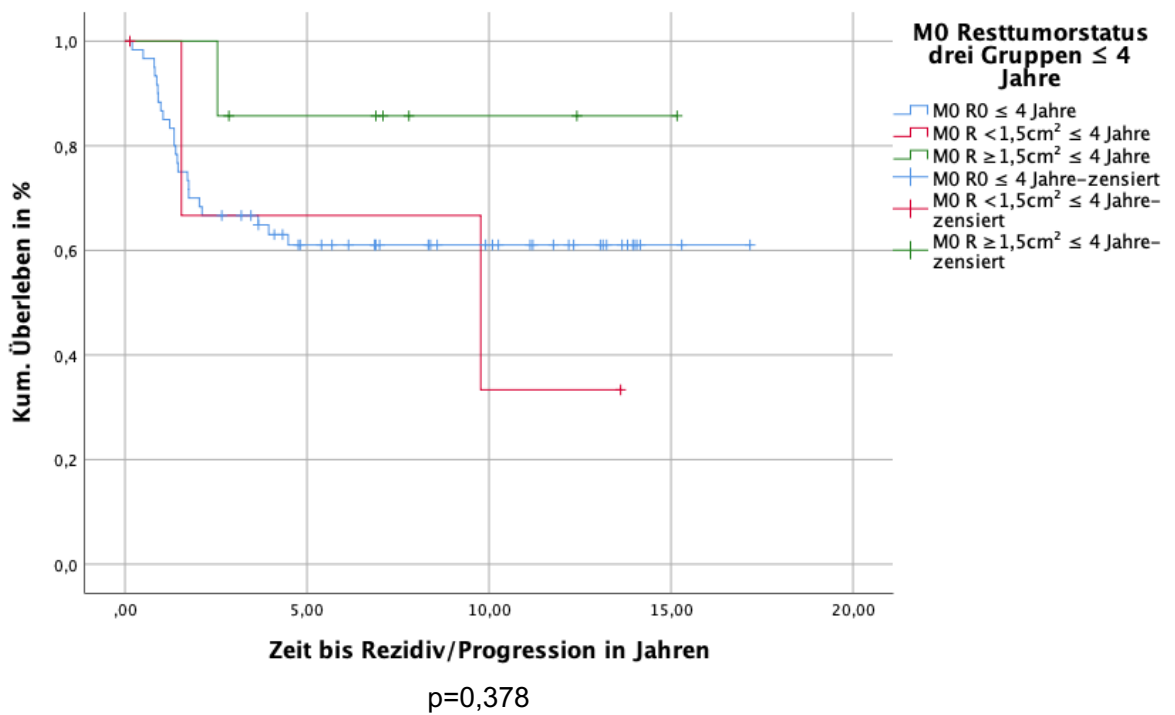


Abbildung 15b: KM-Kurve M0 R0 ≤ 4 Jahre (n=60) vs. M0 R < 1,5cm<sup>2</sup> ≤ 4 Jahre (n=4) vs. M0 R ≥ 1,5cm<sup>2</sup> ≤ 4 Jahre (n=7), PFS

### Resektionsausmaß >4 Jahre

Für die Gruppen R0 >4 Jahre, R<1,5cm<sup>2</sup> >4 Jahre und R≥1,5cm<sup>2</sup> >4 Jahre zeigte sich bzgl. des Ausmaßes der Resektion kein signifikanter Unterschied bzgl. OS (p=0,737) und PFS (p=0,850). Das 5-Jahres-OS/PFS innerhalb der Gruppe der >4- jährigen betrug für die R0-Gruppe 72,7% [64,0%-81,3%] und 62,7% [53,0%-72,3%], für die R<1,5cm<sup>2</sup>-Gruppe 62,7% [35,5%-89,9%] und 40,0% [7,8%-32,1%] und für die R≥1,5cm<sup>2</sup> 75,6% [66,4%-84,8%] und 61,5% [51,5%-71,4%].

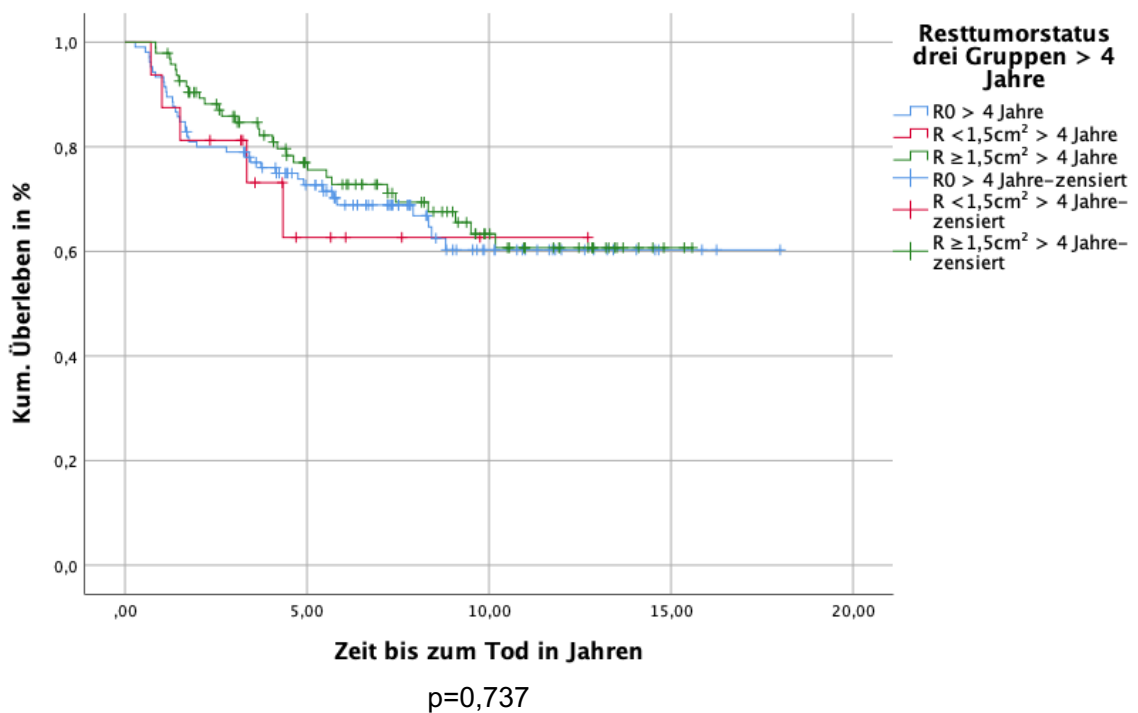


Abbildung 16a: KM-Kurve R0 >4 Jahre (n=105) vs. R<1,5cm<sup>2</sup> >4 Jahre (n=16) vs. R≥1,5cm<sup>2</sup> >4 Jahre (n=95), OS

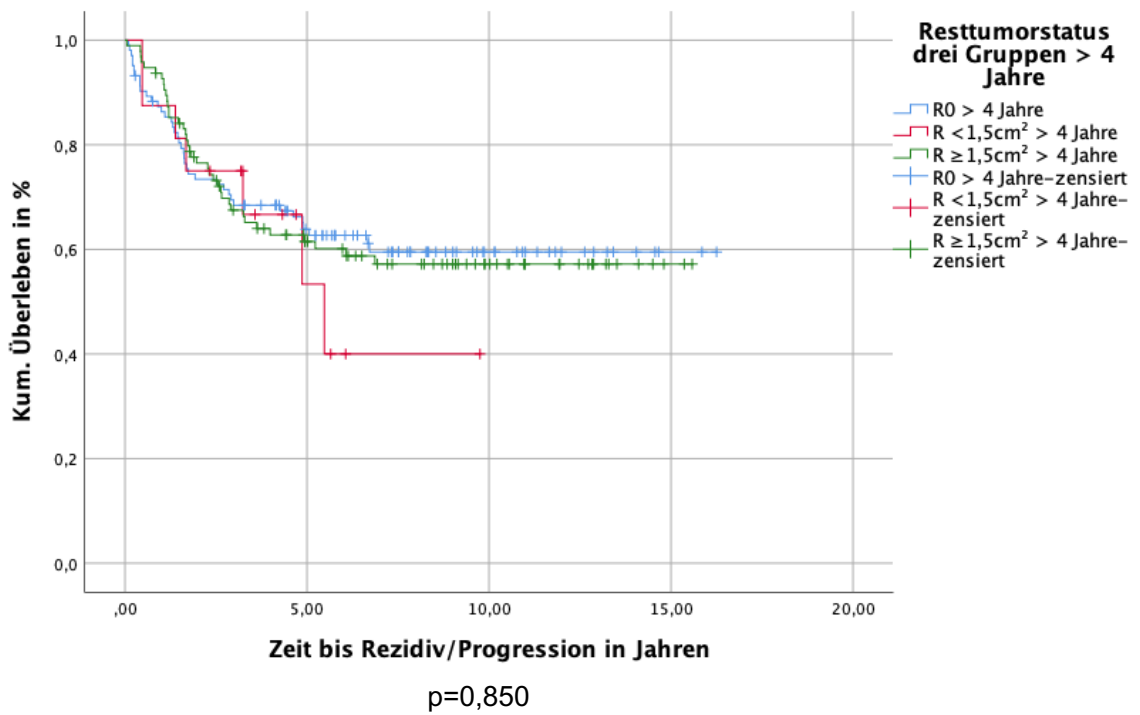


Abbildung 16b: KM-Kurve R0 >4 Jahre (n=103) vs. R<1,5cm<sup>2</sup> >4 Jahre (n=16) vs. R≥1,5cm<sup>2</sup> >4 Jahre (n=95), PFS

### M0 Resektionsausmaß >4 Jahre

Für die Gruppen M0 R0 >4 Jahre, M0 R<1,5cm<sup>2</sup> >4 Jahre oder M0 R≥1,5cm<sup>2</sup> >4 Jahre ergab sich ebenfalls bzgl. des Ausmaßes der Resektion kein signifikanter Unterschied für das OS (p=0,693) und das PFS (p=0,515). Das 5-Jahres-OS/PFS innerhalb der Gruppe M0-Gruppe der >4-jährigen betrug für die R0-Gruppe 80,0% [55,3%-100,0%] und 87,5% [64,5%-100,0%], für die R<1,5cm<sup>2</sup>-Gruppe --% [-- %- -- %] und -- % [--%- --%] und für die R≥1,5cm<sup>2</sup> 70,2% [52,6%-87,8%] und 72,4% [56,1%-88,7%].

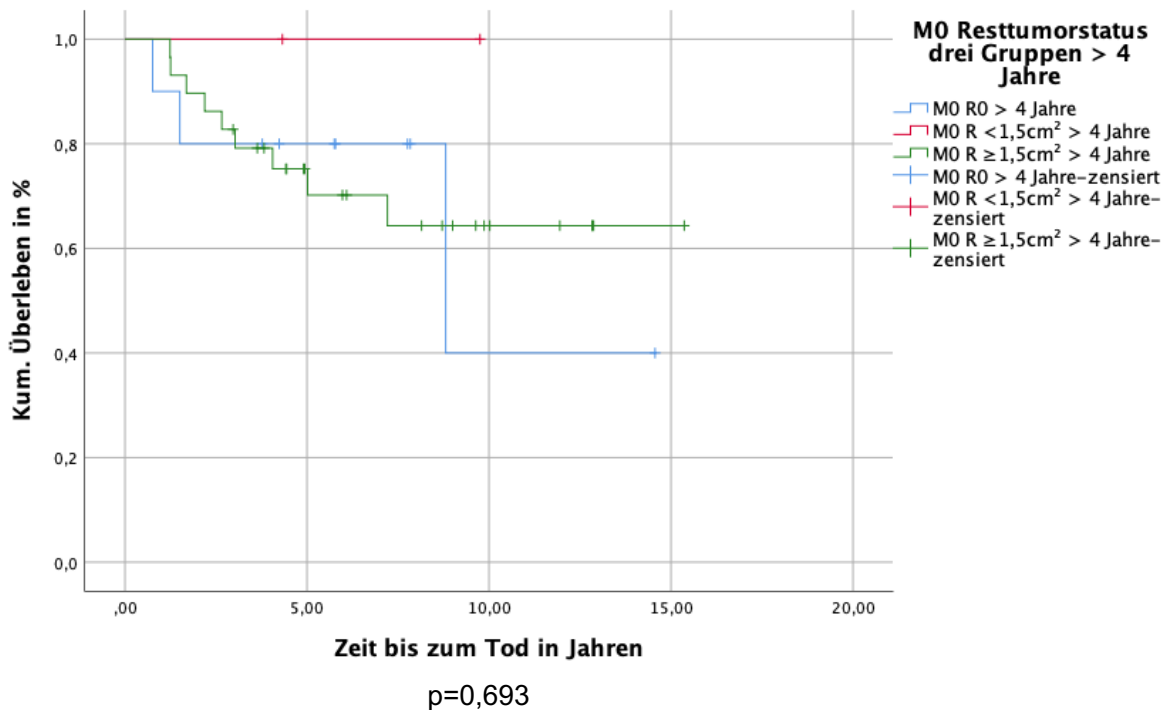


Abbildung 17a: KM-Kurve M0 R0 >4 Jahre (n=10) vs. M0 R<1,5cm<sup>2</sup> >4 Jahre (n=2) vs. M0 R≥1,5cm<sup>2</sup> >4 Jahre (n=29), OS

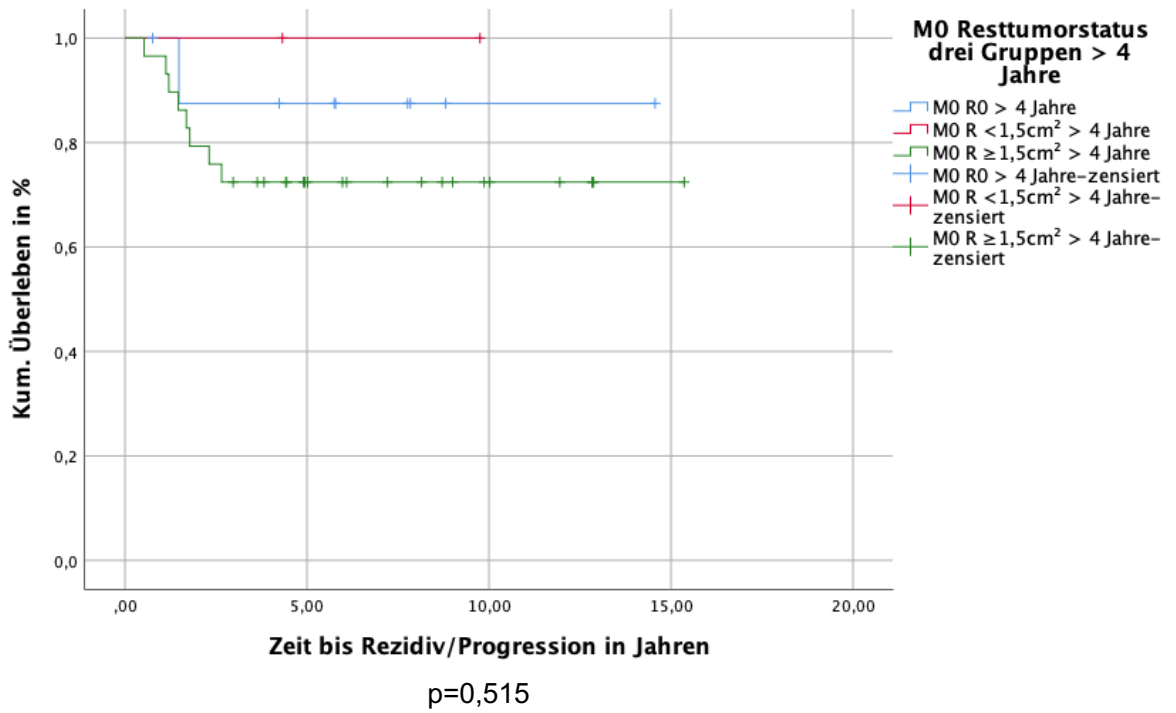
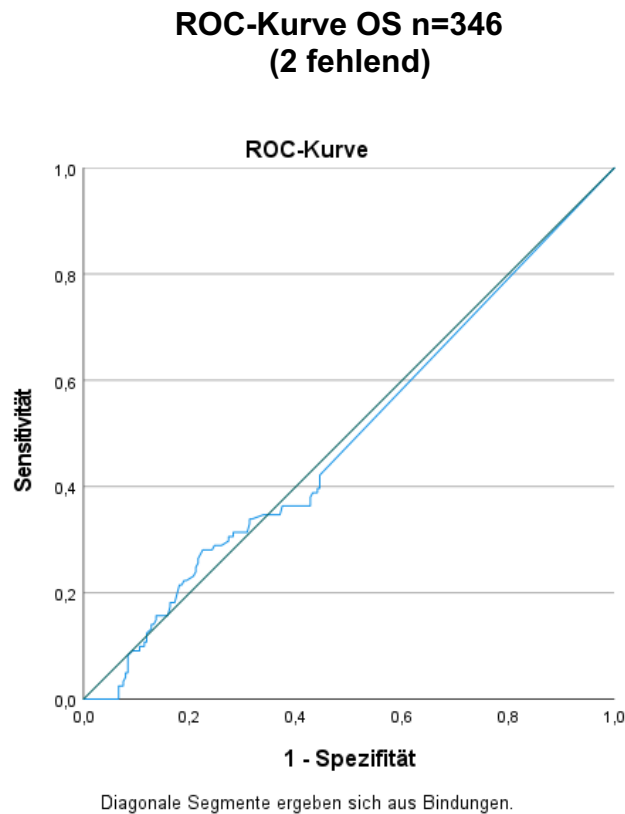


Abbildung 17b: KM-Kurve M0 R0 >4 Jahre (n=9) vs. M0 R<1,5cm<sup>2</sup>>4 Jahre (n=2) vs. M0 R≥1,5cm<sup>2</sup>>4 Jahre (n=29), PFS

### 3.4 Cut-Off Berechnung

Es folgen die Berechnungen mittels ROC-Kurven-Analysen zur Ermittlung eines Cut-Off-Punktes für den relevanten Resttumor in der Gesamt- und der M0-Kohorte.



**Abbildung 18a: ROC-Kurve mit der individuellen Resttumorgröße nach initialer OP als Prädiktor, OS (n=346)**

### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: RestTu\_in\_Quadratzentimetern nach letzter OP vor adj T

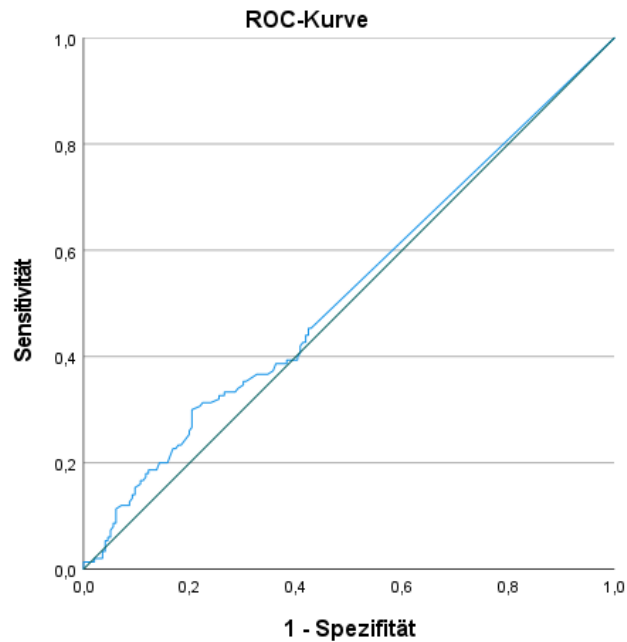
Fläche	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,493	,033	,818	,429	,556

**Abbildung 18b: Fläche unter der Kurve mit der individuellen Resttumorgröße nach initialer OP als Prädiktor, OS (n=346)**

Der Resttumor in  $\text{cm}^2$  nach letzter OP vor adjuvanter Therapie ist als Prädiktor für das OS mit  $p=0,818$  in der Gesamtkohorte nicht signifikant.



**ROC-Kurve PFS n=346  
(2 fehlend)**



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

**Abbildung 19a: ROC-Kurve mit der individuellen Resttumorgröße nach initialer OP als Prädiktor, PFS (n=346)**

**Fläche unter der Kurve**

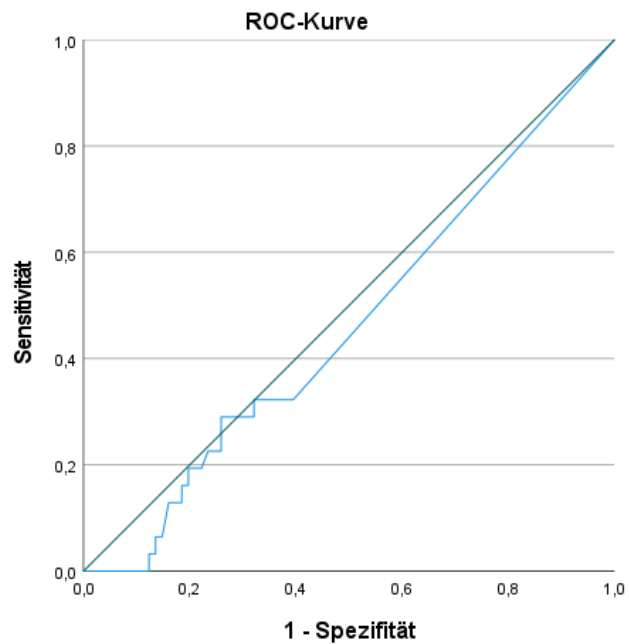
Variable(n) für Testergebnis: RestTu\_in\_Quadratzentimetern nach letzter OP vor adj T

Fläche	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,524	,032	,441	,462	,586

**Abbildung 19b: Fläche unter der Kurve mit der individuellen Resttumorgröße nach initialer OP als Prädiktor, PFS (n=346)**

Der Resttumor in cm<sup>2</sup> nach letzter OP vor adjuvanter Therapie ist als Prädiktor für das PFS in der Gesamtkohorte mit p=0,441 nicht signifikant.

**ROC-Kurve OS n=111  
(1 fehlend)**



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

**Abbildung 20a: ROC-Kurve M0 mit der individuellen Resttumgröße nach initialer OP als Prädiktor, OS (n=111)**

**Fläche unter der Kurve**

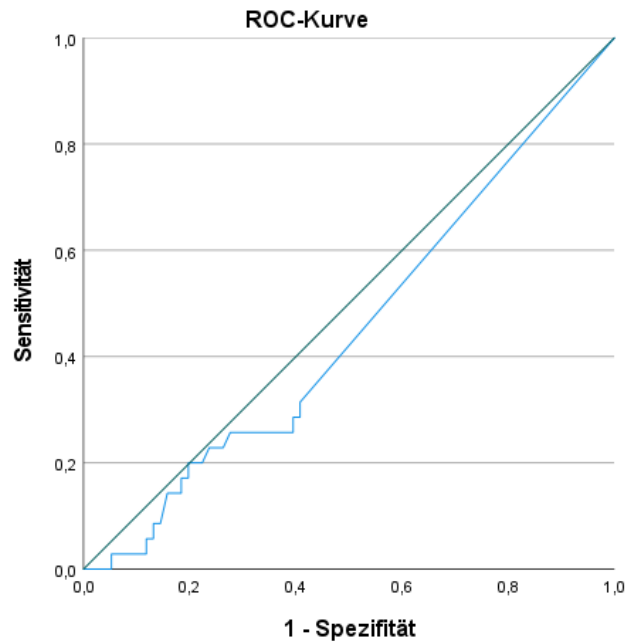
Variable(n) für Testergebnis: RestTu\_in\_Quadratzentimetern nach letzter OP vor adj T

Fläche	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,462	,060	,539	,539	,580

**Abbildung 20b: Fläche unter der Kurve M0 mit der individuellen Resttumgröße nach initialer OP als Prädiktor, OS (n=111)**

Der Resttumor in cm<sup>2</sup> nach letzter OP vor adjuvanter Therapie ist als Prädiktor für das OS in der M0-Kohorte mit p=0,539 nicht signifikant.

**ROC-Kurve PFS n=111  
(1 fehlend)**



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

**Abbildung 21a: ROC-Kurve M0 mit der individuellen Resttumorgröße nach initialer OP als Prädiktor, PFS (n=111)**

**Fläche unter der Kurve**

Variable(n) für Testergebnis: RestTu\_in\_Quadratcentimetern nach letzter OP vor adj T

Fläche	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,452	,058	,417	,338	,566

**Abbildung 21b: Fläche unter der Kurve der ROC-Kurve M0 mit der individuellen Resttumorgröße nach initialer OP als Prädiktor, PFS (n=111)**

Der Resttumor in cm<sup>2</sup> nach letzter OP vor adjuvanter Therapie ist als Prädiktor für das PFS in der M0-Kohorte mit p=0,417 nicht signifikant.

### 3.5 Kaplan-Meier Überlebensanalysen für biologische Einflussgrößen

Im Folgenden werden die Analysen für das PFS und das OS bzgl. biologischer Faktoren in der Gesamt- und der M0-Kohorte gezeigt.

**Tabelle 7: p-Wert-Übersicht biologischer Einflussgrößen**

<b>KM-Kurve</b>	<b>Vergleich</b>	<b>OS p-Wert (1 fehlend)</b>	<b>PFS p-Wert (2 fehlend)</b>
Histologie	CMB (n=247*) vs. DMB/MBEN (n=70) vs. LCAMB (OS n=30; PFS n=29)	<0,001	<0,001
Post-hoc	CMB (n=247) vs. LCAMB (OS n=30; PFS n=29)	<0,001	0,002
	DMB/MBEN (n=70) vs. LCAMB (OS n=30; PFS n=29)	<0,001	<0,001
	CMB (n=247) vs. DMB/MBEN (n=70)	0,040	0,055
M0 Histologie	M0 CMB (n=60) vs. M0 DMB/MBEN (n=44) vs. M0 LCAMB (n=7)	0,002	0,013
Post-hoc	M0 CMB (n=60) vs. M0 DMB/MBEN (n=44)	0,068	0,072
	M0 DMB/MBEN (n=44) vs. M0 LCAMB (n=7)	0,001	0,003
	M0 CMB (n=60) vs. M0 LCAMB (n=7)	0,012	0,081
Molekulare Subgruppe	SHH (n=55) vs. WNT (OS n=11; PFS n=10) vs. Gruppe 3 (n=65) vs. Gruppe 4 (OS n=76; PFS n=77) (140 fehlend)	<0,001	<0,001
Post-hoc	SHH (n=55) vs. WNT (OS n=11; PFS n=10)	0,572	0,452
	SHH (n=55) vs. Gruppe 3 (n=65)	<0,001	<0,001
	SHH (n=55) vs. Gruppe 4 (OS n=76 PFS n=77)	0,573	0,621
	WNT (OS n=11; PFS n=10) vs. Gruppe 3 (n=65)	0,009	0,017
	WNT (OS n=11; PFS n=10) vs. Gruppe 4 (OS n=76; PFS n=77)	0,302	0,281

	Gruppe 3 (n=65) vs. Gruppe 4 (OS n=76; PFS n=77)	<0,001	<0,001
M0 Molekulare Subgruppe	M0 SHH (n=33) vs. M0 WNT (n=4) vs. M0 Gruppe 3 (n=17) vs. M0 Gruppe 4 (OS n=9; PFS n=10) (48 fehlend)	<0,001	0,003
Post-hoc	M0 SHH (n=33) vs. M0 WNT (n=4)	0,207	0,036
	M0 SHH (n=33) vs. M0 Gruppe 3 (n=17)	<0,001	0,001
	M0 SHH (n=33) vs. M0 Gruppe 4 (OS n=9; PFS n=10)	0,728	0,594
	M0 WNT (n=4) vs. M0 Gruppe 3 (n=17)	0,292	0,595
	M0 WNT (n=4) vs. M0 Gruppe 4 (OS n=9; PFS n=10)	0,515	0,261
	M0 Gruppe 3 (n=17) vs. M0 Gruppe 4 (OS n=9; PFS n=10)	0,029	0,049
Molekulare Subgruppe nach Resektionsausmaß	Gruppe 4 R0 (n=43) vs. Gruppe 4 R<1,5cm <sup>2</sup> (n=7) vs. Gruppe 4 R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=26)	0,718	0,299
	Gruppe 3 R0 (n=43) vs. Gruppe 3 R<1,5cm <sup>2</sup> (n=4) vs. Gruppe 3 R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=18)	0,322	0,152
	WNT R0 (n=6 PFS=5) vs. WNT R<1,5cm <sup>2</sup> (n=1) vs. WNT R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=4)	0,311	0,805
	SHH R0 (n=37) vs. SHH R<1,5cm <sup>2</sup> (n=3) vs. SHH R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=15)	0,465	0,052
Post-hoc	SHH R0 (n=37) vs. SHH R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=15)	/	0,025
	SHH R0 (n=37) vs. SHH R<1,5cm <sup>2</sup> (n=3)	/	0,138
M0 Molekulare Subgruppe nach Resektionsausmaß	M0 Gruppe 4 R0 (OS n=5; PFS n=6) vs. M0 Gruppe 4 R<1,5cm <sup>2</sup> (OS n=0) vs. M0 Gruppe 4 R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=4)	0,564	0,695
Post-hoc	M0 Gruppe 3 R0 (n=12) vs. M0 Gruppe 3	--	--

	R<1,5cm <sup>2</sup> (n=1) vs. M0 Gruppe 3 R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=4)		
	M0 Gruppe 3 R0 (n=12) vs. M0 Gruppe 3 R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=4)	0,394	0,170
	M0 WNT R0 (n=1) vs. M0 WNT R<1,5cm <sup>2</sup> (n=1) vs. M0 WNT R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=2)	0,368	0,435
	M0 SHH R0 (n=28) vs. M0 SHH R<1,5cm <sup>2</sup> (n=1) vs. M0 SHH R≥1,5cm <sup>2</sup> (n=4)	0,834	0,166
MYC-Status	C-MYC-Amplifikation (n=16) vs. N-MYC-Amplifikation (n=14) vs. C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert (n=159) (159 fehlend)	0,002	0,014
Post-hoc	C-MYC-Amplifikation (n=16) vs. N-MYC-Amplifikation (n=14)	0,063	0,301
	C-MYC-Amplifikation (n=16) vs. C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert (n=159)	<0,001	0,005
	N-MYC-Amplifikation (n=14) vs. C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert (n=159)	0,791	0,283
M0 MYC-Status	M0 C-MYC-Amplifikation (n=3) vs. M0 N-MYC-Amplifikation (n=2) vs. M0 C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert (n=50) (57 fehlend)	0,001	0,013
Post-hoc	M0 C-MYC-Amplifikation (n=3) vs. M0 N-MYC-Amplifikation (n=2)	0,782	0,502
	M0 C-MYC-Amplifikation (n=3) vs. M0 C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert (n=50)	<0,001	0,004
	M0 N-MYC-Amplifikation (n=2) vs. M0 MYC und N-MYC nicht amplifiziert (n=50)	0,125	0,329

\* sofern nicht einzeln aufgeführt stimmen PFS n und OS n überein.

## Histologie

Die histologische Diagnose ergab einen signifikanten Unterschied im OS ( $p < 0,001$ ) und PFS ( $p < 0,001$ ) zwischen den histologischen Untergruppen. Im Einzelvergleich zeigte sich ein signifikant besseres OS ( $p < 0,001$ ) und PFS ( $p = 0,002$ ) bei CMB im Vergleich zum LCAMB, ein signifikant besseres OS ( $p < 0,001$ ) und PFS ( $p < 0,001$ ) bei DMB/MBEN im Vergleich zu LCAMB sowie ein signifikant besseres OS bei CMB im Vergleich zu DMB/MBEN ( $p = 0,040$ ). Das PFS war für CMB vs. DMB/MBEN mit  $p = 0,055$  nicht signifikant. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten mit einem LCAMB 42,2% [24,2%-60,2%] und 35,9% [18,0%-53,7%], für die Patienten mit CMB 70,1% [64,2%-75,9%] und 56,3% [50,02%-62,6%] und für die Patienten mit DMB/MBEN 81,0% [71,7%-90,2%] und 70,4% [59,4%-81,4%].

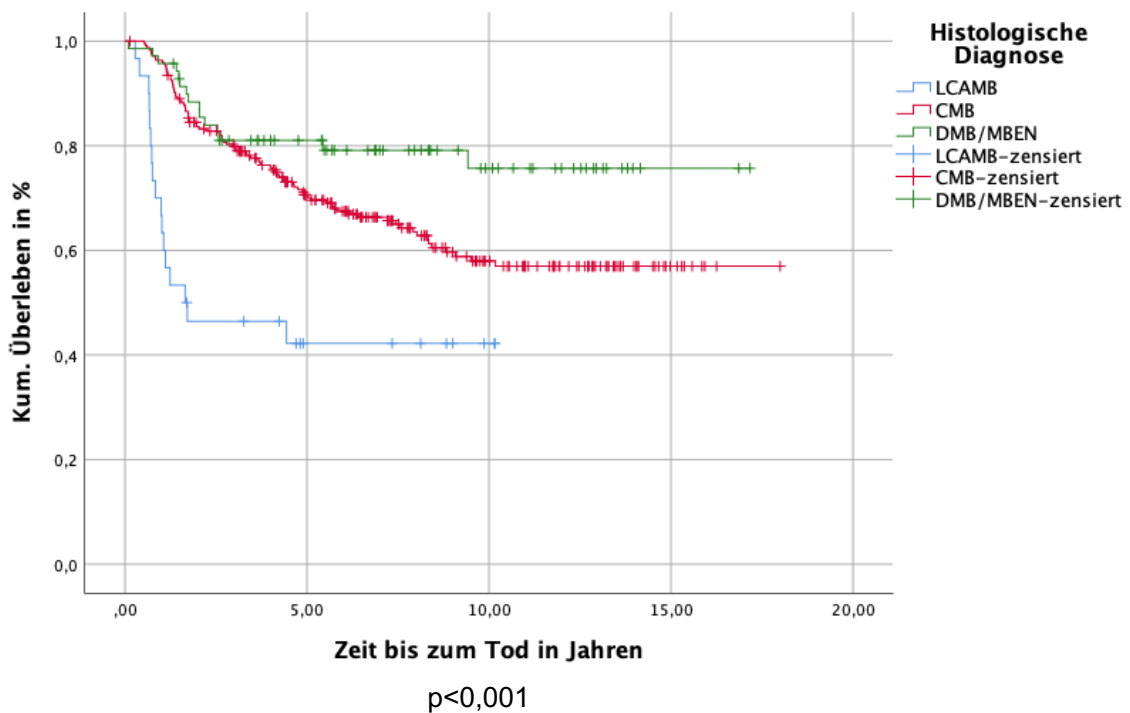


Abbildung 22a: KM-Kurve CMB (n=247) vs. DMB/MBEN (n=70) vs. LCAMB (n=30), OS

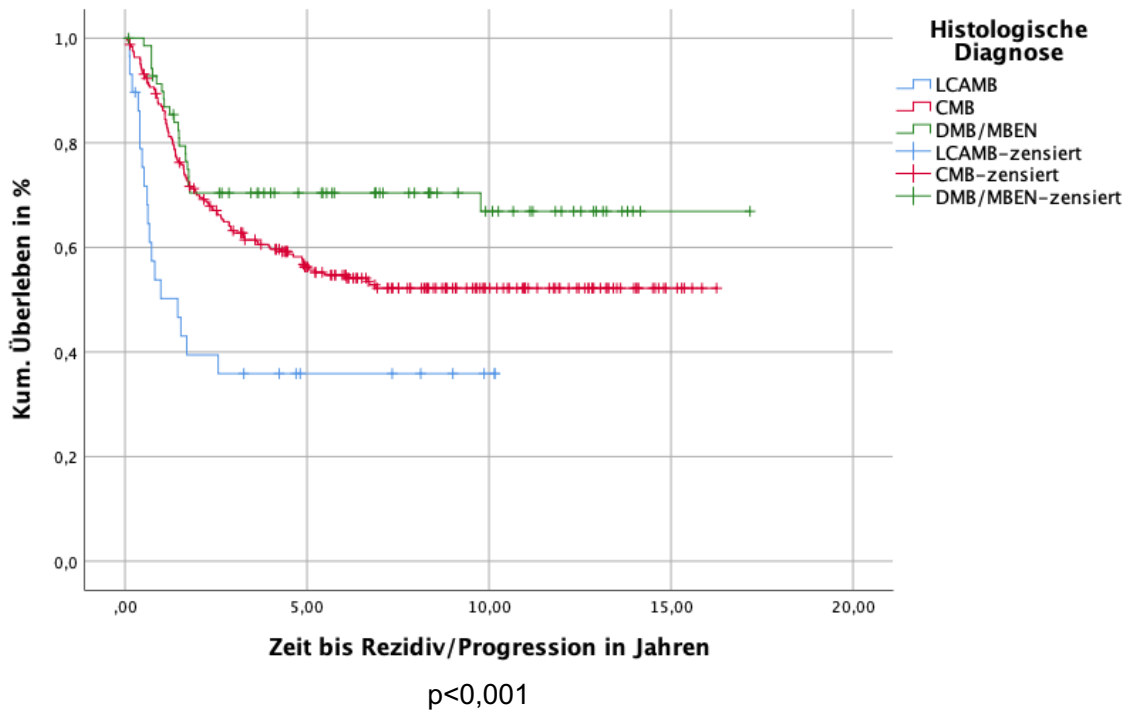


Abbildung 22b: KM-Kurve CMB (n=247) vs. DMB/MBEN (n=70) vs. LCAMB (n=29), PFS



## M0 Histologie

Betrachtete man ausschließlich die M0-Patienten zeigte sich innerhalb der Untergruppen ein signifikanter Unterschied für das OS ( $p=0,002$ ) und das PFS ( $p=0,013$ ). Die Einzelvergleiche resultierten in einem signifikant besserem OS bei M0 CMB vs. M0 DMB/MBEN ( $p=0,068$ ), M0 DMB/MBEN vs. M0 LCAMB ( $p=0,001$ ) sowie einem signifikant besseren PFS bei M0 DMB/MBEN vs. M0 LCAMB ( $p=0,003$ ) und einem signifikant besseren OS bei M0 CMB vs. M0 LCAMB ( $p=0,012$ ). Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten in der M0-Gruppe mit einem LCAMB 42,9% [7,37%-79,6%] und 42,9% [7,37%-79,6%], für die Patienten mit CMB 75,3% [63,9%-86,7%] und 62,6% [49,7%-74,7%] und für die Patienten mit DMB/MBEN 86,4% [76,2%-96,6%] und 81,4% [69,8%-93,0%].

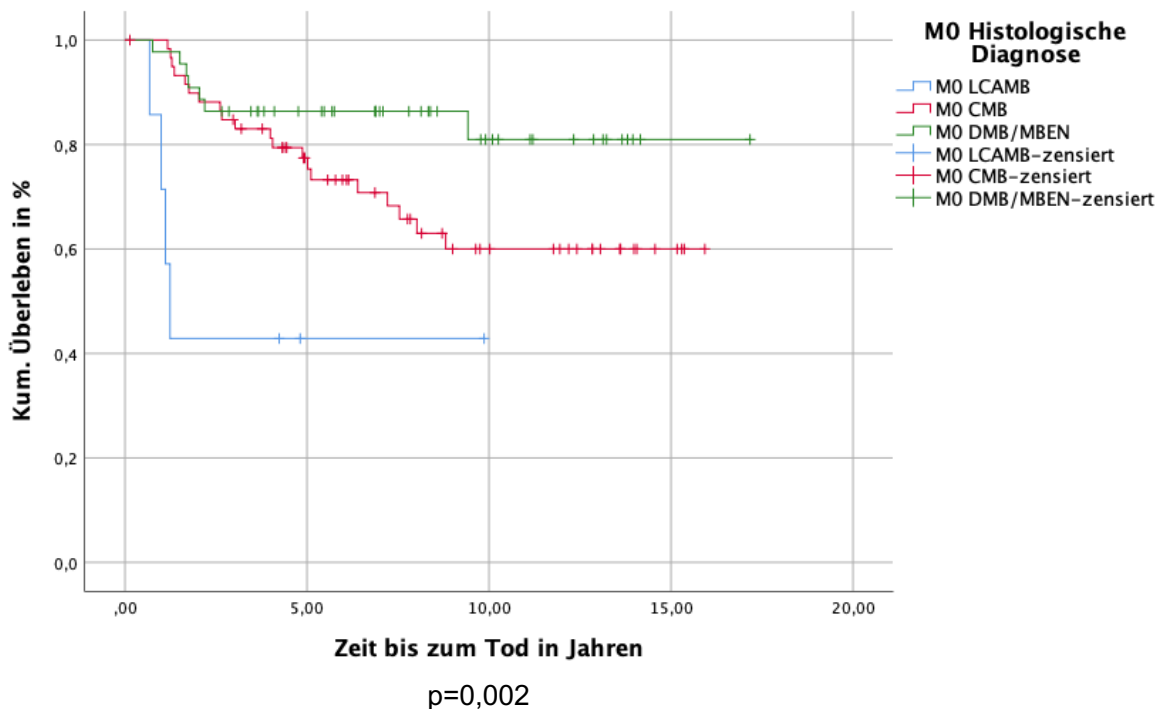


Abbildung 23a: KM-Kurve M0 CMB (n=0) vs. M0 DMB/MBEN (n=44) vs. M0 LCAMB(n=7), OS

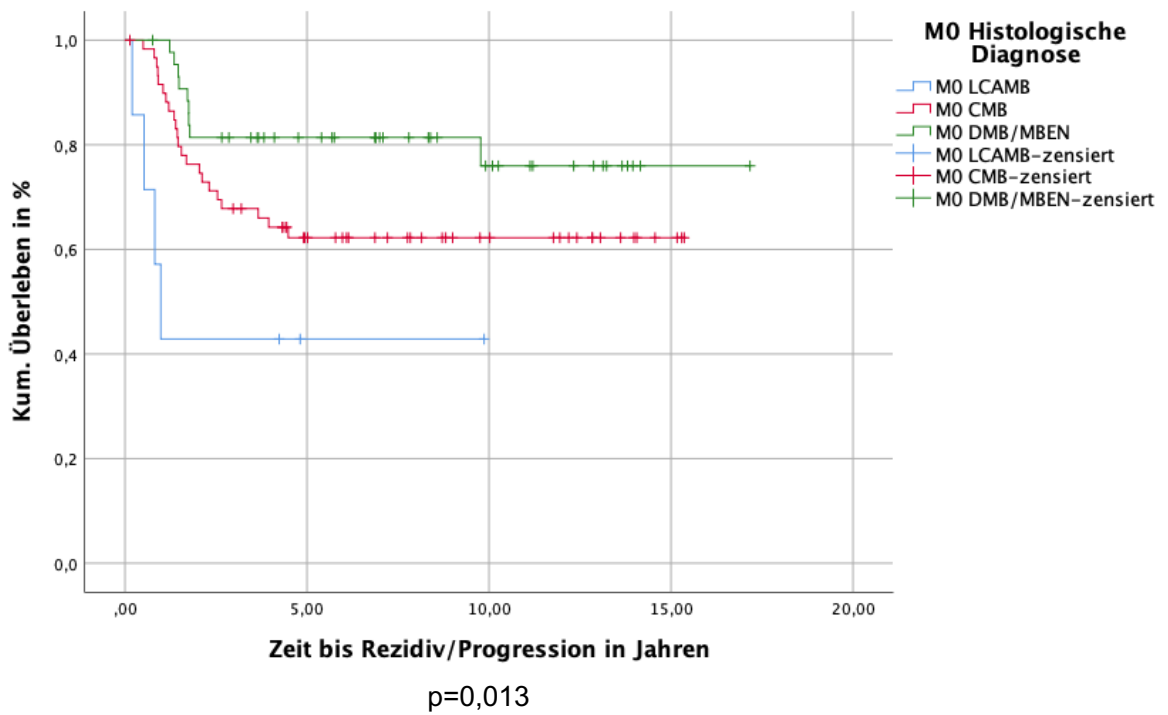


Abbildung 23b: KM-Kurve M0 CMB (n=60) vs. M0 DMB/MBEN (n=44) vs. M0 LCAMB (n=7); PFS

## Molekulare Subgruppe

In den Analysen von OS und PFS unterschieden sich die KM-Kurven mit einem jeweiligen p-Wert von  $<0,001$  sowohl für das OS als auch für das PFS deutlich. In den Einzelvergleichen ergab sich ein signifikant besseres OS bei SHH vs. Gruppe 3 mit  $p<0,001$  sowie ein signifikant besseres PFS bei SHH vs. Gruppe 3 mit  $p<0,001$ . Außerdem ergab sich ein signifikant besseres OS bei WNT vs. Gruppe 3 mit einem p von 0,009 sowie ein signifikant besseres PFS bei WNT vs. Gruppe 3 mit einem  $p=0,017$ . Ein signifikant besseres OS ergab sich auch für Gruppe 3 vs. Gruppe 4 ( $p<0,001$ ) sowie ein signifikant besseres PFS bei Gruppe 3 vs. Gruppe 4 mit einem  $p<0,001$ . Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten mit SHH-MB 85,0% [75,3%-94,6%] und 72,0% [60,0%-83,9%], für die Patienten mit WNT 90,0% [71,3%-100,0%] und 78,8% [52,5%-100,0%], für die Patienten mit Gruppe 3-MB 48,9% [36,3%-61,4%] und 39,1% [27,1%-51,0%] und für die Patienten mit Gruppe 4-MB 85,1% [76,5%-89,3%] und 63,7% [52,3%-75,1%].

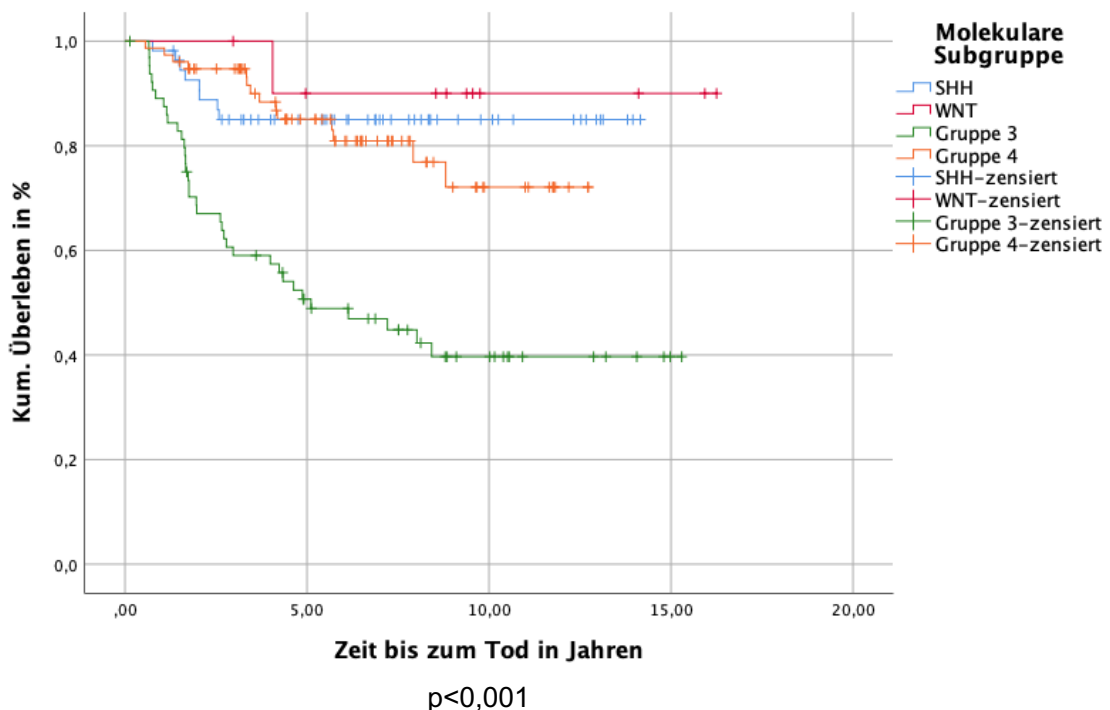


Abbildung 24a: KM-Kurve SHH (n=55) vs. WNT (n=11) vs. Gruppe 3 (n=65) vs. Gruppe 4 (n=76), OS (140 fehlend)

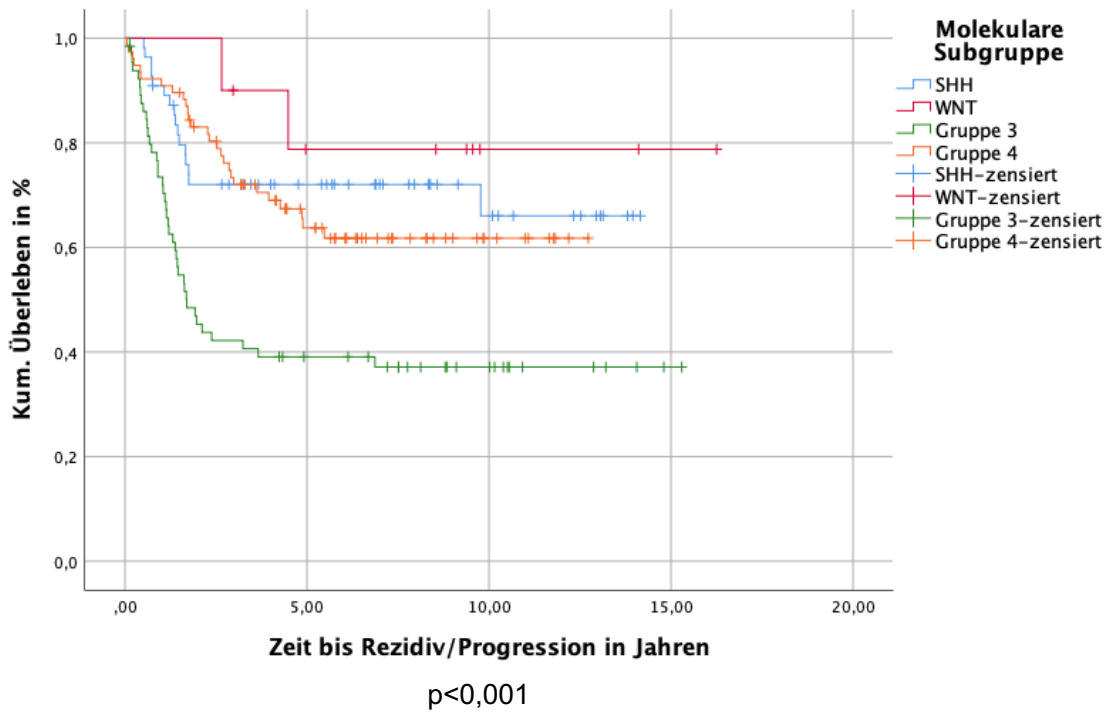


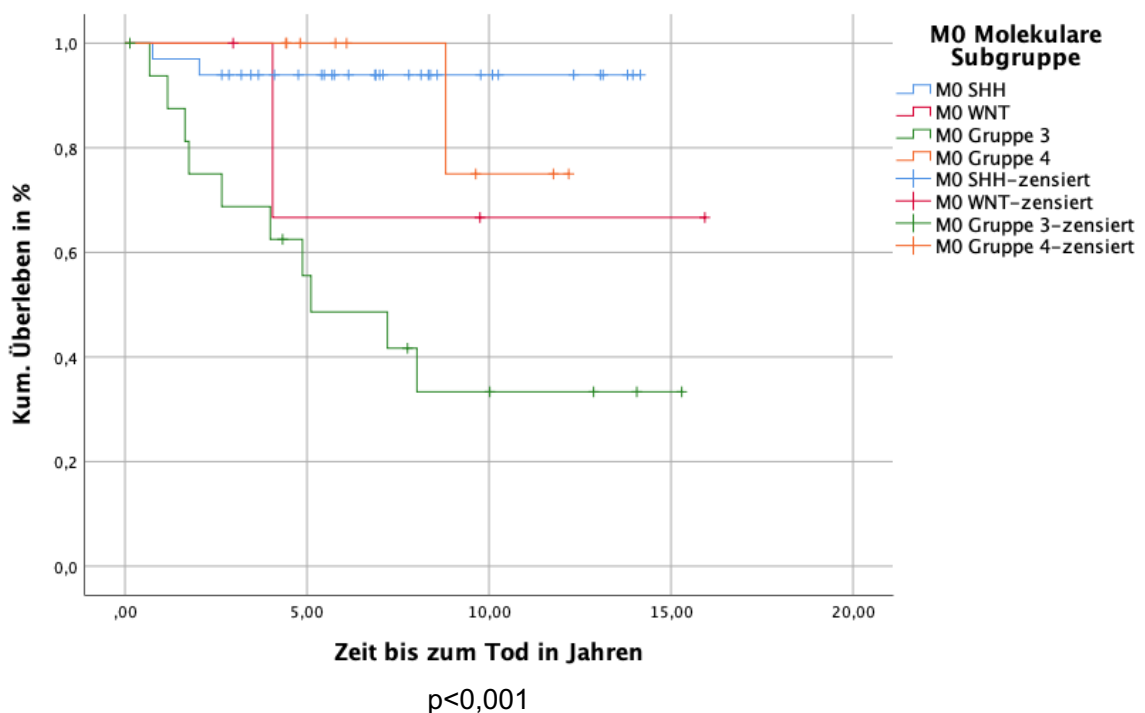
Abbildung 24b: KM-Kurve SHH (n=55) vs. WNT (n=10) vs. Gruppe 3 (n=65) vs. Gruppe 4 (n=77), PFS (140 fehlend)

## M0 Molekulare Subgruppe

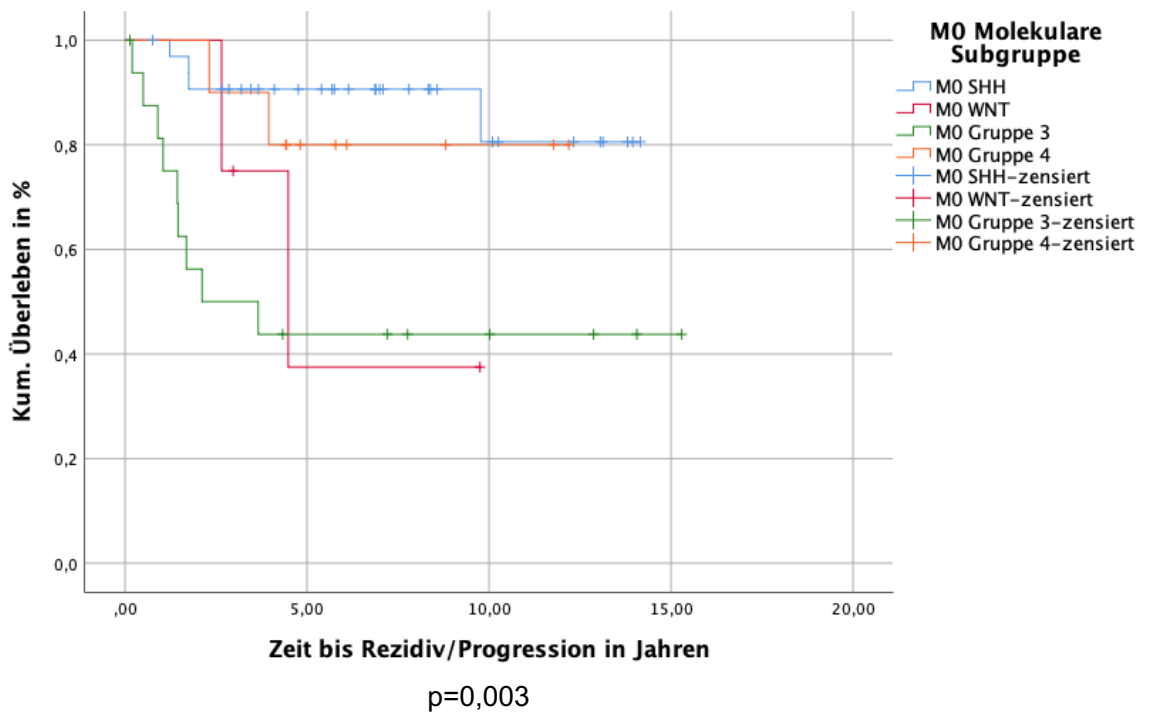
Begutachtete man ausschließlich die M0-Patienten innerhalb der molekularen Subgruppen erwies sich sowohl für das OS ( $p < 0,001$ ) als auch für das PFS ( $p = 0,003$ ) ein signifikanter Unterschied.

Aus den Einzelvergleichen ging ein signifikant besseres OS für M0 SHH vs. M0 Gruppe 3 mit  $p < 0,001$  hervor sowie ein signifikant besseres PFS bei M0 SHH vs. M0 WNT mit  $p = 0,036$ . Ebenfalls ergab sich ein signifikant besseres OS bei M0 Gruppe 3 vs. M0 Gruppe 4 ( $p = 0,029$ ), sowie ein signifikant besseres PFS bei M0 SHH vs. M0 Gruppe 3 mit  $p = 0,001$ .

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für alle anderen Untergruppen, siehe Tabelle 6 mit  $p = 0,261$  für M0 Gruppe 4 (vs. M0 WNT) als niedrigsten p-Wert der weiteren Vergleiche. Das 5-Jahres-OS/PFS innerhalb der M0-Gruppe betrug für die Patienten mit SHH-MB 93,9% [85,7%-100,0%] und 90,6% [80,4%-100,0%], für die Patienten mit WNT 66,7% [40,6%-100,0%], und 37,5% [18,5%- 93,6%], für die Patienten mit Gruppe 3-MB 48,6% [23,5%-73,6%] und 43,8% [19,5%-68,1%] und für die Patienten mit Gruppe 4-MB --% [--%- --%] und 80,0% [55,3%-100,0%].



**Abbildung 25a: KM-Kurve M0 SHH (n=33) vs. M0 WNT (n=4) vs. M0 Gruppe 3 (n=17) vs. M0 Gruppe 4 (n=9), OS (48 fehlend)**



**Abbildung 25b: KM-Kurve M0 SHH (n=33) vs. M0 WNT (n=4) vs. M0 Gruppe 3 (n=17) vs. M0 Gruppe 4 (n=10), PFS (48 fehlend)**

## Molekulare Subgruppe nach Resektionsausmaß

Bei Betrachtung der molekularen Subgruppen nach Resektionsausmaß ergab sich ausschließlich zwischen den Gruppen SHH R0 vs. SHH R<1,5cm<sup>2</sup> vs. SHH R≥1,5cm<sup>2</sup> ein Trend zur Signifikanz für das PFS (p=0,052), mit im Einzelvergleich signifikant besserem PFS bei SHH R0 vs. SHH R≥1,5cm<sup>2</sup> (p=0,025). Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten mit Gruppe 4-MB in der R0-Gruppe 83,5% [72,3%-94,7%] und 69,5% [54,8%-83,4%], in der R<1,5-Gruppe 80,0% [44,9%-100,0%] und 28,6% [0%-75,0%] in der R≥1,5-Gruppe 81,4% [65,8%-100,0%] und 52,8% [32,2%-73,3%]. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten mit Gruppe 3-MB in der R0-Gruppe 47,2% [31,9%-62,5%] und 30,2% [16,4%-43,9%], in der R<1,5-Gruppe 0,0% [0,0%-0,0%] und 33,3% [0,0%-86,6%] und in der R≥1,5-Gruppe 61,1% [38,5%-83,6%] und 61,1% [38,6%-83,6%]. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten mit WNT-MB in der R0-Gruppe --% [--%-- --%] und 80,0% [44,9%-100,0%], in der R<1,5-Gruppe --% [--%-- --%] und --% [--%-- --%] und in der R≥1,5-Gruppe 66,7% [13,4%-53,3%] und 75,0% [32,4%-100,0%]. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten mit SHH-MB in der R0-Gruppe 88,8% [78,4%-99,2%] und 80,2% [67,0%-93,3%], in der R<1,5-Gruppe 66,7% [13,4%-100,0%] und 66,7% [13,4%-100,0%] und in der R≥1,5-Gruppe 80,0% [59,8%-100,0%] und 53,3% [7,7%-78,6%].

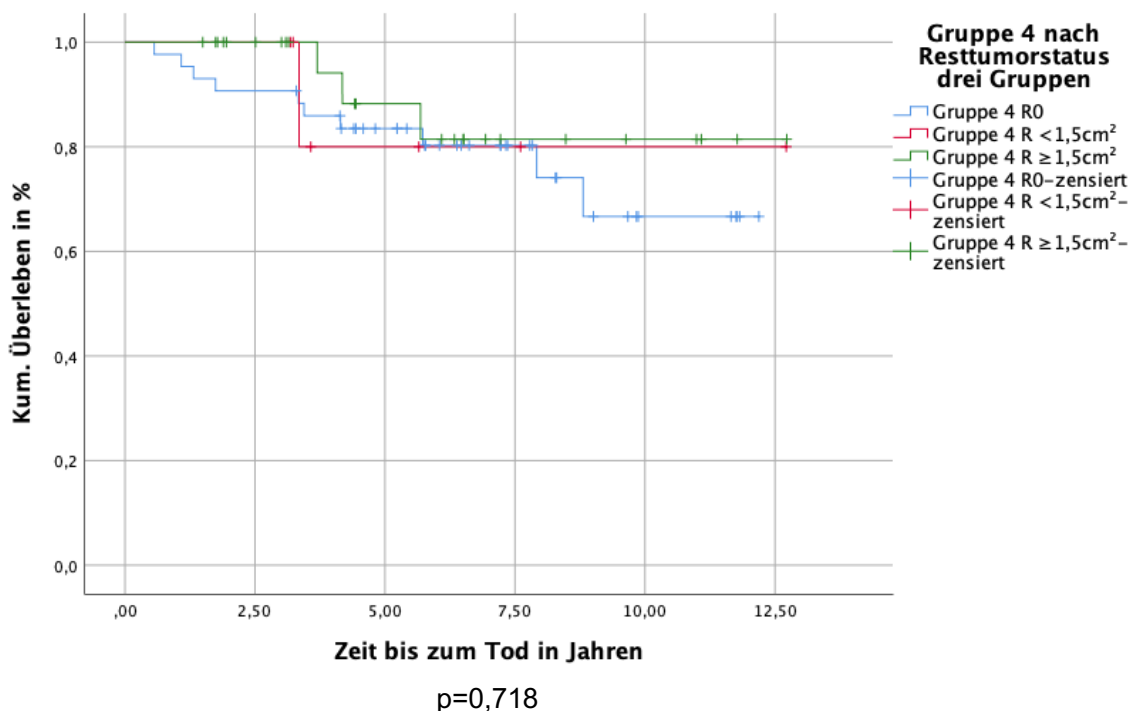


Abbildung 26a: KM-Kurve Gruppe 4 R0 (n=43) vs. Gruppe 4 R<1,5cm<sup>2</sup> (n=7) vs. Gruppe 4 R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=26), OS

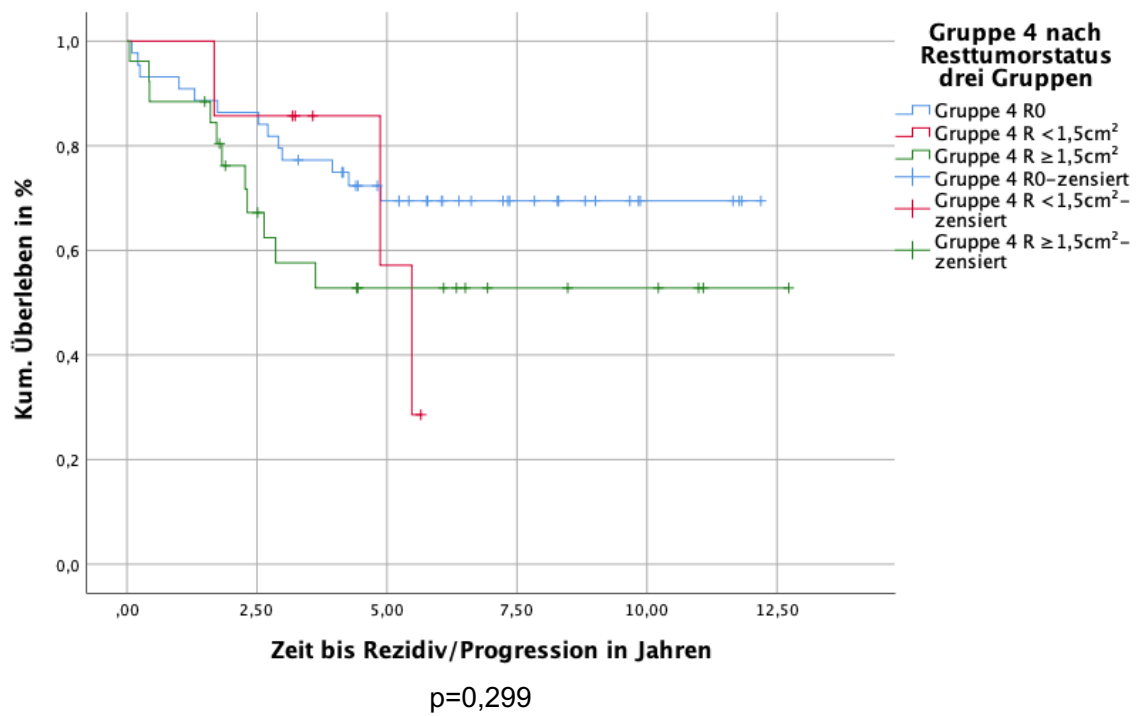


Abbildung 26b: KM-Kurve Gruppe 4 R0 (n=43) vs. Gruppe 4 R<1,5cm<sup>2</sup> (n=7) vs. Gruppe 4 R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=26), PFS



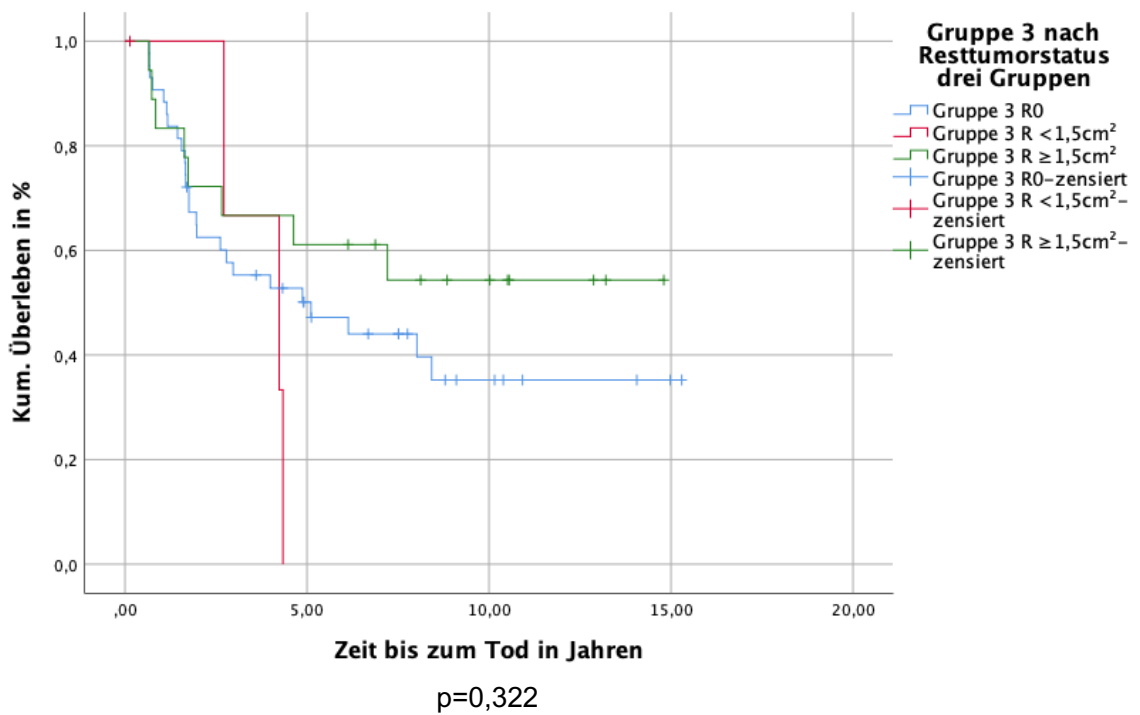


Abbildung 27a: KM-Kurve Gruppe 3 R0 (n=43) vs. Gruppe 3 R<1,5cm<sup>2</sup> (n=4) vs. Gruppe 3 R≥1,5cm<sup>2</sup>(n=18), OS

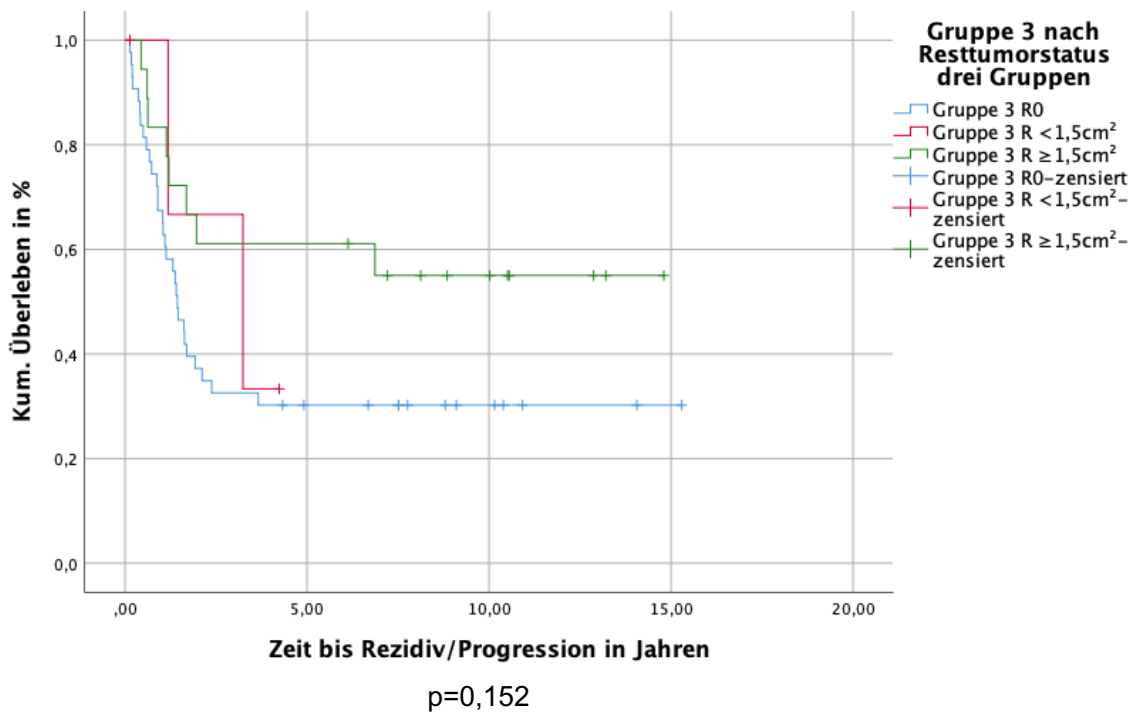


Abbildung 27b: KM-Kurve Gruppe 3 R0 (n=43) vs. Gruppe 3 R<1,5cm<sup>2</sup> (n=4) vs. Gruppe 3 R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=18), PFS

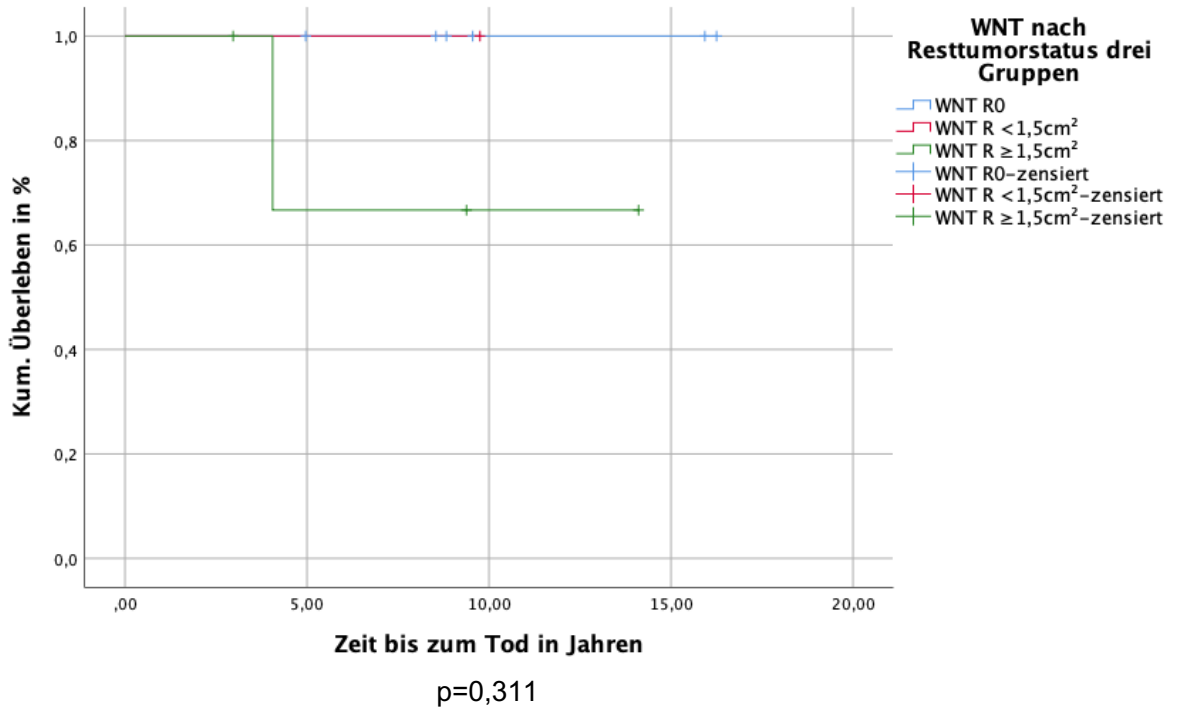


Abbildung 28a: KM-Kurve WNT R0 (n=6) vs. WNT R<1,5cm<sup>2</sup> (n=1) vs. WNT R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=4), OS

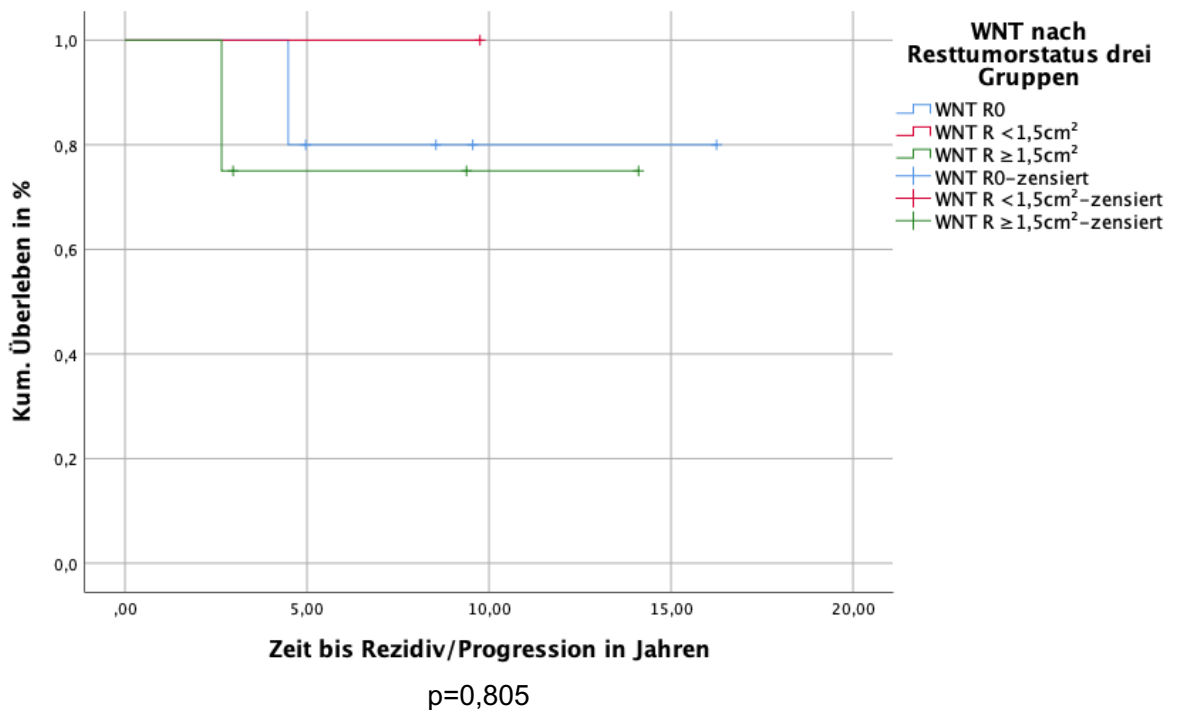


Abbildung 28b: KM-Kurve WNT R0 (n=5) vs. WNT R<1,5cm<sup>2</sup> (n=1) vs. WNT R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=4), PFS

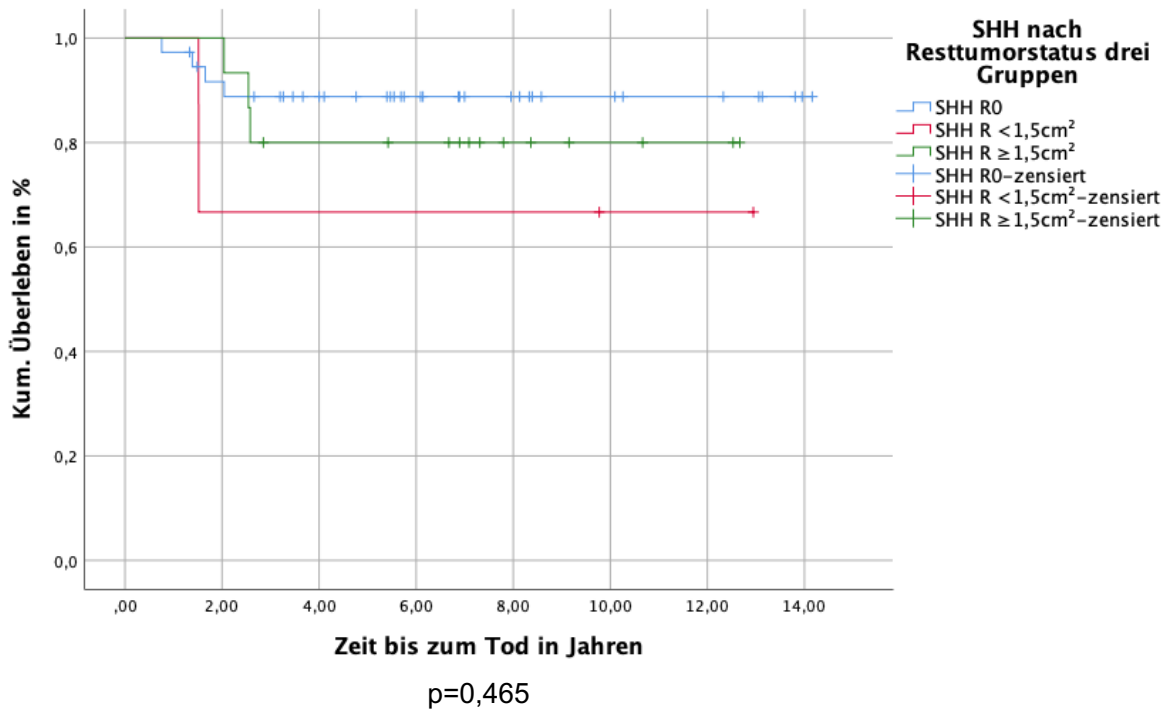


Abbildung 29a: KM-Kurve SHH R0 (n=37) vs. SHH R<1,5cm<sup>2</sup> (n=3) vs. SHH R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=15), OS

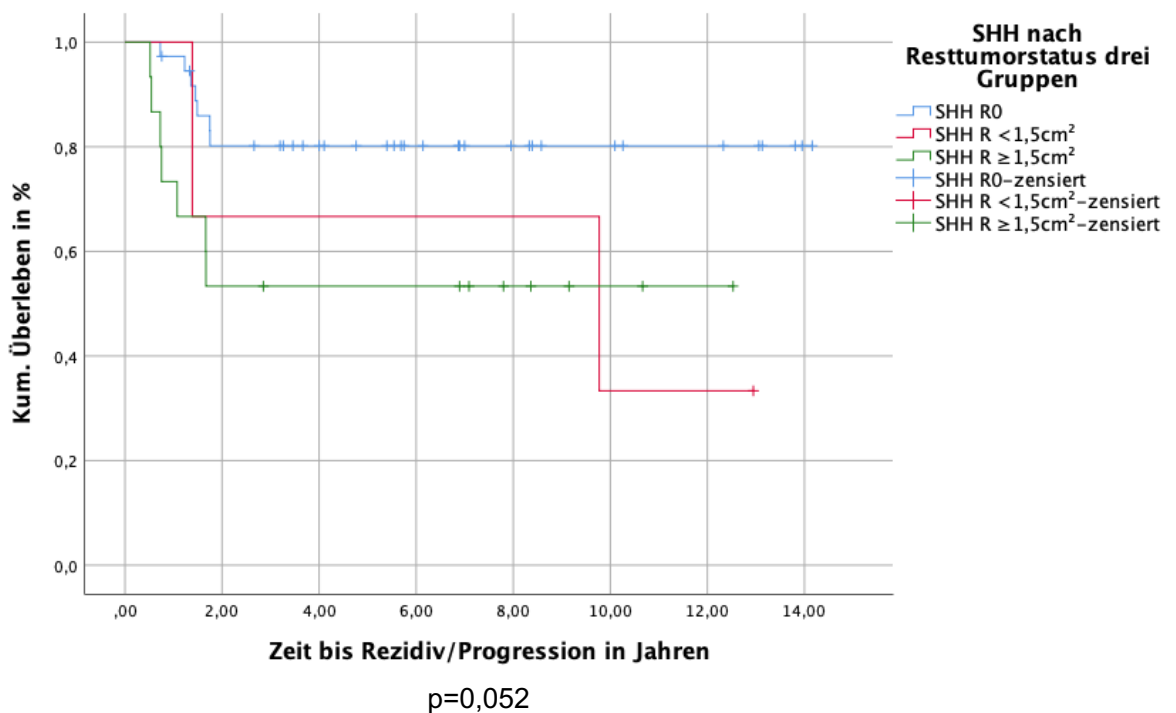


Abbildung 29b: KM-Kurve SHH R0 (n=37) vs. SHH R<1,5cm<sup>2</sup> (n=3) vs. SHH R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=15), PFS

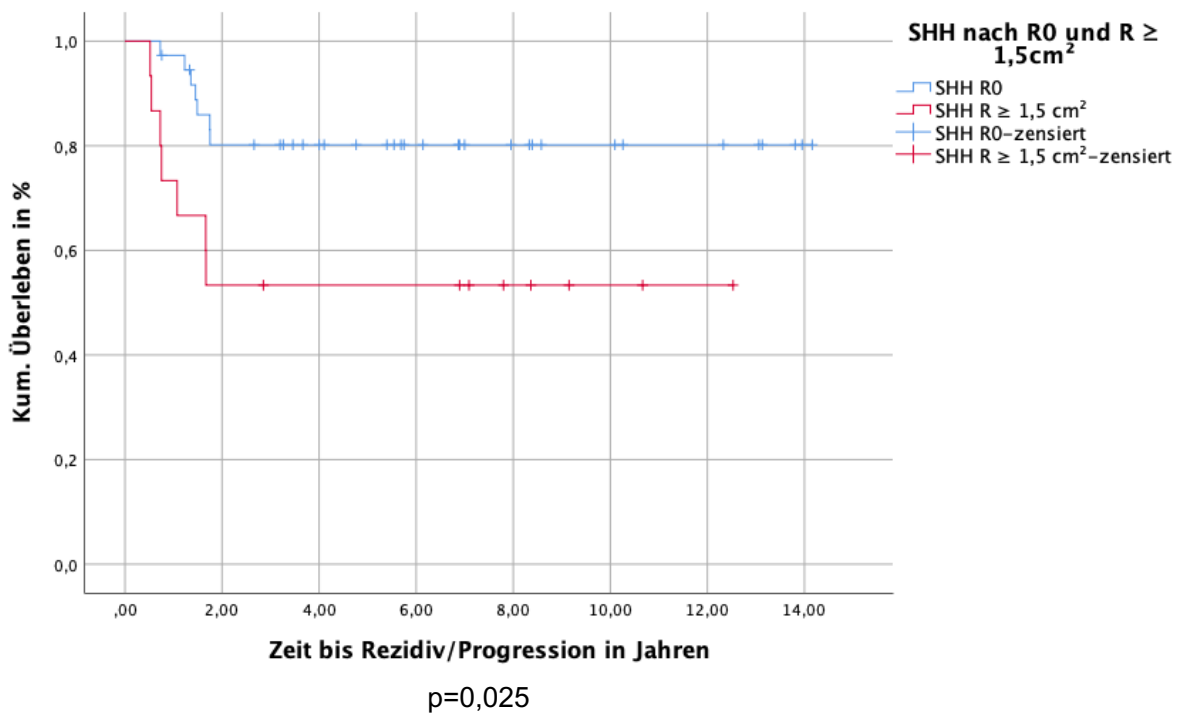


Abbildung 29c: KM-Kurve SHH R0 (n=37) vs. SHH R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=15), PFS

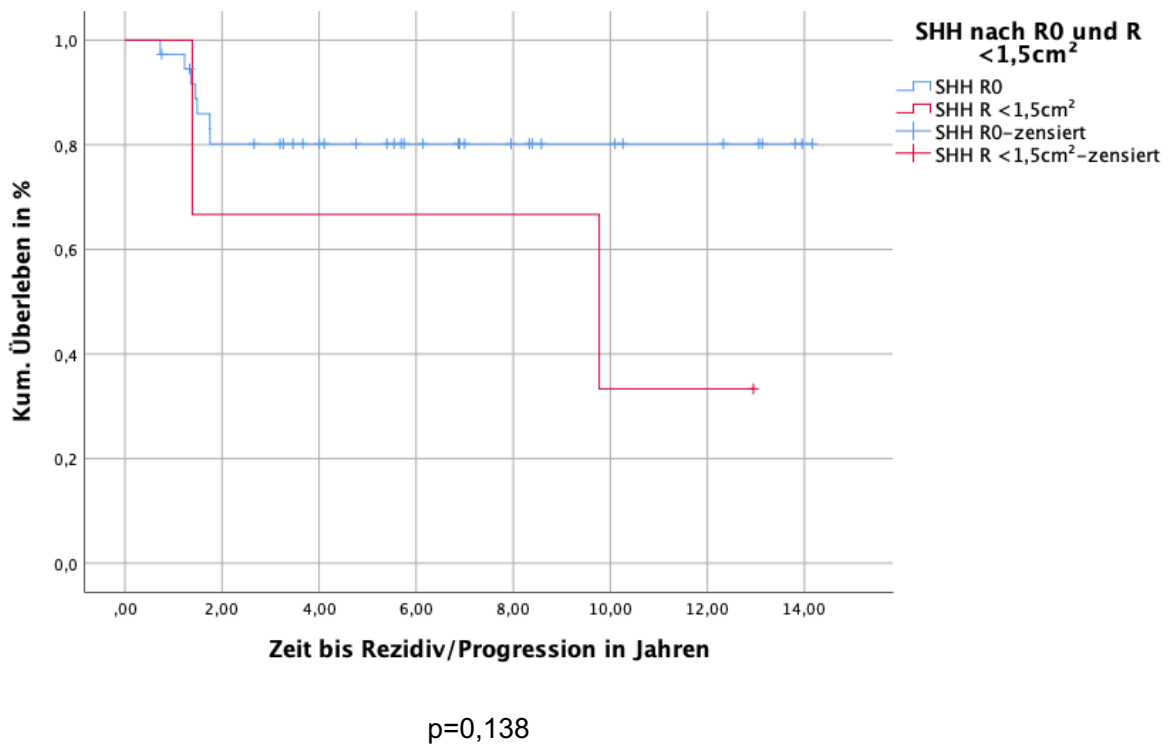
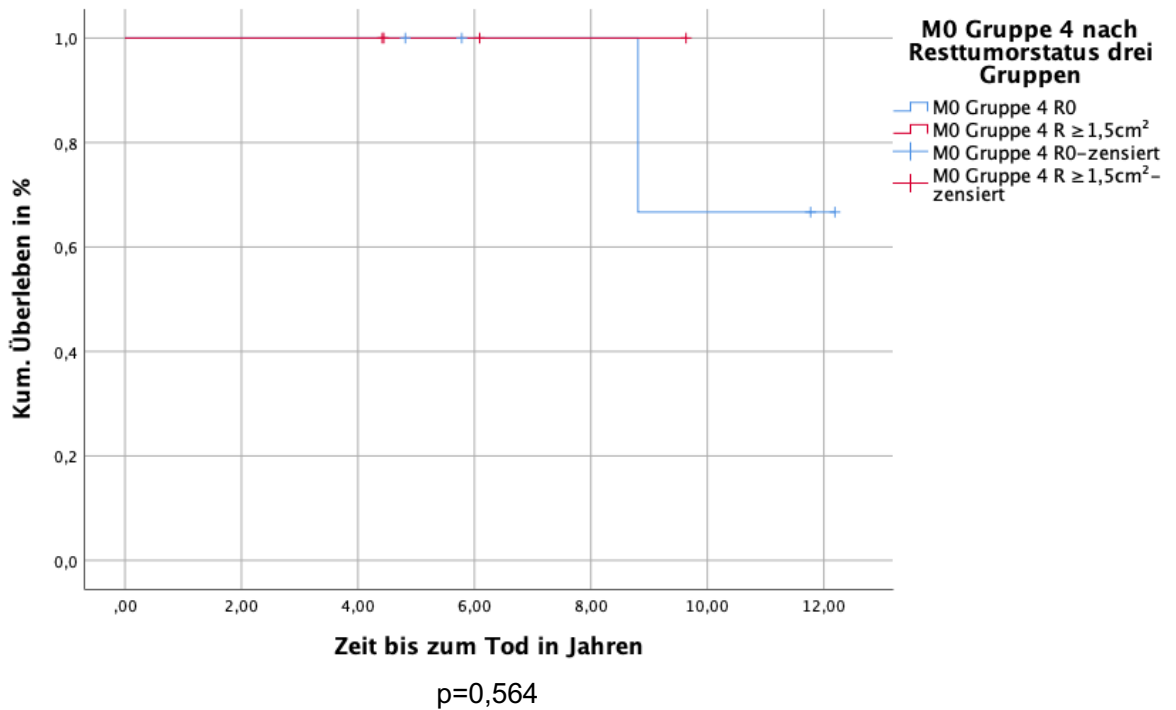


Abbildung 29d: KM-Kurve SHH R0 (n=37) vs. SHH R<1,5cm<sup>2</sup> (n=3), PFS

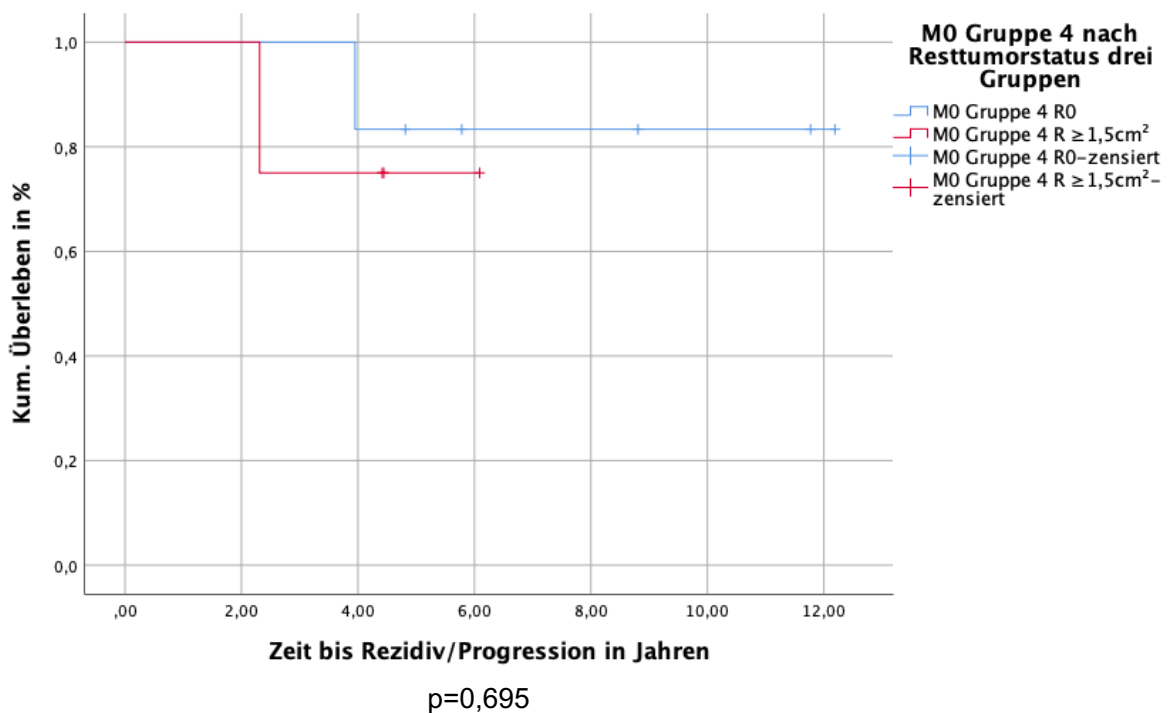
## **M0 Molekulare Subgruppe nach Resektionsausmaß**

Für die M0-Patienten ergab sich bzgl. der molekularen Subgruppe nach Resektionsausmaß weder für das PFS noch für das OS ein signifikantes Ergebnis.

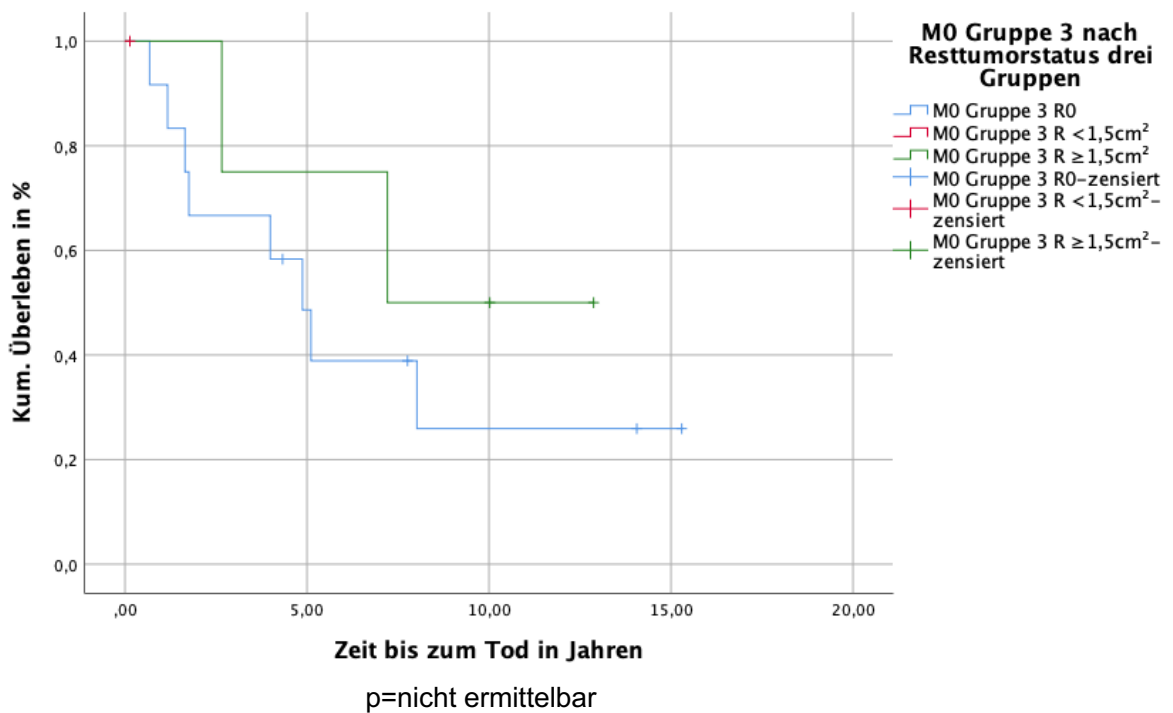
Es zeigte sich weder für M0 Gruppe 4 R0 vs. M0 Gruppe 4 R<1,5cm<sup>2</sup> vs. M0 Gruppe 4 R≥1,5cm<sup>2</sup> für das OS (p=0,564) und das PFS (p=0,695) noch für M0 WNT R0 vs. M0 WNT R<1,5cm<sup>2</sup> vs. M0 WNT R≥1,5cm<sup>2</sup> für das OS (p=0,368) und das PFS (p=0,435) ein signifikanter Unterschied. Auch für M0 SHH R0 vs. M0 SHH R<1,5cm<sup>2</sup> vs. M0 SHH R≥1,5cm<sup>2</sup> ergab sich für das OS (p=0,834) und das PFS (p=0,166) kein signifikanter Unterschied. Für den Vergleich M0 Gruppe 3 R0 vs. M0 Gruppe 3 R<1,5cm<sup>2</sup> vs. M0 Gruppe 3 R≥1,5cm<sup>2</sup> war ein p-Wert für das OS und das PFS nicht ermittelbar. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten ohne Metastasen mit Gruppe 4-MB in der R0-Gruppe 66,7% [13,3%-100,0%] und 83,3% [53,5%-100,0%], in der R<1,5-Gruppe --% [--% - --%] und --% [--% - --%] in der R≥1,5-Gruppe --% [--% - --%] und 75,0% [32,5%-100,0%]. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten ohne Metastasen mit Gruppe 3-MB in der R0-Gruppe 38,9% [10,1%-67,7%] und 33,3% [6,6%-60,0%], in der R<1,5-Gruppe --% [--% - --%] und --% [--% - --%] und in der R≥1,5-Gruppe 75,0% [32,5%-100,0%] und 75,0% [32,5%-100,0%]. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten ohne Metastasen mit WNT-MB in der R0-Gruppe --% [--% - --%] und 0,0% [0,0%- 0,0%], in der R<1,5-Gruppe --% [--% - --%] und --% [--% - --%] und in der R≥1,5-Gruppe 0,0% [0,0%-0,0%] und 50,0% [0,0%-100,0%]. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten ohne Metastasen mit SHH-MB in der R0-Gruppe 62,9% [53,3%-100,0%] und 88,9% [77,1%-100,0%], in der R<1,5-Gruppe --% [--% - --%] und 0,0% [0,0%-0,0%] und in der R≥1,5-Gruppe --% [--% - --%] und --% [--% - --%].



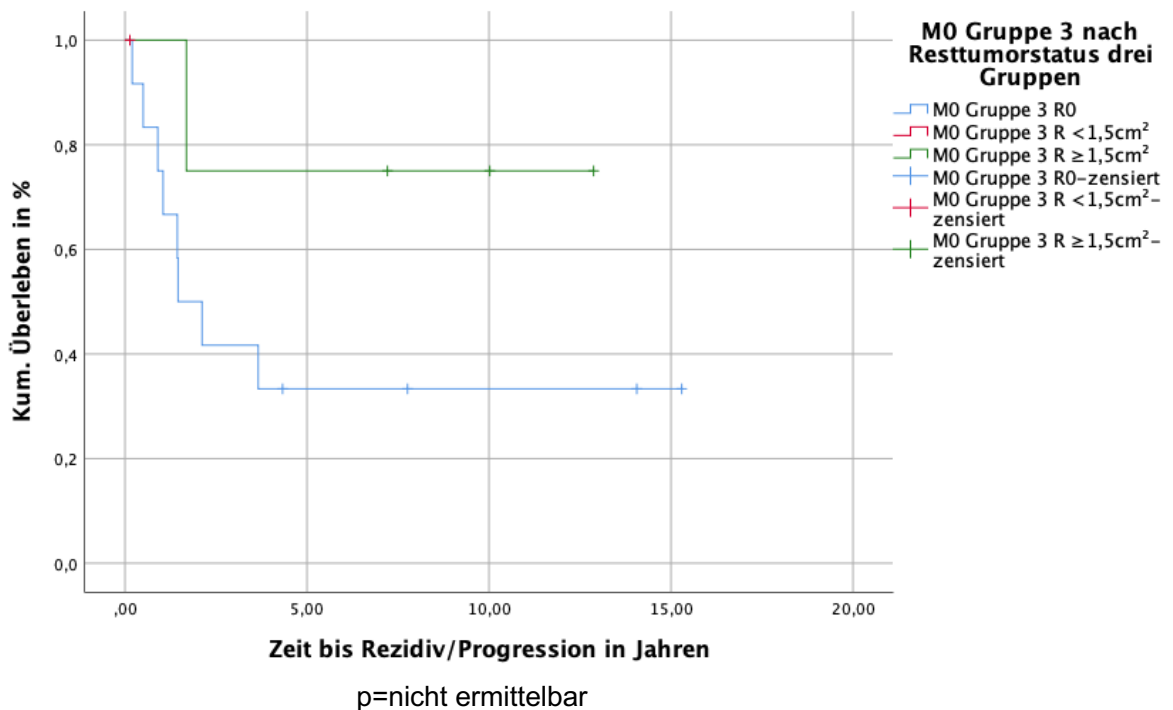
**Abbildung 30a: KM-Kurve M0 Gruppe 4 R0 (n=5) vs. M0 Gruppe 4 R $<1,5\text{cm}^2$  (n=0) vs. M0 Gruppe 4 R $\geq 1,5\text{cm}^2$  (n=4), OS**



**Abbildung 30b: KM-Kurve M0 Gruppe 4 R0 (n=6) vs. M0 Gruppe 4 R $<1,5\text{cm}^2$  (n=0) vs. M0 Gruppe 4 R $\geq 1,5\text{cm}^2$  (n=4), PFS**



**Abbildung 31a: KM-Kurve M0 Gruppe 3 R0 (n=12) vs. M0 Gruppe 3 R<1,5cm<sup>2</sup> (n=1) vs. M0 Gruppe 3 R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=4), OS**



**Abbildung 31b: KM-Kurve M0 Gruppe 3 R0 (n=12) vs. M0 Gruppe 3 R<1,5cm<sup>2</sup> (n=1) vs. M0 Gruppe 3 R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=4), PFS**

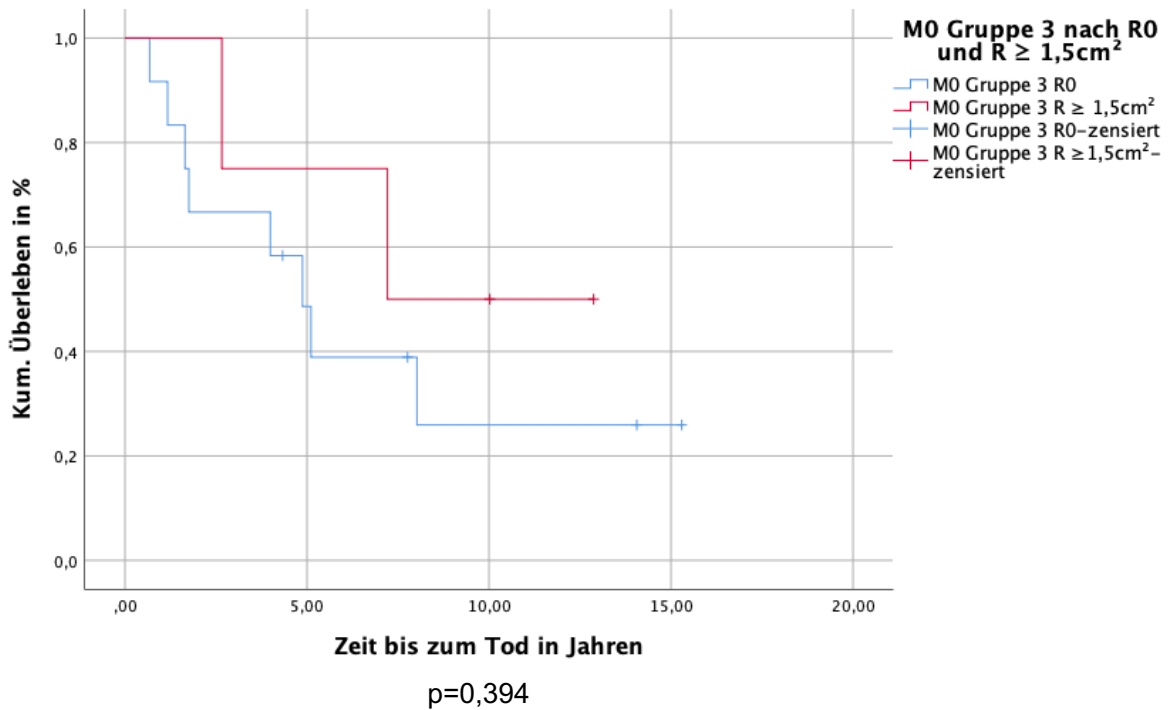


Abbildung 31c: M0 Gruppe 3 R0 (n=12) vs. M0 Gruppe 3  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  (n=4), OS

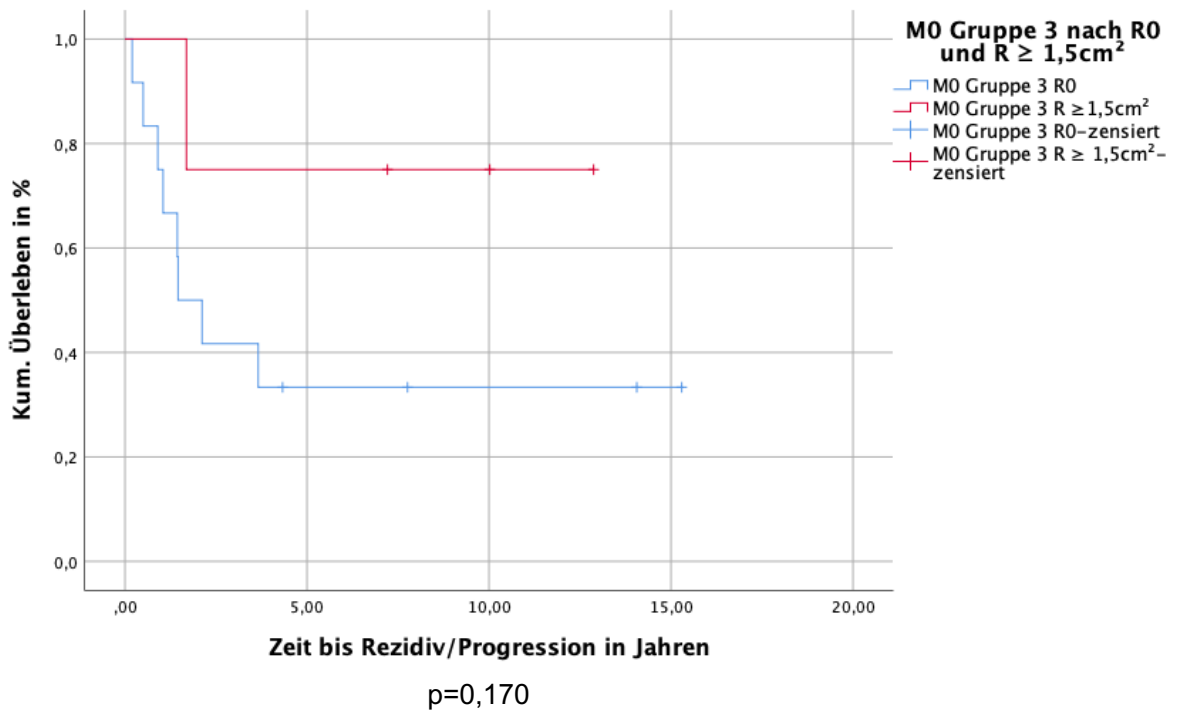


Abbildung 31d: M0 Gruppe 3 R0 (n=12) vs. M0 Gruppe 3  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  (n=4), PFS



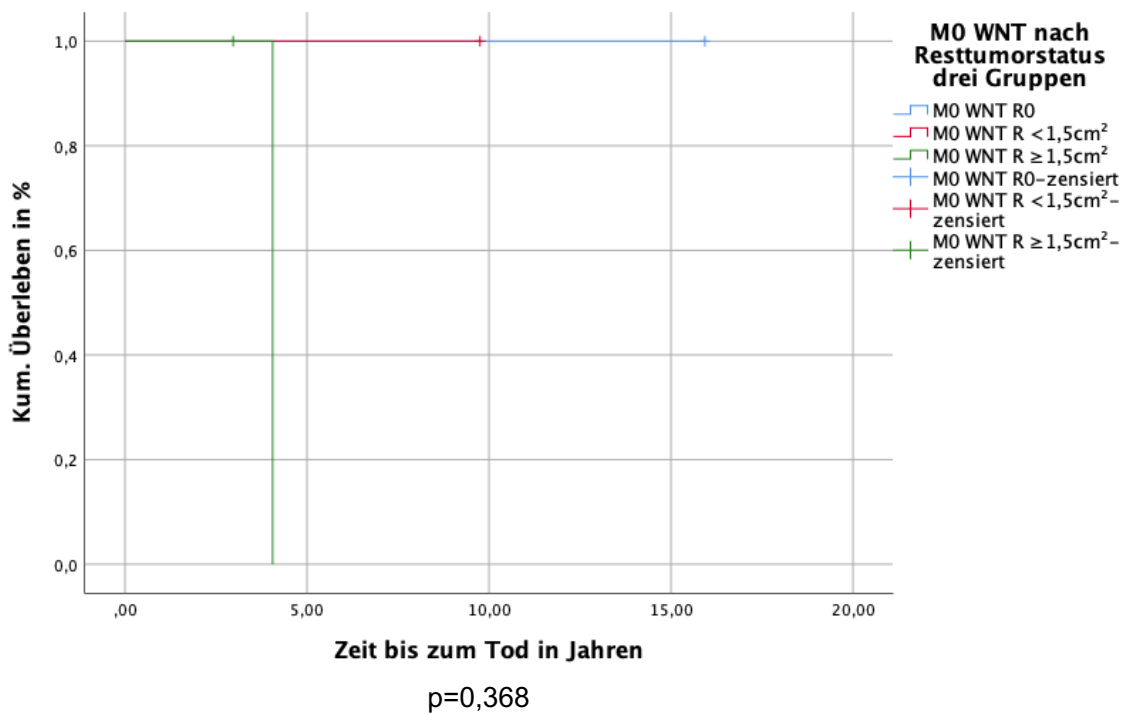


Abbildung 32a: KM-Kurve: M0 WNT R0 (n=1) vs. M0 WNT R<1,5cm<sup>2</sup> (n=1) vs. M0 WNT R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=2), OS

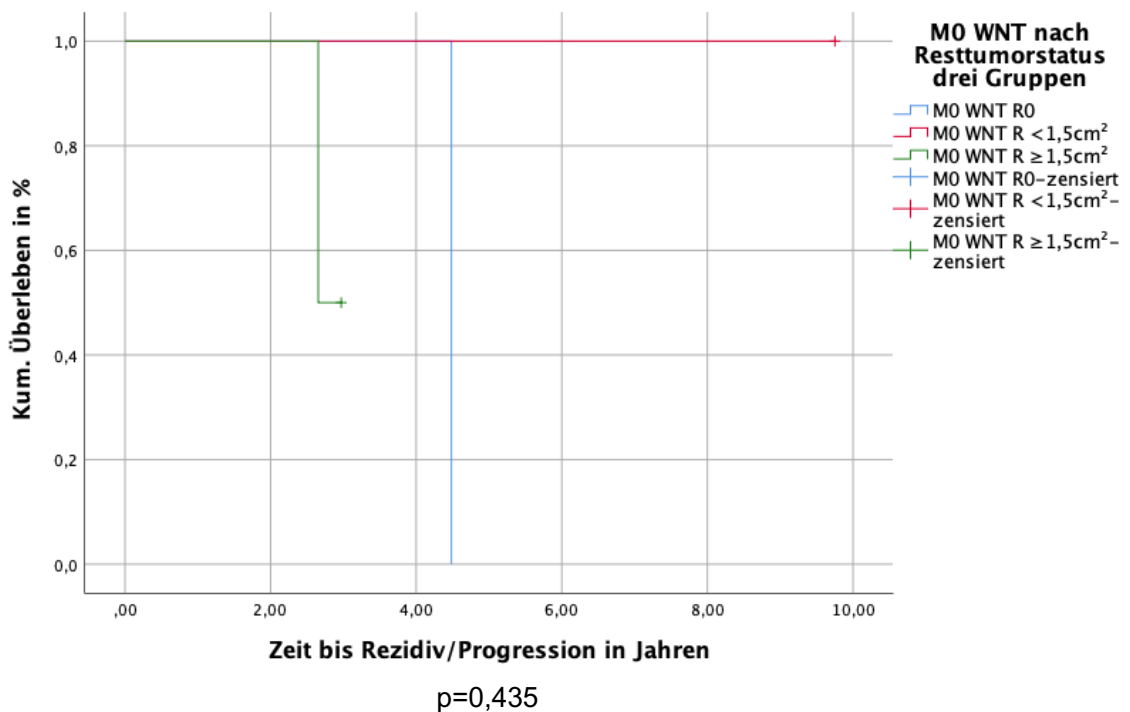
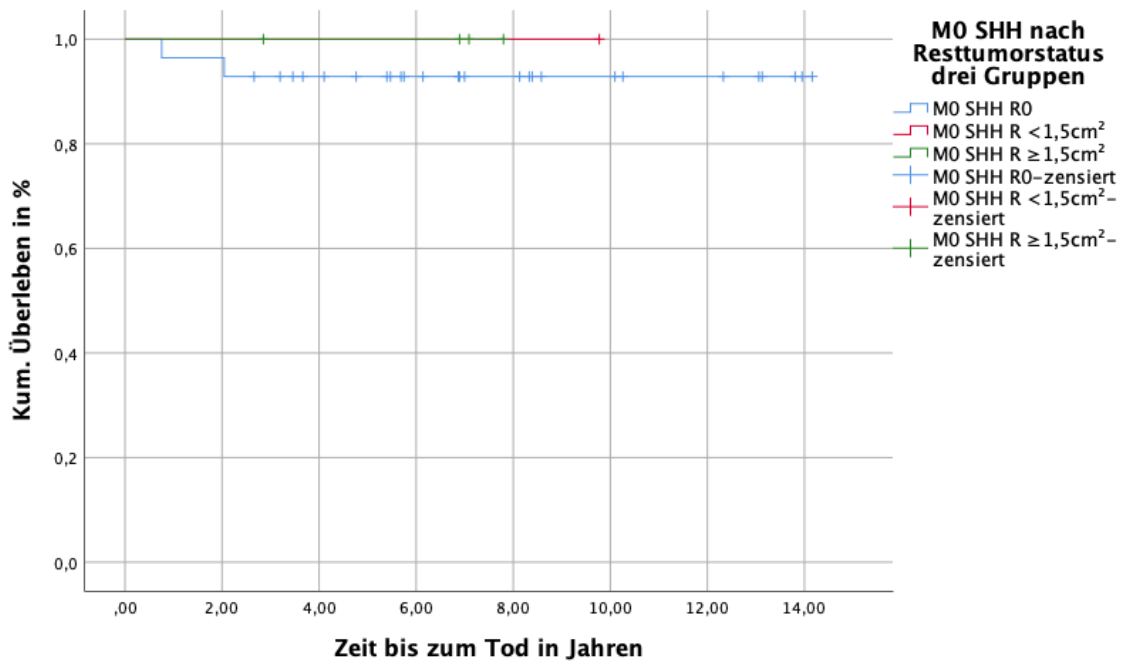
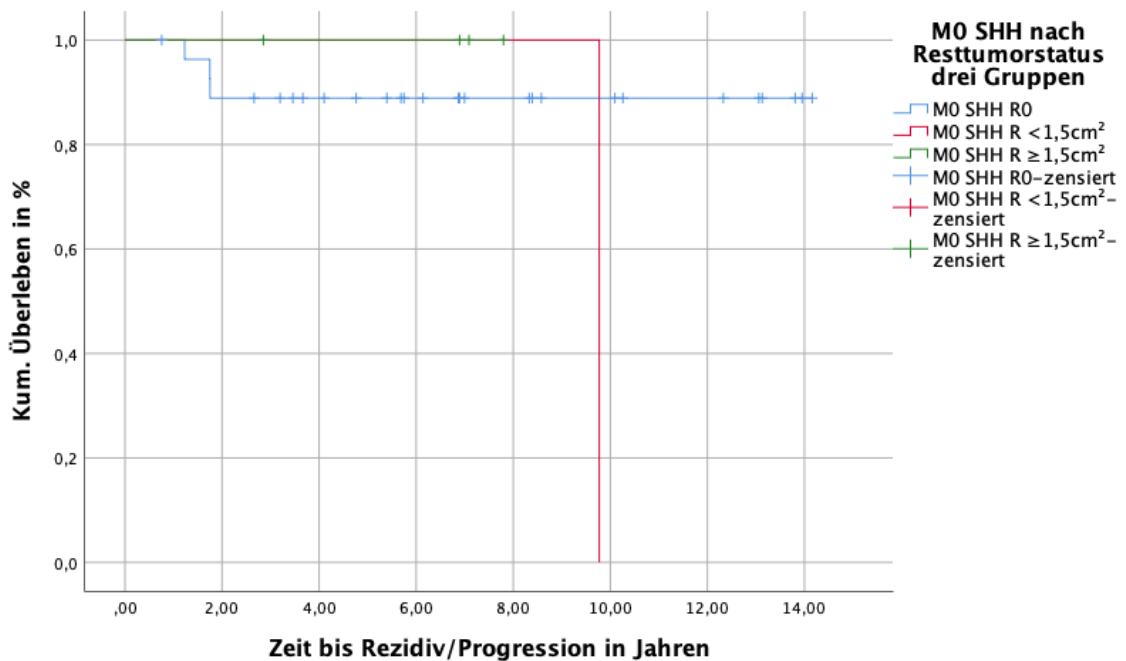


Abbildung 32b: KM-Kurve: M0 WNT R0 (n=1) vs. M0 WNT R<1,5cm<sup>2</sup> (n=1) vs. M0 WNT R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=2), PFS



p=0,834

Abbildung 33a: KM-Kurve M0 SHH R0 (n=28) vs. M0 SHH R<1,5cm<sup>2</sup> (n=1) vs. M0 SHH R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=4), OS



p=0,166

Abbildung 33b: KM-Kurve M0 SHH R0 (n=28) vs. M0 SHH R<1,5cm<sup>2</sup> (n=1) vs. M0 SHH R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=4), PFS

## MYC-Status

Den MYC-Status betrachtend ergab sich zwischen den Gruppen C-MYC-Amplifikation vs. N-MYC-Amplifikation vs. C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert ein signifikanter Effekt für das OS ( $p=0,002$ ) und das PFS ( $p=0,014$ ).

Ein signifikant besseres OS ergab sich bei C-MYC-Amplifikation vs. C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert mit  $p<0,001$ , sowie ein signifikant besseres PFS bei C-MYC-Amplifikation vs. C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert mit  $p=0,005$ . Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten mit C-MYC-Amplifikation 43,8% [19,5%-68,1%] und 37,5% [13,8%-61,2%], für die Patienten mit N-MYC-Amplifikation 71,4% [47,7%-95,1%] und 40,0% [12,8%-67,2%] und für die Patienten ohne Amplifikation von C-MYC und N-MYC 71,6% [64,2%-79,0%] und 55,8% [47,7%-63,8%].

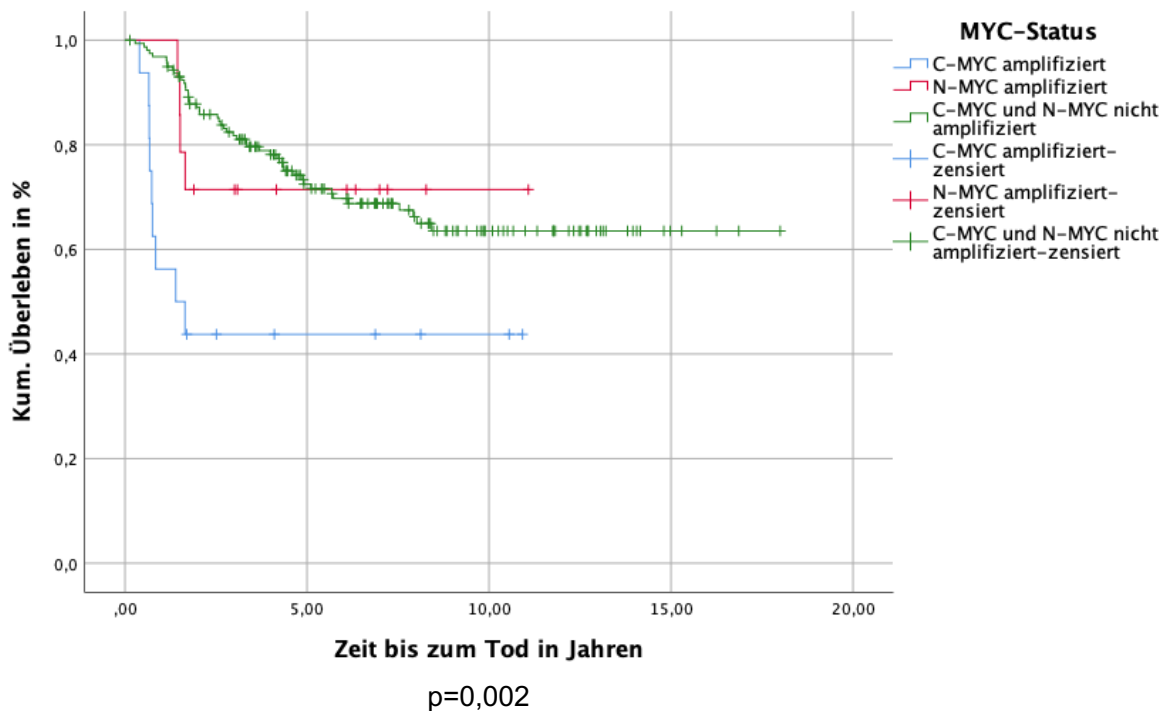
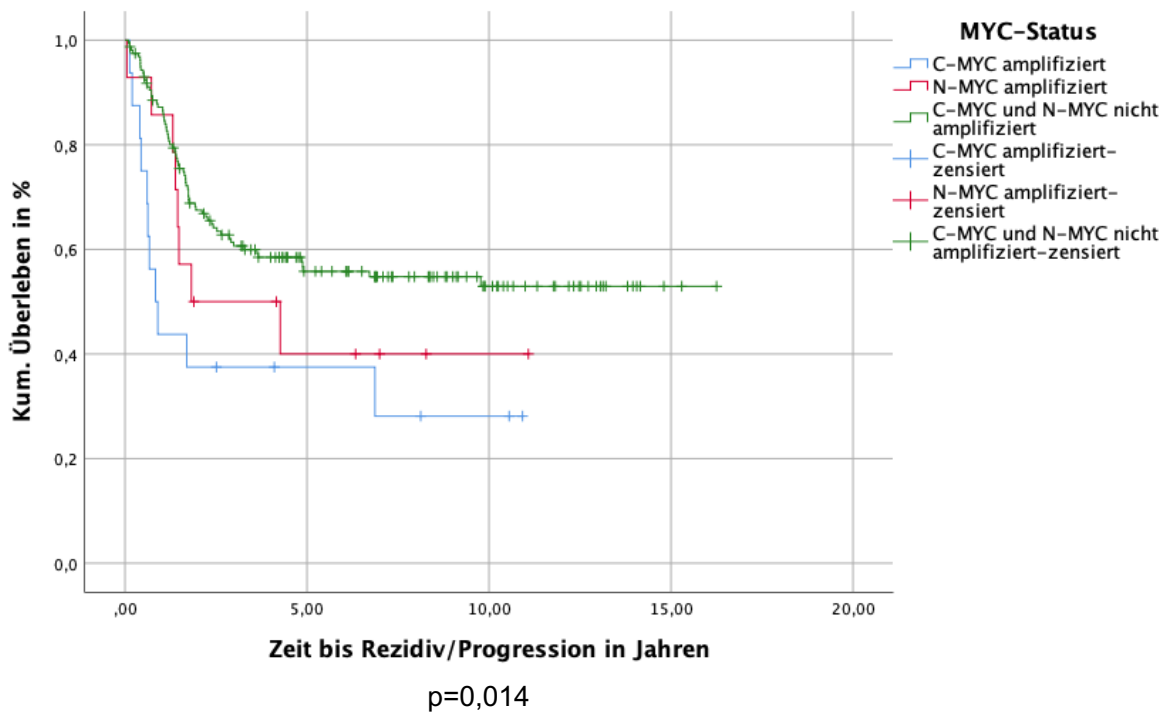


Abbildung 34a: C-MYC-Amplifikation (n=16) vs. N-MYC-Amplifikation (n=14) vs. C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert (n=159), OS (159 fehlend)



**Abbildung 34b: C-MYC-Amplifikation (n=16) vs. N-MYC-Amplifikation (n=14) vs. C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert (n=159), PFS (159 fehlend)**

## M0 MYC-Status

Bei ausschließlicher Einbeziehung der M0-Patienten zeigte sich zwischen den Gruppen M0 C-MYC-Amplifikation vs. M0 N-MYC-Amplifikation vs. M0 C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert ein signifikanter Unterschied für das OS ( $p=0,001$ ) als auch für das PFS ( $p=0,013$ ).

Es zeigte sich ein signifikant besseres OS bei M0 C-MYC-Amplifikation vs. M0 C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert mit  $p<0,001$ , sowie ein signifikant besseres PFS bei M0 C-MYC-Amplifikation vs. M0 C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert mit  $p=0,004$ . Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten innerhalb der M0-Kohorte mit C-MYC-Amplifikation 33,3% [0,0%-86,7%] und 33,3% [0,0%-86,7%], für die Patienten mit N-MYC-Amplifikation 50,0% [0,0%-100,0%] und 50,0% [0,0%-100,0%] und für die Patienten ohne Amplifikation von C-MYC und N-MYC 83,9% [72,7%-95,1%] und 79,0% [67,4%-90,6%].

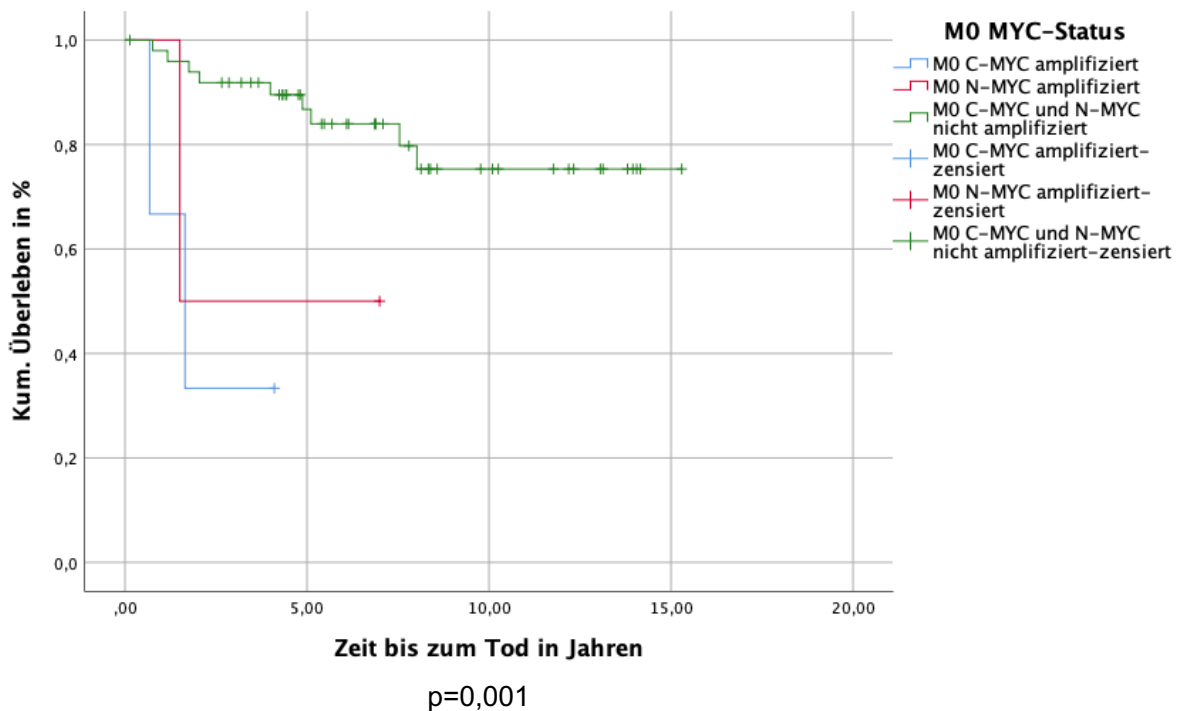
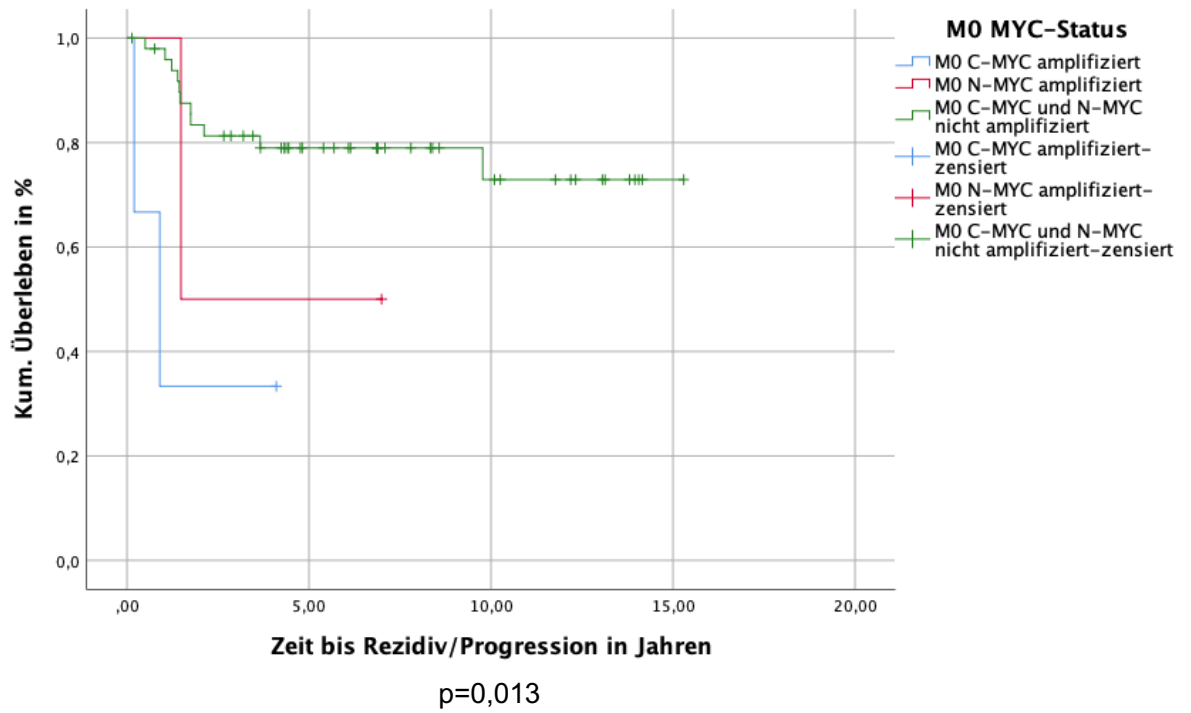


Abbildung 35a: KM-Kurve M0 C-MYC-Amplifikation (n=3) vs. M0 N-MYC-Amplifikation (n=2) vs. M0 C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert (n=50), OS (57 fehlend)



**Abbildung 35b: KM-Kurve M0 C-MYC-Amplifikation (n=3) vs. M0 N-MYC-Amplifikation (n=2) vs. M0 C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert (n=50), PFS (57 fehlend)**

### 3.6 Cox-Regression

Bei Analyse der Gesamtstichprobe innerhalb der univariaten Cox-Regression zeigte sich, dass das Vorhandensein von Metastasen mit einem 1,56-fach erhöhten Risiko einherging zu versterben ( $p=0,037$ ). Weiterhin war ein LCAMB mit einem 2,63-fach erhöhten Risiko assoziiert ( $p<0,001$ ), wohingegen ein DMB/MBEN mit einer signifikanten Risikoreduktion assoziiert war ( $HR=0,57$ ,  $p=0,044$ , Referenz=CMB).

Patienten mit C-MYC Amplifikation hatten ein 3,38-fach erhöhtes Risiko zu versterben im Vergleich zu Patienten ohne Amplifikation von C-MYC- und N-MYC ( $p<0,001$ ). Patienten mit Gruppe 3-Tumoren, zeigten ein 3,66-fach erhöhtes Risiko zu versterben im Vergleich zu Patienten mit Gruppe 4 ( $p<0,001$ ).

Innerhalb der multiplen Cox-Regression konnte sich einzig der Effekt der molekularen Subgruppe erhalten: Hier zeigte die Gruppe 3 weiterhin eine signifikante Risikosteigerung im Vergleich zur Gruppe 4 ( $HR=4,74$ ,  $p<0,001$ ).

Es zeigte sich, dass der Resttumor in der Gesamtkohorte keinen signifikanten Effekt auf das OS hat.

**Tabelle 8: Univariate und Multiple Cox-Regression Gesamtkohorte, OS (n=348)**

Parameter	Univariate Cox-Regression			Multiple Cox-Regression		
	HR [95%- KI]	p-Wert	n	HR [95%- KI]	p-Wert	n
Resttumor in cm <sup>2</sup>	0,97 [0,93;1,01]	0,166	347			
Resttumorgröße ≥1,5cm <sup>2</sup>	0,92 [0,64; 1,34]	0,669	129/347			
Alter ≤4 Jahre	1,33 [0,93;1,91]	0,118	131/347			
Geschlecht (weiblich)	0,80 [0,54; 1,21]	0,289	108/347			
<b>Mit Metastasen</b>	<b>1,56</b> [1,03; 2,37]	0,037	197/308	1,34 [0,60; 2,97]	0,472	96
<b>Histologie</b>						
CMB			247			98
<b>LCAMB</b>	<b>2,63</b> [1,57; 4,43]	<0,001	30	1,79 [0,65; 4,91]	0,257	11
<b>DMB/MBEN</b>	<b>0,57</b> [0,33; 0,98]	0,044	70	0,36 [0,06; 2,01]	0,244	37
<b>Molekulare Subgruppe</b>						
Gruppe 4			76			51

SHH	0,78 [0,33; 1,87]	0,582	55	2,10 [0,43; 10,29]	0,358	44
WNT	0,40 [0,05; 3,03]	0,373	11	0 [0;-]*	0,977	2
<b>Gruppe 3</b>	<b>3,66</b> [1,97; 6,79]	<0,001	65	<b>4,74</b> [2,13; 10,59]	<0,001	49
<b>MYC- Amplifikation</b>						
C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert			159			122
N-MYC amplifiziert	1,12 [0,40; 3,10]	0,835	14	0,360 [0,06;2,01]	0,244	11
<b>C-MYC amplifiziert</b>	<b>3,38</b> [1,65; 6,92]	<0,001	16	1,79 [0,65;4,91]	0,257	13

\* Das 95%-KI konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht geschätzt werden.

Berechnete man die univariate Cox-Regression noch einmal nur für die Patienten ohne Metastasen zeigte sich, dass das LCAMB mit einer 3,52-fachen Risikosteigerung einherging ( $p=0,022$ ) im Vergleich zum CMB, während die C-MYC Amplifizierung mit einer 10,66-fachen Risikosteigerung assoziiert war ( $p=0,005$ ). Bei der gemeinsamen Testung im Rahmen der multiplen Cox-Regression erhielt sich der Effekt der C-MYC Amplifikation ( $HR=12,69$ ,  $p=0,004$ ), allerdings verschwand der Effekt des LCAMB ( $p=0,642$ ). Stattdessen zeigte nun das DMB/MBEN eine signifikante Risikoreduktion bzgl. des OS im Vergleich zum CMB ( $p=0,018$ ). Dieser Effekttausch kann anhand der stark reduzierten Stichprobe im Rahmen der multiplen Cox-Regression erklärt werden.

Es zeigte sich, dass der Resttumor in der M0-Kohorte keinen signifikanten Effekt auf das OS hat.

**Tabelle 9: Univariate und Multiple Cox-Regression M0-Kohorte, OS (n=112)**

Parameter	Univariate Cox-Regression			Multiple Cox-Regression		
	HR [95%- KI]	p-Wert	n	HR [95%- KI]	p-Wert	n
Resttumor in cm <sup>2</sup>	0,92 [0,81; 1,05]	0,221	110			
Resttumorgröße>1,5cm <sup>2</sup>	1,00 [0,47;2,13]	0,999	36/111			
Alter ≤4 Jahre	0,88 [0,42; 1,81]	0,724	70/111			
Geschlecht (weiblich)	0,91 [0,43; 1,89]	0,790	43/112			
<b>Histologie</b>						
CMB			60			22
<b>LCAMB</b>	<b>3,52</b> [1,20;10,38]	0,022	7	1,69 [0,19; 15,41]	0,642	3



<b>DMB/MBEN</b>	0,459 [0,19; 1,09]	0,076	44	<b>0,15</b> [0,03;0,73]	0,018	30
<b>Molekulare Subgruppe</b>						
Gruppe 4			9			
SHH	0,60 [0,05; 6,57]	0,672	33			
WNT	2,36 [0,15; 37,85]	0,543	4			
Gruppe 3	7,18 [0,92; 56,19]	0,060	17			
<b>MYC- Amplifikation</b>						
C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert			50			50
N-MYC amplifiziert	0,60 [0,05; 37,46]	0,156	2	16,33 [1,38; 193,74]	0,027	2
<b>C-MYC amplifiziert</b>	<b>10,66</b> [2,07; 54,84]	0,005	3	<b>12,69</b> [2,21; 72,74]	0,004	3

Bei Analyse der Gesamtkohorte innerhalb der univariaten Cox-Regression zeigte sich, dass das Vorhandensein des Alters von Metastasen mit einem 1,83-fach erhöhten Risiko einherging ein Rezidiv/Progression zu entwickeln ( $p=0,002$ ). Des Weiteren war ein LCAMB mit einem 2,18-fach erhöhten Risiko assoziiert ( $p=0,002$ ). Patienten mit C-MYC-Amplifikation hatten ein 2,46-fach erhöhtes Risiko ein Rezidiv/Progression zu entwickeln im Vergleich zu Patienten bei denen C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert waren ( $p=0,006$ ). Patienten mit molekularer Subgruppe 3 zeigten ein 2,41-fach erhöhtes Risiko ein Rezidiv/Progression zu entwickeln im Vergleich zu Patienten mit Gruppe 4 ( $p<0,001$ ). Weiterhin hatten Patienten  $\leq 4$  Jahre ein 1,55-fach erhöhtes Risiko ein Rezidiv/Progression zu entwickeln als Kinder  $\leq 4$  Jahre ( $p=0,008$ ).

Im Rahmen der multiplen Cox-Regression erhielt sich der Effekt des Metastasenstatus M+ (HR=2,69,  $p=0,016$ ) und der molekularen Subgruppe 3 (HR=2,90,  $p=0,001$ ), nicht jedoch der Effekt von LCAMB, C-MYC-Amplifikation und des Alters.

Auch bezogen auf das PFS zeigte sich, dass der Resttumor in der Gesamtkohorte keinen signifikanten Effekt hat.

**Tabelle 10: Univariate und Multiple Cox-Regression Gesamtkohorte, PFS (n=348)**

Parameter	Univariate Cox-Regression			Multiple Cox-Regression		
	HR [95%- KI]	p-Wert	n	HR [95%-KI]	p-Wert	n
Resttumor in $\text{cm}^2$	1,01 [0,99; 1,04]	0,386	346			
Resttumorgröße $>1,5\text{cm}^2$	1,03 [0,75; 1,44]	0,825	346			
Alter $\leq 4$ Jahre	<b>1,55</b> [1,12 ;2,14]	0,008	150	1,16 [0,62; 2,18]	0,635	74

<b>Geschlecht:</b> weiblich	0,80 [0,56; 1,15]	0,233	108			
<b>Mit Metastasen:</b>	1,83 [1,24; 2,69]	0,002		<b>2,69</b> [1,20; 6,82]	0,016	50
<b>Histologie:</b>						
CMB			247			98
<b>LCAMB</b>	<b>2,18</b> [1,32; 3,59]	0,002	29	1,87 [0,69; 5,06]	0,219	11
DMB/MBEN	0,64 [0,40; 1,02]	0,058	70	0,63 [0,15; 2,62]	0,522	37
<b>Molekulare Subgruppe:</b>						
Gruppe 4			77			
SHH	0,86 [0,46; 1,59]	0,624	55	1,81 [0,48; 6,88]	0,383	44
WNT	0,48 [0,12; 2,04]	0,322	10	0 [0; -]*	0,967	2
<b>Gruppe 3</b>	<b>2,41</b> [1,48; 3,94]	<0,001	65	<b>2,90</b> [1,51; 5,57]	0,001	49
<b>MYC-Amplifikation:</b>						
C-MYC und N-MYC nicht amplifiziert			159	[; ]		122
N-MYC amplifiziert	1,48 [0,71; 3,08]	0,296	14	1,42 [0,56; 3,60]	0,460	11
<b>C-MYC amplifiziert</b>	<b>2,46</b> [1,29; 4,61]	0,006	16	0,95 [0,36; 2,49]	0,920	13

\* Das 95%-KI konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht geschätzt werden.

Berechnete man die univariate Cox-Regression noch einmal nur für die Patienten ohne Metastasen zeigte sich, dass einzig die C-MYC-Amplifikation mit einer 6,97-fachen signifikanten Risikosteigerung im Vergleich zu Patienten ohne C-MYC und N-MYC-Amplifikation einherging ( $p=0,013$ ) im Vergleich zu Patienten ohne C-MYC und N-MYC-Amplifikation.

In der M0-Kohorte zeigte sich bezogen auf das PFS, dass der Resttumor keinen signifikanten Effekt hat.

**Tabelle 11: Univariate und Multiple Cox-Regression M0-Kohorte, PFS (n=112)**

Parameter	Univariate Cox-Regression			Multiple Cox-Regression		
	HR [95%- KI]	p-Wert	n	HR [95%-KI]	p-Wert	n
Resttumor in cm <sup>2</sup>	0,94 [0,85; 1,04]	0,265	110			
Resttumorgröße >1,5cm <sup>2</sup>	0,65 [0,30; 1,39]	0,265	36			
Alter ≤4 Jahre	1,75 [0,82; 3,73]	0,149	71			
Geschlecht weiblich	0,94 [0,47; 1,86]	0,850	43			
<b>Histologie</b>						
CMB			60			
LCAMB	2,58 [0,89; 7,49]	0,082	7			
DMB/MBEN	0,50 [0,23; 1,09]	0,081	44			
<b>Molekulare Subgruppe</b>						

Gruppe 4			33			
SHH	0,63 [0,12;3,47]	0,599	4			
WNT	2,81 [0,39; 20,02]	0,303	17			
Gruppe 3	4,12 [0,89; 19,17]	0,071	10			
<b>MYC- Amplifikation</b>						
MYC-C und MYC- N nicht amplifiziert			50			
MYC-N amplifiziert	2,64 [0,34; 20,67]	0,357	2			
<b>MYC-C amplifiziert</b>	<b>6,97 [1,51; 32,20]</b>	0,013	3			

Insgesamt zeigte sich in den Berechnungen der Cox-Regressionen, dass der Resttumor weder in der Gesamtkohorte noch in der M0-Kohorte einen signifikanten Effekt auf das PFS oder das OS hat.

### 3.7 Ergebnisse zu operations-assoziierten Einflussfaktoren

#### 7.1. OP-Morbidität

##### Neue postoperative neurologische Symptomatik nach Lokalisation

Es ergab sich bei hirnstammnaher Lokalisation ein signifikant höherer Anteil von neuen neurologischen Symptomen nach initialer OP im Vergleich zur hemisphärischen Lokalisation (55,63% vs. 16,67%,  $X^2_{(1)}=6,70$ ,  $p=0,010$ ,  $\phi=0,215$ ).

**Tabelle 12: Neue neurologische Symptomatik nach initialer OP nach Lokalisation  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  (n=145)**

		Hirnstammnahe Lokalisation	Hemisphärische Lokalisation	
Neue neurologische Symptomatik nach initialer OP	Ja	<b>74/133 (55,63%)</b>	<b>2/12 (16,67%)</b>	$X^2_{(1)}=6,70$ , $p=0,010$ , $\phi=0,215$
	Nein	59/133 (44,37%)	10/12 (83,33%)	

### Neue neurologische Symptomatik (qualitativ) nach Lokalisation

Bei 44,36% der Patienten mit hirstammnaher Lokalisation und 83,33% der Patienten mit hemisphärischer Lokalisation zeigte sich keine neue neurologische Symptomatik nach initialer OP.

Koordinationsstörungen bei hirstammnaher Lokalisation traten bei 24,81% und bei hemisphärischer Lokalisation bei 16,67% auf. Hirnnervenausfällen zeigten sich bei 21,80% (hirstammnah) und 8,33% (hemisphärisch),

Grobmotorikstörungen bei 21,05% (hirstammnah) und 8,33% (hemisphärisch).

Bei hemisphärischer Lokalisation traten alle weiteren neurologischen

Symptome zu 0% auf und bei hirstammnaher Lokalisation zu unter 5%.

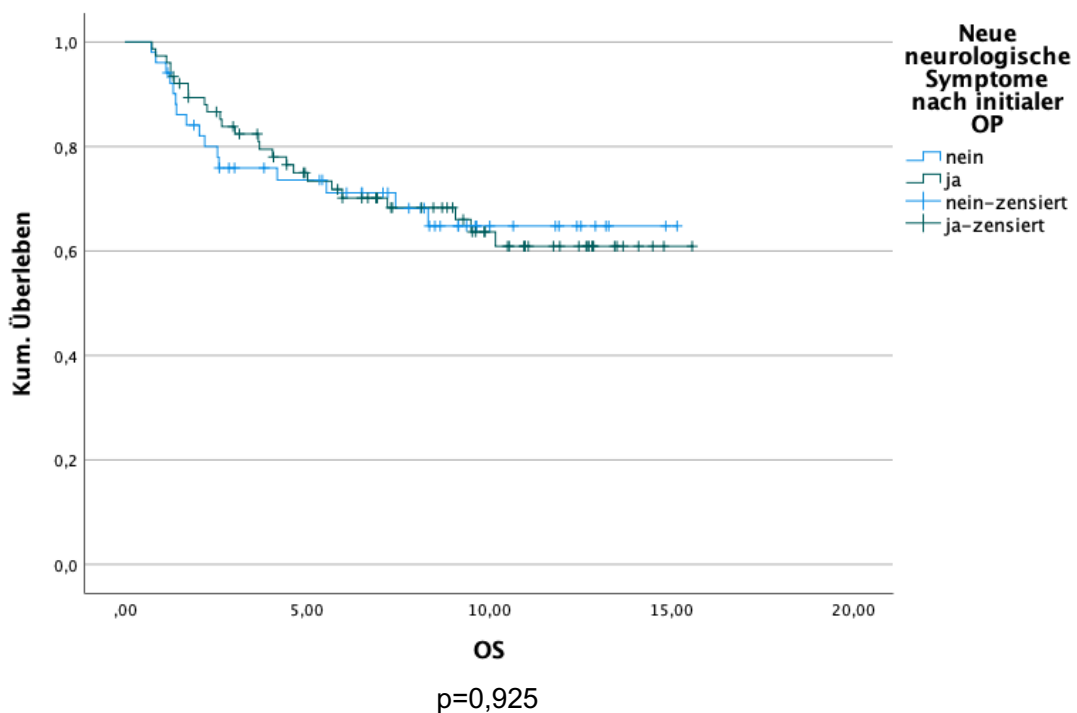
**Tabelle 13: Neue neurologische Symptomatik (qualitativ) nach Lokalisation R $\geq$ 1,5cm<sup>2</sup> (n=145)**

	Neue neurologische Symptomatik* nach initialer OP	
	Hirstammnahe Lokalisation n=133	Hemisphärische Lokalisation n=12
Keine neue neurologische Symptomatik	59/133 (44,36%)	10/12 (83,33%)
Koordinationsstörung	33/133 (24,81%)	2/12 (16,67%)
Hirnnervenausfälle	29/133 (21,80%)	1/12 (8,33%)
Grobmotorikstörung	28/133 (21,05%)	1/12 (8,33%)
Neuropsychologische Funktionsstörung	16/133 (12,03%)	0/12 (0%)
Vegetative Funktionsstörung	5/133 (3,76%)	0/12 (0%)
Bewusstseinsstörung	4/133 (3,00%)	0/12 (0%)
Hirndrucksymptome	4/133 (3,00%)	0/12 (0%)
Somatische Auffälligkeiten	2/133 (1,50%)	0/12 (0%)
Extrapyramidale Bewegungsstörung	2/133 (1,50%)	0/12 (0%)
Auffällige endokrinologische Blutuntersuchung	1/133 (0,75%)	0/12 (0%)
Sensibilitätsstörung	1/133 (0,75%)	0/12 (0%)

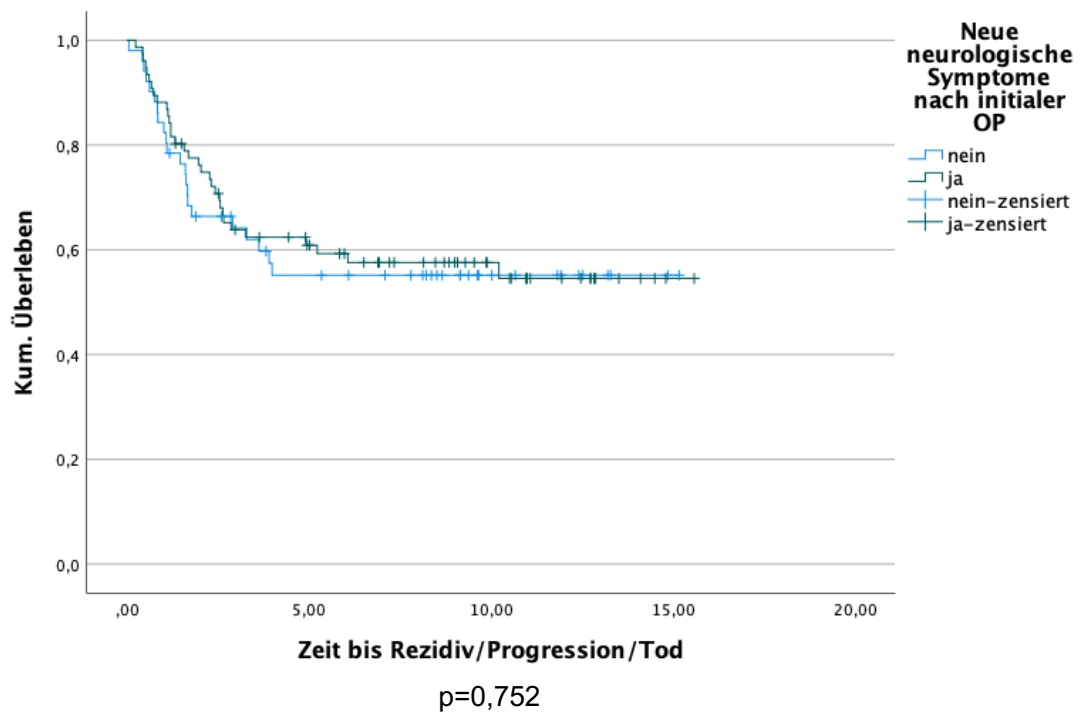
\*Mehrfachsymptomatik möglich, daher mehr als 100% in Summe

### **Einfluss des postoperativen Status auf das OS und PFS**

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS ( $p=0,925$ ) und PFS ( $p=0,752$ ) zwischen den Patienten mit und ohne neu aufgetretenen neurologischen Symptomen nach initialer OP. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten ohne neue neurologische Symptome 73,6% [61,3%-85,9%] und 55,1% [41,0%-69,2%] und für die Patienten mit neuen neurologischen Symptomen 73,4% [63,0%-83,8%] und 60,9% [49,7%-72,0%].



**Abbildung 36a: KM-Kurve  $R \geq 1,5 \text{ cm}^2$  Einfluss ohne neu aufgetretene neurologische Symptome (n=51) vs. mit neu aufgetretenen neurologischen Symptomen (n=76), OS (18 fehlend)**



**Abbildung 36b: KM-Kurve  $R \geq 1,5 \text{cm}^2$  Einfluss ohne neu aufgetretene neurologische Symptome (n=51) vs. mit neu aufgetretenen neurologischen Symptomen (n=76), PFS (18 fehlend)**

### **Auftreten des Fossa posterior Syndroms**

Das Fossa posterior Syndrom trat bei 4,8% nach initialer OP auf und bei 0% nach Nachresektion vor oder während der adjuvanten Therapie. Bei 95,2% fehlte die Informationen, ob ein Fossa posterior Syndrom nach initialer OP vorlag und bei 100% ob ein Fossa posterior Syndrom nach Nachresektion vor oder während adjuvanter Therapie, auftrat.

**Tabelle 14: Auftreten des Fossa posterior Syndroms nach initialer OP/Nachresektion (n=145)**

	Fossa posterior Syndrom nach initialer OP n=145	Fossa posterior Syndrom nach Nachresektion vor oder während adjuvanter Therapie n=34
R>1,5cm <sup>2</sup> -Gruppe		
Ja	7/145 (4,8%)	0/34 (0%)
Fehlend/Nicht auszuschließen	138/145 (95,2%)	34/34 (100%)



### Nachresektionen nach neu aufgetretener neurologischer Symptomatik

Von den Patienten mit neuer neurologischer Symptomatik nach initialer OP erhielten 19,74% eine Nachresektion, während von den Patienten ohne neue neurologische Symptomatik nach initialer OP 29,41% eine Nachresektion erhielten. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $X^2_{(1)}=1,58$ ,  $p=0,208$ ,  $\Phi=0,112$ ).

**Tabelle 15: Nachresektion nach neu aufgetretener neurologischer Symptomatik nach initialer OP  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  (n=145) (18 fehlend)**

	Neue neurologische Symptomatik nach initialer OP	Keine neue neurologische Symptomatik nach initialer OP	Statistik
Nachresektion			
Ja	15/76 (19,74%)	15/51 (29,41%)	$X^2_{(1)}=1,58$ , $p=0,208$ , $\Phi=0,112$
Nein	61/76 (80,26%)	36/51 (70,58%)	

## 7.2 Initiale OP und Re-OP

### Einfluss der Anzahl von OPs bis zum Erreichen eines R0-Status auf das OS und PFS

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS ( $p=0,364$ ) und PFS ( $p=0,757$ ) zwischen primär R0, sekundär R0,  $R < 1,5\text{cm}^2$  und  $R \geq 1,5\text{cm}^2$ . Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten mit einem R0-Status nach einer OP 68,4% [61,5%-75,2%] und 55,6% [48,3%-62,6%] und für die Patienten mit einem R0-Status nach zwei OPs 91,7% [76,0%-100,0%] und 75,0% [50,5%-99,5%] und für die Patienten  $R < 1,5\text{cm}^2$  61,8% [38,9%-84,7%] und 46,8% [20,3%-73,3%] und für die Patienten mit  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  70,1% [61,7%-78,5%] und 56,9% [52,6%-65,7%].

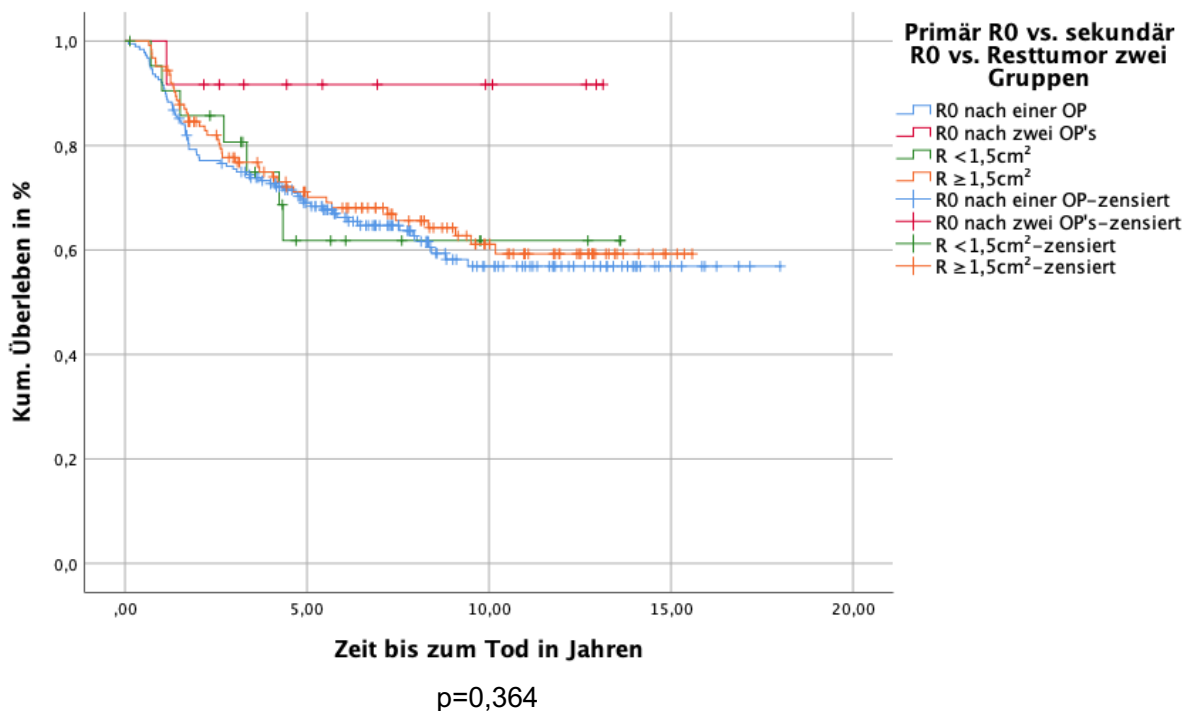


Abbildung 37a: KM-Kurve primär R0 (n=189) vs. sekundär R0 (n=12) vs.  $R < 1,5\text{cm}^2$  (n=22) vs.  $R > 1,5\text{cm}^2$  (n=124), OS (11 fehlend)

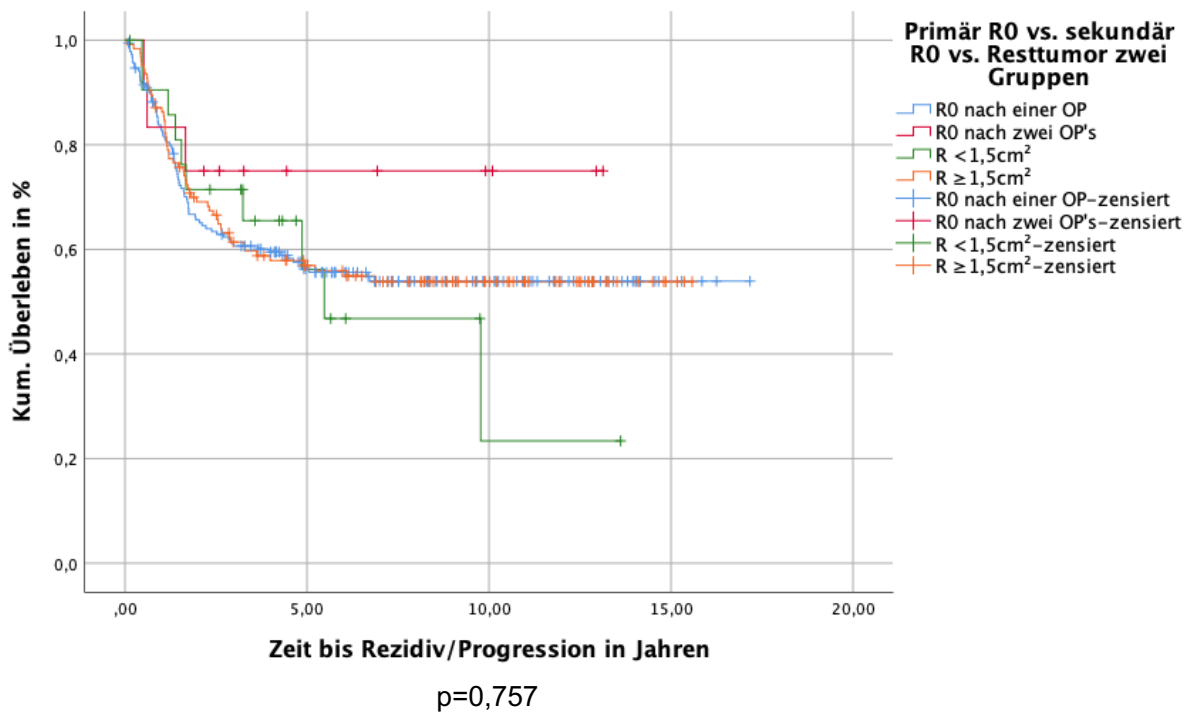


Abbildung 37b: KM-Kurve primär R0 (n=188) vs. sekundär R0 (n=12) vs. R<1,5cm<sup>2</sup> (n=22) vs. R>1,5cm<sup>2</sup> (n=124), PFS (11 fehlend)

## Einfluss der Anzahl von OPs bis zum Erreichen eines R0-Status innerhalb der M0-Kohorte auf das OS und PFS

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS ( $p=0,308$ ) und PFS ( $p=0,398$ ) zwischen M0 primär R0 vs. M0 sekundär R0 vs. M0  $R<1,5\text{cm}^2$  vs. M0  $R\geq 1,5\text{cm}^2$ . Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten innerhalb der M0-Gruppe mit einem R0-Status nach einer OP 74,9% [64,1%-85,7%] und 62,5% [50,5%-74,5%] und für die Patienten mit einem R0-Status nach zwei OPs --% [-%-%] und --% [--%-%] und für die Patienten  $R<1,5\text{cm}^2$  --% [--%-%] und 80,0% [44,9%-100,0%] und für die Patienten mit  $R\geq 1,5\text{cm}^2$  73,3% [58,2%-88,4%] und 75,0% [60,9%-89,1%].

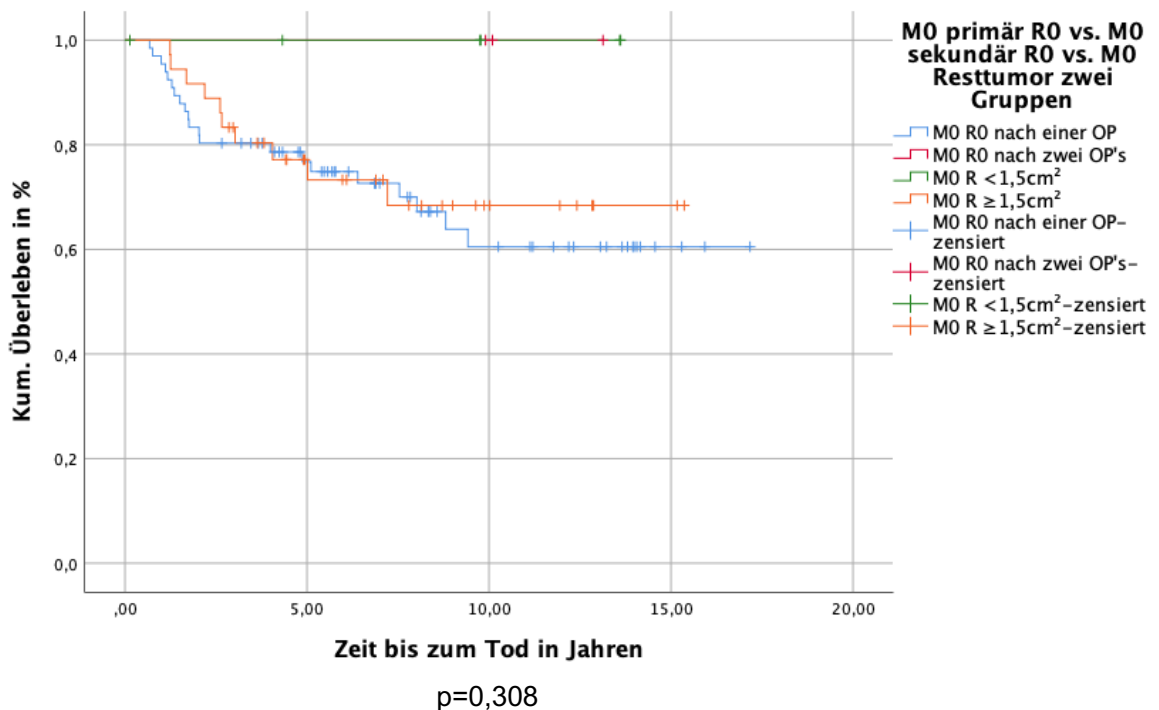


Abbildung 38a: KM-Kurve M0 primär R0 (n=66) vs. M0 sekundär R0 (n=3) vs. M0  $R<1,5\text{cm}^2$  (n=6) vs.  $R\geq 1,5\text{cm}^2$  (n=36), OS (1 fehlend)

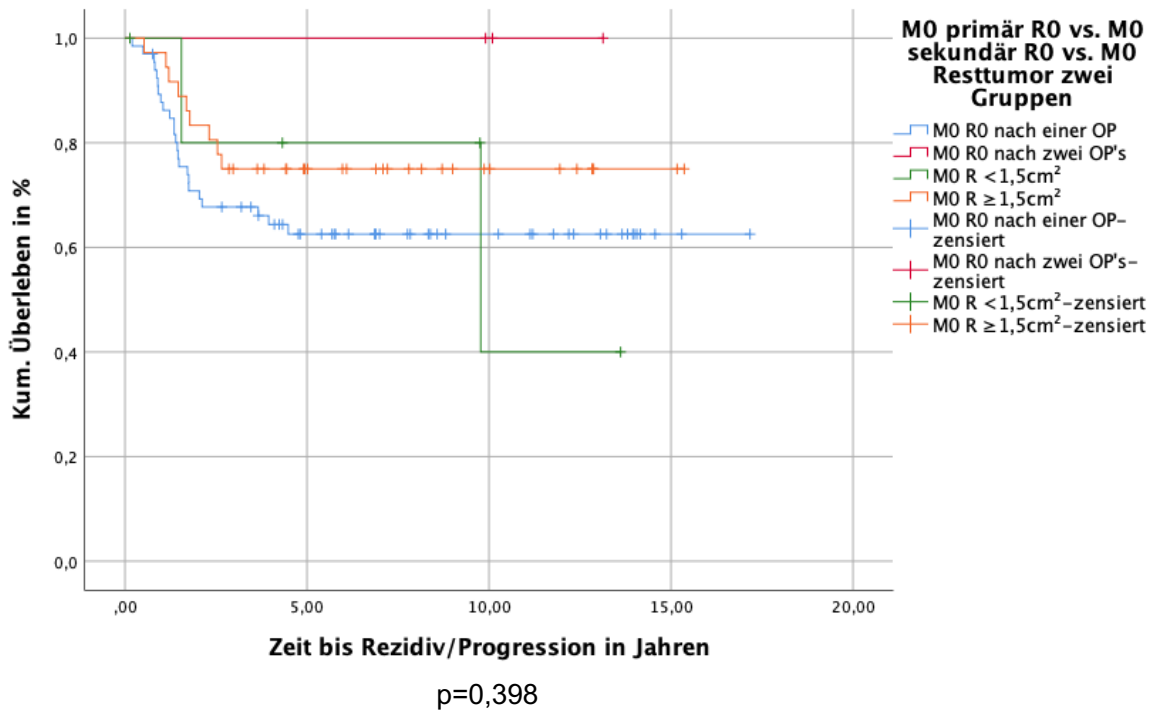
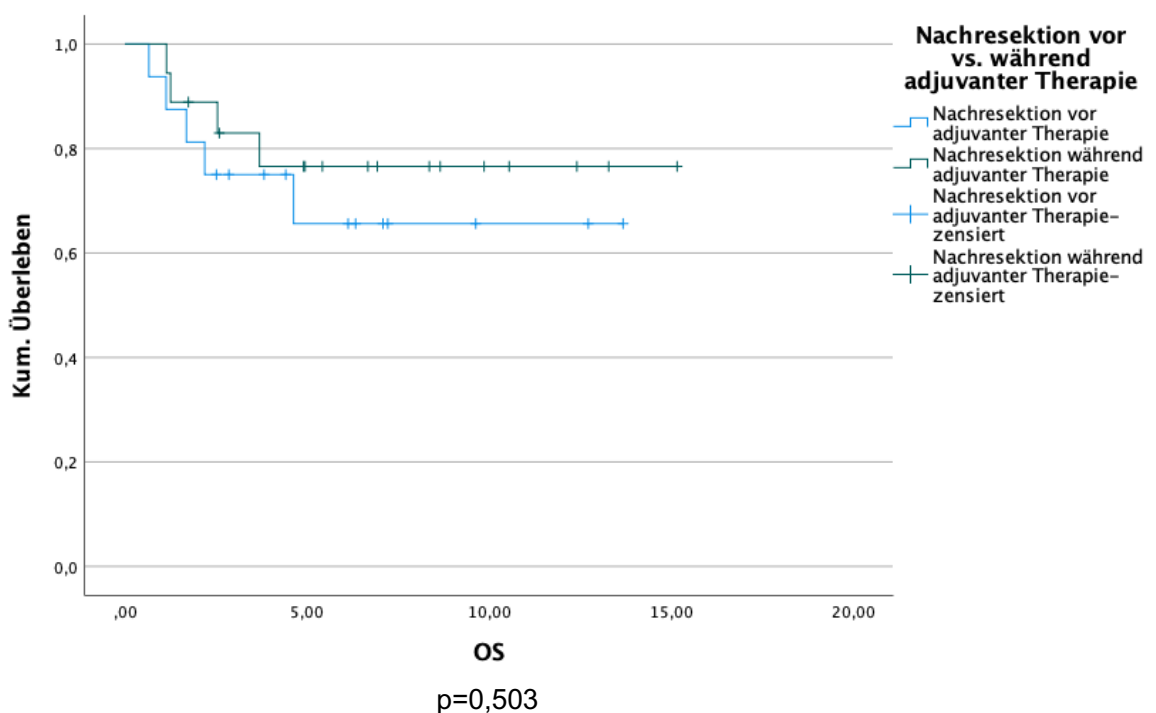


Abbildung 38b: KM-Kurve M0 primär R0 (n=66) vs. M0 sekundär R0 (n=3) vs. M0 R<1,5cm<sup>2</sup> (n=6) vs. R≥1,5cm<sup>2</sup> (n=36), PFS (2 fehlend)

### **Einfluss des Zeitpunkts der Nachresektion**

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS ( $p=0,503$ ) und PFS ( $p=0,608$ ) bzgl. des Zeitpunkts der Re-OP vor vs. während der adjuvanten Therapie. Das 5-Jahres-OS/PFS betrug für die Patienten mit Nachresektion vor adjuvanter Therapie 56,3% 65,6% [40,3%-90,8%] und [32,0%-80,6%] und für die Patienten mit Nachresektion während der adjuvanten Therapie 73,4% [63,0%-83,8%] und 60,6% [37,9%-82,7%].



**Abbildung 39a: KM-Kurve Einfluss des Zeitpunkts der Re-OP vor (n=15) vs. während (n=18) der adjuvanten Therapie, OS**

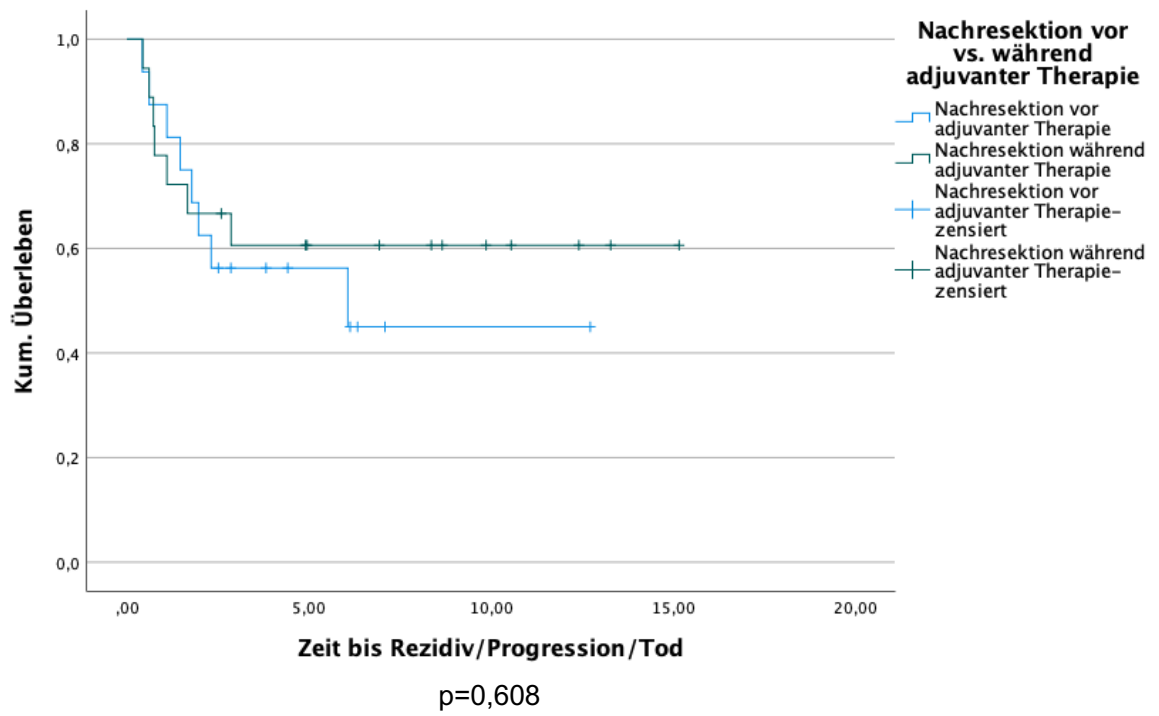


Abbildung 39b: KM-Kurve Einfluss des Zeitpunkts der Re-OP vor (n=15) vs. während (n=18) der adjuvanter Therapie, PFS

### Größenreduktion des Tumors (n=348)

Es ergab sich bzgl. der Tumorreduktion kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit ausschließlich initialer OP vs. den Patienten mit einer Nachresektion ( $t(325)=0,554$ ,  $p=0,290$ ).

**Tabelle 16: Größenreduktion des Tumors durch die initiale OP und Nachresektion (n=348)**

	Initiale OP n=307	Nachresektion n=41	Statistik
Reduktion der TumorgroÙe in%	Min.: 0 MW: 90,01 ± 20,59 Med.: 100,00 Max.: 100,00	Min.: 22,46 MW: 87,69±18,63 Med.: 93,25 Max.:100,00	$t_{(325)}=0,554$ , $p=0,290$
Fehlend	47	15	



### Resektionsausmaß bei initialer OP und Nachresektion (n=348)

Nach der initialen OP wiesen 55,56% der 348 Patienten einen R0-Status auf, 6,14% einen Resttumor <1,5cm<sup>2</sup> und 38,30% einen Resttumor ≥1,5cm<sup>2</sup>. Von den 41 Patienten mit Nachresektion wiesen 57,89% einen R0-Status, 15,79% einen Resttumor <1,5cm<sup>2</sup> und 26,32% einen Resttumor ≥1,5cm<sup>2</sup>.

**Tabelle 17: Resektionsausmaß durch initiale OP und Nachresektion, unabhängig vom Zeitpunkt der Resektion vor oder während der Primärtherapie (n=348)**

	1. OP n=348	2. OP n=41
R0	190/342 (55,56%)	11/19 (57,89%)
R<1,5cm <sup>2</sup>	21/342 (6,14%)	3/19 (15,79%)
R≥1,5cm <sup>2</sup>	131/342 (38,30%)	5/19 (26,32%)
fehlend	6	22

### Ursachen des Belassens eines Resttumors nach Lokalisation

Von den 145 Patienten mit Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  lagen für 82 Personen Informationen bzgl. der Gründe des Belassens von Resttumor vor.

Von allen Patienten, bei denen Resttumor bei initialer OP zum Schutz anatomischer Strukturen belassen wurde, waren 42 (93,33%) hirstammnah und 3 (6,67%) hemisphärisch lokalisiert. Bei allen, bei denen Resttumor bei initialer OP unbewusst belassen wurde, waren 18/23 (78,26%) hemisphärisch und 5/23 (21,74%) hirstammnah lokalisiert. Bei denjenigen, bei denen es bei initialer OP aufgrund schlechter Beurteilbarkeit/schlechter Unterscheidbarkeit des Gewebes zu einem unklaren Ergebnis kam, ob Resttumor belassen wurde, waren 5/7 (71,43%) hirstammnah und 2/7 (28,57%) hemisphärisch lokalisiert. Von denjenigen mit einem Belassen eines Resttumors aufgrund unklarer Ursache zeigten 2/3 (66,67%) eine hirstammnahe und 1/3 (33,33%) eine hemisphärische Lokalisation. Bei bewusstem Belassen eines Resttumors bei OP-Komplikationen und OP-Abbruch sowie bei einer technisch unmöglichen Resektion waren 2/2 (100%) hirstammnah lokalisiert.

**Tabelle 18: Verteilung der Ursachen des Belassens eines Resttumors nach Lokalisation (n=145)**

	Initiale OP n=82 (63 fehlend)	Re-OP vor Primärtherapie n=6 (27 fehlend)
Bewusstes Belassen eines Resttumors zum Schutz anatomischer Strukturen	45/82 (54,87%)	1/6 (16,66%)
Hirstammnah	42/45 (93,33%)	1/1 (100%)
Hemisphärisch	3/45 (6,67%)	0/1 (0%)
Unbewusstes Belassen eines Resttumors	23/82 (28,04%)	4/6 (66,66%)
Hirstammnah	18/23 (78,26%)	3/4 (75,00%)
Hemisphärisch	5/23 (21,74%)	1/4 (25,00%)

Unklar, ob Resttumor belassen, aufgrund schlechter Beurteilbarkeit/schlechter Unterscheidbarkeit des Gewebes	7/82 (8,53%)	1/6 (16,66%)
Hirnstammnah Hemisphärisch	5/7 (71,43%) 2/7 (28,57%)	1/1 (100%) 0/1 (0%)
Bewusstes Belassen eines Resttumors, Ursache unklar	3/82 (3,65%)	--
Hirnstammnah Hemisphärisch	2/3 (66,67%) 1/3 (33,33%)	-- --
Bewusstes Belassen eines Resttumors bei OP- Komplikationen und OP- Abbruch	2/82 (2,43%)	--
Hirnstammnah Hemisphärisch	2/2 (100%) 0/2 (0%)	-- --
Bewusstes Belassen eines Resttumors, aufgrund technisch unmöglicher Resektion	2/82 (2,43%)	--
Hirnstammnah Hemisphärisch	2/2 (100%) 0/2 (0%)	-- --

### Neue neurologische Symptomatik in Bezug auf die Zentrumsgröße

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des Auftretens einer neuen neurologischen Symptomatik nach initialer OP in kleinen, mittelgroßen und großen Zentren ( $X^2_{(2)}=1,01$ ,  $p=0,602$ ).

**Tabelle 19: Neue neurologische Symptomatik nach initialer OP in Bezug auf die Zentrumsgröße**

	Kleines Zentrum (<1 Neuerkrankung pro Jahr)	Mittelgroßes Zentrum (1-2 Neuerkrankungen pro Jahr)	Großes Zentrum (>2 Neuerkrankungen pro Jahr)	Statistik
Neue neurologische Symptomatik nach initialer OP	17/26 (65,38%)	27/43 (62,79%)	32/58 (55,17%)	$X^2_{(2)}=1,01$ , $p=0,602$
Fehlend/unklar	1	11	6	

### Resttumorgröße vor Primärtherapie nach Zentrumsgröße (n=348)

In kleinen, mittelgroßen und großen Zentren ergab sich hinsichtlich des Auftretens eines Tumorrests  $R_0/R < 1,5\text{cm}^2$  bzw.  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  kein signifikanter Unterschied ( $X^2_{(2)}=3,28$ ,  $p=0,194$ ).

**Tabelle 20: Resttumorgröße vor Primärtherapie nach Zentrumsgröße (n=348)**

	Kleines Zentrum ( $\leq 1$ Neuerkrankung pro Jahr) n=69	Mittelgroßes Zentrum ( $>1- \leq 2$ Neuerkrankungen pro Jahr) n=149	Großes Zentrum ( $>2$ Neuerkrankungen pro Jahr) n=130	Statistik
Tumorrest				
$R_0/R < 1,5\text{cm}^2$ n=219	45 (65,21%)	100 (67,11%)	74 (56,92%)	$X^2_{(2)}=3,28$ , $p=0,194$
$R > 1,5\text{cm}^2$ n=129	24 (34,78%)	49 (32,89%)	56 (43,08%)	

### Unbewusst und bewusst belassener Tumorrest nach Zentrumsgröße

Hinsichtlich des bewussten oder unbewussten Belassens eines Resttumors bei initialer OP zeigte sich kein signifikanter Unterschied in kleinen, mittelgroßen und großen Zentren ( $X^2_{(4)}=3,41$ ,  $p=0,491$ ).

Bei fast ausschließlichen Angaben zur Ursache des Belassens eines Resttumors bei einer Nachresektion in einem großen Zentrum, wurde in diesem Fall auf einen statistischen Vergleich verzichtet.

**Tabelle 21: Unbewusst und bewusst belassener Tumorrest nach Zentrumsgröße**

	Kleines Zentrum ( $\leq 1$ Neuerkrankungen pro Jahr)	Mittelgroßes Zentrum ( $>1 - \leq 2$ Neuerkrankungen pro Jahr)	Großes Zentrum ( $> 2$ Neuerkrankungen pro Jahr)	Statistik
Ursache des Belassens eines Tumorrests bei initialer OP	n=27	n=54	n=64	
Unbewusst	2/13 (15,38%)	8/33 (24,24%)	1 3/49 (26,53%)	$X^2_{(4)}=3,41$ , $p=0,491$
Bewusst	7/13 (53,84%)	21/33 (63,64%)	24/49 (48,98%)	
Unklar	4/13 (30,76%)	4/33 (12,12%)	12/49 (24,49%)	
Fehlend	14	21	15	
Ursache des Belassens eines Tumorrests bei Re-OP	n=3	n=11	n=20	
Unbewusst	0/0 (0%)	1/1 (100%)	3/5 (60,0%)	/
Bewusst	0/0 (0%)	0/1 (0%)	1/5 (20,0%)	
Unklar	0/0 (0%)	0/1 (0%)	1/5 (20,0%)	
Fehlend	3	10	15	

## Unbewusst belassener Resttumor nach Diagnosejahren

Der im Balkendiagramm entstandene subjektive Eindruck einer Dezimierung der unbewusst belassenen Tumorreste nach initialer OP ab 2014-2017 konnte statistisch nicht nachgewiesen werden ( $X^2_{(2)}=2,93$ ,  $p=0,231$ ).

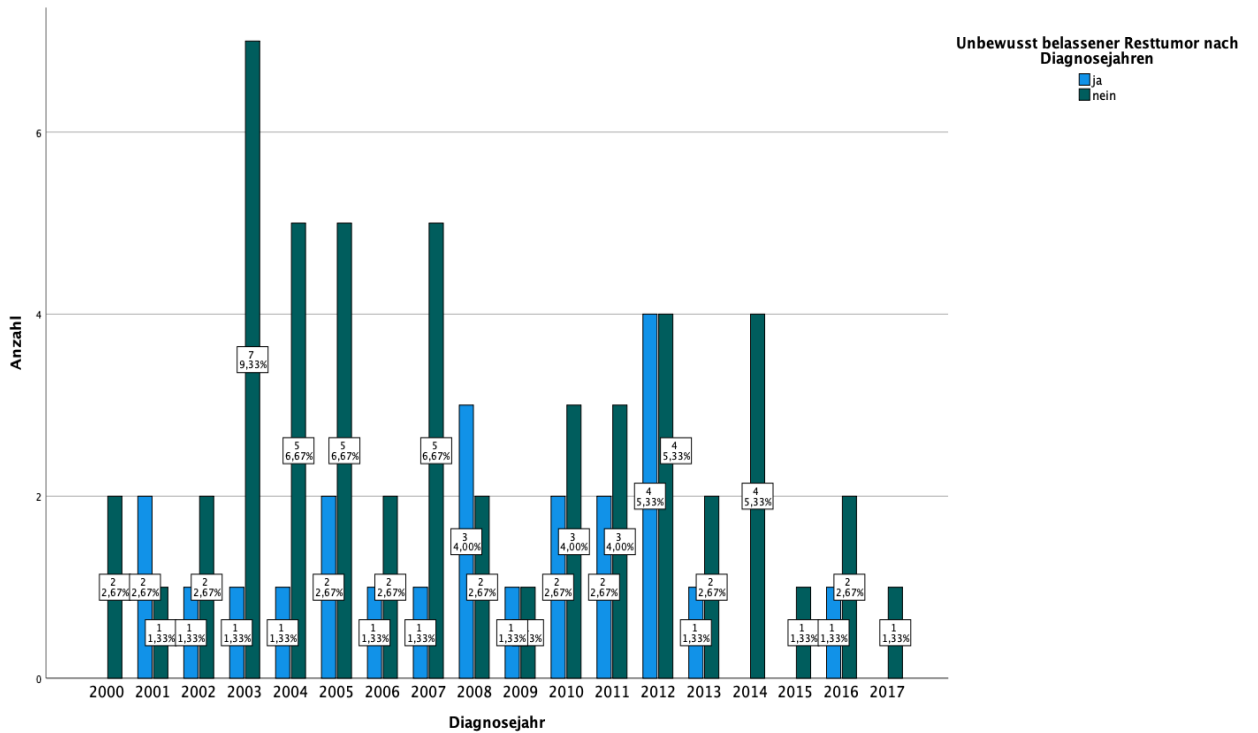


Abbildung 40: Unbewusst belassener Resttumor nach Diagnosejahren

Tabelle 22: Unbewusst belassener Resttumor nach Diagnosejahren

	2000 bis 2013 n=125	2014 bis 2017 n=20	Statistik
Bewusst	44/73 (60,27%)	8/9 (88,89%)	$X^2_{(2)}=2,93$ , $p=0,231$
Unbewusst	22/73 (30,14%)	1/9 (11,11%)	
Unklar	7/73 (9,59%)	0/9 (0%)	
Fehlend	52	11	

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit, die eine Kohorte von 348 Patienten unter Berücksichtigung der molekularen Subgruppen des MB untersucht, hat zum Ziel mehr Klarheit hinsichtlich der Relevanz der postoperativen Resttumorgröße vor der adjuvanten Therapie zu erlangen. Dieses Ziel verfolgend wird im nächststehenden Abschnitt auf die einzelnen Ergebnisse und ihre Bedeutung im wissenschaftlichen Kontext eingegangen.

Nach wie vor wird mit der OP eines MB eine maximal-sichere Resektion mit dem Ziel eines R0-Status angestrebt und bei der Therapieplanung der Grenzwert von 1,5cm<sup>2</sup> Resttumorgröße nach letzter OP vor Beginn der adjuvanten Therapie zur Risikostratifizierung verwendet, um Patienten in Niedrigrisiko- (R0/R<1,5cm<sup>2</sup>) oder Hochrisikogruppen (R≥1,5cm<sup>2</sup>) mit entsprechend angepassten Therapien einzuordnen (Thompson et al. 2016). Bei uneindeutiger Datenlage zum Einfluss der Resttumorgröße auf das OS und das PFS (Thompson et al. 2016), stellt diese Arbeit den Einfluss der Resttumorgröße auf das OS und PFS in den Mittelpunkt. Aufgrund des bekannten und sich auch in dieser Arbeit zeigenden großen Einflusses des Metastasenstatus auf das OS und PFS wurde, um eine Verfälschung der Auswertung durch diesen Effekt zu vermeiden, zum einen nicht nur die Gesamtkohorte, sondern auch gesondert die M0-Kohorte analysiert.

Vier Hauptfragestellungen wurden untersucht:

Zum einen wurde die Frage überprüft, ob auf der Basis des bisherigen Grenzwertes die postoperative Resttumorgröße vor adjuvanter Therapie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von Kindern und Jugendlichen mit MB hat. Untersucht wurde hierbei die Hypothese, dass ein Resttumor ≥1,5cm<sup>2</sup> das Risiko zu versterben bzw. ein Rezidiv zu erleiden erhöht. Zum anderen wurde getestet, ob ein neuer Grenzwert für den relevanten Resttumor ermittelt werden kann. Da der Grenzwert von 1,5cm<sup>2</sup> Resttumor größtenteils auf dem Protokoll der Children's Cancer Group 921 basiert, in das Patienten zwischen 1986 und



1992 aufgenommen wurden, einer Zeit vor MRT, moderner Chemotherapie oder dem Bewusstsein von molekularen Untergruppen, bedarf dieser - besonders im Kontext anderer Einflussfaktoren - einer Neubewertung (Albright et al. 1996, Zeltzer et al. 1999).

Weiterhin wurden Variablen, die auf die Beziehung zwischen Resttumorgröße und dem OS/PFS einwirken, geprüft sowie wurden signifikante Prädiktoren für das OS/PFS, die die Resttumorgröße jedoch nur indirekt mitbeeinflussen, detektiert und miteinander verglichen.

Zudem wurden in der Teilkohorte der 145 Patienten mit einem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  operations-assoziierte Einflussfaktoren aufgearbeitet und untersucht, um etwa die Relevanz der Tumorlokalisation in Hirnstamm oder Kleinhirnhemisphäre bzgl. des Auftretens neuer neurologischer Symptome nach initialer OP zu ermitteln. Zum Teil wurde für diese Analysen auch die Gesamtkohorte herangezogen.

Das ultimative Ziel dieser Arbeit ist zur Therapieoptimierung des MB bei Kindern und Jugendlichen beizutragen. Hierfür von besonderer Wichtigkeit ist eine Neubewertung der Bedeutung der Resttumorgröße nach letzter OP vor Beginn der adjuvanten Therapie.

Hierdurch könnten durch Verschiebung eines Grenzwerts beispielsweise in Richtung eines größeren Resttumorvolumens zum einen die Nachresektionen verringert werden und zum anderen könnte es dazu kommen, dass Patienten, die ursprünglich in eine Hochrisikogruppe eingestuft wurden zukünftig einer Niedrigrisikogruppe mit weniger intensiven Therapien und demnach weniger Komplikationen und Langzeitfolgen zugeordnet würden.

#### **4.1 Verteilung klinischer Einflussgrößen in der Gesamtkohorte**

Das mediane Alter der Patienten in der Studienkohorte dieser Arbeit lag bei etwa 7 Jahren und ähnelt den Daten vorheriger Studien wie beispielsweise des deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) mit einem medianen Alter von 6,7 Jahren auf 544 Patienten, die von 2007 bis 2016 ausgewertet wurden (DKKR

2017) oder der Studie von Weil et al. mit 203 Patienten und einem medianen Alter von ebenfalls 7 Jahren (Weil et al. 1998).

Auch die Altersverteilung der Kohorte der vorliegenden Arbeit mit 38% ≤4-Jährigen Patienten ist vergleichbar mit den Daten des DKKR, bei der der Anteil ≤4-Jähriger Patienten bei 36% lag (DKKR 2017).

Bezüglich der Geschlechterverteilung, die in dieser Arbeit bei einem Verhältnis von 2,2:1 männlich zu weiblich liegt, finden sich in der Literatur vermehrt Werte mit einem niedrigeren Verhältnis wie beispielsweise 1,2:1 (Weil et al. 1998) oder etwa 1,5:1 (Northcott et al. 2011, Kool et al. 2012).

Eine Ursache hierfür könnte die in der vorliegenden Arbeit mit 31% im Vergleich erhöhte Anzahl an Patienten mit Gruppe 3-Tumoren sein, welche vermehrt beim männlichen Geschlecht auftreten (Taylor et al. 2012).

64% der Patienten der vorliegenden Arbeit wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen auf. Damit ist die Anzahl der metastasierten Tumoren im Verhältnis zu Angaben in der Literatur hoch. In zuvor veröffentlichten Daten finden sich etwa 24% (Kool et al. 2012), 27% (Schwalbe et al. 2017), 35% (Min et al. 2013) oder 40% Metastasen (Gerber et al. 2012) zum Zeitpunkt der Diagnose.

Ein Grund hierfür ist, dass in der Kohorte der Patienten mit R0 und  $R < 1,5\text{cm}^2$  die PNET5-Patienten (>3 Jahre alte Patienten mit M0 R0 und  $M0 R < 1,5\text{cm}^2$ ) ab 2014 ausgeschlossen werden mussten, da diese Studie noch nicht abgeschlossen ist und die Patienten zunächst im Rahmen der Studie veröffentlicht werden. Durch diese Selektion in der Referenzkohorte entsteht ein Bias zu Hochrisikopatienten mit metastasierten MB.

Ebenfalls kann dem erhöhten Vorhandensein von Metastasen das im Verhältnis erhöhte Auftreten von Gruppe 3-Tumoren mit 31% im Vergleich zu Werten der Literatur mit etwa 25% (Kool et al. 2012, Juraschka und Taylor 2019) zu Grunde liegen, denn das Auftreten von Metastasen bei Gruppe 3-Tumoren ist mit 40-50% zum Zeitpunkt der Diagnose (Juraschka und Taylor 2019) verhältnismäßig hoch.

## 4.2 Verteilung biologischer Einflussgrößen in der Gesamtkohorte

Die Verteilung der histologischen Varianten in dieser Kohorte lag bei 71% CMB, 20% DMB/MBEN und 9% LC/AMB. In der Literatur zeigt sich eine ähnliche Verteilung der histologischen Varianten wie beispielsweise bei Ellison et al. mit 235 Patienten und 72% CMB, 17% DMB/MBEN und 11% LC/AMB (Ellison et al. 2011). Auch bei Schwalbe et al. mit 428 Patienten und 70%, 15%, 15% und Kool et al. mit 550 Patienten mit 70%, 16%, 10% für CMB, DMB/MBEN und LC/AMB zeigen sich ähnliche Werte (Kool et al. 2012, Schwalbe et al. 2017).

Mit 5% WNT, 27% SHH, 31% Gruppe 3 und 37% Gruppe 4-Tumoren zeigten sich in dieser Arbeit weitestgehend vergleichbare Werte bzgl. der Verteilung der molekularen Subgruppen wie in vorangegangener Literatur. Wobei beschrieben ist, dass das WNT mit etwas höheren Anteilen zu etwa 10% (Kool et al. 2012, Schwalbe et al. 2017, Juraschka und Taylor 2019) auftritt. Ursache hierfür kann die zuvor beschriebene PNET5-Selektion sein, da WNT-Patienten häufig einen M0-Status aufweisen und viele der M0-Patienten ab 2014 durch die PNET5-Selektion ausgeklammert wurden. SHH ist mit vergleichbaren etwa 25-30% (Cho et al. 2011, Hatten und Roussel 2011), Gruppe 3 zu niedrigeren Anteilen mit etwa 25% (Kool et al. 2012, Juraschka und Taylor 2019) und Gruppe 4 mit minimal niedrigerem Anteil zu 35% (Kool et al. 2012, Cavalli et al. 2017) beschrieben.

Der MYC-Status in dieser Arbeit mit 5% C-MYC-Amplifikation steht im Verhältnis zu Daten der Literatur wie etwa von Schwalbe et al mit 428 Patienten und ebenfalls beschriebenen 5% C-MYC-Amplifikation. Die 4% N-MYC-Amplifikation sind im Vergleich zu bekannten Daten der Literatur wie etwa von Schwalbe et al mit 7% N-MYC-Amplifikation (Schwalbe et al. 2017) verhältnismäßig hoch. Bei 45,7% fehlenden Angaben zum MYC-Status in dieser Arbeit sind die Vergleiche zu vorangegangenen Daten in der Literatur jedoch eingeschränkt beurteilbar.

### **4.3 Verteilung der Einflussgrößen in den Gruppen R0, R<1,5cm<sup>2</sup> und R≥1,5cm<sup>2</sup>**

Bezüglich der Altersverteilung zeigte sich in dieser Arbeit zwischen der Gruppe R0 mit einem medianen Alter von  $6,00 \pm 4,42$  und der Gruppe  $R \geq 1,5 \text{cm}^2$  mit einem medianen Alter von  $7,97 \pm 5,05$  ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). Auch zwischen den Gruppen R0  $\leq 4$  Jahre mit 46,4% und  $R \geq 1,5 \leq 4$  Jahre mit 26,4% zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). Wurden ausschließlich die Patienten mit Metastasenstatus M0 verglichen, trat auch hier zwischen den Gruppen M0 R0 und M0  $R \geq 1,5 \text{cm}^2$  ein signifikanter Unterschied des medianen Alters in Jahren ( $p < 0,001$ ) und entsprechend der Altersverteilung  $\leq 4$  Jahre und  $\geq 4$  Jahre ( $p < 0,001$ ) mit 19,4%  $\leq 4$ -Jährigen Patienten in der Gruppe M0  $R \geq 1,5 \text{cm}^2$  im Vergleich zu 85,7%  $\leq 4$ -Jährigen in der Gruppe M0 R0 auf. Ebenso gab es signifikant weniger  $\leq 4$ -Jährige in der Gruppe M0  $R \geq 1,5 \text{cm}^2$  als in der Gruppe M0  $R < 1,5 \text{cm}^2$  ( $p = 0,032$ ).

Eine Erklärung hierfür könnte insgesamt der in der Literatur beschriebene hohe Anteil von etwa zwei Dritteln SHH-Tumoren bei unter 3 Jahre alten Patienten sein (Cho et al. 2011, Kool et al. 2012, Taylor et al. 2012, Orr 2020). SHH-Tumoren sind in den Kleinhirnhemisphären lokalisiert (Perreault et al. 2014) und werden häufiger von Neurochirurgen im Gesunden (R0) reseziert als Tumoren, die im Hirnstamm liegen. Der Grund hierfür ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung mit bei Hirnstammlokalisation stark erhöhtem Risiko für neurologische Schäden, sodass bei dieser Lokalisation häufiger Tumorgewebe belassen und nicht R0 reseziert wird. Der tatsächliche Anteil der Subgruppe SHH innerhalb der Gruppe der  $\leq 4$ -Jährigen in der Kohorte dieser Arbeit mit 53,6% und mit 8,1% in der Gruppe der  $> 4$ -Jährigen, untermauert diese Erklärung.

Eine zusätzliche Erklärung ist der Ausschluss der PNET5-Patienten ( $> 3$  Jahre alte Patienten mit M0 R0 und M0  $R < 1,5 \text{cm}^2$ ) ab 2014, der zur Folge hat, dass die Patienten in der R0-Kohorte im Verhältnis ein geringeres Durchschnittsalter aufweisen.

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigten sich in der Gruppe M0 R0 signifikant mehr Patienten männlichen Geschlechts als in der Gruppe M0

$R < 1,5 \text{ cm}^2$  ( $p = 0,023$ ); da zu der Gruppe der  $M0 R < 1,5$  nur 6 Patienten zählen ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses jedoch eingeschränkt.

Die Einflussgrößen Histologie, Molekulare Subgruppe und MYC-Amplifikation zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen  $R0$ ,  $R < 1,5$  und  $R \geq 1,5$  und den Gruppen  $M0 R0$ ,  $M0 R < 1,5$  und  $M0 R \geq 1,5$ .

#### **4.4 Verteilung der Einflussgrößen in den Gruppen $\leq 4$ Jahre und $> 4$ Jahre**

Kinder, die älter als 4 Jahre alt waren, hatten mit 78,5% signifikant häufiger Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose als Kinder  $\leq 4$  Jahre mit 39,8% Metastasen ( $p < 0,001$ ).

Eine Ursache hierfür könnte die bereits bekannte erhöhte Anzahl von Gruppe 4-Tumoren bei  $> 4$  Jahre alten Patienten sein, die zum Zeitpunkt der Diagnose zu 40% metastasiert sind (Kool et al. 2012, Cavalli et al. 2017, Juraschka und Taylor 2019). Passend hierzu gab es in der in dieser Studie untersuchten Stichprobe 56,5% Gruppe 4-Tumoren in der Gruppe der  $> 4$ -Jährigen Patienten im Vergleich zu 8,3% Gruppe 4-Tumoren in der Gruppe der  $\leq 4$ -Jährigen. Hinzu kommt der Bias durch die PNET5-Selektion und damit einhergehend einem verhältnismäßig erhöhten Anteil metastasierter Patienten in der älteren Altersgruppe.

Patienten, die  $\leq 4$  Jahre alt waren, hatten mit 40% signifikant häufiger ein DMB/MBEN im Vergleich zu der Gruppe der älteren Patienten mit 7,9%, ( $p < 0,001$ ). Ursächlich hierfür kann die bekannte Anhäufung von SHH-Tumoren bei den  $\leq 4$  Jahre alten Patienten sein (Cho et al. 2011, Kool et al. 2012, Taylor et al. 2012, Orr 2020). Bei den SHH-Tumoren wird fast ausschließlich histologisch ein DMB/MBEN nachgewiesen (Cavalli et al. 2017). Es ist nicht bekannt, warum  $< 3$  Jahre alte Patienten häufiger an SHH-Tumoren mit histologischer Diagnose DMB/MBEN erkranken.

Bezüglich der molekularen Subgruppen wies die Gruppe der Kinder

≤4 Jahre mit 8,3% bzw. 1,2% im Vergleich zu 56,5% bzw. 8,1% in der älteren Gruppe signifikant seltener Gruppe 4-Tumoren und WNT-Tumoren auf. Diese Angaben stimmen auch mit Daten bekannter Literatur überein, wonach Gruppe 4-Tumoren vermehrt im Alter von 3 bis 17 Jahren auftreten (Kool et al. 2012, Cavalli et al. 2017) und WNT-Tumoren gehäuft bei 4-16 Jahre alten Patienten (Cavalli et al. 2017).

Im Vergleich zu der älteren Patientengruppe waren, wie bereits oben erwähnt, SHH-Tumoren signifikant häufiger bei den ≤4 Jahre alten Patienten (53,6% vs. 8,1%) ( $p < 0,001$ ), was sich wie oben besprochen in vorangegangener Literatur wiederfinden lässt (Cho et al. 2011, Kool et al. 2012, Taylor et al. 2012, Orr 2020).

Wurden wiederum ausschließlich die M0-Patienten betrachtet, zeigte die Gruppe der Kinder ≤4 Jahre, der gleichen Ursache wie bei der gesamten Kohorte zur Folge, signifikant mehr Patienten mit DMB/MBEN-Histologie, sprich, hierfür kann eine bekannte Anhäufung von SHH-Tumoren bei den ≤4 Jahre alten Patienten die Ursache sein (Cho et al. 2011, Kool et al. 2012, Taylor et al. 2012, Orr 2020). Und bei den SHH-Tumoren wird fast ausschließlich histologisch ein DMB/MBEN nachgewiesen (Cavalli et al. 2017). Gleichzeitig zeigte sich in der Gruppe der ≤4-Jährigen M0-Patienten ein signifikant geringerer Anteil von CMB-Histologie im Vergleich zur Gruppe der >4-Jährigen M0-Patienten ( $p = 0,005$ ). Letzteres gründet auf der bekannten Ursache, dass WNT- und Gruppe 4-Tumoren, die beiden vorrangig vertretenen Tumoren bei >4 Jahre alten Patienten, vermehrt histologisch einem CMB zugeordnet werden (Ellison et al. 2011, Northcott et al. 2011, Kool et al. 2012, Min et al. 2013).

Bezüglich der molekularen Subgruppen zeigten sich im Wesentlichen die gleichen Unterschiede aus denselben Ursachen zwischen den M0-Gruppen der ≤4 Jahre und >4 Jahre alten Patienten, wie in der Gesamtkohorte ( $p < 0,001$ ).

## 4.5 Einfluss der Resttumorgröße in Kaplan-Meier-Überlebensanalysen

In dieser Kohorte hatte die Resttumorgröße klassifiziert nach R0, R<1,5 oder R≥1,5, anders als bisher zur Risikostratifizierung genutzt, keinen signifikanten Einfluss auf das OS (p=0,885) oder PFS (p=0,973).

Bei gesonderter Untersuchung in Altersgruppen ≤4 Jahre (OS p=0,675, PFS p=0,311) und >4 Jahre (OS p=0,737, PFS p=0,850) und der Untersuchung ausschließlich der M0-Patienten ergab sich ebenfalls für das OS und PFS kein signifikanter Einfluss der Resttumorgröße (p=0,364, p=0,531).

Es zeigte sich jedoch die Tendenz, dass Patienten ≤4 Jahre ohne Metastasen mit einem Resttumor >1,5cm<sup>2</sup> im Vergleich zu denjenigen mit keinem Resttumor einen besseren Verlauf aufwiesen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die R+ Patienten eine intensivere Chemotherapie erhielten als die R0-Patienten und dies einen positiven Einfluss auf das Überleben hatte - auch wenn der Effekt nicht signifikant ist. Bei den >4-Jährigen zeigt sich dies nicht. Die mögliche Ursache hierfür ist, dass die Therapieintensivierung M0 R0 und M0 R+ „nur“ eine Erhöhung der Strahlendosis mit sich bringt.

Letztlich zeigte sich ein einziger signifikanter Einfluss bzgl. der Resttumorgröße bei gesonderter Betrachtung nach molekularen Subgruppen in der Gesamtkohorte. Bei SHH-Patienten ergab sich hierbei ein besseres PFS bei Patienten mit R0-resizierten Tumoren als bei SHH-Patienten mit einem Resttumor ≥1,5cm<sup>2</sup> (p=0,025). Dies könnte nahelegen, dass einzelne Subkohorten von einer R0-Resektion statt einer Resttumorgröße </≥1,5 profitieren könnten. Allerdings ist dieses Resultat im Kontext einer Anzahl von 15 Patienten in der Gruppe SHH R≥1,5 nur eingeschränkt beurteilbar und nicht mehr signifikant, wenn man die M+-Patienten aus der Analyse ausschließt.

Die Ergebnisse dieser Stichprobe, die keinen signifikanten Einfluss der Resttumorgröße auf das OS und PFS zeigen, stehen der generell angestrebten Komplettresektion sowie der angewandten Risikostratifizierung konträr gegenüber.

Viele Arbeiten vertreten den Vorteil einer R0-Resektion. Wie z.B. von Stavrou et al. mit 88 Patienten aus den Jahren 1969 bis 1997, in der univariat ein signifikanter Unterschied für das OS ( $p=0,0006$ ) und PFS ( $p=0,0006$ ) zwischen R0-Resektion und inkompletter Resektion nachgewiesen wurde (Stavrou et al. 2001).

Auch Lannering et al. mit 340 Patienten zwischen >4 bis 21 Jahren von 2001-2006 (PFS univariat  $p<0,01$ ; multiple Cox  $p=0,02$ ) (Lannering et al. 2012), Rutkowski et al. mit 260 M0-Patienten unter 5 Jahren von 1987 bis 2004 (EFS  $p<0,001$ ; OS  $p<0,001$ ) (Rutkowski et al. 2010), Stensvold et al. mit 175 Patienten <20 Jahren von 1974 bis 2013 (R0 im Vergleich zu inkompletter Resektion OS  $p<0,001$ ; EFS  $p<0,001$ ) (Stensvold et al. 2017), zeigen einen signifikanten Vorteil für eine R0-Resektion.

Ebenfalls Studien mit weniger als 100 Patienten wie von Rieken et al. mit 66 Patienten, 64% <18 Jahre und 36% >18 Jahre, von 1985 bis 2009 (PFS  $p<0,05$ ; OS  $p=0,0017$ ) (Rieken et al. 2011) oder von Rutkowski et al. mit 43 Kindern (M0-Patienten OS  $p=0,009$  und PFS  $p=0,04$ ) (Rutkowski et al. 2005) zeigen einen Vorteil für eine R0-Resektion.

Der Annahme, dass eine R0-Resektion ein besseres Therapieergebnis erzielt, stehen allerdings auch eine Vielzahl anderer Arbeiten gegenüber.

Z.B. Arbeiten wie von Enayet et al. mit 405 Patienten aus den Jahren 2007 bis 2018, in der sich univariat kein Vorteil der kompletten Resektion R0 hinsichtlich des OS ( $p=0,557$ ) oder des PFS ( $p=0,146$ ) nachweisen lies (Enayet et al. 2021).

Auch Akyuz et al. mit 203 Patienten zwischen 0 und 19 Jahren von 1975 bis 2006 stellten keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,74$ ) zwischen den Gruppen fest (Akyuz et al. 2008), ebenso wie Pietsch et al. mit 184 Patienten zwischen 0 und 21 Jahren von 2000 bis 2012 ( $p\leq 0,05$ ) (Pietsch et al. 2014).

Von Hoff et al. mit 280 Patienten zwischen 3-18 Jahren von 1991 bis 1997 (OS  $p=0,679$ ; EFS  $p=0,746$ ) (von Hoff et al. 2010), Taylor et al. 2003 mit 179 Patienten zwischen 3-16 Jahren von 1992 bis 2000 (OS  $p=0,2609$ ; EFS  $P=0,1434$ ) (Taylor et al. 2003) und Kortmann et al. mit 137 Patienten zwischen



3 und 17 Jahren von 1991 bis 1997 ( $p \leq 0,05$ ) (Kortmann et al. 2000) wiesen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied nach.

Auch Studien mit weniger als 100 Patienten wie von Christophersen et al. mit 50 M0-Patienten zwischen 1,2 und 18,5 Jahren von 1963 bis 2008 ( $p > 0,05$ ) (Christophersen et al. 2014), von Bueren et al. mit 45 M0-Patienten  $< 4$  Jahren von 2001 bis 2005 (EFS  $p = 0,531$ ; OS  $p = 0,957$ ) (von Bueren et al. 2011), Kombogiorgas et al. mit 38 Patienten zwischen 0 und 14,1 Jahren von 1994 bis 2003 ( $p > 0,05$ ) (Kombogiorgas et al. 2007), Warmuth-Metz et al. mit 38 Patienten nur mit Rezidiven zwischen 0 bis 21 Jahren von 2000 bis 2006 (PFS  $p > 0,05$ ) (Warmuth-Metz et al. 2011), Yu et al. mit 40 Patienten zwischen 0 bis ungenannter Altersobergrenze von 2004 bis 2014 ( $p = 0,735$ ) (Yu et al. 2017) und Rutkowski et al. mit 26 M0-Patienten  $< 3$  Jahren von 1987 bis 1993 (PFS  $p = 0,986$ ; OS  $p = 0,704$ ) (Rutkowski et al. 2009) reihen sich in die Arbeiten ohne signifikanten Unterschied ein.

Zu bemerken ist, dass für viele der hier aufgeführten Studien unterschiedliche Qualitäten des Bildmaterials vorlagen. Einige Aussagen zum Resttumor basierten demnach ausschließlich auf dem Bericht des Operateurs oder auf der Basis einer Computertomografie (CT) ohne, dass ein MRT-Befund vorlag. Ein zweiter Faktor, der das Ergebnis stark mitbestimmt ist die Patientenselektion durch die einzelnen Kovariaten, die mehr oder weniger Einfluss haben. Dies sind zwei mögliche Gründe für den Mangel an Konsistenz bei dem Vergleich der oben genannten Arbeiten.

#### **4.6 Versuch der Identifikation eines neuen Grenzwertes der ResttumorgroÙe**

Aufgrund der Tatsache, dass die bestehende Grenze von  $1,5\text{cm}^2$  in dieser Kohorte keinen Einfluss auf das Überleben zeigte, wurde mittels ROC-Kurven-Analysen der Versuch unternommen eine neue relevante Grenze zu identifizieren.

Jedoch konnte weder für das OS, noch für das PFS in der Gesamtkohorte oder in der M0-Kohorte eine neue relevante Grenze ermittelt werden (OS  $p=0,818$  PFS  $p=0,441$ ; OS M0  $p=0,539$  PFS M0  $p=0,417$ ).

Das Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit den Einfluss anderer Faktoren und ihren indirekten oder direkten Einfluss auf den Prognosefaktor Resttumorgröße zu beleuchten. Auf diese möglichen anderen Einflussfaktoren wird im Folgenden genauer eingegangen.

#### **4.7 Einfluss der Resttumorgröße und weiterer Faktoren in der Cox-Regression**

Untersucht wurden neben der Resttumorgröße klinische Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Metastasenstatus sowie weitere biologische Einflussfaktoren wie die Histologie, molekulare Subgruppe und der MYC-Status. Dies erfolgte zunächst univariat und dann im Rahmen einer multiplen Cox-Regression, jeweils für die Gesamtkohorte und die M0-Kohorte.

Die multiple Cox-Regressionsanalyse ergab ein erhöhtes Risiko für Patienten innerhalb der Gesamtkohorte mit Gruppe 3-Tumoren (OS: HR 4,74 [2,13; 10,59],  $p<0,001$ , PFS: HR 2,90 [1,51; 5,57]  $p=0,001$ ) und Patienten mit Metastasen bei Diagnose (PFS: HR 2,69 [1,20; 6,82],  $p=0,016$ ).

In der M0-Kohorte ergab sich ein erhöhtes Risiko für Patienten mit C-MYC-Amplifikation (OS: HR 12,69 [2,21; 72,74],  $p=0,004$ ), wobei das Ergebnis in seiner Aussage auf nur 3 Patienten basiert und somit eingeschränkt beurteilbar ist.

Ein erhöhtes Risiko für Gruppe 3-Tumoren und Metastasen in einer vergleichbaren multiplen Cox-Regressionsanalyse zeigte sich auch schon in vorangegangener Literatur wie etwa in der Arbeit von Triscott et al. mit 56 Patienten aus den Jahren 1986 bis 2012 mit einer Altersspanne von 0,25-16,8 Jahren, davon 13 mit Gruppe 3-Tumoren und 25 mit Metastasen (Gruppe 3: HR 8.874 [1.778; 44.283],  $p=0.008$ ; M+: 3.920 [1.083; 14.198],  $p=0.037$ ) (Triscott et al. 2013). Auch andere Arbeiten stellen die Gruppe 3 als die Subgruppe mit

dem schlechtesten Überleben heraus (Kool et al. 2012, Cavalli et al. 2017, Schwalbe et al. 2017, Juraschka und Taylor 2019).

Von Hoff et al. mit 280 Patienten aus den Jahren 1991 bis 1997, mit einer Altersspanne der Patienten von 3-18 Jahren, zeigten in ihrer multiplen Cox-Regressionsanalyse, wie auch in dieser Arbeit, dass bei Patienten mit Metastasen ein erhöhtes Risiko besteht früher zu versterben (M1: HR 2,11 [1,13; 3,94],  $p=0,001$  M2/3: HR 3,06 [ 2,76; 5,33],  $p=0,001$ ) (Hoff et al. 2009). Andere in der Cox-Regressionsanalyse untersuchte Faktoren waren in der Arbeit von von Hoff et al. jedoch ausschließlich das Alter und die Therapie. In Thompson et al. 2016 mit Patienten aus den Jahren 1997-2013 mit 738 Patienten zeigte sich in der Cox-Regressionsanalyse für das PFS ebenso ein erhöhtes Risiko für Patienten mit Metastasen (PFS HR 1,67 [1,25; 2,22]  $p=0,00048$ ) als auch ein niedrigeres Risiko für Patienten ohne Gruppe 3-Tumoren (OS und PFS für WNT, SHH und Gruppe 4 mit OS  $p<0,00377$  und PFS 0,04114) (Thompson et al. 2016). Zu bemerken ist, dass das Patientenalter dieser Arbeit nicht nur Patienten von 0 bis 21 Jahre, sondern von 0 bis 34 Jahre, umfasst.

Das in der vorliegenden Arbeit detektierte erhöhte Risiko bei C-MYC-Amplifikation wurde ebenfalls in bereits vorhandenen Arbeiten nachgewiesen (Pfister et al. 2009, Kool et al. 2012, Ryan et al. 2012).

In der univariaten Cox-Regression hatten in der Gesamtkohorte zusätzlich folgende Faktoren einen signifikanten Einfluss, die diese dann jedoch in der multiplen Cox-Regression verloren, weil sie sich ggf. aufgrund von Multikollinearität Varianz mit anderen Prädiktoren teilten: Ein signifikant schlechteres Ergebnis bei  $\leq 4$ -Jährige für das PFS (0,008), ein signifikant schlechteres Ergebnis bei M+ für das OS ( $p=0,037$ ), bei LC/AMB für das OS ( $p<0,001$ ) und PFS ( $p=0,002$ ), bei DMB/MBEN für das OS ( $p=0,044$ ) und bei MYC-C Amplifikation für das OS ( $p<0,001$ ) und PFS ( $p=0,006$ ). Das gleiche gilt innerhalb der M0-Kohorte für das LCAMB, für welches sich univariat ein signifikant schlechteres OS ( $p=0,022$ ) ergab.

Das schlechtere PFS der  $\leq 4$  Jahre alten Patienten zeigt sich auch in bekannter Literatur und lässt sich mit der in dieser Altersgruppe nicht durchgeführten Strahlentherapie in Verbindung bringen (Kumar et al. 2021), die aufgrund der besonderen Angreifbarkeit des Gehirns mit neurologischen Folgeschäden in dieser Altersgruppe vermieden wird (von Bueren et al. 2011). Der Nachteil im OS für M+-Patienten zeigt sich sowohl in dieser Studienkohorte als auch in vorangegangenen Arbeiten (Michiels et al. 2000, Enayet et al. 2021). In Daten voriger Studien zeigte sich ebenfalls das LCAMB als histologische Variante mit den schlechtesten Überlebensraten (McManamy et al. 2003, Giangaspero et al. 2006, von Bueren et al. 2016, Huang et al. 2017, Baliga et al. 2021).

Insgesamt zeigte sich in den Berechnungen der Cox-Regressionen, dass der Resttumor weder in der Gesamtkohorte noch in der M0-Kohorte einen signifikanten Effekt auf das PFS oder das OS hat.

Neben den zuvor unter 4.5 besprochenen Arbeiten mit eindeutigen Aussagen zum Einfluss der Resttumorgröße gibt es weitere Arbeiten, deren Ergebnisse bzgl. des Einflusses der Resttumorgröße gemischt sind und deren Betrachtungen unter Einbezug weiterer relevanter Einflussfaktoren differenzierter sind. Auf diese wird im Folgenden noch einmal gezielt eingegangen.

Z.B. zeigt die Arbeit von Thompson et al. mit 787 Patienten von 1997 bis 2013 ein günstigeres PFS bei R0 vs.  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  ( $p=0,02$ ), jedoch keinen signifikanten Vorteil für das PFS ( $p=0,82$ ) oder OS ( $0,55$ ) bei R0 vs.  $R < 1,5\text{cm}^2$ . Diese Studie zählt auch zu den wenigen Arbeiten, die eine subgruppenspezifische Untersuchung der Resttumorgröße bzgl. OS und PFS vornahm. Es zeigte sich ein nachteiliger Effekt auf das PFS durch eine  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  bei Patienten mit Gruppe 4-Tumoren ( $p=0,01$ ), insbesondere bei M+-Patienten ( $p=0,05$ ). In der multiplen Cox-Regression dieser Arbeit zeigt sich auch, dass der Einfluss der Resttumorgröße auf das OS und PFS vergleichsweise kleiner ist als der Einfluss der Subgruppe, des Metastasenstatus, der Strahlendosis und der adjuvanten Chemotherapie (Thompson et al. 2016). Das Ergebnis macht den möglicherweise stärkeren Einfluss dieser einzelnen Faktoren auf das OS und

PFS im Vergleich zur Resttumorgröße bei einer verhältnismäßig hohen Patientenanzahl sehr deutlich.

Zu anderen Arbeiten mit gemischten Ergebnissen zählen beispielsweise die von Packer et al. mit 545 Patienten zwischen 0 und 15 Jahren von 1980 bis 1993, die ein PFS-Vorteil für  $\geq 3$ -Jährige Patienten für R0 gegenüber  $R < 1,5\text{cm}^2$  und  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  ( $p=0.0003$ ) und keinen PFS-Vorteil für  $< 3$ -Jährige ( $p=0.56$ ) zeigten (Packer et al. 2001). Schwalbe et al. mit 428 Patienten zwischen 0 und 16 Jahren, 108 aus den Jahren 2010 bis 2014, 192 aus den Jahren 2000 bis 2010, 85 aus den Jahren 1990 bis 2000 und 23 vor 1990, zeigten einen signifikant negativen Effekt auf das PFS durch  $R < 1,5\text{cm}^2$  bei Kindern mit SHH-MB ( $p=0,013$ ), und keinen negativen Effekt bei Gruppe 3-Tumoren oder Gruppe 4-Tumoren ( $p=0,464$ ), der sich in der multiplen Cox-Regression jedoch nicht als unabhängiger Faktor durchsetzte (Schwalbe et al. 2017). Albright et al. mit 188 Patienten zwischen 0 und 21 Jahren von 1975 bis 1981 fanden keine signifikanten Einflüsse des Resttumors, außer einem PFS-Vorteil bei  $> 3$  Jahre alten M0-Patienten für  $R < 1,5\text{cm}^2$  im Vergleich zu  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  ( $p=0,033$ ) (Albright et al. 1996).

Auch Khafaga et al. mit 172 Patienten, 114 davon  $< 14$  Jahre und 11  $< 3$  Jahre, von 1976 bis 1991 zeigten univariat einen signifikanten Vorteil für das OS bei R0 im Vergleich zu inkompletter Resektion ( $p < 0,01$ ). Es wurde jedoch kein Einfluss der Resttumorgröße in der multiplen Cox-Regression ( $p=0,624$ ) nachgewiesen (Khafaga et al. 1996). Brasme et al. mit 166 Patienten  $< 15$  Jahren von 1990 bis 2005 zeigten univariat einen signifikanten Vorteil für das OS bei R0 vs. inkompletter Resektion ( $p=0,03$ ) und einen nicht signifikanten Vorteil für das OS in der multiplen Cox-Regression ( $p=0,09$ ) (Brasme et al. 2012). Zeltzer et al. mit 162 Patienten zwischen 1,5 und 21 Jahren von 1986 bis 1992 fanden einen univariat signifikanten Vorteil für das PFS bei M0-Patienten  $> 3$  Jahre für  $R < 1,5\text{cm}^2$  vs.  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  ( $p=0,023$ ), jedoch keinen signifikanten Vorteil bei Betrachtung aller Patienten der Kohorte ( $p > 0,7$ ) (Zeltzer et al. 1999).

Ebenso die Arbeiten von Weil et al. mit 109 Patienten zwischen 0 und 21 Jahren von 1979 bis 1995 (OS univariat R0 im Vergleich zu einer inkompletten

Resektion:  $p < 0,01$ ; multiple Cox:  $p = 0,07$ ) (Weil et al. 1998) und Danjoux et al. mit 108 Patienten zwischen 0-16 Jahren von 1977 bis 1987 (PFS univariat R0 im Vergleich zu einer inkompletten Resektion  $p = 0,0001$ ; multiple Cox  $p = 0,15$ ) (Danjoux et al. 1996) reihen sich in die Arbeiten mit gemischten Ergebnissen ein.

Eine weitere wichtige Arbeit, die bis dato noch nicht publiziert ist (Stand: 10.10.22), von Clifford et al. mit 1113 Patienten, der größten Kohorte, die bisher die prognostische Signifikanz der Resttumorgröße untersucht hat, zeigte ebenfalls gemischte Ergebnisse.  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  war univariat signifikant mit einem geringerem OS assoziiert ( $p < 0,001$ ), zeigte sich jedoch in der multiplen Cox-Regression nicht als unabhängiger prognostischer Faktor. Ebenfalls zeigten diese Daten, dass eine R0-Resektion bei Patienten unter 5 Jahren mit SHH-Tumoren oder Gruppe 4-Tumoren signifikant mit einem besseren OS einherging (SHH  $p = 0,041$ ; Gruppe 4  $p = 0,037$ ).

Dieses Ergebnis könnte vermuten lassen, dass einzelne Subkohorten stärker von einer R0-Resektion profitieren könnten, als andere.

Der Einfluss der Resttumorgröße und die Bedeutung des Grenzwerts von  $1,5\text{cm}^2$  sollte im Kontext anderer Risikofaktoren weiter untersucht werden, um unter anderem möglicherweise für die R0-Resektion sensitivere Subkohorten zu klassifizieren und die Therapie entsprechend anzupassen - umfassende Subkohortenstudien wären hierbei von großem Wert.

#### **4.8 Operations-assoziierte Faktoren**

In dieser Arbeit wurden auch Daten zu den operations-assoziierten Faktoren gesammelt und ausgewertet.

Im Rahmen der eingehenden Beurteilung des Einflusses des Resttumors kommt auch den operations-assoziierten Faktoren wie beispielsweise der OP-Morbidität eine wichtige Bedeutung zu. Eine Beleuchtung dieser Faktoren ist auch insbesondere vor dem Hintergrund der Zweitoperationen, sogenannten

Second-Look Operationen, im Kontext der Nutzen-Risiko Abwägung, von großem Interesse.

Die diesbezüglichen Ergebnisse in dieser Arbeit beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf die Patientengruppe mit Resttumor  $R \geq 1,5 \text{cm}^2$  ( $n=145$ ), da, bis auf einige Ausnahmen, nur bei dieser Subkohorte die Daten hierzu aufgearbeitet wurden.

#### **4.8.1 OP-Morbidität**

##### **Neue postoperative neurologische Symptomatik nach Lokalisation**

Mit etwa 56% der Patienten mit hirnstammnaher Lokalisation, die nach der OP eine neue neurologische Symptomatik aufwiesen, zeigte sich ein signifikant höherer Anteil als bei Patienten mit Lokalisation des Tumors in den Kleinhirnhemisphären mit etwa 17% ( $p=0,010$ ) postoperativer neuer neurologischer Symptomatik. Dies war zu erwarten, da eine Lokalisation im Bereich des Hirnstamms mit direkter Nähe zu Hirnnervenkernen und Bahnen der Sensorik und Motorik mit einem höheren Risiko einer Schädigung eben jener Areale und damit zusammenhängend neuer neurologischer Symptome einhergeht. In einer Studie von Cochrane et al. mit 105 Patienten aus den Jahren 1982 bis 1992 zeigte sich vergleichbar bei 41% der primitiv neuroektodermalen Tumoren (PNET) eine Verschlechterung des präoperativen Defizits (neue Hirnnervenlähmungen, Verschlimmerung der Ataxie, bulbäre Dysfunktion einschließlich Apnoe, Mutismus und Krampfanfällen) (Cochrane et al. 1994).

### **Neue neurologische Symptomatik (qualitativ) nach Lokalisation**

Die häufigsten Symptome der Patienten in der vorliegenden Arbeit waren Koordinationsstörungen mit bei hirnstammnaher Lokalisation 25% und bei hemisphärischer Lokalisation 17%. Am zweithäufigsten zeigten sich Hirnnervenschädigungen mit bei hirnstammnaher Lokalisation 22% und hemisphärischer Lokalisation 8%. Am dritthäufigsten waren Grobmotorikstörungen mit 21% bei hirnstammnaher Lokalisation und 8% bei hemisphärischer Lokalisation. Daten zum Vergleich konnten nicht aufgeführt werden.

### **Einfluss des postoperativen Status auf das OS und PFS**

Zwischen den Patienten mit neuen neurologischen Symptomen und ohne neuen neurologischen Symptomen nach der OP zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS ( $p=0,925$ ) und PFS ( $p=0,752$ ). Hierzu konnten keine Daten zum Vergleich in der Literatur gefunden werden.

### **Auftreten des Fossa posterior Syndroms**

Es konnten, bei nicht ausreichend vorliegenden Daten, keine Schlussfolgerungen bzgl. des Fossa posterior Syndroms vorgenommen werden.

### **Nachresektionen nach neu aufgetretener neurologischer Symptomatik**

Zwischen den Patienten ohne neue neurologische Symptomatik nach initialer OP, die eine Nachresektion erhielten, und den Patienten mit neuer neurologischer Symptomatik nach initialer OP, die eine Nachresektion erhielten, ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung ( $X^2_{(1)}=1,58$ ,  $p=0,208$ ,  $\Phi=0,112$ ). Auch hier konnten keine Daten zum Vergleich in der Literatur gefunden werden.



#### **4.8.2 Initiale OP und Re-OP**

##### **Einfluss der Anzahl von OPs bis zum Erreichen eines R0-Status auf das OS und PFS**

Es konnte kein signifikanter Unterschied im OS ( $p=0,364$ ; M0:  $p=0,308$ ) und PFS ( $p=0,757$ ; M0:  $p=0,398$ ) zwischen primär R0, sekundär R0,  $R<1,5\text{cm}^2$  und  $R\geq 1,5\text{cm}^2$  festgestellt werden. In dieser Stichprobe machte es demnach keinen signifikanten Unterschied für das OS und PFS, ob bei den Patienten nach einer OP oder nach zwei OPs eine R0 Resektion erreicht wurde. Vergleichbare Daten in der Literatur waren hierzu nicht zu finden.

##### **Einfluss des Zeitpunkts der Nachresektion**

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS ( $p=0,503$ ) und PFS ( $p=0,608$ ) bzgl. des Zeitpunkts der Re-OP vor vs. während der adjuvanten Therapie. Daten zum Vergleich in bekannter Literatur waren hierzu nicht zu finden.

##### **Größenreduktion des Tumors**

Bei Betrachtung der gesamten Kohorte mit 348 Patienten wurden im Mittel etwa 90% der Tumormasse entfernt, unabhängig, ob einmalig operiert wurde oder eine Nachresektion stattfand. Auch hierbei sind Daten zum Vergleich in der Literatur nicht zu finden.

##### **Resektionsausmaß bei initialer OP und Nachresektion**

Nach der initialen OP wiesen innerhalb der Gesamtkohorte etwa 56% R0, 6% einen  $R<1,5\text{cm}^2$  und 38% eine  $R\geq 1,5\text{cm}^2$  auf.

Angaben zur Verteilung des Resektionsausmaßes in der Literatur variieren stark.

Die Arbeit von Modha et al. mit 36 Patienten aus den Jahren 1974 bis 1997 wies bei 75% der Patienten eine vollständige Tumorsektion und in 25% einen  $R</\geq 1,5\text{cm}^2$  auf (Modha et al. 2000).

Kombogiorgas et al. berichteten in ihrer Arbeit mit 37 Patienten aus den Jahren 1999 bis 2005 von 38% R0, 19%  $R < 1,5\text{cm}^2$  und 43%  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  (Kombogiorgas et al. 2011).

In der Arbeit von Kumar et al. von 2015 mit 53 Patienten aus den Jahren 2006 bis 2012 wiesen hingegen nur 15% der Patienten eine R0-Resektion auf, 64% hingegen einen  $R < 1,5\text{cm}^2$  und 21% einen  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  (Kumar et al. 2015).

Von den Patienten mit einer Nachresektion wurde innerhalb der Gesamtkohorte dieser Arbeit bei 58% R0, 16%  $R < 1,5\text{cm}^2$  und 26%  $R \geq 1,5\text{cm}^2$  erreicht.

In einer Arbeit von Khan et al. mit 12 MB-Patienten mit Second-Look-OP wurde bei vergleichbaren 66% R0 oder  $R < 1,5\text{cm}^2$  erreicht (Khan et al. 2001).

### **Ursachen des Belassens eines Resttumors nach Lokalisation**

Zu den wichtigsten Ursachen des Belassens eines Resttumors in der Kohorte der Patienten  $R \geq 1,5$  zählten mit etwa 55% der Schutz anatomischer Strukturen, mit 28% das unbewusste Belassen sowie mit 9% das Belassen bei nicht ausreichender Unterscheidbarkeit von Tumor- und Hirngewebe. Nur in etwa 3% lag die Ursache bei OP-Komplikationen oder einer technisch unmöglichen Resektion.

Vergleichbare Daten zu diesem Thema konnten in der Literatur für einen Vergleich nicht gefunden werden.

### **Neue neurologische Symptomatik/Resttumorgröße vor Primärtherapie/unbewusst oder bewusstes Belassen eines Tumorrest nach Zentrumsgröße**

Unter Einbezug der Zentrumsgröße bei einer Einteilung nach kleinem Zentrum mit  $\leq 1$  MB-Neuerkrankung pro Jahr, einem mittelgroßen Zentrum mit  $>1$  bis  $\leq 2$  MB-Neuerkrankungen pro Jahr und einem großen Zentrum mit  $>2$  MB-Neuerkrankungen pro Jahr, konnte kein signifikanter Unterschied bzgl. des Auftretens einer neuen neurologischen Symptomatik nach initialer OP ( $X^2_{(2)}=1,01$ ,  $p=0,602$ ), bzgl. Resttumorgröße vor Primärtherapie ( $X^2_{(2)}=3,28$ ,  $p=0,194$ ) oder dem unbewusst oder bewussten Belassen von Resttumorgewebe ( $X^2_{(4)}=3,41$ ,  $p=0,491$ ) gefunden werden.

Zu den Untersuchungen zur Zentrumsgröße ließ sich keine Literatur zum Vergleich aufführen.

## 5 Limitationen

Die Patientendaten, auf denen diese Arbeit basiert, stammen zum einen aus der multizentrischen, prospektiven Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 sowie aus dem Interim- und I-HIT-MED-Register. Die Qualitätsmerkmale der darin enthaltenen Daten wie die Referenzbefundung der pathologischen, radiologischen und liquorzytologischen Befunde, welche in der HIT 2000-Studie vorgegeben und im Rahmen der Interim- und I-Hit-MED-Register angeboten und empfohlen sind, unterstützen eine hohe diagnostische Sicherheit. Jedoch war in einigen Fällen die Dokumentation der Befunde initialer, prä- oder frühpostoperativer radiologischer Untersuchungen nicht evident, sodass Referenzbefunde fehlten oder insuffizient waren. Der hohe diagnostische Standard war also nicht in allen Fällen gegeben.

Insgesamt lagen in dieser Stichprobe nur etwa bei 89% der Patienten Daten zum Metastasenstatus vor. Ebenfalls lagen nur bei etwa 60% bzw. 54% der Patienten ein Nachweis über die molekulare Subgruppenzugehörigkeit oder den MYC-Status vor.

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist hierdurch eingeschränkt.

Ein weiterer limitierender Faktor der Arbeit ist, dass für die Referenzkohorte die PNET5-Patienten (>3 Jahre alte Patienten mit M0 R0 und M0 R<1,5cm<sup>2</sup>) ab 2014 ausgeschlossen werden mussten, da die Studie zu diesem Zeitpunkt noch lief. Durch die Selektion entsteht in der Referenzkohorte ein Bias zu Hochrisikopatienten mit metastasierten MB.

Weiterhin ist heute bekannt, dass mehr als vier molekulare Untergruppen existieren (Cavalli et al. 2017, Sharma et al. 2019). Da Daten zu mehr als vier Untergruppen in diesem Kollektiv jedoch nicht vorhanden waren, konnte die Analyse nur auf Grundlage von vier molekularen Subgruppen durchgeführt werden.

## 6 Ausblick

Das Resultat dieser Arbeit, die keinen behandlungsergebnis-relevanten Vorteil für Kinder und Jugendliche mit MB und einem Resttumor  $<1,5\text{cm}^2$  gegenüber denjenigen mit einem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  detektierte, zeigen, dass die Grenze von  $1,5\text{cm}^2$  und die Aufnahme von Patienten mit einem Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  in Hochrisiko-Protokolle für die adjuvante Therapie weiterhin kritisch diskutiert werden müssen. Besonders sollten Risikofaktoren, die direkt oder indirekt im Zusammenhang mit der Resttumorgröße stehen wie beispielsweise die molekularen Subgruppen und die MYC-Amplifikation in die Untersuchungen mit einbezogen werden, um auch mögliche Subkollektive auszumachen, in denen sich die Resttumorgröße mit unterschiedlich relevantem Einfluss zeigen könnte. Nicht nur vor dem Hintergrund der verschiedenen Therapieansätze bei Niedrig- bzw. Hochrisikopatienten mit weniger intensiven und intensiveren Therapien und einhergehenden höheren oder niedrigeren Komplikationen und Langzeitfolgen, sondern auch vor dem Hintergrund der Risiken und Langzeitschäden der Nachresektionen, die bei einem Resttumor von  $\geq 1,5\text{cm}^2$  empfohlen sind, ist diese Diskussion wichtig.

Um in zukünftigen Studien zu diesem Thema zu bestmöglichen Ergebnissen zu kommen, sollte besonders auf eine einheitliche Definition und genaue Dokumentation der Resttumorgröße nach letzter OP vor adjuvanter Therapie geachtet werden. Ebenso sollte bei jedem Patienten eine eindeutige Zuordnung zu den molekularen Subgruppen erfolgen und Daten zur MYC-Amplifikation vorliegen. Auch die einheitliche Dokumentation des neurologischen Status kurz nach den operativen Eingriffen sowie in regelmäßigen Abständen nach den OPs sind wichtig, um die Nutzen-Risiko-Abwägung auch bzgl. der Langzeitfolgen durchführen zu können. Für die Qualität zukünftig genutzter Daten wäre eine vermehrte Referenzbefundung sinnvoll, um insgesamt präzisere Ergebnisse diskutieren zu können.

## 7 Zusammenfassung

Einleitung:

Bis heute wird für die Risikostratifizierung zur Therapieplanung beim pädiatrischen Medulloblastom (MB) ein historischer Grenzwert von  $1,5\text{cm}^2$  Resttumorvolumen nach letzter OP vor Beginn der adjuvanten Therapie verwendet. Ein Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  ist Grundlage zur Einordnung in die Hochrisikogruppe mit entsprechend intensiveren Therapien.

Hauptfragestellungen:

1. Hat ein Resttumor  $\geq 1,5\text{cm}^2$  einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) und Rezidiv-/Progressionsfreie Überleben (PFS) bei Kindern und Jugendlichen mit MB?
2. Ist es möglich, einen anderen Grenzwert als  $1,5\text{cm}^2$  für den relevanten Resttumor zu bestimmen, ab dem dann ebenfalls eine Nachresektion sinnvoll wäre?
3. Welche anderen relevanten Faktoren beeinflussen das OS/PFS bei Kindern und Jugendlichen mit MB?
4. Wie wirken sich operations-assoziierte Einflussfaktoren auf die Behandlungsergebnisse aus?

Methoden:

Die Daten von 348 pädiatrischen Patienten mit MB, die von 2000 bis 2017 in die deutschen HIT-MED-Studien und -Register aufgenommen wurden, wurden retrospektiv ausgewertet und fehlende Daten wurden in den behandelnden Zentren angefragt.

Kaplan-Meier-Statistiken (KM) und Cox-Regressionen wurden berechnet, um den Einfluss des Resttumorvolumens, Histologie, molekularer Untergruppe, C-MYC/N-MYC-Amplifikation und Vorhandensein von Metastasen bei Erstdiagnose auf das OS und das PFS zu bestimmen. Es wurden ROC-Kurven mit dem Ziel berechnet, einen neuen Resttumor-Cut-Off zu ermitteln.

#### Ergebnisse:

Das mediane Alter bei Diagnose betrug  $7,2 \pm 4,8$  Jahre. Nach der Erstoperation war bei 37% der Patienten ein Resttumor (R)  $\geq 1,5\text{cm}^2$  vorhanden. 57% der Gesamtkohorte wiesen zusätzliche Metastasen auf. In den meisten Fällen lag eine klassische Histologie vor (71%, DMB/MBEN: 20%, LC/AMB: 9%). Die MB-Untergruppe war Gruppe 4 in 37%, Gruppe 3 in 31%, WNT in 5% und SHH in 27% der untersuchten Fälle (n=208). Eine C-MYC/N-MYC-Amplifikation lag bei 5 bzw. 4% vor. 41/348 Patienten wurden erneut operiert, was bei 73% zu einer R0-Resektion führte (nicht berichtet: n=22).

Das Resttumorvolumen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das OS und PFS (KM: GTR 5y-OS/PFS  $69,2 \pm 3,1 / 55,4 \pm 3,3\%$ , STR 5y-OS/PFS  $72,3 \pm 3,4 / 54,9 \pm 3,8\%$ ,  $p=0,9/1,0$ ; Cox:  $p=0,2/0,4$ ; medianes Follow-up  $7,8 \pm 4,2$  Jahre). Die ROC-Kurven ergaben keinen alternativen Grenzwert für den ergebnisrelevanten Resttumor-Cut-Off. Analysen dieser Kohorte bestätigten ein ungünstigeres OS/PFS für Patienten mit metastasierter Erkrankung ( $p=0,04/p<0,05$ ), LC/AMB ( $p<0,05/p<0,05$ ), Gruppe 3 ( $p<0,05/p<0,05$ ) und MYC-Amplifikation ( $p<0,05/p<0,05$ ). Die Cox-Regression bestätigte ein erhöhtes Risiko für Gruppe 3 (OS: HR=4,74,  $p<0,05$ , PFS: HR=2,90,  $p<0,05$ ) und M+ (PFS: HR=2,69,  $p<0,05$ ). Es ergab sich bei einer Lokalisation in hirnstammnähe mit 55,63% ein signifikant höherer Anteil neu aufgetretener neurologischer Symptome nach der OP im Vergleich zu vor der OP als für hemisphärisch lokalisierte Tumoren mit 16,67% ( $p=0,010$ ).

#### Diskussion:

In dieser Studie wurde bei pädiatrischem MB kein eindeutiger Einfluss des Resttumorvolumens auf das OS/PFS festgestellt. Jedoch fanden sich andere, bereits in der Literatur beschriebene Faktoren, wie die molekulare Untergruppe, Metastasen, Histologie und MYC-Amplifikation mit einem Einfluss auf das OS/PFS. Die Bedeutung des Resttumorvolumens und der historischen Grenze von  $1,5\text{cm}^2$  sollte unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren weiter untersucht und kritisch erörtert werden, um letztlich das Therapieergebnis für das pädiatrische MB zu verbessern.

## 8 Abstract

### Introduction:

To date, a historical threshold of 1.5 cm<sup>2</sup> residual tumor of the primary tumor is used for risk stratification in pediatric medulloblastoma (MB). A residual tumor  $\geq 1.5$  cm<sup>2</sup> is the basis of classification in the high-risk group with correspondingly more intensive therapies.

### Main questions:

1. Does a residual tumor  $\geq 1.5$ cm<sup>2</sup> have a significant impact on overall (OS) and progression-free survival (PFS) in children and adolescents with MB?
2. Is it possible to determine a threshold other than 1.5cm<sup>2</sup> for the relevant residual tumor, above which a re-resection would then also be useful?
3. What other relevant factors influence OS/PFS in children and adolescents with MB?
4. How do surgery-associated factors affect treatment outcomes?

### Methods:

Data of 348 pediatric patients with MB included into the German HIT-MED studies and registries from 2000 to 2017 were retrospectively analyzed and missing data were requested from the treatment centers.

Kaplan-Meier statistics (KM) and Cox regressions were calculated to determine the influence of the residual tumor, histology, molecular subgroup, MYC/MYCN amplification and presence of metastases at first diagnosis on OS and PFS. ROC curves were calculated aiming at identifying a new residual-tumor-cut-off.

### Results:

The median age at diagnosis was 7.2 $\pm$ 4.8 years. After initial surgery residual tumor (R)  $\geq 1.5$  cm<sup>2</sup> was present in 37% of patients. 57% presented with additional metastases. In most cases, classic histology was found (71%, DMB/MBEN: 20%, LC/AMB: 9%). MB subgroup was Group 4 in 37%, Group 3 in 31%, WNT in 5%, and SHH in 27% of evaluated cases (n=208). MYC/MYCN amplification was present in 5 and 4%, respectively. 41/348 patients received

additional surgery, resulting in 73% gross total resection (GTR) (not reported: n=22).

EOR had no significant impact on OS and PFS (KM: GTR 5y-OS/PFS 69.2±3.1/55.4±3.3%, STR 5y-OS/PFS 72.3±3.4/54.9±3.8%, p=0.9/1.0; Cox: p=0.2/0.4; median follow-up 7.8±4.2 years). ROC curves did not identify a significantly improved limit for an outcome relevant residual-tumor-cut-off. Analyses of this cohort confirmed less favorable OS/PFS for patients with metastatic disease (p=0.04/p<0.05), LC/AMB (p<0.05/p<0.05), Group 3 (p<0.05/p<0.05), and MYC-amplification (p<0.05/p<0.05). Cox regression confirmed an increased risk for Group 3 (OS: HR=4.74, p<0.05, PFS: HR=2.90, p<0.05) and M+ (PFS: HR=2.69, p<0.05). There was a significantly higher proportion of new onset neurological symptoms after surgery compared to before surgery for tumors localized near the brainstem at 55.63% compared to 16.67% for tumors localized hemispherically, (p=0.010).

#### Discussion:

In this study, no distinct influence of the residual tumor on OS/PFS was detected in pediatric MB. However, other factors previously reported in the literature such as molecular subgroup, metastases, histology, and MYC-amplification showed an effect on OS/PFS. The relevance of the residual tumor and the historical limit of 1.5 cm<sup>2</sup> in the context of other risk factors should be further investigated and critically discussed to ultimately enhance the outcome for pediatric MB.



## 9 Abkürzungsverzeichnis

APC	adenomatöse Polyposis coli
AT/RT	atypische teratoide/rhabdoide Tumoren
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CMB	Klassisches Medulloblastom
CR	Complete remission/komplette Remission
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DMB	Desmoplastisch/Noduläres Medulloblastom
EOR	Extend of resection/Ausmaß der Resektion
ggf.	gegebenenfalls
HDCT	Hochdosischemotherapie
KM	Kaplan-Meier-Überlebensanalysen
LCAMB	Großzellig Anaplastisches Medulloblastom
M+	Mit Metastasen
M0	Ohne Metastasen
M1	Metastasen im Liquor
M2	Metastasen im Klein- oder Großhirn
M3	Metastasen im Rückenmark
M4	Metastasen außerhalb des ZNS
MB	Medulloblastom
MBEN	Extensiv Noduläres Medulloblastom
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Größe der Stichprobe
OP	Operation
OS	Overall Survival/Gesamtüberleben
PD	Progressive disease/fortschreitende Erkrankung
PFS	Progression free survival/Rezidiv-/Progressionsfreies Überleben
PNET	primitiver neuroektodermaler Tumor
PR	Partial remission/Partielle Remission
R	Resttumor

R0	Ohne Resttumor
SD	Stable disease/unveränderter Befund
SHH	Sonic-Hedgehog
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WNT	Wingless-related integration site
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 10 Literaturverzeichnis

1. Akyuz C, Varan A, Kupeli S, Akalan N, Soylemezoglu F, Zorlu F, Kutluk T und Buyukpamukcu M (2008) Medulloblastoma in children: a 32-year experience from a single institution. *J Neurooncol.* 90(1):99-103.
2. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB und Stanley P (1996) Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery.* 38(2):265-271.
3. Alston RD, Newton R, Kelsey A, Newbould MJ, Birch JM, Lawson B und McNally RJ (2003) Childhood medulloblastoma in northwest England 1954 to 1997: incidence and survival. *Dev Med Child Neurol.* 45(5):308-314.
4. Archer TC, Mahoney EL und Pomeroy SL (2017) Medulloblastoma: Molecular Classification-Based Personal Therapeutics. *Neurotherapeutics.* 14(2):265-273.
5. Avula S, Peet A, Morana G, Morgan P, Warmuth-Metz M, Jaspan T und European Society for Paediatric Oncology -Brain Tumour Imaging G (2021) European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) MRI guidelines for imaging patients with central nervous system tumours. *Childs Nerv Syst.* 37(8):2497-2508.
6. Bähr M und Frotscher M (2009) Neurologisch-topische Diagnostik. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. 240-255.
7. Bailey P und Cushing H (1925) Medulloblastoma cerebelli - A common type of midcerebellar glioma of childhood. *Archives of Neurology and Psychiatry.* 14(2):192-224.
8. Baliga S, Gallotto S, Bajaj B, Lewy J, Weyman E, Lawell M, Yeap BY, Ebb DE, Huang M, Caruso P, Perry A, Jones RM, MacDonald SM, Tarbell NJ und Yock TI (2021) Decade Long Disease, Secondary Malignancy, and Brainstem Injury Outcomes in Pediatric and Young Adult Medulloblastoma Patients Treated with Proton Radiotherapy. *Neuro Oncol.*
9. Bouffet E, Gentet JC, Doz F, Tron P, Roche H, Plantaz D, Thyss A, Stephan JL, Lasset C, Carrie C und et al. (1994) Metastatic medulloblastoma: the experience of the French Cooperative M7 Group. *Eur J Cancer.* 30A(10):1478-1483.
10. Brandes AA und Paris MK (2004) Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 50(2):121-128.
11. Brasme JF, Grill J, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Puget S und Chalumeau M (2012) Long time to

diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome. *PLoS One*. 7(4):e33415.

12. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, Peacock J, Shih DJH, Luu B, Garzia L, Torchia J, Nor C, Morrissy AS, Agnihotri S, Thompson YY, Kuzan-Fischer CM, Farooq H, Isaev K, Daniels C, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Lee JY, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Vasiljevic A, Faure-Contier C, Jouvet A, Giannini C, Nageswara Rao AA, Li KKW, Ng HK, Eberhart CG, Pollack IF, Hamilton RL, Gillespie GY, Olson JM, Leary S, Weiss WA, Lach B, Chambless LB, Thompson RC, Cooper MK, Vibhakar R, Hauser P, van Veelen MC, Kros JM, French PJ, Ra YS, Kumabe T, Lopez-Aguilar E, Zitterbart K, Sterba J, Finocchiaro G, Massimino M, Van Meir EG, Osuka S, Shofuda T, Klekner A, Zollo M, Leonard JR, Rubin JB, Jabado N, Albrecht S, Mora J, Van Meter TE, Jung S, Moore AS, Hallahan AR, Chan JA, Tirapelli DPC, Carlotti CG, Fouladi M, Pimentel J, Faria CC, Saad AG, Massimi L, Liao LM, Wheeler H, Nakamura H, Elbabaa SK, Perezpena-Diazconti M, Chico Ponce de Leon F, Robinson S, Zapotocky M, Lassaletta A, Huang A, Hawkins CE, Tabori U, Bouffet E, Bartels U, Dirks PB, Rutka JT, Bader GD, Reimand J, Goldenberg A, Ramaswamy V und Taylor MD (2017) Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell*. 31(6):737-754 e736.

13. Chang CH, Housepian EM und Herbert C, Jr. (1969) An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology*. 93(6):1351-1359.

14. Chiang JC und Ellison DW (2017) Molecular pathology of paediatric central nervous system tumours. *J Pathol*. 241(2):159-172.

15. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, Santagata S, Ligon A, Greulich H, Berhoukim R, Amani V, Goumnerova L, Eberhart CG, Lau CC, Olson JM, Gilbertson RJ, Gajjar A, Delattre O, Kool M, Ligon K, Meyerson M, Mesirov JP und Pomeroy SL (2011) Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol*. 29(11):1424-1430.

16. Christopherson KM, Bradley JA, Rotondo RL, Pincus DW, Fort JA, Morris CG, Mendenhall NP, Marcus RB, Jr. und Indelicato DJ (2014) Local control in non-metastatic medulloblastoma. *Acta Oncol*. 53(9):1151-1157.

17. Christopherson KM, Rotondo RL, Bradley JA, Pincus DW, Wynn TT, Fort JA, Morris CG, Mendenhall NP, Marcus RB, Jr. und Indelicato DJ (2014) Late toxicity following craniospinal radiation for early-stage medulloblastoma. *Acta Oncol*. 53(4):471-480.

18. Cochrane DD, Gustavsson B, Poskitt KP, Steinbok P und Kestle JR (1994) The surgical and natural morbidity of aggressive resection for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg*. 20(1):19-29.

19. Cohen SB (1982) Familial polyposis coli and its extracolonic manifestations. *J Med Genet*. 19(3):193-203.

20. Danjoux CE, Jenkin RD, McLaughlin J, Grimard L, Gaspar LE, Dar AR, Fisher B, Whitton AC, Kraus V, Springer CD und et al. (1996) Childhood medulloblastoma in Ontario, 1977-1987: population-based results. *Med Pediatr Oncol.* 26(1):1-9.
21. De Braganca KC und Packer RJ (2013) Treatment Options for Medulloblastoma and CNS Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET). *Curr Treat Options Neurol.* 15(5):593-606.
22. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) (2017) Jahresbericht /Annual Report 2017.
23. Eberhart CG und Burger PC (2003) Anaplasia and grading in medulloblastomas. *Brain Pathol.* 13(3):376-385.
24. Ellison DW (2010) Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease. *Acta Neuropathol.* 120(3):305-316.
25. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, Nicholson SL, Fraga C, Neale G, Kenney AM, Brat DJ, Perry A, Yong WH, Taylor RE, Bailey S, Clifford SC und Gilbertson RJ (2011) Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol.* 121(3):381-396.
26. Enayet AE, Nabil M, Rady MR, Yousef Y, Badawy E und El Beltagy MA (2021) Surgical outcome of children with medulloblastoma: a retrospective study of a 405-patient series from Children's Cancer Hospital Egypt (CCHE-57357). *Childs Nerv Syst.* 37(6):1931-1940.
27. Fattet S, Haberler C, Legoix P, Varlet P, Lellouch-Tubiana A, Lair S, Manie E, Raquin MA, Bours D, Carpentier S, Barillot E, Grill J, Doz F, Puget S, Janoueix-Lerosey I und Delattre O (2009) Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics. *J Pathol.* 218(1):86-94.
28. Gerber NU, von Hoff K, von Bueren AO, Treulieb W, Deinlein F, Benesch M, Zwiener I, Soerensen N, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Mittler U, Kuehl J, Kortmann RD, Grotzer MA und Rutkowski S (2012) A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer.* 48(13):2028-2036.
29. Geron L, Salomao KB, Borges KS, Andrade AF, Correa CAP, Scrideli CA und Tone LG (2018) Molecular characterization of Wnt pathway and function of beta-catenin overexpression in medulloblastoma cell lines. *Cytotechnology.* 70(6):1713-1722.
30. Giangaspero F, Wellek S, Masuoka J, Gessi M, Kleihues P und Ohgaki H (2006) Stratification of medulloblastoma on the basis of histopathological grading. *Acta Neuropathol.* 112(1):5-12.

31. Gibson P, Tong Y, Robinson G, Thompson MC, Currle DS, Eden C, Kranenburg TA, Hogg T, Poppleton H, Martin J, Finkelstein D, Pounds S, Weiss A, Patay Z, Scoggins M, Ogg R, Pei Y, Yang ZJ, Brun S, Lee Y, Zindy F, Lindsey JC, Taketo MM, Boop FA, Sanford RA, Gajjar A, Clifford SC, Roussel MF, McKinnon PJ, Gutmann DH, Ellison DW, Wechsler-Reya R und Gilbertson RJ (2010) Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature*. 468(7327):1095-1099.
32. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2008) Hirntumorprotokoll der Arbeitsgruppe für Hirntumoren HIT 2000.
33. Hagel C, Sloman V, Mynarek M, Petrasch K, Obrecht D, Kuhl J, Deinlein F, Schmid R, von Bueren AO, Friedrich C, Juhnke BO, Gerber NU, Kwiecien R, Girschick H, Holler A, Zapf A, von Hoff K und Rutkowski S (2022) Refining M1 stage in medulloblastoma: criteria for cerebrospinal fluid cytology and implications for improved risk stratification from the HIT-2000 trial. *Eur J Cancer*. 164(30-38).
34. Hatten ME und Roussel MF (2011) Development and cancer of the cerebellum. *Trends Neurosci*. 34(3):134-142.
35. Hoff KV, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, Urban C, Benesch M, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Zwiener I, Goette H, Schlegel PG, Pietsch T, Kortmann RD, Kuehl J und Rutkowski S (2009) Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer*. 45(7):1209-1217.
36. Huang PI, Lin SC, Lee YY, Ho DM, Guo WY, Chang KP, Chang FC, Liang ML, Chen HH, Liu YM, Yen SH, Wong TT und Chen YW (2017) Large cell/anaplastic medulloblastoma is associated with poor prognosis-a retrospective analysis at a single institute. *Childs Nerv Syst*. 33(8):1285-1294.
37. Juraschka K und Taylor MD (2019) Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review. *J Neurosurg Pediatr*. 24(4):353-363.
38. Kaatsch P, Rickert CH, Kuhl J, Schuz J und Michaelis J (2001) Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer*. 92(12):3155-3164.
39. Kawauchi D, Robinson G, Uziel T, Gibson P, Rehg J, Gao C, Finkelstein D, Qu C, Pounds S, Ellison DW, Gilbertson RJ und Roussel MF (2012) A mouse model of the most aggressive subgroup of human medulloblastoma. *Cancer Cell*. 21(2):168-180.
40. Khafaga Y, Kandil AE, Jamshed A, Hassounah M, DeVol E und Gray AJ (1996) Treatment results for 149 medulloblastoma patients from one institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 35(3):501-506.
41. Khan RB, Sanford RA, Kun LE und Thompson SJ (2001) Morbidity of second-look surgery in pediatric central nervous system tumors. *Pediatr Neurosurg*. 35(5):225-229.

42. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC und Cavenee WK (2002) The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 61(3):215-225; discussion 226-219.
43. Kombogiorgas D, Puget S, Boddaert N, Peet A, English M, Natarajan K, Grill J, Couanet D, Sainte-Rose C und Sgouros S (2011) Appraisal of the current staging system for residual medulloblastoma by volumetric analysis. *Childs Nerv Syst.* 27(12):2101-2106.
44. Kombogiorgas D, Sgouros S, Walsh AR, Hockley AD, Stevens M, Grundy R, Peet A, English M und Spooner D (2007) Outcome of children with posterior fossa medulloblastoma: a single institution experience over the decade 1994-2003. *Childs Nerv Syst.* 23(4):399-405.
45. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, Cho YJ, Koster J, Schouten-van Meeteren A, van Vuurden D, Clifford SC, Pietsch T, von Bueren AO, Rutkowski S, McCabe M, Collins VP, Backlund ML, Haberler C, Bourdeaut F, Delattre O, Doz F, Ellison DW, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Taylor MD, Lichter P und Pfister SM (2012) Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 123(4):473-484.
46. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, Richter E, Willich N, Flentje M, Berthold F, Slavc I, Wolff J, Meisner C, Wiestler O, Sorensen N, Warmuth-Metz M und Bamberg M (2000) Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 46(2):269-279.
47. Kumar LP, Deepa SF, Moinca I, Suresh P und Naidu KV (2015) Medulloblastoma: A common pediatric tumor: Prognostic factors and predictors of outcome. *Asian J Neurosurg.* 10(1):50.
48. Kumar R, Smith KS, Deng M, Terhune C, Robinson GW, Orr BA, Liu APY, Lin T, Billups CA, Chintagumpala M, Bowers DC, Hassall TE, Hansford JR, Khuong-Quang DA, Crawford JR, Bendel AE, Gururangan S, Schroeder K, Bouffet E, Bartels U, Fisher MJ, Cohn R, Partap S, Kellie SJ, McCowage G, Paulino AC, Rutkowski S, Fleischhack G, Dhall G, Klesse LJ, Leary S, Nazarian J, Kool M, Wesseling P, Ryzhova M, Zheludkova O, Golanov AV, McLendon RE, Packer RJ, Dunham C, Hukin J, Fouladi M, Faria CC, Pimentel J, Walter AW, Jabado N, Cho YJ, Perreault S, Croul SE, Zapotocky M, Hawkins C, Tabori U, Taylor MD, Pfister SM, Klimo P, Jr., Boop FA, Ellison DW, Merchant TE, Onar-Thomas A, Korshunov A, Jones DTW, Gajjar A, Ramaswamy V und Northcott PA (2021) Clinical Outcomes and Patient-Matched Molecular Composition of Relapsed Medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 39(7):807-821.
49. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, Massimino M, Reddingius R, Benesch M, Carrie C, Taylor R, Gandola L, Bjork-

Eriksson T, Giralt J, Oldenburger F, Pietsch T, Figarella-Branger D, Robson K, Forni M, Clifford SC, Warmuth-Metz M, von Hoff K, Faldum A, Mosseri V und Kortmann R (2012) Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol.* 30(26):3187-3193.

50. Liu X, Ding C, Tan W und Zhang A (2020) Medulloblastoma: Molecular understanding, treatment evolution, and new developments. *Pharmacol Ther.* 210(107516).

51. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW und Kleihues P (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 114(2):97-109.

52. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P und Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 131(6):803-820.

53. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffiatti R, von Deimling A und Ellison DW (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 23(8):1231-1251.

54. McManamy CS, Lamont JM, Taylor RE, Cole M, Pearson AD, Clifford SC, Ellison DW und United Kingdom Children's Cancer Study G (2003) Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 62(6):627-632.

55. Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, Wallace D, Chintagumpala MM, Woo SY, Ashley DM, Sexton M, Kellie SJ, Ahern V und Gajjar A (2008) Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 70(3):782-787.

56. Michiels EM, Heikens J, Jansen MJ, Oldenburger F und Voute T (2000) Are clinical parameters valuable prognostic factors in childhood primitive neuroectodermal tumors? A multivariate analysis of 105 cases. *Radiother Oncol.* 54(3):229-238.

57. Min HS, Lee JY, Kim SK und Park SH (2013) Genetic grouping of medulloblastomas by representative markers in pathologic diagnosis. *Transl Oncol.* 6(3):265-272.

58. Modha A, Vassilyadi M, George A, Kuehn S, Hsu E und Ventureyra EC (2000) Medulloblastoma in children--the Ottawa experience. *Childs Nerv Syst.* 16(6):341-350.

59. Mynarek M, von Hoff K, Pietsch T, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Bison B, Pfister S, Korshunov A, Sharma T, Jaeger N, Ryzhova M, Zheludkova O,



Golanov A, Rushing EJ, Hasselblatt M, Koch A, Schuller U, von Deimling A, Sahm F, Sill M, Riemenschneider MJ, Dohmen H, Monoranu CM, Sommer C, Staszewski O, Mawrin C, Schittenhelm J, Bruck W, Filipski K, Hartmann C, Meinhardt M, Pietschmann K, Haberler C, Slavc I, Gerber NU, Grotzer M, Benesch M, Schlegel PG, Deinlein F, von Bueren AO, Friedrich C, Juhnke BO, Obrecht D, Fleischhack G, Kwiecien R, Faldum A, Kortmann RD, Kool M und Rutkowski S (2020) Nonmetastatic Medulloblastoma of Early Childhood: Results From the Prospective Clinical Trial HIT-2000 and An Extended Validation Cohort. *J Clin Oncol.* 38(18):2028-2040.

60. Nantavithya C, Paulino AC, Liao K, Woodhouse KD, McGovern SL, Grosshans DR, McAleer MF, Khatua S, Chintagumpala MM, Majd N, Zaky W und Yeboa DN (2021) Observed-to-expected incidence ratios of second malignant neoplasms after radiation therapy for medulloblastoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer.* 127(13):2368-2375.

61. Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, Hovestadt V, Weischenfeldt J, Ehrenberger T, Grobner S, Segura-Wang M, Zichner T, Rudneva VA, Warnatz HJ, Sidiropoulos N, Phillips AH, Schumacher S, Kleinheinz K, Waszak SM, Erkek S, Jones DTW, Worst BC, Kool M, Zapatka M, Jager N, Chavez L, Hutter B, Bieg M, Paramasivam N, Heinold M, Gu Z, Ishaque N, Jager-Schmidt C, Imbusch CD, Jugold A, Hubschmann D, Risch T, Amstislavskiy V, Gonzalez FGR, Weber UD, Wolf S, Robinson GW, Zhou X, Wu G, Finkelstein D, Liu Y, Cavalli FMG, Luu B, Ramaswamy V, Wu X, Koster J, Ryzhova M, Cho YJ, Pomeroy SL, Herold-Mende C, Schuhmann M, Ebinger M, Liao LM, Mora J, McLendon RE, Jabado N, Kumabe T, Chuah E, Ma Y, Moore RA, Mungall AJ, Mungall KL, Thiessen N, Tse K, Wong T, Jones SJM, Witt O, Milde T, Von Deimling A, Capper D, Korshunov A, Yaspo ML, Kriwacki R, Gajjar A, Zhang J, Beroukhim R, Fraenkel E, Korbel JO, Brors B, Schlesner M, Eils R, Marra MA, Pfister SM, Taylor MD und Lichter P (2017) The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature.* 547(7663):311-317.

62. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, Bouffet E, Clifford SC, Hawkins CE, French P, Rutka JT, Pfister S und Taylor MD (2011) Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 29(11):1408-1414.

63. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, Rutkowski S, Ellison DW, Malkin D, Taylor MD, Gajjar A und Pfister SM (2019) Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 5(1):11.

64. Obrecht D, Mynarek M, Hagel C, Kwiecien R, Spohn M, Bockmayr M, Bison B, Pfister SM, Jones DTW, Sturm D, von Deimling A, Sahm F, von Hoff K, Juhnke BO, Benesch M, Gerber NU, Friedrich C, von Bueren AO, Kortmann RD, Schwarz R, Pietsch T, Fleischhack G, Schuller U und Rutkowski S (2022) Clinical and molecular characterization of isolated M1 disease in pediatric medulloblastoma: experience from the German HIT-MED studies. *J Neurooncol.* 157(1):37-48.

65. Orr BA (2020) Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma. *Brain Pathol.* 30(3):664-678.
66. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C und Barnholtz-Sloan J (2014) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol.* 16 Suppl 4(iv1-63).
67. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C und Barnholtz-Sloan JS (2018) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 20(suppl\_4):iv1-iv86.
68. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C und Barnholtz-Sloan JS (2020) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 22(12 Suppl 2):iv1-iv96.
69. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, Stavrou T, Kun L, Wisoff J, Russo C, Geyer R, Phillips P, Kieran M, Greenberg M, Goldman S, Hyder D, Heideman R, Jones-Wallace D, August GP, Smith SH und Moshang T (2001) Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol.* 19(2):480-487.
70. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, Yasui Y, Mertens AC, Sklar CA, Nicholson HS, Zeltzer LK, Neglia JP und Robison LL (2003) Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 21(17):3255-3261.
71. Packer RJ und Vezina G (2008) Management of and prognosis with medulloblastoma: therapy at a crossroads. *Arch Neurol.* 65(11):1419-1424.
72. Packer RJ, Zhou T, Holmes E, Vezina G und Gajjar A (2013) Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol.* 15(1):97-103.
73. Park TS, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP und Becker LE (1983) Medulloblastoma: clinical presentation and management. Experience at the hospital for sick children, toronto, 1950-1980. *J Neurosurg.* 58(4):543-552.
74. Paulino AC, Lobo M, Teh BS, Okcu MF, South M, Butler EB, Su J und Chintagumpala M (2010) Ototoxicity after intensity-modulated radiation therapy and cisplatin-based chemotherapy in children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 78(5):1445-1450.
75. Perreault S, Ramaswamy V, Achrol AS, Chao K, Liu TT, Shih D, Remke M, Schubert S, Bouffet E, Fisher PG, Partap S, Vogel H, Taylor MD, Cho YJ und Yeom KW (2014) MRI surrogates for molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 35(7):1263-1269.

76. Pfister S, Remke M, Benner A, Mendrzyk F, Toedt G, Felsberg J, Wittmann A, Devens F, Gerber NU, Joos S, Kulozik A, Reifenberger G, Rutkowski S, Wiestler OD, Radlwimmer B, Scheurlen W, Lichter P und Korshunov A (2009) Outcome prediction in pediatric medulloblastoma based on DNA copy-number aberrations of chromosomes 6q and 17q and the MYC and MYCN loci. *J Clin Oncol.* 27(10):1627-1636.
77. Pietsch T und Haberler C (2016) Update on the integrated histopathological and genetic classification of medulloblastoma - a practical diagnostic guideline. *Clin Neuropathol.* 35(6):344-352.
78. Pietsch T, Schmidt R, Remke M, Korshunov A, Hovestadt V, Jones DT, Felsberg J, Kaulich K, Goschzik T, Kool M, Northcott PA, von Hoff K, von Bueren AO, Friedrich C, Mynarek M, Skladny H, Fleischhack G, Taylor MD, Cremer F, Lichter P, Faldum A, Reifenberger G, Rutkowski S und Pfister SM (2014) Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol.* 128(1):137-149.
79. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, Kool M, Dufour C, Vassal G, Milde T, Witt O, von Hoff K, Pietsch T, Northcott PA, Gajjar A, Robinson GW, Padovani L, Andre N, Massimino M, Pizer B, Packer R, Rutkowski S, Pfister SM, Taylor MD und Pomeroy SL (2016) Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 131(6):821-831.
80. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Faria CC, Perreault S, Cho YJ, Shih DJ, Luu B, Dubuc AM, Northcott PA, Schuller U, Gururangan S, McLendon R, Bigner D, Fouladi M, Ligon KL, Pomeroy SL, Dunn S, Triscott J, Jabado N, Fontebasso A, Jones DT, Kool M, Karajannis MA, Gardner SL, Zagzag D, Nunes S, Pimentel J, Mora J, Lipp E, Walter AW, Ryzhova M, Zheludkova O, Kumirova E, Alshami J, Croul SE, Rutka JT, Hawkins C, Tabori U, Codispoti KE, Packer RJ, Pfister SM, Korshunov A und Taylor MD (2013) Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 14(12):1200-1207.
81. Ramaswamy V und Taylor MD (2017) Medulloblastoma: From Myth to Molecular. *J Clin Oncol.* 35(21):2355-2363.
82. Rieken S, Mohr A, Habermehl D, Welzel T, Lindel K, Witt O, Kulozik AE, Wick W, Debus J und Combs SE (2011) Outcome and prognostic factors of radiation therapy for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 81(3):e7-e13.
83. Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, Sposto R, Packer RJ, Gajjar A, Dias MS, Allen JC und Children's Oncology G (2006) Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg.* 105(6 Suppl):444-451.

84. Rogers HA, Miller S, Lowe J, Brundler MA, Coyle B und Grundy RG (2009) An investigation of WNT pathway activation and association with survival in central nervous system primitive neuroectodermal tumours (CNS PNET). *Br J Cancer*. 100(8):1292-1302.
85. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JE, Kortmann RD und Kuehl J (2005) Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med*. 352(10):978-986.
86. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, Gnekow A, Bode U, Graf N, Berthold F, Henze G, Wolff JE, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Emser A, Ottensmeier H, Deinlein F, Schlegel PG, Kortmann RD, Pietsch T, Kuehl J und German Pediatric Brain Tumor Study G (2009) Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro Oncol*. 11(2):201-210.
87. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, Giangaspero F, Ellison DW, Garre ML, Biassoni V, Grundy RG, Finlay JL, Dhall G, Raquin MA und Grill J (2010) Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol*. 28(33):4961-4968.
88. Ryan SL, Schwalbe EC, Cole M, Lu Y, Lusher ME, Megahed H, O'Toole K, Nicholson SL, Bogner L, Garami M, Hauser P, Korshunov A, Pfister SM, Williamson D, Taylor RE, Ellison DW, Bailey S und Clifford SC (2012) MYC family amplification and clinical risk-factors interact to predict an extremely poor prognosis in childhood medulloblastoma. *Acta Neuropathol*. 123(4):501-513.
89. Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, Crosier S, Smith AJ, Hicks D, Rafiee G, Hill RM, Iliasova A, Stone T, Pizer B, Michalski A, Joshi A, Wharton SB, Jacques TS, Bailey S, Williamson D und Clifford SC (2017) Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *Lancet Oncol*. 18(7):958-971.
90. Sharma T, Schwalbe EC, Williamson D, Sill M, Hovestadt V, Mynarek M, Rutkowski S, Robinson GW, Gajjar A, Cavalli F, Ramaswamy V, Taylor MD, Lindsey JC, Hill RM, Jager N, Korshunov A, Hicks D, Bailey S, Kool M, Chavez L, Northcott PA, Pfister SM und Clifford SC (2019) Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta Neuropathol*. 138(2):309-326.
91. Simpson F, Kerr MC und Wicking C (2009) Trafficking, development and hedgehog. *Mech Dev*. 126(5-6):279-288.
92. European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) (2017) Imaging protocol for patients in European SIOP Brain Tumour Studies (2017).
93. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, Bhaskar SS, O'Sullivan J, Anderson B, Daly SB, Urquhart JE, Bholah Z, Oudit D, Cheesman E, Kelsey A, McCabe MG, Newman WG und Evans DG (2014) Germline mutations in SUFU cause Gorlin

syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations. *J Clin Oncol.* 32(36):4155-4161.

94. Smoll NR und Drummond KJ (2012) The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci.* 19(11):1541-1544.

95. Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS, Byrne J, Packer RJ, Goldstein AM und Reaman GH (2001) Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 23(7):431-436.

96. Stensvold E, Krossnes BK, Lundar T, Due-Tonnessen BJ, Fric R, Due-Tonnessen P, Bechensteen AG, Myklebust TA, Johannesen TB und Brandal P (2017) Outcome for children treated for medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor (CNS-PNET) - a retrospective analysis spanning 40 years of treatment. *Acta Oncol.* 56(5):698-705.

97. Stock A, Mynarek M, Pietsch T, Pfister SM, Clifford SC, Goschzik T, Sturm D, Schwalbe EC, Hicks D, Rutkowski S, Bison B, Pham M und Warmuth-Metz M (2019) Imaging Characteristics of Wingless Pathway Subgroup Medulloblastomas: Results from the German HIT/SIOP-Trial Cohort. *AJNR Am J Neuroradiol.* 40(11):1811-1817.

98. Tallen G (2008, 2020). "Klassifikation des Medulloblastoms nach Tumorausdehnung und Stadium der Metastasierung (Stadieneinteilung)." Aufgerufen 06.04.2022, über:  
[https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/zns\\_tumoren/pohpa\\_tinfomedullo120080109/diagnostik\\_und\\_therapieplanung/therapieplanung/tumorausdehnung\\_metastasierung/index\\_ger.html](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/zns_tumoren/pohpa_tinfomedullo120080109/diagnostik_und_therapieplanung/therapieplanung/tumorausdehnung_metastasierung/index_ger.html).

99. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M und Pfister SM (2012) Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 123(4):465-472.

100. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, Lucraft H, Gilbertson R, Tait DM, Walker DA, Pizer BL, Imeson J, Lashford LS, International Society of Paediatric O und United Kingdom Children's Cancer Study G (2003) Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol.* 21(8):1581-1591.

101. Thomas A und Noel G (2019) Medulloblastoma: optimizing care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc.* 12(335-347).

102. Thompson EM, Ashley D und Landi D (2020) Current medulloblastoma subgroup specific clinical trials. *Transl Pediatr.* 9(2):157-162.

103. Thompson EM, Bramall A, Herndon JE, 2nd, Taylor MD und Ramaswamy V (2018) The clinical importance of medulloblastoma extent of resection: a systematic review. *J Neurooncol.* 139(3):523-539.

104. Thompson EM und Hielscher T und Bouffet E und Remke M und Luu B und Gururangan S und McLendon RE und Bigner DD und Lipp ES und Perreault S und Cho YJ und Grant G und Kim SK und Lee JY und Rao AAN und Giannini C und Li KKW und Ng HK und Yao Y und Kumabe T und Tominaga T und Grajkowska WA und Perek-Polnik M und Low DCY und Seow WT und Chang KTE und Mora J und Pollack IF und Hamilton RL und Leary S und Moore AS und Ingram WJ und Hallahan AR und Jouvett A und Fevre-Montange M und Vasiljevic A und Faure-Contier C und Shofuda T und Kagawa N und Hashimoto N und Jabado N und Weil AG und Gayden T und Wataya T und Shalaby T und Grotzer M und Zitterbart K und Sterba J und Kren L und Hortobagyi T und Klekner A und Laszlo B und Pocza T und Hauser P und Schuller U und Jung S und Jang WY und French PJ und Kros JM und van Veelen MC und Massimi L und Leonard JR und Rubin JB und Vibhakar R und Chambless LB und Cooper MK und Thompson RC und Faria CC und Carvalho A und Nunes S und Pimentel J und Fan X und Muraszko KM und Lopez-Aguilar E und Lyden D und Garzia L und Shih DJH und Kijima N und Schneider C und Adamski J und Northcott PA und Kool M und Jones DTW und Chan JA und Nikolic A und Garre ML und Van Meir EG und Osuka S und Olson JJ und Jahangiri A und Castro BA und Gupta N und Weiss WA und Moxon-Emre I und Mabbott DJ und Lassaletta A und Hawkins CE und Tabori U und Drake J und Kulkarni A und Dirks P und Rutka JT und Korshunov A und Pfister SM und Packer RJ und Ramaswamy V und Taylor MD (2016) Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 17(4):484-495.

105. Triscott J, Lee C, Foster C, Manoranjan B, Pambid MR, Berns R, Fotovati A, Venugopal C, O'Halloran K, Narendran A, Hawkins C, Ramaswamy V, Bouffet E, Taylor MD, Singhal A, Hukin J, Rassekh R, Yip S, Northcott P, Singh SK, Dunham C und Dunn SE (2013) Personalizing the treatment of pediatric medulloblastoma: Polo-like kinase 1 as a molecular target in high-risk children. *Cancer Res.* 73(22):6734-6744.

106. Vladoiu MC, El-Hamamy I, Donovan LK, Farooq H, Holgado BL, Sundaravadanam Y, Ramaswamy V, Hendrikse LD, Kumar S, Mack SC, Lee JJY, Fong V, Juraschka K, Przelicki D, Michealraj A, Skowron P, Luu B, Suzuki H, Morrissy AS, Cavalli FMG, Garzia L, Daniels C, Wu X, Qazi MA, Singh SK, Chan JA, Marra MA, Malkin D, Dirks P, Heisler L, Pugh T, Ng K, Notta F, Thompson EM, Kleinman CL, Joyner AL, Jabado N, Stein L und Taylor MD (2019) Childhood cerebellar tumours mirror conserved fetal transcriptional programs. *Nature.* 572(7767):67-73.

107. von Bueren AO, Kortmann RD, von Hoff K, Friedrich C, Mynarek M, Muller K, Goschzik T, Zur Muhlen A, Gerber N, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Deinlein F, Benesch M, Zwiener I, Kwiecien R, Faldum A, Bode U, Fleischhack G, Hovestadt V, Kool M, Jones D, Northcott P, Kuehl J, Pfister S, Pietsch T und Rutkowski S (2016) Treatment of Children and Adolescents With Metastatic

Medulloblastoma and Prognostic Relevance of Clinical and Biologic Parameters. *J Clin Oncol.* 34(34):4151-4160.

108. von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T, Gerber NU, Warmuth-Metz M, Deinlein F, Zwiener I, Faldum A, Fleischhack G, Benesch M, Krauss J, Kuehl J, Kortmann RD und Rutkowski S (2011) Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro Oncol.* 13(6):669-679.

109. von Hoff K, Hartmann W, von Bueren AO, Gerber NU, Grotzer MA, Pietsch T und Rutkowski S (2010) Large cell/anaplastic medulloblastoma: outcome according to myc status, histopathological, and clinical risk factors. *Pediatr Blood Cancer.* 54(3):369-376.

110. Warmuth-Metz M, Blashofer S, von Bueren AO, von Hoff K, Bison B, Pohl F, Kortmann RD, Pietsch T und Rutkowski S (2011) Recurrence in childhood medulloblastoma. *J Neurooncol.* 103(3):705-711.

111. Weil MD, Lamborn K, Edwards MS und Wara WM (1998) Influence of a child's sex on medulloblastoma outcome. *JAMA.* 279(18):1474-1476.

112. Yu J, Shi W und Li H (2017) Factors affecting the prognosis of children with medulloblastoma: A single institution retrospective analysis of 40 cases. *Transl Neurosci Clin.* 3(1):16-27.

113. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Li H, Wisoff JH, Geyer JR, McGuire-Cullen P, Stehbens JA, Shurin SB und Packer RJ (1999) Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 17(3):832-845.

114. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Pfaff E, Shih DJ, Martin DC, Castelo-Branco P, Baskin B, Ray PN, Bouffet E, von Bueren AO, Jones DT, Northcott PA, Kool M, Sturm D, Pugh TJ, Pomeroy SL, Cho YJ, Pietsch T, Gessi M, Rutkowski S, Bogner L, Klekner A, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Eberhart CG, Fevre-Montange M, Fouladi M, French PJ, Kros M, Grajkowska WA, Gupta N, Weiss WA, Hauser P, Jabado N, Jouvett A, Jung S, Kumabe T, Lach B, Leonard JR, Rubin JB, Liao LM, Massimi L, Pollack IF, Shin Ra Y, Van Meir EG, Zitterbart K, Schuller U, Hill RM, Lindsey JC, Schwalbe EC, Bailey S, Ellison DW, Hawkins C, Malkin D, Clifford SC, Korshunov A, Pfister S, Taylor MD und Tabori U (2013) Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 31(23):2927-2935.

## 11 Danksagung

Hier möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Stefan Rutkowski und meiner Betreuerin Frau Dr. med. Denise Obrecht für die allzeit tatkräftige Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei dem gesamten Team der HIT-MED Studienzentrale für die stetige Unterstützung bedanken.

Ebenfalls danke ich den Mitarbeitern des Instituts für medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für Ihre Unterstützung bei statistischen Fragen.

Bedanken möchte ich mich auch bei dem Team des ISPNO (20th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology) für die Möglichkeit einer Teilnahme und Poster-Präsentation und eines damit einhergehenden sehr spannenden Austausches.

Auch danke ich den Förderern, die diese Arbeit möglich machten.

Meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Freunden danke ich für ihre Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während meiner Arbeit an dieser Dissertation.



## **12 Curriculum Vitae**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.



## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift