

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Klinikdirektor: Professor Dr. med. Stefan Rutkowski

„Auswertung des Studiengzweigs E-HIT2000 – Therapie von Kindern mit Ependymom in der prospektiven multizentrischen HIT2000 Studie“

Dissertation

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

vorgelegt von:

Janna Wening, aus Paderborn

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 07.11.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Rutkowski

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Heiko Becher

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1. Ependymome im Kindesalter	5
1.2 Prognose und Einflussfaktoren	6
1.3 Diagnose und Therapie	9
1.4 Krankheits- und Therapieassoziierte Spätfolgen	12
1.5 Zielsetzung und Bedeutung der vorliegenden Arbeit	14
2. Material und Methoden	17
2.1 Studienaufbau	17
2.2 Therapievorgaben	18
2.2.1 Chemotherapie	18
2.2.2 Radiotherapie	19
2.2.3 Therapieschema E-HIT2000-BIS4.....	22
2.2.4 Therapieschema E-HIT2000-AB4.....	24
2.2.5 Therapieschema E-HIT2000-R.....	24
2.3 Datenauswertung	26
2.3.1 Statistische Testverfahren	26
2.3.2 Kriterien für die Datenauswertung nach Studienprotokoll	27
2.3.3 Diagnostische Standards.....	27
2.3.4. Ablauf der Endauswertung	28
3. Ergebnisse.....	32
3.1 Kollektivbeschreibung.....	32
3.2 E-HIT-BIS4	36
3.3 E-HIT-AB4	42

3.4 E-HIT-R	47
3.5 Durchführbarkeit der Therapie	55
3.6 Vincristin-Therapie.....	57
3.7 Analyse der Prognosefaktoren	59
3.8 Rezidivmuster	68
3.9 Zweitmalignome	71
3.10 Neuropsychologische Ergebnisse.....	73
3.11 Metastasierte Patienten	79
4. Diskussion	80
4.1 Diskussion der Methoden	80
4.2 Diskussion der Ergebnisse	84
5. Zusammenfassung	90
6. Abkürzungsverzeichnis.....	90
7. Literaturverzeichnis.....	96
8. Danksagung	102
9. Lebenslauf	103
10. Eidesstattliche Versicherung	104

1. Einleitung

1.1. Ependymome im Kindesalter

Ependymome sind gliale Neoplasien, ausgehend von der ependymalen Auskleidung der Ventrikel oder dem Spinalkanal. Sie können in jedem Alter auftreten, häufigster Zeitpunkt jedoch ist die erste Lebensdekade, womit dieser Tumor eine typisch pädiatrische Erkrankung darstellt. Insgesamt stellen Tumore des ZNS mit 20% die zweitgrößte Gruppe von malignen Erkrankungen im Kindesalter dar, häufiger sind nur die des lympho-hämatopoetischen Systems (Miller et al. 1995).

Unter den primär intrakraniellen Neoplasien ist das Ependymom mit 6-12% nach den niedrig malignen Gliomen und dem Medulloblastom der dritthäufigste Hirntumor bei Kindern. Mit einer jährlichen Inzidenz von 0,24/100.000 für Kinder zwischen 0-19 Jahren bleibt es aber eine seltene Erkrankung (CBTRUS 2012).

Prädilektionsstelle ist der vierte Ventrikel, häufig mit Ausbreitung in den Kleinhirnbrückenwinkel, den Hirnstamm oder das obere Halsmark, gefolgt vom dritten Ventrikel und der supratentoriellen Hemisphäre, ausgehend von embryonalen, ependymalen Residuen; eine subarachnoidale Dissemination ist untypisch (Kleihues et al., 1993). Von den 90% der intrakraniell auftretenden Ependymomen liegen 2/3 infratentoriell gegenüber 1/3 mit supratentorieller Primärlokalisierung (Kilday, 2009). Eine potentielle Metastasierung kann über die Liquorwege innerhalb des ZNS erfolgen, ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jedoch insgesamt selten und wird von einer infratentoriellen Lage begünstigt. Im Falle eines Rezidivs kommt es hingegen weitaus häufiger zu Metastasen (Pollack et al. 1995, Bouffet et al. 1998). Eine deutliche Geschlechtspräferenz besteht nicht - Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen mit einem Inzidenzverhältnis von 1,3 (Kinderkrebsregister: Kaatsch und Spix, 2014). Die Einteilung ependymaler Neoplasien erfolgte in der Vergangenheit vor allem auf der Basis histologischer Merkmale. Nach Differenzierungsgrad, Architektur und Proliferationsindex lassen sich die intrakraniell bei Kindern auftretenden Ependymome und in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tumore nach den WHO-Graden II° und III° unterscheiden. Zusätzlich wurde in die WHO-Klassifizierung von

2016 eine eigene Subgruppe der RELA-positiven Ependymome aufgenommen, deren WHO-Grad wechseln kann. Darüber hinaus zählen das Subependymom sowie das Myxopapilläre Ependymom zu der Gruppe der ependymalen Tumoren. Das Subependymom ist ein benigner Tumor und tritt vor allem im Erwachsenenalter auf; das Myxopapilläre Ependymom ist ein niedriggradiger langsam wachsender Tumor mit vornehmlich spinaler Lokalisation. Dadurch ergibt sich folgende Einteilung:

- Subependymom (WHO I°)
 - Myxopapilläres Ependymom (WHO I°)
 - Ependymom (WHO II°)
 - RELA-positives Ependymom (WHO II°/III°)
 - Anaplastisches Ependymom (WHO III°)
- (Louis et al., 2016).

1.2 Prognose und Einflussfaktoren

Die Prognose bei Kindern mit Ependymom oder anaplastischem Ependymom ist nicht zufriedenstellend. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 73%, nach 10 Jahren beträgt das OS etwa 65% (CBTRUS, 2012). Eine Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose geht mit einer schlechteren Prognose einher (Rezai et al., 1996, Horn et al., 1999, Timmermann et al., 2000).

Trotz Verbesserung der Diagnostik, Operationsverfahren und Anschlusstherapie bleibt das Risiko eines Rezidivs vergleichsweise hoch, insbesondere bei Patienten mit inkompletter Tumoresektion. In großen, prospektiven Studien konnten für Patienten mit vollständig reseziertem Ependymom progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensraten (PFS) zwischen 56% und 82% erzielt werden. Patienten mit Tumorrest rezidierten deutlich häufiger, hier lag das PFS zwischen 35% und 41% (Conter et al., 2009, Massimino et al., 2004, Merchant et al., 2009). Häufig findet das Rezidiv in den ersten drei Jahren nach Erstdiagnose statt, meist an der Lokalisation des Primärtumors (Vinchon et al. 2005).

Neben dem Resektionsausmaß gelten in einzelnen Studien auch das Alter und die Lokalisation als prognostisch relevant. Die Bedeutsamkeit der Komplettresektion des Tumors für die Prognose der Patienten gilt seit langem als anerkannt und wurde über die Jahre wiederholt in Studien bestätigt. Sie geht mit einer deutlich günstigeren Prognose einher, als operative Eingriffe, bei denen ein Resttumor verbleibt (Horn et al., 1999, Massimino et al., 2004, Merchant et al., 2008). Massimino et al. zeigten ihrer Studie nicht nur doppelt so hohe Überlebensraten bei vollständiger Tumorentfernung im Vergleich zu Patienten mit Resttumor, sondern stellten zudem fest, dass bei initial nicht geglückter Komplettresektion die Indikation zur Zweit-OP gegeben ist, sofern diese nicht durch eine inoperable Tumoralage oder andere Faktoren kontraindiziert ist: Patienten mit mehrfachen Tumoroperationen durch Zweit-Operationen oder wiederholte Nachresektionen, die zu einer kompletten Tumorentfernung führten, wiesen ähnliche Überlebensraten auf, wie Patienten mit initialer Komplettresektion (Massimino et al., 2011). Auch Krajewski et al. zeigten mit den Daten der vorliegenden Studie, dass Re-Operationen, wenn möglich dringlich zu empfehlen sind bei Patienten mit Resttumor, da eine Komplettresektion nach ein bis zu drei Operationen mit deutlich besseren Überlebensraten einherging (Krajewski et al., 2016).

Bisher versuchten diverse Studien weitere Prognosefaktoren zu evaluieren. Lange Zeit stellte sich die Frage nach der prognostischen Relevanz der Histologie im Sinne der WHO-Grade, die studienübergreifend nicht mehrheitlich nachgewiesen werden konnte. Hierbei führte nicht nur die mangelnde Objektivierbarkeit des WHO-Grades zu unterschiedlichen histomorphologischen Einschätzungen und damit einer schlechten Vergleichbarkeit zwischen den Studien (Tihan et al 2007, Ellison et al., 2011, Taylor et al., 2005), sondern es konnte auch die klinische Relevanz der Einteilung nicht einheitlich festgestellt werden.

Als weiterer Prognosefaktor wurde die Lokalisation diskutiert, bei der eine supratentorielle Lage mit einem besseren Outcome assoziiert wurde (Figarella-Branger et al. 2000). Auch ein junges Alter stellte in einigen Studien einen Risikofaktor für ein schlechteres Gesamtüberleben dar. Neuere Erkenntnisse hingegen zeigten, dass Ependymome sich zu verschiedenen biologischen Subtypen zuordnen lassen, bzw. verschiedene Entitäten darstellen, die einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf

bedingen sowie verschiedene typische Charakteristika bei Lokalisation und Erkrankungsalter aufweisen (Taylor et al., 2005; Pajtler et al., 2015).

In den letzten Jahren wurden bzgl. der molekularen Charakterisierung dieser Subtypen wesentliche Fortschritte erreicht. Taylor et al. fanden bereits in ihrer Studie von 2005 heraus, dass Ependymome unterschiedlicher Lokalisationen sich auf molekularer Ebene unterscheiden und am ehesten von lokalen, radialen Gliazellen ausgehen (Taylor et al., 2005, Mack et al. 2014, Korshunov et al., 2010). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich bestimmte chromosomale Abberationen signifikant häuften (Rousseau et al., 2010). Besondere prognostische Bedeutung hat beispielsweise die Entdeckung eines Zugewinns (Gains) von 1q, der mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Kilday et al., 2012, Mendrzyk et al., 2006). Auch spezifische Methylierungsmuster in der DNA wurden studienübergreifend als Ansatz zur Suche nach biologischen prognostischen Markern genutzt (Michalowski et al., 2005, Pérez-Ramírez et al., 2016).

Mit der Identifikation des RELA-Fusionsproteins, welches mit der Tumorgenese von 70% der supratentoriellen Ependymomen assoziiert wird (Parker et al., 2014, Pietsch et al., 2014) und der offiziellen Anerkennung der RELA-positiven Ependymome als eigene Subgruppe (ST-EPN-RELA) in der Revision der WHO-Klassifikation für ZNS-Tumore von 2016 werden neben weiteren Tumorentitäten auch die Ependymome nicht mehr nach rein mikroskopischen Kriterien eingeteilt, sondern unter Berücksichtigung ihrer molekularen Eigenschaften klassifiziert (Louis et al., 2016). RELA-positive Ependymome kommen sowohl bei Kindern, als auch bei Erwachsenen vor und gehen mit einer schlechten Prognose einher. In dem für die Studie retrospektiv untersuchtem Kollektiv konnte für diesen Subtyp kein signifikant vom Resektionsausmaß abhängiger Krankheitsverlauf festgestellt werden (Pajtler et al., 2017). Eine Bestätigung des Ergebnisses in Folgestudien bleibt abzuwarten.

Eine weitere identifizierte Subgruppe bei supratentorieller Lokalisation sind Tumore, die das YAP1-Fusionsgen aufweisen (ST-EPN-YAP1). Sie werden vor allem bei pädiatrischen Patienten diagnostiziert und gehen mit einer guten Prognose einher, sodass für diese im kollegialen Konsens ein vorsichtiges Deeskalieren der Therapie empfohlen wird (Pajtler et al., 2017).

Für infratentorielle Ependymome konnten anhand von genomischen Merkmalen, Transkriptionsprofilen und epigenetischen Merkmalen zwei Subgruppen (PF-EPN-A, PF-EPN-B) definiert werden, die in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven nachgewiesen werden konnten (Mack et al., 2014, Witt et al., 2011, Wani et al., 2012, Pajtler et al., 2015). Beide sind in der hinteren Schädelgrube lokalisiert, verhalten sich klinisch aber sehr unterschiedlich. So lassen sich Tumoren der PF-A-Gruppe vor allem bei Säuglingen und sehr jungen Kindern diagnostizieren, sind meist lateral gelegen, schwer operabel und führen oft zu Rezidiven im Krankheitsverlauf. Ependymome vom PF-B-Typ hingegen treten vor allem in der Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter auf und gehen mit einer günstigen Prognose einher (Pajtler et al., 2017). Insgesamt stellen somit nach aktuellstem Studienstand das Resektionsausmaß sowie die biologische Subgruppe die einflussreichsten Prognosefaktoren dar. Im Consensus-Paper wurde neben der Vorstellung der bereits genannten molekularen Subgruppen und ihren Eigenschaften auch eine Therapieempfehlung bzw. ein Ausblick für kommende Studien gegeben (s. Abbildung 1, Pajtler et al., 2017).

















ST-EPN-RELA		Abrerant 11q Chromothripsis				There is not enough evidence to recommend distinct treatment approaches. Outcome should be further validated in prospective and retrospective studies.
ST-EPN-YAP1		Abrerant 11q				It should be rapidly determined whether the YAP1 subgroup is associated with favorable clinical outcome.
PF-EPN-A		Balanced				Outside of clinical trials, in patients > 12 months of age, maximal safe resection and focal radiotherapy is the standard of care.
PF-EPN-B		Chromosomal instability				An observation only clinical trial will be implemented to determine the opportunity of de-escalating therapy.

Abbildung 1: Biologische Subgruppen und ihre Eigenschaften (Abgebildet mit der Erlaubnis von Pajtler et al., 2017, Acta Neuropathol. – Copyright Springer-Verlag Berlin Heidelberg; (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)).

1.3 Diagnose und Therapie

Besteht klinisch der Verdacht auf eine intrakranielle Raumforderung, wird ein bildgebendes Verfahren benötigt, wobei das MRT prinzipiell durch die höhere Sensitivität, der multiplanaren Darstellungsmöglichkeiten und fehlender Strahlungsbelastung dem CT überlegen ist und als Standardmethode für die Klärung zerebraler oder spinaler Fragestellungen anzusehen ist. Bestätigt die Bildgebung das Vorliegen eines Hirntumors wird die operative Entfernung geplant, die das Ziel der Komplettresektion verfolgen sollte. Je nach Lage und Invasivität des Tumors, bzw. Bezug zu Nerven oder Gefäßen, ist bei manchen Patienten eine vollständige Resektion nicht ohne relevante Gefährdung der neurologischen Funktionalität möglich. Darauf folgen die Einsendung von Tumorgewebe und dessen mikroskopische Beurteilung für die definitive Diagnose. Zur Vervollständigung des Stagings gehören die Untersuchung des Liquors sowie ein spinales MRT, um eine meningeale Dissemination sicher ausschließen zu können. Anschließend erfolgt im Rahmen der Standardtherapie eine postoperative, lokale Bestrahlung, um das Rezidivrisiko zu minimieren. Um strahlungsbedingte Nebenwirkungen bei sehr jungen Patienten zu minimieren, werden die Kinder erst ab einem studienabhängig festgelegten Mindestalter bestrahlt. Je nach Studienprotokoll erfolgt die Radiotherapie bei Kindern ab frühestens 12 Monaten, wie in den Studien von Merchant oder im Therapieplan der aktuellen SIOP-EP-II-Studie. In der vorliegenden HIT2000-Studie erhielten die Patienten eine primäre Radiotherapie ab einem Alter von vier Jahren, bzw. im Anschluss nach vorausgegangener Chemotherapie mit frühestens 18 Monaten, um die neurotoxischen Schäden der Bestrahlung möglichst gering zu halten. Im Konsens von 2017 wird festgehalten, dass die progressionsfreien Überlebensraten bei unverzüglich postoperativer Radiotherapie unter 3-Jähriger deutlich höher liegen und aus diesem Grund eine Verzögerungsstrategie der Bestrahlung in den meisten Studienprotokollen für Patienten älter als 12 Monate, bei noch ausstehenden Ergebnissen der Langzeitüberprüfung neurologischer Spätfolgen, nicht mehr enthalten ist (Pajtler et al., 2017). Ein häufiger Standard ist eine lokale Bestrahlung mit mindestens 54Gy und einem dem kompletten Tumor umfassenden Strahlungsfeld mit 2cm Sicherheitsabstand (zum Teil werden abweichende Dosen empfohlen).

Zunehmend werden hochkonformale moderne Bestrahlungstechniken wie Protonenbestrahlung oder Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) angewandt, um das Normalgewebe zu schonen. Ein zusätzlicher Nutzen einer kraniospinalen Radiotherapie bei lokalisiertem Tumor konnte bei einhergehender hoher Neurotoxizität nicht belegt werden. Auch in der Vorgängerstudie HIT91 zeigte sich bei Verzicht auf eine Bestrahlung der Neuralachse für lokalisierte supratentorielle Tumore keine Prognoseverschlechterung, das Risiko einer spinalen Aussaat blieb weiterhin gering (Timmermann et al., 2000), sodass auch für die HIT-2000-Studie eine kraniospinale Radiotherapie nicht mit in das Protokoll aufgenommen wurde.

Die Effektivität einer Chemotherapie wurde bisher nicht bewiesen. Obwohl eine adjuvante Chemotherapie Teil vieler Therapieprotokolle ist, konnte in mehreren Studien ein Einsatz von Chemotherapeutika weder zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch im Falle eines Rezidivs zu einem besseren Outcome im Vergleich zu Studienergebnissen ohne Chemotherapie führen (Bouffet et al., 1999, 200). Erst von aktuell noch laufenden, erstmals randomisierten Studien, wie der europäischen SIOP-EP-II-Studie (www.clinicaltrials.gov, NCT02265770) sowie der US-amerikanischen Phase-III-Studie ACNS0831 (www.clinicaltrials.gov, NCT01096368) erhofft man sich die Frage nach der Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie eindeutig beantworten zu können. Bis dahin stellt eine postoperative Chemotherapie weiterhin eine Option für sehr junge Kinder dar, die Zeit zwischen Operation und Radiotherapie zu überbrücken, bzw. wie in einigen Studien durchgeführt sie dadurch zu vermeiden. Gegebenenfalls kann sie eingesetzt werden, um eine Zweitresektion vor Radiotherapie zu ermöglichen (Grundy et al., 2007, Grill et al., 2007).

Allgemein gilt nach aktuellem Kenntnisstand für die Diagnostik zukünftiger Studien, dass eine zentrale histologische und radiologische Referenzbefundung sowie begleitende molekulare Untersuchungen standardmäßig erfolgen sollten (Pajtler et al., 2016).

1.4 Krankheits- und Therapieassoziierte Spätfolgen

Die Krankheit und die intensive Therapie bei Kindern mit Ependymom können je nach Tumorumlage und Therapieart zu Komplikationen und Spätfolgen führen. Tumorbedingt lassen sich supratentorielle Ependymome weiter unterteilen in frontal, temporal, parietal und okzipital lokalisierte Tumoren, die dementsprechend zu lokalisationsstypischen Defiziten wie beispielsweise Aphasien, Lähmungen, Persönlichkeitsveränderungen, Wahrnehmungsstörungen oder Rindenblindheit führen können. Infratentorielle Tumore sind durch ihre Lage hingegen mit Störungen wie z.B. Nystagmus, Strabismus, Ataxie, Apraxie und kognitiven Defiziten assoziiert.

Durch die Operation kann es zu einer Verschlechterung der für die Tumorumlage typischen Symptome kommen; als vorrangig operationsbedingte Spätfolge wird insbesondere das Fossa Posterior-Syndrom betrachtet, welches bei 15-25% der Patienten mit komplikationstypischer Tumorumlage (vor allem im Bereich des vierten Ventrikels) meist nach der ersten postoperativen Woche auftritt. Die Symptome des Syndroms setzen sich zusammen aus autistischem Verhalten, Lähmungen, Gleichgewichtsstörungen, Blasenentleerungsstörungen sowie kognitiven und emotionalen Störungen und können über Jahre persistieren.

Die Spätfolgen der Chemotherapie hängen von der verwendeten Substanz, ihrer Dosis, der Verabreichungsform sowie dem Patienten ab. Typischerweise kann es bei Ependymompatienten sowie den üblichen Behandlungsschemata zu Hörminderung, peripherer Polyneuropathie, Fertilitätsstörungen sowie zur Methotrexat-Enzephalopathie kommen.

Die kraniale Radiotherapie ist besonders toxisch für das sensible Nervengewebe der pädiatrischen Patienten und kann zu diversen Spätfolgen führen. Hierzu zählen neurovaskuläre Erkrankungen, Hörminderung, Augenerkrankungen (z.B. Visusverschlechterung), endokrinologischen Störungen wie insbesondere Hypothyreose und Wachstumsstörungen, Zahn-Mund- und Kieferkrankheiten sowie das Auftreten von Kognitionsverschlechterung und Defiziten in den Feldern ausführende Geschicklichkeit (u.a. Feinmotorik und prolongierte Bewegungszeit), Verarbeitungsgeschwindigkeit, selektiver Aufmerksamkeit und

Reaktionsgeschwindigkeit assoziiert (Ottensmeier et al., 2015). Es stellte sich die Frage, ob sich das Risiko dieser therapieassoziierten Spätfolgen mit einer möglichst spät erfolgenden Bestrahlung verringern lässt.

Rutkowski et al. zeigten 2005 in ihrer Studie zur Behandlung von jungen Patienten mit Medulloblastom den unterschiedlichen Einfluss der Behandlungsschemata auf die kognitive Entwicklung. Auch hier konnte ein deutliches kognitives Defizit der Patienten mit Radiotherapie herausgestellt werden, welches sich auch auf die Folgen der Bestrahlung anderer Kinderhirntumore, wie dem Ependymom übertragen lässt (Rutkowski et al., 2005).

Um die genannten Nebenwirkungen zu minimieren und auf Basis der damalig aktuellen Studienlage wurde für die HIT2000-Studie die primäre Altersgrenze für eine direkte postoperative Bestrahlung mit 4 Jahren im Vergleich zu den Vorgängerstudien (3 Jahre) heraufgesetzt.

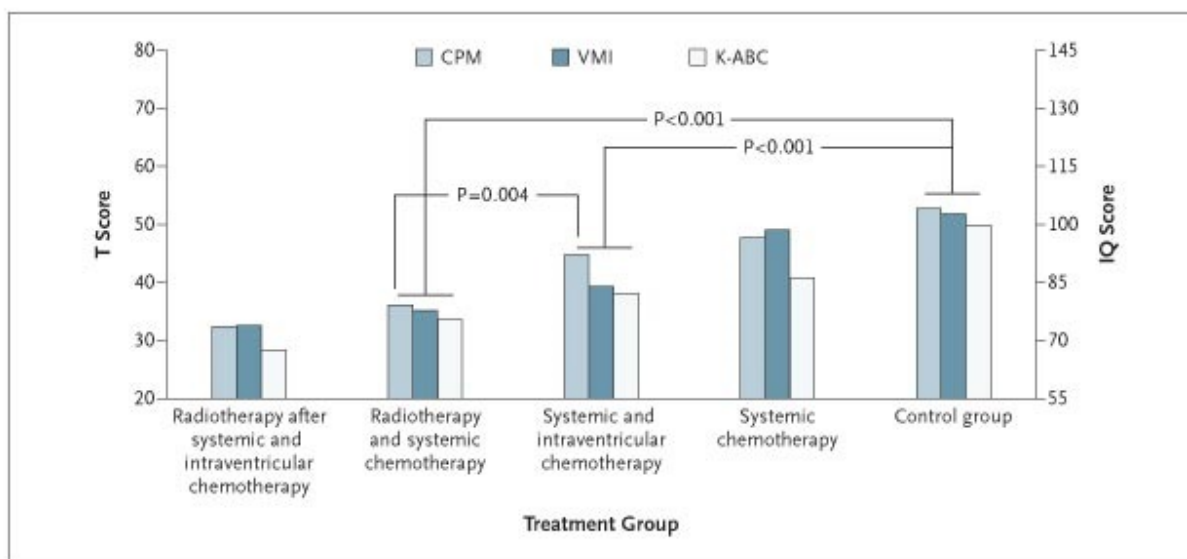


Abbildung 2: Kognitive Leistung nach Behandlungsform (Abgebildet mit Erlaubnis von Rutkowski et al., 2005, New England Journal of Medicine - Copyright Massachusetts Medical Society).

Darüber hinaus sind sowohl der Erhalt einer Strahlentherapie, als auch die Gabe von hochdosierten Chemotherapeutika mit einem erhöhten Risiko für Zweitmalignome assoziiert. Diese können z.B. in Form von erneuten ZNS-Tumoren, Malignomen des hämatopoetisch-lymphatischen Systems oder anderen soliden Malignomen auftreten.

Insgesamt können einzelne oder die Kombination mehrerer Spätfolgen zu einem Verlust der sozialen und/oder beruflichen Teilhabe sowie einer Einschränkung der Lebensqualität einhergehen, sodass die Patienten psychologisch mitbetreut werden sollten (GPOH: Tallen und Yiallourous, 2015).

1.5 Zielsetzung und Bedeutung der vorliegenden Arbeit

Zum Planungszeitpunkt der vorliegenden Studie waren die aktuellen Kenntnisse über die molekularen Subgruppen, welche die Strukturierung von Ependymomen sowie den Aufbau neuer Studien revolutioniert, noch nicht bekannt. Der Studienstand ergab insbesondere über den Nutzen einer Verzögerung mittels Chemotherapie bei jungen Kindern keine einheitlichen Ergebnisse; weiterhin hatten Patienten, bei denen keine vollständige Tumoresektion möglich war eine schlechte Prognose und die Ergebnisse der Vorgängerstudien HIT91 und SKK92 waren nicht spezifisch wegweisend. Für die Zielsetzung der HIT-2000 Studie galt es demnach vor allem die Therapie und damit die Prognose bei sehr jungen Kindern sowie bei Patienten mit Resttumor zu optimieren. Zusätzlich stellte sich die Frage, nach der Möglichkeit die Nebenwirkungen der Radiotherapie zu verkleinern, ohne die Wirksamkeit zu reduzieren. Auch die Qualität in der Diagnostik war in den bisherigen Studien nicht einheitlich, sodass das Etablieren eines funktionierenden diagnostischen Standards zu den Studienzielen zählte.

Um sich diesen Fragestellungen in der Ependymomtherapie zu nähern, die Krankheit und ihren Verlauf besser zu erforschen und die Therapie weiter zu verbessern wurde die HIT2000-Studie durchgeführt. Diese ist als groß angelegte, prospektive, multizentrische Phase-II-Studie zu verstehen mit zentralem, standardisiertem Diagnostik- und Therapiekonzept für verschiedene Tumorentitäten. Neu eingeführt wurde eine zentrale histologische und radiologische Referenzbefundung. Hierdurch sollte das Niveau des diagnostischen Standards gehoben sowie eine Qualitätskontrolle möglich gemacht werden. Parallel liefen für das gleiche Patientenkollektiv eine neuropsychologische sowie eine molekularbiologische Begleitstudie. Die neuropsychologische Evaluation verschiedener kognitiver

Fähigkeiten erfolgte altersabhängig in Hamburg und Würzburg und wird mit Blick auf die Frage nach Entwicklungsdefiziten ebenfalls in der vorliegenden Arbeit vorgestellt.

In dem für die Ependymome angelegten Protokoll wurden die Kinder initial nach Alter in zwei Gruppen mit Altersgrenzen von 0 bis 4 Jahren und 4 bis 18 Jahren aufgeteilt.

Diese im Studienprotokoll festgelegten Hauptfragen sollten mittels der Studie beantwortet werden:

- Wie hoch ist die progressionsfreie Überlebenszeit bei Patienten mit einem Ependymom ohne Metastasen in beiden Altersgruppen unter der Studientherapie?
- Führt die neue Therapie zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zur Therapie der Studie HIT91 bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren?
- Führt die neue Therapie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle im Vergleich zur Therapie der Studie HIT91 bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren?

In der bereits angelaufenen Studie wurde 2005 das Studienprotokoll mittels Amendment angepasst und eine dritte Studiengruppe hinzugefügt, die eine eigene Therapie altersunabhängig für Patienten mit Resttumor vorsah.

Die vorliegende Arbeit stellt eine Gesamtauswertung der erfassten Daten aus der HIT2000-Studie über alle dort gemeldeten Ependymompatienten dar. Hierbei soll mit Hilfe dieser komplexen Datensammlung die chemo- und radiotherapeutische Behandlung im Zusammenhang mit der neuropsychologischen Entwicklung sowie die biologischen und klinischen Einflussfaktoren evaluiert werden. Da die Studie auf die Vorgängerstudien HIT91 und SKK92 aufbaute, sollen die Ergebnisse mit diesen verglichen und geprüft werden, ob das überarbeitete Therapiekonzept zu einem verbesserten PFS und OS führen konnte. Zielsetzung war es die Überlebensraten der Vorgängerstudien zu halten oder zu verbessern, ebenso die Qualität der Diagnostik und Therapie.

Darüber hinaus sollen durch die Evaluation dieser Studie neue Erkenntnisse über die Erkrankung gewonnen werden, die eine Optimierung der Therapie ermöglichen. Mit

mehr Informationen über den klinischen Verlauf und der Evaluation der Prognosefaktoren erhofft man sich, das Tumorverhalten besser abschätzen zu können und so die Therapie zu intensivieren bzw. bei guter Prognose zu deeskalieren, sodass die Spätfolgen möglichst klein gehalten werden können. Neben der jeweiligen Therapie und den Überlebensraten in jedem Zweig, sollen auch die Prognosefaktoren auf ihren Einfluss überprüft werden, die neuropsychologischen Fähigkeiten mit der Frage nach altersabhängigen Spätfolgen der Therapie untersucht werden sowie Vergleiche zu anderen internationalen Studien gezogen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die HIT2000-Studie wurde als prospektive, multizentrische Therapie-Optimierungsstudie geplant, mit dem Ziel allen Patienten bis zum Alter von 21 Jahren mit einem PNET, Medulloblastom oder Ependymom eine risikoadaptierte und den aktuellen Kenntnissen entsprechend bestmögliche Therapie flächendeckend für Deutschland und Österreich zu bieten. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission Würzburg liegt vor. Die Studie baut in erster Linie auf die Vorgängerstudien HIT91 für Kinder von 3-18 Jahren und SKK92 für Kinder bis 3 Jahre auf.

Allgemeine Einschlusskriterien waren eine Erstdiagnose des Tumors bis zum vollendeten 21. Lebensjahr, die Histologie eines zellulären oder anaplastischen Ependymoms (WHO II° und III°) mit intrakranialer Primärlokalisierung, mit Ausnahme im Hirnstamm gelegener Tumoren (Medulla oder Pons) sowie eine schriftlich vorliegende Einverständniserklärung. Die Studiendiagnostik musste komplett durchgeführt worden sein, wenn möglich vor Therapiebeginn. Des Weiteren durfte keine Schwangerschaft vorliegen, bzw. musste eine adäquate Kontrazeption bestehen, der Tumor durfte kein Zweitmalignom sein, es durfte keine schwerwiegende oder die Therapie beeinflussende Nebenerkrankung vorliegen, der Patient musste den 1. Tag der postoperativen Chemo- oder Strahlentherapie überleben und im Vorfeld sollte der Patient weder Chemo- noch Strahlentherapie erhalten haben. Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein inkorrekt Therapiestart.

Waren diese Kriterien erfüllt, wurden die Patienten nach histologischer Differenzierung (WHO II°/III°), Alter bei Erstdiagnose (>/< 4 Jahre) und Metastasierungsstatus (M0/M+) stratifiziert. Daraus entstanden initial zwei Studienzweige, die im Verlauf mit dem Amendment vom 05.12.2005 um einen dritten Studienzweig nach Vorhandensein von Resttumor (R0/R+) ergänzt wurden.

Dadurch ergaben sich folgende Studienzweige:

- E-HIT2000-BIS4: Einschluss von Patienten unter 4 Jahren mit nicht metastasierten Ependymom. Nach 2005: kein Vorliegen von Resttumor.

- E-HIT2000-AB4: Einschluss von Patienten ab 4 Jahren mit nicht metastasierten Ependyomom. Nach 2005: kein Vorliegen von Resttumor.
- Nach dem Amendment von 2005 E-HIT2000-R: Einschluss von Patienten mit Resttumor.

Patienten mit metastasiertem Ependyomom wurde eine individuelle Therapieberatung empfohlen, sie wurden im Zweig E-HIT2000-M+ behandelt und sind von der Endauswertung ausgeschlossen.

2.2 Therapievorgaben

2.2.1 Chemotherapie

Die in der Studie hauptsächlich angewandte SKK-Chemotherapie ist wie folgt aufgebaut (s. Abbildung 5). Sie enthält eine Kombination der Chemotherapeutika Cyclophosphamid (CP), Vincristin (VCR), Methotrexat (MTX), Carboplatin (CARBO) und Etoposid (VP-16). Darüber hinaus wird der Zytoprotektor Mesna zum Cyclophosphamid gegeben sowie CF-rescue zum Schutz bei Methotrexatgabe. Der Therapieplan setzt sich zusammen aus den drei Elementen EII (CP/VCR), EIII (MTX/VCR) und EIV (CARBO/VP-16). Standardmäßig umfasst ein SKK-Zyklus die Gabe von einmal EII, zweimalig EIII und einmal EIV. Ein modifizierter SKK-Zyklus beinhaltet nur die Gabe von EII und EIV. Bei einem Alter unter 12 Monaten werden die Dosen der Therapie angepasst (s. Abbildung 6). Die Erhaltungstherapie im BIS4-Zweig wird mit Gabe der Chemotherapeutika Vincristin, Lomustine (CCNU) und Cisplatin durchgeführt. Die Erhaltungstherapie im E-HIT-R-Zweig sieht eine orale Gabe von Temolozomid (TMZ) vor.

Dosismodifikation (Alter)

für Cyclophosphamid, Vincristin und Carboplatin

bis 6. Lebensmonat	2 / 3 der m ² -Dosis
7. bis 12. Lebensmonat	4 / 5 der m ² -Dosis
ab 13. Lebensmonat	volle m ² -Dosis

Abbildung 3: Dosismodifikation nach Alter

Element IIS	Element IIS/1 nur Zyklus 1 - 3	Element IIS/2 nur Zyklus 1 - 3	Element IVS
<u>Cyclophosphamid</u> 800 mg/ m ² /Tag 1 h Infusion Tag 1, 2, 3 <u>Mesna</u> 750 mg/ m ² /Tag 24-h-Infusion Tag 1-4	<u>Methotrexat</u> 5 g/ m ² 24 h Infusion <u>CF-rescue</u> 15 mg/ m ² x6q6h Start h 42	<u>Methotrexat</u> 5 g/ m ² 24 h Infusion <u>CF-rescue</u> 15 mg/ m ² x6q6h Start h 42	<u>Carboplatin</u> 200 mg/m ² /Tag 1 h Infusion Tag 1, 2, 3
<u>Vincristin</u> 1,5 mg/ m ² i.v. (max. 2 mg) Tag 1	<u>Vincristin</u> 1,5 mg/ m ² i.v. (max. 2 mg) Tag 1	<u>Vincristin</u> 1,5 mg/ m ² i.v. (max. 2 mg) Tag 1	<u>Etoposid (-phosphat)</u> 150 mg/ m ² /Tag ½ h Infusion Tag 1, 2, 3
Woche* 3 12 21 30 36	Woche* 5 14 23 ----- -----	und 7 16 25 ----- -----	Woche* 9 18 27 33 39

*) Wochen postoperativ

Abbildung 4: SKK-Chemotherapieschema

2.2.2 Radiotherapie

Das Bestrahlungsprotokoll sah für Kinder unter 4 Jahren eine Bestrahlung im Anschluss an die postoperative Chemotherapie vor, die bei stattgehabter hämatopoetischer Regeneration mit 54 Gy Gesamt- und 1,8 Gy Einzeldosis erfolgen sollte. Für Kinder, die älter als 4 Jahre und resttumorfrei waren, sollte die Radiotherapie zwei, spätestens aber vier Wochen nach der Operation beginnen, bei Vorliegen von Resttumor erfolgte die Radiotherapie im Anschluss an die Chemotherapie. Die Gesamtdosis für Patienten ohne Resttumor betrug 68 Gy, für Patienten mit Resttumor 72 Gy. Diese wurde hyperfraktioniert, also zweimal täglich mit je 1,0 Gy, verabreicht. Altersunabhängig sollte ein Resttumor mit stereotaktischem Boost bestrahlt werden. Von einer kraniospinalen Bestrahlung wurde in allen drei Zweigen abgesehen.

Bei der Dosisplanung (s. Tabelle 1) sollte beachtet werden, dass die Dosis im Halsmark unter C1 50Gy sowie die Gesamtdosis im Bereich des Hirnstamms, des Chiasma Opticums und der Nervi Optici 60Gy nicht überschreiten durfte.

Bei der Hyperfraktionierung war ein Intervall von 6-8 Stunden einzuhalten. Die Bestrahlungsplanung erfolgte basierend auf einem Kontrastmittel-MRT mit einem Sicherheitsabstand von 2cm; im Falle von enger Nachbarschaft zu Risikoorganen konnte dieser auf 5 mm reduziert werden.

Die Gesamtdosis der stereotaktischen Radiochirurgie sollte sich an der Ausdehnung des klinischen Zielvolumens, der Lokalisation und der Vorbelastung durch die vorangegangene, konventionelle oder hyperfraktionierte Radiotherapie orientieren. Eine Applikation von 8-12Gy sollte in den meisten Fällen als ausreichend betrachtet werden, um das Ziel einer möglichst schonenden, aber verbesserten Lokalkontrolle zu erreichen.

Parallel zur Radiotherapie sollte einmal wöchentlich Vincristin intravenös 1,5mg/m² (max. 2mg) verabreicht werden; in der Regel sollte die Anzahl von acht Gaben nicht überschritten werden.

Alter, Resttumor	Gesamtdosis	Einzel-dosis/Fraktionierung	Lokaler Boost
<4 Jahre, R+	54 Gy	1x1,8 Gy	Ja
<4 Jahre, R0	54 Gy	1x1,8 Gy	Nein
>4 Jahre, R+	68 Gy	2x1,0 Gy	Ja
>4Jahre, R0	72 Gy	2x1,0 Gy	Nein

Tabelle 1: Bestrahlungsschema nach Studien-zweig

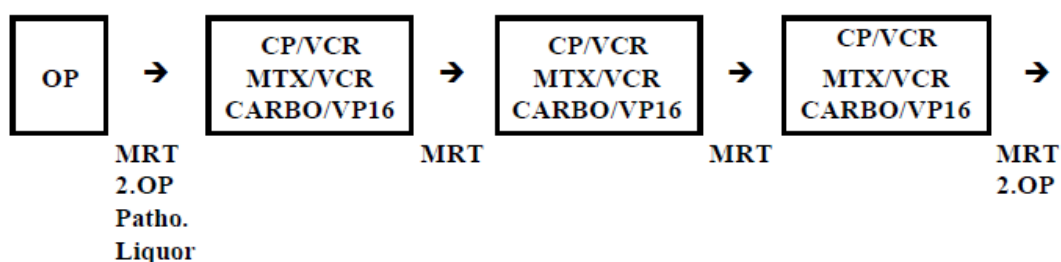
2.2.3 Therapieschema E-HIT2000-BIS4

Im BIS4-Studienzweig sollte untersucht werden, ob eine neoadjuvante Chemotherapie bei Kindern unter 4 Jahren mit anschließender konventioneller Bestrahlung die Überlebensraten im Vergleich zu Vorstudien verbessern kann.

Die Therapieempfehlungen für die Patienten des E-HIT-BIS4-Zweigs sahen eine primäre Chemotherapie mit zunächst drei Zyklen SKK (ohne intraventrikuläres MTX) vor, die bei nicht vorhandenem Resttumor um zwei modifizierte SKK-Zyklen ergänzt wurde. Daraufhin erfolgte eine konventionell fraktionierte Radiotherapie mit 54Gy einschließlich wöchentlicher Vincristingabe. Lag nach drei Zyklen SKK ein Resttumor vor, wurde bei mindestens 18 Monate alten Kindern direkt bestrahlt und anschließend eine Erhaltungskemotherapie mit VCR, CCNU und Cisplatin gegeben. Waren die Kinder jünger als 18 Monate wurde die Radiatio bis zum Erreichen dieses Alters mittels Chemotherapie weiter hinausgezögert.

Ependymom, ohne Metastasen, <4 Jahre

Postoperativ erhalten Studienpatienten zunächst 3 Zyklen HIT-SKK 2000 (ohne MTX intraventrikulär)



MRT	=	Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)
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 5: Postoperativer Therapiestart, E-HIT-BIS4

Studienpatienten mit einem Resttumor nach 3 Zyklen werden umgehend bestrahlt, wenn sie bei Beginn der Bestrahlung mindestens 18 Monate alt sind; anschließend folgen 4 Blöcke Erhaltungstherapie

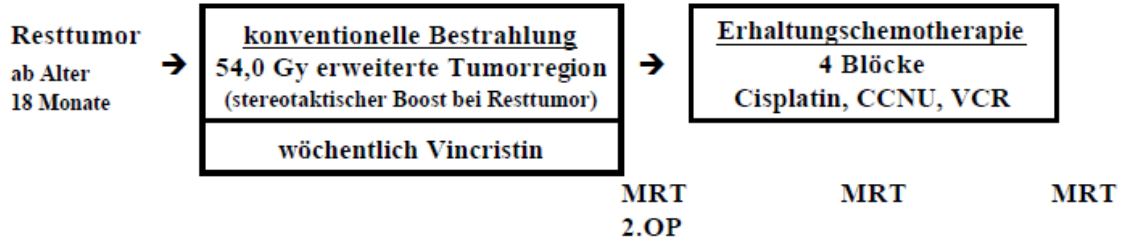


Abbildung 6: Fortführung der Therapie für Patienten mit Resttumor und >18 Monate

Studienpatienten ohne Resttumor nach 3 Zyklen HIT-SKK 2000 erhalten zusätzlich 2 modifizierte Zyklen HIT-SKK 2000 und eine lokale Strahlentherapie

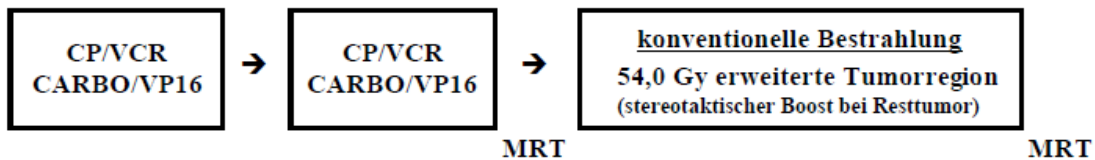


Abbildung 7: Fortführung der Therapie für Patienten ohne Resttumor

Studienpatienten mit einem Resttumor nach 3 Zyklen, die unter 18 Monate alt sind, erhalten zunächst die Erhaltungstherapie bis sie bestrahlt werden können

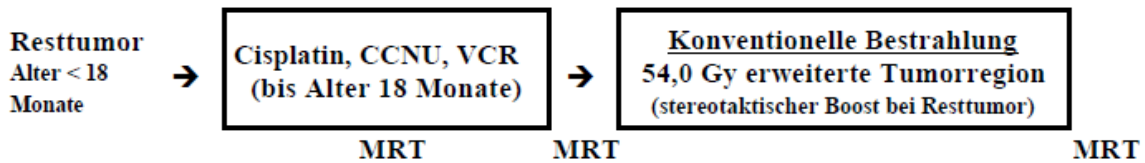


Abbildung 8: Fortführung der Therapie für Patienten mit Resttumor und <18 Monate

2.2.4 Therapieschema E-HIT2000-AB4

Der AB4-Studienzweig sollte insbesondere zeigen, ob eine Hyperfraktionierung der Radiotherapie zu einer Effektivitätssteigerung führen und damit die Prognose bei über 4-Jährigen verbessern kann. Die Patienten im AB4-Zweig erhielten postoperativ eine hyperfraktionierte Radiotherapie mit 68Gy bzw. bei Resttumor mit 72Gy einschließlich wöchentlicher Vincristingabe, gefolgt von einer Erhaltungskemotherapie mit fünf modifizierten Zyklen SKK für alle Patienten mit anaplastischem Ependyom (WHO°III).

Ependyom, ohne Metastasen, 4-21 Jahre

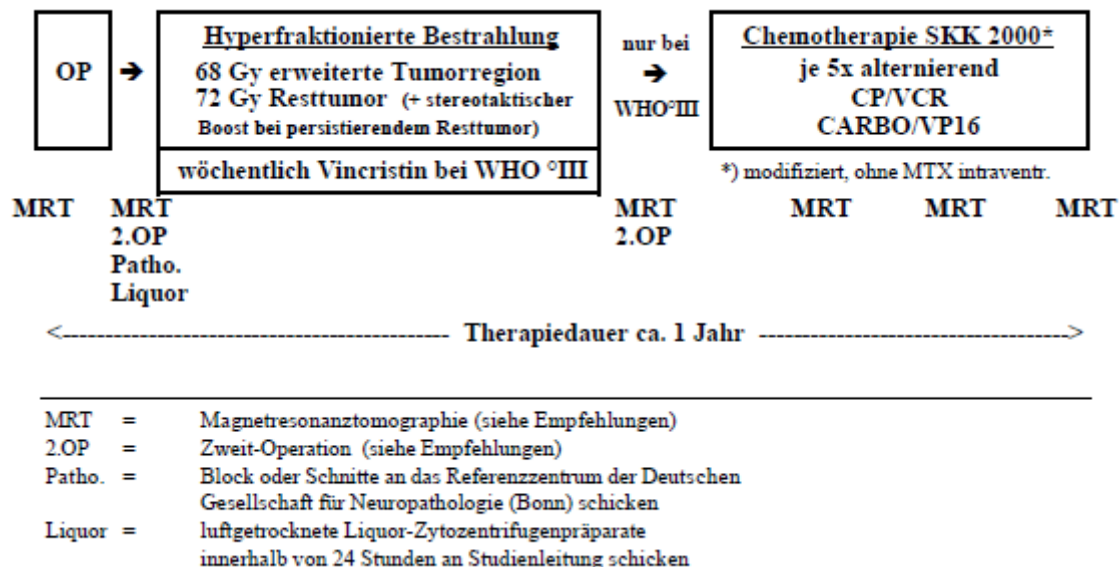
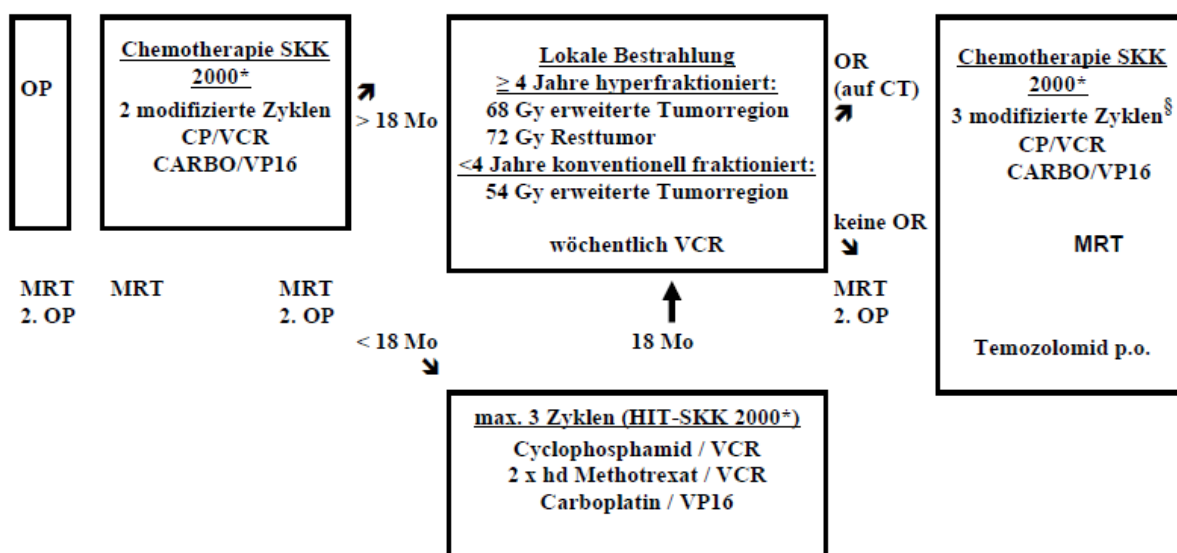


Abbildung 9: Therapieschema für Patienten ab 4 Jahren

2.2.5 Therapieschema E-HIT2000-R

Mit dem Amendment im Jahr 2005 wurde ein Zweig für Patienten mit postoperativ nachweisbarem, makroskopischem Resttumor unabhängig vom Alter eingefügt. Es stellte sich die Frage, ob eine vor Radiotherapie eingesetzte Chemotherapie die bis dahin schlechte Prognose der Resttumorpatienten verbessern kann. Zur Therapie waren vor Radiotherapie zwei modifizierte Zyklen SKK-Chemotherapie mit Cyclophosphamid/VCR und Carboplatin/Etoposid vorgesehen. Kinder ab vier Jahren erhielten anschließend eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit 72Gy, Kinder unter vier Jahren eine konventionell fraktionierte Bestrahlung mit 54Gy bei begleitender Vincristingabe. Waren die Patienten jünger als 18 Monate, sollte die Bestrahlung mit bis zu drei weiteren Zyklen SKK auf das Mindestalter hinausgezögert werden. Bei Ansprechen auf die primäre Chemotherapie, erhielten die Patienten nach der Bestrahlung drei weitere modifizierte Zyklen SKK; bei therapierefraktären Tumoren wurde nach der Bestrahlung orales Temolozomid verabreicht.

Ependyom, mit Resttumor, ohne Metastasen 0-21 Jahre



* ohne MTX intraventrikulär

§ Patienten < 18 Monate bei Diagnose:

- CR nach Bestrahlung: keine Erhaltungstherapie
- Keine CR nach Bestrahlung und Response auf initiale Chemotherapie: bei Verträglichkeit 1-3 weitere modif. SKK-Zyklen (EHS, EIVS)
- Keine CT nach Bestrahlung und keine Response auf initiale Chemotherapie: Temozolomid p.o.

Abbildung 10: Postoperative Therapie, E-HIT-R

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Statistische Testverfahren

Für die Datensammlung und statistische Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics 22 verwendet, für die Erstellung der Consort-Diagramme Microsoft PowerPoint 2007.

Die Auswertung erfolgte nach dem Intent-to-treat-Prinzip mit ergänzenden „Per protocol“-Analysen. Entsprechend der vorgesehenen Studienstatistik, wurde kein Signifikanzniveau festgelegt. Alle Analysen sind rein deskriptiv bzw. explorativ zu verstehen. Die progressionsfreien sowie generellen Überlebenszeiten wurden in dem jeweils betrachteten Unterkollektiv nach der Kaplan-Meier-Methode (Kaplan und Meier 1958) geschätzt und anhand von einseitigen Log-Rank Tests (Kalbfleisch und Prentice 1980) untereinander verglichen und explorativ ausgewertet. Das PFS und OS wurden für die 2-, 5- und 10-Jahresraten aus der Überlebenstabelle ermittelt und mit denen der historischen Studien HIT91 und SKK92 innerhalb des jeweilig angepassten Alterskollektivs verglichen. Das PFS definierte sich wie dabei folgt: Der progressionsfreie Überlebenszeitraum beginnt am Tag der Operation bzw. am Tag des Beginns der präoperativen Chemotherapie und endet mit dem Tag des Auftretens eines Tumorrezidivs (bei vorheriger CR) oder einer Tumorprogression bei Resttumor bzw. mit dem Auftreten einer neuen oder mit der Progression einer vorbestehenden Metastase oder einem tumorbedingten Tod. Bei einem Todesfall der nicht mit der Tumorerkrankung zusammenhängt, und beim Auftreten eines Zweitmalignoms wird der Patient zum Zeitpunkt des Auftretens des entsprechenden Ereignisses zensiert. Für das OS ergibt sich der Zeitraum aus dem Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie dem Fristdatum zum Abschluss der Auswertung bzw. dem Zeitpunkt des Todes.

Weitere deskriptive Darstellungen wurden mit Häufigkeitstabellen unter Angabe von Median, Mittelwert, Minimum und Maximum erstellt oder als Kreuztabellen aufgebaut.

Ergänzend werden die Ergebnisse der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression genannt, deren Berechnung nicht Teil der vorliegenden Arbeit ist, die jedoch auf dem in diesem Rahmen erstellten Datensatz basieren.

2.3.2 Kriterien für die Datenauswertung nach Studienprotokoll

Für den Einschluss eines Patienten zur „Per protocol“-Analyse gab es im Protokoll festgelegte Kriterien:

1. Die Zeitspanne zwischen Tumoroperation und Beginn des ersten weiteren Therapieelements beträgt höchstens 42 Tage.
2. Es müssen während der ganzen Primärtherapie die korrekten Elemente in der korrekten Reihenfolge verabreicht werden.
3. Sowohl Radiotherapie, als auch Chemotherapie müssen während der gesamten Primärtherapie korrekt durchgeführt werden.

Korrekte Radiotherapie:

- kraniospinale Dosis zu $\geq 90\%$ der Protokolldosis erhalten
- Lokale Dosis zu $\geq 90\%$ der Protokolldosis erhalten.
- Dauer der Radiotherapie: Maximal 4 Tage länger als Soll-Wert
- Fraktionierung protokollentsprechend (normo- vs. hyperfraktioniert).
 - ➔ Radiotherapieabweichungen werden auch aus Gründen der Toxizität als inkorrekt gezählt.

Korrekte Chemotherapie:

- Jedes Medikament des Chemotherapie-Blocks wurde zu $\geq 75\%$ verabreicht
- Es sind keine zusätzlichen Blöcke verabreicht worden
 - ➔ Chemotherapieabweichungen werden als korrekt gezählt, sofern sie durch plausible Toxizitätsmanifestationen begründet sind.

2.3.3 Diagnostische Standards

Die Diagnostik erfolgte einheitlich nach den Vorgaben des Studienprotokolls. Die erste histopathologische Diagnose wurde vom lokalen Neuropathologen gestellt, entsprechend des überwiegend vorliegenden Zelltyps. Eine zentrale histologische

Beurteilung wurde anschließend vom Hirntumorreferenzzentrum der deutschen Gesellschaft für Neuropathologie in Bonn (Prof. Pietsch) durchgeführt, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu sichern.

Lumbal gewonnener Liquor sollte auf Tumorzellen getestet werden und bei positivem Nachweis erneut vor Beginn der postoperativen Therapie untersucht werden. Eine Mitbeurteilung der angefertigten Zytospins durch das Referenzzentrum für Liquordiagnostik (Prof. Rutkowski) war vorgesehen.

Insbesondere die Einhaltung der neuroradiologischen Standards war von Bedeutung, da von ihnen die Stratifizierung maßgeblich abhing und somit die Zweigzuordnung und das Therapieregime. Die initiale Beurteilung erfolgte durch den örtlichen Neuroradiologen; ein zentrales radiologisches Review (Neuroradiologisches Referenzzentrum Prof. Warmuth-Metz/Dr. Bison) sollte sich für alle Patienten anschließen. Dieses sollte zum Ausschluss einer Metastasierung und zur Beurteilung von Resttumor vor der Stratifizierung erfolgen. Die zentrale Verlaufsbeurteilung fand mindestens bis zum Erreichen einer Komplettremission statt.

Für die Durchführung der Bildgebung sollten folgende Anforderungen erfüllt sein: Die prä- und frühpostoperativen Aufnahmen sollten jeweils in der gleichen Schichtung vorgenommen werden, sowohl nativ, als auch mit Kontrastmittel durchgeführt werden und die postoperativen Bilder sollten in einem Zeitfenster von 24-48 Stunden nach OP erfolgen.

2.3.4. Ablauf der Endauswertung

Nachdem die letzten Patienten Ende 2011 in die Studie eingeschlossen wurden, folgte eine jahrelange Nachverfolgungsphase (Follow-Up), in der alle eingehenden Informationen für jeden Patienten in einer umfangreichen Akte gesammelt wurden. Diese enthielt alle studienspezifischen Prüfbögen (CFR), die gesamten Arztbriefe, Lokal- und Referenzbefunde, die OP-Berichte, die Dokumentation der Radiotherapie sowie Protokolle der Absprachen zwischen den Kliniken und der Studienzentrale über den weiteren Verlauf. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden alle 344

gesammelten Patientenakten mindestens bis zum Auftreten eines Rezidivs ausführlich durchgearbeitet, ihre Informationen zum Verlauf der Krankheit und der Therapie entnommen, eine entsprechende Datenbank in SPSS angelegt sowie die bereits vorhandenen Informationen übertragen und eine Vielzahl neuer Variablen, die für die hier vorgestellten sowie zusätzliche deskriptive Analysen benötigt wurden, programmiert. Hierfür wurden bei der Datendurchsicht alle Angaben der Akte auf Plausibilität geprüft, Auffälligkeiten oder fehlende Daten identifiziert und neu an der jeweiligen Klinik nachgefordert bzw. auf Richtigkeit überprüft. Unklare Befunde wurden in Zusammenarbeit mit den Referenzzentren soweit möglich retrospektiv neu erarbeitet, sodass auch in schwierigen Fällen eine konkrete Variable zugewiesen werden konnten. Zusätzlich wurden alle aus den Akten ermittelten radiotherapeutischen Informationen mit dem Referenzzentrum für Radiotherapie (Prof. Kortmann, Leipzig) abgeglichen und ergänzt bzw. im Falle von Abweichungen erneut kontrolliert.

Insbesondere wurden die Daten zu allen durchgeführten Operationen, zur Primär- und Erhaltungstherapie, zur Radiotherapie, zu allen radiologischen Untersuchungen sowie zu aufgetretenen Therapiekomplikationen zusammengetragen. Bei der Prüfung dieser Daten lag der Fokus darauf, die Kriterien für die Referenzdiagnostik sowie die Protokolleinhaltung der Therapie zu kontrollieren. Hierbei wurden einzelne Variablen für die Protokollerfüllung der Radiotherapie, der Gesamttherapie sowie der Frage nach der Durchführbarkeit erstellt. Dazu wurden die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien zur Einteilung in die „Per protocol“-Gruppe für diese Auswertung wie folgt neu aufgearbeitet und umgesetzt:

Die Radiotherapie gilt als protokollgemäß, wenn die vorgesehene Dosis +/-10% eingehalten wurde und die Therapiedauer nicht den Sollwert + 4 Tage überschreitet. Die VCR-Gabe ist kein Kriterium. Die Fraktionierung muss eingehalten werden.

Die Chemotherapie wird für den jeweiligen Studienzweig wie folgt beurteilt:

E-HIT Bis 4:

- R0: „Per protocol“ bei primärer CTX mit 14-17 SKK-Blöcken (von 16 vorgesehenen).

- R+: „Per protocol“ bei primärer CTX mit 11-12 SKK-Blöcken (von 12 vorgesehenen). Ist der Patient jünger als 18 Monate, ist ein Herauszögern mit bis zu 17 SKK- Blöcken (bis zu 16 vorgesehenen) möglich. Die Erhaltungstherapie bei Resttumor wird mit Cisplatin, CCNU und VCR durchgeführt.

E-HIT AB 4:

- „Per protocol“ bei Erhaltungstherapie mit 8-10 modifizierten SKK-Blöcken (von 10 vorgesehenen) für anaplastische Ependymome. Keine CTX für Ependymome WHOII°.

E-HIT R:

- „Per protocol“ bei primärer CTX mit 4 modifizierten SKK-Blöcken (bei 4 vorgesehenen). Ist der Patient jünger als 18 Monate, ist ein herauszögern mit bis zu 17 Blöcken SKK (von maximal 16 vorgesehenen) möglich. Ein beurteilbares Staging nach primärer Chemotherapie ist obligat. Patienten, die auf die Therapie ansprechen (Responder) gelten als „Per protocol“ behandelt bei einer Erhaltungstherapie mit bis zu 6 modifizierten SKK-Blöcken, Patienten ohne Ansprechen auf die primäre Chemotherapie (Non-Responder) müssen eine Erhaltungstherapie mit TMZ erhalten.

Eine Kontrolle der im jeweiligen Block verabreichten Dosis entfällt. Liegt eine unzureichende Dokumentation der Therapie vor zählt dies als Protokollabweichung.

Für den Therapieverlauf im jeweiligen Zweig wurde jeweils ein Consort-Diagramm erstellt, an dessen Ende alle Patienten stehen, die die Therapie komplett und korrekt durchgeführt haben, um die Durchführbarkeit des Protokolls zu veranschaulichen.

Eine parallel dazu laufende neuropsychologische Begleitstudie wurde strukturiert erhoben und im Rahmen der vorliegenden Dissertation ebenfalls ausgewertet sowie ihre Test-Ergebnisse in Form neu berechneter Variablen in die Datenbank eingefügt. Hierfür wurden alle bis zur Testung rezidivfreien Studienpatienten eingeschlossen, für die Untersuchungsdaten aus den neuropsychologischen Begleitstudien der Patienten bis 4 Jahre aus Würzburg (Koordination: Dr. Ottensmeier) oder der Patienten ab 4 Jahre aus Hamburg vorlagen. Mittels verschiedener Module wurden die fluide und

kristalline Intelligenz, die Visuell-motorische Vernetzung, das Kurzzeitgedächtnis, die Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Aufmerksamkeit sowie die motorische Geschwindigkeit getestet, um neurologische oder kognitive Defizite zu untersuchen. Hierfür wurde für die Testung der über 4-Jährigen die Würzburger Psychologische Kurzdiagnostik verwendet (WUEP-KD), die sich aus verschiedenen Modulen und Subtests (u.a. VIM, Kabc, CPT, CPM) zusammensetzt und ein validiertes und effizientes Instrument darstellt, um insbesondere in großen Kohorten und multizentrischen Studien das neurokognitive Assessment durchzuführen (Ottensmeier et al., 2015). Da für die Testung der unter 4-Jährigen zum Teil andere Testverfahren durchgeführt wurden, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit, die Ergebnisse der beiden Altersgruppen ausgewählt, die die gleichen Fähigkeiten untersuchen und deskriptiv in jeweiligen Punktdiagrammen dargestellt. Hierfür erfolgte zur Vergleichbarkeit die Ermittlung der z-Werte der Testergebnisse. Da Patienten mit Fossa Posterior-Syndrom operationsbedingt kognitiv auffällig sein können, wurden diese gesondert markiert.

Auch die Ergebnisse kooperierender Zentren für die molekularbiologischen Untersuchungen, die zum Zeitpunkt der Auswertung bereits einen Teil der Subgruppenanalyse abgeschlossen hatten, wurden mit in die Datenbank aufgenommen, wurden aber bei maßgeblicher Unvollständigkeit zum Stichtag nicht für die vorliegende Auswertung berücksichtigt.

Insgesamt entstand so ein komplexer Datensatz zu jedem Patienten, mit dem der gesamte Krankheitsverlauf, der vorliegende Tumor, die Therapie und eventuelle Nebenwirkungen oder Spätfolgen sowie die molekularen und neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse nachvollzogen werden und ausführliche, deskriptive Analysen entsprechend der Protokollvorgaben erfolgen konnten.

3. Ergebnisse

3.1 Kollektivbeschreibung

Im Folgenden wird das Gesamtkollektiv sowie die jeweiligen Patientenkollektive der drei Studienzweige vorgestellt. Dabei wurden die Patienten zusätzlich nach Vorliegen der Referenzuntersuchungen sowie nach (bis zum Progress) korrekt durchgeführter Therapie aufgeschlüsselt. Zwischen Januar 2001 und Dezember 2011 wurden insgesamt 344 Ependyompatienten registriert, von denen insgesamt 53 von der Gesamtauswertung ausgeschlossen wurden.

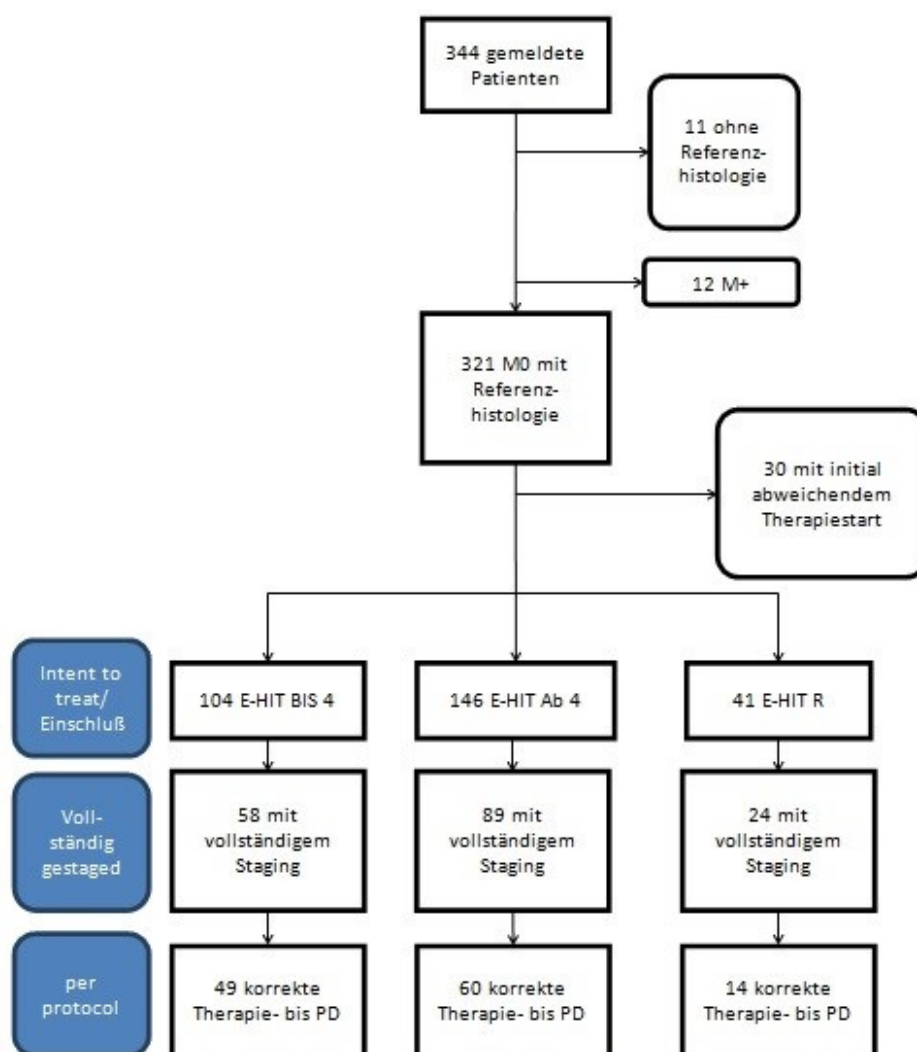


Abbildung 11: Einschluss-Diagramm der registrierten Patienten

Bei 11 Patienten fehlte die Referenzhistologie – es lag nur die lokale, histologische Befundung vor, bei 12 Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und auf den lokalen Befunden basierende Metastasierung vor und weitere 30 Patienten wurden mit initial vom Protokoll abweichendem Therapiestart von der Auswertung ausgeschlossen, sodass 291 Patientenverläufe in einem der drei spezifischen Therapiearme als „Intent to treat“ gewertet wurden. Hiervon lag bei 171 Patienten ein vollständiges Referenzstaging vor, sie bilden die Gruppe „Vollständig gestaged“, wohingegen bei den anderen 120 Patienten bei vollständig vorliegenden Lokalbefunden die Referenzbeurteilung fehlt. Bei 73 Patienten fehlte der Referenz-Liquor, bei 52 Patienten die Resttumorbeurteilung und bei 70 Patienten der referenzbefundete Metastasenstatus. Von diesen 171 wurde bei 123 Patienten die Therapie vollständig und bis zum Therapieende bzw. bei Auftreten eines Rezidivs bis zum Progress protokollgerecht durchgeführt - diese Verläufe werden in der „Per protocol“-Gruppe ausgewertet.

Bei der Berechnung der Überlebensraten OS und PFS verliefen die Kaplan-Meier Kurven für alle drei Subkollektive sehr ähnlich. In der Gesamtkohorte der „Intent to treat“-Patienten betrug das OS nach 3, 5 und 10 Jahren 87,2% (+-2%), 80,5% (+-2,5%) und 69,4% (+-3,3%), das PFS 67,6% (+-2,8%), 60,9 (+-3%) und 52,4% (+-3,4%). In der Studiengruppe „Vollständig gestaged“ ergab sich ein OS von 86,7% (+-2,6%), 80,3% (+-3,2%) und 67,1% (+-4,3). Für das PFS ergaben sich Überlebensraten von 66,1% (+-3,7%), 58,2% (+-3,9%), 50,3% (+-4,5%). In der „Per protocol“-Gruppe zeigte sich ein OS von 85% (+-3,3%), 78,1% (+-3,9%) und 67,3% (+-4,9%). Das PFS lag bei 65,5% (+-4,3%), 56,5% (+-4,7%) und 47,4% (+-5,4%).

	3 Jahre OS	3Jahre PFS	5 Jahre OS	5 Jahre PFS	OS 10 Jahre	PFS 10 Jahre
Intent to treat	87,2%	67,6%	80,5%	60,9%	69,4%	52,4%
Vollständig gestaged	86,7%	66,1%	80,3%	58,2%	67,1%	50,3%
Per protocol	85%	65,5%	78,1%	56,5%	67,3%	47,4%

Tabelle 1: Kollektivvergleich OS, PFS

Im jeweiligen Vergleich der Überlebensraten zwischen dem Einschluss-Kollektiv und des Kollektives mit vollständigem Staging bzw. des „Per protocol“-Kollektivs wiesen die Log-Rank-Analysen mit p-Werten zwischen 0,42 und 0,66 auf keinen signifikanten Unterschied hin.

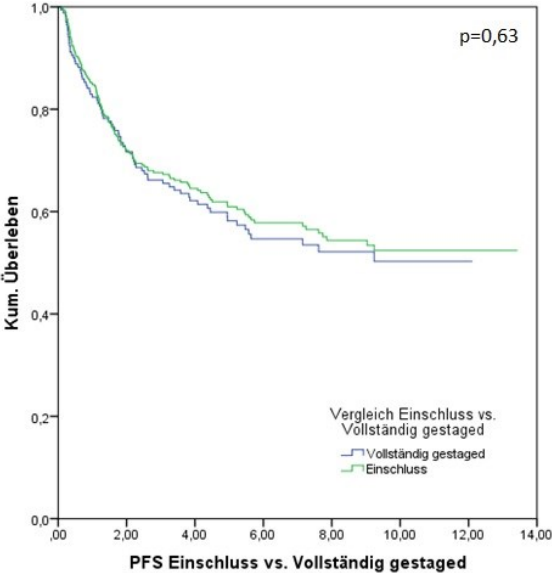


Abbildung12: KM-Kurve Einschluss/Staging, PFS

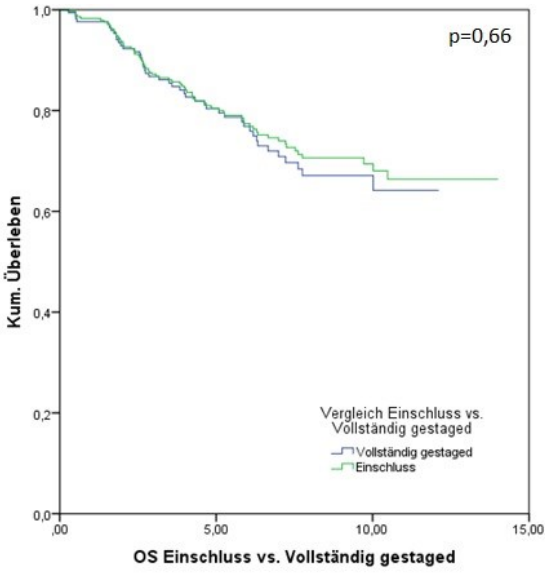


Abbildung 13: KM-Kurve Einschluss/Staging, OS

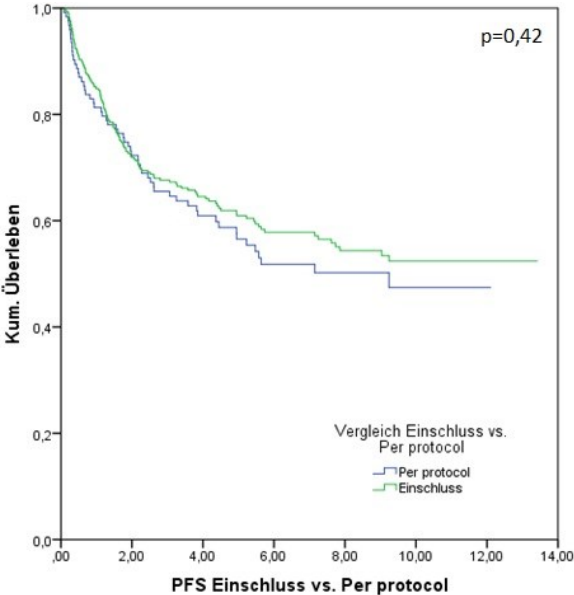


Abbildung 14: KM-Kurve Einschluss/Per protocol, PFS

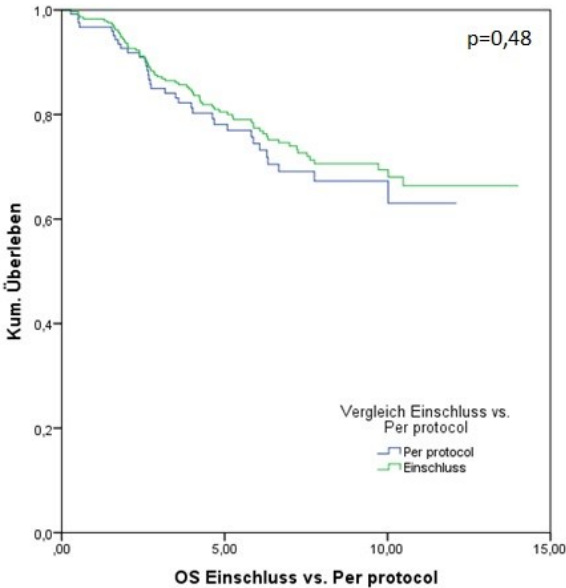


Abbildung 15: KM-Kurve Einschluss/Per protocol, OS

Da sich somit in keiner der Analysen ein relevanter Unterschied zwischen den Patientenverläufen der drei Gruppen zeigte, wurden für die Gesamtauswertung alle

291 Patienten des Einschluss-Kollektivs berücksichtigt, um eine möglichst großes Patientenkollektiv zu erhalten.

Um die Aktualität der Daten des Gesamtkollektivs zu prüfen wurde in allen behandelnden Kliniken eine Zusendung des jeweils aktuellen Patientenstatus angefragt. Von 183 Patienten lagen aktuelle Daten vor; Patientenverläufe mit einem Meldestatus älter als ein Jahr, die nicht zuvor verstorben waren wurden als „lost to follow up“ gewertet (LFU). Bei 108 Patienten konnte trotz Nachfragens, keine aktuelle Statusmeldung eingeholt werden. Innerhalb der Zweige lagen die Anteile der aktuellen Daten bei 67% im BIS4-Zweig, 62% in der Gruppe der über 4-Jährigen und 76% in E-HIT-R. Das mediane Follow-Up sowie auch der Mittelwert innerhalb des Gesamtkollektivs bei den Patienten, die nicht als verstorben gemeldet wurden (219 Patienten) lag bei 7,1 Jahren. Die Spanne des minimalen bis zum maximalen Zeitraum des Follow-Ups betrug 0,1 bis 14,01 Jahre, 80% der Patienten wurden mindestens vier Jahre beobachtet.

	E-HIT-BIS4	E-HIT-AB4	E-HIT-R	Gesamtsumme
Aktuell	69	83	31	183
LFU	35	63	10	108
Gesamtsumme	104	146	41	291

Tabelle 3: Datenaktualität und LFU

3.2 E-HIT-BIS4

Im Kollektiv E-HIT-BIS4 wurden 104 Patienten im Alter von 0,2-3,95 Jahren bei Erstdiagnose eingeschlossen, das mediane Alter betrug 2,09 Jahre. 56 der Kinder waren männlich und 48 weiblich. 91% waren an einem anaplastischen Ependyom (WHO III°) erkrankt, 9% an einem Ependyom WHO II°. Die Primärlokalisierung des Tumors befand sich in 73% der Fälle infratentoriell, zu 25% in der supratentoriellen Hemisphäre und bei zwei Kindern entsprang der Tumor den Basalganglien, bzw. dem dritten Ventrikel. Das mediane Alter bei Beginn der Radiotherapie betrug 3,08 Jahre und die Bestrahlungsdosis schwankte durch Therapieabbrüche bzw. nicht protokollgemäßer Behandlung zwischen 27Gy und 66,8Gy, entsprach aber vorwiegend den vorgesehenen 54Gy. In fünf Fällen wurde eine Hyperfraktionierung durchgeführt, statt der im Protokoll vorgesehenen konventionellen Fraktionierung.

	Patientenanzahl	Minimum	Median	Maximum	Keine Angabe
Männlich	56				
Weiblich	48				
Alter bei Diagnose in Jahren		0,2	2,9	3,95	
Lokalisation supratentoriell	26				
Lokalisation infratentoriell	76				
Lokalisation zentral	2				
WHO II°	9				
WHO III°	95				
Alter bei RT-Start		1,36	3,08	4,88	13
Gesamtdosis in Gy		27	54	66,8	20
Konventionell fraktioniert	78				
Hyperfraktionierung	5				

Tabelle 4: Vorstellung BIS4-Kollektiv

Von 104 Patienten, waren 87 ohne Resttumor und 17 (vor dem Amendment) mit Resttumor eingeschlossen. Von den 87 Kindern, die eine komplette Resektion erhielten, wurden 69 mit einer kompletten primären Chemotherapie von fünf SKK-Zyklen therapiert und waren beim anschließenden Staging progressionsfrei. Zwölf Patienten zeigten einen Progress, sechs erhielten eine abweichende Therapie bzw. waren unvollständig dokumentiert.

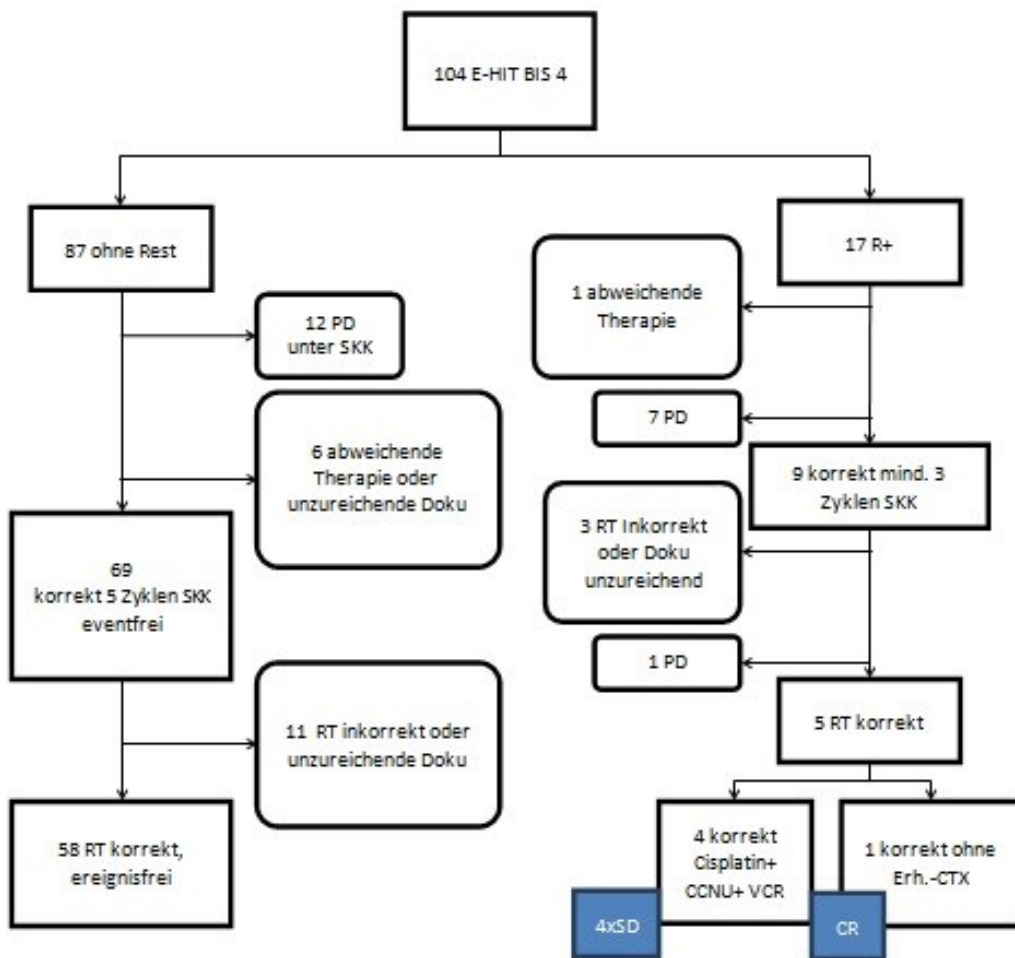


Abbildung 16: Consort-Diagramm E-HIT-BIS4

Im Rahmen der Radiotherapie wurden weitere elf Patienten nicht protokollgemäß therapiert bzw. dokumentiert, womit insgesamt 58 der 87 Patienten unter vier Jahren mit initial vollständiger Resektion korrekt und vollständig behandelt wurden - das entspricht 66,7%. Von den 17 Kindern mit Resttumor erhielten neun die im Protokoll

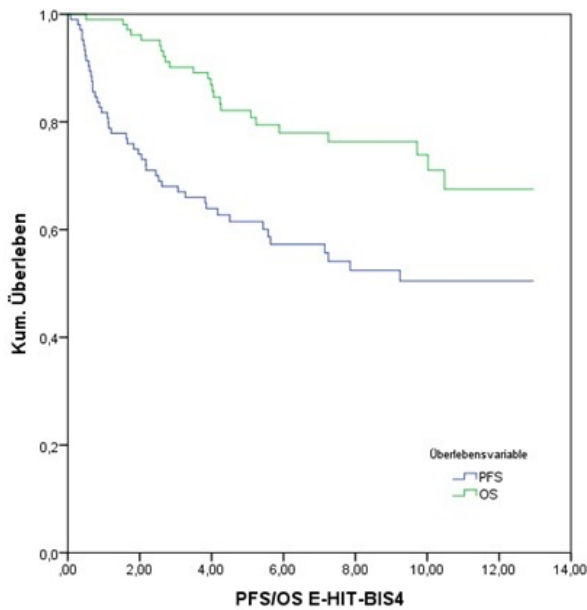


Abbildung 17: KM-Kurve E-HIT-BIS4, PFS/OS

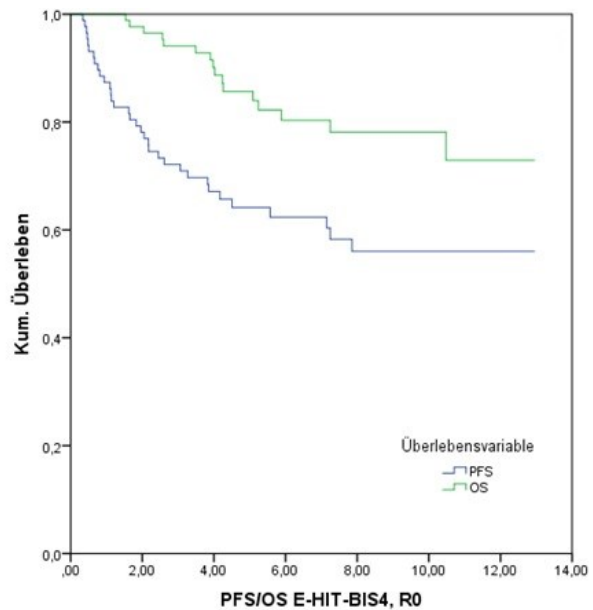


Abbildung 18: KM-Kurve E-HIT-BIS4, R0, PFS/OS

vorgesehene primäre SKK-Chemotherapie und blieben darunter progressionsfrei, bei sieben Patienten wurde ein Progress festgestellt und bei einem Patienten gab es Therapie-abweichungen. Fünf Patienten erhielten im Anschluss eine korrekte Radiotherapie ohne progredient zu sein. Von den restlichen vier Patienten erhielten drei eine inkorrekte Radiotherapie, bei einem Patienten wurde ein Progress diagnostiziert. Von den fünf bisher korrekt therapierten, ereignisfreien Patienten erhielten vier eine Erhaltungskemotherapie mit Cisplatin, CCNU und VCR und wiesen im Abschlussstaging eine stabile Erkrankung auf. Der fünfte Patient wurde während der primären Chemotherapie ohne Nachweis von Resttumor nachreseziert und erhielt somit keine Erhaltungskemotherapie. Die Gesamtüberlebensraten (OS) der gesamten E-HIT-BIS4-Kohorte betragen nach 3, 5 und 10 Jahren 90,1% (+3%), 82,1% (+4%) und 73,9% (+5,1%). Das progressfreie Überleben (PFS) betrug 68% (+4,6%), 61,5% (+4,9%) und 50,5% (+5,5%). Für die unter 4-Jährigen ohne Resttumor ergaben sich bessere Überlebensraten mit einem OS von 94,1% (+2,6%), 85,7% (+4,0%) und 78,2% (+5,2%) sowie einem PFS von 72,1% (+4,8%), 64,2% (+5,3%) und 56,0% (+6,0%).

	3 Jahre OS	3 Jahre PFS	5 Jahre OS	5 Jahre PFS	10 Jahre OS	10 Jahre PFS
E-HIT BIS 4	90,1%	68,0%	82,1%	61,5%	73,9%	50,5%
E-HIT BIS 4, R0	94,1%	72,1%	85,7%	64,2%	78,2%	56,0%

Tabelle 5: E-HIT BIS 4, OS

Diese Ergebnisse wurden entsprechend der Studienfragestellung mit denen der historischen Studie HIT-SKK92 verglichen. Dazu wurden aus dem HIT2000-Kollektiv die vergleichbare Alterskohorte der 0- bis 3-Jährigen selektiert, um den Bias der Altersverteilung zu minimieren. In der SKK92-Studie wurden 20 Patienten eingeschlossen, 14 männlich, sechs weiblich.

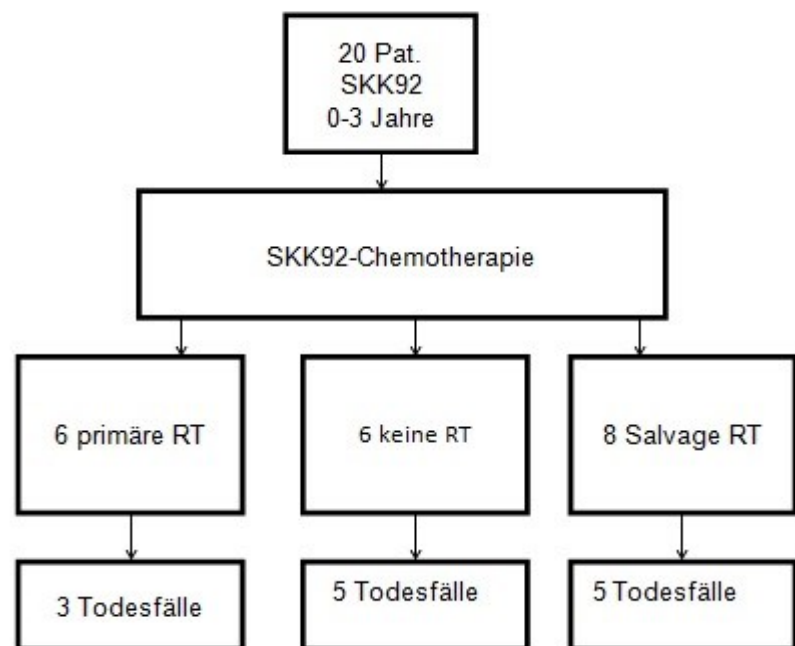


Abbildung 19: Consort-Diagramm, SKK92

Sie waren zwischen 0,27 und 2,63 Jahre alt, das mediane Alter betrug 1,5 Jahre. Von den drei Patienten mit Ependyom WHOII° war der Tumor bei zwei Patienten infratentoriell und bei einem supratentoriell lokalisiert. Bei den 17 Patienten mit anaplastischem Ependyom waren drei der Tumoren supratentoriell lokalisiert, die restlichen infratentoriell. Bei neun der Patienten verblieb nach OP ein Resttumor. Laut Protokoll war für vollständig resezierte Ependyome keine primäre Radiotherapie vorgesehen, womit sich die SKK92-Studie von dem Therapiekonzept der HIT2000-Studie deutlich unterscheidet. Die Radiotherapie der 20 Patienten verlief sehr heterogen. Nach Erhalt der SKK-Chemotherapie wurden sechs Patienten im Rahmen der Primärtherapie bestrahlt, weitere sechs erhielten keine Radiotherapie und acht wurden mit einer Salvage-Radiotherapie behandelt. Sieben der 20 Patienten

überlebten, von diesen wurde ein Patient nicht bestrahlt, drei erhielten eine primäre- und drei eine Salvage-Radiotherapie.

