

**Aus der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf**

Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Westphal

**Verlaufsbeobachtung von Patienten mit Germinomen im Bereich des
Zentralen Nervensystems**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von
Roman Rotermund

Hamburg 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

am: 25.07.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. J. Flitsch

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. M. Westphal

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. S. Rutkowsky

Inhalt

1	Fragestellung	6
2	Einleitung	7
2.1	Das intrakranielle Germinom	7
2.1.1	Häufigkeit.....	7
2.1.2	Prognose	8
2.1.3	Klinisches Bild	8
2.2	Diagnostik	9
2.2.1	Histologie	10
2.2.2	Tumormarker	11
2.2.3	Hormonbestimmungen	13
2.2.4	Bildgebende Verfahren.....	13
2.3	Therapiemöglichkeiten.....	14
2.3.1	Neurochirurgische Therapie	14
2.3.2	Strahlentherapie.....	14
2.3.3	Chemotherapie.....	15
2.3.4	Behandlung eines Tumorrezidivs	16
3	Material und Methoden	17
3.1	Studiendesign	17
3.2	Arbeitsschritte	17
3.2.1	Aktenauswertung.....	17
3.2.2	Verlaufsbeobachtung.....	18
3.2.3	Statistische Auswertung	19
4	Ergebnisse	20
4.1	Aktenauswertung.....	20
4.1.1	Patientengut	20
4.1.2	Symptome bei Diagnosestellung	24
4.1.3	Präoperative Diagnostik	25
4.1.4	Diagnosesicherung	27
4.1.5	Strahlentherapie.....	28

4.1.6	Chemotherapie.....	29
4.1.7	Shuntanlage	29
4.2	Outcome	30
4.2.1	Neurologische Residuen.....	31
4.2.2	Andere Residuen	32
4.2.3	Hormonstörungen.....	32
4.2.4	Subjektive Entwicklung.....	33
4.2.5	Objektive Entwicklung.....	34
4.2.6	Behandelbarkeit im 5-10-Jahresverlauf.....	36
4.2.7	Biopsie vs. Tumorentfernung hinsichtlich Prognose.....	36
5	Diskussion	40
6	Zusammenfassung	46
7	Literaturverzeichnis.....	47
8	Anhang	51
8.1	Modified rankin scale.....	51
8.2	Fragebogen (EORTC QLQ-C30)	52
9	Danksagung	54
10	Lebenslauf	55
11	Eidesstattliche Versicherung:	56
	Abkürzungsverzeichnis	57

Abbildungen

Abbildung 1 MRT-Aufnahme in T 1 – Wichtung.....	9
Abbildung 2 Histopathologie	10
Abbildung 3 MRT-Aufnahme in T 1 – Wichtung.....	13
Abbildung 4 Ganzventrikelbestrahlung.....	15
Abbildung 5 CSI.....	15
Abbildung 6 Follow-up	20
Abbildung 7 Geschlechterverteilung.....	21
Abbildung 8 Alter bei Diagnose.....	22
Abbildung 9 Alter getrennt nach Geschlecht	22
Abbildung 10 Tumorlokalisierung	23
Abbildung 11 Tumormarker präoperativ in Serum und Liquor	26
Abbildung 12 Art der Diagnosestellung.....	27
Abbildung 13 Bestrahlung.....	28
Abbildung 14 Shuntanlage	29
Abbildung 15 Kaplan-Meyer-Kurve aller Patienten	30
Abbildung 16 Neurologische Residuen.....	31
Abbildung 17 Hormonachse.....	33
Abbildung 18 Subjektiver Verlauf	33
Abbildung 19 Modified Rankin Scale	34
Abbildung 20 Kaplan Meyer Kurve_Biopsie vs.Tumorentfernung	37
Abbildung 21 Neurologische Residuen_Biopsie vs. Tumorentfernung.....	38

1 Fragestellung

Es waren in dieser Arbeit vier Fragen zu untersuchen:

1. Welchen klinischen Verlauf haben die in der Neurochirurgie des UKE diagnostizierten Patienten mit der Diagnose Germinom genommen?
2. Handelt es sich bei der primär malignen Erkrankung um eine im 5-10 Jahresverlauf gut zu behandelnde Erkrankung?
3. Ist die Prognose der Patienten schlechter, wenn lediglich eine Biopsie eines Tumors erfolgte bzw. ist eine operationsmikroskopische komplette Tumorentfernung mit einem längeren Überleben bzw. einer geringeren Rezidivwahrscheinlichkeit verbunden?
4. Welche diagnostischen Empfehlungen lassen sich anhand der hier gewonnenen Erfahrungen für die Zukunft machen?

Definition Germinom

Bösartige Gewebeneubildung (Tumor) des Keimgewebes; Vorkommen in Hoden, Eierstock und Gehirn (Der Brockhaus: in 15 Bänden. Permanent aktualisierte Online-Auflage. Leipzig, Mannheim: F.A. Brockhaus 2002-2007).

2 Einleitung

2.1 Das intrakranielle Germinom

Intrakranielle Germinome sind bösartige Keimzelltumoren, die sich jedoch von allen anderen intrakraniellen Keimzelltumoren, den nichtgerminomatösen Keimzelltumoren, durch ihre verhältnismäßig gute Prognose abgrenzen lassen. Sie wachsen meist in der Mittellinie des Gehirns, bevorzugt im Bereich der Zirbeldrüse und der Hypophyse. Andere Lokalisationen sind auch die Basalganglien, das Ventrikelsystem, die Hemisphären oder die Medulla oblongata. Letztere werden auch als intrakranielle ektope Germinome (IEGs) zusammen gefasst (Tian et al. 2008).

2.1.1 Häufigkeit

Primäre intrakranielle Germinome sind seltene Tumoren, die nur circa 1-4% aller intrakraniellen Tumoren in westlichen Ländern ausmachen (Yang et al. 2009). In Asien ist die Prävalenz mit etwa 9% um einiges höher. Jedoch ist das Germinom mit etwa 65% der häufigste Keimzelltumor im Bereich des Zentralen Nervensystems (Kyritsis 2010). Männer haben eine höhere Inzidenz an Germinomen zu erkranken als Frauen. Vor allem Germinome im Bereich der Zirbeldrüse sind stark mit dem männlichen Geschlecht assoziiert.

Pinealsgerminome stellen über die Hälfte aller Keimzelltumore im Bereich des zentralen Nervensystems dar (Goodwin et al. 2009). Es gibt vereinzelte Berichte über höhere Inzidenzen von Germinomen bei Patienten mit Down Syndrom (Matsumura et al. 1998, Nakashima et al. 1997), Klinefelter Syndrom (Phowthongkum 2006) und Neurofibromatose Typ I (Wong et al. 1995).

2.1.2 Prognose

Während die Nichtgerminome eine relativ schlechte Prognose haben, sind Germinome heilbar, mit einer Zehnjahres-Überlebensrate von über 90% (Jabbour et al. 2009). Dies liegt daran, dass Germinome stark strahlensensibel sind und gut auf Chemotherapie ansprechen. Sie scheinen sogar potentiell ohne Operation und Chemotherapie durch alleinige Bestrahlung heilbar zu sein (Wang et al. 2010). Eine schlechtere Prognose haben Patienten mit einem bei Diagnosestellung disseminierten Tumor (Calaminus et al. 2005). Im langjährigen Verlauf wächst auch ein erhöhtes Risiko für Therapie-induzierte Zweittumoren, wodurch die Überlebensrate bei den davon betroffenen Patienten durchschnittlich auf etwa 60% sinkt. Durch die moderne in Dosis und Volumen reduzierte Strahlentherapie, hat die Rate an Therapie-induzierten Zweittumoren jedoch insgesamt abgenommen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Zweittumors beträgt 13 Jahre (Jabbour et al. 2009).

2.1.3 Klinisches Bild

Der Tumor kann je nach Lage, durch Affektion verschiedener Hirnstrukturen, zu verschiedensten Symptomen und Syndromen führen. Typisch ist ein Diabetes insipidus centralis als mögliches Erstsymptom bei Patienten, die vom Tumor im Bereich der Hypophyse betroffen sind. Außerdem können die verschiedenen Hormonachsen der Hypophyse ausfallen. Bei Affektion des Nervus opticus, beziehungsweise des Chiasma opticum kann es zu Gesichtsfelddefekten kommen. Bei Lokalisation an der Zirbeldrüse kann ein Hydrocephalus occlusus durch Kompression des Aquäduktes entstehen, mit den Zeichen des Hirndruckes wie Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen. Häufig werden bei dieser Lokalisation auch Augenbewegungsstörungen im Sinne eines Parinaud-Syndromes beschrieben (Fujimaki 2009). Wenn der Tumor im Bereich der Basalganglien sitzt, können pyramidale und extrapyramidale Symptome zustande kommen (Villani et al. 2008). Häufig klagen die Patienten auch über allgemeines Unwohlsein, Schläppheit, Interessenlosigkeit und Appetitlosigkeit. Nicht selten fallen die meist jungen Patienten durch ein verändertes Wesen oder einen Leistungsknick in der Schule auf.

2.2 Diagnostik

Auf den Weg zur Diagnose leiten das typische jugendliche Alter und der klinische Eindruck des Patienten mit Symptomen wie neurologische Auffälligkeiten, hormonelle Dysfunktionen oder Hirndrucksymptomatik. Einen weiteren diagnostisch wegweisenden Faktor bietet die kernspintomografische Untersuchung des Kopfes mit der typischen Lokalisation des Tumors in der Mittellinie des Gehirns.

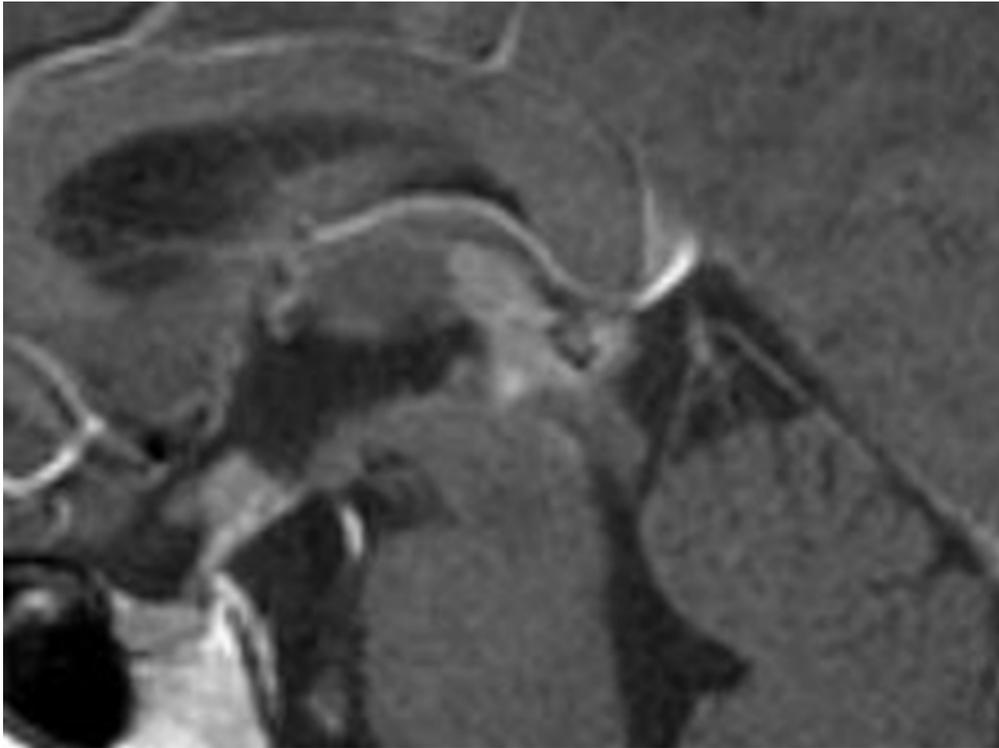


Abbildung 1 MRT-Aufnahme in T 1 – Wichtung.

Bilokulärer Befall in der Mittellinie des Gehirns

Die Diagnosesicherung kann durch eine Liquorpunktion mit dem Nachweis von charakteristischen Zellen und Tumormarkern in Verbindung mit typischen klinischen und bilddiagnostischen Befunden, durch eine stereotaktische Biopsie, durch eine endoskopische Biopsie oder durch eine operationsmikroskopische Biopsie/Teilentfernung/Entfernung zum Beispiel im Rahmen einer Kraniotomie erfolgen. Falls eine biopsische Gewebeentnahme nicht möglich ist, kann auch eine probatorische Strahlendosis appliziert werden, um zu testen, ob sich die Tumormasse darunter rasch verkleinert. Nach wie vor herrscht Unklarheit darüber, ob eine Biopsierung in allen Fällen ausreicht oder ob eine Tumorentfernung von Vorteil ist, da in jedem Fall eine chemotherapeutische und/oder strahlentherapeutische Behandlung angeschlossen wird.

2.2.1 Histologie

Mikroskopisch bestehen reine Germinome hauptsächlich aus zwei Zellarten. Es handelt sich hierbei um große neoplastische Tumorzellen und Lymphozyten. Die Tumormasse ist aus großen polygonalen Zellen mit zentralem Zellkern zusammengesetzt, das Zytoplasma ist hell. Es sind viele Mitosen zu beobachten, wohingegen Nekrosen nicht üblich sind. Die Zellen sind in großen Inseln zwischen dem fibrovaskulären Gewebe angeordnet. Darunter befinden sich viele Entzündungszellen, die sogar teilweise überwiegen. Manchmal befinden sich Syncytiotrophoblastische Riesenzellen in einem Germinom (STGCs), was differentialdiagnostisch auch an einen gemischten Keimzelltumor mit einem Choriokarzinom denken lassen sollte (Sato et al. 2009).

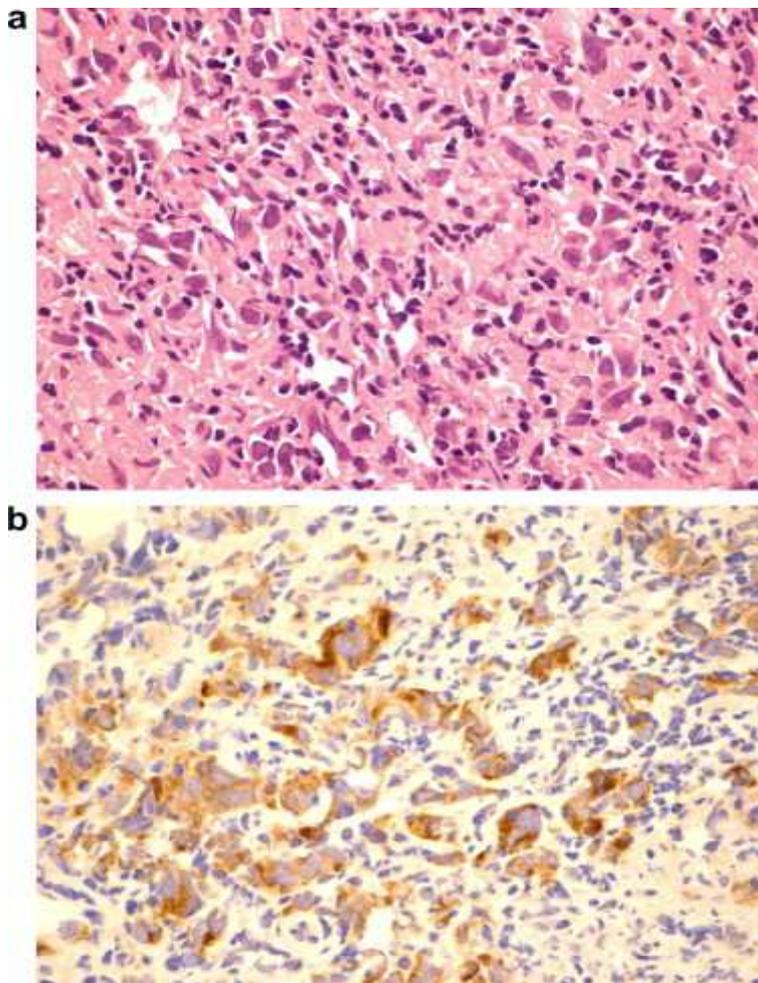


Abbildung 2 Histopathologie

- (a) Histopathologie (HE-Färbung; 400fache Vergrößerung). Der Tumor besteht aus Zellen mit großen Zellkernen und klarem Zytoplasma mit der Einwanderung von kleinen Lymphozyten.
- (b) Immunhistochemie (PLAP-Färbung; 400fache Vergrößerung). Zu sehen sind große Tumorzellen, die kräftig PLAP exprimieren. (Tian et al. 2008)

2.2.2 Tumormarker

Der Tumormarker hPLAP ist spezifisch für das Germinom und reicht bei einem eindeutigen Befund zur Diagnosestellung aus. Alle weiteren Tumormarker sind ergänzend, sie sind vor allem hilfreich bei der Darstellung, inwieweit der Tumor auf die Therapie reagiert, s.u. (Kim et al. 2008). Außerdem können sie erste Hinweise auf die Art des Tumors geben und das Ergebnis einer Biopsie bekräftigen (Tian et al. 2008). Schließlich dienen sie auch der Abgrenzung des reinen Germinoms von Mischformen desselben, was nicht unerheblich für die Therapieplanung ist.

2.2.2.1 AFP

Das 70 kD große Glykoprotein Alfa-Feto-Protein gehört zur Familie der Albumine und kann tumorassoziiert auftreten (Schoentgen et al. 1986). Im Namen schon angedeutet, ist es das in der Fetalperiode bis zur 11. Woche vorherrschende Serumprotein. Es erreicht seine maximale Konzentration von 3 mg/ml um die 12. Woche, wo es dann auch im mütterlichen Serum messbar ist. Es ist ein möglicher Indikator für Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekte, Bauchwanddefekte oder Trisomie. Zu dieser Zeit scheint es ähnlich wie Albumin Transportfunktionen zu erfüllen (Mizejewski 2001). Nach der Geburt fällt es rasch ab und hält sich unterhalb von maximal 10 ng/ml. Ein Wiederanstieg der Konzentration kann im Rahmen eines Hepatozellulären Karzinoms oder eines Keimzelltumors auftreten, dabei sind Werte über 500 ng/ml häufig. Es wird vor allem von den nichtgerminomatösen Keimzelltumoren produziert. Auch bei Prozessen der Leberregeneration kann messbar AFP exprimiert werden. Der Wert wird vor allem zur Differenzialdiagnostik bestimmt, da ein erhöhter Wert nicht mit der Diagnose des reinen Germinomes zusammenpassen würde. Sehr wohl aber kann er bei gemischtzelligen Germinomen erhöht sein. Bei Keimzelltumoren können präoperativ erhöhte Werte eine schlechtere Prognose anzeigen (Lee & Suh 2010). Klinisch besonders bedeutsam sind ansteigende Werte im Rahmen einer Tumorprogredienz oder als Indikator einer Tumorrekurrenz nach erfolgter Therapie (Ryu 2009).

2.2.2.2 β -HCG

Das humane Choriogonadotropin ist ein Peptidhormon, das während der Schwangerschaft in der mütterlichen Plazenta gebildet wird und für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft verantwortlich ist. HCG wird aber auch von einigen Tumoren der Keimdrüsen oder der

Plazenta gebildet, seltener von anderen Tumoren. Deshalb können stark erhöhte Werte beim Mann oder der nicht schwangeren Frau auf einen solchen Tumor hinweisend sein. Auch kann eine erhöhte HCG-Konzentration auf eine Mehrlingsschwangerschaft, eine Blasenmole oder eine fetale Trisomie 21 hinweisend sein (Fujimaki 2000).

Der Normalwert als Tumormarker ist im Serum < 10 U/l und im Urin < 20 U/l (Hagemann 2004). Germinome zeigen immer, jedoch manchmal unter der Nachweisgrenze, eine immunopositive Reaktion auf das humane choriogonadotrope Hormon (β -HCG). Besonders stark fällt diese bei den STGCs aus. Während stark erhöhte Werte von über 1,000 mIU/ml oder 200 ng/ml eher auf nichtgerminomatöse oder gemischte Keimzelltumoren hinweisen, lassen geringere Erhöhungen unter 10 mIU/ml oder 2 ng/ml eher ein reines Germinom vermuten. Ein spezifischer Nachweis kann jedoch nicht erfolgen und somit darf eine Therapie nicht auf einem einzelnen erhöhten β -HCG-Wert basieren (Finlay et al. 2008).

Untersuchungen zufolge scheint eine β -HCG-Erhöhung im Rahmen der Germinomdiagnostik keinen Einfluß auf die Prognose zu haben (Kim et al. 2008, Lee & Suh 2010).

2.2.2.3 hPLAP, c-kit und OCT 4

Germinome haben eine Zelloberfläche, an welche die humane plazentare alkalische Phosphatase (hPLAP) bindet. Diese Zelloberfläche exprimieren normalerweise primordiale Keimzellen und Synzytiotrophoblasten. Bei positivem Liquorbefund kann die Diagnose des Germinomes gestellt werden. Anhand der gemessenen Werte lassen sich auch Aussagen über Stadium und Prognose des Tumors machen (Koshida et al. 1996). Allerdings bleibt die Anwendung von hPLAP nicht unumstritten, da es zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann (Shibamoto 2009). Ebenso bindet sich das Protoonkogen c-kit an diese Zelloberfläche. Auch die Methode zur Kernfärbung mit OCT4 ist eine spezifische und immunhistochemische Methode zum Nachweis eines Germinoms. Es codiert für einen Transkriptionsfaktor, der in der Embryonalen Entwicklung eine wichtige Rolle spielt. Bei Erwachsenen jedoch kommt es lediglich noch in den Keimzellen vor. Im Falle eines Keimzelltumors wird es vermehrt exprimiert (Rijlaarsdam et al. 2011).

2.2.3 Hormonbestimmungen

Bei Lokalisation des Tumors im Bereich der Hypophyse oder des Hypophysenstiels kommt es durch verdrängendes oder infiltratives Wachstum häufig zu Störungen der hormonellen Achsen. Typisch ist klinisch das Auftreten eines Diabetes insipidus. Auch im Rahmen einer Biopsierung oder einer offenen operativen Therapie und auch durch eine hohe Strahlendosis können Schäden an der Hypophyse entstehen. Bei Verdacht auf eine Beteiligung der Hypophyse werden Hormonbestimmungen durchgeführt. Dies kann durch die Bestimmung der Basalwerte erfolgen, für weiterführende Informationen können sich Stimulationstests bestimmter Achsen anschließen.

2.2.4 Bildgebende Verfahren

Zur Bildgebung wird heute die Magnetresonanztomographie mit und ohne Kontrastmittel verwendet. Die Computertomographie steht diagnostisch eher im Hintergrund, kann jedoch nützliche Hinweise bei erhöhtem Liquordruck, Verkalkungen oder Blutungen liefern. Germinome erscheinen auf dem Bild als Tumormasse mit einer relativ homogenen Signalintensität/-dichte, die von den Umgebenden Hirnstrukturen klar abzugrenzen ist (Fujimaki 2009). Die Signalintensität ist in der T2-Wichtung höher als in der T1-Wichtung. Kalzifizierungen können beobachtet werden.



Abbildung 3 MRT-Aufnahme in T 1 – Wichtung.

Tumormasse suprasellär in der Mittellinie des Gehirnes

2.3 Therapiemöglichkeiten

2.3.1 Neurochirurgische Therapie

Die neurochirurgischen Möglichkeiten der Germinombehandlung liegen hauptsächlich in der bioptischen Gewinnung von Tumorgewebe zur klaren histologischen Einordnung. Dies kann je nach Tumorlokalisierung mittels stereotaktischer Biopsie, endoskopischer Biopsie oder operationsmikroskopischer Biopsie/Teilentfernung/Entfernung im Rahmen einer Kraniotomie erfolgen. Bei Lage des Tumors im Bereich der Hypophyse kann die Biopsie transnasal erfolgen.

2.3.2 Strahlentherapie

Aufgrund der hohen Strahlensensibilität des Germinoms, stellt die Bestrahlung die Grundsäule der Therapie dar. Es kann entweder nur das Tumorbett oder auch die gesamte kraniospinale Achse bestrahlt werden. Als weit verbreitete Empfehlung gilt die Therapiestudie MAKEI 96. Bei lokalisiertem oder multifokalem Befall wird die Ganzventrikelbestrahlung mit 24 Gy empfohlen, mit einem zusätzlichen Boost mit 21 Gy auf alle nachweisbaren Stellen des Befalls. Bei disseminiertem Befall wird eine kraniospinale Bestrahlung mit 24 Gy empfohlen, zusätzlich wird das Tumorareal gezielt mit 16 Gy bestrahlt, da noch andere Tumoranteile vorhanden sein können, die der Diagnostik entgangen sind. Als Maximaldosis werden 45 Gy angesehen (Al-Kofide et al. 2011). Weil jedoch in der Vergangenheit sehr hohe Strahlendosen verwendet wurden und fast immer die gesamte kraniospinale Achse bestrahlt wurde, kam es im langjährigen Verlauf bei vielen Patienten zur Ausbildung von Folgeerscheinungen, wie zum Beispiel endokrine Dysfunktionen, neurokognitive Beeinträchtigungen oder Störungen der psychosozialen Entwicklung (Roman & Sperduto 1995). Deshalb ist es wichtig, die Strahlendosis und das Bestrahlungsvolumen so niedrig wie möglich anzusetzen, ohne damit eine erhöhte Rezidivrate hervorzurufen. Die Planung erfolgt individuell auf jeden Patienten und Tumor abgestimmt. Es empfiehlt sich das Verfahren der helikalen Tomotherapie, um einer Beeinträchtigung der viszerale Organe vorzubeugen (Shibamoto 2009).

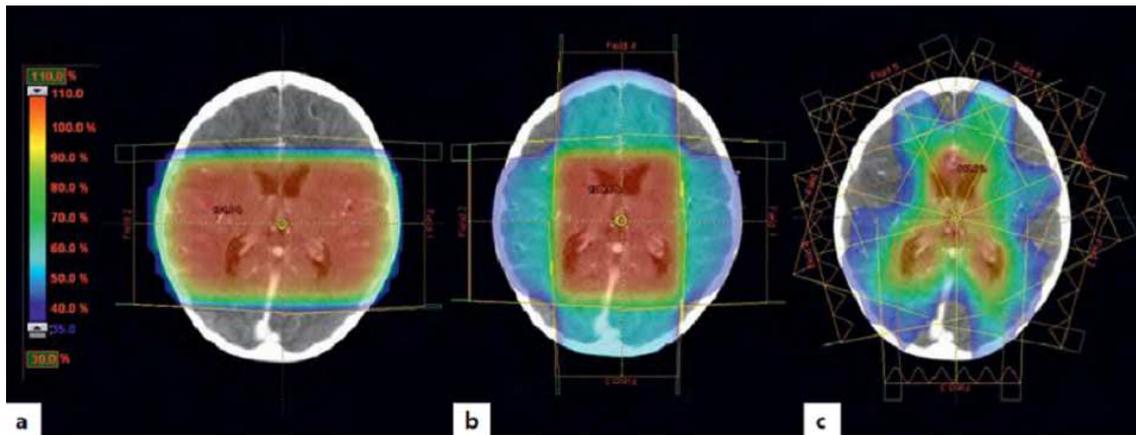


Abbildung 4 Ganzventrikelbestrahlung

Dosisverteilung bei der Ganzventrikelbestrahlung mit einfachem Strahlengang (a), einfach gekreuztem Strahlengang (b) und IMRT (c). (Shibamoto 2009)

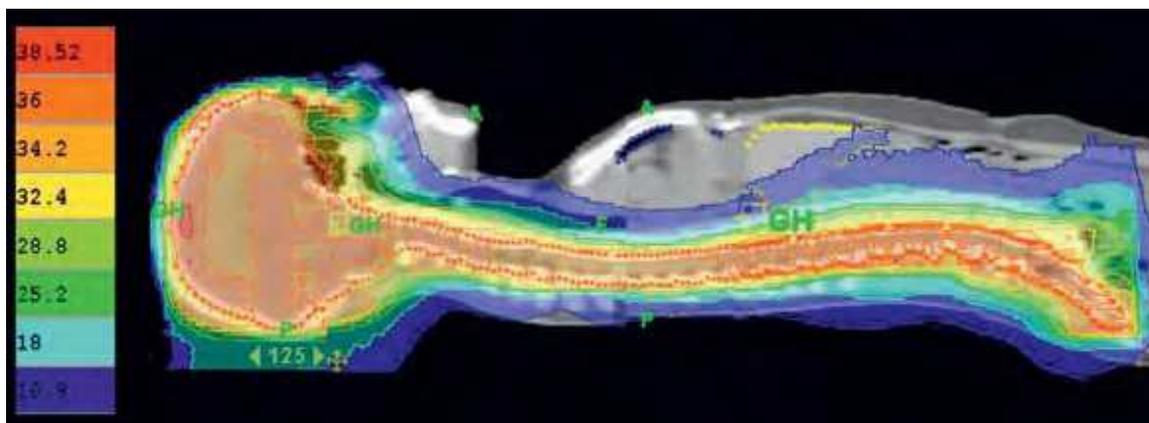


Abbildung 5 CSI

Dosisverteilung bei kraniospinaler Bestrahlung mit Tomotherapie (Shibamoto 2009)

2.3.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie wird primär dazu verwendet, durch eine simultane Verringerung der Strahlenbelastung, das Outcome der Patienten im langjährigen Verlauf zu verbessern. Die alleinige Chemotherapie führte zu erhöhten Rückfallraten, so dass man zum jetzigen Zeitpunkt das Verfahren einer kombinierten adjuvanten, auf Platin basierten Chemotherapie (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) mit anschließender, in Volumen und Dosis reduzierter, Bestrahlung beforcht (Kanamori et al. 2009, Frühwald & Rutkowski 2011).

2.3.4 Behandlung eines Tumorrezidivs

In der Literatur gibt es nur wenige validierte Daten zur Behandlung eines Rezidives, jedoch herrscht Einigkeit darüber, dass die gesamte craniospinale Achse bestrahlt werden sollte, wenn als Primärtherapie nur eine lokale Tumorbestrahlung erfolgt war. Außerdem ist im Falle eines Rezidivs die Chemotherapie das Mittel der Wahl (Bamberg et al. 1999). Eine Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid wird bei Metastasen eingesetzt (Akai et al. 1998).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Auswertung von Patientenakten mit einem klinischen Follow-up. Es wird von 40 Patienten berichtet, die in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Hamburg im Zeitraum von 1984 bis 2007 behandelt wurden. Es handelt sich dabei um sämtliche Patienten, bei denen in diesem Zeitraum die Diagnose eines Germinoms im Bereich des Zentralen Nervensystems gestellt wurde.

3.2 Arbeitsschritte

Die den Patienten zugehörigen Akten waren hinsichtlich ausgewählter Parameter in einer Excel-Tabelle zu erheben, der Verlauf der Patientengeschichten bis heute darzustellen und eventuell Informationen zu beschaffen, die in den Akten fehlten. Hierzu waren die Patienten, ihre Angehörigen und an der Behandlung beteiligte Ärzte zu kontaktieren. Wenn möglich sollte eine Nachuntersuchung des Patienten durchgeführt werden. Anschließend wurde ein objektiver Fragebogen (EORTC QLQ-C30), zur Lebensqualität nach Hirntumor, in die Arbeit aufgenommen. Er wurde nachträglich per Post verschickt.

3.2.1 Aktenauswertung

Es wurden folgende Daten erhoben: das Diagnosejahr, das Alter bei Diagnose, die Symptome bei Diagnose, die Art der Diagnosestellung, sowie die Lokalisation des Tumorbefalls. Desweiteren das Behandlungsdatum, eine eventuelle Shuntanlage, die Art der Behandlung und eine sich anschließende Strahlen- oder Chemotherapie.

Außerdem wurden erhoben (soweit in den Akten vorhanden): Präoperativ auffällige basale Hormonwerte (Cortisol, TSH und periphere Schilddrüsenwerte, ACTH, Prolactin, STH, LH, FSH und Testosteron), erhöht gemessene Tumormarker (AFP, β -HCG und hPLAP in Liquor und/oder Serum und die immunhistochemische Anfärbung von hPLAP im Präparat) und das Vorhandensein von malignen Zellen im Liquor. Zusätzlich festzuhalten waren außerdem etwaige neurologische Auffälligkeiten im ersten Jahr nach Behandlung.

3.2.2 Verlaufsbeobachtung

Hierzu wurden die Patienten mit einem kurzen Schreiben kontaktiert, dem ein Formular zum ausfüllen beigelegt war. In diesem Formular konnte der Patient durch das Ankreuzen des entsprechenden Kästchens auswählen, ob er sich dazu bereit erklärte zur Nachuntersuchung ins UKE zu kommen, oder ob er lieber telefonisch oder schriftlich zur Verfügung stehen wollte. Außerdem gab es die Möglichkeit eine weitere Kontaktierung abzulehnen.

Es wurden nach Behandlung neu aufgetretene Erkrankungen festgehalten. Es wurden auch neurologische Residuen, die psychosoziale Situation, Hormonstörungen, die Ausbildungs- bzw. die Berufssituation und der subjektive Gesundheitszustand in der Erhebung berücksichtigt. Zusätzlich wurde der Patient befragt, ob er selbst seinen Gesundheitszustand seit der Behandlung als verbessert, verschlechtert oder in etwa gleich geblieben erachtete.

Es folgte zum Abschluß der Versand und die Auswertung des objektivierte Fragebogens (EORTC QLQ C30) zur Lebensqualität nach Hirntumor. Es handelt sich um einen standardmäßig verwendeten Fragebogen, mit dem die Lebensqualität von Patienten mit Tumorleiden erhoben wird. Der Fragebogen beinhaltet 30 Einzelfragen, die der Patient selbst zu beantworten hatte. Die Fragen waren in eine 4-Punkt-Skala unterteilt (1= nicht, 2= wenig, 3= mäßig, 4= sehr). Zusätzlich wurde die globale Gesundheit und die Lebensqualität jeweils auf einer 7-Punkteskala abgefragt (von 1= sehr schlecht bis 7= Exzellent). Die einzelnen Fragen wurden in verschiedene Untergruppen zusammengefasst und auf neue Werte zwischen 0 und 100 umgerechnet. Je höher die erreichte Punktezahl ist, desto besser ist die jeweilige Funktion oder desto stärker sind die abgefragten Symptome (Aaronson et al. 1993). Die Ergebnisse der Fragebogenauswertung wurden mit den von EORTC zur Verfügung gestellten Vergleichskollektiven (gesunde Patienten und allg. Hirntumorpatienten) in Relation gesetzt. Auch erfolgte die Teilung der Patienten aus dem Kollektiv dieser Arbeit nach der Art der Diagnosestellung, um in der Gegenüberstellung Unterschiede im Outcome darzustellen.

Zur verständlichen und vergleichbaren Darstellung des Langzeit-Outcomes wurde zusätzlich der vielfach in der Literatur angewandte Modified-Rankin-Scale herangezogen. Der Modified Rankin Scale wurde anhand der Daten aus dem Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ C30) und den in der Datenerfassung zusammen getragenen Punkten den jeweiligen Patienten zugeordnet.

3.2.3 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 18.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt. Hierbei wurde der Students T-Test verwendet, um die Fragestellung der Biopsie versus Tumorentfernung hinsichtlich der Quality of life zu beantworten und der Log-rank Test, um das Auftreten von neurologischen Residuen zwischen den Gruppen zu vergleichen.

4 Ergebnisse

4.1 Aktenauswertung

4.1.1 Patientengut

Von den insgesamt 40 Patienten blieben zur kompletten Auswertung 33 übrig. In einem Fall hatte sich die Diagnose im Nachhinein nicht bestätigt, es handelte sich um ein intrazerebrales Pilzgranulom. Sechs weitere Patienten waren nicht auffindbar und somit ‚lost for follow-up‘. Das mittlere Follow-up der 33 ausgewerteten Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung 11,77 Jahre.

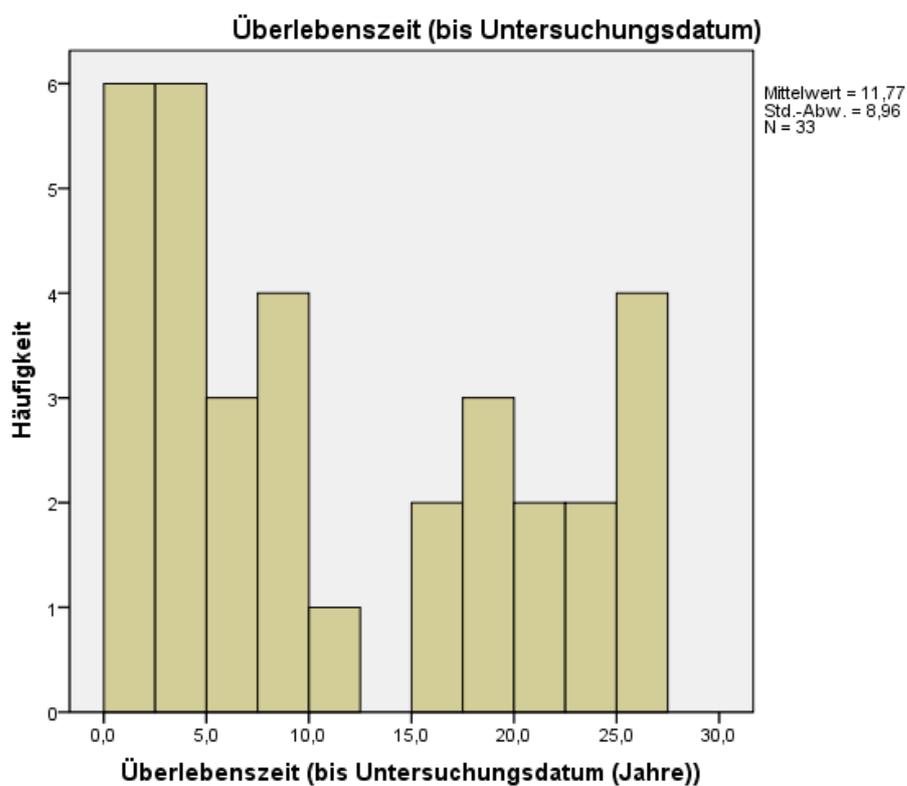


Abbildung 6 Follow-up

4.1.1.1 *Geschlecht*

Von den übrigen 33 Patienten waren acht weiblich und 25 männlich (Geschlechtsverhältnis 1:3).

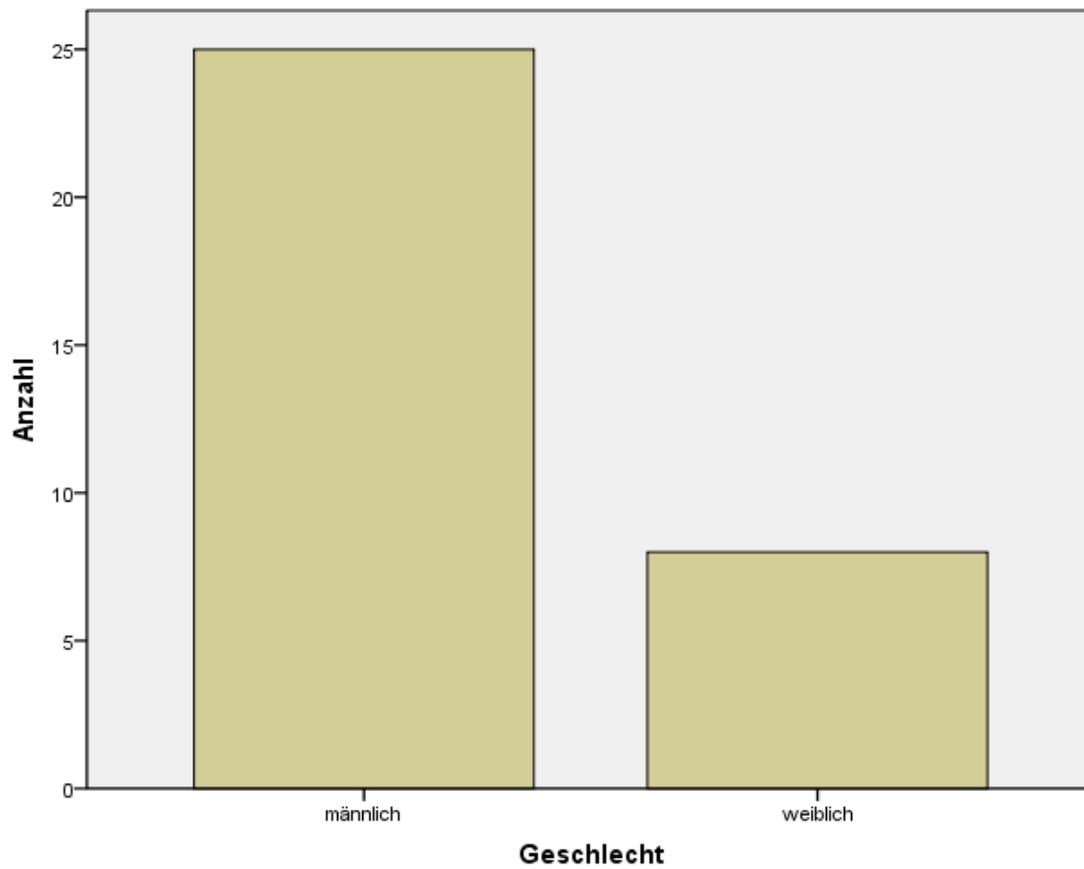


Abbildung 7 Geschlechterverteilung

4.1.1.2 Alter

Das Durchschnittsalter aller Patienten bei Diagnosestellung betrug 18 Jahre (w:13, m:20) und die Altersverteilung hatte ihr Häufigkeitsmaximum zwischen 13 und 15 Jahren.

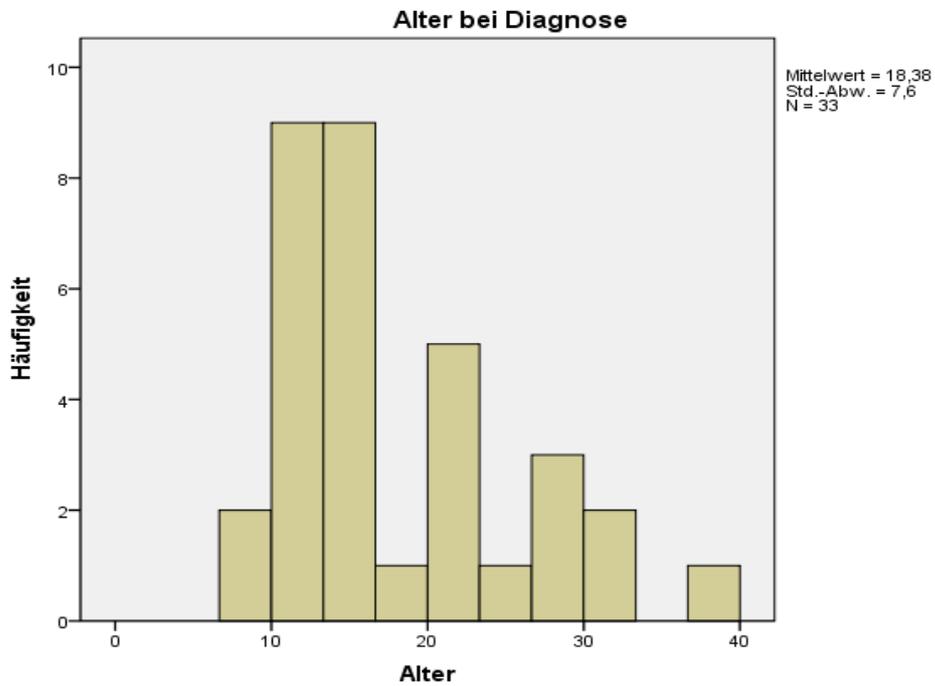


Abbildung 8 Alter bei Diagnose

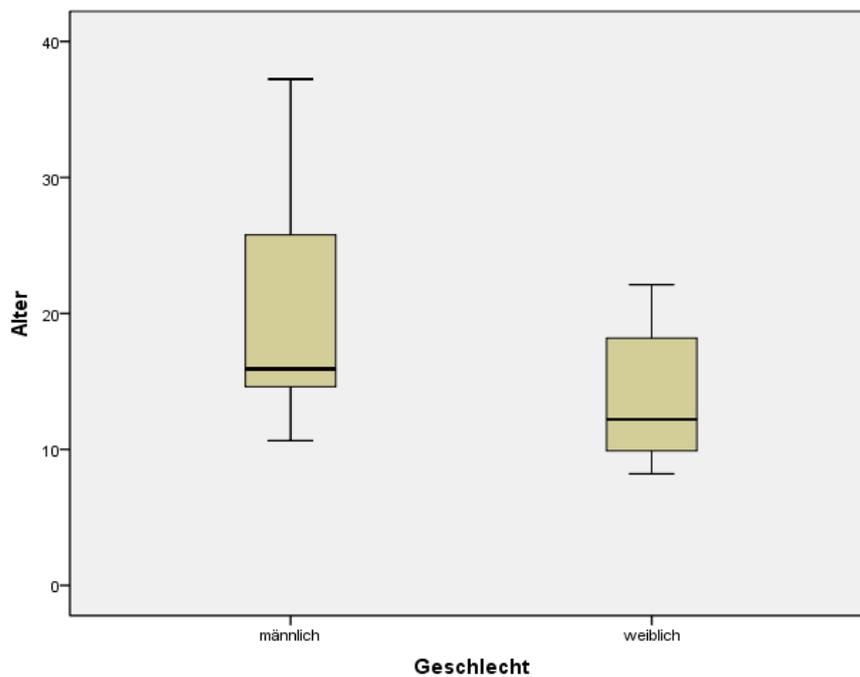


Abbildung 9 Alter getrennt nach Geschlecht

4.1.1.3 Tumorlokalisation

Der Tumor befand sich in 14 Fällen ausschließlich im Bereich der Glandula Pinealis und in neun Fällen ausschließlich im Bereich der Hypophyse, vier Patienten waren an beiden Stellen betroffen. Bei zwei Patienten war Tumorgewebe sowohl im Bereich der Glandula Pinealis, als auch im Ventrikelsystem vorhanden. In einem Fall war der Tumor ausschließlich im Ventrikelsystem, in einem weiteren Fall war der Tumor sowohl im Bereich der Glandula Pinealis als auch im Bereich des Hypothalamus. In einem Fall war der Tumor ausschließlich im Bereich des Hypothalamus und in wieder einem Fall war der Tumor sowohl im linken Thalamus als auch im Mittelhirn. Insgesamt kam es bei drei Patienten zusätzlich zu einer spinalen Metastasierung (11%).

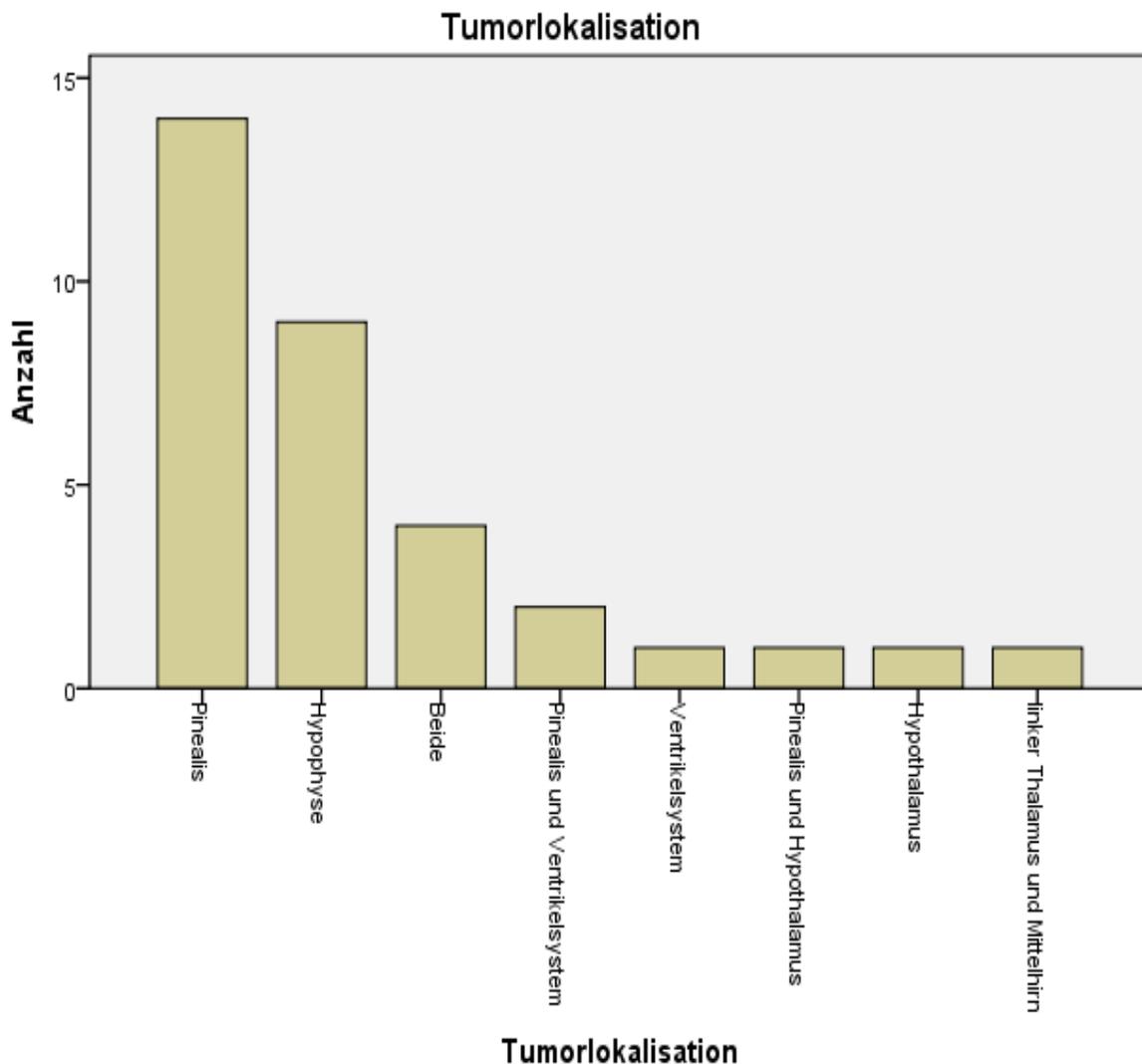


Abbildung 10 Tumorlokalisation

4.1.2 Symptome bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bestanden bei 24 Patienten Zeichen für erhöhten Hirndruck wie zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen oder Kopfschmerzen. 22 Patienten präsentierten Funktionsstörungen im Bereich der Okulomotorik wie Doppelbilder oder das Parinaud-Syndrom, welches häufig im Zusammenhang mit Pinealstumoren beobachtet wird. Darunter waren 15 Patienten mit der Tumorlokalisation im Bereich der Glandula Pinealis, drei Patienten mit der Tumorlokalisation im Bereich der Hypophyse, zwei Patienten waren an beiden genannten Lokalisationen betroffen. Zwei Patienten mit Okulomotorikstörungen waren an anderen Lokalisationen betroffen. Sieben Patienten litten unter Sehstörungen, dies waren vier Patienten mit der Tumorlokalisation im Bereich der Glandula Pinealis und drei Patienten mit der Tumorlokalisation im Bereich der Hypophyse. Bei 18 Patienten hatten sich Symptome im Sinne einer B-Symptomatik entwickelt, 13 litten unter einem Diabetes insipidus. Acht Patienten zeigten Kleinhirnsymptome wie Ataxie mit Gleichgewichtstörungen und Fallneigung, wiederum acht Patienten litten unter Konzentrationsstörungen. Fünf Patienten hatten Ausfälle aus dem Bereich des Hypophysenvorderlappens und vier Patienten berichteten über Störungen in der Sensomotorik. Ein Patient wurde durch einen epileptischen Anfall auffällig.

Die Symptome aus dem Bereich des Hypophysenvorderlappens zeigten sich bei einem Patienten im Sinne der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz durch einen sekundären Hypogonadismus mit erniedrigten Testosteronwerten, erniedrigten Cortisolwerten und erniedrigten Schilddrüsenhormonwerten sowie durch Hyperprolaktinämie, bei einem weiteren Patienten durch Minderwuchs. Eine Patientin präsentierte sich mit seit 11 Monaten bestehender Amenorrhoe verbunden mit Haarausfall, eine weitere Patientin mit Zyklusstörungen, leichtem Hirsutismus und Begleithyperprolaktinämie seit circa 8 Monaten. Ein Patient hatte einen kompletten Ausfall der Hypophyse entwickelt, alle 5 Patienten waren erwartungsgemäß vom Tumor im Bereich der Hypophyse betroffen, der letzte direkt am Infundibulum.

4.1.3 Präoperative Diagnostik

4.1.3.1 Hormonwerte

Bei 17 von 33 Patienten lag laut Aktenlage initial eine Hormondiagnostik anhand von Basalwerten vor. Davon hatten 11 Patienten pathologisch veränderte Hormonwerte, wobei es sich in den meisten Fällen um erniedrigte Basalwerte handelte. Es ergab sich fünf Mal der Verdacht auf eine corticotrope Insuffizienz, sieben Mal ergab sich der Verdacht auf eine thyretrope Insuffizienz, bei vier Patienten wurden erniedrigte Werte aus dem Bereich der gonadotropen Achse gemessen. Sechsmal war der Prolactinwert im Sinne einer Begleithyperprolactinämie erhöht und ein Patient fiel mit erhöhten TSH-Werten auf, die sich durch eine primäre Schilddrüsenunterfunktion erklären ließen.

Zusammengenommen lag laborchemisch bei zwei Patienten eine komplette Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens vor. Ein Patient hatte eine Insuffizienz der corticotropen Achse mit Begleithyperprolactinämie. Bei einem Patient waren die thyretrope und die gonadotrope Achse insuffizient. Bei einem Patient lagen ausschließlich pathologisch erniedrigt gemessene Werte aus dem Bereich der somatotropen Achse vor. Ein Patient hatte eine Insuffizienz der thyretropen Achse. Ein weiterer Patient hatte eine Insuffizienz der thyretropen Achse mit Begleithyperprolactinämie. Ein Patient hatte eine Insuffizienz der thyretropen und der corticotropen Achse mit Begleithyperprolactinämie. Ein Patient hatte eine Insuffizienz der thyretropen und somatotropen Achse. Ein Patient hatte pathologische Werte aus dem Bereich der corticotropen, thyretropen und gonadotropen Achse. Ein Patient hatte gestörte Werte aus dem Bereich der corticotropen und der thyretropen Achse, sowie eine Begleithyperprolactinämie.

Von den 14 Patienten mit Tumormasse im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus zeigten 10 Patienten präoperativ einen Diabetes insipidus und bei wiederum 10 Patienten äusserte sich klinisch der Verdacht auf eine Funktionsstörung aus dem Bereich des Hypophysenvorderlappens. Drei der 19 Patienten ohne bildmorphologische Läsion im Bereich der Hypophyse bzw. des Hypothalamus hatten ebenfalls einen Diabetes insipidus bei Aufnahme. Diese Patienten hatten den bildmorphologischen Tumornachweis im Bereich der Glandula Pinealis, wovon bei zweien eine Aussaat in die Seitenventrikel stattgefunden hatte.

4.1.3.2 Maligne Zellen im Liquor und Tumormarker in Serum und Liquor

Ein Patient konnte diesbezüglich nicht ausgewertet werden. Bei 9 von 32 Patienten wurden präoperativ auffällige Tumormarker in Serum oder Liquor bestimmt. Bei 5 Patienten wurden Tumorzellen im Liquor gefunden.

Genauer: Bei 26 Patienten wurde β -HCG im Serum bestimmt, davon waren 4 positiv (15,4%). Bei 27 Patienten wurde AFP im Serum bestimmt, von diesen war keiner positiv (0%). Bei 8 Patienten wurde hPLAP im Serum bestimmt, hiervon war einer positiv (11,1%). Insgesamt wurden 15 Liquorpunktionen durchgeführt, davon waren 5 positiv auf maligne Zellen (33,3%). Bei 14 Patienten wurde β -HCG im Liquor bestimmt, davon waren 2 positiv (18,2%). Bei 11 Patienten wurde AFP im Liquor bestimmt, davon war keiner positiv (0%). Bei 4 Patienten wurde hPLAP im Liquor bestimmt, davon waren 2 positiv (50%).

	0 unauffällig		1 erhöht messbar	
	N	Zeilen % (gültig)	N	Zeilen % (gültig)
AFP im Liquor	11	100,00%	0	0,00%
β -HCG im Liquor	9	81,80%	2	18,20%
hPLAP im Liquor	2	50,00%	2	50,00%
AFP im Serum	27	100,00%	0	0,00%
β -HCG im Serum	22	84,60%	4	15,40%
hPLAP im Serum	8	88,90%	1	11,10%

Abbildung 11 Tumormarker präoperativ in Serum und Liquor

4.1.3.3 Immunhistochemischer Nachweis von hPLAP

Bis einschließlich 1989 wurden acht Patienten diagnostiziert, es wurde bei diesen keine Untersuchung auf hPLAP durchgeführt. Im Jahr 1990 wurden vier Patienten diagnostiziert, von diesen wurde bei einem Patient hPLAP immunhistochemisch nachgewiesen, die drei übrigen Patienten wurden diesbezüglich nicht untersucht.

Ab dem Jahr 1991 wurden 21 Patienten diagnostiziert, von diesen wurde bei 18 Patienten hPLAP im Präparat nachgewiesen, lediglich ein Patient hatte keinen Nachweis von hPLAP im Präparat. Bei den übrigen beiden Patienten war kein Gewebe entnommen worden, sondern die Diagnose mittels Liquor, typischer Klinik und typischer Tumorlokalisation gestellt worden.

4.1.3.4 Stereotaktische Biopsie

Insgesamt wurden 10 stereotaktische Biopsien durchgeführt, von denen zwei bei demselben Patienten durchgeführt wurden und erfolglos waren. Die übrigen acht sicherten die Diagnose.

4.1.4 Diagnosesicherung

Die Diagnosesicherung geschah in zwei Fällen durch eine verdächtige Liquorpunktion in Zusammenschau mit weiteren klinischen und radiologischen Befunden, acht Diagnosen wurden durch eine stereotaktische Biopsie bewiesen und drei durch einen endoskopischen Eingriff. In zwei Fällen wurde die Diagnose transnasal gestellt. 18 Diagnosen wurden im Zuge einer Kraniotomie aus Resektionsgewebe gestellt. Sechsmal geschah dies im Rahmen einer radikalen Tumorentfernung, elfmal im Rahmen einer teilweisen Tumorentfernung, einmal wurde lediglich biopsiert.

Zu erwähnen ist, dass ein Patient zweimal erfolglos stereotaktisch biopsiert wurde, bevor die Diagnose dann im Rahmen der operativen Totalentfernung des Tumors gesichert werden konnte. Bei einer weiteren Patientin war vorher ein Biopsieversuch ohne Erfolg. Bei zwei Patienten wurde eine subtotale Tumorentfernung durchgeführt, ohne die Diagnose zu sichern, dies geschah erst im Rahmen jeweils einer weiteren subtotalen Tumorentfernung nach drei beziehungsweise zwei Jahren.

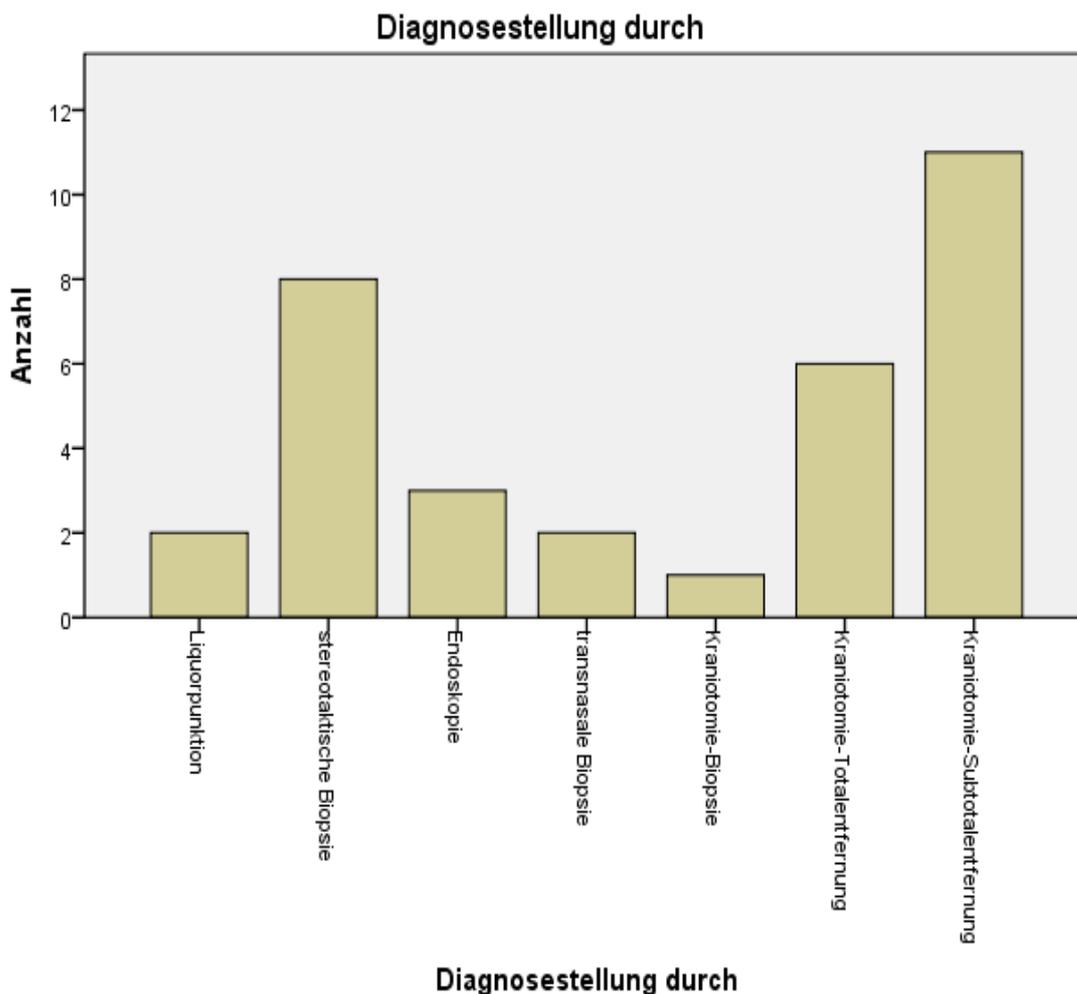


Abbildung 12 Art der Diagnosestellung

4.1.5 Strahlentherapie

Ein Patient war wegen eines Retinoblastomes vorbestrahlt, alle übrigen hatten vor der Germinomdiagnose keine Radio-/Chemotherapie erhalten. Bei 32 Patienten wurde das Neurocranium bestrahlt. Von diesen wurden 16 Patienten zusätzlich an der Neuroachse und weitere fünf Patienten zusätzlich am Halsmark bestrahlt. Ein Patient wurde erst mit einer Verzögerung von zwei Monaten nach der Tumorentfernung bestrahlt.

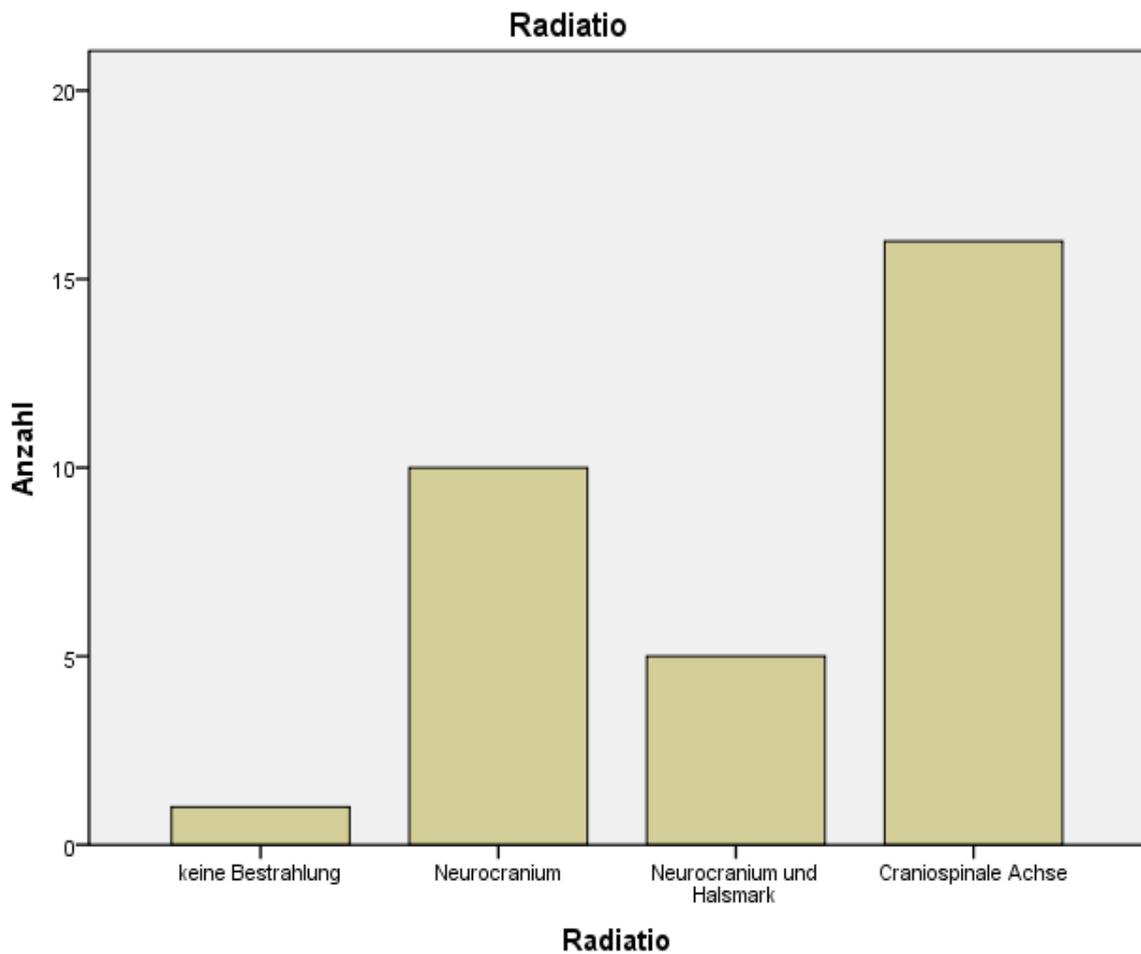


Abbildung 13 Bestrahlung

4.1.6 Chemotherapie

11 Patienten wurden initial chemotherapiert, in zwei Fällen wurde eine Chemotherapie nach Rezidiv eingeleitet. Die zusätzliche Chemotherapie hat im Verlauf der untersuchten Zeitspanne an Häufigkeit zugenommen. Während 1984 noch hauptsächlich alleinige Strahlenbehandlungen durchgeführt worden waren, ist die kombinierte Radiochemotherapie in den letzten Jahren fast immer angewendet worden.

4.1.7 Shuntanlage

Ein Patient konnte hierzu nicht ausgewertet werden. Es wurden fünf Ventrikulozystostomien durchgeführt, sowie vier ventrikuloperitoneale Shunts und ein ventrikuloatrialer Shunt angelegt. In der unten angeführten Grafik unerwähnt ist ein Shuntwechsel von einem ventrikuloperitonealen auf einen ventrikuloatrialen Shunt bei einem Patient nach vier Jahren.

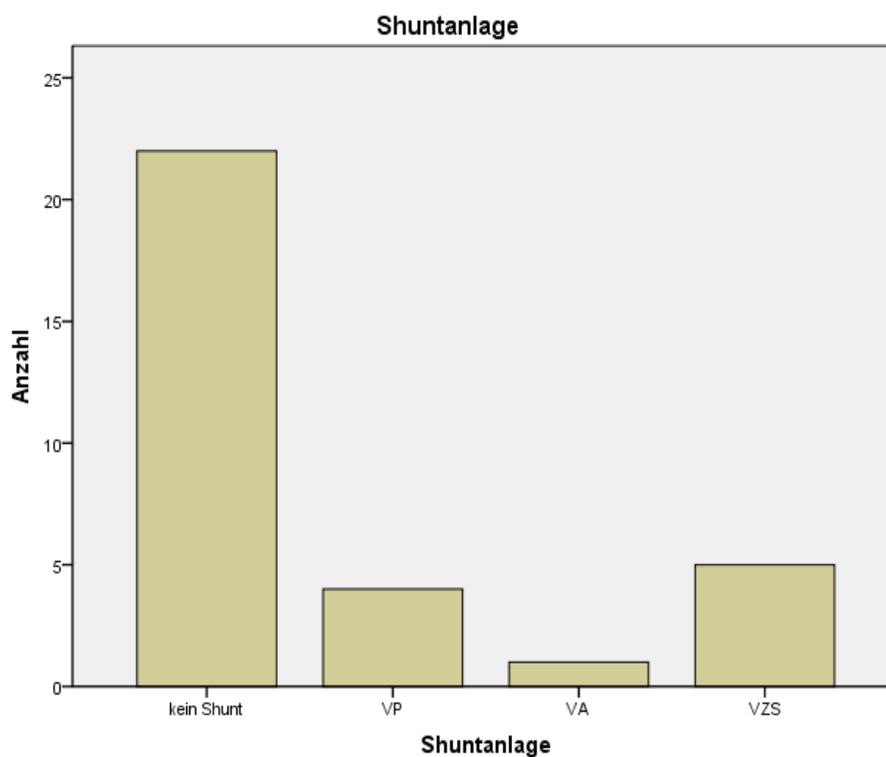


Abbildung 14 Shuntanlage

4.2 Outcome

Sechs der 33 Patienten leben heute nicht mehr (18,2%), wovon vier innerhalb der ersten fünf Jahre nach Behandlung starben, einer nach elf Jahren und einer nach ca. 20 Jahren. Somit beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate dieses Patientenkollektivs 86,2 % und die 10-Jahres-Überlebensrate 82,1 %.

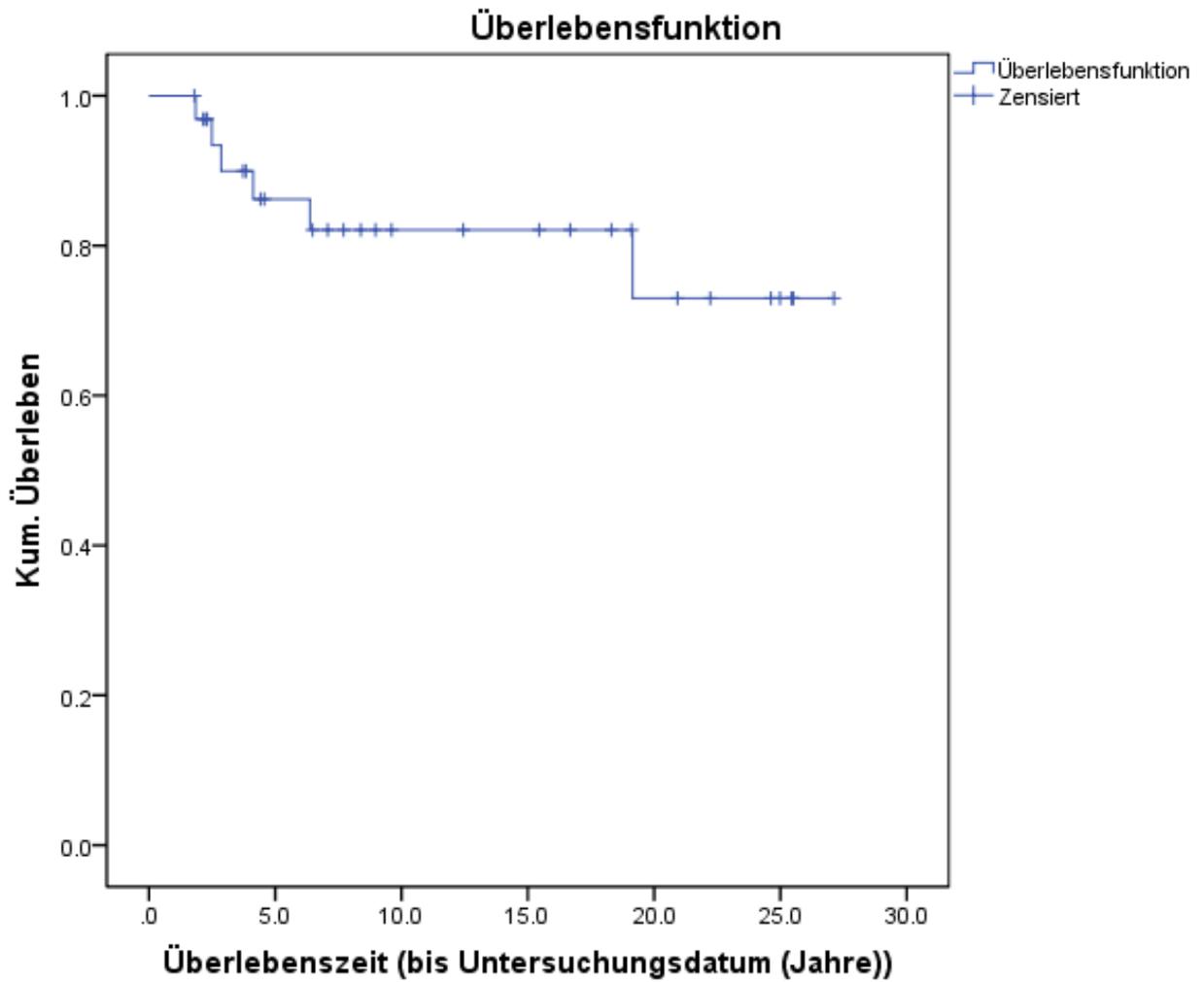


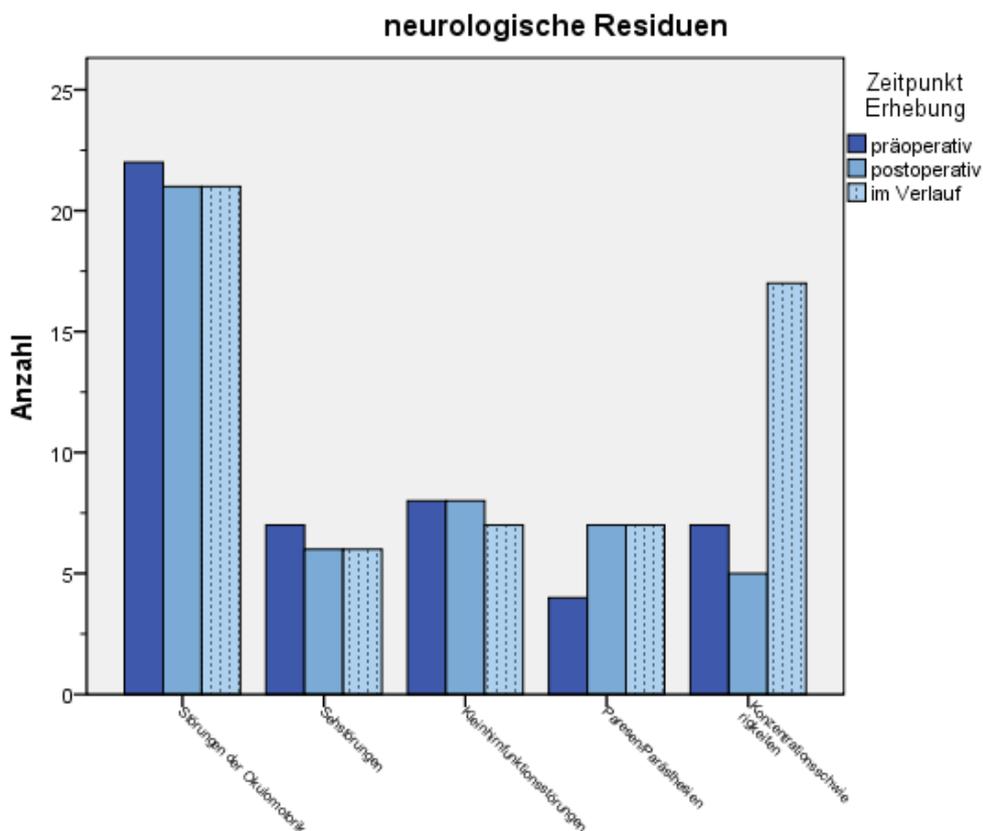
Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurve aller Patienten

4.2.1 Neurologische Residuen

21 Patienten (77,8%) hatten zum Zeitpunkt der Kontaktierung Störungen, die aus dem Bereich der Okkulomotorik kamen. Dies waren 14 Patienten mit der Tumorlokalisation im Bereich der Glandula Pinealis, zwei Patienten mit der Tumorlokalisation im Bereich der Hypophyse und drei Patienten mit der Tumorlokalisation in beiden genannten Bereichen. Die zwei übrigen Patienten hatten den Tumor weder im Bereich der Glandula Pinealis, noch im Bereich der Hypophyse.

Sechs Patienten (22,2%) hatten Sehstörungen, dies waren drei Patienten mit der Tumorlokalisation im Bereich der Glandula Pinealis, zwei Patienten mit der Tumorlokalisation im Bereich der Hypophyse und ein Patient mit anderer Lokalisation.

17 Patienten (63%) litten unter Konzentrationsstörungen, sieben Patienten (26%) hatten Kleinhirnfunktionsstörungen und wiederum sieben Patienten (26%) hatten Paresen oder Parästhesien, ein Patient (3,7%) leidet seither unter Epilepsie.



In der Verlaufsauswertung fehlen die sechs verstorbenen Patienten

Abbildung 16 Neurologische Residuen

4.2.2 Andere Residuen

Bei vier Patienten entwickelten sich Hüftkopfnekrosen und bei einer Patientin entwickelte sich im Verlauf zusätzlich ein Knocheninfarkt der linken Schulter. Es wurde bei zwei dieser Patienten eine Chemotherapie mit cranialer Bestrahlung durchgeführt, bei einem dieser Patienten wurde isoliert die craniospinale Achse bestrahlt und bei wiederum einem dieser Patienten wurde lediglich eine craniale Bestrahlung durchgeführt.

Drei Patienten erlitten einen Schlaganfall, von diesen hatten zwei Patienten eine craniospinale Bestrahlung erhalten und ein Patient hatte eine craniale Bestrahlung erhalten. Keiner dieser Patienten wurde chemotherapiert. Alle drei Patienten wurden 1984 therapiert. Von diesen hatten zwei Patienten 2003 ihren ersten Schlaganfall, der weitere Patient hatte seinen ersten Schlaganfall 1997. Im Durchschnitt ereignete sich der erste Schlaganfall nach 17 Jahren.

Zwei Patienten bekamen Hautkrebs, ein Patient erlitt eine vermutlich durch Chemotherapie bedingte Kardiomyopathie, ein Patient verstarb im Locked-in-Syndrom und sieben Patienten gaben Probleme im psychosozialen Bereich an.

4.2.3 Hormonstörungen

Von den noch lebenden Patienten waren 16 (59,2%) auf eine dauerhafte Hormonsubstitution angewiesen. Bei 12 (44,4%) Patienten musste die gesamte Hypophysenachse ersetzt werden, in diesem Rahmen wurden neun Patienten (33,3%) auch mit Sexualhormonen behandelt und drei Patienten (11,1%) mit Wachstumshormon. Ein Patient (3,7%) war ausschließlich auf Minirin angewiesen, zwei weitere (7,4%) bekamen ausschließlich eine Schilddrüsenhormonsubstitution. Es gab drei Patienten (11,1%), die zum Zeitpunkt der Aufnahme keine hormonellen Auffälligkeiten geboten hatten, jedoch im Langzeitverlauf auf Hormonersatz angewiesen waren. Bei diesen drei Patienten wurde kein chirurgischer Eingriff an der Hypophyse durchgeführt, möglicherweise handelt es sich um Folgen der Chemo- und/oder Bestrahlungstherapie. Drei der Patienten, die initial Hormonstörungen hatten, verstarben und sind diesbezüglich bei der Auswertung zu berücksichtigen.

Initiale Hormonauffälligkeiten und Substitution im Langzeitverlauf

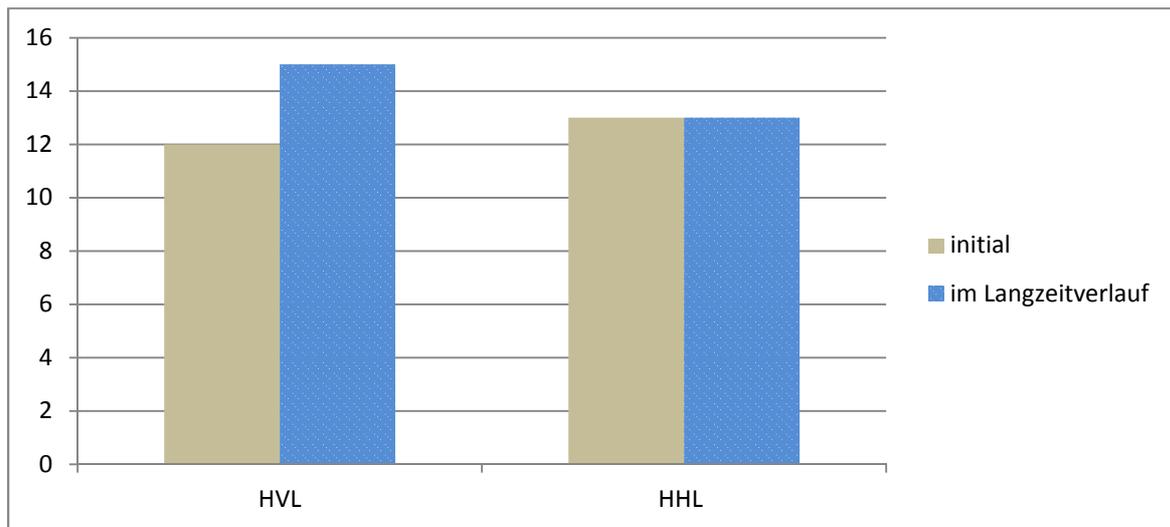


Abbildung 17 Hormonachse

4.2.4 Subjektive Entwicklung

Zehn Patienten gaben an, ihre Gesundheit habe sich seit der Behandlung gebessert, acht fühlten sich seither in etwa gleich und neun gaben an, ihre Gesundheit habe sich verschlechtert.

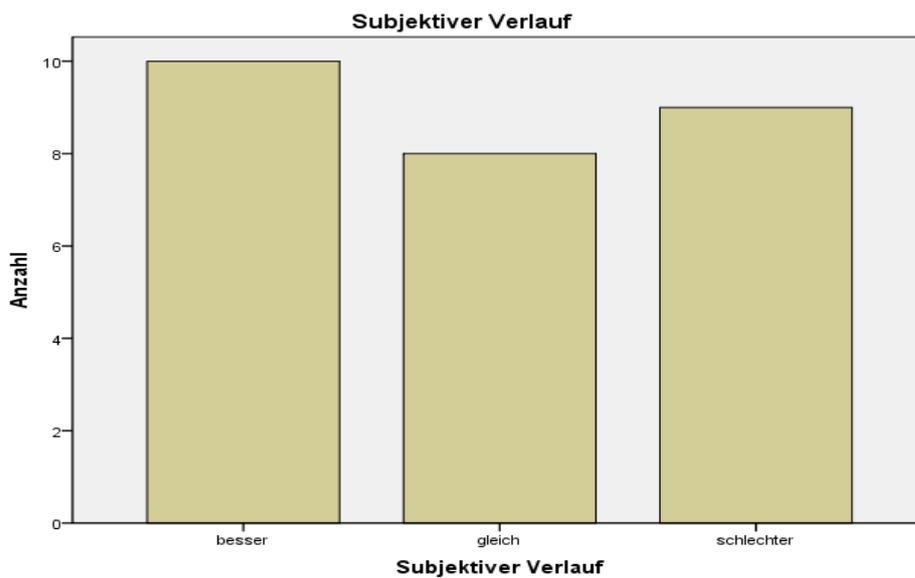


Abbildung 18 Subjektiver Verlauf

4.2.5 Objektive Entwicklung

4.2.5.1 Modified Rankin Scale

Der Modified Rankin Scale wurde anhand der Daten aus dem Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ C30) und den in der Datenerfassung zusammen getragenen Punkten den jeweiligen Patienten zugeordnet. Neun Patienten wurden in die Gruppe ‚keine nennenswerte Behinderung‘ eingeordnet (33,3%), acht Patienten wurden in die Gruppe ‚leichte Behinderung‘ eingeordnet (29,6%) und sechs Patienten wurden in die Gruppe ‚verstorben‘ eingeordnet (22,2%). Fünf Patienten kamen in die Gruppe ‚moderate Behinderung‘ (18,5%) und jeweils zwei Patienten kamen in die Gruppen ‚mittelschwere Behinderung‘ und ‚schwere Behinderung‘ (7,4%). Lediglich ein Patient wurde in die erste Gruppe ‚keine Symptome‘ eingeordnet (3,7%).

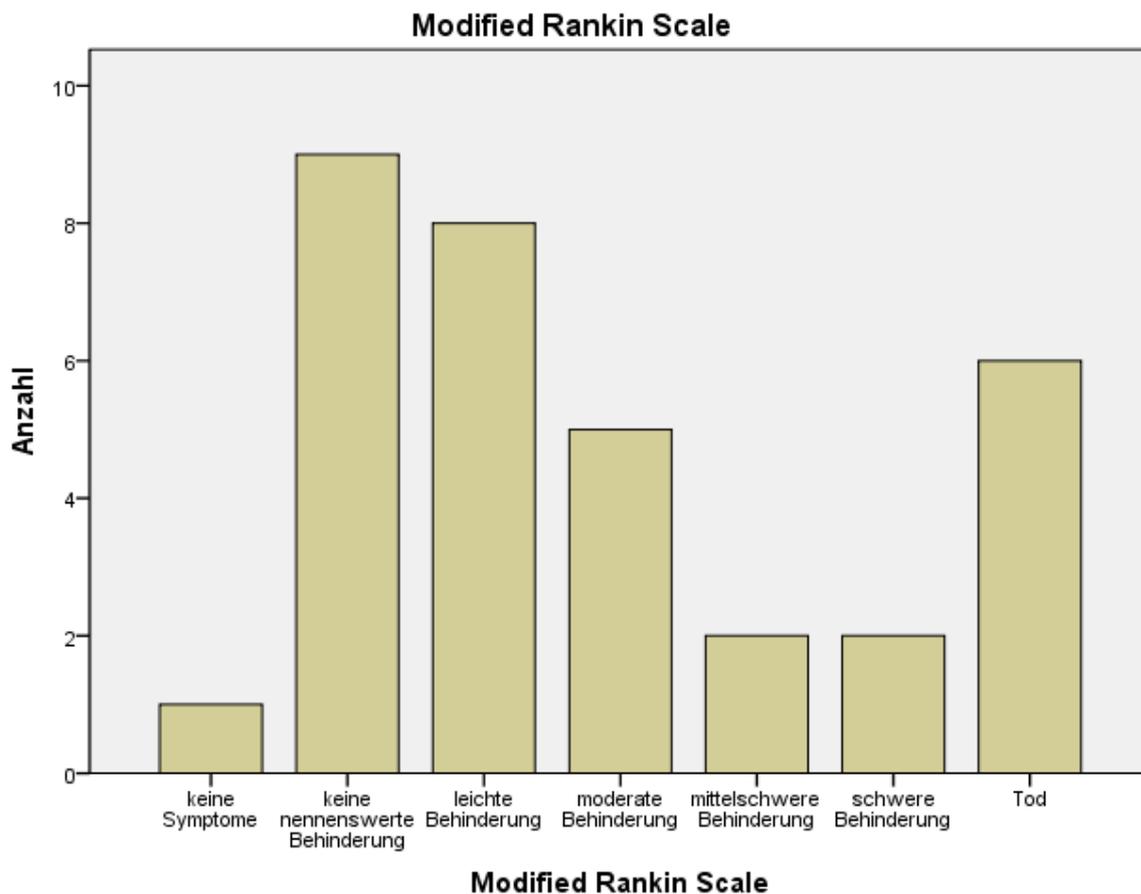


Abbildung 19 Modified Rankin Scale

4.2.5.2 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ C30)

Eine Patientin fühlte sich nicht dazu in der Lage diesen auszufüllen, ein anderer weigerte sich dies zu tun. Die restlichen der noch lebenden Patienten füllten den Fragebogen aus (n=31). In der folgenden Tabelle werden sowohl ein repräsentatives Patientenkollektiv von gemischten Hirntumorpatienten, als auch ein repräsentatives Patientenkollektiv von gesunden Probanden mit den Patienten dieser Arbeit verglichen. Die Vergleichskollektive wurden von EORTC zur Verfügung gestellt.

Quality of life – Vergleich mit anderen Kollektiven

Die sechs verstorbenen Patienten wurden nicht mit einbezogen

	Hirntumor Vergleichskollektiv		Germinom Patientenkollektiv		Gesundes Vergleichskollektiv	
	Mean (SD)	Median [Range]	Mean (SD)	Median [Range]	Mean (SD)	Median [Range]
Level of functioning			N=25			
QL	61.6 (22.2)	58.3 [50-75]	61.7 (26.2)	75.0 [8.3-100]	71.2 (22.4)	75 [58.3-83.3]
PF	Keine Daten	verfügbar	78.5 (26.5)	86.7 [0-100]	89.8 (16.2)	100 [86.7-100]
RF	58.1 (32.9)	66.7 [33.3-83.3]	64.7 (36.1)	66.7 [0-100]	84.7 (25.4)	100 [66.7-100]
EF	70.9 (23.4)	75 [58.3-91.7]	64.3 (28.6)	66.7 [0-100]	76.3 (22.8)	83.3 [66.7-100]
CF	72.8 (26.1)	83.3 [50-100]	66.0 (36.2)	83.3 [0-100]	86.1 (20)	100 [83.3-100]
SF	66.8 (31)	66.7 [50-100]	62.7 (37.7)	66.7 [0-100]	87.5 (22.9)	100 [83.3-100]
Level of symptomatology						
FA	37.5 (26.2)	33.3 [22.2-55.6]	39.6 (30.3)	33.3 [0-100]	24.1 (24)	22.2 [0-33.3]
NV	3.9 (12.9)	0 [0-0]	10.0 (19.2)	0 [0-83.3]	3.7 (11.7)	0 [0-0]
PA	16.5 (23.9)	0 [0-33.3]	22.7 (29.6)	0 [0-83.3]	20.9 (27.6)	0 [0-33.3]
DY	12.1 (21.3)	0 [0-33.3]	16.0 (23.8)	0 [0-66.7]	11.8 (22.8)	0 [0-33.3]
SL	21.7 (29.2)	0 [0-33.3]	25.3 (32.3)	0 [0-100]	21.8 (29.7)	0 [0-33.3]
AP	7.0 (17.3)	0 [0-0]	10.7 (20.9)	0 [0-66.7]	6.7 (18.3)	0 [0-0]
CO	17.8 (29.6)	0 [0-33.3]	21.3 (30.2)	0 [0-100]	6.7 (18.4)	0 [0-0]
DI	3.8 (14.2)	0 [0-0]	13.3 (21.5)	0 [0-66.7]	7.0 (18)	0 [0-0]
FI	20.3 (28.9)	0 [0-33.3]	30.6 (39.2)	0 [0-100]	9.5 (23.3)	0 [0-0]

(QL = Global health /QoL, PF = Physical functioning, RF= Role Functioning, EF = Emotional functioning, CF = Cognitive functioning, SF = Social functioning, FA = Fatigue, NV = Nausea and vomiting, PA = Pain, DY = Dyspnoea, SL = Insomnia, AP = Appetite loss, CO = Constipation, DI = Diarrhoea, FI = Financial difficulties)

4.2.6 Behandelbarkeit im 5-10-Jahresverlauf

Es sollte untersucht werden, wie sich das gesamte Patientenkollektiv hinsichtlich Sterblichkeit und Rezidivquote verhält. Da alle 5 Rezidive am Ende zum Tode geführt hatten und nur bei einem Verstorbenen die Todesursache nicht mit Sicherheit auf ein Rezidiv zurückgeführt werden konnte, beschränkte sich die Berechnung auf die 5- und 10-Jahres Überlebensrate. Wie bereits weiter oben erwähnt, betrug die 5-Jahres-Überlebensrate dieses Patientenkollektivs 86,2 % und die 10-Jahres-Überlebensrate 82,1 %.

4.2.7 Biopsie vs. Tumorentfernung hinsichtlich Prognose

Hierzu wurden diejenigen Patienten ausgewählt, die initial entweder eine Biopsie oder eine Tumorentfernung zur Diagnosestellung erfahren hatten. Es handelte sich um 14 Patienten mit einer initialen Biopsie und um 17 Patienten mit einer initialen operativen Tumorentfernung. Es wurden die beiden Patienten ausgeschlossen, die durch eine Liquordiagnostik diagnostiziert wurden. Diese beiden Patientenkollektive wurden dann auf Unterschiede hinsichtlich der Sterblichkeit, des Auftretens von neurologischen Residuen und der Lebensqualität im Langzeitverlauf untersucht.

Biopsie versus Tumorentfernung	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
1 Biopsie	14	2	12	85,7%
_ 2 Tumorentfernung	17	4	13	76,5%
Gesamt	31	6	25	80,6%

Zu beachten ist, dass die mittlere Überlebenszeit (von Diagnose bis zur Nachuntersuchung) der Patienten mit initialer Tumorentfernung fast doppelt so hoch ist wie bei den Biopsiepatienten. Der Median ist sogar mehr als dreimal so hoch.

Bericht

Überlebenszeit (bis Untersuchungsdatum (Jahre))

Biopsie versus Tumorentfernung	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
1 Biopsie	7,921	14	7,1765	1,8	25,5	5,473
_ 2 Tumorentfernung	14,438	17	9,7887	1,9	27,1	18,308
Insgesamt	11,495	31	9,1811	1,8	27,1	7,707

4.2.7.1 Sterblichkeit

Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Während in der Biopsiegruppe bis zum Datum der Datenerhebung zwei Patienten starben, starben in der Gruppe, die die Tumorentfernung erfahren hatte, vier Patienten. Die 5-Jahresüberlebensrate zeigte sich mit 88,9% in der Biopsiegruppe geringfügig besser als in der Gruppe mit Tumorentfernung, mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 81,6%. Für die 10-Jahresüberlebensrate kehrte sich das Verhältnis mit 76,2% in der Biopsiegruppe und 81,6% in der Gruppe mit Tumorentfernung um.

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,063	1	,801

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Biopsie versus Tumorentfernung.

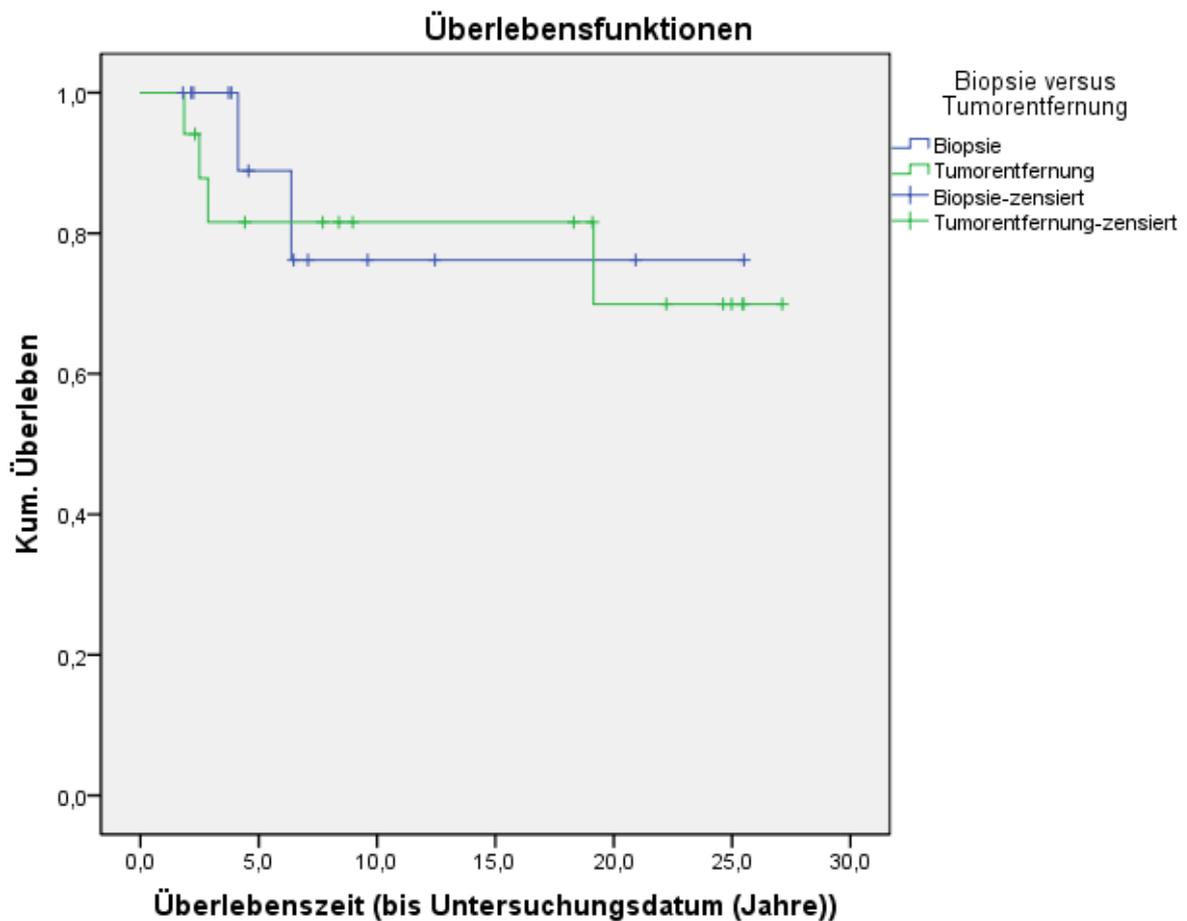


Abbildung 20 Kaplan Meyer Kurve_Biopsie vs.Tumorentfernung

4.2.7.2 Auftreten von neurologischen Residuen

Es wurde graphisch dargestellt, wie es in den fünf erhobenen Qualitäten (Störungen der Okulomotorik, Sehstörungen, Feinmotorik/Koordinationsstörungen, Paresen/Parästhesien und Konzentrationsstörungen) im Laufe der Krankengeschichte zu unterschiedlichen Entwicklungen in den beiden zu untersuchenden Gruppen kam.

Hierbei zeigte sich, dass es, in beiden Gruppen in ähnlichem Ausmaß, im Langzeitverlauf zu Konzentrationsstörungen kam. In der Gruppe, in der die Patienten eine Tumorentfernung erhalten hatten, kam es im Verlauf zu einer deutlichen Verbesserung der initialen Augenbewegungsstörungen, dafür aber auch zu vorher nicht erhobenen Paresen oder Parästhesien.

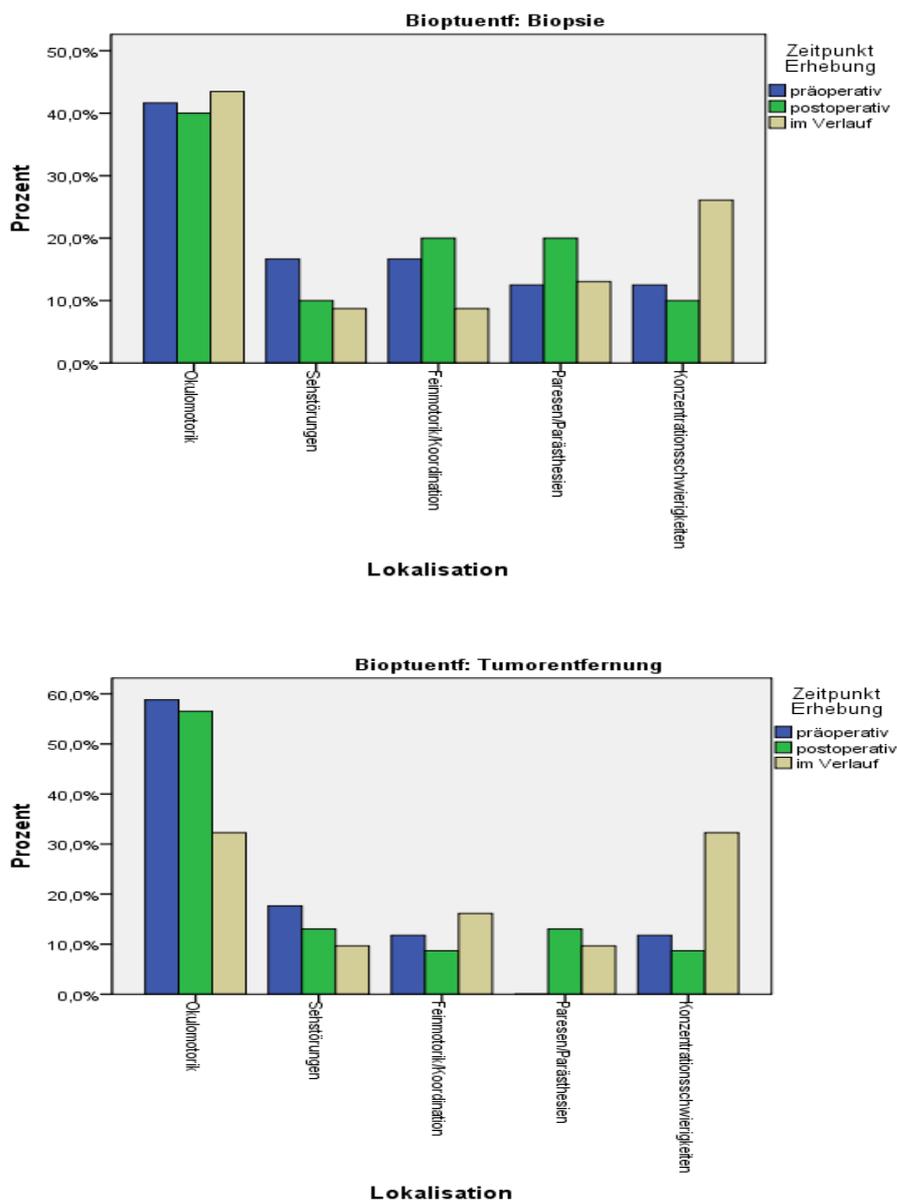


Abbildung 21 Neurologische Residuen_Biopsie vs. Tumorentfernung

4.2.7.3 Lebensqualität

Die Patienten der beiden Gruppen wurden auf Unterschiede hinsichtlich ihrer gemessenen Lebensqualität im Langzeitverlauf untersucht. Auch hier ist zu berücksichtigen, dass in der Auswertung hinsichtlich der Lebensqualität die Daten der verstorbenen Patienten fehlen. Dies waren im Biopsiekollektiv zwei Patienten und in der Gruppe mit Tumorentfernung vier Patienten. Eine weitere Patientin aus dem Tumorentfernungskollektiv war nicht dazu in der Lage den Fragebogen auszufüllen und ein weiterer weigerte sich dies zu tun. Es zeigt sich der Trend zu einem besseren Outcome des durch Biopsie diagnostizierten Patientenkollektivs. Hierbei ist wieder die unterschiedliche Überlebenszeit der Patientenkollektive zu beachten.

Quality of life – Biopsie versus Tumorentfernung

	Diagnose durch Biopsie		Germinom Patientenkollektiv		Diagnose durch Tumorentfernung	
	Mean (SD)	Median [Range]	Mean (SD)	Median[Range]	Mean (SD)	Median[Range]
Level of functioning	N=10		N=25		N=9	
QL	67.4 (25.7)	75.0 [16.7-100]	61.7 (26.2)	75.0 [8.3-100]	61.4 (25.9)	66.7 [8.3-91.7]
PF	85.6 (22.7)	93.3 [26.7-100]	78.5 (26.5)	86.7 [0-100]	75.9 (28.9)	86.7 [0-100]
RF	75.0 (37.3)	100 [0-100]	64.7 (36.1)	66.7 [0-100]	62.1 (30.8)	66.7 [0-100]
EF	75.0 (23.0)	79.1 [33.3-100]	64.3 (28.6)	66.7 [0-100]	60.6 (27.7)	58.3 [16.7-100]
CF	80.6 (31.6)	100 [16.7-100]	66.0 (36.2)	83.3 [0-100]	50.0 (35.7)	66.7 [0-100]
SF	72.2 (35.8)	91.7 [0-100]	62.7 (37.7)	66.7 [0-100]	57.6 (38.2)	66.7 [0-100]
Level of symptomatology						
FA	33.3 (29.6)	33.3 [0-100]	39.6 (30.3)	33.3 [0-100]	39.4 (30.0)	44.4 [0-100]
NV	11.1 (25.0)	0 [0-83.3]	10.0 (19.2)	0 [0-83.3]	7.6 (11.5)	0 [0-33.3]
PA	15.3 (25.1)	0 [0-66.7]	22.7 (29.6)	0 [0-83.3]	27.3 (30.1)	16.7 [0-66.7]
DY	11.1 (21.7)	0 [0-66.7]	16.0 (23.8)	0 [0-66.7]	18.2 (22.9)	0 [0-66.7]
SL	22.2 (38.5)	0 [0-100]	25.3 (32.3)	0 [0-100]	24.3 (26.2)	33.3 [0-66.7]
AP	5.6 (19.2)	0 [0-66.7]	10.7 (20.9)	0 [0-66.7]	12.1 (16.8)	0 [0-33.3]
CO	16.7 (26.6)	0 [0-66.7]	21.3 (30.2)	0 [0-100]	21.2 (34.2)	0 [0-100]
DI	5.6 (19.2)	0 [0-66.7]	13.3 (21.5)	0 [0-66.7]	21.2 (22.5)	33.3 [0-66.7]
FI	33.3 (34.8)	33.3 [0-100]	30.6 (39.2)	0 [0-100]	23.3 (41.7)	0 [0-100]

(QL = Global health /QoL, PF = Physical functioning, RF= Role Functioning, EF = Emotional functioning, CF = Cognitive functioning, SF = Social functioning, FA = Fatigue, NV = Nausea and vomiting, PA = Pain, DY = Dyspnoea, SL = Insomnia, AP = Appetite loss, CO = Constipation, DI = Diarrhoea, FI = Financial difficulties)

5 Diskussion

Gerade weil das reine Germinom so gute Aussichten auf Heilung hat, ist es wichtig, dass die Diagnose eindeutig gestellt wird, um damit die zugehörige Therapie einleiten zu können. Im Rahmen der Diagnosestellung sollten zusätzliche Defizite wie Hormondysfunktionen und neurokognitive Einbußen unbedingt vermieden werden. In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage der Risiko-Nutzenabwägung für die operativen Eingriffe Biopsie versus Tumorentfernung. Reicht das Gewebe der Biopsie immer zur klaren histologischen Einordnung aus oder ist eine Tumorentfernung diesbezüglich überlegen? Ist auf der anderen Seite ein erhöhtes Risiko für iatrogene Schäden am Gehirn bei der kompletten Tumorentfernung vorhanden? Diese Fragen wurden in dieser Arbeit behandelt und werden im Folgenden bewertet.

Da, aufgrund des Fehlens eines standardisierten Vorgehens, bei jedem Patienten unterschiedliche diagnostische und auch therapeutische Schritte ergriffen wurden, gestaltete sich die Auswertung schwierig. Im Hinblick auf zukünftige Studien wäre zwecks besserer Vergleichbarkeit ein standardisiertes diagnostisches Schema bei allen Patienten erstrebenswert. Unklar ist auch, ob bei der retrospektiven Datenerhebung aus den Akten einzelne Variablen, wie zum Beispiel die neurokognitive Funktion des Patienten, zuverlässig dokumentiert worden waren, wodurch beispielsweise ein übertrieben großer strahlenbedingter Hirnschaden vorgetäuscht werden könnte.

Das in dieser Arbeit vertretene Patientenkollektiv entspricht in den meisten Punkten dem, was in der internationalen Literatur über Germinompatienten berichtet wird. Die Verteilung von 8 weiblichen und 25 männlichen Patienten entspricht in etwa der beschriebenen Verteilung von 1w:2m. Dies beruht unter anderem darauf, dass das Pinealisgerminom häufiger beim männlichen Geschlecht anzutreffen ist (Goodwin et al. 2009). In diesem Patientenkollektiv haben 20 männliche Patienten und eine weibliche Patientin einen Germinombefall im Bereich der Glandula Pinealis. Das Durchschnittsalter aller Patienten von 18 Jahren (w: 14, m: 20) ist durch einige Extremwerte im männlichen Patientenkollektiv leicht nach oben verzerrt, der übliche Durchschnittswert wird bei etwa 16 Jahren gesehen. Charakteristisch ist die Altersverteilung der eigenen Patienten mit dem Häufigkeitsmaximum zwischen 13 und 15 Jahren, welches in einer anderen Arbeit zwischen 10 und 15 Jahren beschrieben wird (Bamberg et al. 1999). Charakteristisch ist auch die gezeigte Klinik bei Aufnahme, vor allem die Tatsache, dass 16 von 20 Patienten mit einer Pinealisbeteiligung Hirndrucksymptome präsentierten, wohingegen sich die 13 Patienten ohne Pinealisbefall in sechs Fällen mit und in

sieben Fällen ohne erhöhten Hirndruck präsentierten. Dies zeigt die erhöhte Gefahr eines Hydrozephalus bei dieser Lokalisation, da es durch die Lage der Glandula Pinealis bei einer Raumforderung in ihrem Bereich zur Kompression des Aquäduktes kommen kann. Interessant ist, dass ein Patient als Kleinkind wegen eines Retinoblastoms bestrahlt worden war. Es stellt sich die Frage, ob die damalige Behandlung etwas mit der Entstehung des Germinoms zu tun haben könnte.

Fragen 1 und 2: Handelt es sich bei der primär malignen Erkrankung um eine im 5-10 Jahresverlauf gut zu behandelnde Erkrankung? Welchen klinischen Verlauf haben die in der Neurochirurgie des UKE diagnostizierten Patienten mit der Diagnose Germinom genommen?

Die 5-Jahres-Überlebensrate des Patientenkollektivs von 86,2 % und die 10-Jahres-Überlebensrate von 82,1 % liegen etwas unter den in der Literatur beschriebenen Zahlen. Es wird heutzutage bei adäquater Therapie eher von einer 5-Jahres-Überlebensrate um die 95% und einer 10-Jahres Überlebensrate von über 90% ausgegangen (Kawabata et al. 2008). Trotz allem ist die Diagnose Germinom mit einer verhältnismäßig guten Prognose assoziiert, was die Lebenszeit nach Hirntumor betrifft. Verglichen mit einer 5-Jahres Überlebensrate von derzeit etwa 75% bei nichtgerminomatösen Keimzelltumoren (Kellie et al. 2004) oder der Überlebenszeit von etwa 16-18 Monaten beim Glioblastoma multiforme (Matsuda et al. 2011) nimmt das Germinom diesbezüglich eine herausragende Position unter den Hirntumoren ein.

Was jedoch die Lebensqualität der Patienten gerade im Langzeitverlauf einschränkt, sind die Folgen der Chemo-, Bestrahlungs- oder operativen Therapie, wie zum Beispiel therapieinduzierte Zweit- und Hauttumoren, Hormonstörungen, Knochennekrosen, Kardiomyopathien und in unterschiedlicher Ausprägung auch Störungen der neurokognitiven Funktion. Zur hohen Inzidenz von Knochennekrosen im vorliegenden Patientenkollektiv kann keine einheitliche Ätiologie abgeleitet werden, da die Tumorlokalisierung und die Therapieregimes der vier betroffenen Patienten von unterschiedlicher Art waren. Interessant ist die Tatsache, dass alle drei Patienten, die im Verlauf einen Schlaganfall entwickelten 1984 behandelt wurden und somit auch die am längsten nachbeobachteten Patienten sind. Die Vermutung liegt nahe, dass bei weiteren solitär bestrahlten Patienten Ereignisse dieser Art auftreten könnten. Dies verdeutlicht das Risiko von langfristigen Gefäßschäden durch hohe Bestrahlungsdosen und unterstützt die Überlegung der adjuvanten Chemotherapie zur Dosisreduktion der Bestrahlung. Ein Patient entwickelte nach vier Jahren eine Kardiomyopathie, dieser hatte die Radiotherapie mit adjuvanter Chemotherapie nach SIOP CNS 96-Protokoll erhalten. Quälend für viele der Patienten ist eine soziale Abgrenzung, in

einer, für die Personen diesen Alters, prägenden Zeit. Die Ergebnisse der Untersuchung auf neurologische Residuen, könnten auf eine Strahlen-oder Chemotherapie als Ursache für Konzentrationsstörungen hindeuten, da kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens in den beiden untersuchten Gruppen (Biopsie vs. Tumorentfernung) beobachtet werden konnte.

Fragen 3 und 4: Ist die Prognose der Patienten schlechter, wenn lediglich eine Biopsie eines Tumors erfolgte bzw. ist eine operationsmikroskopische komplette Tumorentfernung mit einem längeren Überleben bzw. einer geringeren Rezidivwahrscheinlichkeit verbunden? Welche diagnostischen Empfehlungen lassen sich anhand der hier gewonnenen Erfahrungen für die Zukunft machen?

In dieser Arbeit wurde ein besonderes Augenmerk auf die Art der Diagnosestellung gerichtet. In Einzelfällen reicht eine Liquordiagnostik zur Diagnosestellung aus, nämlich dann, wenn der Pathologe eindeutig hPLAP-positive Zellen im Punktat nachweisen kann. Kann dieser eindeutige Nachweis nicht erbracht werden, reichen erhöhte hPLAP-Werte in Serum und Liquor nicht aus, ein Germinom zu diagnostizieren, da die anderen Tumormarker zu unspezifisch sind und zu Verwechslungen mit einem Teratom führen können. Ebenso kann dadurch nicht sicher zwischen einem reinen Germinom und einem gemischtzelligen Germinom mit synzytiotrophoblastischen Riesenzellen unterschieden werden (J. Finlay et al. 2008). Allerdings können wertvolle Hinweise für die klinische Diagnose, sowie Therapieansprechen und Rezidivnachweis gewonnen werden. Ebenso verhält es sich für die typische Lokalisation und Bildmorphologie, die zur definitiven Diagnosestellung alleine auch nicht ausreichen, da ähnliche Befunde auch bei anderen Tumoren vorliegen können. Allgemein anerkannt ist die Möglichkeit der Diagnosestellung, wenn die für ein Germinom typischen klinischen und radiologischen Befunde zusammen mit einer leichten β -HCG-Erhöhung und einem schnellen Ansprechen auf die angebotene Behandlung vorliegen (Shibamoto 2009). Bei dem dringenden Verdacht auf ein Germinom bei negativen Tumormarkern, sollte jedoch immer eine Biopsie zur Diagnosesicherung angestrebt werden (Luther et al. 2006). Im Rahmen der Operation kann dann ein Schnellschnitt angefertigt werden. Falls dieser einem Germinom entspricht, sollte man in Erwägung ziehen, auf eine weitere Resektion des Tumors zu verzichten (Sawamura et al. 1997). Diese Meinung wird unterstützt von den Ergebnissen dieser Arbeit in Bezug auf die Frage, ob die Biopsie oder die Tumorentfernung eine bessere Prognose hinsichtlich Überleben und Rezidivwahrscheinlichkeit verspricht, da ein geringfügiger Vorteil für die Biopsiegruppe

festgestellt werden konnte. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer anderen Arbeit, in der festgestellt wird, dass das Ausmaß der chirurgischen Intervention nicht die Inzidenz von Rezidiven beeinflusst (Osuka et al. 2007). In dieser Arbeit zeigte sich auch der geringe Vorteil der Biopsiegruppe durch eine etwas niedrigere Sterblichkeit und eine etwas bessere Lebensqualität im Langzeitverlauf. Entkräftigend muss jedoch erwähnt werden, dass in der Biopsiegruppe zwei erfolglose stereotaktische Biopsien bei demselben Patienten durchgeführt wurden und die Diagnose dann erst im Rahmen der operativen Totalentfernung des Tumors gestellt wurde. Bei einer weiteren Patientin war vorher ein Biopsieversuch ohne Erfolg gewesen. In diesen Fällen wäre eine weitergehende Tumorentfernung für die Diagnosesicherung möglicherweise von Vorteil gewesen. Im Hinblick auf das bessere Outcome der Biopsiegruppe bei der Untersuchung auf die Lebensqualität im Langzeitverlauf, muss einschränkend die unterschiedliche mittlere Überlebenszeit der beiden Kollektive berücksichtigt werden. Hier zeigte sich, dass die Gruppe mit der Tumorentfernung im Durchschnitt fast doppelt so lange nachbeobachtet wurde. Dies leitet zu zwei Schlußfolgerungen. Erstens kann dadurch ein nicht vorhandener Unterschied zwischen den beiden Gruppen erzeugt worden sein und zweitens deutet dies darauf hin, dass bei den früheren Patienten mehr Tumorentfernungen zur Diagnostik durchgeführt wurden, während in jüngerer Vergangenheit eher die Biopsie angestrebt wurde. In der Gruppe, in der die Patienten eine Tumorentfernung erhalten hatten, gab es auch zwei Patienten, bei denen eine subtotalen Tumorentfernung durchgeführt wurde, ohne die Diagnose zu sichern, dies geschah erst im Rahmen jeweils einer weiteren subtotalen Tumorentfernung nach drei, beziehungsweise zwei Jahren. Dies wiederum zeigt, dass es für einige Patienten von Vorteil sein kann, wenn man möglichst viel Tumorgewebe für die histologische Untersuchung sichert. Schließlich gibt es noch zwei weitere Patienten zu berücksichtigen. Einem Patienten wurde etwa ein Jahr nach der Biopsie ein entstandenes Dermoid operativ entfernt, ein anderer Patient wurde innerhalb von 3 Monaten über zwei verschiedene Zugangswege subtotal operiert. Dadurch könnte möglicherweise das Outcome beeinflusst worden sein. Letztendlich könnte durch die Untersuchung der neurologischen Residuen der Verdacht geäußert werden, dass vermehrt neurokognitive Störungen durch nachfolgende Bestrahlung induziert worden sein könnten. Im allgemeinen geht man davon aus, dass sich neurologische Residuen nach Ablauf von 2 Jahren nicht mehr wesentlich verändern. Hier jedoch kommt es im Langzeitverlauf zu einem deutlichen Anstieg der neurokognitiven Störungen (Kamoshima & Sawamura 2010, Mabbott et al. 2011, O'Neil et al. 2011). Dieser Umstand zeigt, wie wichtig die eindeutige histologische Einordnung des Tumors ist, um die Bestrahlung und Chemotherapie in der

richtigen Dosierung einzusetzen. Hierzu gibt es jedoch in der Literatur auch eine Studie, die versucht die Hypothese zu widerlegen, dass neurokognitive Beeinträchtigungen durch Bestrahlung zustande kommen. Vielmehr soll das Germinom an sich für die Störungen im neurokognitiven Bereich verantwortlich sein (Jabbour et al. 2009).

Heute wird die Bestrahlung individualisiert auf die jeweiligen Eigenschaften des einzelnen Tumors angepasst. Ziel ist es, unter Zuhilfenahme einer adjuvanten Chemotherapie, Volumen und Dosis zu reduzieren, um die Morbidität der Patienten im langjährigen Verlauf zu verringern. Es spielen dabei die Größe des Tumors, die Lokalisation, die Ausdehnung, die Strahlensensibilität und eine eventuelle spinale Aussaat eine Rolle (Ogawa et al. 2004). Da die alleinige fokale und dosisreduzierte Tumorbestrahlung mit adjuvanter Chemotherapie zu erhöhten Rückfallraten geführt hat (Nguyen et al. 2006), empfiehlt Shibamoto (2009) beim lokalisierten Germinom die Ganzventrikelbestrahlung als Standard. Wenn im Liquor maligne Zellen gefunden werden oder bildgebend eine spinale Aussaat nachgewiesen wird, sollte die gesamte Neuroachse bestrahlt werden. Auch für andere Subgruppen sollte wegen erhöhter Rezidivgefahr eine kraniospinale Bestrahlung durchgeführt werden. Dazu gehören laut Yen et al. (2010) Patienten mit bifokalem Befall (Pinealis und Hypophyse), Patienten mit ventrikulärer Aussaat und Patienten, bei denen der Primärtumor in den Basalganglien oder im Thalamus sitzt. Wie wichtig eine möglichst rasche Einleitung zur Strahlentherapie ist, verdeutlichen zwei Patienten aus dem eigenen Patientengut. Bei einer Patientin, die lediglich lokal bestrahlt wurde, kam es zum spinalen Rezidiv. Im Verlauf starb die Patientin an den Folgen der Erkrankung. Ein Patient wurde primär nicht bestrahlt, sondern erst 2 Monate nach der Tumorentfernung; dieser Patient starb 2 Jahre darauf. Ein weiterer wurde erst Jahre nach dem ersten Auftreten von Symptomen bestrahlt, da lange Zeit keine Diagnose gestellt werden konnte. Die Bestrahlungsdosis der kraniospinalen Achse befindet sich derzeit im unteren Bereich bei etwa 24-30 Gy und die Bestrahlungsdosis der Tumorregion bei 40-45 Gy (Bauman et al. 2005). Einer Untersuchung zufolge, soll eine erhöhte Rückfallrate jedoch weniger mit der Bestrahlungsdosis, als vielmehr mit dem Bestrahlungsvolumen zusammen hängen (Shim et al. 2007). Je nach Lokalisation und Ausbreitung des Tumors kann eine Ganzhirnbestrahlung oder eine gezielte Ventrikelbestrahlung durchgeführt werden, jeweils optional mit der Bestrahlung der Neuroachse. Es gibt jedoch immer noch Publikationen, die eine standardmäßige kraniospinale Bestrahlung verteidigen (Rogers et al. 2005). Die bildgestützte Strahlentherapie (IGRT), bei der die Bildgebung direkt ins Bestrahlungsgerät integriert ist, lässt eine genauere Bestrahlung zu, als bei den herkömmlichen Bestrahlungsmethoden, wodurch Risikostrukturen besser geschont werden können. Auch

kann hierdurch eine gewisse Dosisescalation im Bestrahlungsgebiet erfolgen (Sterzing et al. 2011). Die Frage, ob eine adjuvante Chemotherapie mit anschließender in Volumen und Dosis reduzierter Bestrahlung im Langzeitverlauf zum Standard wird, bleibt bisher noch unbeantwortet. Seit Oktober 1996 ist ein europäisches Protokoll SIOP CNS GCT geöffnet, das bei Germinomen eine reine Strahlentherapie mit einer Kombination von Chemo- und Strahlentherapie bei lokalisierter Erkrankung vergleicht. Da Germinome mit Synzytiotrophoblastischen Riesenzellen (STGCs) häufiger extraneurale Metastasen setzen als reine Germinome, sollte dort initial eventuell schon eine Chemotherapie erfolgen (Akai et al. 1998). Für Patienten mit einem Germinomrezidiv gibt es Ansätze einer Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzellgabe (Modak et al. 2004).

6 Zusammenfassung

Das im zentralen Nervensystem lokalisierte Germinom ist ein maligner Tumor aus Keimgewebe, der vor allem bei Jugendlichen um das Alter von 16 Jahren auftritt. Es ist sehr strahlensensibel, in der Literatur wird bei der adäquaten Behandlung eine Zehn-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von über 90% angegeben. Im vorliegenden Patientengut beträgt die Zehn-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 82%.

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive Datenerhebung von 33 Patienten dieser Diagnose aus einem Zeitfenster von 23 Jahren durchgeführt und ein follow-up bis zum heutigen Datum erstellt. Hier zeigte sich, dass die Lebensqualität der Behandelten trotz guter Behandlungsmöglichkeiten im Langzeitverlauf nachlässt. Dies äußerte sich vorwiegend durch Störungen im neurokognitiven und hormonellen Bereich. Die Arbeit bestätigt den schon in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen neurokognitiven Störungen und Bestrahlung. Andere vermutlich durch Therapie induzierte Ereignisse im Verlauf waren Hüftkopfnekrosen, Schlaganfälle, Hautkrebs und Kardiomyopathie.

Es wurde ausserdem untersucht, ob ein Unterschied zwischen Tumorbiopsie und Tumorentfernung für das Outcome der Patienten im Langzeitverlauf besteht. Hier zeigten sich Hinweise auf ein geringgradig besseres Outcome der Biopsiegruppe hinsichtlich Sterblichkeit und Lebensqualität im Langzeitverlauf. Dabei liefern die durchgeführten Berechnungen jedoch keinen signifikanten Beweis, da es zu viele mögliche Einflußfaktoren in den untersuchten Gruppen gab, die das Ergebnis verändern könnten.

Das Ziel bei der Behandlung von Germinomen sollte es sein, durch individualisierte Therapieverfahren die Strahlendosen möglichst gering einzusetzen, ohne jedoch Rezidive zu provozieren. Hierzu ist es wichtig, möglichst rasch eine eindeutige Diagnose zu sichern. Es sollte abhängig von der Tumorlokalisierung, der Tumormorphologie und dem intraoperativen Befund individuell je nach Einzelfall vom behandelnden Chirurgen entschieden werden, ob bevorzugt eine Biopsie oder eine weitergehende Resektion anzustreben sind.

7 Literaturverzeichnis

Aaronson, N.K. et al., 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), pp.365-376.

Akai, T. et al., 1998. Extraneural metastasis of intracranial germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells--case report. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 38(9), pp.574-577.

Al-Kofide, A. et al., 2011. Central nervous system germinoma. Medscape reference. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/281714-overview> [Accessed December 02, 2011].

Bamberg, M. et al., 1999. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 17(8), pp.2585-2592.

Bauman, G. et al., 2005. Helical tomotherapy for craniospinal radiation. *The British Journal of Radiology*, 78(930), pp.548-552.

Calaminus, G. et al., 2005. AFP/beta-HCG secreting CNS germ cell tumors: long-term outcome with respect to initial symptoms and primary tumor resection. Results of the cooperative trial MAKEI 89. *Neuropediatrics*, 36(2), pp.71-77.

Finlay, J. et al., 2008. The management of patients with primary central nervous system (CNS) germinoma: Current controversies requiring resolution. *Pediatric Blood & Cancer*, 51(2), pp.313-316.

Frühwald, M. & Rutkowski, S., 2011. Tumors of the central nervous system in children and adolescents. , (Dtsch Arztebl Int 2011; 108(22): 390–7).

Fujimaki, Takamitsu, 2009. Central nervous system germ cell tumors: classification, clinical features, and treatment with a historical overview. *Journal of Child Neurology*, 24(11), pp.1439-1445.

Fujimaki, T., 2000. Levels of beta-human Chorionic Gonadotropin in Cerebrospinal Fluid of Patients with Malignant Germ Cell Tumor Can Be Used to Detect Early Recurrence and Monitor the Response to Treatment. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 30(7), pp.291-294.

Goodwin, T.L., Sainani, K. & Fisher, P.G., 2009. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER Study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology: Official Journal of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology*, 31(8), pp.541-544.

Jabbour, S.K. et al., 2009. Risk of second tumor in intracranial germinoma patients treated with radiation therapy: the Johns Hopkins experience. *Journal of Neuro-Oncology*, 91(2), pp.227-232.

Hagemann, O., 2004. Laborlexikon (ISSN 1860-966X): "HCG"
<http://www.ruhrlabor.de/Lexikon/Infotrame/h/HCG.htm>
(Stand der Seite am 23.12.2011)

Kanamori, M. et al., 2009. Optimal treatment strategy for intracranial germ cell tumors: a single institution analysis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 4(6), pp.506-514.

Kawabata, Y. et al., 2008. Long term outcomes in patients with intracranial germinomas: a single institution experience of irradiation with or without chemotherapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 88(2), pp.161-167.

Kellie, S.J. et al., 2004. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(5), pp.846-853.

Kim, A. et al., 2008. The prognostic value of tumor markers in newly diagnosed patients with primary central nervous system germ cell tumors. *Pediatric Blood & Cancer*, 51(6), pp.768-773.

Koshida, K. et al., 1996. Significance of placental alkaline phosphatase (PLAP) in the monitoring of patients with seminoma. *British Journal of Urology*, 77(1), pp.138-142.

Kyritsis, A., 2010. Management of primary intracranial germ cell tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 96(2), pp.143-149.

Lee, D. & Suh, Y.-L., 2010. Histologically confirmed intracranial germ cell tumors; an analysis of 62 patients in a single institute. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 457(3), pp.347-357.

Luther, N. et al., 2006. Correlation of endoscopic biopsy with tumor marker status in primary intracranial germ cell tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 79(1), pp.45-50.

Mabbott, D.J. et al., 2011. Longitudinal evaluation of neurocognitive function after treatment for central nervous system germ cell tumors in childhood. *Cancer*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563173> [Accessed September 30, 2011].

Matsuda, M. et al., 2011. Prognostic factors in glioblastoma multiforme patients receiving high-dose particle radiotherapy or conventional radiotherapy. *The British Journal of Radiology*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427185> [Accessed April 2, 2011].

Matsumura, N. et al., 1998. Intracranial germinoma associated with Down's syndrome. Report of 2 cases. *Pediatric Neurosurgery*, 29(4), pp.199-202.

Mizejewski, G.J., 2001. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 226(5), pp.377-408.

Modak, S. et al., 2004. Thiotepa-based high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent or progressive CNS germ cell tumors. *Journal of Clinical*

Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 22(10), pp.1934-1943.

Nakashima, T. et al., 1997. Germinoma in cerebral hemisphere associated with Down syndrome. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 13(10), pp.563-566.

Nguyen, Q.-N. et al., 2006. Focal and craniospinal irradiation for patients with intracranial germinoma and patterns of failure. *Cancer*, 107(9), pp.2228-2236.

O'Neil, S. et al., 2011. Neurocognitive outcomes in pediatric and adolescent patients with central nervous system germinoma treated with a strategy of chemotherapy followed by reduced-dose and volume irradiation. *Pediatric Blood & Cancer*, 57(4), pp.669-673.

Ogawa, K. et al., 2004. Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 58(3), pp.705-713.

Osuka, S. et al., 2007. Long-term outcome of patients with intracranial germinoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 83(1), pp.71-79.

Phowthongkum, P., 2006. The second case of de novo intracranial germinoma association with Klinefelter's syndrome. *Surgical Neurology*, 66(3), p.332; author reply 332.

Rijlaarsdam, M.A. et al., 2011. Specific detection of OCT3/4 isoform A/B/B1 expression in solid (germ cell) tumours and cell lines: confirmation of OCT3/4 specificity for germ cell tumours. *British Journal of Cancer*, 105(6), p.854-863.

Rogers, S.J., Mosleh-Shirazi, M.A. & Saran, F.H., 2005. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? *The Lancet Oncology*, 6(7), pp.509-519.

Roman, D.D. & Sperduto, P.W., 1995. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 31(4), pp.983-998.

Ryu, S.-M., 2009. AFP-spezifische DNA-Vakzinierung und intratumorale Zytokin-/Chemokin-Expression in einem hochmalignen murinen HCC-Modell. Available at: <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/6490/> [Accessed March 12, 2011].

Sato, K., Takeuchi, H. & Kubota, T., 2009. Pathology of intracranial germ cell tumors. *Progress in Neurological Surgery*, 23, pp.59-75.

Sawamura, Y. et al., 1997. Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *Journal of Neurosurgery*, 87(2), pp.262-266.

Schoentgen, F. et al., 1986. Complete amino acid sequence of human vitamin D-binding protein (group-specific component): evidence of a three-fold internal homology as in serum albumin and alpha-fetoprotein. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 871(2), pp.189-198.

Shibamoto, Y., 2009. Management of central nervous system germinoma: proposal for a modern strategy. *Progress in Neurological Surgery*, 23, pp.119-129.

- Shim, K.-W. et al., 2007. Treatment failure in intracranial primary germinomas. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 23(10), pp.1155-1161.
- Sterzing, F. et al., 2011. Image-Guided Radiotherapy—A New Dimension in Radiation Oncology. *Deutsches Ärzteblatt*, 16(C), pp.274-280.
- Tian, C. et al., 2008. Is biopsy needed to guide management for all patients with presumed intracranial ectopic germinomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 92(1), pp.37-44.
- Villani, A. et al., 2008. Inherent diagnostic and treatment challenges in germinoma of the basal ganglia: a case report and review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology*, 88(3), pp.309-314.
- Wang, Y., Zou, L. & Gao, B., 2010. Intracranial germinoma: clinical and MRI findings in 56 patients. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 26(12), pp.1773-1777.
- Wong, T.T. et al., 1995. Familial neurofibromatosis 1 with germinoma involving the basal ganglion and thalamus. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 11(8), pp.456-458.
- Yang, D.T. et al., 2009. Primary pontomedullary germinoma in a 12 year old boy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16(2), pp.321-325.
- Yen, S.-H. et al., 2010. Optimal treatment for intracranial germinoma: can we lower radiation dose without chemotherapy? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 77(4), pp.980-987.

8 Anhang

8.1 Modified rankin scale

MODIFIED Patient Name: _____

RANKIN Rater Name: _____

SCALE (MRS) Date: _____

Score Description

- 0 No symptoms at all
- 1 No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
- 2 Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs
without assistance
- 3 Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
- 4 Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily
needs without assistance
- 5 Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
- 6 Dead

TOTAL (0–6): _____

References

Rankin J. “Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60.” *Scott Med J* 1957;2:200-15

Bonita R, Beaglehole R. “Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke.” *Stroke* 1988 Dec;19(12):1497-1500

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. “Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.” *Stroke* 1988;19(5):604-7

8.2 Fragebogen (EORTC QLQ-C30)

GERMANY



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

9 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater PD Dr. Flitsch für die Übertragung dieser verantwortungsvollen Aufgabe, das mir entgegen gebrachte Vertrauen und die gute Betreuung

Mein Dank gilt auch Prof. Hagel und Dr. Martens, die mich beratend unterstützten. Ebenso gilt mein Dank Frau Bieschke und Frau Cholet, die meine Post für mich gesammelt haben.

Für die geduldige Beibringung der Grundkenntnisse in Statistik und SPSS-Nutzung danke ich Frau Gräfin zu Eulenburg und Frau Großer.

Ich möchte mich auch bei den Patienten bedanken, die Ihre persönlichen Daten so zahlreich zur Verfügung stellten.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung des Medizinstudiums und dass sie immer an mich geglaubt haben.

Ganz besonders möchte ich meiner Verlobten Jessica Brenninkmeyer danken, die mir immer den Rücken frei gehalten hat und als meine Triebfeder die Arbeit unterstützt hat.

10 Lebenslauf

Der Inhalt dieses Kapitels entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

11 Eidesstattliche Versicherung:

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.

Unterschrift:

Abkürzungsverzeichnis

IEGs	intrakranielle ektope Germinome	M	männlich
STGCs	Syncytiotrophoblastische Riesenzellen in einem Germinom	kum. Überleben	kumulatives Überleben
HE	Hämatoxilin-Eosin-Färbung	HVL	Hypophysenvorderlappen
hPLAP	humane plazentare Alkalische Phosphatase	HHL	Hypophysenhinterlappen
AFP	Alpha feto Protein	SPSS	Superior Performing Software Systems-verwendetes Statistikprogramm
CEA	Carcino-Embryonales Antigen	QL	Global health
HCG	humanes choriotropes Gonadotropin	PF	Physical functioning
c-kit	Stammzellfaktor-Rezeptor	RF	Role Functioning
OCT 4	Octamer binding transcription factor 4	EF	Emotional functioning
T2, T1	MRT-Wichtungen	CF	Cognitive functioning
IMRT	Intensitätsmodulierte Radio-Therapie	SF	Social functioning
IGRT	bildgesteuerte Strahlentherapie	FA	Fatigue
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf	NV	Nausea and vomiting
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire	PA	Pain
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon	DY	Dyspnoea
STH	Somatotropes Hormon	SL	Insomnia
LH	luteinisierendes Hormon	AP	Appetite loss
FSH	Follikel stimulierendes Hormon	CO	Constipation
Std.Abw.	Standardabweichung	DI	Diarrhoea
N	Anzahl	FI	Financial difficulties
W	weiblich	SD	standard deviation
SIOP	International Society of Pediatric Oncology	MRS	modified rankin scale
		sig.	significance