	Patientenanzahl	Minimum	Median	Maximum
Männlich	14			
Weiblich	6			
Alter bei Diagnose in Jahren		0,27	1,5	2,63
Lokalisation supratentoriell	4			
Lokalisation infratentoriell	16			
WHO II°	3			
WHO III°	17			
Kein Resttumor	11			
Resttumor	9			

Tabelle 6: Vorstellung SKK92-Kollektiv

Im Vergleich der 2 und 5 Jahresraten von OS und PFS für das angepasste HIT2000 Kollektiv und die Patienten der SKK92 Studie ergaben sich klare Unterschiede. Das OS nach 2 und 5 Jahren der verkleinerten HIT2000 Kohorte betrug 96,2% (+-2,2%) und 78% (+-4,8%) gegenüber 80% (+-9%) und 50% (+-11,2%). Das PFS des selektierten HIT 2000 Kollektivs lag bei 73,4% (+-5%) und 58,5% (+-5,7%), bei der Vorgängerstudie betrug es 35% (+-10,7%) und 20% (+- 9%). Sowohl für das OS mit $p=0,021$, als auch für das PFS mit $p=0,002$ zeigten sich somit im Vergleich der beiden Studien deutlich unterschiedliche Verläufe.

	OS 2 Jahre	PFS 2 Jahre	OS 5 Jahre	PFS 5 Jahre
E-HIT 2000, BIS 4	96,2%	73,4%	78,0%	58,59%
SKK92 Studie	80,0%	35,0%	50,0%	20,0%

Tabelle 7: E-HIT 2000 vs. SKK92

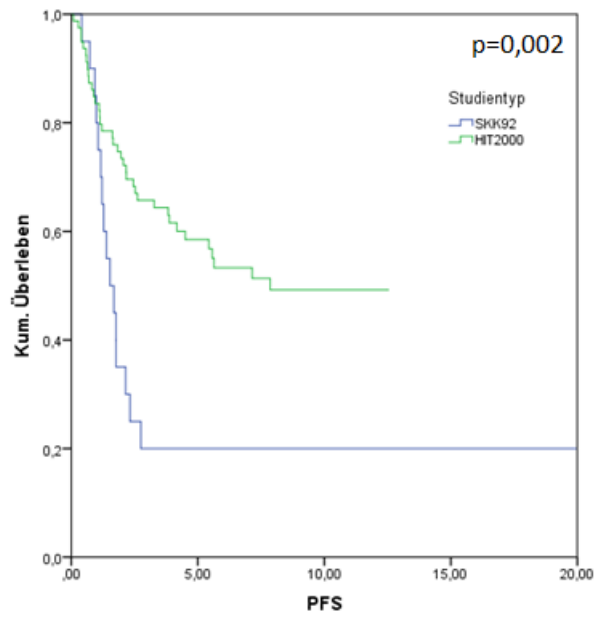


Abbildung 20: KM-Kurve SKK92/HIT2000, PFS

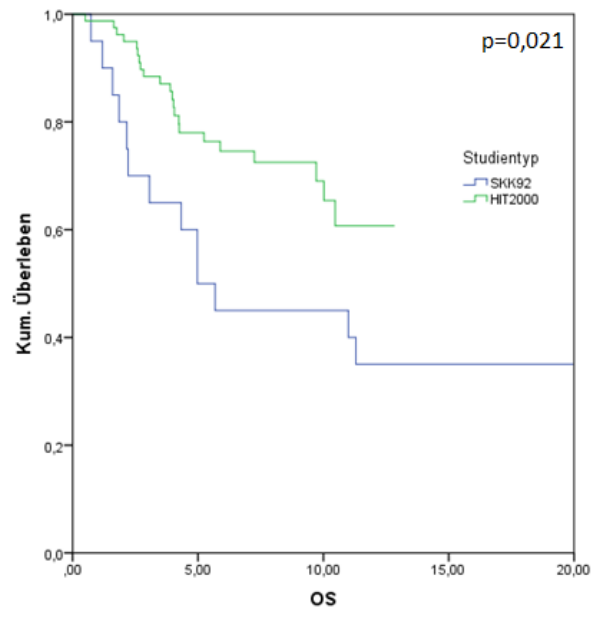


Abbildung 21: KM-Kurve SKK92/HIT-2000, OS

3.3 E-HIT-AB4

Das Kollektiv E-HIT-AB4 umfasst 146 Patienten im Alter von 4,02-20,14 Jahren, der Median lag bei 9,6 Jahren. 88 der Kinder waren männlich (60%) und 58 (40%) weiblich. Das anaplastische Ependymom (WHOIII°) wurde in 77% der Fälle (112) deutlich häufiger diagnostiziert, als das Ependymom WHOII° (34), welches 23% der Diagnosen ausmachte. Der Tumorausprung war zu 54% infratentoriell, zu 39% lag er in der supratentoriellen Hemisphäre und bei 7% der Kinder entsprang der Tumor dem dritten Ventrikel, den Seitenventrikeln oder supratentoriellen, zentralen Arealen. Das mediane Alter bei Beginn der Radiotherapie betrug 9,68 Jahre und die Bestrahlungsdosis betrug im Median 68Gy. Bei 124 Patienten konnte die vorgesehene Hyperfraktionierung von 2x1Gy durchgeführt werden, bei 18 Patienten wurde eine andere Fraktionierung gewählt.

	Patientenanzahl	Minimum	Median	Maximum	Keine Angabe
Männlich	88				
Weiblich	58				
Alter bei Diagnose in Jahren		4,02	9,60	20,14	
Lokalisation supratentoriell	57				
Lokalisation infratentoriell	79				
Lokalisation zentral	10				
WHO II°	34				
WHO III°	112				
Alter bei RT-Start		4,11	9,68	20,18	2
Gesamtdosis in Gy		54	68	72	3
Fraktionierung unbekannt	2				
Konventionell fraktioniert	16				
Hyperfraktionierung	124				

Tabelle 8: Vorstellung AB4-Kollektiv

Von den 146 eingeschlossenen Patienten wurde der Tumor bei 128 Patienten vollständig reseziert. Von diesen erhielten 84 eine, wie im Protokoll vorgesehene Radiotherapie ohne, dass ein Progress diagnostiziert wurde. 42 Patienten hatten eine in Dosis oder Behandlungszeit vom Protokoll abweichende Radiotherapie bzw. wurde ihre Therapie unzureichend dokumentiert und zwei Patienten rezidierten. Von diesen 84 hatten 15 Kinder ein Ependymom WHOII°, sodass die Primärtherapie bereits als abgeschlossen galt. Für die weiteren 69 Patienten mit anaplastischem Ependymom war eine Erhaltungstherapie vorgesehen, die 59 Patienten korrekt und progressfrei erhalten haben. Zehn Patienten wurden mit einer abweichenden bzw. keiner Chemotherapie behandelt oder wurden nicht korrekt dokumentiert.

Vor dem Amendment wurden 18 Patienten mit Resttumor in diesen Studienzweig eingeschlossen, von denen 14 eine korrekte und vier eine inkorrekte Radiotherapie erhalten haben. Von diesen 14 hatten vier Patienten ein Ependymom WHOII°, einer erhielt fälschlicherweise dennoch eine Erhaltungstherapie, diesem wurde im direkten Anschluss ein Progress diagnostiziert. Die anderen drei zeigten im Abschluss-Staging eine stabile Erkrankung (2xSD) oder ein teilweises Therapieansprechen (PR). Von den zehn Patienten mit anaplastischem Ependymom erhielten neun die vorgesehene Erhaltungstherapie und waren progressfrei mit 5xCR, 1xPR und 3xSD in der Abschlussbefundung; bei einem der Patienten wurde ein Progress diagnostiziert.

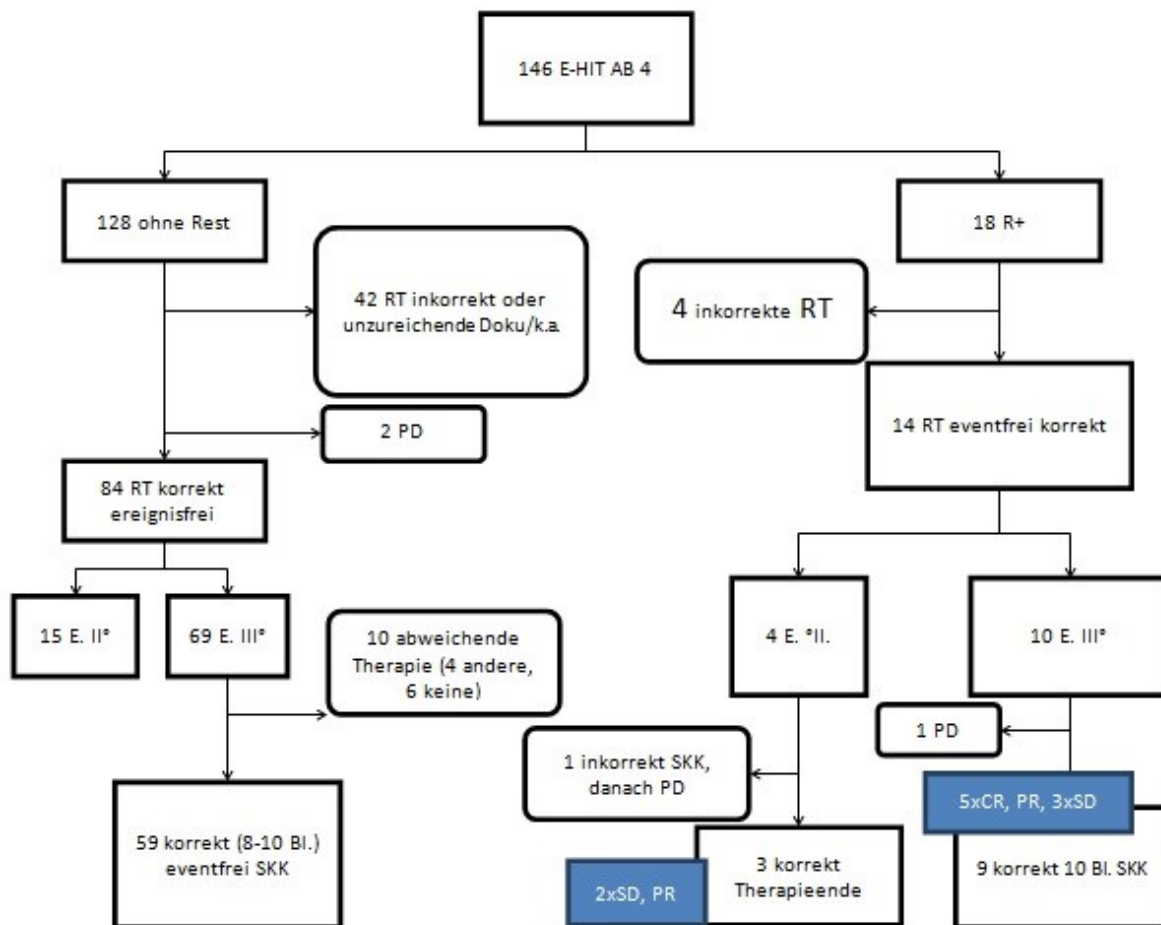


Abbildung 22: Consort-Diagramm, E-HIT-AB4

Die Gesamtüberlebensraten (OS) in diesem Studienarm betrugen nach 3, 5 und 10 Jahren 90% (+2,5%), 84,9% (+3,1%) und 71% (+4,6%). Das progressfreie Überleben (PFS) betrug 75,5% (+3,6), 67,6% (+4,1%) und 60,6% (+4,8%). In der Kohorte der über 4-Jährigen ohne Resttumor zeigten sich bessere Überlebensraten mit einem OS von 90,2% (+2,7%), 86,4% (+3,2%) und 75,1% (+4,7%) für 3, 5 und 10 Jahre sowie einem PFS von 77,6% (+3,7%), 70,8% (+4,2%) und 63,7% (+5,2%).

	OS 3 Jahre	PFS 3 Jahre	OS 5 Jahre	PFS 5 Jahre	OS 10 Jahre	PFS 10 Jahre
E-HIT AB 4	90,0%	75,5%	84,9%	67,6%	71,0%	60,6%
E-HIT AB4, R0	90,2%	77,6%	86,4%	70,8%	75,1%	63,7%

Tabelle 9: OS und PFS E-HIT AB4

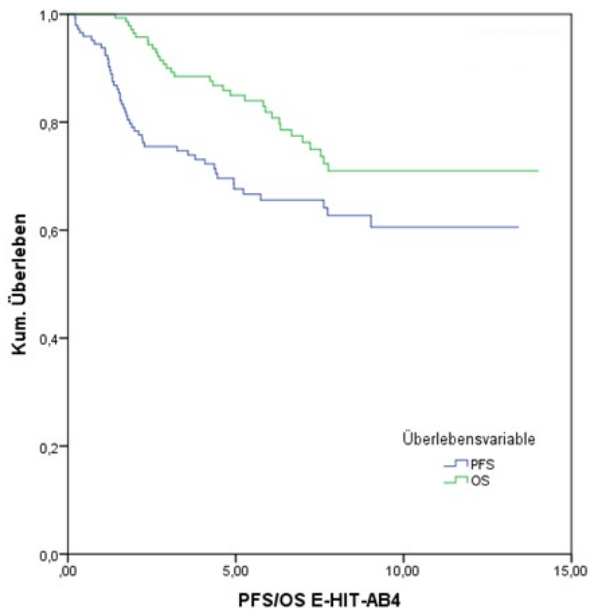


Abbildung 23: KM-Kurve E-HIT-AB4, PFS/OS

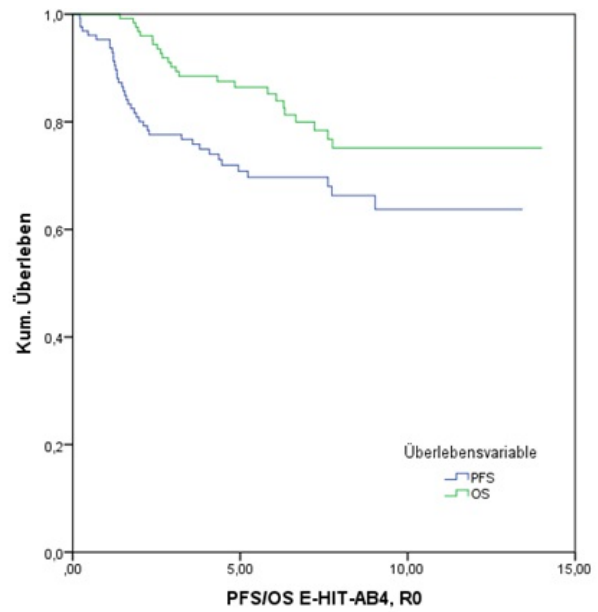


Abbildung 24: KM-Kurve E-HIT-AB4, R0, PFS/OS

Für den Vergleich mit der Vorgängerstudie HIT91 gemäß der Studienfragestellung, wurden aus dem historischen Datensatz die 3- bis 4-jährigen Kinder heraus selektiert sowie die über 18-Jährigen aus dem E-HIT-2000-AB4-Kollektiv, sodass die Altersstruktur in beiden Studiengruppen mit einem Einschluss der 4- bis 18-jährigen gleich war. Dadurch umfasste das analysierte Kollektiv der HIT91-Studie 31 Patienten im Alter von 4,07 bis 16,57 Jahren und einem Median von 6,96 Jahren. Bei 18 Patienten war der Tumor supratentoriell lokalisiert, diese wurden mit einer Sandwich-Therapie behandelt; bei 13 Patienten zeigte sich ein infratentoriales Ependyom, sie erhielten eine Erhaltungskemotherapie. Bei 15 der Patienten wurde postoperativ ein Resttumor festgestellt.

	Patientenanzahl	Minimum	Median	Maximum
Männlich	17			
Weiblich	14			
Alter bei Diagnose in Jahren		4,07	6,96	16,57
Lokalisation supratentoriell	13			
Lokalisation infratentoriell	18			

WHO II°	0
WHO III°	31
Sandwich-Therapie	18
Erhaltungstherapie	13
Kein Resttumor	16
Resttumor	15

Tabelle 10: Vorstellung HIT91-Kollektiv

Im Vergleich der Überlebensraten der beiden Studien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede - ein etwas günstigerer Trend zu Gunsten der HIT2000-Studie ist möglich. Das Gesamtüberleben (OS) nach 2 und 5 Jahren liegt in der vorliegenden Studie bei 96,4% (+-1,6%) und 85,3% (+-3,1%), im Vergleich zu 93,3% (+-4,6%) und 79,5% (+-7,5%) bei HIT91. Das progressfreie Überleben (PFS) ist ebenfalls ähnlich mit 75,4% (+-3,7%) und 67,1% (+-4,2%) im angepassten E-HIT-2000-AB4-Kollektiv gegenüber 76,9% (+-7,7%) und 59,4% (+-9,1%) in der HIT91-Studie. Die Werte des Log-Rank Tests für den Studienvergleich ergaben keinen Hinweis auf einen sicheren Unterschied mit $p=0,352$ (PFS) sowie $p=0,445$ (OS).

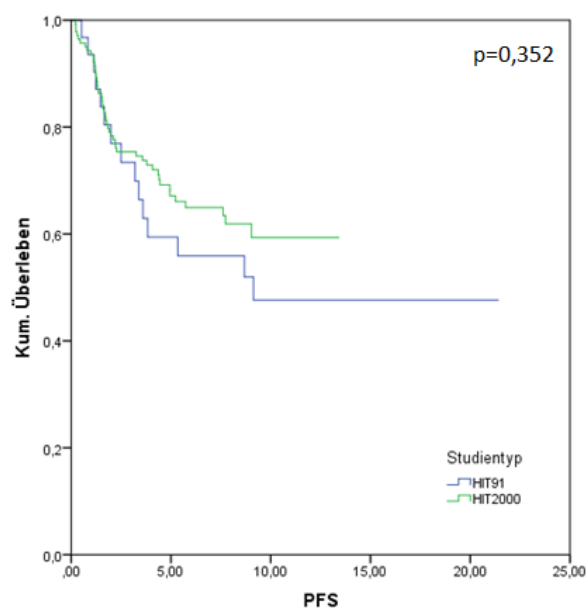


Abbildung 25: KM-Kurve HIT91/HIT-2000, PFS

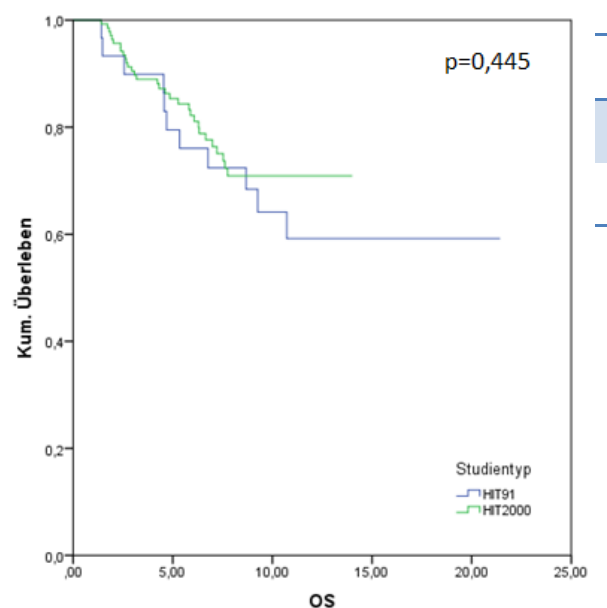


Abbildung 26: KM-Kurve HIT91/HIT-2000, OS

	OS 2 Jahre	PFS 2 Jahre	OS 5 Jahre	PFS 5 Jahre
E-HIT AB 4	96,4%	75,4%	85,3%	67,1%
HIT91	93,3%	76,9%	79,5%	59,4%

Tabelle 11: PFS und OS HIT 91 vs. AB4

3.4 E-HIT-R

Im mittels Amendment implementierten E-HIT-R-Zweiges wurden 41 Patienten im Alter von 0,21 bis 15,22 Jahren und einem medianen Erkrankungsalter von 3,23 Jahren eingeschlossen. Bei acht Patienten wurde ein Ependymom WHOII° diagnostiziert, 33 Patienten waren an einem anaplastischen Ependymom erkrankt. 54% waren männlich und 46% weiblich. Die Primärlokalisierung lag bei 33 Patienten infratentoriell, bei sechs in der supratentoriellen Hemisphäre und zwei Patienten wiesen Ependymome zentraler Lokalisation auf (sellärer Ursprung, Basalganglien). Das mediane Alter bei Radiotherapiebeginn betrug 4,04 Jahre – das minimale Alter war mit 1,44 Jahren knapp unter dem empfohlenen Mindestalter von 18 Monaten zu Bestrahlungsbeginn. Die Gesamtdosis lag zwischen 45Gy und 77,9Gy, bei 14 Patienten fand eine Hyperfraktionierung stand. Die bereits hier auffallende Heterogenität der Radiotherapie wird gesondert im Kapitel „Durchführbarkeit der Therapie“ evaluiert.

	Patientenanzahl	Minimum	Median	Maximum	Keine Angabe
Männlich	22				
Weiblich	19				
Alter bei Diagnose in Jahren		0,21	3,23	15,22	
Lokalisation supratentoriell	6				

Lokalisation infratentoriell	33				
Lokalisation zentral	2				
WHO II°	8				
WHO III°	33				
Alter bei RT-Start		1,44	4,04	15,62	6
Gesamtdosis in Gy		45	55	77,9	6
Fraktionierung unbekannt	1				
Konventionell fraktioniert	17				
Hyperfraktionierung	14				

Tabelle 12: Vorstellung E-HIT-R-Kollektiv

Von 41 in den E-HIT-R-Zweig eingeschlossenen Patienten sind alle postoperativ mit einer primären Chemotherapie gestartet. Zwei dieser Patienten erhielten eine vom Protokoll abweichende Anzahl der SKK-Blöcke, bei einem Patienten fehlte die, in diesem Zweig obligate, radiologische Referenzbefundung und 13 der Patienten zeigten einen Progress der Erkrankung, sodass 25 Patienten dieses Zweigs die korrekte, primäre Chemotherapie erhielten und darunter keinen Progress aufwiesen.

Bei der darauffolgenden Radiotherapie wurde von diesen 25 Patienten einem Patienten ein Progress diagnostiziert und vier weitere Patienten erhielten eine vom Protokoll abweichende Bestrahlung, sodass 20 bis dahin protokollgemäß und progressfrei therapierte Patienten die Erhaltungstherapie erhielten. Von diesen haben fünf Patienten auf die initiale SKK-Therapie angesprochen (Responder), sodass sie erneut mit SKK-Blöcken therapiert werden konnten. Für einen dieser Patienten liegt keine ausreichende Dokumentation der Erhaltungstherapie vor; die anderen vier wurden wie vorgesehen erneut mit einer SKK-Erhaltungstherapie behandelt. Von den 15 Patienten, die kein Ansprechen auf die initiale Chemotherapie zeigten (Non-Responder) erhielten sechs die korrekte Erhaltungstherapie mit TMZ. Von diesen sechs wiesen drei Patienten im Abschlussstaging einen PD-Befund auf, zwei Patienten eine komplette Remission (CR) und bei einem Patienten fehlte der radiologische

Befund zum Therapieende. Die übrigen neun Non-Responder wurden nicht protokollkonform mit TMZ behandelt. Fünf von diesen Patienten erhielten erneut SKK-Blöcke, trotz initial fehlendem Ansprechens; vier weitere Patienten erhielten keine Erhaltungskemotherapie (s. Abbildung 35).

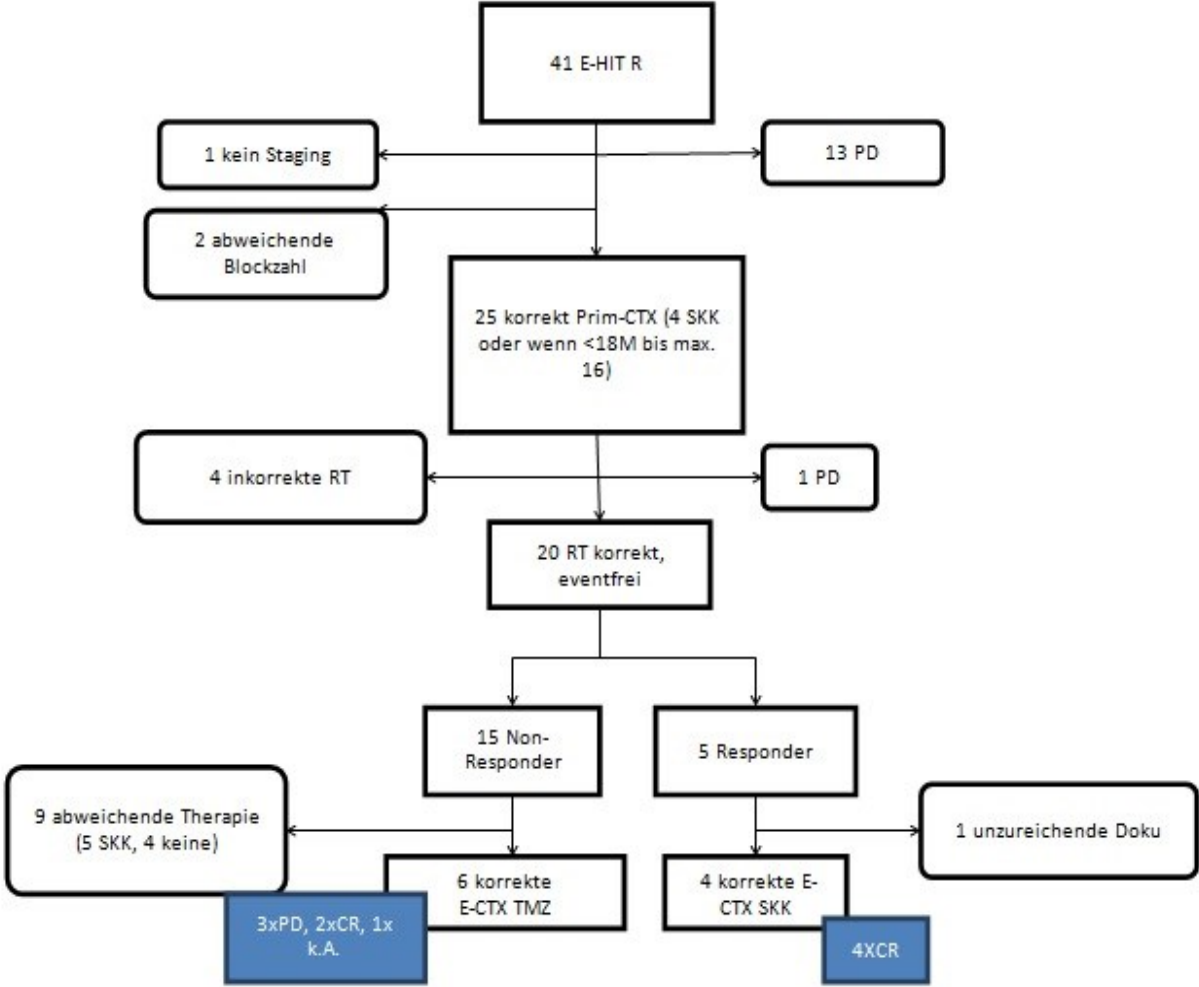


Abbildung 27: Consort-Diagramm E-HIT-R

Die Überlebensraten im E-HIT-R-Zweig betragen nach 3, 5 und 10 Jahren für das OS 70,0% (+-7,3%), 60,6% (+-8,1%) und 55,1% (+-9%) sowie für das PFS 38,7% (+-7,7%), 36,0% (+-7,6%) und 31,5% (+-7,9%).

E-HIT R	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
OS	70,0%	60,6%	55,1%
PFS	38,7%	36,0%	31,5%

Tabelle 13: PFS und OS E-HIT R

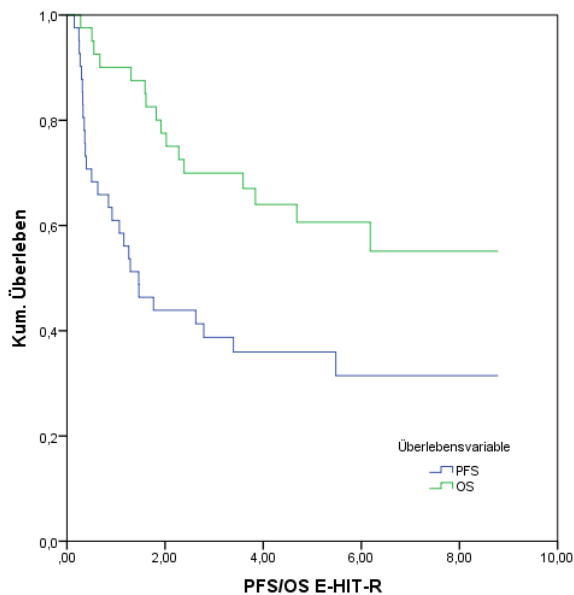


Abbildung 28: KM-Kurve E-HIT-R, PFS/OS

Vergleich vor vs. nach Amendment

Der mit dem Amendment von 2005 neu ins Protokoll eingebrachte E-HIT-R-Zweig führte zu keiner Verbesserung des Gesamt- oder Progressfreien Überlebens der Gesamtkohorte. Die folgenden Werte sind nach 3, 5 und (bei Follow-Up unter 10 Jahren der „nach Amendment“-Gruppe) 7 Jahren ermittelt worden. Das PFS der Patientengruppe, die vor dem Amendment eingeschlossen wurde betrug 72,7% (+-3,8%), 64,7% (+-4,2%) und 62,2% (+-4,2%), das OS 89,5% (+-2,6%), 83,2% (+-3,3%) und 78,2% (+-3,7%). Für die Gruppe nach Amendment ergab sich ein PFS von 63,1% (+-3,9%), 58,3% (+-4,1%) und 54,0% (+-4,5%) sowie ein OS von 85,2% (+-2,9%), 78,1% (+-3,6%) und 68,0% (+- 5,0%). Damit ergeben sich keine relevanten Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen aber ein Trend zu Gunsten des Krankheitsverlaufs der vor dem Amendment eingeschlossenen Patienten ist möglich.

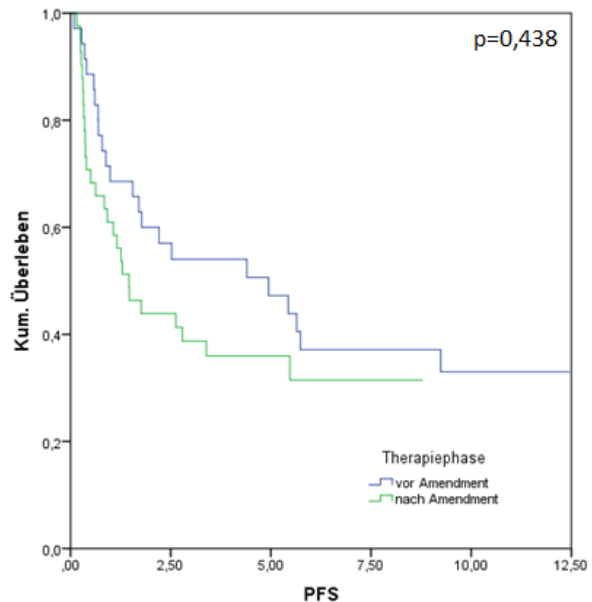


Abbildung 29: KM-Kurve Amendment, R+, PFS

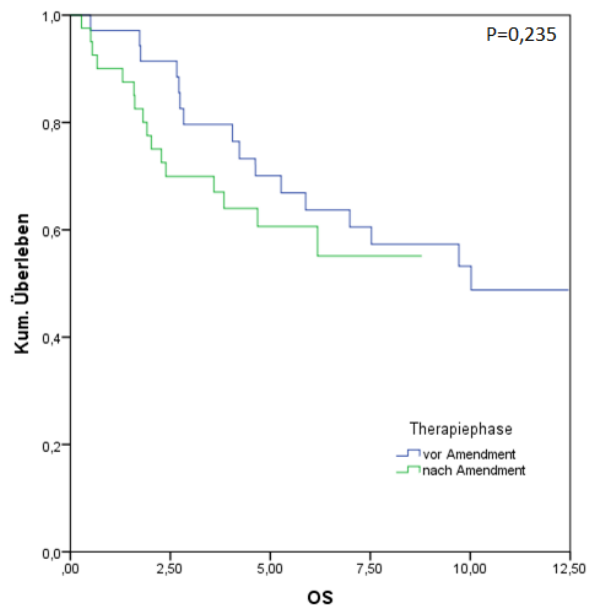


Abbildung 30: KM-Kurve Amendment, R+, OS

	3 Jahre OS	3 Jahre PFS	5 Jahre OS	5 Jahre PFS	7 Jahre OS	7 Jahre PFS
Vor Amendment	89,5%	72,7%	83,2%	64,7%	78,2%	62,2%
Nach Amendment	82,5%	63,1%	78,1%	58,3%	68,0%	54,0%

Tabelle 14: Vor vs. Nach Amendment, PFS und OS

Da sich die Änderungen des Amendments nur auf die Patienten mit Resttumor bezogen, wurde der E-HIT-R-Zweig zusätzlich nur mit den Patienten mit Resttumor vor dem Amendment verglichen (alle R+). Auch hier zeigten sich keine auf Signifikanz hinweisende Unterschiede in den Kaplan-Meier-Kurven: der Log-Rank-Test ergab $p=0,438$ für das OS sowie $p=0,235$ für das PFS; wieder zeigte sich allenfalls eine schwache Tendenz zu Gunsten der „Vor Amendment“-Gruppe (s. Abbildung 36, 37).

Zu beachten bleibt, dass durch die Unterteilung von alten und neuen Studienpatienten sich die Länge des Follow-Ups unterscheidet, wodurch die Überlebenswerte unterschiedlich beeinflusst werden.

Therapieansprechen

Für die Evaluation des Therapieansprechens werden alle Patienten des Zweigs hinsichtlich ihrer primären und Erhaltungstherapie sowie des Ansprechens darauf untersucht, unabhängig von der Durchführung der Radiotherapie (s. Abbildung 36).

Von 41 eingeschlossenen Patienten zeigten insgesamt 32 Patienten kein Ansprechen auf die primäre Chemotherapie (Non-Responder), bei sieben konnte ein regredientes Tumorverhalten in der darauffolgenden Bildgebung festgestellt werden (Responder), bei einem Patienten lag kein Staging nach der primären Chemotherapie vor (PD-Befund im späteren Verlauf). Einer der Patienten wurde während der primären Chemotherapie erneut operiert mit dem Ergebnis einer vollständigen Nachresektion,

sodass der anschließende CR-Befund keinen Aufschluss über das Ansprechen auf die Chemotherapie zuließ. Somit ergibt sich eine „Objective Response-Rate“ von 17,9% (7/39).

Von den 32 Non-Respondern rezidierten 13 unter der primären Chemotherapie, vier Patienten erhielten keine Erhaltungstherapie, sieben wurden mit TMZ behandelt und acht Patienten wurden trotz initial fehlendem Ansprechens erneut mit SKK-Blöcken therapiert. Die sieben Responder, von denen bei sechs Patienten eine Referenzbefundung vorlag und einer lediglich lokal befundet wurde, lassen sich in vier Patienten mit kompletter (CR) und drei Patienten mit partieller Remission (PR) unterteilen. Vier von diesen bekamen als Erhaltungstherapie erneut die zuvor wirksamen SKK-Blöcke, einer erhielt keine weitere Chemotherapie, bei einem Patienten wurde die Anschlussstherapie nicht ausreichend dokumentiert und ein Patient rezidierte bereits unter der Radiotherapie.

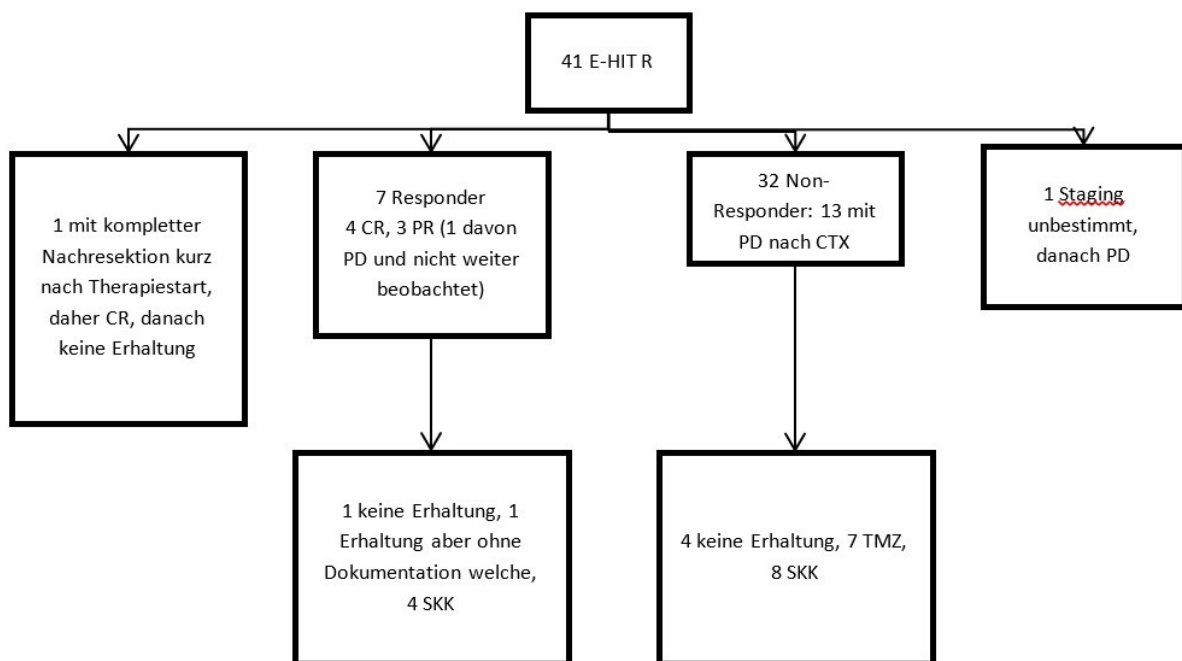


Abbildung 31: Ansprechen und Art der Chemotherapie im Studienarm E-HIT

Insgesamt fielen im E-HIT-R-Zweig vier Patienten mit mindestens einem CR-Befund im Therapieverlauf auf, ohne, dass sie erneut operiert wurden. Von diesen wurden drei Remissionen nach der primären Chemotherapie diagnostiziert sowie eine nach der

Erhaltungskemotherapie. Dieser Patient mit CR nach Erhaltungskemotherapie war bereits Responder auf die ersten SKK-Zyklen mit PR, und SD-Befund nach Radiotherapie. Nach erneuter SKK-Therapie war in dem Befund zum Therapieabschluss bildmorphologisch von einer kompletten Remission auszugehen. Bei einem tabellarischen Vergleich der Merkmale Lokalisation, Alter (in Quartilen), Geschlecht und Histologie zeigten sich keine mehrheitlichen Auffälligkeiten in der Gruppe der sieben Responder (s. Abbildung 39).

Responder	Geschlecht	Lokalisation	Histologie	Altersquartil*
1	männlich	supratentoriell	WHO°III	1
2	weiblich	Supratentoriell	WHO°III	2
3	männlich	infratentoriell	WHO°III	1
4	männlich	infratentoriell	WHO°III	2
5	männlich	infratentoriell	WHO°III	3
6	männlich	infratentoriell	WHO°III	3
7	weiblich	infratentoriell	WHO°II	2

***1=bis 2,21 Jahre, 2=2,21-4,5 Jahre, 3=4,5-10,27 Jahre, 4=über 10,27 Jahre**

Tabelle 15: Eigenschaften der Patienten mit Chemotherapieansprechen

3.5 Durchführbarkeit der Therapie

Um die Durchführbarkeit der Therapie nachzuvollziehen, wurde je Zweig ein Consort-Diagramm erstellt. Hierbei standen am Ende des Consorts die Patienten, die die komplette Therapie erhalten haben. Patienten die bis zum Rezidiv korrekt therapiert wurden oder Therapiefehler aufwiesen bzw. ihre Therapie nicht dokumentiert war zählen nicht zu dieser Gruppe. Insgesamt haben 159 Patienten die Therapie vollständig und protokollgemäß durchlaufen ohne vorher ein Rezidiv zu erleiden.

Es fällt auf, dass am Ende jedes Studienzweigs der Anteil, der die Behandlung vollständig und protokollkonform erhalten hat, deutlich geringer war, als die ursprüngliche Anzahl eingeschlossener Patienten im jeweiligen Zweig.

	Therapiefehler/keine Dokumentation	Korrekt und vollständig therapiert	PD	Gesamtsumme
E-HIT-BIS4	21	63	20	104
E-HIT-AB4	57	86	3	146
E-HIT-R	17	10	14	41
Gesamtsumme	95	159	37	291

Tabelle 16: Kreuztabelle Therapiedurchführung nach Studienzweig

Im E-HIT-BIS4-Zweig wurden 63 von 104 Studienpatienten korrekt und vollständig therapiert, im AB4-Zweig waren es 86 von 146 Patienten sowie 10 von 41 Patienten im E-HIT-R-Zweig.

Dieses ergibt sich zum einen aus einer hohen Progressionsrate, insbesondere der Patienten mit Resttumor, da diese hierdurch protokollgemäß nicht die vollständige oben genannte Therapie erhielten, sondern aufgrund ihres Rezidivs anders therapiert und der weitere Verlauf nicht im Rahmen dieser Arbeit nachverfolgt wurden.

Zum anderen kommt die unvollständige bzw. inkorrekte Therapiedurchführung durch eine hohe Anzahl von Patienten mit inkorrekt Radiotherapie oder durch eine falsch gewählte Erhaltungstherapie im E-HIT-R-Zweig zustande. In diesem Zweig haben viele Patienten nicht die korrekte und vollständige Protokollbehandlung erhalten. Für die Nichteinhaltung, der auf das initiale Ansprechen auszuwählenden Erhaltungstherapie ließen sich keine Gründe aus den Akten rekonstruieren. Mehrfach erhaltenen Patienten trotz fehlenden Ansprechens auf die SKK-Therapie auch in der Erhaltung SKK-Blöcke statt TMZ.

Die Arten der Abweichung bei inkorrekt Radiotherapie verteilten sich, wie in der folgenden Tabelle dargestellt auf Dosis, Fraktionierung und Dauer. Häufigste Abweichung war eine inkorrekte Dauer (21 Fälle), gefolgt von einer falschen Fraktionierung mit inkorrekt Dosis (17 Fälle) sowie einer inkorrekten Dosis allein (14 Fälle).

	E-HIT-BIS4	E-HIT-AB4	E-HIT-R	Gesamtsumme
RT korrekt	78	100	28	206
Dosis falsch	1	11	2	14
Fraktionierung falsch	5	3	0	8
Dauer falsch	7	12	2	21
Dauer und Fraktionierung falsch	2	0	0	2
Dauer und Dosis falsch	1	4	0	5
Fraktionierung und Dosis falsch	0	14	3	17
Dauer, Dosis und Fraktionierung falsch	5	2	1	8
Keine Angabe	5	0	5	10
Gesamtstumme	104	146	41	291

Tabelle 17: Kreuztabelle Gründe RT-Protokollabweichung nach Studienzweig

3.6 Vincristin-Therapie

Für die Auswertung des Einflusses der Vincristin-Therapie wurde zwischen Patienten mit erhaltenen VCR-Gaben (mindestens einmal verabreicht) und denen ohne verabreichtes VCR unterschieden; die einzelne Anzahl der Gaben wurde für diese Analyse nicht betrachtet, da diese nicht bei allen Patienten konkret dokumentiert wurde. Laut Protokoll war Vincristin für Patienten aus E-HIT-R, Resttumorpatienten in E-HIT-BIS4 und bei Patienten mit anaplastischem Ependyom, die älter als 4 Jahre waren parallel zur Radiotherapie vorgesehen.

Im BIS4-Zweig erhielten 38 von 79 Patienten (31 VCR erhalten, 7 mit R+ VCR nicht erhalten) eine korrekte VCR-Behandlung, 15 eine falsche und bei 26 wurden keine Angaben hinsichtlich der VCR-Gaben dokumentiert. Es ist anzunehmen, dass diese Angabe vor allem bei Patienten ausgelassen wurde, für die laut Protokoll Vincristin nicht vorgesehen war. 129 der 146 Patienten in E-HIT-AB4 wurden hinsichtlich der VCR-Gaben korrekt therapiert (102 Patienten mit WHOIII°-Tumor haben VCR erhalten, 27 Patienten mit WHOII°-Tumor haben VCR nicht erhalten), 6 inkorrekt und zu 11 Patienten gibt es hierfür keine Dokumentation. Im E-HIT-R-Zweig erhielten 22 von 28 Patienten korrekterweise VCR, zwei Patienten bekamen keine VCR-Gaben und für vier Patienten wurde es nicht dokumentiert. Weder in einem der Studienarme noch im Gesamtkollektiv ergab sich ein signifikanter Unterschied für das PFS oder das OS im Vergleich der Therapie mit und ohne Vincristin. Hierbei bleibt zu beachten, dass sich zum einen die Patientenzahlen in der Gruppierung nach Vincristingabe stark unterscheiden sowie, dass entsprechend den Protokollvorgaben ein Bias durch die histologische Gradierung und dem postoperativen Resttumor vorliegt.

	Kein VCR	VCR erhalten	Keine Angabe	Gesamtsumme
E-HIT-BIS4	33	20	26	79
E-HIT-AB4	30	105	11	146
E-HIT-R	2	22	4	28
Gesamtsumme	65	147	41	253

Tabelle 18: Kreuztabelle VCR-Gaben nach Studienarm

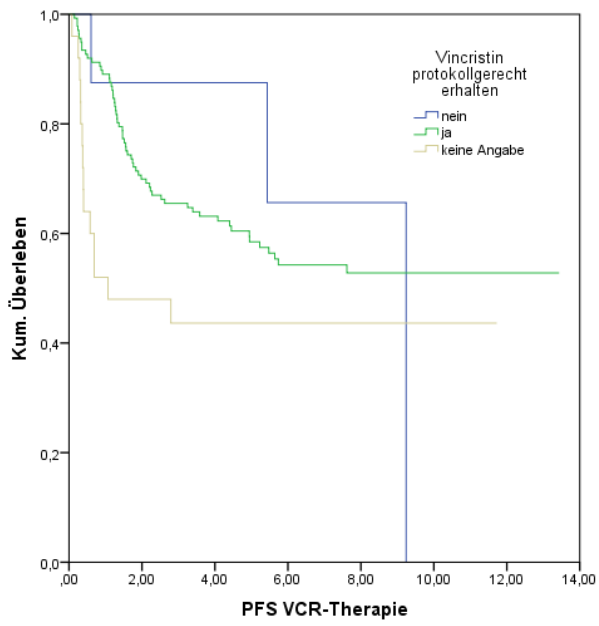


Abbildung 32: KM-Kurve VCR-Therapie, PFS

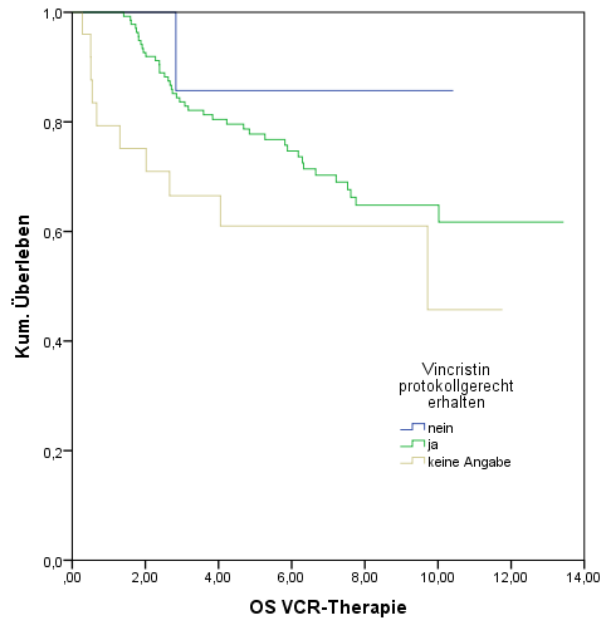


Abbildung 33: KM-Kurve VCR-Therapie, OS

3.7 Analyse der Prognosefaktoren

Für die Evaluation der Prognosefaktoren wurden das Geschlecht, das Alter, die Histologie, das Vorhandensein von Resttumor sowie die Lokalisation überprüft.

Geschlecht

Die Geschlechterverteilung der Patienten lag bei 166 männlichen gegenüber 125 weiblichen Patienten. Das Geschlecht wirkte sich in der vorliegenden Studie nicht auf die Prognose aus: PFS und OS waren für weibliche und männliche Patienten ähnlich, mit einem trendmäßig aber nicht signifikant besseren Verlauf für die weiblichen Patienten. Mittels Log-Rank-Test zeigten sich p-Werte von $p=0,25$ für das PFS und $p=0,14$ für das OS.

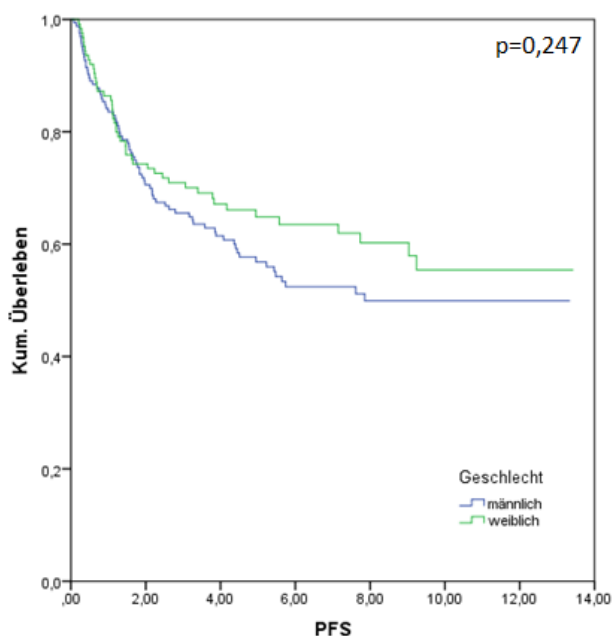


Abbildung 34: KM-Kurve Geschlecht, PFS

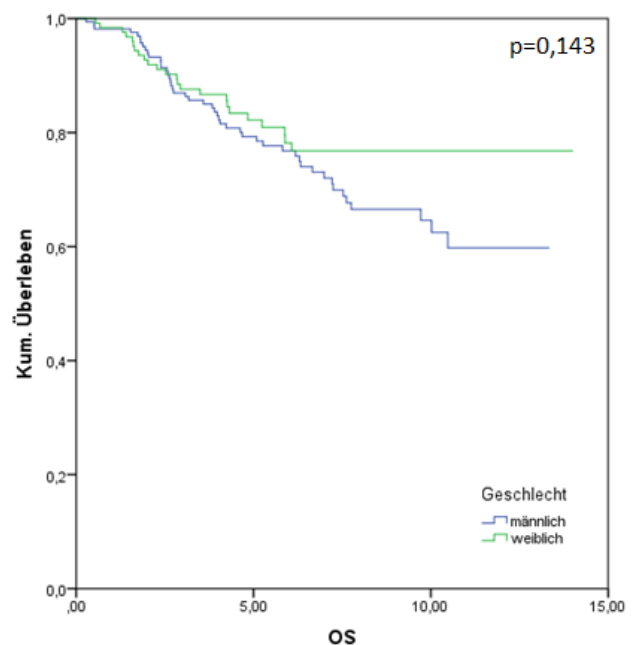


Abbildung 35: KM-Kurve Geschlecht, OS

Alter

Für die Evaluation des Alters als Prognosefaktor wurden zunächst vier Intervalle mit jeweils gleich vielen Patienten erstellt:

- 1: 0 bis 2,2 Jahre n=73
- 2: 2,2 bis 4,5 Jahre n=73
- 3: 4,5 bis 10,3 Jahre n=73
- 4: 10,3 bis 21 Jahre n=72

In den daraufhin erstellten Kaplan-Meier-Kurven für das PFS und das OS lagen die Überlebensraten der Intervalle 2 bis 4 sehr nah

beieinander, das erste Intervall der 0 bis 2,2-Jährigen verlief aber deutlich schlechter - insbesondere für das progressfreie Überleben ($p=0,002$). Daraufhin wurde mittels explorativem, biphasischen Vergleichs die Altersgrenze mit dem maximalen Unterschied im Überleben für die beiden Gruppen ermittelt - diese lag bei 1,4 Jahren. Anschließend wurde eine neue Variable für „jung“ ($\leq 1,4$ Jahre) und „alt“ ($>1,4$ Jahre) erstellt, anhand derer weitere Analysen durchgeführt wurden.

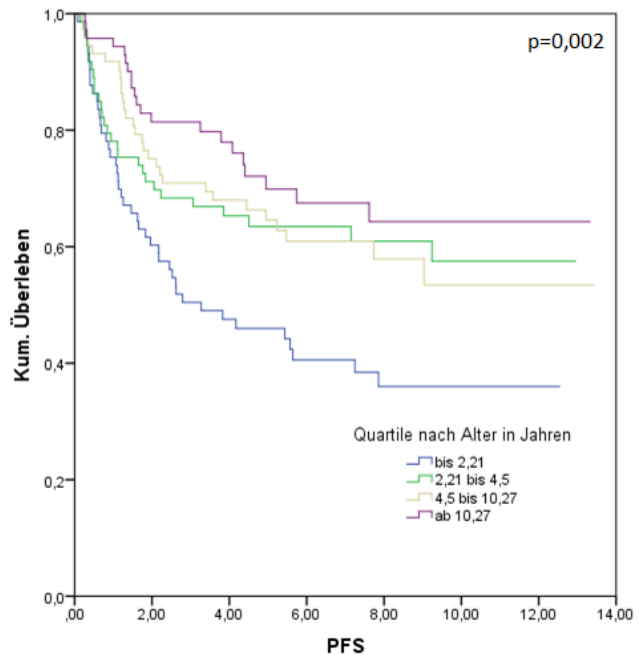


Abbildung 36: KM-Kurve Alter, PFS

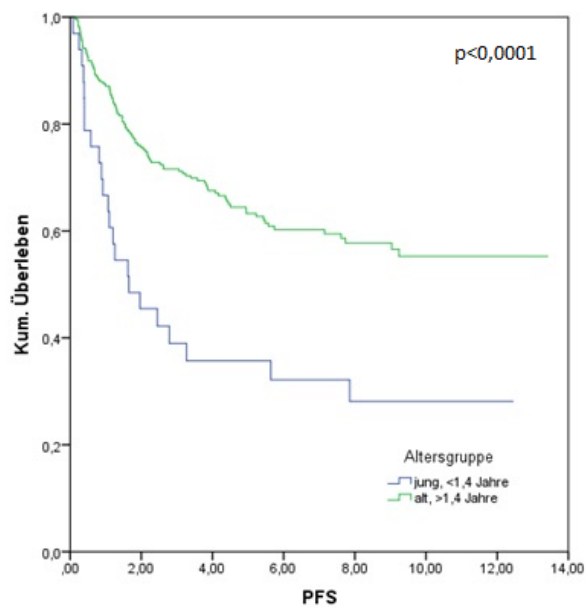


Abbildung 37: KM-Kurve jung/alt, PFS

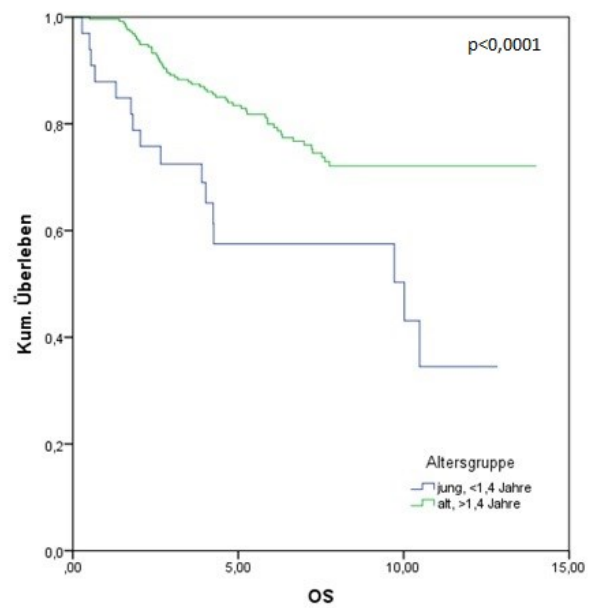


Abbildung 38: KM-Kurve jung/alt, OS

Der Log-Rank-Test zeigte mit Werten von jeweils $p < 0,0001$ sowohl für das OS, als auch für das PFS, dass ein Erkrankungsalter von unter 1,4 Jahren mit einer klar schlechteren Prognose einherging. Hierbei bleibt zu bemerken, dass durch die Aufteilung nach der sehr niedrigen Altersschwelle sehr unterschiedlich große Gruppen entstanden sind, mit 33 Patienten unter 1,4 Jahren und 258 Patienten, die älter waren. Zudem wiesen die jungen Patienten in über der Hälfte der Fälle Resttumor auf, im Gegensatz zu den älteren Patienten, bei denen nur jeder vierte Patient nicht resttumorfrei operiert werden konnte.

Histologie

Auch der Einfluss der Histologie auf das Gesamt- und Progressionsfreie Überleben wurde untersucht. Die Kaplan-Meier-Kurven für das OS zeigten einen Überlebensvorteil für die histologische Diagnose eines Ependyoms WHOII° - der Log-Rank-Test für den Vergleich mit einem Ependyom WHOIII° ergab einen p-Wert von $p=0,02$. Die Kurven für das PFS dagegen verliefen sehr ähnlich, mit möglichem Trend für den WHO II° ($p=0,26$). Bei der Analyse der Verteilung der Histologie nach den anderen untersuchten Merkmalen Resttumor, Lokalisation und Alter ließ sich kein einheitliches Muster feststellen.

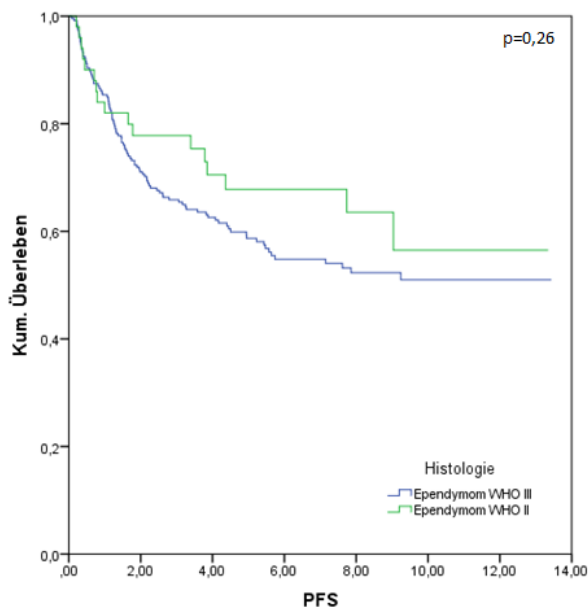


Abbildung 39: KM-Kurve Histologie, PFS

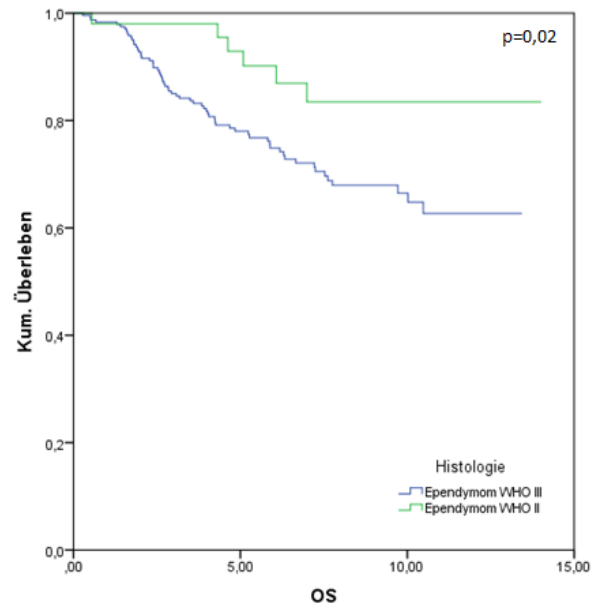


Abbildung 40: KM-Kurve Histologie, OS

Resttumor

In den Analysen von PFS und OS zwischen der Gruppe von Patienten mit Resttumor aus allen Zweigen (76 Patienten) und den Patienten ohne Resttumor (215 Patienten), unterschieden sich die Verläufe in den Kaplan-Meier-Kurven deutlich, mit einem p-Wert von je $p < 0,0001$ für das PFS und das OS und dem jeweils günstigeren Verlauf für die Patienten ohne Resttumor. Damit konnte die vorliegende Studie das Ausmaß der Resektion als entscheidenden Prognosefaktor bestätigen.

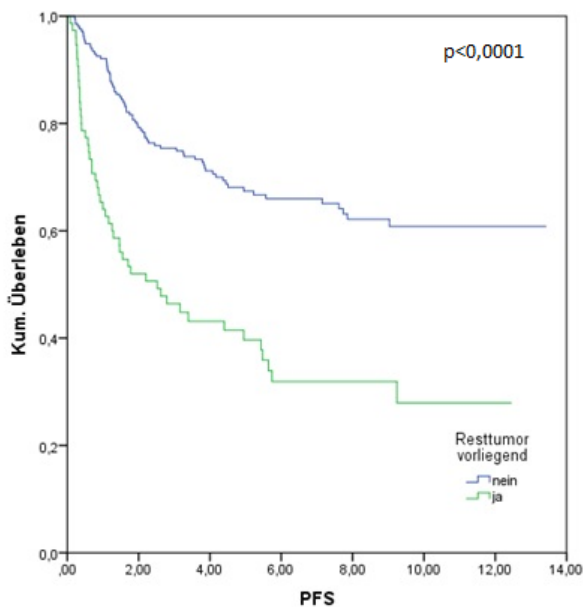


Abbildung 41: KM-Kurve Resttumor, PFS

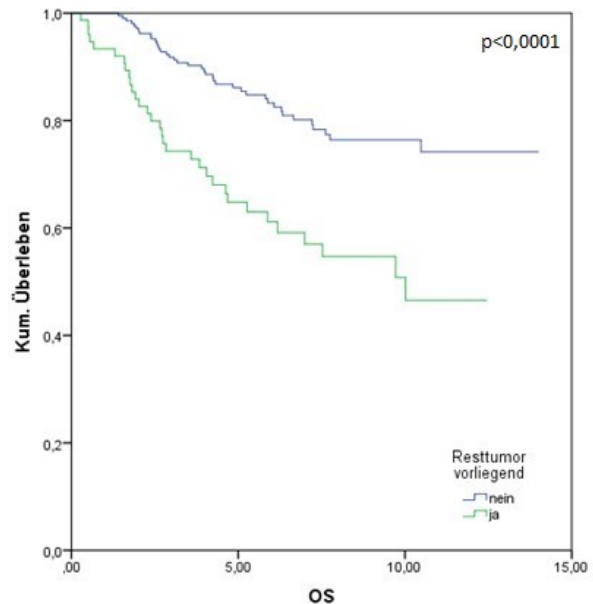


Abbildung 42: KM-Kurve Resttumor, OS

Davon ausgehend, dass die verschiedenen Tumortypen größtenteils unterschiedliche biologische Subgruppen repräsentieren, werden die Fälle mit infratentoriellen und supratentoriellen Tumoren in einzelnen Kaplan-Meier-Kurven nach Resttumor untersucht.

In der Gruppe der supratentoriell zentral gelegenen Tumoren wurde bei acht von 14 Patienten der Tumor komplett reseziert. Aufgrund der kleinen Zahlen wurden hierfür keine separaten Analysen durchgeführt.

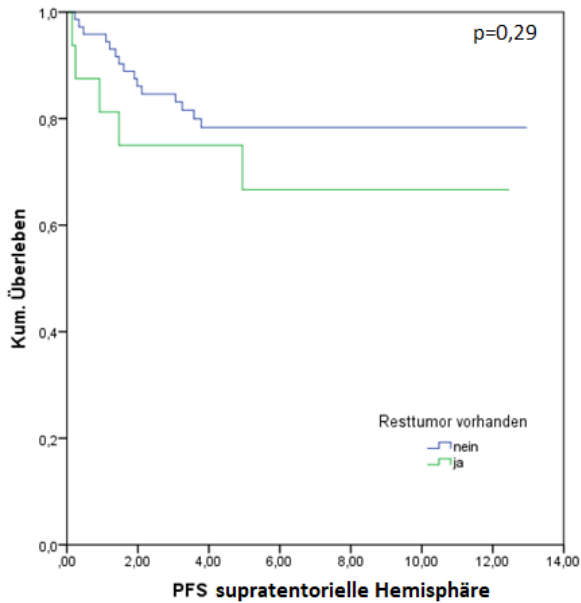


Abbildung 43: KM-Kurve Resttumor supratentoriell, PFS

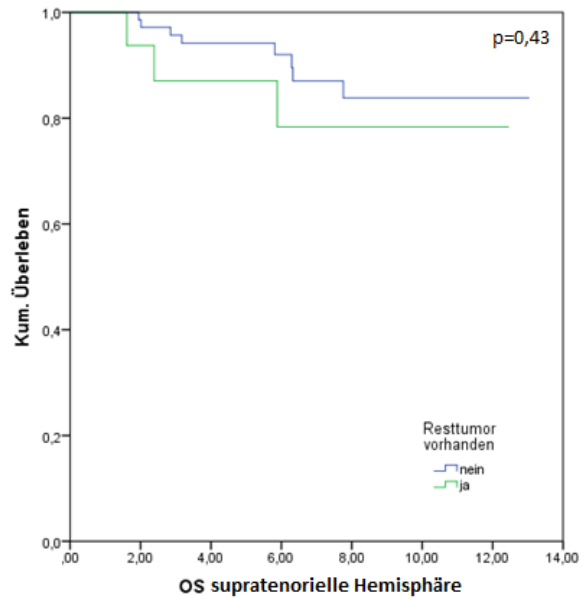


Abbildung 44: KM-Kurve Resttumor supratentoriell, OS

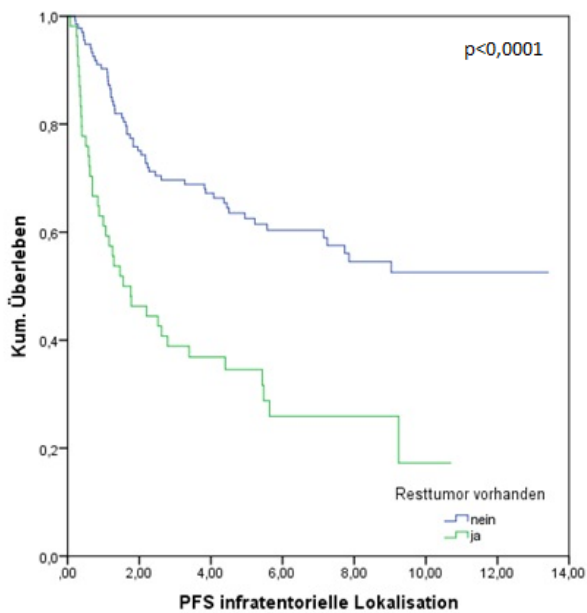


Abbildung 45: KM-Kurve Resttumor infratentoriell, PFS

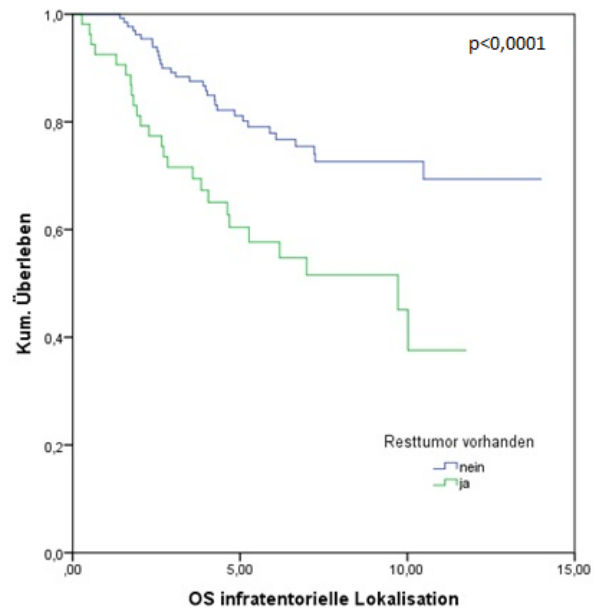


Abbildung 46: KM-Kurve Resttumor infratentoriell, OS

Die Patienten mit supratentorieller Tumorumlage zeigten im Vergleich nach Resttumor mit $p=0,29$ (PFS) und $p=0,43$ (OS) keine signifikanten Unterschiede im Krankheitsverlauf. Das OS und PFS (je $p < 0,0001$) der Patienten mit infratentorieller Tumorumlage wiesen deutliche Unterschiede auf, mit klar besserer Prognose ohne Resttumor.

Lokalisation

Betrachtet man die Tumorlokalisation, lag die Verteilung in der Studie bei 188 Patienten mit einem infratentoriellen Ependyom, 89 Patienten mit einem Tumorursprung in der supratentoriellen Hemisphäre und 14 Patienten mit zentral lokalisiertem Tumor (in den Basalganglien, dem dritten oder den Seitenventrikeln, sellär, der Vierhügelplatte oder dem Aquädukt). Das Überleben in diesen drei Gruppen unterschied sich deutlich voneinander (OS $p=0,007$; PFS $p<0,0001$), wobei die Patienten mit Ependyomlokalisation in der supratentoriellen Hemisphäre die beste Prognose zeigten mit 5- und 10-Jahresraten im OS von 92,9% (+2,8%) und 83,0% (+4,9%) sowie für das PFS nach 5 und 10 Jahre jeweils 75,8% (+4,8%).

Deutlich schlechter war das Überleben der Patienten mit infratentorieller Tumorlokalisation, bei einem OS von 75,2% (+3,3%) und 64,7% (+4,2%) sowie einem PFS von 53,3% (+3,8%) und 42,4% (+4,5%) für die Zeitpunkte nach 5 und 10 Jahren. Ebenso ging die Lokalisation eines supratentoriell zentral wachsenden Ependyoms mit einer schlechteren Prognose einher. Hier ergab sich ein OS von 76,2% (+12,2%) und 54,4% (+15,7%) sowie ein PFS von 55,1% (+13,9%) und 34,4% (+14,6%).

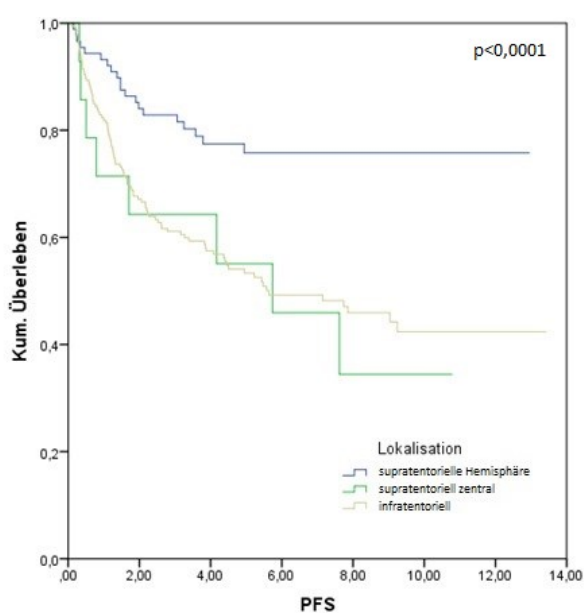


Abbildung 47: KM -Kurve Lokalisation, PFS

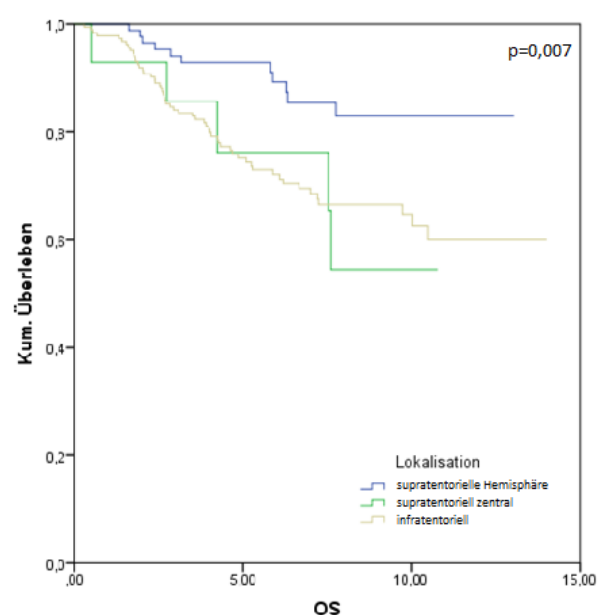


Abbildung 48: KM -Kurve Lokalisation, OS

	OS 5 Jahre	PFS 5 Jahre	OS 10 Jahre	PFS 10 Jahre
Supratentorielle Hemisphäre	92,9%	83,0%	83,0%	75,8%
Supratentoriell zentral	76,2%	54,4%	55,1%	34,4%
Infratentoriell	75,2%	53,3%	64,7%	42,4%

Tabelle 19: OS und PFS nach Lokalisation

Da Lokalisation, Erkrankungsalter und Geschlecht Faktoren sind, die sich je nach biologischer Subgruppe des Tumors unterscheiden, wurden diese Variablen inklusive der Histologie tabellarisch dargestellt, um die typischen Charakteristika insbesondere für die supratentoriell und die infratentoriell lokalisierten Tumore herauszustellen. So fallen bei den infratentoriellen Tumoren ein Überwiegen des männlichen Geschlechts sowie eine sehr junge Altersverteilung im Patientenkollektiv auf. Bei den supratentoriellen liegen das Durchschnitts- sowie das mediane Alter etwas höher, die Geschlechtsverteilung ist unauffällig. In allen Lokalisationen dominiert der histologische Befund des anaplastischen Ependymoms.

*m=männlich; w=weiblich; Min.=Minimum; Max.=Maximum; Mw. =Mittelwert

	Geschlecht		WHO-Grad		Alter in Jahren			
	M*	W*	II°	III°	Min.*	Max.*	Mw.	Median
Supratentorielle Hemisphäre	46	43	9	80	0,2	20,1	8,1	7,3
Supratentoriell zentral	11	3	5	9	1,9	17,4	10,7	11,5
Infratentoriell	109	79	37	151	0,2	18,4	5,2	3,8

Tabelle 20: Kreuztabelle Lokalisation/Geschlecht/Histologie/Alter

COX- Regression

Nicht Teil der statistischen Berechnungen der vorliegenden Arbeit, jedoch auf den in diesem Rahmen ermittelten Datensatz basierend, wurde eine COX-Regression zur Ermittlung der unabhängigen Prognosefaktoren durchgeführt, deren Ergebnisse an dieser Stelle ergänzend vorgestellt werden sollen (Pajtler et al., 2015). Hier wurden insbesondere der unabhängige Prognoseeinfluss der molekularen Subgruppe, dem Resektionsausmaß und dem „1q Gain“ geprüft, die sich auch in der multivariaten Analyse alle als unabhängige Prognosefaktoren herausstellten. Alle weiteren untersuchten Faktoren stellten sich nicht als unabhängig prognostisch relevant heraus (s. Tabelle 21).

Zusätzlich wurde in einer Modelluntersuchung aller Einflussfaktoren im Vergleich ohne und mit Einbeziehen der molekularen Subgruppe bzw. des WHO-Grades gezeigt, dass das Hinzunehmen der molekularen Subgruppen das Cox Model signifikant verbesserte ($p=0,039$ für das OS und $p=0,012$ für das PFS), der WHO-Grad jedoch nicht ($p=0,79$ für das OS und $p=0,56$ für das PFS).

	p-Wert OS	p-Wert PFS
1q gain (ja vs. nein)	<0,0001	0,001
WHO Grad (II° vs. III°)	0,827	0,547
Alter (<4 vs. >18)	0,21	0,665
Alter (4-18 vs. >18)	0,429	0,364
Komplettresektion (ja vs. nein)	0,017	<0,0001
Chemotherapie (ja vs. nein)	0,205	0,715
Radiotherapie (ja vs. nein)	0,528	0,149
PF-SE vs. PF-EPN-B	0,814	0,771
PF-EPN-A vs. PF-EPN-B	0,019	0,024
ST-SE vs. PF-EPN-B	0,691	0,407

ST-EPN-YAP vs. PF-EPN-B	0,673	0,67
ST-EPN-RELPOS vs. PF-EPN-B	0,021	0,015
Wahrscheinlichkeitsverhältnis-Test		
Model mit allen Variablen vs. Model ohne molekulare Subgruppen	0,03	0,01
Model mit allen Variablen vs. Model ohne WHO-Grad	0,79	0,56

Tabelle 21: Cox-Regression der Prognosefaktoren

3.8 Rezidivmuster

Von 291 Patienten wurde bei 119 Patienten ein Rezidiv bzw. Progress diagnostiziert. Der Einfluss der Art des Rezidivs auf das Gesamtüberleben wurde innerhalb der Kategorien „lokal“ (82 Patienten), „Fernmetastase“ (25 Patienten) und „kombiniert“ (12 Patienten) evaluiert. Hierbei zeigten sich im Vergleich zum Vorliegen bei kombiniertem Rezidiv, deutlich günstigere Verläufe ($p=0,001$) für die lokalen Rezidive sowie die isolierten Fernmetastasen, die sich untereinander

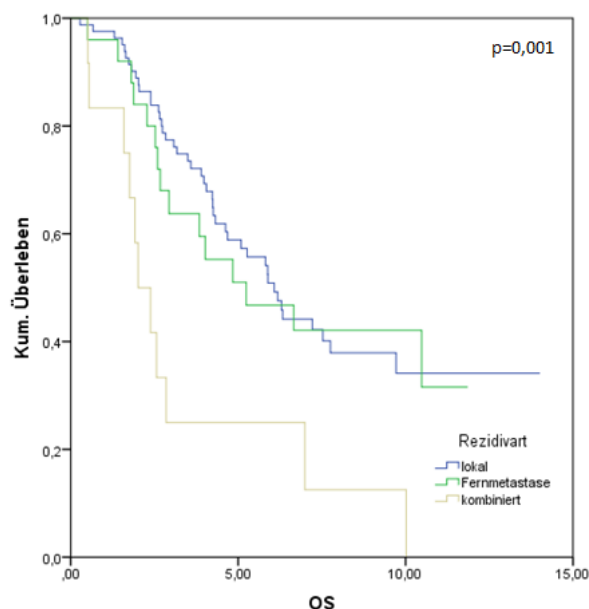


Abbildung 49: KM-Kurve Rezidivart, OS

im Gesamtüberleben nicht wesentlich unterschieden. Das OS lag nach 3, 5 und 10 Jahren bei lokaler Metastasierung bei 77,4% (+-4,7%), 58,9% (+-5,8%) sowie 44,2% (+-6,1%). Bei isolierten Fernmetastasen bei 63,8% (+-9,7%), 51,0% (+-10,1%) und

42,1% (+-10,2%). Das OS der Patienten mit kombiniertem Rezidiv betrug nach 3 und 5 Jahren 25,0% (+-12,5%) sowie nach 7 Jahren 12,5% (+-10,8%).

	OS 3 Jahre	OS 5 Jahre	OS 7 Jahre
Lokal	77,4%	58,9%	44,2%
Fernmetastase	63,8%	51,0%	42,1%
Kombiniert	25,0%	25,0%	12,5%

Tabelle 22: OS nach Rezidivart

Anhand einer Kreuztabelle zwischen der Rezidivart und der Tumorlokalisierung ließ sich ermitteln, dass die infratentoriellen Tumoren in einem Drittel aller Rezidive metastasierten und eine Dissemination damit häufiger war, als bei supratentorieller Lage, bei der der Tumor nur in 20% der Fälle streute. Bei Betrachtung der Rezidivhäufigkeit nach Lokalisation generell waren ebenfalls die infratentoriellen Tumoren häufiger betroffen, mit einer Rezidivrate von fast 50% (92/187), im Vergleich zu den supratentoriell gelegenen mit nur 22% (20/89). Bei sieben von 14 Patienten mit supratentoriell zentralem Tumoren trat ebenfalls in 50% der Fälle ein Rezidiv auf.

	supratentoriell	infratentoriell	zentral	Gesamtsumme
Lokalrezidiv	16	61	5	82
Fernmetastase	2	22	1	25
Kombinierter Progress	2	9	1	12
Kein Progress	69	95	7	171
Gesamtsumme	89	187	14	290

Tabelle 23: Kreuztabelle Rezidivart nach Lokalisation

Um einen Bias im Rezidiv-Verhalten durch lokalisationsabhängige Operabilität zu untersuchen, wurde das Vorliegen von Resttumor der Patienten mit Rezidiv in einer Kreuztabelle nach Lokalisation und Rezidivart dargestellt. Fünf der 20 Patienten mit

supratentoriell gelegenen, rezidierten Ependymomen hatten einen Resttumor, bei den infratentoriell lokalisierten waren es 39 der 92 Patienten, bei den supratentoriell zentralen Ependymomen lag bei fünf von sieben rezidierten Patienten ein Resttumor vor. Somit lässt sich das Rezidivmuster nicht allein durch das Vorliegen von Resttumor bzw. eine erschwerte Operabilität erklären.

	supratentoriell	infratentoriell	zentral	Gesamtsumme
Lokalrezidiv	4	28	4	36
Fernmetastase	1	4	0	5
Kombinierter Progress	0	7	1	8
Kein Progress	11	15	1	27
Gesamtsumme	16	54	6	76

Tabelle 24: Kreuztabelle Rezidivart nach Lokalisation bei vorliegendem Resttumor

3.9 Zweitmalignome

Von den 291 eingeschlossenen Patienten erkrankten im bisherigen Beobachtungszeitraum neun Patienten (3,1%) an einem Zweitmalignom. Sowohl die Chemotherapie, als auch die Radiotherapie bringen ein erhöhtes Risiko der Zellentartung und damit der Zweitmalignomentwicklung mit sich. In der Gruppe der neun Kindern sind zwischen Radiotherapie-Ende und der Diagnose des Zweitmalignoms im Median 5,7 Jahre vergangen. Der früheste Diagnosezeitpunkt war 1,9 Jahre, der späteste 8,4 Jahre nach Ende der Bestrahlung.

Zweitmalignom	Diagnosezeitpunkt nach Bestrahlungsende
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	1,94 Jahre
Astrozytom II°	7,16 Jahre
Astrozytom III°	2,65 Jahre
Burkitt-Lymphom, Mamma	4,97 Jahre
Glioblastoma multiforme	5,69 Jahre
Glioblastoma multiforme	6,2 Jahre
Nierenzellkarzinom	8,36 Jahre
Rhabdomyosarkom, Humerus	6,51 Jahre
T-Zell-Lymphom	2,89 Jahre

Tabelle 25: Zweitmalignomart und Diagnosezeitpunkt

Mit zwei Glioblastomen und zwei Astrozytomen sind vier der neun Zweitmalignome erneut Hirntumoren. Die ALL, das Burkitt-Lymphom sowie das T-Zell-Lymphom lassen sich als Neoplasien des hämatopoetisch-lymphatischen Systems zusammenfassen, mit dem Nierenzellkarzinom sowie dem Rhabdomyosarkom traten zwei Zweitmalignome als solide Tumore außerhalb des ZNS auf.

Von diesen neun Patienten sind fünf verstorben, vier davon an ihrem Zweitmalignom. Es ergab sich ein OS nach 10 Jahren von 33,3% (+-18%) sowie ein PFS von 13,3% (+-12,3%). Das initiale Erkrankungsalter der betroffenen Kinder schwankte zwischen 2,1 und 12,8 Jahren; sechs der Kinder waren männlich, drei weiblich. Die Lokalisation des Ependymoms war in sieben Fällen infratentoriell, bei je einem Patienten lag der Primärtumor in der supratentoriellen Hemisphäre sowie supratentoriell zentral.

	Patientenanzahl	Minimum	Median	Maximum
Männlich	6			
Weiblich	3			
Alter bei Diagnose in Jahren		2,05	3,12	12,84
Lokalisation supratentoriell	1			
Lokalisation infratentoriell	7			
Lokalisation zentral	1			
Jahre RT-Ende-Zweitmalignom		1,94	5,69	8,36
Alter RT-Beginn		2,92	4,05	12,99
Gesamtosis in Gy		54	54	68

Tabelle 26: Vorstellung Patientenkollektiv mit Zweitmalignom

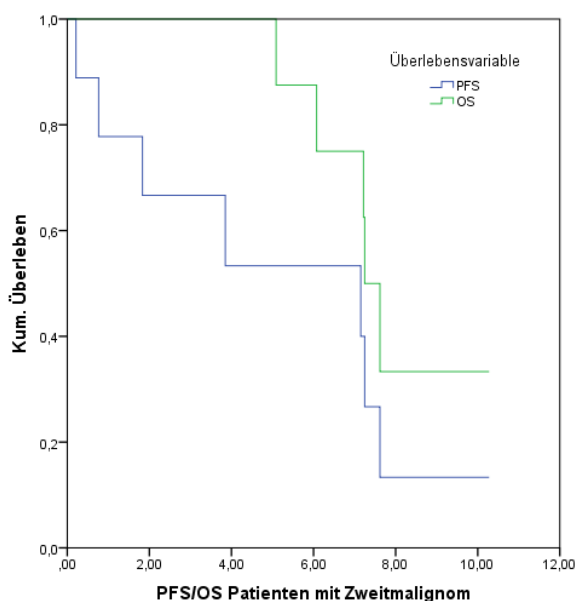


Abbildung 50: KM-Kurve Patienten mit Zweitmalignom, PFS/OS

3.10 Neuropsychologische Ergebnisse

Die neuropsychologische Begleitstudie wurde nach Alter in zwei Gruppen durchgeführt. Hierfür wurden teils verschiedene aber vergleichbare, gängige Testbatterien zur Evaluation der kognitiven Leistung benutzt. Mittels dieser wurden die fluide sowie die kristalline Intelligenz, die Visuell-motorische Vernetzung, das Kurzzeitgedächtnis, die Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Aufmerksamkeit und die motorische Geschwindigkeit bzw. die Feinmotorik getestet.

Neuropsychologische Testung der Patienten <4 Jahre

Für die deskriptive Auswertung der Patienten bis 4 Jahre wurden die Ergebnisse von 30 Patienten betrachtet. Die Testung erfolgte zwischen 3,6 und 6,6 Jahren nach OP. Es fällt auf, dass zwar alle medianen z-Werte negativ sind, aber nur die Testung der motorischen Geschwindigkeit im Median mehr als eine Standardabweichung nach unten abweicht. In diesem Kompetenzbereich lagen auch die meisten relevanten Defizite mit 18/30 (60%). Insgesamt schwanken die Ergebnisse stark, einige Patienten zeigten deutlich unterdurchschnittliche Werte, einige fielen mit deutlich überdurchschnittlichen Ergebnissen im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen auf.

Kognitives Feld	Test	Anzahl der Patienten mit relevantem Defizit	Medianer z-Wert	Min-Max. z-Wert
Fluide Intelligenz	CPM	8/30	-0,10	2,67 to -4,00
Visuell-motorische Vernetzung	VMI	10/30	-0,77	1,67 to -4,00
Kurzzeitgedächtnis	Kabc-NR	11/30	-0,50	1,00 to -4,00
Kristalline Intelligenz	Kabc-RI	11/29	-0,40	3,13 to -4,00
Verarbeitungsgeschwindigkeit	CPT-DT	8/20	-0,63	1,40 to -3,53

Aufmerksamkeit	CPT-F	5/20	-0,43	0,80 to -4,00
Motorische Geschwindigkeit	T-SP	18/30	-1,40	0,60 to -4,00

CPM= Coloured Progressive Matrices, VMI= Visual-motor Integration, Kabc-NR= Number recall aus der Kaufmann Batterie, Kabc-RI= Riddles aus der Kaufmann Batterie, PP-d=Pegboard dominant hand, PP-nd= Pegboard non dominant hand, PP-b= Pegboard both hands, Voc- Test (WISC/WAIS)= Wortschatztest, CPT-DT/F= Continuous performance test - Decision Time/Failure

Tabelle 27: Neuropsychologische Testergebnisse <4Jahre

Neuropsychologische Testung der Patienten >4 Jahre

Für die Testung der über 4-jährigen Patienten lagen die Daten von 60 Kindern vor, die Untersuchung erfolgte zwischen 1,4 und 10,7 Jahren nach Erst-OP. Für viele Kompetenzbereiche lagen die meisten Werte im Median nicht außerhalb einer Standardabweichung, in einigen Bereichen fielen Defizite auf. In der Feinmotorik (-1,22) und der Verarbeitungsgeschwindigkeit (-2,5) lagen bei mehr als der Hälfte der Kinder relevante Defizite vor mit 31/41 (75,6%) Fällen für die Verarbeitungsgeschwindigkeit und 39/57 (68,4%) für die Feinmotorik.

Kognitives Feld	Test	Anzahl der Patienten mit relevantem Defizit	Medianer z-Wert	Min-Max. z-Wert
Fluide Intelligenz	CPM	18/60	-0,44	1,70 to -2,33
Visuell-motorische Vernetzung	VMI	20/58	-0,50	1,93 to -3,67
Kurzzeitgedächtnis	Kabc-NR	17/58	-0,33	2,00 to -2,00
Kristalline Intelligenz	Kabc-RI	10/54	0,00	3,00 to -2,73
Verarbeitungsgeschwindigkeit	CPT-DT	31/41	-2,50	0,70 to -6,34
Aufmerksamkeit	CPT-F	3/42	0,30	0,90 to -2,40
Feinmotorik	T-SP	39/57	-1,22	1,54 to -6,65

Tabelle 28: Neuropsychologische Testergebnisse >4Jahre

Bei den über 4-Jährigen gab es fünf Patienten mit mehreren Testungen. Der zeitliche Abstand zwischen diesen betrug 1,7-3,2 Jahre. Auch hier zeigte sich ein heterogenes Bild: einzelne Patienten zeigten verschlechterte Leistungen in einzelnen Leistungsbereichen, andere zeigten eine Verbesserung der Leistung. Die Ergebnisse sind in Abbildung 69 dargestellt, bleiben bei der geringen Probandenanzahl aber ohne statistische Relevanz.

Kognitives Feld	Test	Differenz der letzten und vorherigen medianen z-Werte	Min-Max. der Differenz des z-Wertes
Fluide Intelligenz	CPM	-0,04	0,40 to -0,80
Visuell-motorische Vernetzung	VMI	-0,53	-0,14 to -0,87
Kurzzeitgedächtnis	Kabc-NR	-0,33	0,33 to -0,67
Kristalline Intelligenz	Voc. Test (WISC/WAIS)	0,14	0,53 to -1,67
Feinmotorik	PP-d	-0,47	1,10 to -1,01
Feinmotorik	PP-nd	-0,82	0,85 to -1,53
Feinmotorik	PP-b	-0,02	0,88 to -0,46
Verarbeitungsgeschwindigkeit	CPT-DT	0,35	0,50 to -0,70
Aufmerksamkeit	CPT-F	0,30	1,20 to -0,80

Tabelle 29: Neuropsychologische Testergebnisse >4, Patienten mit mehreren Untersuchungen

Graphische Ergebnisdarstellung beider Altersgruppen

Um eine graphische, deskriptive Auswertung der beiden Alterskollektive zu erhalten, wurden die Daten innerhalb der vergleichbaren Module zusammengefasst und in Punktdiagrammen dargestellt. Da ein Zusammenhang zwischen postoperativer neurologischer Beeinträchtigung, insbesondere dem Fossa Posterior-Syndrom und langfristigen neurokognitiven Leistungen beschrieben ist, wurden Patienten, bei denen postoperativ ein Fossa Posterior-Syndrom diagnostiziert wurde (im Gesamtkollektiv bei 4,5% vorliegend) gesondert markiert. In der Gruppe der neuropsychologisch untersuchten Patienten lag ein Fossa Posterior-Syndrom bei insgesamt fünf Patienten vor.

Die graphische Auswertung zeigt keinen auffallenden Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen oder den Lokalisationen. Die hier dargestellten Werte sollen einen Überblick vermitteln. Aktuell werden noch weitere Werte zum neuropsychologischen Leistungsspektrum und Verlauf nach Therapie erhoben. Eine statistische Auswertung dazu folgt in einer gesonderten Arbeit zu einem späteren Zeitpunkt.

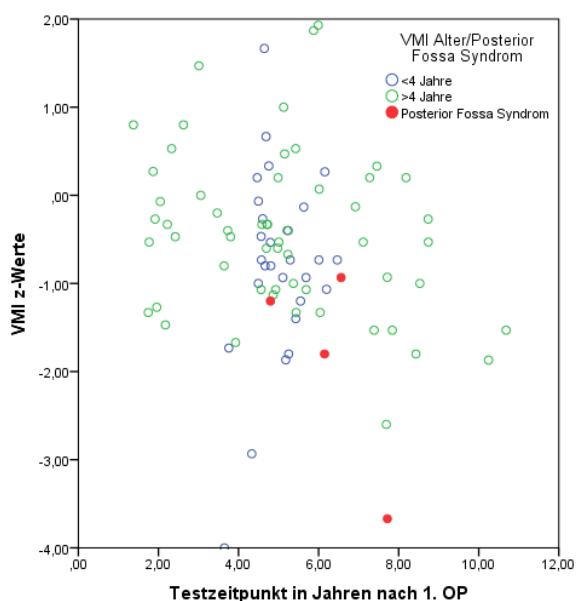


Abbildung 51: VMI z-Werte, Visuell-motorische Vernetzung, Alter

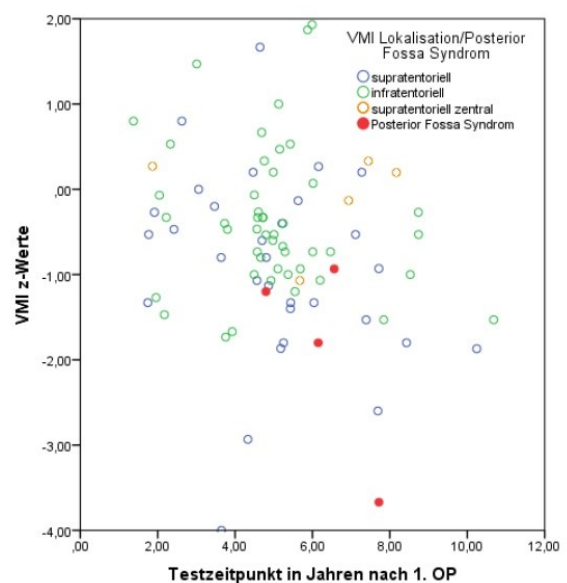


Abbildung 52: VMI z-Werte, Visuell-motorische Vernetzung, Lokalisation

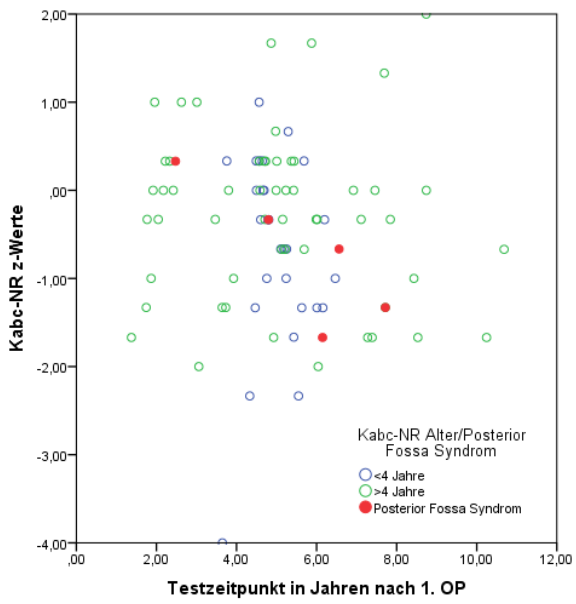


Abbildung 53: Kabc-NR, z-Werte, Kurzzeitgedächtnis, Alter

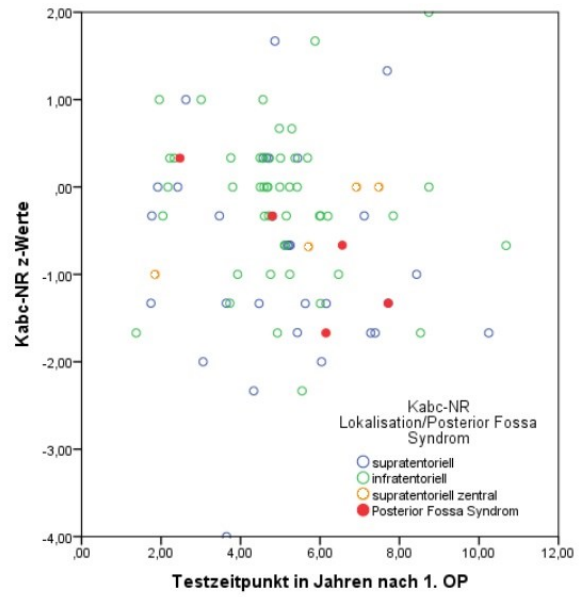


Abbildung 54: VMI z-Werte, Kurzzeitgedächtnis, Lokalisation

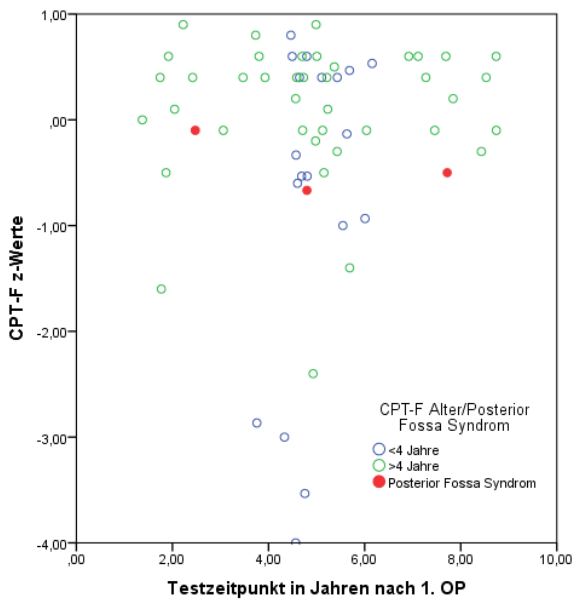


Abbildung 55: CPT-F z-Werte, Aufmerksamkeit, Alter

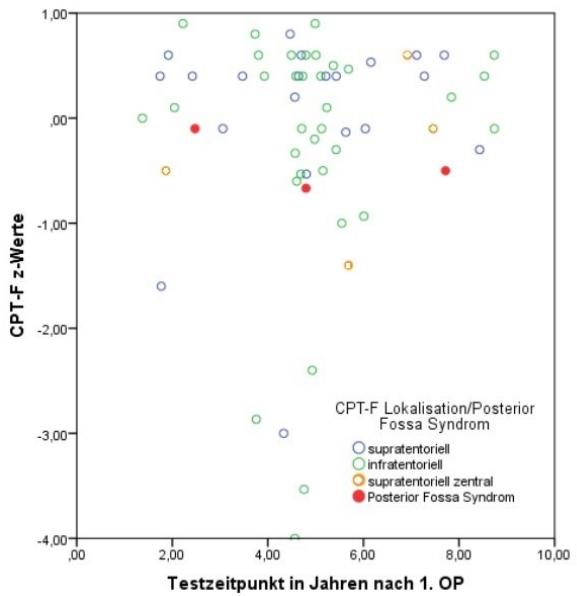


Abbildung 56: CPT-F z-Werte, Aufmerksamkeit, Lokalisation

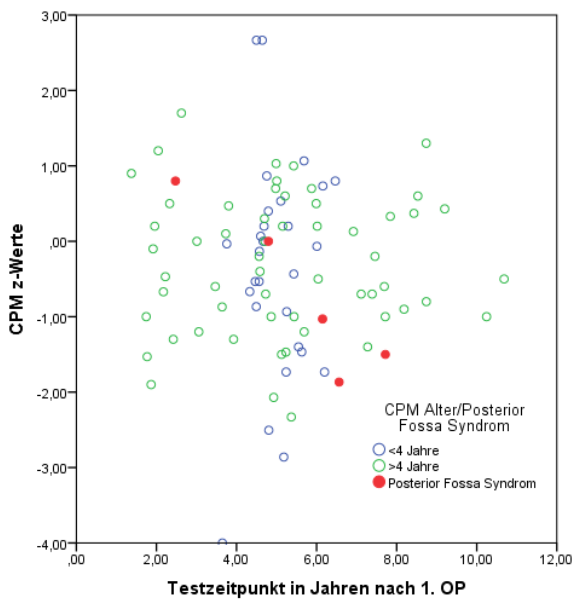


Abbildung 57: CPM z-Werte, fluide Intelligenz, Alter

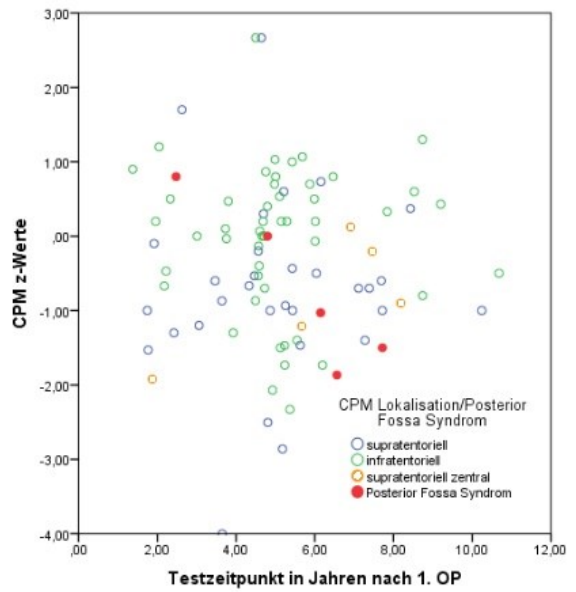


Abbildung 58: CPM z-Werte, fluide Intelligenz, Lokalisation

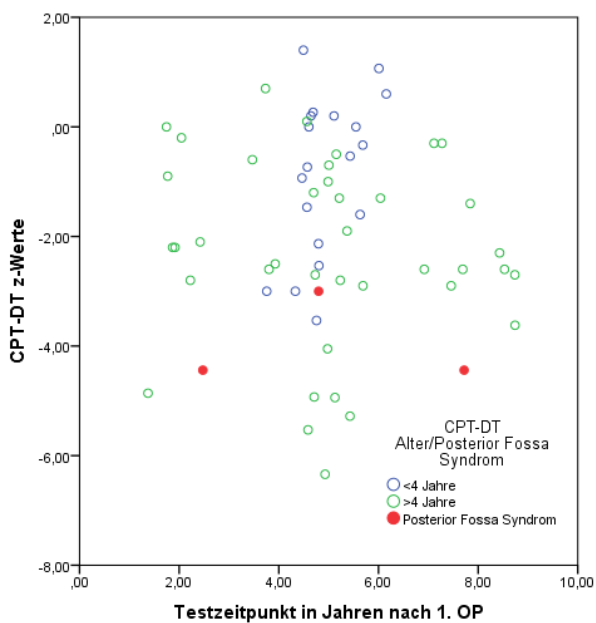


Abbildung 59: CPT-DT z-Werte, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Lokalisation

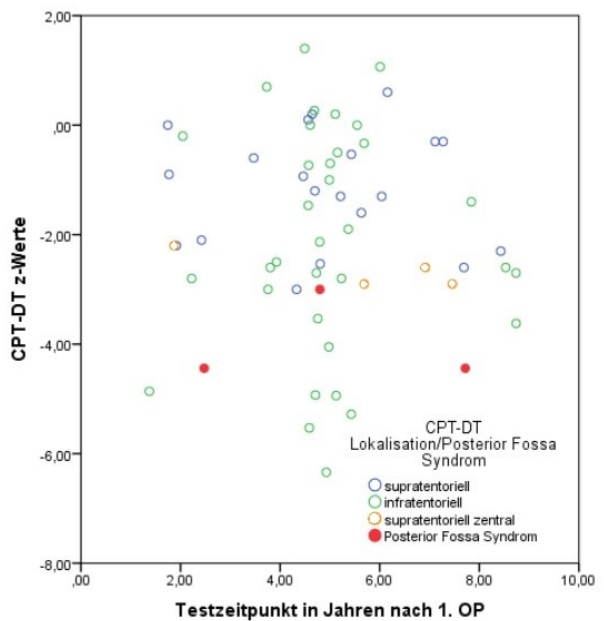


Abbildung 60: CPT-DT z-Werte, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Lokalisation

3.11 Metastasierte Tumoren

In dem Gesamtkollektiv von 344 initial registrierten Patienten gab es 13 Patienten, die zum Zeitpunkt des ersten Stagings bereits eine Dissemination aufwiesen und daher für die Gesamtauswertung ausgeschlossen wurden. Die für diese Gruppe aufgeführten Patienteneigenschaften lassen annehmen, dass besonders junge Patienten eine primäre Metastasierung aufweisen. Das mittlere Alter betrug im M+-Zweig 3,8 Jahre, in den anderen drei Zweigen 6,3 Jahre. Die Überlebensraten des M+-Zweiges nach 2 und 5 Jahren sind für das OS 76,9% (+- 11,7%) und 67,3% (+- 13,6%) und für das PFS 38,5% (+- 13,5%) und 28,8% (+- 13,1%).

	Patientenanzahl	Minimum	Median	Maximum	Keine Angabe
Männlich	9				
Weiblich	4				
Alter bei Diagnose in Jahren		0,35	3,45	13,36	
Lokalisation supratentoriell	6				
Lokalisation infratentoriell	6				
Lokalisation zentral	1				
WHO II°	1				
WHO III°	11				
Alter bei RT-Start		1,65	4,08	13,87	4
Gesamtdosis in Gy		33,6	54	68	6
Fraktionierung unbekannt	0				
Konventionell fraktioniert	6				
Hyperfraktionierung	1				

Tabelle 30: Vorstellung Patientenkollektiv E-HIT-M+

4.1 Diskussion der Methoden

Die HIT2000-Studie wurde als prospektive, populationsbasierte, multizentrische Therapieoptimierungsstudie angelegt, in der die Studienpatienten einheitlich diagnostiziert und behandelt werden sollten. Um dies zu gewährleisten umfasste die initiale Diagnostik eine zentrale Referenzbefundung von Histopathologie, Bildgebung und Liquorbefundung, auf der auch die Zuteilung zu dem jeweiligen Therapiearm basierte. Zusätzlich zu den Vorgaben des Studienprotokolls wurden die behandelnden Kliniken durch die ärztlichen Mitarbeiter der Studienzentralen bei besonderen Konstellationen oder Fragen im Behandlungsablauf beraten. Parallel dazu liefen neuropsychologische und biologische Begleitstudien. Vor Studienbeginn wurden primäre Fragestellungen festgelegt, die mit Hilfe der Studienausswertung beantwortet werden sollten.

Bezüglich der Vollständigkeit der registrierten Patienten gemessen an der Gesamtanzahl von Ependymom-Patienten in Deutschland, kann von einer weitestgehend vollständigen Erfassung in dieser Studie ausgegangen werden. Für Ependymompatienten unter 18 Jahren im Zeitraum 2009-2013 ergab sich ein 96,3%iger Studienteilnehmeranteil sowie 95,8% für die Jahre 2004-2013 bei den unter 15-jährigen im Abgleich mit den Zahlen des Kinderkrebsregisters (Kinderkrebsregister: Kaatsch und Spix, 2014).

Methodisch stellt im internationalen Vergleich insbesondere die für alle Patienten implementierte Referenzbefundung ein besonderes Qualitätsmerkmal dar, mit dem die diagnostische Sicherheit gesteigert wird. Diese wurde in Vorstudien mit lokaler Befundung bemängelt, da gezeigt werden konnte, dass bereits die Tumoreinstufung Untersucherabhängig ist. Tihan et al. zeigten in ihrer Studie 2008, dass die pathologischen Ergebnisse zur Beurteilung des WHO-Grades bei unterschiedlichen pathologischen Zentren weit auseinander lagen und das Verhältnis von WHO II° zu WHO III° je nach Untersucher zwischen 17:1 und 1:7 schwankte. Auch Ellison et al. zeigten in ihrer Studie von 2011, dass das Grading nicht nur schwer objektivierbar ist,

sondern auch klinisch nicht relevant ist. In der vorliegenden Studie stellte sich insbesondere die einheitliche, radiologische Befundung als wertvoll heraus, da sie mit hoher klinischer Relevanz einherging und somit eine hohe diagnostische Qualität gefordert war. Die Befundung entschied nicht nur über die Zweigzuordnung nach Amendment, sondern auch über die wiederkehrende Abwägung der Möglichkeit einer Nachresektion sowie die Beurteilung des Krankheitsverlaufs mit der Frage nach Progress oder Remission. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass die radiologische Referenzbefundung zwar für den Großteil des Patientenkollektivs gewährleistet werden konnte, sich aber auch Schwierigkeiten in der Durchführung darstellten, so z.B. wenn die initiale Bildgebung prä- oder frühpostoperativ qualitativ nicht ausreichend für eine klare Beurteilung war oder die Sequenzen nicht miteinander vergleichbar waren, sodass dann ein Referenzbefund für den Krankheitsverlauf fehlte und nicht dokumentiert werden konnte.

Die Rolle der Referenz-Liquoruntersuchung als obligates Kriterium für den Einschluss als Studienpatient in der vorliegenden Studie ist diskutabel. In den meisten Fällen war der Befund negativ, bei mehr als einem Viertel des Kollektivs hat der Referenzbefund gefehlt bzw. war insuffizient, sodass dies protokollgemäß zum Ausschluss aus dem Studienkollektiv geführt hätte. Durch die Durchführung der Analysen mit der Gesamtkohorte statt des "Vollständig gestaged"-Kollektivs, sind die Patientendaten dennoch in die Auswertung eingeflossen, da ein Ergebnisvergleich der beiden Gruppen keine Unterschiede zeigte.

Die in der Studie verwendeten Studien-Fragebögen (case report forms, CRF) waren für die einheitliche Dokumentation der Therapie und des Krankheitsverlaufs vorgesehen und sollten mittels vordefinierter Struktur die Qualität der Dokumentation sichern. Bei der Auswertung fiel auf, dass nicht alle studienbezogenen Fragen anhand der dokumentierten Fragebögen zu beantworten waren und das darüber hinaus die Studiendokumentation lückenhaft war. Zusätzlich interessant, für die zentralen Fragen der Endauswertung aber nicht obligat, wäre die Abfrage der häufigsten bzw. besonders schweren Komplikationen auf den Studienbögen gewesen, die so erst wie z.B. im Falle des Fossa Posterior-Syndroms, dessen Vorliegen für die neuropsychologische Auswertung relevant war, aus den Arztbriefen entnommen werden mussten. Ebenso nicht in den CRFs erfasst, aber für zukünftige Studien

interessant, war die Art der Bestrahlung, also die Unterscheidung zwischen Protonen- und Photonentherapie, sodass eine genauere Analyse der radiotherapeutischen Behandlungsart in der vorliegenden Arbeit nicht systematisch erfolgen konnte.

Die Therapieschemata des für die Studie erstellten Protokolls haben sich historisch und auf der Grundlage von vorausgegangenen Studien und deren Erkenntnissen entwickelt und entsprechen nicht dem aktuellen Verständnis zur optimalen Therapie. So würde man nach heutigem Kenntnisstand eine altersbezogen frühere Radiotherapie bevorzugen und ohne Randomisierung keine standardmäßige Chemotherapie mehr durchführen, was in der Ergebnisdiskussion näher erläutert wird.

Die Auswertung der gesammelten Daten erforderte eine Anpassung der primären Kriterien zur Gruppeneinteilung nach Studienpatienten (Intent to treat) und „Per protocol“-Patienten. Diese erfolgte in weit möglicher Einhaltung der primär festgelegten Kriterien, sodass die Analyse der Daten nach „Intent to treat“- und „Per protocol“-Prinzip wie geplant erfolgen konnte. Kritisch zu bemerken bleibt, dass bei einer hohen Anzahl von Patienten das Referenzstaging nicht vollständig durchgeführt wurde, sodass nach ausführlicher Prüfung der jeweiligen Gruppenergebnisse in der „Intent to treat“-Gruppe sowie der „Vollständig gestaged“-Patienten auf signifikante Unterschiede und zu Gunsten eines möglichst großen Datensatzes die Daten des Gesamtkollektivs für die vorliegende Auswertung verwendet wurden.

Anhand der Consort-Diagramme wurde außerdem deutlich, dass die Therapie innerhalb der Studienzweige insgesamt auffallend inhomogen durchgeführt bzw. protokolliert wurde. Dies lag vor allem an Fehlern bei der Protokolleinhaltung für die Radio- bzw. Chemotherapie sowie ungenügender Dokumentation, die sich vor allem durch knappe Personalressourcen der Kliniken bei umfangreicher und komplexer Dokumentationsarbeit erklären lässt. Da nur aus korrekt und vollständig dokumentierten Daten die richtigen Schlüsse gezogen werden können, sollte eine hohe Qualität auch in der Dokumentation gesichert sein und CRFs möglichst präzise und vorausschauend erstellt werden.

Bei der Therapie selbst lagen die Fehler innerhalb der Radiotherapie insbesondere bei inkorrekten Fraktionierungen oder einer falschen Gesamtdosis bzw. innerhalb der Chemotherapie bei einer falschen Blockanzahl oder der inkorrekten Wahl der

Chemotherapeutika. In selteneren Fällen wurde die Therapie auf Grund von Nebenwirkungen oder auf Wunsch der Eltern abgebrochen, bzw. die Therapie im Ausland fortgeführt. Es bleibt zu vermuten, dass besonders die oft fehlerhafte Erhaltungstherapie im E-HIT-R-Zweig auf Protokollmissverständnissen der behandelnden Ärzte beruhte. Die Erhaltungstherapie wurde mehrfach inkorrekt trotz ausbleibendem Ansprechens in der Primärtherapie erneut mit SKK-Blöcken statt mit TMZ durchgeführt. Insgesamt bleibt der Grund für die oft fehlerhafte Therapie unbekannt; die umfassend angebotenen Beratungsleitungen der Studienzentrale konnten nicht dazu führen, dass die Therapie stets protokollkonform durchgeführt wurde.

Zum Auswertungszeitpunkt war eine Analyse der molekularen Untersuchung bei Unvollständigkeit nicht möglich. Da die biologischen Subgruppen des Ependymoms teils vermutlich verschiedene Entitäten mit unterschiedlichem Tumorverhalten und -Eigenschaften darstellen, sollte eine molekulare Analyse des eingeschickten Tumormaterials in allen folgenden Studien durchgeführt werden (Pajtler et al., 2017).

Methodisch ist die vorliegende Studie als Therapieoptimierungsstudie zu sehen, nur eine Randomisierung könnte sicher den Vorteil einer Therapie gegenüber einem anderen Ansatz zeigen. Aktuell laufen zwei Studien zur Ependymomtherapie, die erstmalig randomisierte Therapiearme enthalten und so zu neuen Erkenntnissen führen können.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In der E-HIT2000-Studie wurden zwischen 2001 und 2011, 344 Patienten mit Ependymom registriert, hiervon wurden 291 als Studienpatienten zur Endauswertung eingeschlossen. Durch dieses für eine Ependymomstudie sehr große Kollektiv konnten auch kleinere Subgruppen untersucht werden, wie z.B. Patienten mit selteneren Tumorlokalisationen oder Responder auf die primäre Chemotherapie.

Die Langzeitergebnisse der Studie für das Gesamtkollektiv lagen bei einem OS nach 5 Jahren von 80,5% (+-2,5%) und nach 10 Jahren von 69,4% (+-3,3%), das PFS lag bei 60,2% (+-3%) bzw. 52,1% (+-3,5%). Die erzielten Ergebnisse lagen vor allem für die Patienten ohne Resttumor im erwarteten Rahmen, für die Patienten mit Resttumor konnte die bisher schlechte Prognose auch in dieser Studie nicht verbessert werden. So lagen die 5-Jahresraten bei den Patienten mit Resttumor nur bei 64,8% (+-5,7%) für das OS und 40,9% (+-5,8%) für das PFS. Die Patienten ohne Resttumor zeigten deutlich bessere 5-Jahresraten von 86,1% (+-2,5%) für das OS und 68,1% (+-3,3%) für das PFS.

Das 2005 eingeführte Amendment mit altersunabhängiger Stratifizierung nach Resttumor und Therapie mittels vorgeschalteter, verkürzter Chemotherapie, Bestrahlung sowie anschließender Erhaltungstherapie, konnte zu keiner Prognoseverbesserung führen (s. Tabelle 31).

	OS 3 Jahre	PFS 3 Jahre	OS 5 Jahre	PFS 5 Jahre	OS 7 Jahre	PFS 7 Jahre
Vor Amendment	89,5%	72,7%	83,2%	64,7%	78,2%	62,2%
Nach Amendment	82,5%	63,1%	78,1%	58,3%	68,0%	54,0%

Tabelle 31: Überlebensraten vor und nach Amendment

Patienten mit Resttumor hatten durch den neu eingeführten Behandlungszweig E-HIT-R keinen Überlebens- oder Progressvorteil gegenüber den Patienten mit Resttumor, die vor dem Amendment therapiert wurden. Auch Garvin et al. zeigten in ihrer Studie von 2012 Ergebnisse, aus denen man schloss, dass eine Chemotherapie vor der

Radiatio nur bei Patienten mit weitestgehender Resektion und somit gar keinem oder kleinem Resttumor erfolgsversprechend sein könnte, Patienten mit Resttumor hingegen umgehend postoperativ bestrahlt werden sollten. Das Ansprechen auf die Chemotherapie der Patienten des E-HIT-R-Zweiges zeigt deutliche Unterschiede zu Garvins Studienergebnissen, wo in 57% der Fälle im Folgestaging eine Komplett- oder Teilremission erzielt wurde, in 29% eine stabile Erkrankung und in 14% ein Progress. Im E-HIT-R-Zweig wurde bei 18% der Patientin ein Therapieansprechen erzielt (CR oder PR), in 49% zeigte sich eine stabile Erkrankung, in 33% ein Progress. Die Kollektivgrößen waren vergleichbar (35 zu 39 Patienten). Als Einflussfaktor für die besseren Ergebnisse ist das Patientenalter zu berücksichtigen, da in Garvins Studie keine Patienten unter 3 Jahren eingeschlossen wurde, im E-HIT-R-Zweig jedoch auch junge Patientin mit Resttumor therapiert wurden. Möglich ist zudem auch ein Bias durch eine genauere Diagnostik in der E-HIT-2000-Studie bei fortgeschrittener Technik (Garvins Studie wurde zwischen 1995 und 1999 durchgeführt) sowie obligater Referenzbefundung.

Auch im Studienzweig der unter 4-Jährigen E-HIT-BIS4 zeigte die chemotherapeutische Vorbehandlung keine Verbesserung für das Gesamt- und Progressionsfreie Überleben, ermöglichte aber das Herauszögern der Bestrahlungstherapie ohne einhergehende, signifikante Prognoseverschlechterung. Bereits in den 90-er Jahren wurden viele Studien konzipiert, um ein Hinauszögern der Radiatio bzw. ein Vorbehandeln mittels Chemotherapie zu etablieren. So konnten 1993 Duffner et al. erfolgsversprechende Ergebnisse veröffentlichen, die in einer Verzögerung um mindestens ein Jahr die Möglichkeit sahen Krankheitskontrolle zu erreichen sowie Neurotoxizitäten der Radiotherapie zu verringern. Darauf folgende Studien nahmen eine postoperative Chemotherapie nicht nur zum Verzögern der Radiotherapie bei jungen Patienten in ihr Behandlungsschema auf, sondern verzichteten bei Patienten in CR gänzlich auf eine Bestrahlung innerhalb der Primärtherapie (Grill 2001, Grundy 2007, Geyer 2005, Massimino 2010). Trotz mehreren kleinen Serien, die Chemotherapeutika in ihren Studien eingesetzt haben, konnte eine Wirksamkeit nie bewiesen werden. Hierfür fehlen randomisierte Studien, die die Frage nach dem Nutzen einer Chemotherapie zur Behandlung von Ependymomen untersuchen. Aktuell laufen erstmals zwei solcher Studien, deren Ergebnisse abzuwarten bleiben.

Vergleicht man das vorliegende Outcome mit den Ergebnissen von Ependymomstudien, die ohne Chemotherapie gearbeitet haben zeigen sich keine deutlichen Unterschiede in den Überlebensraten. So erzielte Massimino mittels hyperfraktionierter Radiotherapie ein 5-Jahres OS von 82% und ein PFS von 65%, Conter mit hyperfraktionierter Radiotherapie ein OS von 81% und ein PFS von 56% und Merchant in einem ähnlich großen Kollektiv (125 Patienten) durch konventionell fraktionierte Radiotherapie Überlebensraten von 93% für das OS und 82% für das PFS (Massimino et al., 2004; Conter et al., 2009; Merchant et al., 2009). Dies lässt ebenfalls vermuten, dass durch den Einsatz einer Chemotherapie zwar keine Prognoseverbesserung erreicht werden, aber so die Bestrahlung ohne einhergehende Prognoseverschlechterung heraus gezögert werden kann. Insgesamt bestätigt die vorliegende Arbeit vorherige Ergebnisse, in denen eine Verzögerung der Bestrahlung um weniger als ein Jahr durch Chemotherapie sich nicht deutlich ungünstig auf das Gesamtüberleben auswirkt, aber andererseits keine klaren Vorteile bringt.

Um die Radiotherapie dieser Studie zu bewerten, wird zum einen die Rolle der Hyperfraktionierung untersucht sowie der günstigste Zeitpunkt der Bestrahlung und ihre generelle Relevanz. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben keine Effektivitätssteigerung der Radiotherapie mittels einer Hyperfraktionierung zeigen können. Zwar würde auch hier eine randomisierte, mehrarmige Studie für die sichere Bewertung der Wirksamkeit benötigt werden, dennoch lässt sich im Vergleich zu anderen Studien sagen, dass es keinen Hinweis auf eine Therapieverbesserung durch die Hyperfraktionierung gibt. So sind die Ergebnisse der Vorgängerstudie HIT91, die sich hauptsächlich in der Fraktionierung der Radiotherapie unterschied, sehr ähnlich zu denen der vergleichbaren Altersgruppe in E-HIT2000 (s. Tabelle 32).

	OS 2 Jahre	PFS 2 Jahre	OS 5 Jahre	PFS 5 Jahre
E-HIT AB 4	96,4%	75,4%	85,3%	67,1%
HIT91	93,3%	76,9%	79,5%	59,4%

Tabelle 32: Überlebensraten E-HIT-AB4 mit HIT 91

Durch die zweimalige Bestrahlung pro Tag geht die hyperfraktionierte Radiatio mit einem erhöhten Aufwand und somit einer erhöhten Belastung für Eltern, Kinder und

das mitwirkende Personal einher, sodass man nach dieser Studie den Einsatz einer Hyperfraktionierung kritisch hinterfragen sollte. Damit werden ältere Ergebnisse gestützt, die ebenfalls keine Hinweise auf eine Effektivitätssteigerung durch eine intensiviertere Radiotherapie zeigen konnten. So untersuchten Massimino et al. bereits 2004 den Verlauf von 35 Kindern mit Erstdiagnose Ependyom, die mittels hyperfraktionierter Bestrahlung behandelt wurden, konnten aber im Vergleich zu Vorstudien ebenfalls keine verbesserte Prognose für die Patienten mit Hyperfraktionierung zeigen. Ähnliche Schlüsse ließen die Ergebnisse von Conter et al. aus ihrer Studie von 2009 zu, in denen sich die Hyperfraktionierung nicht abheben konnte, gegenüber dem Therapieerfolg einer konventionellen Bestrahlung. Insgesamt rechtfertigt die aktuelle Studienlage inklusive der vorliegenden Ergebnisse nicht den Aufwand einer Hyperfraktionierung der Radiotherapie.

Die elementare Rolle der Radiotherapie als Bestandteil der Ependyomtherapie generell bleibt weiterhin unumstritten, auch die Ergebnisse der E-HIT2000-Studie wiesen auf eine hohe Effektivität einer frühzeitigen Radiatio hin. Für den altersadaptierten Vergleich mit der Vorgängerstudie SKK92, in der die Bestrahlung nicht Bestandteil der primären Therapie war zeigten die Ergebnisse der E-HIT2000-Studie einen deutlich besseren Verlauf (s. Tabelle 33).

	OS 2 Jahre	PFS 2 Jahre	OS 5 Jahre	PFS 5 Jahre
E-HIT 2000, BIS 4	96,2%	73,4%	78,0%	58,59%
SKK92 Studie	80,0%	35,0%	50,0%	20,0%

Tabelle 33: Vergleich E-HIT-BIS4 mit SKK92

Die Radiatio bei jungen Kindern erst als sogenannte Salvage-Therapie einzusetzen, also erst im Falle eines Rezidivs, verschlechtert die Prognose der Patienten deutlich (Timmermann et al., 2005). Zwar liegen auch Studienergebnisse vor, die bei einem Auslassen der Radiotherapie bis zum Rezidiv für junge Patienten keinen negativen Einfluss auf das OS gefunden haben, sofern kein Resttumor vorlag (Grundy et al., 2007, Grill et al., 2001), insgesamt spricht die Studienlage aber gegen das Therapieprinzip einer Salvage-Therapie bei jungen Patienten und für die Radiatio innerhalb der Primärtherapie.

Die Frage nach dem besten Zeitpunkt der Bestrahlung lässt sich nicht eindeutig beantworten, da eine Verzögerung der Bestrahlung durch eine vorangestellte Chemotherapie, wenn man die ähnlichen Verläufe der Behandlungswege der <4-Jährigen mit den >4-Jährigen betrachtet, anscheinend ohne relevante Prognoseverschlechterung einhergeht: Die statistische Auswertung zeigt, dass die resttumorfreien Patienten aus BIS4 und AB4 sich weder im PFS noch im OS langfristig deutlich unterscheiden. Dennoch zeigten sich bei Betrachtung der Consort-Diagramme tendenziell gehäuft Rezidive im Zeitraum vor Bestrahlungsbeginn mit 19 Patienten im E-HIT-BIS4-Zweig und 13 Patienten im E-HIT-R-Zweig. Bereits 1993 zeigten Duffner et al., dass für Kinder unter 3 Jahren eine durch Chemotherapie verzögerte Radiotherapie eine Option ist, mögliche neurotoxische Auswirkungen zu minimieren, ohne die Prognose zu verschlechtern. Kritisch hinterfragen muss man diesbezüglich das Verhältnis des Gewinns, den eine lediglich um 9 Monate verzögerte Radiatio mit Sicht auf potentielle Entwicklungsschäden bringt, gegenüber den Risiken und Nebenwirkungen einer zusätzlichen Chemotherapie. Zudem lassen die neuropsychologischen Ergebnisse dieser Studie vermuten, dass - auch wenn die Neurotoxizität einer kraniospinalen Gesamt-Bestrahlung bewiesen ist - eine lokale, konventionelle Bestrahlung im jungen Alter nicht mit deutlich mehr Nebenwirkungen und Entwicklungsverzögerungen, als bei den über 4-Jährigen einhergeht. Nachdem in Vorstudien die Ergebnisse zur langfristigen neurokognitiven Entwicklung von Patienten mit Bestrahlung der gesamten Neuralachse alarmierend ausfielen, wird auf diese Therapie seitdem bei Ependyompatienten verzichtet und die Bestrahlung auf die Tumorregion begrenzt. Bei lokaler Bestrahlung auch der jungen Patienten - in der vorliegenden Studie mindestens 18 Monate alt - fielen in einer ersten, deskriptiven Zusammenschau der neuropsychologischen Untersuchungen keine altersabhängigen Defizite auf. Auch in weiteren Studien konnte kein Zusammenhang zwischen einer defizitären, neurokognitiven Entwicklung und einer frühen lokalen Radiatio gezeigt werden. So wurde anhand vorangegangener Studienergebnisse vermutet, dass die Neurokognition unabhängig von der Bestrahlungsdosis ist (Merchant et al., 2014) sowie, dass Patienten ohne Bestrahlung keine besseren Ergebnisse in neuropsychologischen Untersuchungen erzielen (Massimino et al., 2011). Auch Willard et al. zeigten 2014, dass die Entwicklung der Kinder, mit Ausnahme von

typischen Aufmerksamkeitsproblemen, trotz Bestrahlung altersgerecht ist. Nach aktuellen Kenntnissen wird eine primäre Radiotherapie ab 18 Monaten empfohlen.

Bei der Analyse der prognostischen Kriterien, stellte sich als wichtigster Prognosefaktor auch in dieser Studie der Verbleib von Resttumor heraus, der sich entscheidend auf OS und PFS auswirkte und welcher auch als unabhängiger Faktor in einer multivariaten Analyse bestätigt wurde. Patienten unter 1,4 Jahren waren hiervon ausgenommen – bei diesen zeigte sich unabhängig vom Resektionsausmaß ein sehr schlechter Verlauf. Dieses Phänomen trat auch in weiteren Studien auf, so beschrieben Pajtler et al., dass RELA-positive Ependymome, die aber über alle Altersgruppen hinweg auftreten können, sowohl mit, als auch ohne Resttumor gleich schlecht verlaufen (Pajtler et al., 2017). Darüber hinaus zeigte sich insbesondere bei jungen Patienten mit infratentoriell lokalisiertem Ependymom eine schlechte Prognose. Auch dieses Muster lässt sich höchstwahrscheinlich durch die Zugehörigkeit zu biologischen Subgruppen mit höherem Risiko erklären – die molekulare Charakterisierung der Kohorte war zum Zeitpunkt der Auswertung jedoch nicht vollständig abgeschlossen, um darüber eine sichere Aussage treffen zu können.

Für die Weiterführung der Studiauswertung ist primär die Einbeziehung der molekularen Charakterisierung von Bedeutung. Mit dieser lassen sich die bisherigen Ergebnisse neu interpretieren, da das unterschiedliche Verhalten und Therapieansprechen der biologischen Subgruppen der aktuellste Ansatzpunkt ist, die Ependymomtherapie zu verbessern. Auf Basis der daraus gezogenen Erkenntnisse sollten weitere Studien aufgebaut werden, in denen nach biologischen Subgruppen stratifiziert und spezifisch therapiert wird. Eine einheitliche Diagnostik über Referenzzentren sollte obligat für jede folgende Studie sein, ebenso die operative Versorgung in erfahrenen Kompetenzzentren. Bezüglich der operativen Therapie ist vor allem ein wiederholtes Prüfen der Möglichkeit einer Nachresektion des Resttumors empfohlen, so soll beispielsweise in der Folgestudie ein neurochirurgisches Referenzpanel etabliert werden.

5. Zusammenfassung

Das Ependymom stellt die pädiatrische Onkologie weiterhin vor eine therapeutische Herausforderung. Ziel der vorliegenden prospektiven, multizentrischen Therapieoptimierungsstudie war es, sich einer dem Rezidiv- und Spätfolgenrisiko angepassten Therapie mittels einer Gruppenstratifizierung nach Alter, Histologie und Resttumor zu nähern. Zwischen 2001 und 2011 wurden insgesamt 344 Patienten mit Ependymom registriert, hiervon wurden 291 als Studienpatienten zur Endauswertung eingeschlossen. Patienten unter 4 Jahren oder mit verbliebenem Tumor wurden vor Bestrahlung mittels Chemotherapie behandelt. Patienten älter als 4 Jahre erhielten postoperativ eine hyperfraktionierte Bestrahlung. Patienten mit anaplastischem Ependymom und Resttumorpatienten erhielten anschließend eine Erhaltungstherapie, die sich bei den Patienten mit Resttumor nach dem Ansprechen auf die Primärtherapie richtete. Die in Tabelle 34 gezeigten Überlebensraten konnten in den jeweiligen Studienzweigen erzielt werden.

	3 Jahre PFS	3 Jahre OS	5 Jahre PFS	5 Jahre OS	10 Jahre PFS	10 Jahre OS
E-HIT-BIS4	68,0%	90,1%	61,5%	82,1%	50,5%	73,9%
E-HIT-AB4	75,5%	90,0%	67,6%	84,9%	60,6%	71,0%
E-HIT-R	38,7%	70,0%	36,0%	60,6%	31,5%	55,1%

Tabelle 34: Überlebensraten E-HIT-2000

Damit konnten die in der Studie erreichten Langzeitergebnisse die Werte der Vorgängerstudien halten bzw. insbesondere bei den jungen Patienten verbessern.

Die vorliegende Studie bestätigte erneut den Stellenwert einer Bestrahlung in der Primärtherapie - auch bei noch sehr jungen Patienten. Weitere Konzepte die Therapie zu optimieren wie Hyperfraktionierung und vorausgehende Chemotherapie konnten keinen klaren Nutzen zeigen. Als einziger unabhängiger Prognosefaktor stellte sich wie schon in vorausgegangenen Studien die Komplettresektion heraus, die weiterhin erstes Behandlungsziel darstellen sollte. Die Möglichkeit einer oder mehrerer Re-Operationen sollte somit im Verlauf der Therapie wiederholt geprüft werden.

Weiterhin elementarster Bestandteil der Behandlung wird vorerst die operative Resektion und die Radiotherapie bleiben; die umstrittene Rolle der Chemotherapie wird sich durch bereits angelaufene, randomisierte Studien bald neu diskutieren lassen. Die Diagnostik wird sich bei steigender Qualität insbesondere in der Bildgebung weiter verbessern, sollte aber in allen weiteren Studien über Referenzzentren ablaufen, wie in der HIT2000-Studie gezeigt.

Weiterhin interessant zu untersuchen wäre, wie die radiotherapeutischen Optionen zu optimieren sind, z.B. ein Vergleich von Protonen- und Photonentherapie oder die Möglichkeit einer Deeskalation der Therapie für Subgruppen mit niedrigem Risiko. Insgesamt wird zukünftig jedoch vor allem die umfangreiche Erforschung der Heterogenität der Ependymome auf molekular-biologischer Ebene von größtem Interesse sein und zum besseren Verständnis der Krankheit führen.

Abstract

The therapy of ependymoma remains a challenge for pediatric oncology. This prospective, multicentric therapy optimisation study was ment to adjust therapy to the risk of relapse and late effects stratificated by age, histology and residual tumor. 344 patients had been registered between 2001 and 2011, of which 291 patients were included in the final evaluation. Patients younger than 4 years or with residual tumor were treated with chemotherapy before irradiation. Patients aged 4 years or older were treated with postoperative hyperfractionated radiotherapy. Patients with anaplastic ependymoma or with residual tumor were treated with a maintenance therapy, which was chosen by the response to the primary chemotherapy. The achieved survival rates are shown in table 35.

	3 years PFS	3 years OS	5 years PFS	5 years OS	10 years PFS	10 years OS
E-HIT-BIS4	68,0%	90,1%	61,5%	82,1%	50,5%	73,9%
E-HIT-AB4	75,5%	90,0%	67,6%	84,9%	60,6%	71,0%
E-HIT-R	38,7%	70,0%	36,0%	60,6%	31,5%	55,1%

Table 35: long-term results E-HIT-2000

The long-term results of this study were similar or in the case of young patients improved to the precending studies. The importance of irradiation in primary therapy was confirmed once again, even upon very young patients. Other concepts for optimising therapy, like hyperfractation or postoperative chemotherapy, could not prove a significant benefit. The only independent prognostic factor as shown in previous studies was complete tumor resection – therefore this should be the primary treatment goal. The option of second or further surgeries should be reconsidered throughout therapy.

Surgery and irradiation will remain the elementary therapy, whereas the controversial role of chemotherapy will have to be re-evaluated on the results of further, already running randomised studies. Diagnostics will improve, especially with rising imaging quality but should be proceeded by reference centers in upcoming studies, as shown in the HIT2000 study.

A further interesting research objective would be the optimisation of radiotherapeutic options. This could include the comparison of proton and photon therapy or the possibility of therapy de-escalation for subgroups with low risk. Overall, the heterogeneity of ependymoma on a molecular-biological level will be of high interest in the future of research and will also lead to better insight of the disease.

6. Abkürzungsverzeichnis

CARBO	Carboplatin
CCNU	Lomustine
CR	Complete Response
CRF	Case Report Form
CP	Cyclophosphamid
CT	Computer-Tomographie
EIIS	Element II
EIIIS	Element III
EIVS	Element IV
EFS	Event Free Survival
Gy	Gray
HIT	Hirntumor
KM	Kaplan-Meier
IMP	Improvement
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MTX	Methotrexat
OP	Operation (Tumorresektion)
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease
PFS	Progressive Free Survival
PR	Partial Response

RT	Radiotherapie
SD	Stable Disease
SIOP	International Society of Pediatric Oncology
SKK	Säuglinge und KleinKinder
TMZ	Temozolomid
VCR	Vincristin
VP-16	Etoposid
WHO°	World Health Organisation, Malignitätsgrad

7. Literaturverzeichnis

1. Boop FA. Repeat surgery for residual ependymoma. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2011;8(3):244-5; discussion 5.
2. Bouffet E, Doumi N, Thiesse P, Mottolese C, Jouvet A, Lacroze M, Carrie C, Frappaz D, Brunat-Mentigny M. Brain metastases in children with solid tumors. *Cancer*. 1997 Jan 15;79(2):403-10.
3. Bouffet E, Foreman N. Chemotherapy for intracranial ependymomas. *Child's Nervous System*. 1999;15(10):563-70.
4. Bouffet E, Capra M, Bartels U. Salvage chemotherapy for metastatic and recurrent ependymoma of childhood. *Child's Nervous System*. 2009;25(10):1293-301.
5. CBTRUS (2012). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2000-2008(March 23, 2012 Revision). Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL.
URL: http://www.cbtrus.org/2012-NPCR-SEER/CBTRUS_Report_2004-2008_3-23-2012.pdf
[Stand: 15.09.2015, 17:41]
6. Conter C, Carrie C, Bernier V, Geoffray A, Pagnier A, Gentet JC, et al. Intracranial ependymomas in children: society of pediatric oncology experience with postoperative hyperfractionated local radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;74(5):1536-42.
7. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, Sanford RA, Mulhern RK, James HE, Freeman CR, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med*. 1993 Jun 17;328(24):1725-31.
8. Ellison DW, Kocak M, Figarella-Branger D, Felice G, Catherine G, Pietsch T, et al. Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. *Journal of negative results in biomedicine*. 2011;10:7.

9. Figarella-Branger D, Civatte M, Bouvier-Labit C, Gouvernet J, Gambarelli D, Gentet JC, Lena G, Choux M, Pellissier JF. Prognostic factors in intracranial ependymomas in children. *J Neurosurg.* 2000 Oct;93(4):605-13.

10. Garvin JH, Jr., Selch MT, Holmes E, Berger MS, Finlay JL, Flannery A, et al. Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer.* 2012;59(7):1183-9.

11. Geyer JR¹, Sposto R, Jennings M, Boyett JM, Axtell RA, Breiger D, Broxson E, Donahue B, Finlay JL, Goldwein JW, Heier LA, Johnson D, Mazewski C, Miller DC, Packer R, Puccetti D, Radcliffe J, Tao ML, Shiminski-Maher T; Children's Cancer Group. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7621-31.

12. Grill J, Le Deley MC, Gambarelli D, Raquin MA, Couanet D, Pierre-Kahn A, Habrand JL, Doz F, Frappaz D, Gentet JC, Edan C, Chastagner P, Kalifa C; French Society of Pediatric Oncology. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 1;19(5):1288-96.

13. Grundy RG, Wilne SA, Weston CL, Robinson K, Lashford LS, Ironside J, et al. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study. *The Lancet Oncology.* 2007;8(8):696-705.

14. Horn B, Heideman R, Geyer R, Pollack I, Packer R, Goldwein J, Tomita T, Schomberg P, Ater J, Luchtman-Jones L, Rivlin K, Lamborn K, Prados M, Bollen A, Berger M, Dahl G, McNeil E, Patterson K, Shaw D, Kubalik M, Russo C. A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999 May-Jun;21(3):203-11.

15. Kaatsch P, Spix C (2014). German Childhood Cancer Registry – Report 2013/14 (1980-2013). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz.
 URL:http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/22cb72c5a76a0e46c1fe00358768d9ab8ecd3c1e/jb2014_s.pdf [Stand: 15.09.2015, 20:24]

16. Kilday JP, Rahman R, Dyer S, Ridley L, Lowe J, Coyle B, et al. Pediatric ependymoma: biological perspectives. *Molecular cancer research : MCR.* 2009;7(6):765-86.

17. Kilday JP, Mitra B, Domerg C, Ward J, Andreiuolo F, Osteso-Ibanez T, et al. Copy number gain of 1q25 predicts poor progression-free survival for pediatric intracranial ependymomas and enables patient risk stratification: a prospective European clinical trial cohort analysis on behalf of the Children's Cancer Leukaemia Group (CCLG), Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique (SFOP), and International Society for Pediatric Oncology (SIOP). *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(7):2001-11.
18. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol*. 1993 Jul3;(3):255-68. Review.
19. Krajewski K, Friedrich C, von Bueren A, Juhnkel B O, Kortmann R, Krauss J, Warmuth-Metz W, Thomale U, Pietsch T, Rutkowski S, von Hoff K. Incomplete Tumor Resection and Second Surgery in Pediatric Patients with Ependymoma within the HIT2000 Trial. *Childs Nerv Syst* (2016) 32: 1957. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3209-9>.
20. Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Benner A, Remke M, Ryzhova M, et al. Molecular staging of intracranial ependymoma in children and adults. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(19):3182-90.
21. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Review.
22. Mack SC, Witt H, Piro RM, Gu L, Zuyderduyn S, Stutz AM, et al. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature*. 2014;506(7489):445-50.
23. Massimino M, Gandola L, Giangaspero F, Sandri A, Valagussa P, Perilongo G, et al. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma: final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;58(5):1336-45.
24. Massimino M, Gandola L, Barra S, Giangaspero F, Casali C, Potepan P, Di Rocco C, Nozza P, Collini P, Viscardi E, Bertin D, Biassoni V, Cama A, Milanaccio C, Modena P, Balter R, Tamburrini G, Peretta P, Mascarini M, Scarzello G, Fidani P, Milano GM, Sardi I, Genitori L, Garrè ML. Infant ependymoma in a 10-year AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) experience with omitted or deferred radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 1;80(3):807-14. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.048. Epub 2010 Jun 18.
25. Massimino M, Solero CL, Garre ML, Biassoni V, Cama A, Genitori L, et al. Second-look surgery for ependymoma: the Italian experience. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2011;8(3):246-50.

26. Massimino M, Gandola L, Barra S, Giangaspero F, Casali C, Potepan P, et al. Infant ependymoma in a 10-year AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) experience with omitted or deferred radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(3):807-14.

27. Mendrzyk F, Korshunov A, Benner A, Toedt G, Pfister S, Radlwimmer B, et al. Identification of gains on 1q and epidermal growth factor receptor overexpression as independent prognostic markers in intracranial ependymoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(7 Pt 1):2070-9.

28. Merchant TE, Boop FA, Kun LE, Sanford RA. A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;71(1):87-97.

29. Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):258-66.

30. Merchant TE, Sharma S, Xiong X, Wu S, Conklin H. Effect of cerebellum radiation dosimetry on cognitive outcomes in children with infratentorial ependymoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;90(3):547-53.

31. Miller RW, Young JL Jr, Novakovic. Childhood cancer. *Cancer*. 1995 Jan 1;75(1 Suppl):395-405.

32. Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, Wani K, Tatevossian R, Punchihewa C, Johann P, Reimand J, Warnatz HJ, Ryzhova M, Mack S, Ramaswamy V, Capper D, Schweizer L, Sieber L, Wittmann A, Huang Z, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Fuhs D, Toledano H, Avigad S, Hoffman LM, Donson AM, Foreman N, Hewer E, Zitterbart K, Gilbert M, Armstrong TS, Gupta N, Allen JC, Karajannis MA, Zagzag D, Hasselblatt M, Kulozik AE, Witt O, Collins VP, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Bader G, Yaspo ML, von Deimling A, Lichter P, Taylor MD, Gilbertson R, Ellison DW, Aldape K, Korshunov A, Kool M, Pfister SM. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell*. 2015 May 11;27(5):728-43. doi: 10.1016/j.ccell.2015.04.002.

33. Pajtler KW, Mack SC, Ramaswamy V, Smith CA, Witt H, Smith A, Hansford JR, von Hoff K, Wright KD, Hwang E, Frappaz D, Kanemura Y, Massimino M, Faure-Contier C, Modena P, Tabori U, Warren KE, Holland EC, Ichimura K, Giangaspero F, Castel D, von Deimling A, Kool M, Dirks PB, Grundy RG, Foreman NK, Gajjar A, Korshunov A, Finlay J, Gilbertson RJ, Ellison DW, Aldape KD, Merchant TE, Bouffet E, Pfister SM, Taylor MD. *Acta Neuropathol*. 2017 Jan;133(1):5-12. doi: 10.1007/s00401-016-1643-0. Epub 2016 Nov 17.

34. Parker M, Mohankumar KM, PUNCHIHewa C, Weinlich R, Dalton JD, Li Y, et al. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-kappaB signalling in ependymoma. *Nature*. 2014;506(7489):451-5.
35. Pietsch T, Wohlers I, Goschzik T, Dreschmann V, Denkhaus D, Dörner E, Rahmann S, Klein-Hitpass L. *Acta Neuropathol*. 2014 Apr;127(4):609-11. doi: 10.1007/s00401-014-1264-4. Epub 2014 Feb 22.
36. Pollack IF, Gerstzen PC, Martinez AJ, Lo KH, Shultz B, Albright AL, Janosky J, Deutsch M. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery*. 1995 Oct;37(4):655-66; discussion 666-7.
37. Rezai AR, Woo HH, Lee M, Cohen H, Zagzag D, Epstein FJ. *J Neurosurg*. 1996 Oct;85(4):618-24.
38. Rousseau A, Idbaih A, Ducray F, Criniere E, Fevre-Montange M, Jouvet A, et al. Specific chromosomal imbalances as detected by array CGH in ependymomas in association with tumor location, histological subtype and grade. *Journal of neuro-oncology*. 2010;97(3):353-64.
39. Rutkowski S1, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JE, Kortmann RD, Kuehl J. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):978-86.
40. Tallen G, Yiallourous M, GPOH (2015). Ependymom.
URL: www.kinderkrebsinfo.de/Ependymom [Stand: 05.06.2017, 18:39]
41. Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, Su X, Liu Y, Jensen P, et al. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer cell*. 2005;8(4):323-35.
42. Tihan T¹, Zhou T, Holmes E, Burger PC, Ozuysal S, Rushing EJ. The prognostic value of histological grading of posterior fossa ependymomas in children: a Children's Oncology Group study and a review of prognostic factors. *Mod Pathol*. 2008 Feb;21(2):165-77. Epub 2007 Dec 14.
43. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Meisner C, Slavic I, Pietsch T, Bamberg M. Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 15;46(2):287-95.

44. Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J, Rutkowski S, Dieckmann K, Meisner C, et al. Role of radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under age of 3 years: results of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK 87 and 92. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005;77(3):278-85.
45. Vinchon M, Leblond P, Noudel R, Dhellemmes P. Intracranial ependymomas in childhood: recurrence, reoperation, and outcome. *Childs Nerv Syst*. 2005 Mar;21(3):221-6. Epub 2004 Dec 14.
46. Wani K, Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Raghunathan A, Ellison D, Gilbertson R, et al. A prognostic gene expression signature in infratentorial ependymoma. *Acta neuropathologica*. 2012;123(5):727-38.
47. Willard VW, Conklin HM, Boop FA, Wu S, Merchant TE. Emotional and behavioral functioning after conformal radiation therapy for pediatric ependymoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;88(4):814-21.
48. Witt H, Mack SC, Ryzhova M, Bender S, Sill M, Isserlin R, et al. Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. *Cancer cell*. 2011;20(2):143-57.

8. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre ohne den Rat und die Unterstützung anderer nicht möglich gewesen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Rutkowski für die Möglichkeit in der pädiatrischen Hämatonkologie des UKE zu promovieren sowie bei Frau Dr. von Hoff für die Bereitstellung des Themas, die hervorragende Betreuung und immer engagierte Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit, bedanken. Ebenso geht mein Dank an Dr. Mynarek, Dr. Juhnke, Frau Becker, Frau Stiegmann und Frau Riechers aus der HIT-MED Studienzentrale, an die ich mich mit meinen Fragen ebenfalls immer wenden konnte. Danke auch an Anika Resch und Tanja Tischler, die mich geduldig in die neuropsychologischen Daten der Begleitstudie eingearbeitet haben.

Meinen Freunden und meiner Familie möchte ich für die Unterstützung und Motivation während der Zeit der Dissertation danken.

Vielen Dank!

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

10. 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 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: