

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Partikeltherapie

**Die Rolle der Strahlentherapie bei Choroid Plexus Tumoren – Daten der CPT-SIOP-
2000/-2009 Studien und des CPT-SIOP-Registers**

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Christoph Ricken
aus Kamp-Lintfort
2021

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/75226

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20220118-082652-7

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Frau Univ.-Prof. Dr. med. B. Timmermann

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 23. November 2021

Publikationen:

Ricken C, Frisch S, Hartung S, Kortmann RD, Wolff J, Timmermann B: Radiotherapy in Choroid Plexus Carcinoma: An Analysis of the SIOP-CPT-2000/2009-Study and the CPT-Register. Pediatric Blood Cancer 2018, Volume 65, Seiten S12 und S72.

Präsentiert beim 50. Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) und der Paediatric Radiation Oncology Society (PROS), 16. - 19. November 2018, Kyoto, Japan

<https://doi.org/10.1002/pbc.27455>

Kordes U, Hartung S, Lobel U, Ozga AK, Traunecker H, Adamski J, Filipek I, Garami M, Solanki G, Hasselblatt M, Pietsch T, Kortmann RD, **Ricken C**, Timmermann B, Wolff J: Choroid plexus tumors in 2018: The CPT-SIOP Experience and long-term outcome. Neuro-Oncology 2018, Volume 20, Supplement 20, Seite i70.

Präsentiert beim 18. International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPNO), 30. Juni - 3. Juli 2018 Denver, Colorado, USA

<https://doi.org/10.1093/neuonc/noy059.192>

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Grundlagen der Strahlentherapie	7
1.2. Epidemiologie der Choroid Plexus Tumoren	11
1.3. Diagnose und Ausbreitung von Choroid Plexus Tumoren	11
1.4. Anatomie und Histopathologie der Choroid Plexus Tumoren	11
1.5. Histologische und molekulare Determinanten der Choroid Plexus Tumoren	12
1.6. Ätiologie der Choroid Plexus Tumoren	13
1.7. Therapiemaßnahmen bei Choroid Plexus Tumoren	14
1.7.1. CPT-SIOP-Studien und -Register	15
1.7.2. Operative Maßnahmen	16
1.7.3. Chemotherapie	17
1.7.4. Strahlentherapie.....	17
1.8. Ziel der Arbeit	21
2. Material und Methoden	22
2.1. Patientendaten	22
2.2. Datenerhebung und Auswahlkriterien	22
2.3. Statistische Methoden.....	24
3. Ergebnisse	26
3.1. Deskriptive Analysen – Patientencharakteristika.....	26
3.2. Deskriptive Analysen – Therapiemaßnahmen.....	29
3.3. Deskriptive Analysen – Daten zum Outcome	29
3.4. Deskriptive Analysen – Strahlentherapie	31
3.4.1. Indikation und durchgeführte RT	31
3.4.2. RT und der Krankheitsstatus	32
3.4.3. Protokollgemäße RT	32
3.4.4. Alter bei RT.....	33
3.4.5. Bestrahlungsmodus und Dosis der RT	34
3.4.6. RT und das Outcome.....	35
3.4.7. Subgruppen zur RT bei CPC	36
3.5. Inferenzstatistische Analysen der einzelnen Einflussfaktoren	38
3.5.1. PFS und OS für die Gesamtgruppe	38
3.5.2. PFS und OS in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose.....	39

3.5.3.	PFS und OS in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.....	40
3.5.4.	PFS und OS in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus	42
3.5.5.	PFS und OS in Abhängigkeit von der Chemotherapie	43
3.5.6.	PFS und OS in Abhängigkeit vom Li-Fraumeni-Syndrom	44
3.6.	Inferenzstatistische Analysen mit dem Schwerpunkt Strahlentherapie bei CPC	45
3.6.1.	PFS und OS in Abhängigkeit von der Strahlentherapie	45
3.6.2.	RT und Indikationsstellung	48
3.6.3.	RT und Krankheitsstatus	49
3.6.4.	RT und eine protokollgemäße Bestrahlung	51
3.6.5.	RT und das Alter bei RT inklusive Subgruppenanalyse	53
3.6.6.	RT und der Resektionsstatus bei CPC.....	56
3.6.7.	RT und der Metastasierungsstatus bei CPC	59
3.6.8.	RT und die Chemotherapie bei CPC	62
3.6.9.	RT und Li-Fraumeni-Syndrom bei CPC	64
3.7.	Mehrfaktorielle Analysen für CPC.....	65
3.8.	Zusammenfassung der Ergebnisse	67
4.	Diskussion	69
5.	Zusammenfassung.....	76
6.	Literaturverzeichnis.....	77
7.	Anhang	84
7.1.	Abkürzungsverzeichnis	84
7.2.	Abbildungsverzeichnis	86
7.3.	Tabellenverzeichnis.....	88
7.4.	Anhang A – Übersicht zu Therapiestrategien bei CPT	90
7.5.	Anhang B – Übersicht zur Bestrahlungsdosis bei CPT.....	90
7.6.	Anhang C – Übersicht zur Therapiestrategie bei CPP	91
7.7.	Anhang D – Übersicht zur Therapiestrategie bei aCPP	92
7.8.	Anhang E – Übersicht zur Therapiestrategie bei metastasiertem aCPP	93
7.9.	Anhang F – Übersicht zur Therapiestrategie bei CPC	94
7.10.	Anhang G – Übersicht zur Therapiestrategie bei metastasierten CPC.....	95
7.11.	Anhang H – Übersicht über Dosisempfehlungen abhängig vom Alter	95
7.12.	Anhang I – WHO-Klassifikation der Tumore des Zentralen Nervensystems	96
7.13.	Anhang J – Ethikvotum.....	97

8. Danksagung.....	98
9. Lebenslauf.....	100

1. Einleitung

Choroid Plexus Tumoren (CPT) sind sehr seltene Tumoren, die vom Plexus choroideus ausgehen, vor allem bei Kindern auftreten und symptomarm verlaufen. Auf der einen Seite wird durch das Tumorgewebe vermehrt Liquor cerebrospinalis (CSF, cerebrospinal fluid) gebildet, auf der anderen Seite verhindert das Tumorstadium den Liquorabfluss, sodass es zum Liquoraufstau kommen kann. Dadurch fallen Patienten mit Hirndrucksymptomatik wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Reizbarkeit bzw. Krampfanfällen und selten mit Nackenschmerzen auf. Da bei Kindern die Schädelnähte noch nicht knöchern verwachsen sind, kann es zu Verformungen des Schädels infolge eines Hydrocephalus kommen (Wolff und Wagner, 2004).

Aus therapeutischer Sicht stehen verschiedene Modalitäten zur Verfügung. So werden in den Therapieprotokollen neben der Operation und den Chemotherapie-Regimen auch strahlentherapeutische Maßnahmen beschrieben (Wolff et al., 2002).

1.1. Grundlagen der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie (Radiotherapie, RT) stellt eine wichtige Therapieoption in der Onkologie dar. Meist ist sie Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes zusammen mit operativ-chirurgischen Maßnahmen sowie medikamentös-systemischen Therapien (Wannenmacher et al., 2013).

Die RT dient grundsätzlich der lokalen Therapie, kann allerdings auch teilweise über die lokalen Maßnahmen hinausgehen (Wannenmacher et al., 2013).

Es werden unterschiedliche Arten von Strahlung angewendet. Zu den ionisierenden Strahlenarten gehören die alpha-, beta- und gamma-Strahlung. Bei der alpha-Strahlung sendet der zerfallende Atomkern ein Alphateilchen (Heliumkern), bestehend aus je zwei Neutronen und Protonen, aus. Bei der Beta-Strahlung zerfällt ein Neutron in ein Proton und ein Elektron. Das Elektron wird aus dem Atomkern abgegeben und wird auch als Beta-Teilchen bezeichnet. Die gamma-Strahlung ist keine Teilchenstrahlung, es handelt sich vielmehr um elektromagnetische Wellen, die auch als Photonenstrahlung bezeichnet werden (Wannenmacher et al., 2013). Gamma-Strahlen entstehen durch Kernreaktionen oder radioaktiven Zerfall (Timmermann und Dieckmann, 2018).

Mehr als 90% der teletherapeutischen Bestrahlungen finden mit hochenergetischen Röntgen- bzw. Photonenstrahlen und gamma-Strahlen statt (Timmermann und Dieckmann, 2018).

Röntgenstrahlen sind ebenfalls elektromagnetische Wellen (Photonen), die durch Geschwindigkeitsänderungen geladener Teilchen entstehen (Wannenmacher et al., 2013).

Die Therapie mit Protonen oder anderen Partikeln wird bisher zumeist für spezielle Indikationen eingesetzt. Durch eine Protonentherapie kann die Belastung des umliegenden gesunden Gewebes reduziert werden, was sie besonders für den Einsatz im Kindesalter interessant macht (Laprie et al., 2015; Yock et al., 2016). Auch die Rate von Zweittumoren kann durch eine Protonentherapie möglicherweise reduziert werden (Miralbell et al., 2002).

Das Maß für die Energie, die eine Strahlungsart an die Materie abgibt, ist die Energiedosis, die in der SI-Einheit Gray (Gy) angegeben wird. Die Strahlenaktivität wird in Becquerel (Bq) angegeben. Da die Energiedosis von der Strahlungsart abhängig ist, wurde die Äquivalenzdosis eingeführt. Für die Äquivalenzdosis wird die Energiedosis mit einem Strahlenwichtungsfaktor multipliziert. Die Äquivalenzdosis wird in der SI-Einheit Sievert (Sv) angegeben (Wannenmacher et al., 2013).

Ionisierende Strahlung kann auf direkte sowie indirekte Weise wirken. Entstehende Hydroxyradikale sind für die indirekte Strahlenwirkung verantwortlich, da auch diese mit der Materie interagieren. Die Strahlung führt (direkt) zu entzündlichen Prozessen und letztlich zur Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNA). Es kann zu DNA-Einzelstrangbrüchen, DNA-Doppelstrangbrüchen, Basen-Veränderungen bis hin zu Basen-Verlusten kommen. Die Folgen der DNA-Schädigung können zum einen mit dem Erliegen der Teilungsfähigkeit der Zellen einhergehen, können aber auch mit einem Verlust der Zellteilungskontrolle und einem übermäßigen Zellwachstum und somit auch mit Karzinogenese einhergehen (Duffner et al., 1985; Wannenmacher et al., 2013).

Ein wichtiger Punkt in der RT ist die Feststellung, dass die Wirkung der Strahlung unter Sauerstoff größer ist als unter hypoxischen Bedingungen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist der subletale Schaden von Zellen, die sich in einer RT-Pause wieder erholen können. Dies ist besonders für die Normal-Zellen von großer Bedeutung. Aus diesem Grund spielt die Fraktionierung in der RT eine große Rolle. Unter Fraktionierung versteht man das Aufteilen der Gesamtdosis auf tägliche kleinere Dosen (meist ca. 2 Gy). Ziel der Fraktionierung ist das Vermindern von Nebenwirkungen. Spricht man von Hyperfraktionierung, werden die Tagesfraktionen weiter unterteilt bei gleicher Gesamtbestrahlungszeit, sodass unter Umständen höhere Gesamtstrahlendosen ohne erheblich gesteigerte Nebenwirkungen möglich sind. Entwickeln Tumore eine Strahlenresistenz, kann eine Akzelerierung nötig werden. Bei der Akzelerierung wird die Fraktionsfrequenz bei gleicher Dosis erhöht, sodass die Gesamtbestrahlungszeit verkürzt wird. Allerdings geht dies mit der Gefahr für verstärkte Nebenwirkungen einher. Auch eine Hypofraktionierung kann indiziert sein, bei der die Dosis pro

Fraktion erhöht wird, sodass sich die Gesamtbehandlungszeit verkürzt. Dieses Vorgehen kommt häufig im palliativen Setting zum Einsatz (Wannenmacher et al., 2013).

Eine RT kann mit relevanten Therapiefolgen einhergehen. Es werden hier frühe von späten strahlenbedingten Therapieebenenwirkungen unterschieden, wobei die Grenze bei 90 Tagen nach dem Beginn der RT liegt. Während frühe Strahlenreaktionen häufig abheilen, verlaufen die späten strahlenbedingten Therapiefolgen eher chronisch oder gar progredient (Wannenmacher et al., 2013).

Die frühen Strahlenfolgen verlaufen meist mit einer Entzündungsreaktion, einhergehend mit einer Zellhypoplasie, häufig auch mit sekundären Infektionen auf Grund einer Leukopenie, bis hin zur Regeneration und Heilung durch überlebende oder eingewanderte Stammzellen. Die Pathogenese der chronischen Strahlenfolgen ist noch nicht endgültig verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass nach höheren Dosen ein für das Versagen einer Organfunktion im bestrahlten Gebiet verantwortlicher Gewebsumbau in der Regel schneller eintritt (Wannenmacher et al., 2013).

Späte Effekte durch eine RT von ZNS oder Kopf-Hals-Tumoren sind beispielsweise kognitive Dysfunktion und Endokrinopathien (Duffner et al., 1985; Laprie et al., 2015), die aber dosisabhängig entstehen und durch niedrigere Dosen vermindert werden können (Yock et al., 2016).

Insbesondere das kindliche Gehirn ist strahlensensibel und reagiert empfindlich auf eine Strahlenbelastung (Wannenmacher et al., 2013).

Aus diesem Grund ist die Untersuchung von strahlentherapeutischen Daten insbesondere für kindliche Hirntumore von besonderer Bedeutung.

Durch verbesserte Bildgebung in der Planung und entsprechende Bestrahlungspläne ist es möglich, die Bestrahlungsvolumina und somit auch die Nebenwirkungen zu reduzieren.

In den Abbildungen 1 und 2 sind zwei Bestrahlungspläne am Beispiel von CPT dargestellt. Dazu werden Bestrahlungsvolumina festgelegt. Das „Gross Tumor Volume“ (GTV) ist das Zielvolumen, welches den in der Computertomographie oder Magnetresonanztomographie sichtbaren Tumor erfasst. Das „Clinical Target Volume“ (CTV) schließt tumorspezifisch den subklinisch befallenen Bereich ein. Das „Planning Target Volume“ (PTV) berücksichtigt zusätzlich zum GTV und CTV die Unsicherheitsquellen der täglichen Lagerung und Organbewegung. Für die Planung ist das PTV das relevante Zielvolumen. Die Größe der Bestrahlungsvolumina hängt einmal von der Größe des Tumors, aber auch von Risikoorganen mit hoher Strahlenempfindlichkeit, die geschützt werden sollten, ab (Timmermann und Dieckmann, 2018).

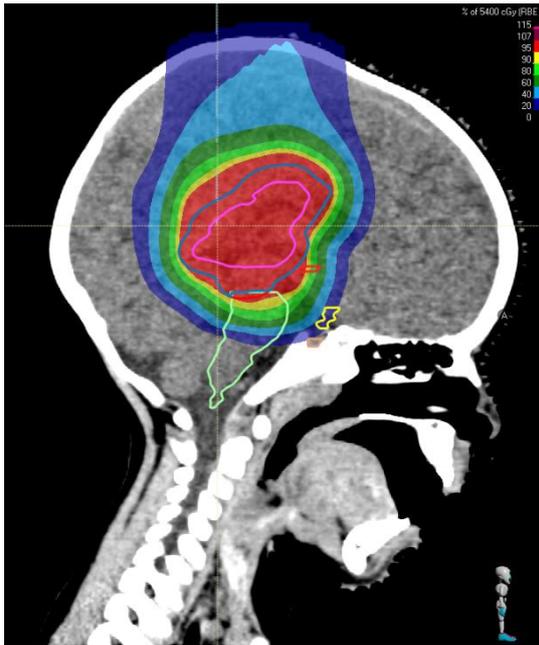


Abbildung 1 Bestrahlungsplan lokal

Planungs-CT mit Bestrahlungsplan für ein 2,6-Jahre altes Kind mit einem lokalen Choroidplexuskarzinom WHO Grad III. Gesamtdosis 54 Gy appliziert in 30 Fraktionen mit einer jeweiligen Einzeldosis von 1,8 Gy. Sagittale Ansicht. Rote Fläche: 95% Isodose, pinke Linie: CTV (clinical target volume), rote Linie: PTV (planning target volume), blaue Linie: PTV-Hirnstamm, hellgrüne Linie: Hirnstamm, gelbe Linie: Chiasma, rote Linie: Hypothalamus, hellbraune Linie: Hypophyse
Quelle: Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen. Erstellt mit Planungssystem RayStation, Version 9.

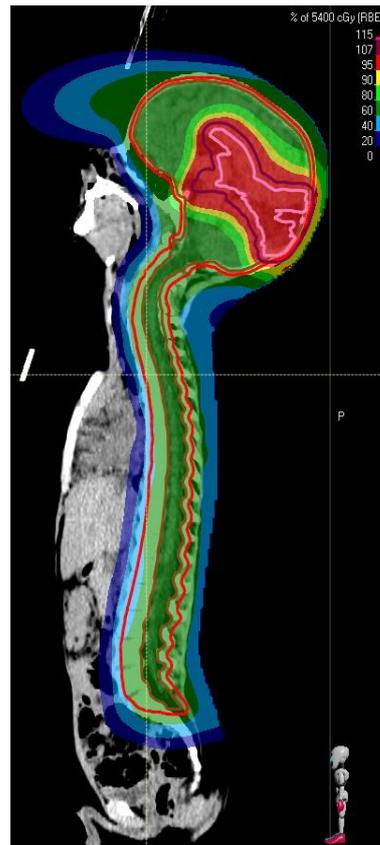


Abbildung 2 Bestrahlungsplan kraniospinale Achse (CSA)

Planungs-CT mit Bestrahlungsplan für ein 3-Jahre altes Kind mit einer Behandlung der kraniospinalen Achse (CSA) bei einem metastasierten Choroidplexuskarzinom WHO Grad III. Gesamtdosis der kraniospinalen Achse 36 Gy appliziert in 20 Fraktionen mit anschließendem Boost auf die initiale Tumorregion mit weiteren 10 Fraktionen bis auf kumulativ 54 Gy mit einer jeweiligen Einzeldosis von 1,8 Gy. Sagittale Ansicht. Dunkelgrüne Fläche: 60% Isodose (Zielvolumen kraniospinal), rote Fläche: 95% Isodose (Aufsättigung Tumorbett); rote Linie: PTV (planning target volume) CSA, braune Linie: CTV (clinical target volume) CSA, dunkelrote Linie: PTV Boost, rosa Linie: CTV Boost, rote Fläche: 95% Isodose
Quelle: Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen. Erstellt mit Planungssystem RayStation, Version 9.

1.2. Epidemiologie der Choroid Plexus Tumoren

Hirntumore sind bei Kindern nach den Leukämien die zweithäufigste Krebsdiagnose. Die Häufigkeitsangaben zu CPT schwanken in der Literatur, CPT sind aber sehr selten. Von allen Hirntumoren machen sie bei Kindern zwischen 1-3% aus (Chow et al., 1999). In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 10 Kinder und Jugendliche unter dem 15. Lebensjahr (eine Neuerkrankung pro 1.000.000 Kinder und Jugendliche) (Yiallourous et al., 2020).

Nach Sun et al. liegt die höchste Inzidenz der CPT gerade bei sehr jungen Kindern (Sun et al., 2014). Unter allen Patienten mit Hirntumoren haben die CPT einen Anteil von 0,3-0,6%, bei Kindern mit Hirntumoren unter 15 Jahren von 2-4% und im ersten Lebensjahr bis zu 20% aller Hirntumoren im Kindesalter. Sie zählen somit zu den häufigsten Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern unter einem Jahr (Kordes, 2018).

1.3. Diagnose und Ausbreitung von Choroid Plexus Tumoren

Besteht der Verdacht auf einen CPT, erfolgt die Durchführung einer Magnetresonanztomographie des Schädels. Bestätigt sich der Verdacht, wird die Diagnose schließlich mittels Gewebeprobe gesichert. Zur Beurteilung der Ausbreitung der CPT wird schließlich eine ergänzende Magnetresonanztomographie des Rückenmarkes durchgeführt, da die Tumorzellen sich nicht nur bei der bösartigen Form der CPT über den Liquor cerebrospinalis ausbreiten und schließlich Metastasierungen auch im Rückenmark (spinal) hervorrufen können. Dazu erfolgt meist auch eine Untersuchung des Liquor cerebrospinalis durch eine Lumbalpunktion. Es werden also die lokale Verdrängung bzw. Infiltration des Hirngewebes von Ausbreitungen in das Gehirn bzw. Rückenmark unterschieden (Yiallourous et al., 2020). Metastasen kommen bei 12-50% aller CPT vor (Sun et al., 2014).

1.4. Anatomie und Histopathologie der Choroid Plexus Tumoren

Der Plexus choroideus ist ein Adergeflecht, das als Ausstülpung des Pia-Gewebes durch das Ependym (Lamina choroidea epithelialis) in die Liquorräume ragt.

Physiologisch besteht die Aufgabe des Plexusgewebes in der Produktion des Liquor cerebrospinalis (Cannon et al., 2015).

Plexus choroidei kommen an bestimmten Orten des Ventrikelsystems vor:

- in der Pars centralis und im Cornu temporale der Seitenventrikel
- im III. Ventrikel (Verbindung über Foramina interventricularia mit dem Plexus choroideus in der Pars centralis der Seitenventrikel)
- im IV. Ventrikel (Plexus choroideus ragt über die Aperturæ lateralis aus dem Ventrikel (sog. Bochdalek´sche Blumenkörbchen))

Analog zum anatomischen Vorkommen der Plexus choroidei treten CPT meist in den Ventrikeln des Gehirns auf, in 50% der Fälle in den lateralen Ventrikeln, in 40% im vierten Ventrikel, in 5% im dritten Ventrikel und in 5% multipel in den Ventrikeln (Sun et al., 2014).

Histologisch lassen sich verschiedene Differenzierungen unterscheiden (Cannon et al., 2015; Segal und Karajannis, 2016):

- Choroid Plexus Papillome (CPP, Weltgesundheitsorganisation (WHO) Grad 1)
- atypische Choroid Plexus Papillome (aCPP, WHO Grad 2)
- Choroid Plexus Karzinome (CPC, WHO Grad 3)

Im Anhang I findet sich eine Einteilung nach WHO für die ZNS-Tumoren.

Die einzelnen Histologien unterscheiden sich durch die Ausprägung verschiedener Malignitätskriterien. Hierzu zählen unter anderem die Mitoserate, die Zellularität, nukleäre Pleomorphien, Verlust der Papillarität sowie das Auftreten von Nekrosen (Kordes, 2018). So weisen aCPP eine höhere Mitoseaktivität als CPP, aber keine Malignitätskriterien wie die CPC auf.

1.5. Histologische und molekulare Determinanten der Choroid Plexus Tumoren

Von prognostischer Relevanz der CPT ist die Histologie, unter anderem die Mitoserate, Kernatypien, Verlust von papillärer Differenzierung und Nekrosezeichen. Patienten mit einem CPP, die mit einer guten Differenzierung einhergehen (WHO Grad 1), zeigen eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, als die mit weniger differenzierten CPC (WHO Grad 3; 5-Jahresüberlebensrate (JÜR) 81% vs. 41%) (Wolff et al., 2002). Thomas et al. konnten zeigen, dass eine erhöhte Mitoserate bei aCPP im Vergleich zu CPP erst bei Kindern über dem dritten Lebensjahr prognostisch ungünstig ist, sodass die Autoren bei Kindern mit aCPP unter drei Jahren keine aggressiveren Therapieoptionen im Vergleich zu CPP-Patienten unter dem dritten Lebensjahr fordern (Thomas et al., 2015).

Neben den klassischen, histopathologischen Parametern gewinnt das molekulare Profiling immer mehr an Bedeutung (Segal und Karajannis, 2016). So konnte gezeigt werden, dass sich der Ki-67-/MIB-1-Index, ein Antikörper zur Analyse der Proliferationsrate von malignen Tumoren, über die drei histologischen Subtypen von CPP über aCPP bis zu den CPC erhöht (Bohara et al., 2015). Anhand des Methylierungsmusters haben Thomas et al. drei prognostisch unterschiedliche Gruppen herausgearbeitet: Methylierungsmuster 1 (junges Alter und supratentorielle Lage) und Methylierungsmuster 2 (älter und infratentorielle Lage) waren durch ein geringes Risiko für eine Progression gekennzeichnet, während das Methylierungsmuster 3 (junges Alter und supratentorielle Lage) alle CPC-Patienten der Studie enthielt und mit einem höheren Risiko für eine Progression einherging (Thomas et al., 2016). Ein weiteres Ergebnis aus dieser Untersuchung war, dass die aCPP, die einen Progress zeigten, auch zum Methylierungsmuster 3 gehörten und dass die aCPP, die keinen Progress zeigten, dem Methylierungsmuster 1 oder 2 zuzuordnen waren.

Pienkowska et al. zeigten 2019 eine signifikante genomweite Hypermethylierung bei CPC im Vergleich zu CPPs oder aCPPs, aber keine Differenz zwischen CPPs und aCPPs (Pienkowska et al., 2019).

In der häufig schwierigen Differenzierung zwischen atypischen teratoiden rhabdoiden Tumoren (ATRT) und CPC konnte die immunhistochemische Analyse für INI-1-Protein (Integrase-Interactor-1-Protein, Tumorsuppressorgen) weiterhelfen, da das INI-1-Protein in CPC positiv, bei ATRT durch Inaktivierung dagegen negativ war (Judkins et al., 2005). Ebenso wurde der MGMT (O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) -Methylierungsstatus, ein möglicher prognostischer Faktor für das Ansprechen einer Temozolomid-Therapie, untersucht (Hasselblatt et al., 2009; Misaki et al., 2011). Allerdings waren Rückschlüsse und Verallgemeinerungen aus den Einzelfallbeschreibungen schwierig.

Ein vorliegendes Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) bzw. eine vermehrte nukleäre P53-Akkumulation schienen ein prognostisch negativer Parameter zu sein (Kordes, 2018). Cornelius et al. forderten die weitere Abklärung molekularer Parameter zur Therapie von CPC-Patienten (Cornelius et al., 2017).

1.6. Ätiologie der Choroid Plexus Tumoren

Die Ursachen für die Entstehung von CPT sind nicht eindeutig geklärt. Eine Assoziation zum LFS konnte nachgewiesen werden (Bahar et al., 2015; Berrak et al., 2011; Kordes, 2018; Tabori et al., 2010). Beim LFS kommt es zu einer Mutation des Tumorsuppressorgens p53 (Bahar et al., 2015; Berrak et al., 2011; Kordes, 2018). Außerdem wird ein Zusammenhang mit dem SV-40-

Virus diskutiert (Berrak et al., 2011; Wolff et al., 2006). In murinen Modellen wurde dieser Zusammenhang ebenfalls hergestellt, für die humane Tumorgenese soll das SV-40-Antigen keine Rolle spielen (Kordes, 2018). Des Weiteren konnte bei CPT vermehrt eine Überexpression von Platelet-derived growth factor gefunden werden (Berrak et al., 2011).

1.7. Therapiemaßnahmen bei Choroid Plexus Tumoren

Das therapeutische Vorgehen bei CPT ist bisher auch aufgrund der Seltenheit und des Mangels an Evidenz kaum standardisiert und befindet sich entsprechend in einer stetigen Erforschung und Überprüfung. Eine vollständige Tumorresektion stellt, wenn verträglich und möglich, die Standardtherapie dar, gefolgt von adjuvanter Chemotherapie und/oder RT in Abhängigkeit von der Histologie (Berrak et al., 2011; Mazloom et al., 2010; Wolff et al., 2002). Insbesondere die Rolle der RT ist allerdings bisher noch nicht ausreichend untersucht.

Einen Versuch für ein einheitliches Therapieregime stellten die CPT-SIOP-Studien dar (Wolff et al., 2010; Wolff et al., 2006).

Für eine Zusammenfassung der im folgenden thematisierten Therapiestrategien sei auf eine Arbeit von Zaky et al. 2018 verwiesen (Zaky und Finlay, 2018).

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über das therapeutische Vorgehen bei CPT aus der CPT-SIOP-2000-Studie (Wolff et al., 2006).

Tabelle 1 Kriterien zur Therapieentscheidung bei CPT nach maximaler Resektion des Tumors

Histologie	Metastasierung	Resttumor	Ergänzende Therapie
CPP	Nein Ja	Unabhängig** Unabhängig**	Nein* Ja Operation von Metastasen in Betracht ziehen
aCPP	Nein Nein Ja	Nein*** Ja** Unabhängig**	Nein Ja Ja
CPC	unabhängig	Unabhängig**	Ja

Übersetzt und modifiziert aus der CPT-SIOP-2000-Studie (Wolff et al., 2006)

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom

* Bei rezidivierenden oder progredienten CPT ist eine zusätzliche Behandlung angezeigt. Dies gilt auch bei eindeutig nachgewiesenem Tumorwachstum auch bei histologischer Diagnose eines CPP.

** OP-Optionen sind zu prüfen!

*** Im Falle der aCPP sollten vor Entscheidung zur „watch and wait“-Strategie alle Anstrengungen unternommen werden, um eine vollständige Resektion abzusichern.

1.7.1. CPT-SIOP-Studien und -Register

Die CPT-SIOP-2000-Studie (SIOP = International Society of Paediatric Oncology; NCT00500890) und die CPT-SIOP-2009-Studie (NCT01014767) waren internationale multizentrische Studien mit dem Ziel, Daten über die seltenen CPT zentral zu sammeln, um diese schließlich unter chemotherapeutischen Gesichtspunkten auszuwerten (Wolff et al., 2010; Wolff et al., 2006). Mittlerweile wurden beide Studien geschlossen (Laufzeit der CPT-SIOP-2000-Studie vom 02.09.2005 bis 14.12.2017; Laufzeit der CPT-SIOP-2009-Studie vom 11/2009 bis 10/2013). Die Datensammlung der CPT-Patienten und ihrer Behandlung erfolgte seitdem im CPT-SIOP-Register unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. Uwe Kordes (UK Eppendorf, Hamburg). Anhand der Datensammlung aus den zwei prospektiven Therapiestudien und dem Register sollten schließlich Analysen und Auswertungen im Hinblick auf die Therapieoptionen für CPT stattfinden.

In der CPT-SIOP-2000-Studie wurden zwei Chemotherapie-Arme [Carboplatin + Vincristin + Etoposid (VP16) vs. Cyclophosphamid + Mesna + Vincristin + Etoposid (VP16)] miteinander verglichen. Die Studie konnte zeigen, dass CPT auf diese Chemotherapie-Arme ansprechen, ein Vorteil für einen der beiden Therapie-Arme konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Wolff et al., 2010).

Die CPT-SIOP-2009-Studie verglich vier Chemotherapie-Arme miteinander [Standardarm (Cyclophosphamid/Carboplatin) vs. Doxorubicin-/Cisplatin-Arm vs. Methotrexat-Arm vs. Temozolomid-/Irinotecan-Arm], um weitere Therapieoptionen zu untersuchen.

Das CPT-SIOP-Register wurde in der Registerzentrale der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. Uwe Kordes mit den folgenden Zielen eröffnet:

- Epidemiologische und klinische Erfassung aller Patienten mit Plexustumoren in einer internationalen Datenbank
- Strukturierung der zentralen Referenzbegutachtung von Pathologie, Radiologie und RT
- Wissenschaftliche Auswertung der erfassten Daten
- Ermittlung von Überlebensraten (ereignisfrei und gesamt)
- Ermittlung des Stellenwertes der operativen Therapie, der radiologischen Therapie und der Chemotherapie

Das CPT-SIOP-Register dient weiterhin der Erfassung der CPT-Patienten. Empfehlungen bezüglich der RT werden durch die Strahlentherapiepreferenzzentren in Leipzig und Essen (Herr Prof. Kortmann, Leipzig / Frau Prof. Timmermann, Essen) gegeben.

1.7.2. Operative Maßnahmen

Während bei CPP- und aCPP-Patienten die operative Entfernung des Tumors meist ausreichend zu sein scheint, werden für CPC-Patienten multimodale Therapieregime gefordert (Bohara et al., 2015; Mallick et al., 2017; Turkoglu et al., 2014).

In einer Einzelfalldarstellung von Zachary et al. konnte 2014 beschrieben werden, dass bei disseminierten CPP-Patienten, die bereits eine vollständige Tumoresektion (Gross Total Resection, GTR) erhalten hatten, eine erneute operative Entfernung mit anschließender kraniospinaler Bestrahlung eine Therapieoption darstellte (Zachary et al., 2014). Ob adjuvante Therapien in Form von Radio-/Chemotherapien bei Patienten mit CPP eine Dissemination vermeiden bzw. die Wahrscheinlichkeit dafür vermindern können, ist noch unklar (Abdulkader et al., 2016).

In einer Untersuchung von CPP und aCPP konnte gezeigt werden, dass keiner der acht Fälle ein Rezidiv oder eine Tumorprogression nach operativer Entfernung (sechs GTR; zwei subtotale Resektionen, STR) ohne adjuvante Therapie während der Nachbeobachtungszeit vorwies (Trybula et al., 2020). Einen ähnlichen Vorteil der GTR bei Patienten mit CPP, bei überwiegend erwachsenen Patienten, konnten auch Safaee et al. nachweisen (Safaee et al., 2013).

Bei Patienten mit CPC ging die GTR im Vergleich zu einer unvollständigen Tumoresektion mit einem vermindertem Rezidivrisiko einher, führte zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle und verlängerte das Leben dieser Patienten (Bettegowda et al., 2012; Lam et al., 2013). Aus Daten des Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium (CPBTC) konnte herausgearbeitet werden, dass besonders bei Patienten mit CPP die GTR ein gutes Ansprechen bewirkte. Bei Patienten mit CPC konnten in den CPBTC-Daten nur GTR-Raten von 27% auf Grund der starken Vaskularisation des Tumors bzw. der Invasion des benachbarten Hirngewebes beschrieben werden, sodass ein Überlebensvorteil durch eine GTR nicht sicher nachgewiesen werden konnte (Lafay-Cousin et al., 2011).

Ebenso zeigten Hosman et al. in einer Untersuchung von CPT-Patienten in Wien, dass eine GTR anzustreben sei und adjuvante Therapieregime entsprechend untersucht werden müssten (Hosmann et al., 2019).

1.7.3. Chemotherapie

Die CPT-SIOP-Studien dienten der Untersuchung der Bedeutung der Chemotherapie bei CPT und untersuchten verschiedene Kombinationen von Chemotherapeutika. Kordes beschrieb, dass sich v.a. Etoposid, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Carboplatin und Vincristin in bisherigen internationalen Säuglingsprotokollen als wirksam erwiesen haben (Kordes, 2018). Bezüglich der verschiedenen Chemotherapie-Regime, die in den CPT-SIOP-Studien untersucht wurden, konnten Berrak et al. 2011 zeigen, dass Etoposid in zukünftigen Therapieprotokollen auf Grund eines besseren Überlebens der CPC-Patienten enthalten sein sollte (Berrak et al., 2011). Auswertungen zur Bedeutung der Chemotherapie werden aktuell von den Kollegen um Herrn PD Dr. med. Kordes vorgenommen. In einer Veröffentlichung auf dem „18th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology“ wiesen Carboplatin-basierte Chemotherapien Vorteile bzgl. der Überlebensraten auf (Kordes et al., 2018).

Crea et al. zeigten erst kürzlich in einem Case-Report, dass bei einem Erwachsenen CPC-Fall mit GTR und adjuvanter RT gute klinische sowie radiologische Ergebnisse erzielt wurden, auf eine Chemotherapie wurde hier verzichtet (Crea et al., 2020).

1.7.4. Strahlentherapie

Vorgaben der CPT-SIOP-Studien

Die RT zählt zu den Standardtherapieoptionen für die CPT (Wolff et al., 2006). Die Vorgaben für die Strahlentherapieprotokolle in der CPT-SIOP-2000-Studie orientierten sich zunächst an Protokollen anderer kindlicher Hirntumoren wie z.B. dem Medulloblastom, da es für CPT mit sehr kleinen Fallzahlen kaum eigene Konzepte gab.

Nach dem CPT-SIOP-2000-Protokoll startete die RT nach dem zweiten Chemotherapie-Zyklus und sollte nur bei Kindern über dem dritten Lebensjahr durchgeführt werden. Während die CPP nach Protokoll nur in metastasiertem Zustand lokal bestrahlt werden sollten, sollten die aCPP bei postoperativem Resttumor lokal und in metastasiertem Zustand auch kraniospinal bestrahlt werden. Die CPC wurden nach dem CPT-SIOP-2000-Strahlentherapie-Protokoll immer zumindest lokal bestrahlt. Lag bei ihnen eine Metastasierung vor, wurde auch kraniospinal

bestrahlt (siehe Anhang A). Im CPT-SIOP-2000-Protokoll wurde festgehalten, welche Dosen in welcher Situation zu verwenden sind (siehe Anhang B). Wurde eine lokale Tumorbestrahlung durchgeführt, so wurde bei 30 Fraktionen à 1,8 Gy innerhalb von 6 Wochen eine Gesamtdosis von 54 Gy erreicht. Bei der kraniospinalen Bestrahlung berechnete sich die Gesamtdosis aus den Dosen für das kraniospinale Zielvolumen und die lokale Tumoraufsättigung, sodass kumulativ Gesamtdosen zwischen 49,6 Gy und 55 Gy erreicht wurden (siehe auch Anhang B) (Wolff et al., 2006).

Die genauen Vorgaben nach dem CPT-SIOP-2009-Strahlentherapie-Protokoll finden sich im Anhang C bis H (Wolff et al., 2010).

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der Empfehlungen zum Einsatz der RT bei CPT nach dem jeweiligen Protokoll und soll als Übersicht und Vereinfachung der sich im Anhang befindlichen Tabellen (Anhang A-H) dienen. In Deutschland wird bisher das CPT-SIOP-2000-Protokoll als Therapiestandard herangezogen. In der rechten Spalte von Tabelle 2 finden sich die wichtigsten Unterschiede des CPT-SIOP-2009-Protokolls.

Tabelle 2 Zusammenfassung der Empfehlungen zur RT

Tumorentität	CPT-SIOP-2000	CPT-SIOP-2009
Grund-sätzliches	<ul style="list-style-type: none"> • RT nach zweitem Chemo-Block • RT nur bei Alter >3J 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Pat. <3J keine CSA • Bei Pat. <3J ggf. lokale RT empfohlen • Komplette Resektion anstreben (Mehrfach-Op)
CPP	<ul style="list-style-type: none"> • Nur bei Metastasierung lokale RT 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Metastasierung und Tumorprogress lokale RT • Bei PD multiple >3J CSA
aCPP	<ul style="list-style-type: none"> • Bei postoperativem Tumor lokale RT • Bei Metastasierung CSA + Boost 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei postop. Tumor und PR/SD/PD >1,5J lokale RT <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei PD multiple >3J CSA • Metastasierung <ul style="list-style-type: none"> ○ CCR/CR/PR/SD >3J CSA ○ PD einzeln >1,5J lokale RT / >3J CSA ○ PD multiple >3J CSA
CPC	<ul style="list-style-type: none"> • Immer (mind. lokal): <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei postoperativem Tumor: <ul style="list-style-type: none"> →Chemo Resp.: CR oder PR lokale RT →Chemo Resp.: SD oder PD CSA + Boost ○ Bei Metastasierung: CSA + Boost 	<ul style="list-style-type: none"> • >1,5J lokale RT • >3J CSA <p>→die wichtigste Änderung zum 2000-Protokoll ist, dass auch nicht metastasierte CPC eine CSA erhalten</p>
Dosis-Empfehlung RT	<ul style="list-style-type: none"> • CSA: 22 x 1,6Gy = 35,2Gy <ul style="list-style-type: none"> ○ Boost Tumor: +11 x 1,8Gy = 55Gy ○ Boost Met.: + 8 x 1,8Gy = 49,6Gy • Lokal: 30 x 1,8 Gy = 54Gy 	<ul style="list-style-type: none"> • CSA >3J: 36Gy <ul style="list-style-type: none"> ○ Boost Hirnmet. >3J: 18Gy ○ Boost spinale Met >3J: 9Gy am Myelon, 14,4Gy an Kauda • Lokal 1,5-2,5J: 50,4Gy • Lokal >2,5J: 54Gy

Modifiziert nach Wolff et al. (Wolff et al., 2010; Wolff et al., 2006)

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; RT = Radiotherapie; Op = Operation; CSA = kraniospinale Achse; CR = komplette Remission; PR = partielle Remission; SD = stabile Erkrankung; PD = progressive Erkrankung; CCR = kontinuierliche komplette Remission; J = Jahre; Met = Metastase; Gy = Gray

Bedeutung der RT bei CPT – insbesondere bei CPC

Ob die Strahlentherapie einen Überlebensvorteil mit sich bringt, ist Bestandteil aktueller Untersuchungen. So konnten Wolff et al. 1999 zeigen, dass die 5-JÜR für Patienten mit CPC und Radiatio bei 68% lag, die 5-JÜR bei CPC ohne RT dagegen bei 16% (Wolff et al., 1999). Mazloom et al. hoben die Bedeutung der kraniospinalen Bestrahlung im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung bzw. „Involved field“-Bestrahlung (Tumor) bei CPC-Patienten hervor. So zeigten Patienten mit kraniospinaler Achse ein besseres Gesamtüberleben sowie ein besseres

progressionsfreies Überleben als Patienten mit Ganzhirnbestrahlung bzw. „Involved field“-Bestrahlung (Tumor) (Mazloom et al., 2010).

Es finden sich aber auch Studien, die keinen Vorteil einer Bestrahlung sahen. Bettegowda et al. konnten in ihrer Falldarstellung des Johns Hopkins Hospitals zwischen 1998 und 2008 keinen signifikanten Überlebensvorteil bzw. kein besseres progressionsfreies Überleben darstellen (Bettegowda et al., 2012). Ebenso lieferte eine Auswertung von SEER-Daten (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) durch Lam et al. keinen Anhalt für einen Vorteil im Überleben der CPC-Patienten durch eine RT (Lam et al., 2013). Zu dem gleichen Ergebnis führte die Arbeit von Cannon et al., die ebenfalls mit SEER-Daten arbeiteten (Cannon et al., 2015).

Eine Arbeit von Sun et al. mit 135 CPC-Patienten konnte hingegen zeigen, dass eine zusätzliche adjuvante Therapie mit einem besseren Gesamtüberleben einherging (Sun et al., 2014). Weiterhin konnten Sun und Koautoren herausarbeiten, dass verschiedene Formen der adjuvanten Therapie unterschiedlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten: Eine kombinierte Radio-/Chemotherapie sowie eine alleinige Chemotherapie verbesserten das Gesamtüberleben im Vergleich zu keiner adjuvanten Therapie. Die Gruppe der CPC-Patienten, die ausschließlich mit adjuvanter RT behandelt wurden, zeigte wiederum keinen signifikanten Überlebensvorteil (Sun et al., 2014).

Zaky et al. zeigten in einer Head Start (HS) Untersuchung, dass lediglich einer von sieben CPC-Patienten mit Progression des Tumors durch eine RT erfolgreich therapiert werden konnte (Zaky et al., 2015).

In Mausversuchen zeigten Nimmervoll et al. 2018 keinen Effekt einer RT bei CPC auf das Tumorstadium, diskutierten aber, ob eine Gemcitabin-Chemotherapie als Radiosensitizer wirken könnte (Nimmervoll et al., 2018).

Auch das Vorliegen des LFS schien eine Auswirkung auf den Erfolg der RT zu haben. Bei Patienten mit LFS und Mutation im TP53 schien sich eine RT negativ auf das Überleben auszuwirken und sollte laut der Autoren entsprechend bei dieser Patientengruppe vermieden werden (Bahar et al., 2015).

Eine RT stellt häufig bei sehr jungen Kindern, vor allem bei Kindern unter drei Jahren, nur eine eingeschränkte Therapieoption dar (Berrak et al., 2011). Nieman et al. zeigten, dass sich die graue Substanz des Gehirns in ihrer Dicke und die weiße Substanz des Gehirns sowie der Hippocampus in ihrem Volumen durch eine RT bei Kindern verminderten (Nieman et al., 2015). Dies konnte auch bei Mäusen nachgewiesen werden (Nieman et al., 2015).

Mak et al. zeigten in einer Untersuchung von 46 Palliativ-Patienten (medianes Alter 10,3 Jahre; Range: 1,5–18,9 Jahre, unterschiedliche Tumorentitäten) mit einem medianen Follow-Up von 3,9 Monaten im Verlauf bei 24% der Behandlungskurse (n=18) Strahlennebenwirkungen auf, wobei 21% (n=16) als niedriggradig mit einem Grad 1 oder 2 anhand des Toxizitätsscoringsystems der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) bewertet wurden und nur 3% mit einer Grad 3 Toxizität (n=2). Die höhergradige Toxizität Grad 3 war in beiden Fällen eine Ösophagitis. Die niedriggradigen strahlenbedingten Toxizitäten des Grades 1-2 waren nach 0-3 Monaten nach der RT auf 8% zurückgegangen, auf 5% nach 3-6 Monaten nach RT und auf 4% nach 6-12 Monaten nach RT (Mak et al., 2018).

Die Radiochirurgie (stereotaktische Einzeldosiskonvergenzbestrahlung) wird bei kindlichen Hirntumoren nur selten eingesetzt, da sie mit hohen Einzeldosen die Gefahr für vermehrte adverse Reaktionen birgt. Aktuell wird sie daher eher bei Re-Bestrahlungen individuell eingesetzt und muss daher in klinischen Studien weiter untersucht werden. Sie ist aktuell in den Therapieregimen für CPT-Patienten nicht enthalten (Murphy et al., 2016).

1.8. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Untersuchung war es, die Rolle und Durchführung der RT für CPT zu analysieren und ggf. Möglichkeiten der Therapieoptimierungen aufzuzeigen.

Dabei wurde das Therapieergebnis und die Tumorkontrolle [Zielparameter: Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) und das progressionsfreie Überleben (Progressions-Free Survival; PFS)] unter Berücksichtigung möglicher prognostischer Faktoren (Alter, Resektions- und Metastasierungsstatus, Chemotherapie, RT, Bestrahlungszeitpunkt im Krankheitsverlauf, Li-Fraumeni-Syndrom) ausgewertet. Der Schwerpunkt der Arbeit lag auf der Analyse der RT der CPC, da bei den anderen histologischen Subtypen kaum eine RT eingesetzt wurde.

2. Material und Methoden

2.1. Patientendaten

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patientendaten aus den Studien CPT-SIOP-2000 und CPT-SIOP-2009 sowie dem CPT-SIOP-Register und dem entsprechenden Referenzzentrum für Strahlentherapie retrospektiv ausgewertet. Die Datenbank des CPT-Registers wird kontinuierlich aktualisiert. Für die Auswertung wurde eine letzte Aktualisierung der Daten im September 2019 vorgenommen.

Die Durchführung dieser Untersuchung wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen vorgelegt (16-6947-BO) und erhielt ein zustimmendes Votum (Anhang J).

In die Analyse wurden nur Patienten mit einem referenzhistologisch bestätigten CPT eingeschlossen.

2.2. Datenerhebung und Auswahlkriterien

Die Daten wurden in der Studienzentrale der CPT-SIOP-Studien und des -Registers in Hamburg-Eppendorf (PD Kordes) und dem Referenzzentrum für Strahlentherapie in Leipzig (Prof. Kortmann) und in Essen (Prof. Timmermann) gesammelt. Sie wurden Frau Prof. Timmermann für die Analyse der RT zur Verfügung gestellt. Die Daten lagen zu Beginn in einzelnen Datensätzen aus Hamburg, Leipzig und Essen vor. Daher wurden sie für diese Arbeit zunächst in einen Datensatz zusammengeführt und auf Vollständigkeit geprüft. Fehlende Informationen wurden aus einem Aktenstudium der Leipziger und Essener Daten sowie in enger Zusammenarbeit mit den Kollegen in Hamburg ergänzt.

Die Basisdaten wie z.B. das Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose oder das Geschlecht lagen schließlich vor und wurden entsprechend um die Daten der Tumorbeschreibung (Lokalisation, Metastasierung) sowie um Daten zur Therapie (OP, Resektionsstatus, Chemotherapie, RT) ergänzt. Daten, die nicht ermittelt werden konnten, wurden als fehlende oder unbekannte Werte aufgenommen.

Schließlich gingen in die Auswertung 308 CPT-Fälle ein, davon 100 CPP, 99 aCPP und 109 CPC. Unter den 109 CPC-Fällen befanden sich auch zwei Fälle, bei denen es zu einer Malignisierung aus einem CPP als Primarius, sowie zwei Fälle, bei denen es zu einer Malignisierung aus einem aCPP als Primarius gekommen war. Der Primarius wurde als einzelner Fall unter der jeweiligen Histologie geführt.

Als mögliche Einflussfaktoren wurden folgende Parameter untersucht (siehe Tabelle 3):

Tabelle 3 Einflussfaktoren und deren Ausprägungen

Einflussfaktor	Ausprägung
Alter bei Erstdiagnose	älter als/gleich drei Jahre jünger als drei Jahre
Resektionsstatus	GTR STR
Metastasierungsstatus	Wahrscheinlich Ja (M+) Wahrscheinlich Nein (M0)
Chemotherapie	Ja Nein
RT	Ja Nein
LFS	Ja Nein

GTR = Vollständige Resektion; STR = Partielle Resektion; RT = Radiotherapie; LFS = Li-Fraumeni-Syndrom

Um die Bedeutung der RT als einen Einflussfaktor besser einordnen zu können, erfolgte zunächst die Auswertung möglicher weiterer Einflussfaktoren (Alter bei Erstdiagnose, Resektionsstatus, Metastasierungsstatus, Chemotherapie, Li-Fraumeni-Syndrom) auf das Überleben und Rezidivverhalten von CPT-Patienten. Schließlich wurden auch die einzelnen Faktoren unter Berücksichtigung einer RT ausgewertet, um auch Gruppen zu ermitteln, die ggf. besonders von einer RT profitieren könnten.

Insbesondere für CPC erfolgte schwerpunktmäßig die Analyse der RT auch unter Subgruppenbildung (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Subgruppen der RT

Subgruppe	Ausprägung
RT bei welchem Krankheitsstatus	Primärtherapie Rezidivtherapie
RT protokollgemäß nach CPT-SIOP-2000-Protokoll	Ja Nein
Alter bei RT	älter als/gleich drei Jahre jünger als drei Jahre

RT = Radiotherapie

2.3. Statistische Methoden

Für die deskriptive Auswertung wurden für nominalskalierte Daten sowohl relative als auch absolute Zahlen verwendet. Für metrisch skalierte Daten wurden der Median, der Modalwert und Mittelwerte als Lagemaße verwendet.

Um die inferenzstatistischen Analysen (Tabellen) nachvollziehen zu können, dienen diese Zeilen zur Erläuterung und zur Übersicht:

HR = Hazard Ratio = X/REF

95 CI = 95% Konfidenzintervall zum HR

OS = Overall Survival → Event = Tod

PFS = Progression Free Survival → Event = Rezidiv/Progress

JÜR = Jahresüberlebensrate

REF = Referenzwert für die Auswertung

n = Anzahl der Fälle, die in Analyse eingehen

P-Wert bei Kaplan-Meier bezieht sich auf den log-rank-Test

Die Follow-Up-Zeit wurde vom Datum der Erstdiagnose bis zum Datum des letzten Patientenkontaktes oder des letzten Ereignisses berechnet. Jeder Todesfall, jedes Wiederauftreten oder Fortschreiten des Tumors wurde bei der Berechnung von PFS bzw. OS berücksichtigt.

Die PFS- bzw. OS-Zeiten wurden als Zeitspannen zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem ersten Datum eines bestätigten Progresses (lokal und/oder systemisch) bzw. dem Todesdatum berechnet.

Bei Berechnung des PFS im Zusammenhang mit der RT wurden Fälle nur als Rezidiv/Progress gewertet, wenn ein Rezidiv oder Progress nach der RT auftraten.

Bezüglich der Metastasierung wurde eine Bewertung der Metastasierung aus verschiedenen Variablen ermittelt. Hierzu wurde die primäre Bildgebung, das M-Stadium – falls angegeben – sowie der Liquorbefund – falls vorhanden – mitberücksichtigt.

Für die Bewertung des Resektionsstatus wurde der Befund der postoperativen Bildgebung herangezogen. Lag dieser nicht vor, wurde der OP-Bericht genutzt. Bei mehreren Operationen wurde der aktuellste/letzte Befund für die Auswertung herangezogen.

Eine protokollkonforme Bestrahlung wurde nach den Anforderungen der CPT-SIOP 2000 Studie anhand des Zeitpunktes der RT (nach dem zweiten Chemotherapieblock), des Alters bei RT (\geq / $<$ drei Jahre), der RT-Indikation (Histologie, Status der Resektion und Metastasierung) sowie der Gesamtstrahlendosis (54,0 Gy für lokale RT; 35,2 Gy gefolgt von einem Tumorboost bis 55 Gy und einem Metastasenboost bis 49,6 Gy für kraniospinale RT) definiert. Dieser Standard wurde

auch auf die Fälle aus der CPT-SIOP-2009-Studie sowie die Fälle aus dem CPT-SIOP-Register angewandt.

Die Bewertung der Indikation zur RT richtete sich ebenfalls nach dem CPT-SIOP-2000-Protokoll, wobei das Alter hier nicht berücksichtigt wurde.

Die PFS- und OS-Raten wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier Berechnungen geschätzt. Falls das jeweilige Ereignis nicht beobachtet wurde, wurde das Datum des letzten Kontaktes für die Zensierung benutzt. Bei Kaplan-Meier flossen die deskriptiv beschriebenen Fälle mit ein.

Der Log-Rank-Test wurde verwendet, um Gruppenunterschiede zu vergleichen.

Mit ein- und mehrfaktoriellen Cox-Regressionsmodellen wurden das Hazard Ratio (HR) und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (CI) bestimmt.

Bei der Cox-Regression wurden Fälle vor dem ersten Event im Stratum nicht mit analysiert.

Die HR wurden in Cox-Regressionsmodellen mit Altersgruppe bei der Erstdiagnose (< oder \geq drei Jahre), Ausmaß der Resektion, Primärmetastasierung, Anwendung von Chemotherapie und RT als Variablen bestimmt.

Für die mehrfaktorielle COX-Regression wurde die Methode des schrittweisen Vorgehens gewählt und der Omnibustest als Test der allgemeinen Güte der Analyse angewendet.

In die mehrfaktorielle Analyse mittels COX-Regression sind folgende Faktoren mit eingeflossen:

Alter bei Erstdiagnose	(>/< 3 Jahre)
Resektionsstatus	(GTR/STR)
Primärer Metastasierungsstatus	(M+/M0)
Chemotherapie	(Ja/Nein)
Radiotherapie	(Ja/Nein)

Ergebnisse mit p-Werten < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Die Datenanalyse wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 26 durchgeführt.

Die Auswertung der Daten erfolgte pseudonymisiert.

Es erfolgte eine statistische Beratung zur Überprüfung der Ergebnisse.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der Auswertung vorgestellt. Dazu erfolgte zunächst die deskriptive Auswertung und Darstellung der Patientencharakteristika, Therapie- und Outcome-Daten bezogen auf die zuvor genannten Einflussfaktoren. Diese wurden schließlich als einzelne Einflussfaktoren und unter Berücksichtigung der RT inferenzstatistisch analysiert, um allgemeingültige Aussagen über die Bedeutung der RT treffen zu können.

3.1. Deskriptive Analysen – Patientencharakteristika

In die Auswertung gingen insgesamt 308 Fälle ein, davon 100 CPP, 99 aCPP sowie 109 CPC. Die Daten der Patienten wurden in über 100 onkologischen Kliniken aus 28 Ländern weltweit gesammelt. 163 Patienten wurden in deutschen Kliniken behandelt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Länderverteilung der CPT

Land	Anzahl der Patienten (n)
Argentinien	5
Australien	9
Belarus	6
Belgien	5
Bulgarien	1
Chile	3
Deutschland	163
Griechenland	2
Israel	1
Italien	4
Kanada	7
Malaysia	1
Mexiko	1
Neuseeland	3
Niederlande	3
Österreich	15
Polen	2
Portugal	1

Russland	2
Schweden	4
Schweiz	6
Slowakei	3
Slowenien	4
Spanien	8
Tschechische Republik	11
Türkei	10
Ungarn	1
Vereinigte Staaten	8
Keine Angabe	19

Unter den CPP-Patienten befanden sich 50,0% männliche und 50,0% weibliche Patienten. Ähnlich verhielt es sich für die aCPP sowie CPC. Unter den aCPP-Patienten waren 54,5% männlich und 45,5% weiblich, bei der Gruppe CPC waren 55,0% der Patienten männlich und 45,0% weiblich (siehe Tabelle 6).

Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag für die Gesamtgruppe bei 2,1 Jahren (durchschnittlich 5,1 Jahre, Range 0-70,4 Jahre) und variierte abhängig von der Histologie.

Bei den CPP lag das mediane Alter bei Erstdiagnose bei 3,5 Jahren (durchschnittlich 7,8 Jahre, Range 0-70,4 Jahre), bei den aCPP bei 0,7 Jahren (durchschnittlich 2,8 Jahre, Range 0-36,3 Jahre) und bei den CPC bei 2,2 Jahren (durchschnittlich 4,5 Jahre, Range 0-48,9 Jahre). Insgesamt waren 55 CPP (55,0%) älter als drei Jahre bei Erstdiagnose. Bei den aCPP waren 26 (26,3%) älter als 3 Jahre und bei den CPC 42 (38,5%). Zu den Details der Alterskategorie bei Erstdiagnose sei auf Tabelle 6 verwiesen.

Tabelle 6 zeigt darüber hinaus, dass der größte Teil der CPT in den Seitenventrikeln lokalisiert war. Relativ häufig waren auch der dritte oder vierte Ventrikel betroffen. In einzelnen Fällen fand sich auch ein multilokuläres Vorkommen.

Unter den CPP lag bei 5,0% ein positiver Metastasierungsstatus vor, bei 92,0% lag ein negativer Metastasierungsstatus vor. Recht ähnlich verhielt es sich bei den aCPP. Hier zeigten sich 9,1% metastasiert und 88,9% nicht-metastasiert. Bei den Patienten mit CPC war der Anteil der Metastasierungen höher, 24,8% der Fälle zeigten eine Metastasierung, wohingegen 67,0% der Fälle nicht-metastasiert waren.

Der Anteil der Patienten, bei denen der Metastasierungsstatus nicht bekannt war, lag für Patienten mit CPP bei 3,0%, bei Patienten mit aCPP bei 2,0% und bei den CPC bei 8,3% (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 zeigt auch die Häufigkeiten des Li-Fraumeni-Syndroms im analysierten Kollektiv. Auffällig ist hier die hohe Rate mit unbekanntem LFS-Status.

Tabelle 6 Deskriptive Analysen – Patientencharakteristika

Variable		CPP n = 100	aCPP n = 99	CPC n = 109
Geschlecht	männlich (n)	50 (50,0%)	54 (54,5%)	60 (55,0%)
	weiblich (n)	50 (50,0%)	45 (45,5%)	49 (45,0%)
Alter bei Erstdiagnose	≥ 3 Jahre (n)	55 (55,0%)	26 (26,3%)	42 (38,5%)
	< 3 Jahre (n)	45 (45,0%)	73 (73,7%)	67 (61,5%)
Tumorlokalisation	Rechter Seitenventrikel (n)	30 (30,0%)	31 (31,3%)	47 (43,1%)
	Linker Seitenventrikel (n)	27 (27,0%)	41 (41,4%)	47 (43,1%)
	Dritter Ventrikel (n)	8 (8,0%)	8 (8,1%)	2 (1,8%)
	Vierter Ventrikel (n)	22 (22,0%)	8 (8,1%)	3 (2,8%)
	Kleinhirnbrückenwinkel (n)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	0
	Seiten- und dritter Ventrikel (n)	1 (1,0%)	4 (4,0%)	0
	Multiple (n)	3 (3,0%)	0	2 (1,8%)
	Unbekannt(n)	8 (8,0%)	6 (6,1%)	8 (7,4%)
Metastasierung	M+ (n)	5 (5,0%)	9 (9,1%)	27 (24,8%)
	M0 (n)	92 (92,0%)	88 (88,9%)	73 (67,0%)
	Unbekannt (n)	3 (3,0%)	1 (2,0%)	9 (8,2%)
LFS	Ja	0	1 (1,0%)	16 (14,7%)
	Nein	2 (2,0%)	9 (9,1%)	7 (6,4%)
	Möglich	0	3 (3,0%)	5 (4,6%)
	Unbekannt	98 (98,0%)	86 (86,9%)	81 (74,3%)

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; M+ = Metastasierung; M0 = keine Metastasierung; LFS = Li-Fraumeni

3.2. Deskriptive Analysen – Therapiemaßnahmen

Bei den Patienten mit CPP wurden 74,0% vollständig reseziert, bei 18,0% konnte nur eine inkomplette Resektion erreicht werden und bei 8,0% der Fälle blieb das Resektionsergebnis unklar. Bei den Patienten mit aCPP wurden 77,8% komplett reseziert, 14,1% inkomplett sowie 8,1% mit einem unklaren Status. Bei den Patienten mit CPC zeigte sich die Rate der komplett resezierten Fälle mit 45,9% niedriger als bei den beiden anderen Entitäten. Die Rate der inkomplett-resezierten Fälle lag bei 42,2% und bei 11,9% der Fälle blieb der Resektionsstatus unbekannt (siehe auch Tabelle 7).

Bezüglich der Chemotherapie-Daten sind im Rahmen der CPT-SIOP-Studien ausführliche Auswertungen durchgeführt worden, sodass an dieser Stelle auf eine tiefergehende Untersuchung und Statistik verzichtet wurde. Festzuhalten ist, dass nur 9,0% der CPP eine Chemotherapie erhalten haben. Bei den aCPP-Patienten erhielten 32,3% eine Chemotherapie, hingegen 93,6% bei den CPC (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 Deskriptive Analysen – Therapiemaßnahmen

Variable		CPP n = 100	aCPP n = 99	CPC n = 109
Resektionsstatus	GTR (n)	74 (74,0%)	77 (77,8%)	50 (45,9%)
	STR (n)	18 (18,0%)	14 (14,1%)	46 (42,2%)
	Unbekannt (n)	8 (8,0%)	8 (8,1%)	13 (11,9%)
Chemotherapie	Ja (n)	9 (9,0%)	32 (32,3%)	102 (93,6%)
	Nein (n)	89 (89,0%)	65 (65,7%)	4 (3,7%)
	Unbekannt (n)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	3 (2,7%)

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; GTR = vollständige Resektion; STR = partielle Resektion

3.3. Deskriptive Analysen – Daten zum Outcome

Die Rezidiv- bzw. Progressionsraten nahmen mit zunehmender Malignität des Tumors zu. So zeigten 7,0% der CPP-Fälle ein Rezidiv bzw. Progress. Vier Patienten wiesen ein lokales Tumorrezidiv auf, ein Patient wies eine Metastasierung auf und ein Patient zeigte sowohl ein lokales Tumorrezidiv sowie eine Metastasierung. Bei den aCPP-Fällen lag diese Rate bei 19,2%, bei den CPC sogar bei 46,8%.

12 aCPP-Patienten wiesen ein lokales Tumorrezidiv auf, ein Patient mit aCPP wies eine Metastasierung auf und fünf Patienten zeigten sowohl ein lokales Tumorrezidiv sowie eine Metastasierung. Für die CPC-Patienten verhielt sich das Metastasierungsmuster wie folgt: 19

lokale Tumorrezidive, 14 Metastasierungen und 13 Patienten mit lokalem Tumorrezidiv sowie Metastasierung.

Die Zeit bis zum Rezidiv bzw. Progress war umso kürzer, je maligner der Tumor war. Die mediane Zeit bei CPP-Patienten bis zum Rezidiv/Progress lag bei 2,5 Jahren (n=7, Durchschnitt 2,5 Jahre, Range 1,3-3,8 Jahre). Bei den aCPP betrug diese Zeitspanne im Median 0,9 Jahre (n=19, Durchschnitt 1,4 Jahre, Range 0,1-3,3 Jahre). Für Patienten mit CPC war die Zeit bis zum Rezidiv/Progress noch kürzer mit im Median 0,7 Jahre (n=51, Durchschnitt 1,1 Jahre, Range 0,1-3,7 Jahre).

Zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes lebten noch 98 (98,0%) der CPP- und 97 (98,0%) der aCPP-Patienten. Bei den CPC-Patienten lebten zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes noch 70 (64,2%) Patienten. Todesursache für die CPP war der Progress der Erkrankung. Hingegen war bei den zwei aCPP-Todesfällen einmal der Progress der Erkrankung, einmal auch eine Zweitneoplasie die Todesursache. Von den 39 verstorbenen CPC-Fällen verstarben 33 (84,6%) an einem Progress der Erkrankung, 3 (7,7%) an einer Zweitneoplasie. Bei drei weiteren Fällen (7,7%) konnte keine genaue Todesursache ermittelt werden.

Die Zeitspannen zwischen Erstdiagnose und Tod finden sich ebenso wie die Beobachtungszeiten (Follow Up) der Datenbank in Tabelle 8 wieder. Das mediane Follow Up über alle Histologien lag bei 5,1 Jahren (Range 0-16,7 Jahre).

Tabelle 8 Deskriptive Analysen – Daten zum Outcome

Variable		CPP n = 100	aCPP n = 99	CPC n = 109
Rezidiv/Progress	Ja (n)	7 (7,0%)	19 (19,2%)	51 (46,8%)
	Nein (n)	92 (92,0%)	77 (77,8%)	54 (49,5%)
	Unbekannt (n)	1 (1,0%)	3 (3,0%)	4 (3,7%)
Rezidiv-/ Progressfreie Zeit in Jahren	Median	n = 7 2,5	n = 19 0,9	n = 51 0,7
	Mittelwert	2,5	1,4	1,1
	Range	1,3 – 3,8	0,1 – 3,3	0,1 – 3,7
Überlebensstatus zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes	Lebend (n)	98 (98,0%)	97 (98,0%)	70 (64,2%)
	Tod (n)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	39 (35,8%)
Überlebenszeit	Median	n = 2 9,3	n = 2 4,6	n = 39 1,5
	Mittelwert	9,4	4,6	2,9
	Range	5,6 – 13,1	4,3 – 4,8	0,2 – 13,1
Beobachtungszeit in Jahren (Follow Up)	Median	n = 100 5,4	n = 99 6,1	n = 109 3,1
	Mittelwert	6,1	6,3	4,4
	Range	0 – 16	0,1 – 16,7	0,1 – 15,6

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom

3.4. Deskriptive Analysen – Strahlentherapie

Zur Bewertung der Rolle der Strahlentherapie bei CPT waren aus dem Patientenkollektiv verschiedene Detail-Aspekte der RT zu beschreiben und zu analysieren.

3.4.1. Indikation und durchgeführte RT

Nach den Empfehlungen des CPT-SIOP-2000-Protokolls bestand bei fünf CPP- (5,0%), bei 18 aCPP- (18,2%) und bei 109 CPC-Patienten (100,0%) eine Indikation zur Bestrahlung des Tumors. Tatsächlich bestrahlt wurden ein CPP-, 14 aCPP- und 55 CPC-Patienten. Sicher nicht bestrahlt wurden 90 CPP-, 83 aCPP- und 49 CPC-Patienten. Bei den weiteren insgesamt zehn Fällen war auch nach ausführlicher Datenrecherche keine sichere Aussage bezüglich einer RT zu treffen (siehe auch Tabelle 9).

Tabelle 9 Deskriptive Statistik zur Strahlentherapie – Indikation und durchgeführte RT

	CPP n = 100	aCPP n = 99	CPC n =109
RT Indikation nach CPT-SIOP-2000-Protokoll			
Ja	5 (5,0%)	18 (18,2%)	109 (100,0%)
Nein	90 (90,0%)	76 (76,8%)	
Unklar	5 (5,0%)	5 (5%)	
RT durchgeführt			
Ja	1 (1,0%)	14 (14,1%)	55 (50,5%)
Nein	96 (96,0%)	83 (83,8%)	49 (45%)
Unbekannt	3 (3,0%)	2 (2,1%)	5 (4,5%)

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; RT = Radiotherapie

Wenn eine Indikation für eine Bestrahlung vorlag, jedoch nicht bestrahlt wurde, zeigte sich in dem Datensatz häufig das Alter unter drei Jahren bei diesen Patienten als Grund für den Verzicht auf eine Bestrahlung (siehe auch Tabelle 10).

Tabelle 10 Ursachen für eine nicht durchgeführte RT bei Indikation

	CPP	aCPP	CPC
Grund, wenn keine RT bei Indikation			
Alter < 3 J (n)	3	8	42
Li-Fraumeni-Syndrom (n)	0	0	4
Patientenwunsch (n)	1	0	0
Verstorben (n)	0	0	2
unbekannt (n)	1	3	6

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; J = Jahre

3.4.2. RT und der Krankheitsstatus

Der größte Anteil der Patienten mit CPT wurde im Rahmen der Ersttherapie bestrahlt. So wurde bei 100,0% (einer) der bestrahlten CPP, bei 57,1% der bestrahlten aCPP und bei 81,8% der bestrahlten CPC eine Bestrahlung im Rahmen der Ersttherapie durchgeführt. Bei 42,9% der bestrahlten aCPP- und bei 18,2% der bestrahlten CPC-Patienten wurden strahlentherapeutische Maßnahmen im Rahmen eines Rezidivs ergriffen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11 Deskriptive Statistik zur Strahlentherapie – RT und der Krankheitsstatus

	CPP n = 100	aCPP n = 99	CPC n =109
RT bei welchem Krankheitsstatus			
RT als Ersttherapie	1 (100,0%)	8 (57,1%)	45 (81,8%)
RT als Salvage bei Rezidiv gleicher Histologie	0	6 (42,9%)	10 (18,2%)

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; RT = Radiotherapie

3.4.3. Protokollgemäße RT

Nach der Auswertung der Datenbank wurde das CPP nicht-protokollgemäß bestrahlt, während unter den aCPP einer (7,1%) und unter den CPC 28 (50,9%) nicht-protokollgemäß bestrahlt wurden (siehe Tabelle 12).

Für weitere Subgruppenbeschreibungen zur protokollgemäßen Bestrahlung sei an dieser Stelle auf Tabelle 13 verwiesen.

Tabelle 12 Deskriptive Statistik zur Strahlentherapie – Protokollgemäße RT

	CPP n = 100	aCPP n = 99	CPC n = 109
RT protokollgemäß			
Ja	0	1 (7,1%)	28 (50,9%)
Nein	1 (100,0%)	11 (78,6%)	24 (43,6%)
Unbekannt	0	2 (14,3%)	3 (5,5%)

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; RT = Radiotherapie

Tabelle 13 Subgruppenbeschreibung zur protokollgemäßen RT

Protokollgemäße RT	CPP		aCPP		CPC	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Anzahl n	0	1	1	11	28	24
RT bei welchem Krankheitsstatus						
RT als Ersttherapie (n)	0	1	1	7	25	18
RT als Salvage bei Rezidiv gleicher Histologie (n)	0	0	0	4	3	6

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; RT = Radiotherapie

3.4.4. Alter bei RT

Der bestrahlte CPP-Patient war zum Zeitpunkt der Bestrahlung 10,4 Jahre alt. Das mediane Alter bei Bestrahlung lag bei den aCPP-Patienten bei 5,7 Jahren (n=12, Durchschnitt 8,0 Jahre, Range 1,5-37,8 Jahre). Bei den CPC lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der RT bei 5,8 Jahren (n=54, Durchschnitt 8,4 Jahre, Range 1,5-49,1 Jahre). Zur Einhaltung der Altersgrenze von drei Jahren, gefordert im CPT-SIOP-2000-Protokoll, zeigt Tabelle 14, dass nicht alle bestrahlten Kinder mit CPT über drei Jahre alt waren.

Tabelle 14 Alterskategorie bei Bestrahlung

	CPP	aCPP	CPC
Anzahl Alter bei RT < 3 Jahre (n)	0	3	9
Anzahl Alter bei RT > 3 Jahre (n)	1	9	45

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; RT = Radiotherapie

Die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und dem Zeitpunkt der ersten Bestrahlung lag im Median für alle CPT unter einem Jahr. Die Zeitspanne bei dem bestrahlten CPP-Patienten betrug 0,2 Jahre. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und erster Bestrahlung betrug bei den aCPP-Patienten im Median

0,7 Jahre (n=11, Durchschnitt 0,9 Jahre, Range 0,2-2,4 Jahre). Bei den CPC-Patienten betrug die erwähnte Spanne im Median 0,4 Jahre (n= 54, Durchschnitt 0,8 Jahre, Range 0,1-7,9 Jahre).

3.4.5. Bestrahlungsmodus und Dosis der RT

Ebenfalls konnte zwischen einer alleinigen lokalen Bestrahlung und einer Bestrahlung mit kraniospinaler Achse (CSA; + lokalem Boost) unterschieden werden. Der CPP-Patient wurde mit CSA + Boost bestrahlt. Bei den aCPP wurden 7 Patienten (50,0%) lokal und 5 Patienten (35,7%) mit CSA + Boost bestrahlt.

Der Bestrahlungsmodus bei den CPC-Patienten war in 33 Fällen (60,0%) eine lokale Bestrahlung, in 20 Fällen (36,4%) wurde per CSA + Boost bestrahlt.

Bei insgesamt zwei bestrahlten aCPP- und zwei bestrahlten CPC-Patienten konnte der genaue Bestrahlungsmodus nicht ermittelt werden (siehe auch Tabelle 15).

Tabelle 15 Bestrahlungsmodus

	CPP (n=1)	aCPP (n=14)	CPC (n=55)
Bestrahlungsmodus			
Lokale RT	0	7 (50,0%)	33 (60%)
CSA + Boost	1 (100,0%)	5 (35,7%)	20 (36,4%)
Unbekannt	0	2 (14,3%)	2 (3,6%)

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; RT = Radiotherapie; CSA = kraniospinale Achse

Die Strahlendosis variierte je nach Bestrahlungsmodus. Wurde der Tumor lokal bestrahlt, wurde im Median eine Gesamtdosis von 54 Gy verabreicht. Abweichungen hiervon kamen jedoch vor (Range 25,2-61,4Gy). Bei einer Bestrahlung von CSA + Boost wurde im Median eine Gesamtdosis von 55 Gy erreicht. Auch hier gab es abweichende Fälle (Range 36-60Gy; siehe Tabellen 16 und 17).

Tabelle 16 Strahlendosis der RT (1)

	CPP (n=1)	aCPP (n=14)	CPC (n=55)
Gesamtdosis der lokalen Tumorbestrahlung in Gy	n=0	n=7	n=33
25,2		0	1 (3,0%)
44,0		1 (14,3%)	0
49,6		0	1 (3,0%)
50,4		1 (14,3%)	2 (6,1%)
54,0		5 (71,4%)	26 (78,8%)
59,4		0	1 (3,0%)
60,0		0	1 (3,0%)
61,4		0	1 (3,0%)
Gesamtdosis der CSA inkl. Boost in Gy	n=1	n=5	n=20
36,0	0	0	1 (5,0%)
48,6	0	1 (20,0%)	0
49,2	0	0	1 (5,0%)
49,6	0	2 (40,0%)	1 (5,0%)
50,4	0	0	1 (5,0%)
54,0	0	1 (20,0%)	4 (20,0%)
54,6	0	0	1 (5,0%)
55,0	1 (100,0%)	1 (20,0%)	9 (45,0%)
55,2	0	0	1 (5,0%)
60,0	0	0	1 (5,0%)

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; RT = Radiotherapie; Gy = Gray; CSA = kraniospinale Achse

Tabelle 17 Strahlendosis der RT (2)

	CPP (n=1)	aCPP (n=14)	CPC (n=55)
Gesamtdosis der lokalen Tumorbestrahlung in Gy	n=0	n=7	n=33
Modalwert	...	54	54
Median	...	54	54
Range	...	44-54	25,2-61,4
Gesamtdosis der CSA inkl. Boost in Gy	n=1	n=5	n=20
Modalwert	55	49,2	55
Median	55	49,2	55
Range	...	48,6-55	36-60

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; RT = Radiotherapie; Gy = Gray; CSA = kraniospinale Achse

3.4.6. RT und das Outcome

Die folgende Tabelle 18 zeigt die histologischen Subgruppen und den Rückfall- und Überlebensstatus in Abhängigkeit der erfolgten bzw. nicht-erfolgten Bestrahlung.

Tabelle 18 Darstellung von Rezidiv/Progress bzw. des Überlebensstatus bei RT

RT Fall Ja/Nein	CPP		aCPP		CPC	
	RT Ja	RT Nein	RT Ja	RT Nein	RT Ja	RT Nein
Anzahl n	1	96	14	83	55	49
Rezidiv/Progress						
Ja (nach RT)	0	6 (6,3%)	4 (28,6%)	11 (13,3%)	18 (32,7%)	21 (42,9%)
Nein	1 (100,0%)	90 (93,7%)	10 (71,4%)	70 (84,3%)	37 (67,3%)	25 (51,0%)
Unbekannt	0	0	0	2 (2,4%)	0	3 (6,1%)
Überlebensstatus						
Lebt	1 (100,0%)	94 (97,9%)	12 (85,7%)	83 (100,0%)	37 (67,3%)	29 (59,2%)
Verstorben	0	2 (2,1%)	2 (14,3%)	0	18 (32,7%)	20 (40,8%)

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; RT = Radiotherapie

So zeigten die Auswertungen, dass 32,7% der bestrahlten CPC-Patienten ein Rezidiv oder Progress vorwiesen. Ohne Bestrahlung erlitten 42,9% einen Rückfall ihrer Erkrankung. Für den Überlebensstatus zeigten die Untersuchungen, dass noch 67,3% der bestrahlten CPC lebten, hingegen ohne Bestrahlung nur 59,2%.

3.4.7. Subgruppen zur RT bei CPC

Subgruppenbeschreibungen zu CPC

Die Tabellen 19 und 20 zeigen deskriptive Statistiken zu Subgruppen bei bestrahlten und nicht-bestrahlten CPC-Patienten, um mögliche Unterschiede dieser beiden Kohorten aufzuzeigen.

Tabelle 19 Subgruppencharakteristika bei CPC (1)

RT Fall Ja/Nein	CPC	
	RT Ja	RT Nein
Anzahl n	55	49
Tumorlokalisation		
Rechter Seitenventrikel	25 (45,5%)	20 (40,8%)
Linker Seitenventrikel	27 (49,1%)	20 (40,8%)
Dritter Ventrikel	1 (1,8%)	-
Vierter Ventrikel	1 (1,8%)	1 (2,0%)
Multiple	-	2 (4,1%)
Unbekannt	1 (1,8%)	6 (12,3%)
Alter bei ED in Jahren		
Mittelwert	7,6	1,6
Median	5,3	1,4
Range	0,4-48,9	0-12,7

Resektionsstatus (OP1+OP2+Bildgebung)		
GTR	27 (49,1%)	21 (42,8%)
STR	19 (34,5%)	24 (49,0%)
Unklar	9 (16,4%)	4 (8,2%)
Metastasen		
M+	8 (14,5%)	17 (34,7%)
M0	44 (80,0%)	26 (53,1%)
Unbekannt	3 (5,5%)	6 (12,2%)
Chemotherapie		
Ja	53 (96,4%)	46 (93,9%)
Nein	1 (1,8%)	3 (6,1%)
Unbekannt	1 (1,8%)	-

CPC = Choroid Plexus Karzinom; GTR = Vollständige Resektion; STR = Partielle Resektion; RT = Radiotherapie; ED = Erstdiagnose; OP = Operation; M+ = metastasiert; M0 = nicht metastasiert

Tabelle 20 Subgruppencharakteristika bei CPC (2)

Alter bei RT	CPC	
	> 3J	< 3J
Anzahl n	45	9
Alter bei ED in Jahren		
Durchschnitt	8,9	0,9
Median	5,9	0,7
Range	0,7-48,9	0,4-1,9
Resektionsstatus (OP1+OP2+Bildgebung)		
GTR	24 (53,3%)	2 (22,2%)
STR	14 (31,1%)	5 (55,6%)
Unklar	7 (15,6%)	2 (22,2%)
Metastasen		
M+	7 (15,6%)	1 (11,1%)
M0	35 (77,8%)	8 (88,9%)
Unbekannt	3 (6,7%)	0

CPC = Choroid Plexus Karzinom; GTR = Vollständige Resektion; STR = Partielle Resektion; RT = Radiotherapie; ED = Erstdiagnose; OP = Operation; M+ = metastasiert; M0 = nicht metastasiert

3.5. Inferenzstatistische Analysen der einzelnen Einflussfaktoren

3.5.1. PFS und OS für die Gesamtgruppe

Abbildung 3 zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Gesamtgruppe, unterteilt nach der jeweiligen Histologie, für das PFS ($p = 0,001$). Die mediane Beobachtungszeit (Follow Up) über alle Histologien lag bei 5,1 Jahren (Range 0-16,7 Jahre).

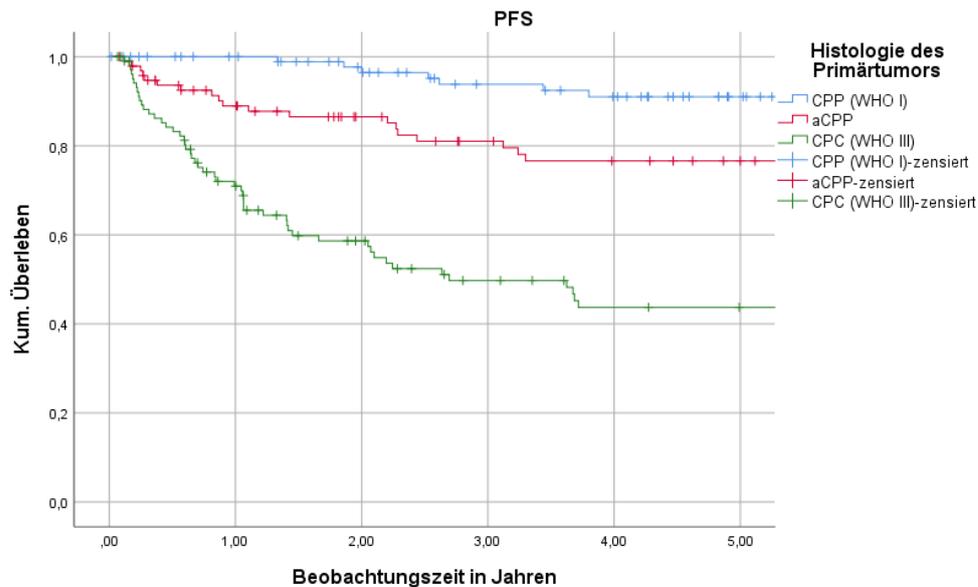


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPT

Die PFS-Raten für die CPP-Fälle lagen nach einem Jahr bei 100,0%, nach drei Jahren bei 93,8%, nach fünf Jahren bei 91,0% und nach zehn Jahren ebenfalls bei 91,0%. Bei den aCPP-Fällen lagen die Ein-Jahres-PFS-Rate bei 88,9%, nach drei Jahren bei 81,0%, nach fünf Jahren bei 76,6% und nach zehn Jahren bei ebenfalls 76,6%. Die PFS-Raten für die CPC-Fälle lagen unter denen der anderen beiden bereits erwähnten Histologien. So lag die Ein-Jahres-PFS-Rate bei 70,9%, die Drei-Jahres-PFS-Rate bei 49,7%, die Fünf-Jahres-PFS-Rate und die Zehn-Jahres PFS-Rate bei 43,7%.

Auch die Gesamt-Überlebenskurven für CPT unterschieden sich teilweise deutlich abhängig von der Histologie. So zeigt Abbildung 4 das OS für die verschiedenen Entitäten ($p = 0,001$).

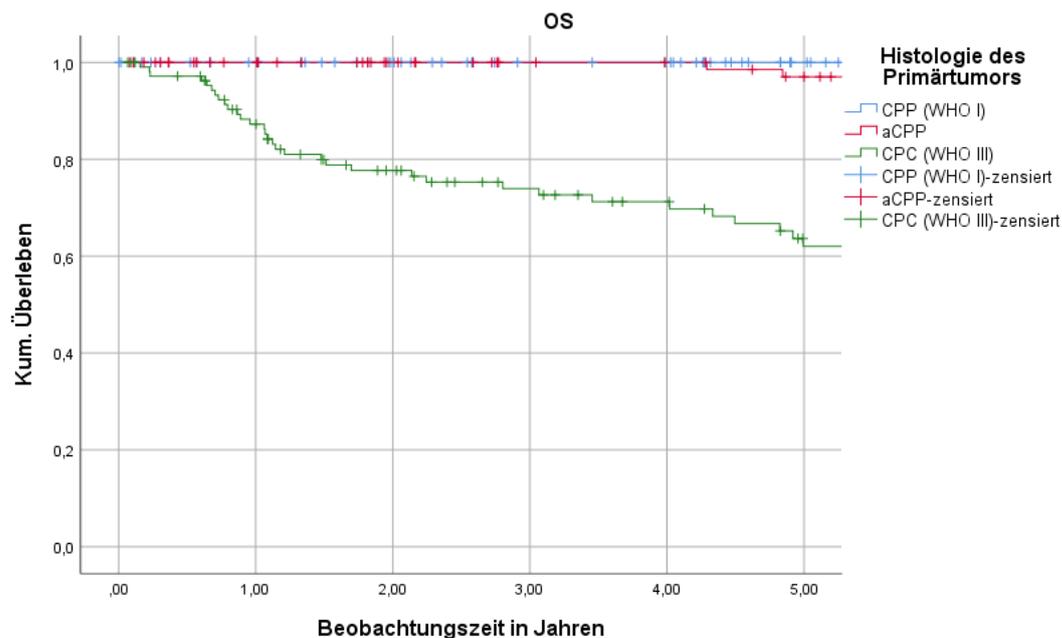


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve für das OS von CPT

Die Überlebensraten für die CPP und aCPP lagen über 90,0%, wohingegen die der CPC deutlich abfielen. Die Ein-, Drei- und Fünf-Jahres-Überlebensraten für die CPP-Patienten lagen bei 100,0%, die Zehn-Jahres-Überlebensrate lag bei 97,8%. Bei den aCPP lagen die Ein- und Drei-Jahres-Überlebensraten bei 100,0%, die Fünf-Jahres-Überlebensrate und die Zehn-Jahres-Überlebensrate bei 97,0%. Für die CPC waren die OS-Raten am niedrigsten. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag mit 87,3% unter denen der beiden anderen Histologien. Mit einer Drei-Jahres-Überlebensrate von 74,0%, einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 62,0% sowie einer Zehn-Jahres-Überlebensrate von 47,4% lagen auch die anderen vergleichbaren Überlebensraten der CPC unter denen der anderen Entitäten.

3.5.2. PFS und OS in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose

Das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) wurde einfaktoruell untersucht. Für die CPP-Patienten waren die Überlebensraten nahezu identisch (siehe auch Tabelle 21). Signifikante Unterschiede ließen sich bei den CPP-Fällen nicht erheben.

Für die aCPP waren sowohl die PFS-5JÜR (47,5% vs. 88,6%) als auch die OS-5JÜR (90,0% vs. 100,0%) für die Fälle, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als drei Jahre alt waren, höher als für die Fälle, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose älter als drei Jahre alt waren. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p = 0,001$ für PFS, $p = 0,027$ für OS).

Die Ergebnisse für die CPC waren dagegen nicht signifikant unterschiedlich für die Altersgruppen, zeigten jedoch einen Trend, der sich entgegengesetzt zu den Ergebnissen für die aCPP darstellte. So waren die OS-5JÜR für die Patienten, die älter als drei Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren, besser als für diejenigen, die zum Erstdiagnosezeitpunkt jünger als drei Jahre alt waren (siehe auch Tabelle 21).

Tabelle 21 Kaplan-Meier – Überlebensraten und Alter bei Erstdiagnose

Variable	Histo	Kaplan-Meier			
		OS – 5JÜR[%]	P-Wert	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Alter bei ED > 3J vs. < 3J	CPP	100,0 vs. 100,0	0,558 n=100	87,3 vs. 94,9	0,295 n=99
	aCPP	90,0 vs. 100,0	0,027 n=99	47,5 vs. 88,6	0,001 n=96
	CPC	70,7 vs. 57,0	0,220 n=109	43,5 vs. 44,8	0,529 n=105

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; J = Jahre; ED = Erstdiagnose

Die entsprechenden Risiken zum Einflussfaktor „Alter bei Erstdiagnose“ finden sich in der folgenden Tabelle 22.

Tabelle 22 COX-Regression – Hazard Ratio zum Alter bei Erstdiagnose

Variable	Histo	COX-Regression					
		OS - HR (95 CI)	P-Wert	n	PFS - HR (95 CI)	P-Wert	n
Alter bei ED > 3J < 3J REF	CPP	2,449 (0,115-51,96)	0,565	46	2,343 (0,454-12,085)	0,309	89
	aCPP	255,111 (0-420703653)	0,448	68	5,001 (1,965-12,727)	0,001	95
	CPC	0,660 (0,339-1,287)	0,223	106	0,835 (0,475-1,468)	0,530	103

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall; J = Jahre; REF = Referenz; ED = Erstdiagnose

3.5.3. PFS und OS in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Im Hinblick auf den Resektionsstatus als Einflussfaktor auf das Überleben bei Patienten mit CPT bleibt festzuhalten, dass der vorliegende Datensatz kaum signifikante Ergebnisse aufweist. Die Überlebensraten sowie die Hazard Ratios waren tendenziell für den Zustand einer vollständigen Resektion besser als für die unvollständig resezierten Patienten. Statistisch signifikant scheint die

vollständige Resektion nur bei den aCPP in Hinblick auf das PFS überlegen zu sein. Die Ergebnisse sind den Tabellen 23 und 24 zu entnehmen.

Tabelle 23 Kaplan-Meier – Überlebensraten und Resektionsstatus

Variable	Histo	<u>Kaplan-Meier</u>			
		OS – 5JÜR[%]	P-Wert	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Resektion GTR vs. STR	CPP	100,0 vs. 100,0	0,526 n = 92	95,0 vs. 83,6	0,150 n = 91
	aCPP	98,0 vs. 90,9	0,226 n = 91	86,0 vs. 53,9	0,005 n = 88
	CPC	63,2 vs. 67,7	0,468 n = 96	50,1 vs. 39,9	0,062 n = 93

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; GTR = Vollständige Resektion; STR = Partielle Resektion

Tabelle 24 COX-Regression – Hazard Ratio zum Resektionsstatus

Variable	Histo	<u>COX-Regression</u>					
		OS - HR (95 CI)	P-Wert	n	PFS - HR (95 CI)	P-Wert	n
Resektion GTR STR REF	CPP	26,793 (0-269825257)	0,689	42	0,290 (0,048-1,745)	0,177	82
	aCPP	0,212 (0,013-3,389)	0,273	61	0,256 (0,091-0,721)	0,010	87
	CPC	0,780 (0,398-1,529)	0,469	93	0,573 (0,316-1,038)	0,066	91

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall; REF = Referenz; GTR = Vollständige Resektion; STR = Partielle Resektion

3.5.4. PFS und OS in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus

Ähnlich wie beim Resektionsstatus zeigte sich für den Einfluss des Metastasierungsstatus auf das OS bzw. PFS eine Tendenz, ohne jedoch statistisch signifikante Ergebnisse aus dem vorliegenden Kollektiv zu ermitteln.

Die Ergebnisse sind den Tabellen 25 und 26 zu entnehmen.

Tabelle 25 Kaplan-Meier – Überlebensraten und Metastasierungsstatus

Variable	Histo	<u>Kaplan-Meier</u>			
		OS – 5JÜR [%]	P-Wert	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Metastasierung M + vs. M 0	CPP	100,0 vs. 100,0	0,606 n = 97	100,0 vs. 91,6	0,554 n = 96
	aCPP	83,3 vs. 98,3	0,035 n = 97	61,0 vs. 79,2	0,417 n = 94
	CPC	57,8 vs. 63,4	0,256 n = 100	51,0 vs. 45,4	0,546 n = 96

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; M+ = metastasiert; M0 = nicht metastasiert

Tabelle 26 COX-Regression – Hazard Ratio zum Metastasierungsstatus

Variable	Histo	<u>COX-Regression</u>					
		OS - HR (95 CI)	P-Wert	n	PFS - HR (95 CI)	P-Wert	n
Metastasierung M + M 0 REF	CPP	0,041 0-6678401	0,740	44	0,046 (0-260393)	0,697	87
	aCPP	10,863 (0,678-174,1)	0,092	66	1,662 (0,481-5,745)	0,422	93
	CPC	1,488 (0,746-2,971)	0,259	98	1,226 (0,632-2,379)	0,547	95

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall; REF = Referenz; M+ = metastasiert; M0 = nicht metastasiert

Hervorzuheben ist, dass in der vorliegenden Untersuchung für die aCPP und die OS-5JÜR signifikant bessere Überlebensraten ermittelt werden konnten, wenn keine Metastasierung vorlag oder eine solche unwahrscheinlich war (OS-5JÜR 83,3% vs. 98,3%; p=0,035).

3.5.5. PFS und OS in Abhängigkeit von der Chemotherapie

Die genaue Analyse der Rolle der Chemotherapie stellte nicht das Haupt-Ziel dieser Arbeit dar. Dennoch ist die Bedeutung der Chemotherapie für CPT-Patienten untersucht worden, da sie eine wesentliche Therapiekomponente darstellte, die Einfluss auf die Therapieergebnisse nahm. Erschwerend für die Auswertung war, dass bei den CPP nur 9,0% der Fälle überhaupt eine Chemotherapie bekamen und bei den CPC nur 6,4% keine Chemotherapie erhielten, sodass die Vergleichsgruppen entsprechend klein ausfielen und ein aussagekräftiges Ergebnis nur schwer zu generieren war. Statistisch signifikant ließ sich nur bei den CPP ein Einfluss – und nur auf das PFS – darstellen.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 27 und 28 dargestellt.

Tabelle 27 Kaplan-Meier – Überlebensraten und Chemotherapie

Variable	Histo	<u>Kaplan-Meier</u>			
		OS – 5JÜR[%]	P-Wert	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Chemo Ja vs. Nein	CPP	100,0 vs. 100,0	0,304 n = 98	71,4 vs. 94,0	0,017 n = 98
	aCPP	93,1 vs. 100,0	0,100 n = 97	66,8 vs. 82,4	0,105 n = 95
	CPC	63,5 vs. 25,0	0,084 n = 106	43,0 vs. 50,0	0,580 n = 102

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate

Tabelle 28 COX-Regression – Hazard Ratio zur Chemotherapie

Variable	Histo	<u>COX-Regression</u>					
		OS - HR (95 CI)	P-Wert	n	PFS - HR (95 CI)	P-Wert	n
Chemo Ja REF Nein	CPP	0,248 (0,014 vs. 4,294)	0,338	45	0,164 (0,030-0,897)	0,037	88
	aCPP	0,011 (0-1188)	0,445	68	0,483 (0,195-1,189)	0,113	94
	CPC	2,720 (0,834-8,872)	0,097	104	0,576 (0,079-4,171)	0,585	101

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall; REF = Referenz

3.5.6. PFS und OS in Abhängigkeit vom Li-Fraumeni-Syndrom

Zu den genauen Fallzahlen der Daten zum Li-Fraumeni-Syndrom sei an dieser Stelle auf den deskriptiven Abschnitt verwiesen. Auf Grund der aktuellen Erkenntnisse zum Einfluss des LFS auf die Ergebnisse der RT wurde auch das hiesige Kollektiv bezüglich des LFS untersucht. Für die Gesamtheit der CPT-Fälle zeigte sich für die OS-5JÜR bei vorliegendem LFS eine niedrigere Rate (52,4%) im Vergleich zu Fällen, bei denen kein LFS vorlag (86,5%). Der p-Wert für dieses Ergebnis lag bei 0,045.

Die weiteren Ergebnisse finden sich in den Tabellen 29 und 30.

Table 29 Kaplan-Meier – Überlebensraten und Li-Fraumeni-Syndrom

Variable	Histo	<u>Kaplan-Meier</u>			
		OS – 5JÜR [%]	P-Wert	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
LiFraumeni Ja vs. Nein	CPT	52,4 vs. 86,5	0,045 n = 35	36,8 vs. 58,7	0,446 n = 35
	CPP n = 2 n = 2
	aCPP n = 10	100,0 vs. 63,5	0,227 n = 10
	CPC	47,1 vs. 62,5	0,499 n = 23	30,0 vs. 42,9	0,757 n = 23

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate

Table 30 COX-Regression – Hazard Ratio zum Li-Fraumeni-Syndrom

Variable	Histo	<u>COX-Regression</u>					
		OS - HR (95 CI)	P-Wert	n	PFS - HR (95 CI)	P-Wert	n
LiFraumeni Ja REF Nein	CPT	0,228 (0,047-1,105)	0,066	32	0,682 (0,253-1,837)	0,449	35
	CPP	0	0
	aCPP	0	...	0,487	10
	CPC	0,584 (0,120-2,833)	0,504	21	0,830 (0,254-2,71)	0,758	2

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall; REF = Referenz

3.6. Inferenzstatistische Analysen mit dem Schwerpunkt Strahlentherapie bei CPC

3.6.1. PFS und OS in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie zeigte abhängig von der Histologie bei den CPT unterschiedliche Ergebnisse.

Bei den aCPP waren die Überlebensraten für bestrahlte Fälle niedriger als für die nicht-bestrahlten Fälle. Bei den CPC dagegen zeigten die bestrahlten Fälle eine höhere Überlebensrate als die nicht-bestrahlten Fälle (siehe auch Tabelle 31 sowie Abbildungen 5-8). So lagen die OS-5-JÜR bei bestrahlten CPC-Fällen bei 69,8%, bei nicht-bestrahlten Fällen dagegen bei 54,9% ($p = 0,023$).

Tabelle 31 Kaplan-Meier – Überlebensraten in Abhängigkeit von der RT

Variable	Histo	Kaplan-Meier			
		OS – 5JÜR[%]	P-Wert	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
RT Ja vs. Nein	CPP	100,0 vs. 100,0	0,880 n = 97	100,0 vs. 92,0	0,774 n = 97
	aCPP	84,6 vs. 100,0	0,003 n = 97	76,9 vs. 84,1	0,395 n = 95
	CPC	69,8 vs. 54,9	0,023 n = 104	62,8 vs. 48,4	0,01 n = 101

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie

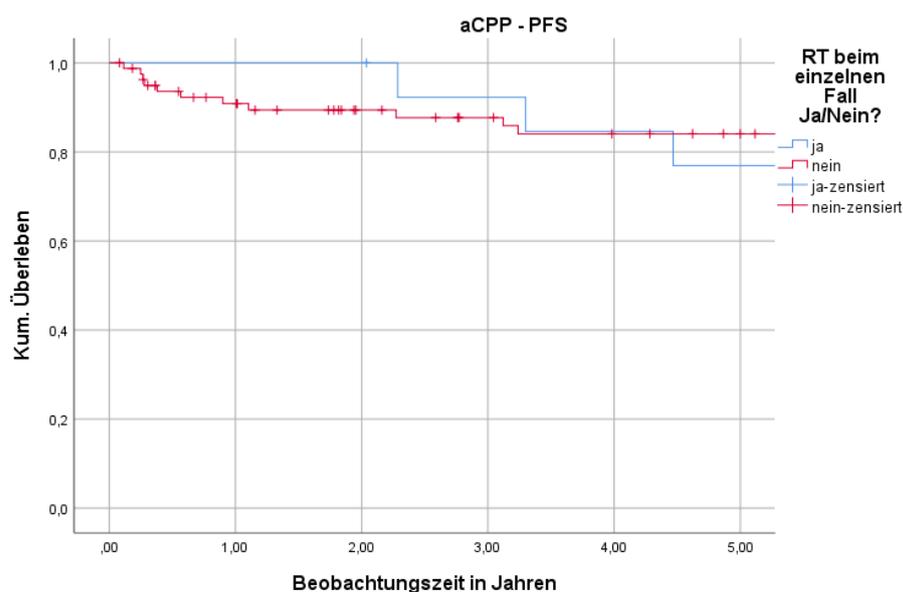


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei aCPP in Abhängigkeit von der RT

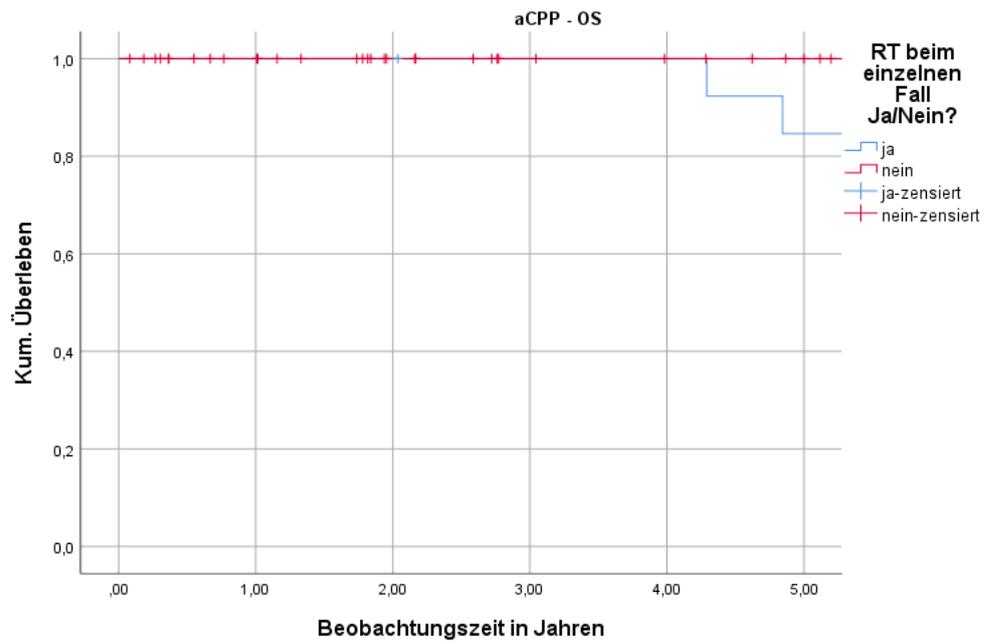


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei aCPP in Abhängigkeit von der RT

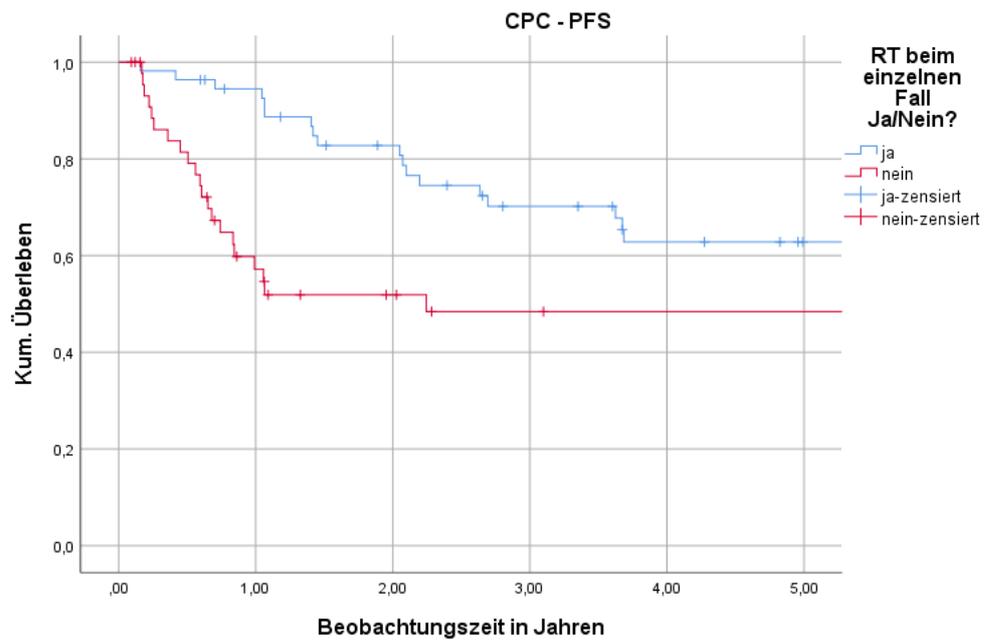


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC in Abhängigkeit von der RT

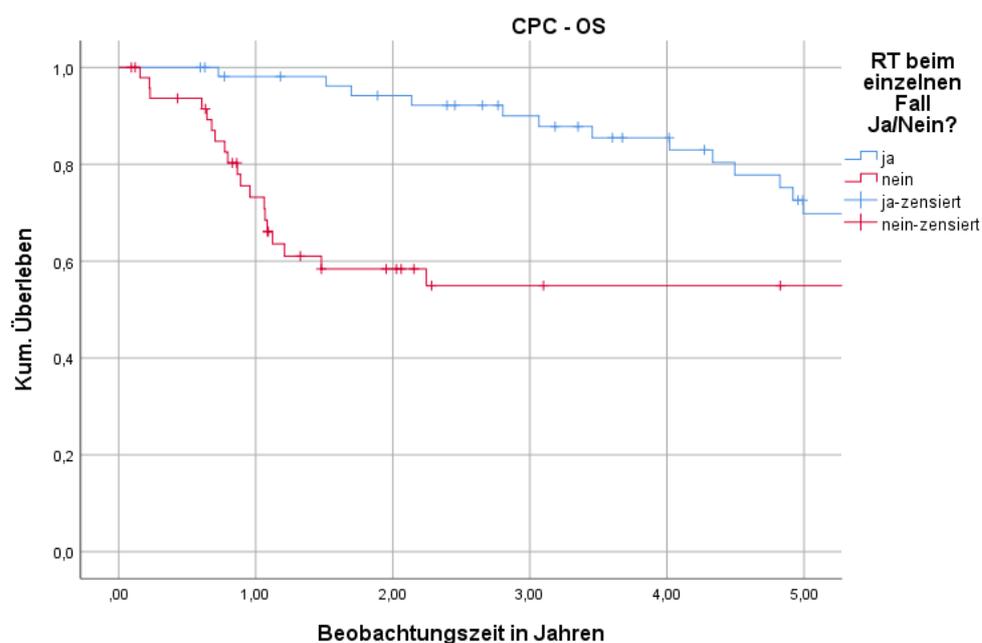


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC in Abhängigkeit von der RT

Das Risiko, ein Rezidiv oder einen Progress zu erleiden, war ohne Bestrahlung für CPC um das 2,25-fache ($p=0,012$) höher als mit Bestrahlung. Das Risiko für einen CPC-Fall ohne Bestrahlung zu versterben, war um den Faktor 2,07 ($p=0,026$) erhöht im Vergleich zu einem mit Bestrahlung. Die untersuchten Daten zeigten höhere Überlebensraten nach einer Bestrahlung bei CPC.

Tabelle 32 COX-Regression – Hazard Ratio zur RT

Variable	Histo	COX-Regression					
		OS - HR (95 CI)	P-Wert	n	PFS - HR (95 CI)	P-Wert	n
RT Ja REF Nein	CPP	...	0,920	45	...	0,872	88
	aCPP	...	0,589	68	0,611 (0,194-1,924)	0,400	94
	CPC	2,070 (1,089-3,935)	0,026	102	2,250 (1,193-4,244)	0,012	98

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenzintervall; REF = Referenz; RT = Radiotherapie

3.6.2. RT und Indikationsstellung

Bei den CPC war laut SIOP-Protokoll immer eine Indikation zur RT gegeben, wenn die Patienten über 3 Jahre alt waren. Daher waren die Ergebnisse identisch mit den Auswertungen unter Punkt 3.5.1.

Für die aCPP sind in den folgenden Tabellen die Überlebensraten dargestellt, abhängig von einer Indikation zur RT.

Tabelle 33 Kaplan-Meier – PFS-Überlebensraten in Abhängigkeit von den Faktoren protokollgemäße Indikationsstellung und durchgeführte RT bei aCPP

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Indikation zur RT	RT	aCPP	90		
Ja	Ja vs. Nein		17	66,7 vs. 56,0	0,720
Nein	Ja vs. Nein		73	75,0 vs. 89,8	0,450

aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie

Tabelle 34 Kaplan-Meier – OS-Überlebensraten in Abhängigkeit von den Faktoren protokollgemäße Indikationsstellung und durchgeführte RT bei aCPP

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	OS – 5JÜR [%]	P-Wert
Indikation zur RT	RT	aCPP	92		
Ja	Ja vs. Nein		17	83,3 vs. 100,0	0,280
Nein	Ja vs. Nein		75	75,0 vs. 100,0	0,001

aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, OS = Overall survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie

3.6.3. RT und Krankheitsstatus

Weiterhin wurde untersucht, welchen Einfluss der Krankheitsstatus (KHS) zum Zeitpunkt der Bestrahlung hatte (siehe auch Tabelle 35 und 36, sowie Abbildung 9 und 10).

So zeigten die Daten, dass für aCPP die OS-Raten bei der Bestrahlung sowohl in der Primärsituation als auch im Rezidiv niedriger waren, als bei Fällen, die nicht-bestrahlt wurden ($p=0,001$).

Bei den CPC waren hingegen die OS-5-Jahres-Raten für die bestrahlten Fälle, also Primärbestrahlung oder Rezidivbestrahlung, tendenziell besser, als für die ohne Bestrahlung ($p=0,076$). Für das PFS bei CPC waren die Ergebnisse signifikant ($p=0,020$).

Tabelle 35 Kaplan-Meier – Überlebensraten für den Faktor KHS bei RT

Variable	Histo	Kaplan-Meier			
		OS – 5JÜR[%]	P-Wert	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
RT KHS Primär vs. Rezidiv vs. Keine	CPP	100,0 vs. 100,0	0,880 n = 97	100,0 vs. 92,0	0,774 n = 97
	aCPP	75,0 vs. 100,0 vs. 100,0	0,001 n = 97	62,5 vs. 100,0 vs. 84,1	0,504 n = 95
	CPC	66,2 vs. 87,5 vs. 54,9	0,076 n = 104	57,5 vs. 90,0 vs. 48,4	0,020 n = 101

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie; KHS = Krankheitsstatus

Tabelle 36 COX-Regression – Hazard Ratio für den Faktor KHS bei RT

Variable	Histo	COX-Regression					
		OS - HR (95 CI)	P-Wert	n	PFS - HR (95 CI)	P-Wert	n
RT KHS Primär Rezidiv Keine	CPP	...	0,920	45	...	0,848	88
	aCPP	...	0,983	68	Kein/Pri 0,477 (0,133-1,717) Rez/Pri 4,72 (0,049-4,539)	0,257 0,515	94
	CPC	Kein/Pri 2,044 (1,041-4,011) Rez/Pri 0,928 (0,268-3,212)	0,038 0,907	102	Kein/Pri 1,978 (1,039-3,768) Rez/Pri 0,287 (0,038-2,159)	0,038 0,225	98

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenzintervall; REF = Referenz; RT = Radiotherapie; KHS = Krankheitsstatus

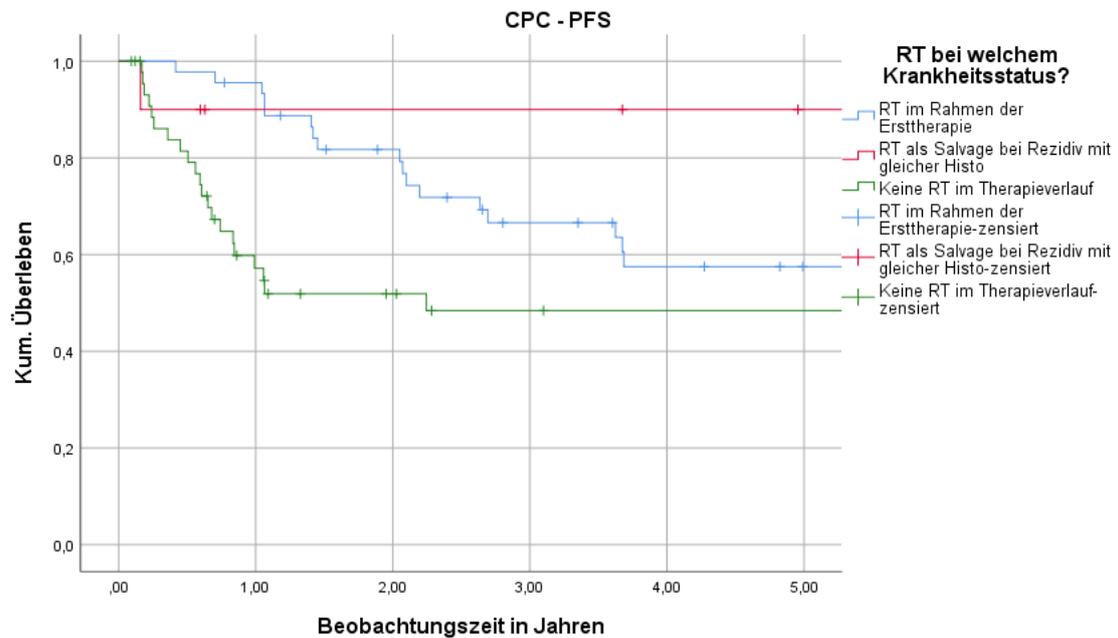


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC in Abhängigkeit vom Faktor RT bei welchem Krankheitsstatus

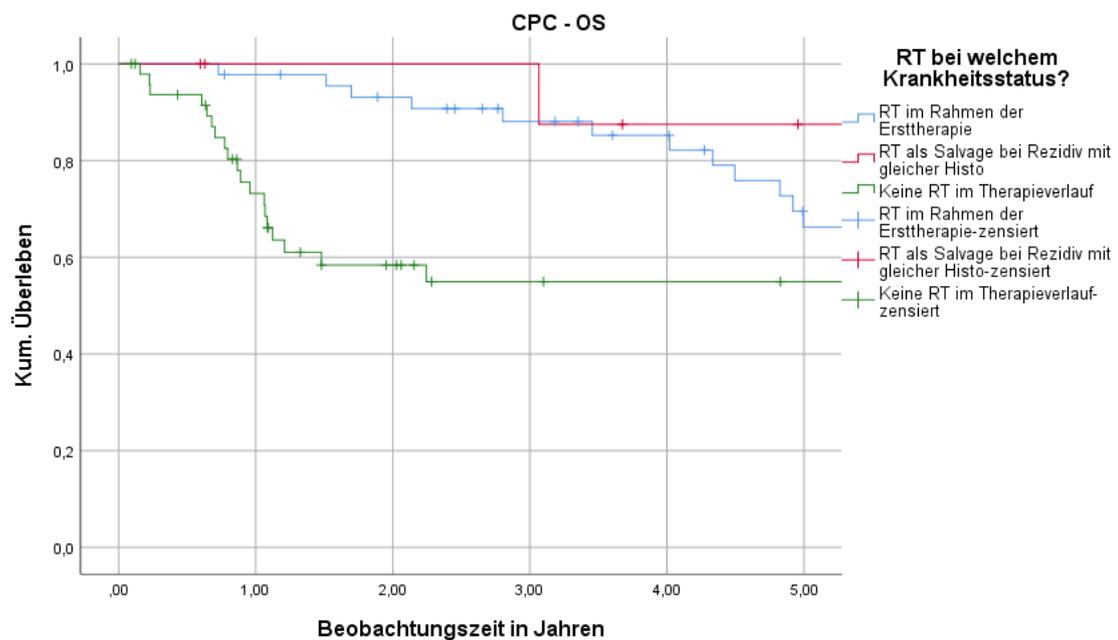


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC in Abhängigkeit vom Faktor RT bei welchem Krankheitsstatus

3.6.4. RT und eine protokollgemäße Bestrahlung

Der Stellenwert einer protokollgemäßen Bestrahlung wurde ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse finden sich in den Tabellen 37 und 38, sowie in den Abbildungen 11 und 12. Der CPP-Fall, der bestrahlt wurde, wurde nicht-protokollgemäß bestrahlt. Die Raten für das PFS und OS bei einer RT bei CPC-Fällen unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf die Einhaltung der Vorgaben des Protokolls der SIOP-2000-Studie.

Tabelle 37 Kaplan-Meier – Überlebensraten für den Faktor protokollgemäße RT

Variable	Histo	<u>Kaplan-Meier</u>			
		OS – 5JÜR[%]	P-Wert	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Protokoll-gemäße RT	CPP n = 1 n = 1
	aCPP	0 vs. 90,0	0,002 n= 12	0 vs. 80,0	0,002 n = 12
Ja vs. Nein	CPC	74,2 vs. 62,1	0,666 n = 52	60,6 vs. 62,7	0,917 n = 52

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie

Tabelle 38 COX-Regression – Hazard Ratio für den Faktor protokollgemäße RT

Variable	Histo	<u>COX-Regression</u>					
		OS - HR (95 CI)	P-Wert	n	PFS - HR (95 CI)	P-Wert	n
Protokoll-gemäße RT	CPP
	aCPP	...	0,951	11	...	0,951	11
Ja REF	CPC	1,234 (0,474-3,211)	0,666	50	0,952 (0,376-2,414)	0,918	52

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenzintervall; REF = Referenz; RT = Radiotherapie

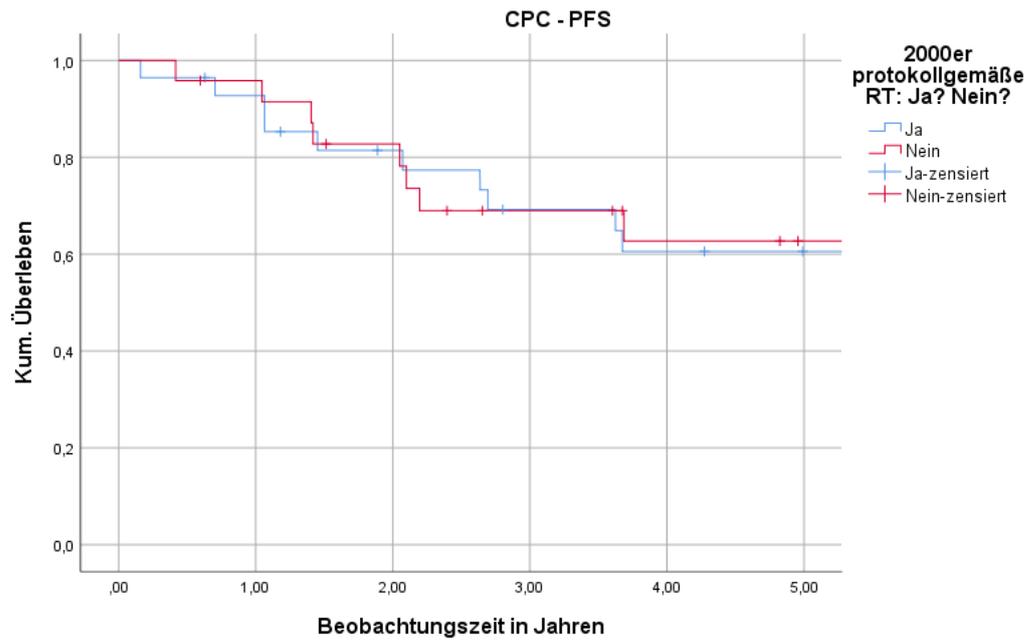


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC in Abhängigkeit vom Faktor protokollgemäße RT

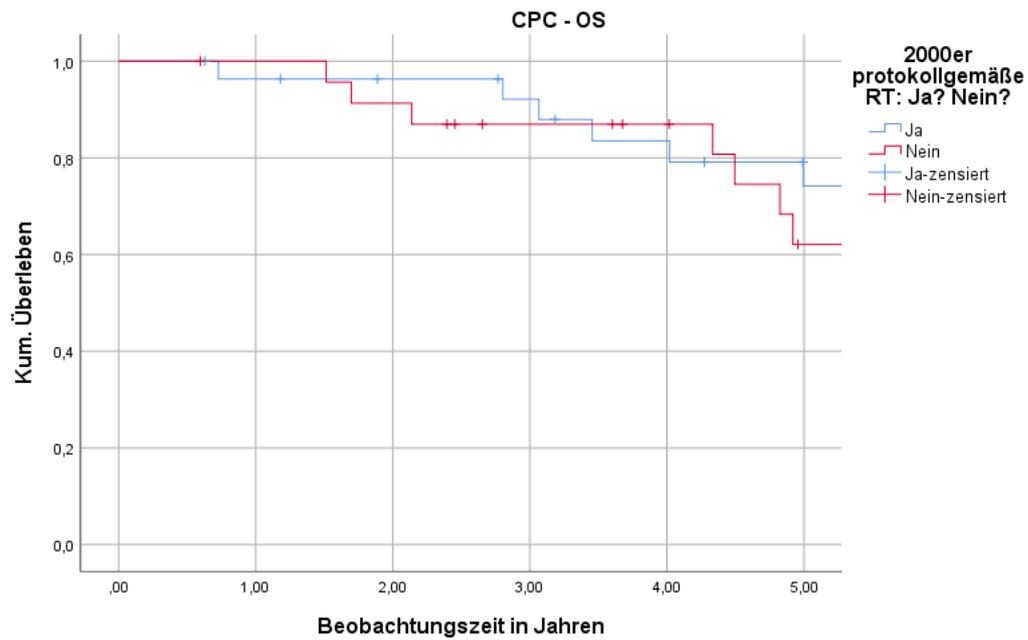


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC in Abhängigkeit vom Faktor protokollgemäße RT

3.6.5. RT und das Alter bei RT inklusive Subgruppenanalyse

Ebenso zeigte die Untersuchung des Einflusses vom Alter zum Zeitpunkt der RT keine signifikanten Ergebnisse (siehe auch Tabellen 39 und 40). In der Tendenz schien eine RT bei CPC-Patienten bei einem Alter über drei Jahren zum Zeitpunkt der Bestrahlung mit Vorteilen in den OS-Raten einherzugehen, erreichte aber keine statistische Signifikanz.

Tabelle 39 Kaplan-Meier – Überlebensraten für den Faktor Alter bei RT

Variable	Histo	<u>Kaplan-Meier</u>			
		OS – 5JÜR[%]	P-Wert	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Alter bei RT >3J vs. <3J	CPP
	aCPP	75,0 vs. 100,0	0,370 n = 12	62,5 vs. 100,0	0,221 n = 12
	CPC	74,8 vs. 50,8	0,133 n = 54	64,4 vs. 64,8	0,871 n = 54

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie; J = Jahre

Tabelle 40 COX-Regression – Hazard Ratio für den Faktor Alter bei RT

Variable	Histo	<u>COX-Regression</u>					
		OS - HR (95 CI)	P-Wert	n	PFS - HR (95 CI)	P-Wert	n
Alter bei RT >3J REF <3J	CPP	0	0
	aCPP	...	0,593	11	...	0,464	11
	CPC	2,185 (0,768-6,216)	0,143	52	0,902 (0,259-3,143)	0,871	54

CPP = Choroid Plexus Papillom; aCPP = atypisches Choroid Plexus Papillom, CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenzintervall; REF = Referenz; RT = Radiotherapie; J = Jahre

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass 16 CPC-Patienten bei einem Alter von < 3 Jahren bei Erstdiagnose bestrahlt wurden. Von diesen 16 Patienten waren schließlich zum Zeitpunkt der Bestrahlung 7 Fälle > 3 Jahre, die anderen 9 Fällen waren auch zum Zeitpunkt der RT noch < 3 Jahre (siehe auch Tabelle 41). In den Tabellen 42 und 43 sowie den Abbildungen 13 und 14 wird aufgezeigt, dass die OS-Rate für die CPC-Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch < 3 Jahre alt waren aber erst in einem Alter > 3 Jahren bestrahlt wurden, höher lagen (PFS-5JÜR 57,1% vs. 64,8% p=0,587; OS-5JÜR 85,7% vs. 50,8% p=0,102).

Tabelle 41 Absolute Zahlen zum Alter bei Erstdiagnose und RT bei CPC

Histo Alter bei ED	CPC	
	> 3J	< 3J
RT Ja	39	16
Nein	2	47
Alter bei RT >3 J	38	7
< 3 J	0	9

CPC = Choroid Plexus Karzinom; RT = Radiotherapie; J = Jahre; ED = Erstdiagnose

Tabelle 42 Kaplan-Meier – PFS-Überlebensraten Subgruppe Alter bei RT für CPC

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Alter ED <3J	Alter bei RT >3J vs. <3J	CPC	16	57,1 vs. 64,8	0,587

CPC = Choroid Plexus Karzinom; PFS = Progression free survival; RT = Radiotherapie; JÜR = Jahresüberlebensrate; J = Jahre; ED = Erstdiagnose

Tabelle 43 Kaplan-Meier – OS-Überlebensraten Subgruppe Alter bei RT für CPC

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	OS – 5JÜR [%]	P-Wert
Alter ED <3J	Alter bei RT >3J vs. <3J	CPC	16	85,7 vs. 50,8	0,102

CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; RT = Radiotherapie; JÜR = Jahresüberlebensrate; J = Jahre; ED = Erstdiagnose

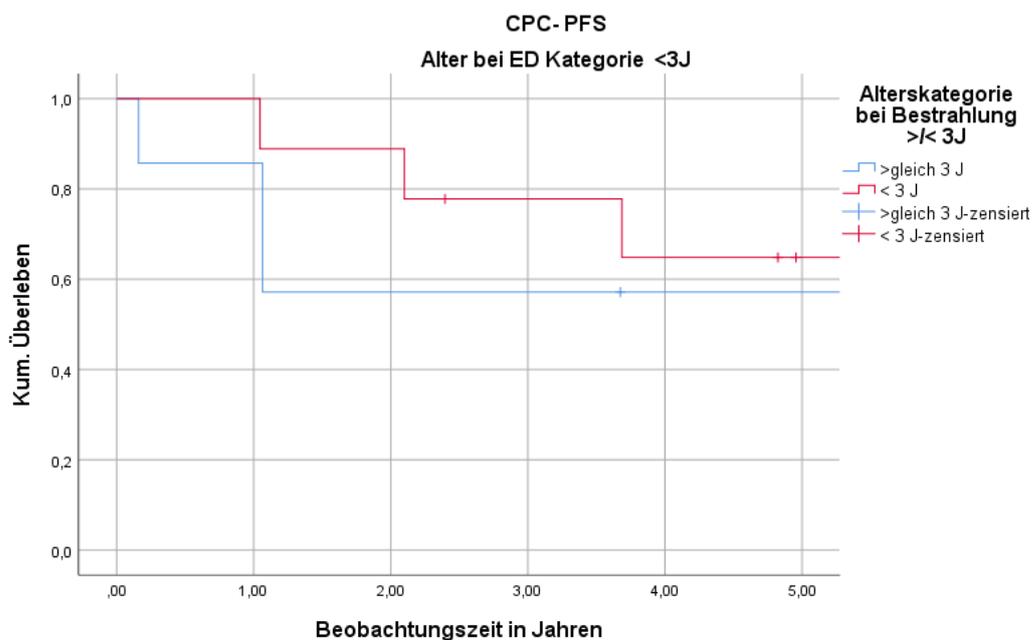


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei Alter bei ED < 3J und dem entsprechenden Alter bei RT bei CPC

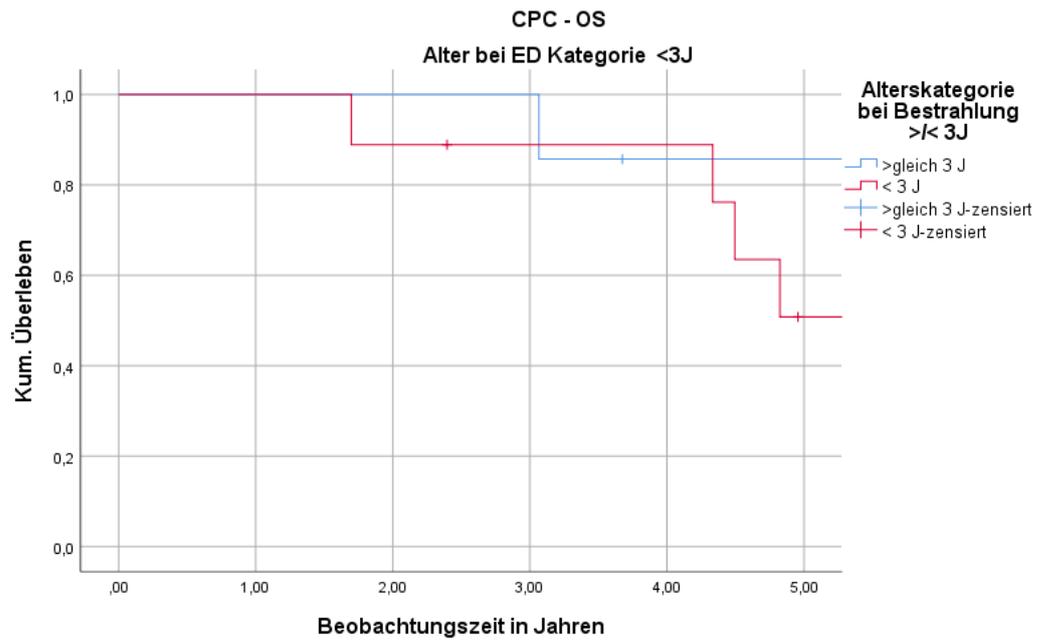


Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei Alter bei ED < 3J und dem entsprechenden Alter bei RT bei CPC

3.6.6. RT und der Resektionsstatus bei CPC

Der Einfluss der RT abhängig vom Resektionsstatus ist den Tabellen 44 und 45 dargestellt. Diese zeigen, dass die Überlebensraten für bestrahlte Fälle höher waren als für nicht-bestrahlte Fälle sowohl bei kompletter (GTR) sowie inkompletter (STR) Resektion. Insbesondere die OS- und die PFS-5-JÜR bei STR für bestrahlte vs. nicht-bestrahlte Fälle lag bei 70,1% vs. 32,7% ($p=0,007$) für das PFS und bei 87,8% vs. 55,4% ($p=0,019$) für das OS.

Tabelle 44 Einfluss von RT und Resektionsstatus auf das PFS bei CPC

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Re-sektions-status	RT	CPC	89		
		GTR	48	61,6 vs. 62,7	0,550
		STR	41	70,1 vs. 32,7	0,007

CPC = Choroid Plexus Karzinom; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie; GTR = Vollständige Resektion; STR = Partielle Resektion

Tabelle 45 Einfluss von RT und Resektionsstatus auf das OS bei CPC

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	OS – 5JÜR [%]	P-Wert
Re-sektions-status	RT	CPC	91		
		GTR	48	67,0 vs. 58,0	0,382
		STR	43	87,8 vs. 55,4	0,019

CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie; GTR = Vollständige Resektion; STR = Partielle Resektion

Dies wird auch in den dazugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven verdeutlicht (siehe Abbildungen 15-18). Die folgenden Kurvenverläufe der bestrahlten Fälle zeigen die höheren Überlebensraten.

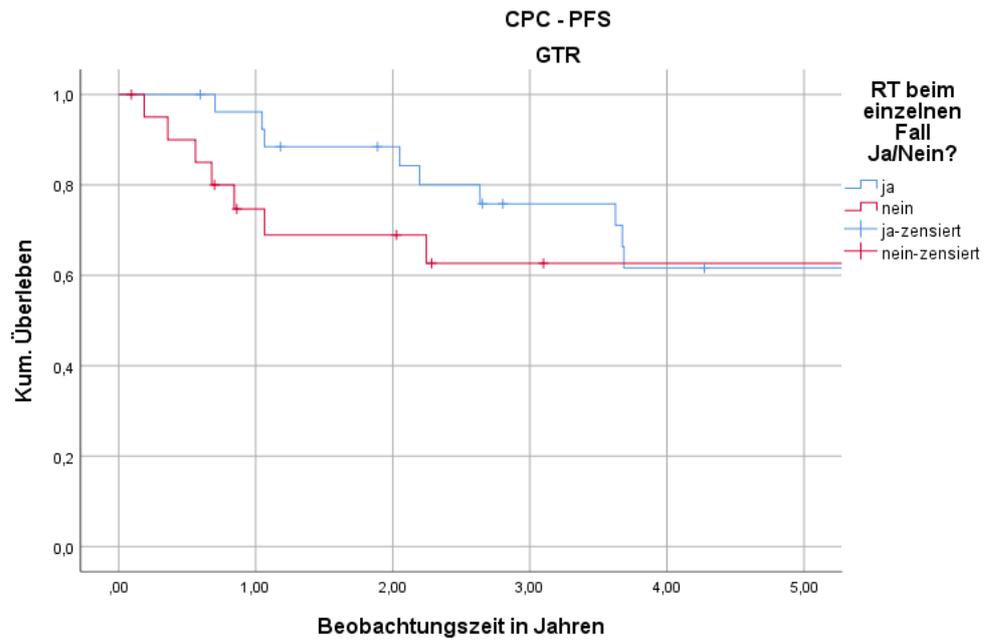


Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC und GTR in Abhängigkeit von der RT

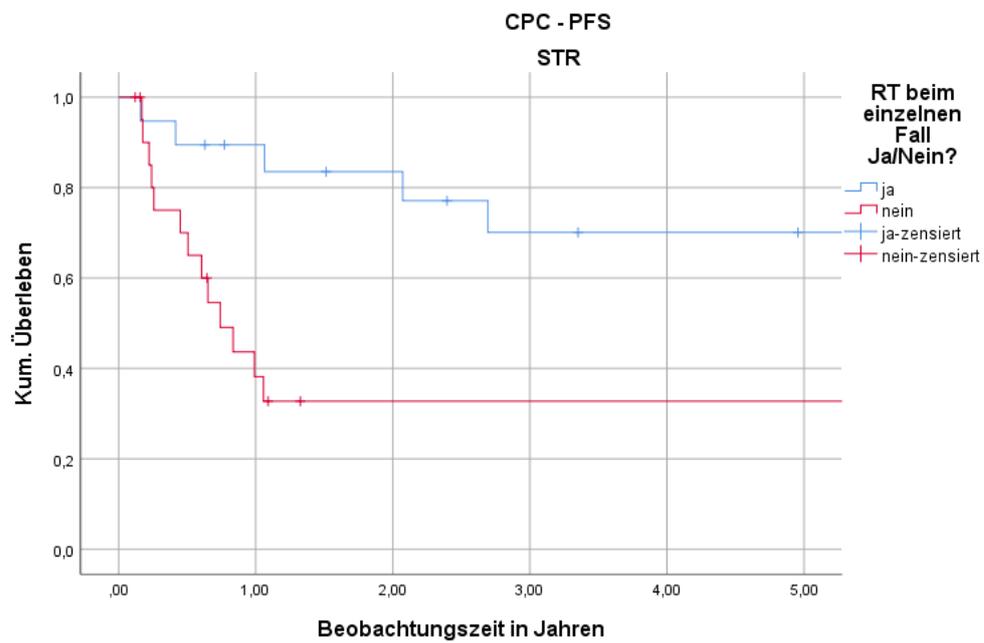


Abbildung 16 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC und STR in Abhängigkeit von der RT

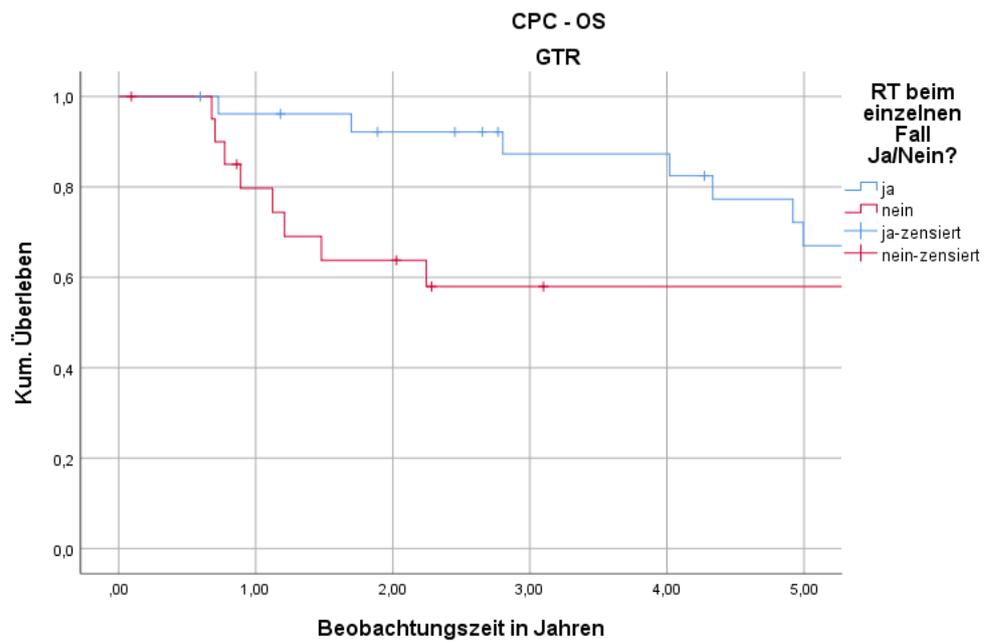


Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC und GTR in Abhängigkeit von der RT

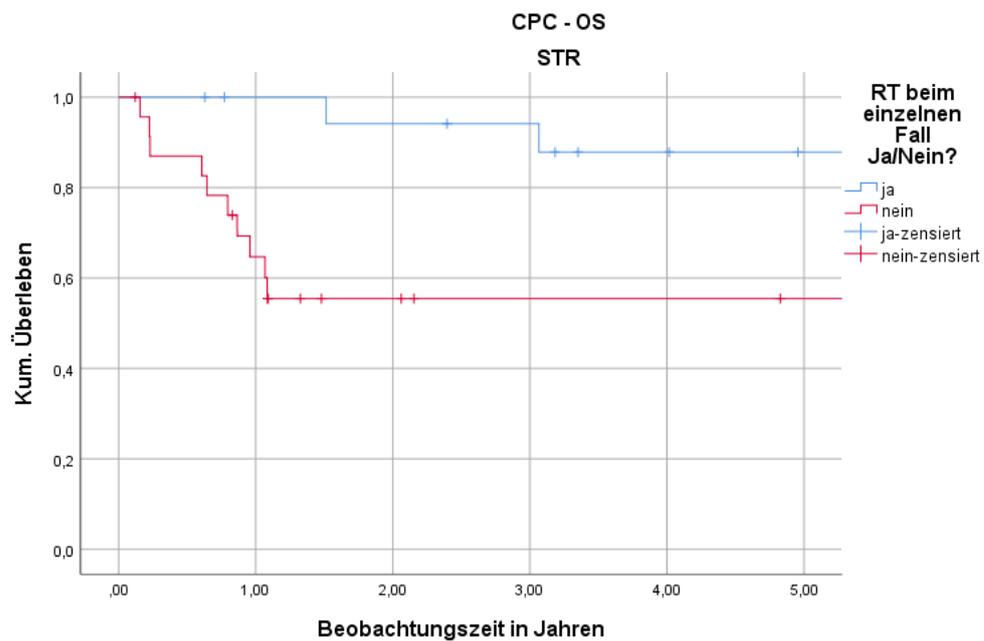


Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC und STR in Abhängigkeit von der RT

3.6.7. RT und der Metastasierungsstatus bei CPC

Für den Einfluss der RT abhängig vom Metastasierungsstatus ergaben sich auf Grundlage der vorliegenden Daten folgende Ergebnisse, die in den Tabellen 46 und 47 mit den Überlebensraten dargestellt sind (siehe auch Abbildungen 19-22). Hierbei zeigte sich, dass die 5-JÜR für das PFS sowie das OS bei den CPC-Fällen sowohl bei metastasierten Fällen als auch bei den nicht-metastasierten Fällen bei Bestrahlung höher ausfielen als ohne Bestrahlung. Die p-Werte erreichten allerdings keine statistische Signifikanz und konnten lediglich einen Trend zeigen. Ausnahme bildete das PFS bei metastasierten und bestrahlten Fällen. Hier waren die Überlebensraten für bestrahlte Fälle signifikant höher ($p = 0,018$).

Tabelle 46 Einfluss von RT und Metastasierungsstatus auf das PFS bei CPC

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Metastasierungsstatus	RT	CPC	92		
M 0	Ja vs. Nein		68	59,2 vs. 56,2	0,299
M +	Ja vs. Nein		24	100,0 vs. 47,7	0,018

CPC = Choroid Plexus Karzinom; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie; M+ = metastasiert; M0 = nicht metastasiert

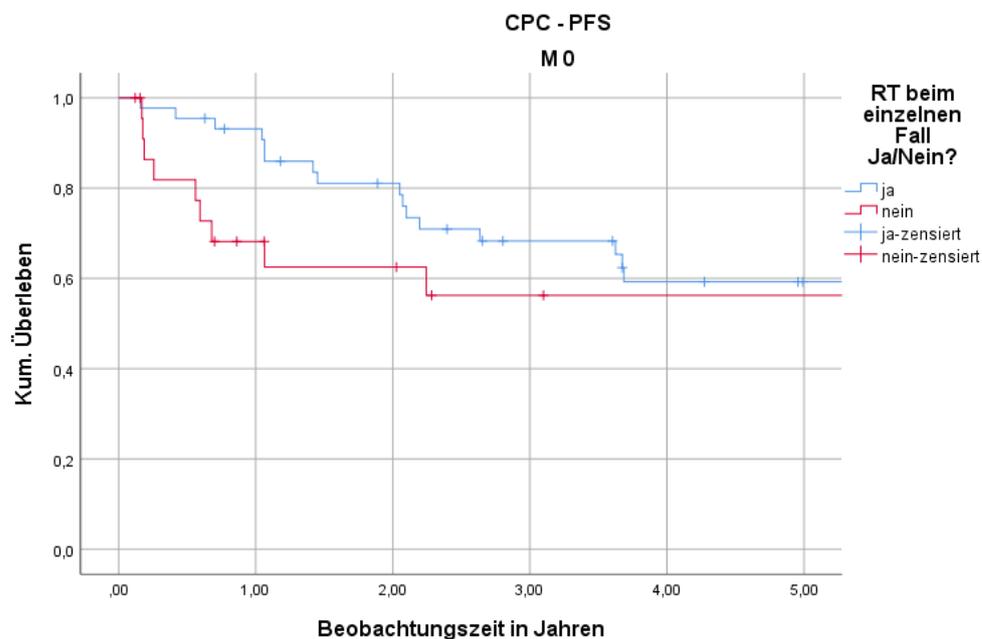


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC und M 0 in Abhängigkeit von der RT

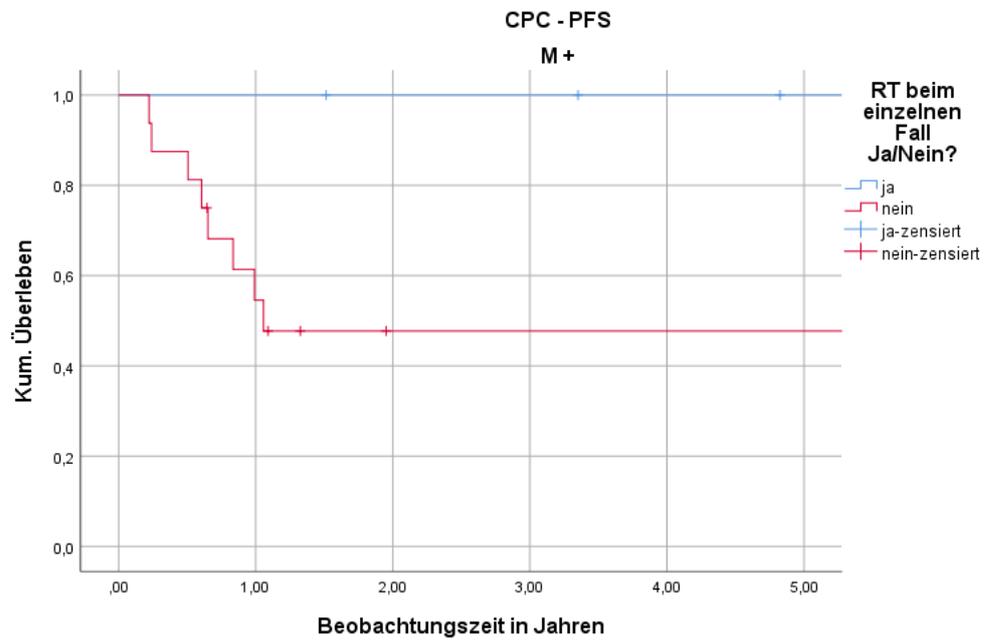


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC und M + in Abhängigkeit von der RT

Tabelle 47 Einfluss von RT und Metastasierungsstatus auf das OS bei CPC

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	OS – 5JÜR [%]	P-Wert
Metastasierungsstatus	RT	CPC	95		
M 0	Ja vs. Nein		70	67,9 vs. 55,3	0,158
M +	Ja vs. Nein		25	72,9 vs. 57	0,235

CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie; M+ = metastasiert; M0 = nicht metastasiert

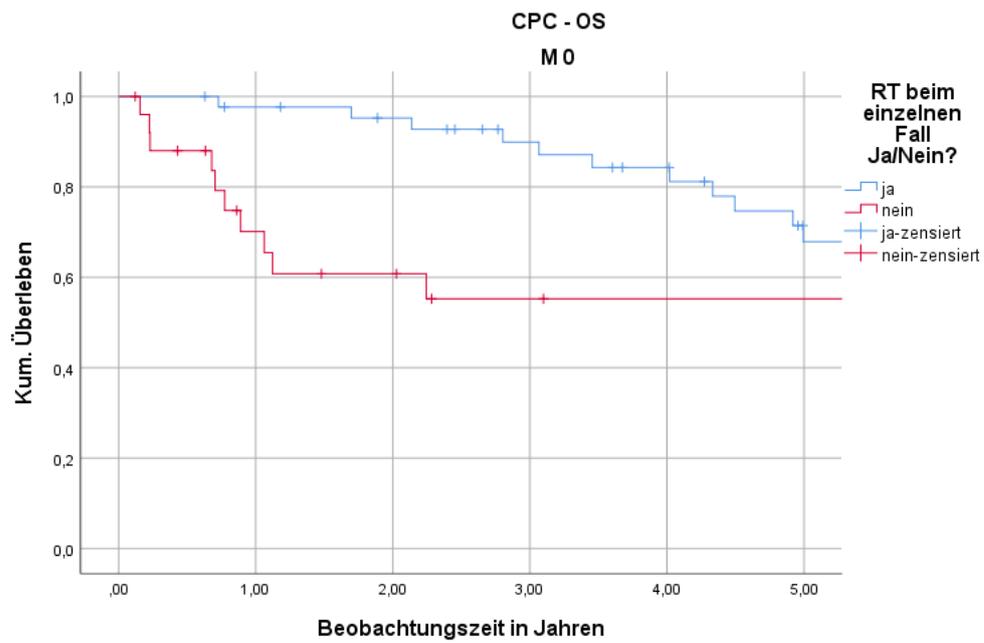


Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC und M 0 in Abhängigkeit von der RT

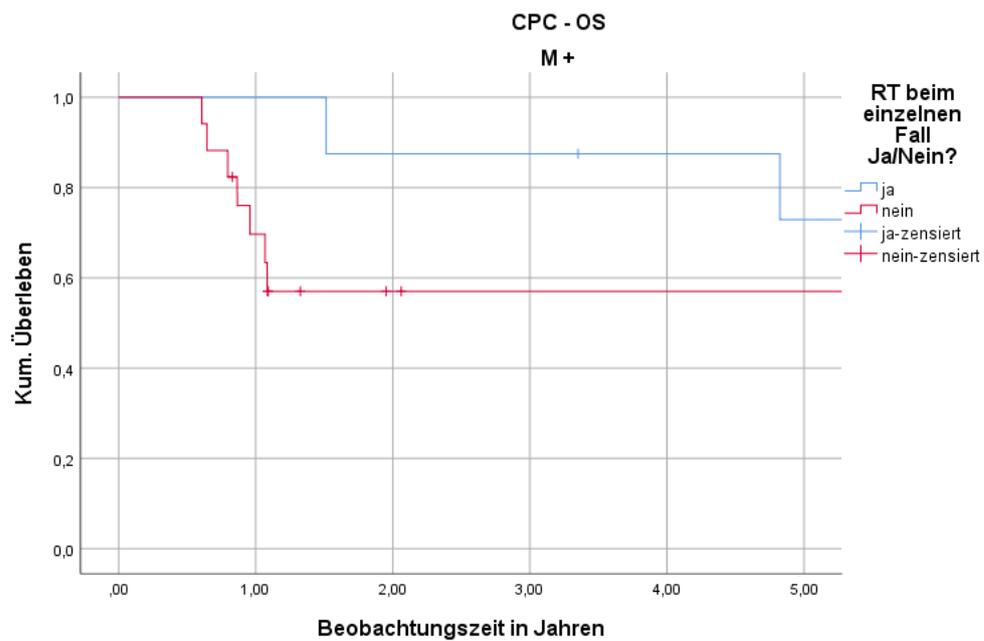


Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC und M + in Abhängigkeit von der RT

3.6.8. RT und die Chemotherapie bei CPC

Die RT in Abhängigkeit einer vorherigen Chemotherapie für CPC-Fälle zu überprüfen, stellte sich für CPC schwierig dar, weil es im vorliegenden Kollektiv lediglich vier Patienten gab, die keine Chemotherapie erhalten hatten. Die Überlebensraten bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten und schließlich auch bestrahlt wurden, waren höher als bei chemotherapierten Fällen ohne anschließende Bestrahlung. Für das PFS lagen die 5-JÜR für Chemotherapie und Bestrahlung bei 64,0% und für Chemotherapie ohne Bestrahlung bei 46,0% ($p = 0,004$). So lag bei den CPC die OS-5-JÜR für Chemotherapie und Bestrahlung bei 71,2%, die für Chemotherapie ohne Bestrahlung bei 56,4% ($p = 0,025$). Die genannten Ergebnisse waren signifikant und sind in den Tabellen 48 und 49 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind in den Abbildungen 23 und 24 dargestellt.

Tabelle 48 Einfluss der RT und der Chemotherapie auf das PFS bei CPC

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Chemo	RT	CPC	100		
Ja	Ja vs. Nein		96	64,0 vs. 46,0	0,004
Nein	Ja vs. Nein		4	0 vs. 100,0	0,317

CPC = Choroid Plexus Karzinom; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie

Tabelle 49 Einfluss der RT und der Chemotherapie auf das OS bei CPC

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	OS – 5JÜR [%]	P-Wert
Chemo	RT	CPC	103		
Ja	Ja vs. Nein		99	71,2 vs. 56,4	0,025
Nein	Ja vs. Nein		4	0 vs. 33,3	0,918

CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie

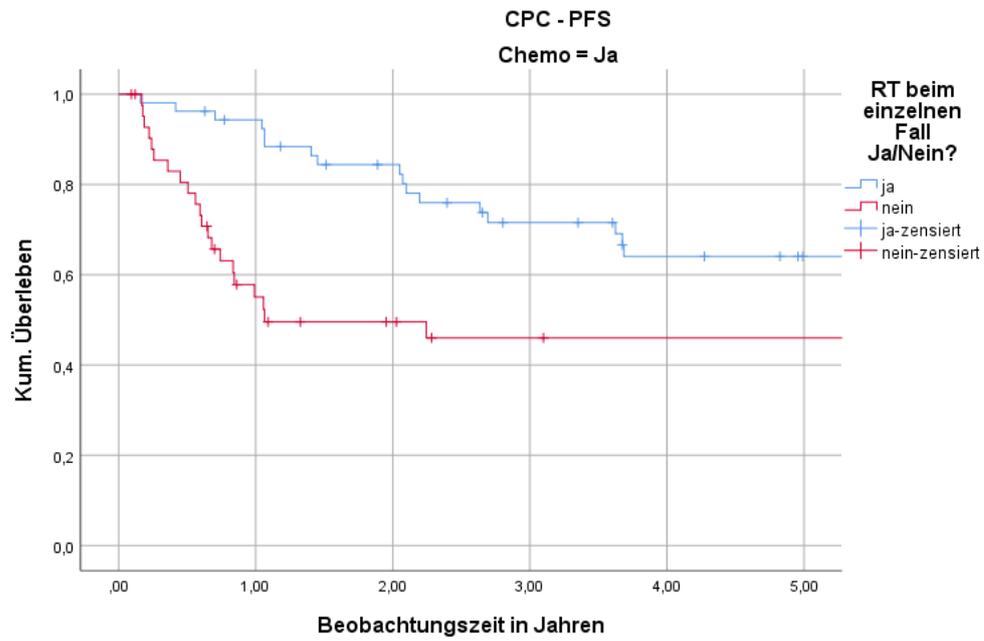


Abbildung 23 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC zur RT in Abhängigkeit von RT und Chemotherapie

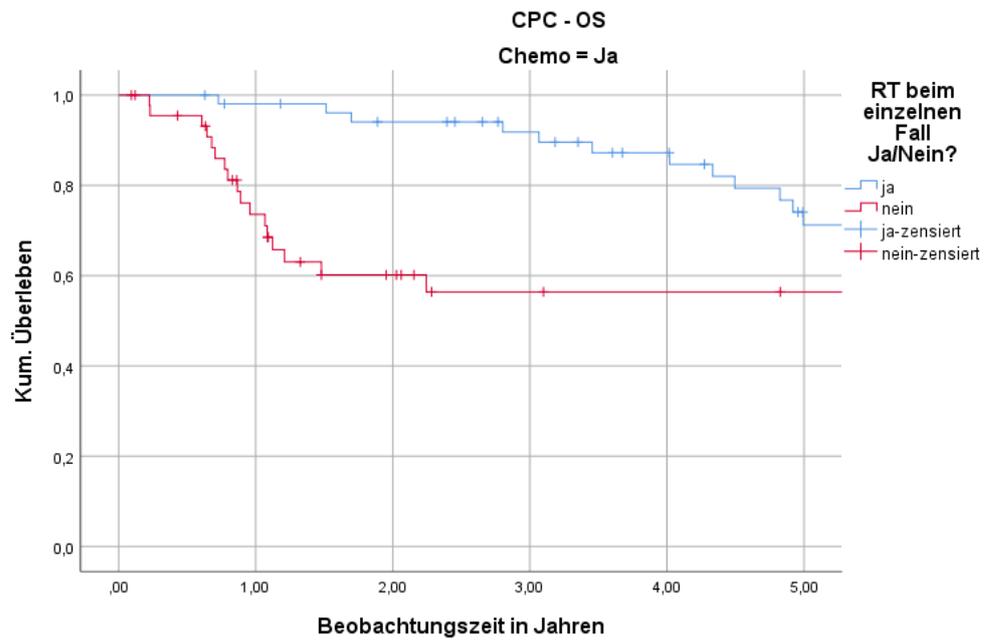


Abbildung 24 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC in Abhängigkeit von RT und Chemotherapie

3.6.9. RT und Li-Fraumeni-Syndrom bei CPC

Die folgenden beiden Tabellen 50 und 51 zeigen, dass bei vorliegendem Li-Fraumeni-Syndrom die Bestrahlung mit niedrigeren Überlebensraten einherging. Dies galt sowohl für das OS als auch für das PFS. Bei den Fällen, bei denen sicher ein Li-Fraumeni-Syndrom ausgeschlossen werden konnte, ergab die Bestrahlung für das OS und das PFS höhere Überlebensraten.

Tabelle 50 Einfluss der RT und des LFS auf das PFS bei CPC

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	PFS – 5JÜR [%]	P-Wert
Li-Fraumeni	RT	CPC	21		
Ja	Ja vs. Nein		15	0 vs. 50,0	0,896
Nein	Ja vs. Nein		6	66,7 vs. 50,0	0,592

CPC = Choroid Plexus Karzinom; PFS = Progression free survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie

Tabelle 51 Einfluss der RT und des LFS auf das OS bei CPC

Faktor 1	Faktor 2	Histo	Anzahl n	OS – 5JÜR [%]	P-Wert
Li-Fraumeni	RT	CPC	21		
Ja	Ja vs. Nein		15	0 vs. 66,7	0,285
Nein	Ja vs. Nein		6	66,7 vs. 50,0	0,592

CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; JÜR = Jahresüberlebensrate; RT = Radiotherapie

3.7. Mehrfaktorielle Analysen für CPC

Tabelle 52 zeigt die Daten der mehrfaktoriellen Analyse für CPC. Der Omnibus-Test zeigte eine Signifikanz von 0,037 für die Berechnungen des PFS und eine Signifikanz von 0,038 für die Berechnungen des OS.

Tabelle 52 Ausgabedaten von SPSS zur mehrfaktoriellen Analyse für CPC

Faktor	Histo	<u>Mehrfaktorielle COX-Regression</u>					
		OS - HR (95 CI)	P-Wert	n	PFS - HR (95 CI)	P-Wert	n
Alter bei ED	CPC	...	0,434	82	...	0,125	79
Resektion	CPC	...	0,329	82	...	0,147	79
Metastasierung	CPC	...	0,200	82	...	0,641	79
Chemo	CPC	...	0,734	82	...	0,469	79
RT Ja REF Nein	CPC	2,129 (1,044-4,343)	0,038	82	2,183 (1,046-4,557)	0,038	79

CPC = Choroid Plexus Karzinom; OS = Overall survival; PFS = Progression free survival; HR = Hazard ratio; CI = Konfidenzintervall; REF = Referenz; RT = Radiotherapie; ED = Erstdiagnose

Für das PFS zeigte die mehrfaktorielle Analyse lediglich für den Faktor RT bei den CPC-Fällen einen signifikanten Vorteil für bestrahlte im Vergleich zu nicht-bestrahlten Fällen. In Abbildung 25 ist das PFS für den Faktor RT für die CPC dargestellt. Das HR, ein Rezidiv oder einen Progress zu erleiden, war bei Patienten ohne RT um 2,183 höher als bei denen mit RT ($p=0,038$; 95% CI 1,046-4,557; $n = 79$).

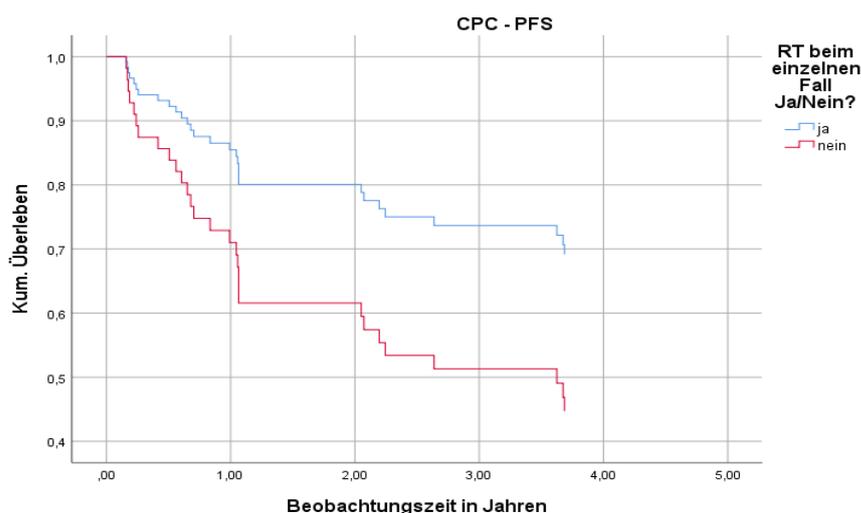


Abbildung 25 Mehrfaktorielle Analyse mittels COX-Regression – Darstellung der Überlebenskurve für das PFS für den Faktor RT

Auch für das OS zeigte lediglich der Faktor RT einen signifikanten Vorteil für die CPC-Patienten. In Abbildung 26 sind die Überlebenskurven für das OS bei CPC für den Faktor RT der mehrfaktoriellen Analyse mittels COX-Regression dargestellt. Das HR zu versterben war bei Patienten ohne RT um das 2,129fache höher als bei Patienten mit einer RT ($p=0,038$; 95% CI 1,044-4,343; $n=82$).

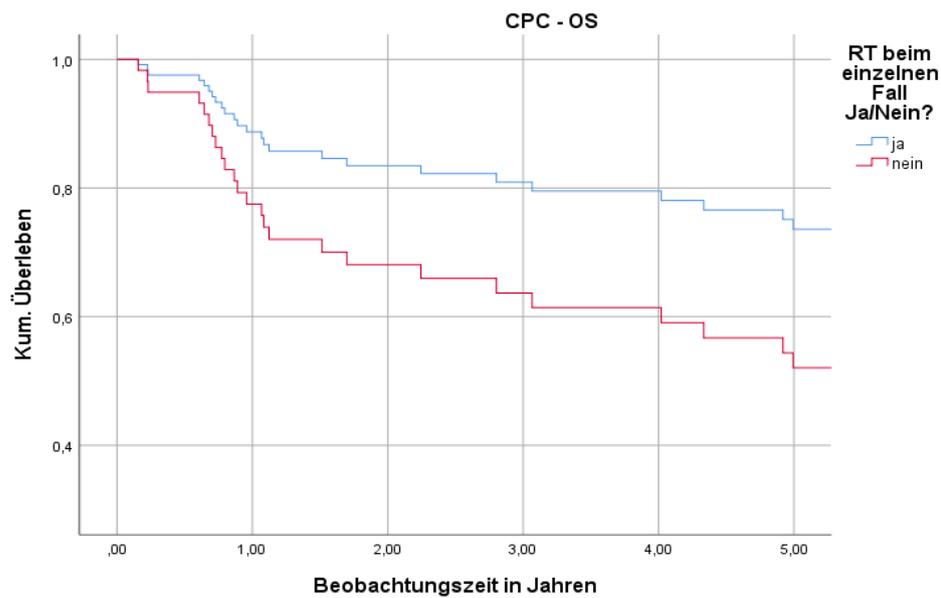


Abbildung 26 Mehrfaktorielle Analyse mittels COX-Regression – Darstellung der Überlebenskurve für das OS für den Faktor RT

3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend werden die wichtigsten Ergebnisse im Folgenden noch einmal dargestellt:

- In die Auswertung gingen 308 Patienten mit CPT aus 28 Ländern ein (Verweis Kapitel 3.1.).
- Die Geschlechterverteilung zeigte bei allen Histologien ein etwa ausgeglichenes Verhältnis (Verweis Kapitel 3.1.).
- Der überwiegende Teil der CPT war in den Seitenventrikeln lokalisiert (Verweis Kapitel 3.1.).
- Bei den CPC konnten nur 45,9% der Tumoren vollständig reseziert werden (Verweis Kapitel 3.2.).
- Nur bei den CPC wurde eine RT regelmäßig eingesetzt; bei CPP und aCPP hingegen nur sehr selten (Verweis Kapitel 3.4.1.).
- Auch bei den CPC wurde nur in der Hälfte aller Fälle die empfohlene RT durchgeführt, wobei das Vermeiden der RT meistens auf das sehr junge Alter der Patienten zurückzuführen war (Verweis Kapitel 3.4.1.).
- Entsprechend betrug das mediane Alter der CPC-Patienten bei ED der RT-Gruppe 5,3 Jahre, das der Nicht-RT-Gruppe hingegen nur 1,4 Jahre (Verweis Kapitel 3.4.1, 3.4.7.).
- Protokollverstöße zur Nutzung der RT waren häufig (nicht-protokollgemäße RT bei CPP 100%, bei aCPP 78,6% und bei CPC 43,6%; Verweis Kapitel 3.4.3.).
- Es wurden auch Kinder in einem Alter unter drei Jahren bestrahlt (Verweis Kapitel 3.4.4., 3.6.5.).
- Eine lokale RT erfolgte häufig mit einer Gesamtdosis von 54Gy, bei der RT mit CSA wurde häufig eine lokale Gesamtdosis von 55Gy verabreicht (Verweis Kapitel 3.4.5.).
- Die Histologie hatte für die Gesamtgruppe einen signifikanten Einfluss auf PFS und OS. CPC-Patienten zeigten dabei die niedrigsten Überlebensraten (Verweis Kapitel 3.5.1.).
- Das Alter bei Erstdiagnose, der Resektionsstatus, der Metastasierungsstatus, eine Chemotherapie und das Vorliegen eines Li-Fraumeni-Syndroms zeigten keinen signifikanten Einfluss auf PFS und OS bei CPC. Für aCPP ging ein Alter bei ED < 3 Jahre mit signifikant besseren Raten für PFS und OS einher (Verweis Kapitel 3.5.2, 3.5.3., 3.5.4., 3.5.5., 3.5.6.).
- Die RT zeigte ein- und mehrfaktoriell einen signifikanten Benefit für das PFS und OS bei CPC. Die RT zeigte hingegen einen signifikanten Nachteil auf das OS bei aCPP (Verweis Kapitel 3.6.1., 3.7.).

- Ein Vorteil der RT ließ sich sowohl bei der Primär- als auch bei der Rezidivbestrahlung darstellen (Verweis Kapitel 3.6.3.).
- Es ergaben sich aus den Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen der protokollgemäßen entgegen der nicht-protokollgemäßen Bestrahlung analog CPT-SIOP-2000-Protokoll (Verweis Kapitel 3.6.4.).
- Nicht vollständig resezierte CPC-Patienten zeigten einen signifikanten Benefit durch eine Bestrahlung (Verweis Kapitel 3.6.6.).
- Auch metastasierte CPC-Patienten profitierten signifikant von einer Bestrahlung in Hinblick auf das PFS (Verweis Kapitel 3.6.7.).
- Auch chemotherapierte CPC-Patienten hatten durch eine zusätzliche Bestrahlung Vorteile für das PFS und OS (Verweis Kapitel 3.6.8.).
- Bei CPC-Patienten mit LFS schien eine RT abträglich zu sein und war mit einem schlechteren OS und PFS verbunden (Verweis Kapitel 3.6.9.).

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Rolle der Strahlentherapie für CPT, insbesondere für die CPC, untersucht. Dazu wurden die Daten aus den beiden prospektiven, internationalen CPT-SIOP-Studien sowie dem CPT-SIOP-Register in Kooperation mit den Studienleitern und den Referenzstrahlentherapeuten in Hamburg, Leipzig und Essen zusammengetragen, vervollständigt und ausgewertet. Hieraus ergab sich die Möglichkeit, für eine sehr seltene Erkrankung eine große Datenbasis zur Beurteilung der Strahlentherapie zu generieren.

Die RT konnte dabei als wesentlicher positiver Einflussfaktor für die erfolgreiche Tumorkontrolle bei Patienten mit CPC herausgearbeitet werden. CPC-Patienten profitierten von einer RT sowohl für das OS als auch für das PFS. Hingegen zeigte keiner der anderen untersuchten Einflussfaktoren signifikante Überlebensvorteile.

In Anbetracht des extrem jungen Alters der betroffenen Patienten ist es erforderlich, die etwaigen Vorteile der RT gründlich gegenüber den drohenden, schwerwiegenden Spätfolgen zu überprüfen, um eine Schlussfolgerung für die Rolle der RT im Therapiekonzept ziehen zu können. Im Folgenden sollen die Ergebnisse unserer Arbeit zum Einfluss der Strahlentherapie bei CPT – insbesondere bei CPC – in den Gesamtkontext des aktuellen Forschungsstandes eingeordnet sowie diskutiert werden.

Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv ist mit 308 CPT-Fällen eines der größten verfügbaren Kohorten. Lediglich eine SEER-Daten-Analyse, in der 349 CPT-Fälle aus dem Zeitraum 1978 bis 2009 analysiert wurden, stellt eine Untersuchung mit mehr Fällen dar, in der allerdings weniger Details zur RT untersucht wurden (Cannon et al., 2015). Es finden sich ansonsten eher kleinere, „single institutional experiences“, z.B. die von Bettgowda et al., bei denen beispielsweise Ergebnisse von 38 CPT-Fällen über einen Zeitraum von 20 Jahren ausgewertet wurden (Bettgowda et al., 2012).

CPT sind typischerweise eine Erkrankung des frühen Kindesalters. Lam et al. zeigten ein medianes Alter bei ED von 4,0 Jahren bei CPP und einem Jahr bei aCPP sowie CPC (Lam et al., 2013). Auch in unserer Kohorte lag das mediane Alter der verschiedenen histologischen Subtypen bei Erstdiagnose (ED) bei 0,7 Jahren bis 3,5 Jahren (medianes Alter bei ED für die Gesamtgruppe 2,1 Jahre). In unserer Kohorte fanden sich aber auch einige erwachsene Patienten.

In der untersuchten Population waren die Jungen etwas häufiger vertreten als die Mädchen (CPP: 50,0% vs. 50,0%; aCPP: 54,5% vs. 45,5%; CPC: 55,0% vs. 45,0%). Die diesbezüglichen Angaben in der Literatur variierten, wichen jedoch von unseren Zahlen nicht wesentlich ab. Auch Lam et al. zeigten eine häufigere Beteiligung von Jungen mit 96 vs. 72 über alle Histologien (Lam et al., 2013).

In Bezug auf die Lokalisation der CPT war in unserer Untersuchung der Hauptteil der CPT in den Ventrikeln lokalisiert. Dies deckt sich mit vorherigen Beschreibungen (Wolff et al., 2002). Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass sich über 80% der CPC aus unserer Analyse in den Seitenventrikeln befanden.

Überleben Gesamtgruppe

Entsprechend früheren Berichten zeigten auch unsere Daten einen wesentlichen Prognoseunterschied zwischen den verschiedenen histologischen Subtypen mit höheren Überlebensraten für die Patienten mit CPP als für die mit aCPP- oder CPC (Fünf-Jahres-PFS-Raten 91,0% vs. 76,6% vs. 43,7%; Fünf-Jahres-OS-Raten 100,0% vs. 97,0% vs. 62,0%). Verglichen mit den Fünf-Jahres-Raten für das OS von 81% für CPP und 41% für CPC aus einem Bericht von Wolff et al. waren die Überlebensraten unserer Kohorte etwas höher (Wolff et al., 2002). Hier könnte die Verbesserung in den Diagnostik- und Therapieoptionen in den vergangenen 20 Jahren eine Erklärung sein. Die von uns beschriebenen OS-Raten lagen an den Ergebnissen einer aktuelleren französischen Untersuchung, die eine Fünf-Jahres-OS-Rate von 64,7% für CPC beschrieben und das, obwohl in der französischen Untersuchung nur Patienten unter 18 Jahren berücksichtigt wurden (Siegfried et al., 2017).

Strahlentherapie bei CPC

Ein wichtiges Ergebnis unserer Untersuchung war, dass die durchgeführte RT bei CPC-Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil mit sich brachte. Die Fünf-Jahres-Rate für das OS lag bei bestrahlten CPC-Patienten bei 69,8%, für nicht-bestrahlte CPC-Patienten hingegen nur bei 54,9%. Entsprechend ließ sich auch für das progressionsfreie Überleben dieser Unterschied mit einer Fünf-Jahres-Rate für das PFS von 62,8% vs. 48,4% darstellen. Demnach waren unsere Ergebnisse konträr zu denen der SEER-Auswertung, wo für eine RT kein signifikanter Vorteil ausgemacht werden konnte (Cannon et al., 2015; Lam et al., 2013). Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass in der SEER-Auswertung von 2015 nur 25% der CPC-Fälle bestrahlt worden waren, in unserer Auswertung hingegen waren es 50,5%. Auch ließen sich aus dem SEER-Register keine Angaben zur Art der RT ablesen, weswegen es nicht klar ist, ob die RT überhaupt effektiv

konzipiert war. Auf der anderen Seite unterstützten unsere Auswertungen die Ergebnisse von Wolff et al., die einen signifikanten Überlebensvorteil für bestrahlte CPC ausmachen konnten (Fünf-Jahres-Rate für das OS 68% vs. 16%) (Wolff et al., 1999). Nach der Auswertung unserer Daten war eine RT in Kombination mit einer Chemotherapie bei CPC-Fällen nach Resektion des Tumors die effektivste Therapie. Der Vorteil der adjuvanten Behandlung mittels Bestrahlung war unabhängig von anderen adjuvanten Therapieoptionen und weiteren Faktoren für die Verbesserung der Überlebensraten nachweisbar, wie die mehrfaktorielle Analyse zeigte. Aussagen über die einzelnen adjuvanten Therapieoptionen waren jedoch nur eingeschränkt möglich, da in den meisten Fällen eine Kombination der Therapien gewählt wurde. Interessant war jedoch, dass der Resektionsstatus und der Metastasierungsstatus als einzelne Faktoren in ihren jeweiligen Ausprägungen keine unterschiedlichen Auswirkungen auf das PFS und OS vorwiesen.

Auffällig auf den ersten Blick war in unserer Untersuchung die hohe Zahl an nicht-bestrahlten Fällen unter den CPC, die den eigentlichen Empfehlungen der Studien widersprach. Immerhin 49 (45%) der CPC-Fälle wurden nicht bestrahlt, obwohl allein die Histologie letztlich eine Indikation zur RT nach dem CPT-SIOP-2000-Protokoll darstellte. Allerdings lag das Alter bei 42 der 49 nicht-bestrahlten CPC-Fälle unter 3 Jahren und war somit vermutlich der Grund dafür, dass keine RT durchgeführt wurde. Dieses Vorgehen würde auch dem CPT-SIOP-2000-Protokoll entsprechen, wobei offen blieb, warum die Bestrahlung nicht zu einem späteren Zeitpunkt stattfand. In unseren Daten fanden sich auch 4 Fälle, bei denen vermutlich das Vorliegen eines LFS der Grund für den Verzicht auf eine Bestrahlung darstellte. Obwohl für unsere Kohorte nur wenige molekulare Untersuchungen vorlagen, zeigte sich jedoch auch in unserem Datensatz, dass für alle CPT-Patienten die Fünf-Jahres-OS-Rate mit 52,4% bei vorliegendem LFS signifikant niedriger war im Vergleich zu 86,5% bei Patienten ohne LFS. In der Literatur finden sich in den aktuelleren Veröffentlichungen immer mehr Forderungen nach molekularer Untersuchung der CPT (Cornelius et al., 2017; Kordes, 2018), die wir ebenfalls für empfehlenswert halten, um die Therapieoptionen auf molekularer Basis optimieren zu können.

Im Vergleich der bestrahlten und nicht-bestrahlten CPC-Patienten war in unserer Untersuchung die Beobachtung besonders bemerkenswert, dass die nicht-bestrahlten CPC-Fälle eine höhere Metastasierungsrate aufwiesen als die bestrahlten CPC-Fälle. Dabei war auch hervorzuheben, dass erwartungsgemäß das Alter der RT-Gruppe bei den CPC-Fällen höher war als bei nicht-bestrahlten Patienten. Es stellte sich also die Frage, ob Alter oder Metastasierung das Outcome

oder Rückfallmuster beeinflussen. Durch die mehrfaktorielle Analyse konnten wir jedoch keinen signifikanten Einfluss des Alters oder des Metastasierungsstatus auf das Überleben zeigen.

Die Überprüfung der Einhaltung des Therapie-Protokolls nach der CPT-SIOP-2000-Studie ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Protokolleinhaltung und -verstoß. Auch wenn die Tendenz für die Einhaltung des Protokolls sprach, sei zu erwähnen, dass die zu vergleichenden Gruppen zu klein waren, um repräsentative Ergebnisse zu erhalten. Hier bleibt die Empfehlung bestehen, eine bessere Dokumentation der RT bei zukünftigen Fällen vorzunehmen, einschließlich der Dokumentation von Protokollabweichungen und deren Begründungen, um den Einfluss der Qualität und Art der RT nach Protokoll besser bewerten zu können. Erfahrungen zu Qualitätssicherungsprogrammen bei den CPT fanden sich in der Literatur nicht. Jedoch wurde bei anderen Hirntumoren im Kindesalter durchaus auf die Bedeutung der Einhaltung von Protokollvorgaben und Standards hingewiesen (Carrie et al., 1999; Dietzsch et al., 2020)

Leider konnten unsere Daten keine konkrete Aussage über einen in der Literatur diskutierten und sehr wichtigen Punkt liefern: Das Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Während in den Therapieprotokollen empfohlen wird, Kinder erst ab dem dritten Lebensjahr zu bestrahlen (Wolff et al., 2006), wies unser Patientenkollektiv auch Fälle auf, die vor dem dritten Lebensjahr bestrahlt wurden. Aufgrund der geringen Fallzahlen für Bestrahlungen vor dem dritten Lebensjahr waren signifikante Aussagen nicht möglich. Die Tendenz unserer Analyse zeigte jedoch, dass eine Bestrahlung bei Kindern vor dem dritten Lebensjahr mit schlechterem Outcome einher ging, als wenn Kinder erst nach ihrem dritten Lebensjahr bestrahlt wurden. Beim Blick auf die deskriptive Statistik für diese beiden Altersgruppen ließ sich schließlich feststellen, dass die Gruppe der Bestrahlten > 3Jahren in etwa 50% der Fälle eine vollständige Tumorresektion erhielten, bei den < 3jährigen zum Zeitpunkt der RT waren es lediglich etwa 20%. Es bestanden also wesentliche Unterschiede in der Zusammensetzung der Gruppen. Ob das Outcome also nur durch die Bestrahlung schlechter ausfiel oder durch andere in der RT-Gruppe vorherrschende negative Einflussfaktoren, ließ sich nicht sicher belegen. Auch ließ sich aus den vorhandenen Daten ebenfalls nicht klären, ob mögliche Zweitneoplasien oder andere Spätfolgen der RT bei Fällen, die vor dem dritten Lebensjahr bestrahlt wurden, häufiger vorkamen.

Um dies und den Einsatz der RT insgesamt in Zukunft besser abwägen zu können, müssten deutlich mehr Daten auch über die Spätfolgen der Bestrahlung gesammelt werden.

Ein weiterer Ansatz zur Therapieoptimierung könnte in der Verbesserung der Strahlentherapietechniken bestehen, um möglichst zielgenaue Tumorbestrahlung zu bewirken

und das umliegende Gewebe besser zu schonen. Dies mag auch eine Anhebung der früheren Altersgrenze von 3 Jahren für die vertretbare Anwendung einer RT ermöglichen. Einen vielversprechenden Ansatz zur Reduzierung von Spätfolgen stellt die Protonentherapie dar, die international gerade für die ZNS-Bestrahlung sehr junger Kinder immer häufiger ihren Einsatz findet (Timmermann und Dieckmann, 2018).

Strahlentherapie bei aCPP

Interessant war, dass nach unserer statistischen Auswertung eine RT bei aCPP-Fällen mit einem Nachteil für das Überleben einherging. In der Literatur fanden sich diesbezüglich kaum Vergleichsuntersuchungen. Es scheint jedoch wichtig in diesem Zusammenhang zu bedenken, dass in unserer Kohorte bei einem Patienten mit aCPP erst bei postoperativem Tumorrest oder gar bei einer Metastasierung bestrahlt werden sollte, sodass die RT-Gruppe typische Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome aufwies. Insbesondere die hohe Anzahl an nicht-protokollgemäß bestrahlten aCPP-Fälle (78,6%) wirft die Frage auf, ob eine RT generell bei aCPP nicht zu empfehlen ist oder eine Bewertung aufgrund der Protokollverstöße gar nicht möglich ist. Leider sind diesbezüglich zudem in dieser Subgruppe die absoluten Zahlen zu klein, um aussagekräftigere Schlussfolgerungen zu ziehen. Schließlich wurde nur ein aCPP-Fall protokollgemäß bestrahlt.

Einflussfaktoren Resektions- und Metastasierungsstatus

In der Literatur wurde die vollständige Resektion als einer der wichtigen Faktoren für eine erfolgreiche Tumorkontrolle beschrieben (Bettegowda et al., 2012; Lafay-Cousin et al., 2011; Lam et al., 2013). Unsere Daten zeigten diesbezüglich für CPC keine signifikanten Unterschiede zwischen einer vollständigen und einer partiellen Resektion – sowohl für das PFS als auch für das OS. Mögliche Ursache hierfür könnten fehlende Daten sein. Aus den uns zur Verfügung stehenden Daten zur ersten Operation, einer möglichen zweiten Operation sowie der postoperativen Bildgebung wurden Kategorien gebildet, um möglichst zu jedem Fall eine Aussage generieren zu können. Dies führte jedoch sicherlich zu Ungenauigkeiten.

Bezüglich des PFS bei den aCPP schien eine „Gross Total Resection“ im Vergleich zur „Subtotal Resection“ mit signifikanten Vorteilen einherzugehen mit einem 5J-PFS von 86,0% vs. 53,9%.

Interessant für die Bedeutung der RT war das Ergebnis, dass nach subtotaler Resektion das 5-Jahres-OS für bestrahlte CPC-Patienten bei 87,8% lag, hingegen nur bei 55,4% ohne Bestrahlung ($p = 0,019$); für das PFS lagen die 5-Jahres-Raten bei 70,1% vs. 32,7% ($p=0,007$). Hiermit konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei postoperativem Tumorrest die Patienten mit CPC von einer Bestrahlung profitierten.

In unserer Studie schien der Metastasierungsstatus keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome zu haben. Die nicht-metastasierten Fälle gingen nur mit unwesentlich höheren Überlebensraten einher als metastasierte; die 5-Jahres-OS-Rate waren 63,4% vs. 57,8% für CPC. An dieser Stelle muss aber sicherlich auf die Schwierigkeit hingewiesen werden, zu allen Fällen vollständig dokumentierte Daten des Stagings zu finden, was die verlässliche Zuordnung zu den Metastasierungsstadien erschwerte. Aussagen über die Bedeutung der Metastasierung bei CPT fanden sich leider bisher auch nur selten in der Literatur. Sun et al. beschrieben, dass Metastasen bei CPT im Allgemeinen zwischen 12,0-50,0% (overall incidence) auftraten und bei CPC häufiger vorkamen als bei CPP (Sun et al., 2014). Dies passt zu unseren Ergebnissen aus dem deskriptiven Abschnitt.

Interessant war, dass unsere Daten unabhängig von der Metastasierung einen Überlebensvorteil durch eine adjuvante RT nachweisen konnten. Für das PFS bestand für bestrahlte M+-Fälle ein signifikanter Benefit ($p=0,018$).

Unsere Daten legen möglicherweise nahe, dass insbesondere CPC-Patienten mit Resttumor und eingetretener Metastasierung von einer RT profitieren, da diese in unseren Auswertungen mit einer RT ähnliche Therapieergebnisse erreichen konnten wie die Gruppe der komplett resezierten und nicht metastasierten Patienten. Vermutlich konnte die RT hier erfolgreich Tumorreste therapieren, die einer OP und/oder Chemotherapie nicht zugänglich waren (Resttumor, Metastasen).

Limitationen der Auswertung

Trotz der engen Zusammenarbeit mit den Kliniken in Hamburg und Leipzig gelang es uns nicht in Gänze, einen vollständigen Datensatz zu generieren, obwohl eine Kontaktaufnahme zu den einzelnen behandelnden Kliniken erfolgte. Hierbei spielte auch der lange Zeitraum der in die Untersuchung eingeschlossenen, behandelten Patienten eine Rolle. Dennoch ist es uns gelungen, einen der größten und detailreichsten Datensätze der Literatur zusammenzustellen, der international zur Verfügung steht. Die Auswertung dieser Arbeit wurde aber dennoch hierdurch limitiert. Auch fehlten Informationen zur Behandlung und Nachbeobachtung der CPT-Patienten, die wir zusätzlich gerne ausgewertet hätten. Über besonders für die Rolle der RT wichtige Parameter, z.B. die genaue Strahlendosis und Fraktionierung oder aber auch die genaue Todesursache, gab es in einigen Fällen keine genauen Angaben.

Eine wichtige Einschränkung zur Aussagekraft hinsichtlich der Rolle der RT ist die Tatsache, dass in der Studiendatenbank keine Informationen zu den Spätfolgen der RT verfügbar waren, die

für eine Bewertung der Rolle der verschiedenen Therapiemodalitäten eine essentielle Bedeutung hatten – insbesondere in Anbetracht des sehr jungen Alters der Patienten und der damit verbundenen Risiken für schwerwiegende Spätfolgen, die einen Einsatz der RT erschweren – trotz ihrer nachgewiesenen Wirksamkeit.

Ausblick

Abschließend bleibt festzuhalten, dass weiterhin detailliert Daten zu Patienten mit CPT gesammelt werden müssen. Dies sollte aufgrund der Seltenheit der Diagnose in internationalen Verbänden von Studien und Registern erfolgen, um trotz der geringen Fallzahlen möglichst große Kollektive mit einer entsprechenden Aussagekraft zu gewinnen. Wichtig wird hierbei insbesondere auch die molekulare Diagnostik sein, die in der zukünftigen, risikoadaptierten Therapiestrategie, nicht nur von CPT, eine immer größere Rolle einnehmen wird. Auch die Sammlung von Langzeitdaten ist unbedingt erforderlich, um mögliche Spätfolgen der Strahlentherapie (wie auch anderer Therapiekomponenten) zu erfassen und in Auswertungen und Konzepte der Therapieoptimierung mit einbeziehen zu können.

Hierzu wird es wichtig sein, auch neurokognitive Testungen wie z.B. SCL-90-Fragebögen mit der Erhebung der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome zur Nachbeobachtung bei Jugendlichen und Erwachsenen einzusetzen.

Da es sich bei den CPT-Patienten meist um sehr junge Kinder handelt, sollte auch weiterhin am Einsatz moderner, hochkonformaler Strahlentherapietechnik und ihrer weiteren Verbesserung gearbeitet werden, um das umliegende, oftmals noch unausgereifte Hirngewebe bestmöglich zu schonen. Aber auch die genaue Dokumentation von applizierten Strahlendosen, -techniken und der Zielvolumina ist wesentlich, um die Qualität und Effektivität der RT in künftigen Analysen bewerten zu können. Hierfür wird auch die zunehmende Etablierung von Qualitätssicherungsprogrammen und zentralen Beratungseinrichtungen wie dem Referenzzentrum für Strahlentherapie von CPT-Patienten für die Durchführung einer „state-of-the-art“-RT für diese seltenen Fälle eine wesentliche Hilfe sein.

5. Zusammenfassung

Choroid Plexus Tumore (CPT) sind seltene Hirntumore, die insbesondere bei Kindern vorkommen. Zu den multimodalen Therapieregimen gehört auch die Strahlentherapie (Radiotherapie, RT). Die Rolle der RT auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei CPT, insbesondere bei den Choroid Plexus Karzinomen (CPC), war im Detail noch unklar. Unsere Untersuchungen konnten zeigen, dass die PFS- und OS-Raten für bestrahlte CPC-Patienten signifikant höher als für nicht-bestrahlte CPC-Patienten waren. Unsere Daten verdeutlichten daher, dass eine Kombination aus Chemotherapie und RT nach vorheriger Resektion des Tumors für CPC zu empfehlen ist. Die Bedeutung des Resektionsergebnisses haben unsere Daten nicht bestätigt, obwohl die Literatur deutliche Vorteile für eine vollständige Resektion beschreibt. Auch die Bedeutung der Metastasierung blieb unklar, aber unabhängig davon schien eine RT bei CPC die Überlebensraten zu verbessern. Hervorzuheben ist, dass insbesondere unvollständig resezierte und metastasierte Fälle von einer RT profitieren könnten. Eine eindeutige Bestätigung der RT-Vorgaben der CPT-SIOP-2000-Studie blieb durch unsere Daten aus, auch wenn sich eine Tendenz zur Empfehlung der Einhaltung der Protokolle ergab. Für einen weiteren bisher nicht endgültig geklärten Punkt, das Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung bei CPC, lieferte auch die vorliegende Untersuchung keine eindeutigen Hinweise. Unsere Untersuchungen zeigten aber, dass Bestrahlungen vor dem dritten Lebensjahr in der Tendenz mit schlechterem Outcome einhergingen. Interessanterweise ging in der vorliegenden Arbeit eine Bestrahlung bei atypischen Choroid Plexus Papillomen (aCPP) mit niedrigeren OS- und PFS-Raten einher. Abschließend bleibt festzuhalten, dass unsere Untersuchungen die Rolle der RT, insbesondere bei CPC, unterstreicht. Aus unserer Untersuchung ergaben sich wichtige Ansätze, wie in zukünftigen Studien und Registern Daten zur RT bei CPT zu dokumentieren und evaluieren sind, um die Therapieregime besser beurteilen und optimieren zu können. Aus strahlentherapeutischer Sicht sollten insbesondere mehr Daten zu der Dosierung der RT standardisiert dokumentiert und ausgewertet werden. Darüber hinaus sind Untersuchungen von Langzeitfolgen der Bestrahlung zwingend notwendig, um eine ausgewogene Balance zwischen Chancen und Risiken zu erreichen. Hier kann sich auch die Verbesserung der Strahlentherapietechniken zur Verminderung von Strahlenschäden als wichtiger Faktor erweisen. Weiterhin sollte die molekulare Untersuchung der Tumore an Bedeutung gewinnen. An dieser Stelle sei das Li-Fraumeni-Syndrom zu erwähnen, das beim Einsatz der RT zu berücksichtigen ist. Darüber hinaus könnten auf diese Weise molekulare Target-Therapien Einzug in die Therapieempfehlungen halten. Bis dahin stellt die individuelle Kombination aus Tumorresektion, Chemotherapie und (bei CPC) auch die RT die Standardmethode zur Tumorbehandlung der oft noch jungen Patienten dar.

6. Literaturverzeichnis

1. Abdulkader, M. M., Mansour, N. H., Van Gompel, J. J., Bosh, G. A., Dropcho, E. J., Bonnin, J. M. and Cohen-Gadol, A. A., (2016): Disseminated choroid plexus papillomas in adults: A case series and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 32, 148-154.
2. Bahar, M., Kordes, U., Tekautz, T. and Wolff, J., (2015): Radiation therapy for choroid plexus carcinoma patients with Li-Fraumani syndrome: Advantageous or detrimental? *Anticancer Research* 35, 3013-3018.
3. Berrak, S. G., Liu, D. D., Wrede, B. and Wolff, J. E., (2011): Which therapy works better in choroid plexus carcinomas? *J Neurooncol.* 103, 155-162.
4. Bettgowda, C., Adogwa, O., Mehta, V., Chaichana, K. L., Weingart, J., Carson, B. S., Jallo, G. I. and Ahn, E. S., (2012): Treatment of choroid plexus tumors: a 20-year single institutional experience. *J Neurosurg Pediatr.* 10, 398-405.
5. Bohara, M., Hirabaru, M., Fujio, S., Higashi, M., Yonezawa, H., Karki, P., Hanaya, R., Hirano, H., Tokimura, H. and Arita, K., (2015): Choroid plexus tumors: Experience of 10 cases with special references to adult cases. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 55, 891-900.
6. Cannon, D. M., Mohindra, P., Gondi, V., Kruser, T. J. and Kozak, K. R., (2015): Choroid plexus tumor epidemiology and outcomes: implications for surgical and radiotherapeutic management. *J Neurooncol.* 121, 151-157.
7. Carrie, C., Hoffstetter, S., Gomez, F., Moncho, V., Doz, F. and Alapetite, C., (1999): Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma: study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 43 (2), 435-439.
8. Chow, E., Reardon, D. A., Shah, A. B., Jenkins, J. J., Langston, J., Heideman, R. L., Sanford, R. A., Kun, L. E. and Merchant, T. E., (1999): Pediatric choroid plexus neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 44, 249-254.
9. Cornelius, A., Foley, J., Bond, J., Nagulapally, A. B., Steinbrecher, J., Hendricks, W. P. D., Rich, M., Yendrembam, S., Bergendahl, G., Trent, J. M. and Sholler, G. S., (2017): Molecular Guided Therapy Provides Sustained Clinical Response in Refractory Choroid Plexus Carcinoma. *Front Pharmacol.* 8, 652.

10. Crea, A., Bianco, A., Cossandi, C., Forgnone, S., Fornaro, R., Crobeddu, E., Marino, D., Piras, G., Scalia, G., Saglietti, C., Boldorini, R., Galzio, R. and Panzarasa, G., (2020): Choroid Plexus Carcinoma in Adults: Literature Review and First Report of a Location into the Third Ventricle. *World Neurosurg.* 133, 302-307.
11. Dietzsch, S., Braesigk, A., Seidel, C., Remmele, J., Kitzing, R., Schlender, T., Mynarek, M., Geismar, D., Jablonska, K., Schwarz, R., Pazos, M., Walser, M., Frick, S., Gurtner, K., Matuschek, C., Harrabi, S. B., Gluck, A., Lewitzki, V., Dieckmann, K., Benesch, M., Gerber, N. U., Rutkowski, S., Timmermann, B. and Kortmann, R. D., (2020): Pretreatment central quality control for craniospinal irradiation in non-metastatic medulloblastoma : First experiences of the German radiotherapy quality control panel in the SIOP PNET5 MB trial. *Strahlentherapie und Onkologie.* Online vor dem Druck.
12. Duffner, P. K., Cohen, M. E., Thomas, P. R. M. and Lansky, S. B., (1985): The long-term effects of cranial irradiation on the central nervous system. *Cancer* 56, 1841-1846.
13. Hasselblatt, M., Muhlisch, J., Wrede, B., Kallinger, B., Jeibmann, A., Peters, O., Kutluk, T., Wolff, J. E., Paulus, W. and Fruhwald, M. C., (2009): Aberrant MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) promoter methylation in choroid plexus tumors. *J Neurooncol.* 91, 151-155.
14. Hosmann, A., Hinker, F., Dorfer, C., Slave, I., Haberler, C., Dieckmann, K., Knosp, E. and Czech, T., (2019): Management of choroid plexus tumors-an institutional experience. *Acta Neurochir (Wien).* 161, 745-754.
15. Judkins, A., Burger, P., Hamilton, R., Kleinschmidt-DeMasters, B., Perry, A., Pomeroy, S., Rosenblum, M., Yachnis, A., Zhou, H., Rorke, L. and Biegel, J., (2005): INI1 protein expression distinguishes atypical teratoid/rhabdoid tumor from choroid plexus carcinoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 64, 391-397.
16. Kordes, U., (2018): Plexustumoren. In: Niemeyer, C., Eggert, A. (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.* 2., vollständig überarbeitete Auflage; S. 410-411, Berlin: Springer.
17. Kordes, U. R., Hartung, S., Löbel, U., Ozga, A.-K., Traunecker, H., Adamski, J., Filipek, I., Garami, M., Solanki, G., Hasselblatt, M., Pietsch, T., Kortmann, R. D., Ricken, C., Timmermann, B. and Wolff, J., (2018): Embr-08. Choroid plexus tumors in

- 2018: The CPT-SIOP experience and long-term outcome. *Neuro-Oncology*. 20 (Supp 2), i70, Online <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy1059.1192>.
18. Lafay-Cousin, L., Keene, D., Carret, A. S., Fryer, C., Brossard, J., Crooks, B., Eisenstat, D., Johnston, D., Larouche, V., Silva, M., Wilson, B., Zelcer, S., Bartels, U. and Bouffet, E., (2011): Choroid plexus tumors in children less than 36 months: the Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium (CPBTC) experience. *Childs Nerv Syst*. 27, 259-264.
 19. Lam, S., Lin, Y., Cherian, J., Qadri, U., Harris, D. A., Melkonian, S. and Jea, A., (2013): Choroid plexus tumors in children: a population-based study. *Pediatr Neurosurg*. 49, 331-338.
 20. Laprie, A., Hu, Y., Alapetite, C., Carrie, C., Habrand, J. L., Bolle, S., Bondiau, P. Y., Ducassou, A., Huchet, A., Bertozzi, A. I., Perel, Y., Moyal, E., Balosso, J., radiotherapy committee of, S. and France, H., (2015): Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. *Cancer Radiother*. 19, 775-789.
 21. Mak, K. S., Lee, S. W., Balboni, T. A. and Marcus, K. J., (2018): Clinical outcomes and toxicity following palliative radiotherapy for childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer*. 65, e26764.
 22. Mallick, S., Benson, R., Melgandi, W. and Rath, G. K., (2017): Effect of Surgery, Adjuvant Therapy, and Other Prognostic Factors on Choroid Plexus Carcinoma: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 99, 1199-1206.
 23. Mazloom, A., Wolff, J. E. and Paulino, A. C., (2010): The impact of radiotherapy fields in the treatment of patients with choroid plexus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 78, 79-84.
 24. Miralbell, R., Lomax, A., Cella, L. and Schneider, U., (2002): Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 54, 824-829.

25. Misaki, K., Nakada, M., Mohri, M., Hayashi, Y. and Hamada, J., (2011): MGMT promoter methylation and temozolomide response in choroid plexus carcinoma. *Brain Tumor Pathol.* 28, 259-263.
26. Murphy, E. S., Chao, S. T., Angelov, L., Vogelbaum, M. A., Barnett, G., Jung, E., Recinos, V. R., Mohammadi, A. and Suh, J. H., (2016): Radiosurgery for pediatric brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 63, 398-405.
27. Nieman, B. J., de Guzman, A. E., Gazdzinski, L. M., Lerch, J. P., Chakravarty, M. M., Pipitone, J., Strother, D., Fryer, C., Bouffet, E., Laughlin, S., Laperriere, N., Riggs, L., Skocic, J. and Mabbott, D. J., (2015): White and gray matter abnormalities after cranial radiation in children and mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 93, 882-891.
28. Nimmervoll, B. V., Boulos, N., Bianski, B., Dapper, J., DeCuypere, M., Shelat, A., Terranova, S., Terhune, H. E., Gajjar, A., Patel, Y. T., Freeman, B. B., Onar-Thomas, A., Stewart, C. F., Roussel, M. F., Guy, R. K., Merchant, T. E., Calabrese, C., Wright, K. D. and Gilbertson, R. J., (2018): Establishing a Preclinical Multidisciplinary Board for Brain Tumors. *Clin Cancer Res.* 24, 1654-1666.
29. Pienkowska, M., Choufani, S., Turinsky, A. L., Guha, T., Merino, D. M., Novokmet, A., Brudno, M., Weksberg, R., Shlien, A., Hawkins, C., Bouffet, E., Tabori, U., Gilbertson, R. J., Finlay, J. L., Jabado, N., Thomas, C., Sill, M., Capper, D., Hasselblatt, M. and Malkin, D., (2019): DNA methylation signature is prognostic of choroid plexus tumor aggressiveness. *Clin Epigenetics.* 11, 117.
30. Safaee, M., Oh, M. C., Sughrue, M. E., Delance, A. R., Bloch, O., Sun, M., Kaur, G., Molinaro, A. M. and Parsa, A. T., (2013): The relative patient benefit of gross total resection in adult choroid plexus papillomas. *J Clin Neurosci.* 20, 808-812.
31. Segal, D. and Karajannis, M. A., (2016): The promise of molecular profiling of choroid plexus tumors for diagnostic and prognostic stratification: where to go from here? *Neuro Oncol.* 18, 757-758.
32. Siegfried, A., Morin, S., Munzer, C., Delisle, M. B., Gambart, M., Puget, S., Mauraage, C. A., Miquel, C., Dufour, C., Leblond, P., Andre, N., Branger, D. F., Kanold, J., Kemeny, J. L., Icher, C., Vital, A., Coste, E. U. and Bertozzi, A. I., (2017): A French retrospective study on clinical outcome in 102 choroid plexus tumors in children. *J Neurooncol.* Online DOI: 10.1007/s11060-11017-12561-11062.

33. Sun, M. Z., Ivan, M. E., Oh, M. C., Delance, A. R., Clark, A. J., Safaee, M., Oh, T., Kaur, G., Molinaro, A., Gupta, N. and Parsa, A. T., (2014): Effects of adjuvant chemotherapy and radiation on overall survival in children with choroid plexus carcinoma. *J Neurooncol.* 120, 353-360.
34. Sun, M. Z., Oh, M. C., Ivan, M. E., Kaur, G., Safaee, M., Kim, J. M., Phillips, J. J., Auguste, K. I. and Parsa, A. T., (2014): Current management of choroid plexus carcinomas. *Neurosurg Rev.* 37, 179-192.
35. Tabori, U., Shlien, A., Baskin, B., Levitt, S., Ray, P., Alon, N., Hawkins, C., Bouffet, E., Pienkowska, M., Lafay-Cousin, L., Gozali, A., Zhukova, N., Shane, L., Gonzalez, I., Finlay, J. and Malkin, D., (2010): TP53 alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors. *Journal of clinical oncology.* 28, 1995-2001.
36. Thomas, C., Ruland, V., Kordes, U., Hartung, S., Capper, D., Pietsch, T., Gerss, J., Wolff, J. E., Paulus, W. and Hasselblatt, M., (2015): Pediatric atypical choroid plexus papilloma reconsidered: increased mitotic activity is prognostic only in older children. *Acta Neuropathol.* 129, 925-927.
37. Thomas, C., Sill, M., Ruland, V., Witten, A., Hartung, S., Kordes, U., Jeibmann, A., Beschorner, R., Keyvani, K., Bergmann, M., Mittelbronn, M., Pietsch, T., Felsberg, J., Monoranu, C. M., Varlet, P., Hauser, P., Olar, A., Grundy, R. G., Wolff, J. E., Korshunov, A., Jones, D. T., Bewerunge-Hudler, M., Hovestadt, V., von Deimling, A., Pfister, S. M., Paulus, W., Capper, D. and Hasselblatt, M., (2016): Methylation profiling of choroid plexus tumors reveals 3 clinically distinct subgroups. *Neuro Oncol.* 18, 790-796.
38. Timmermann, B. and Dieckmann, K., (2018): Strahlentherapie. In: Niemeyer, C., Eggert, A. (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.* 2., vollständig überarbeitete Auflage; S. 200-209, Berlin: Springer.
39. Trybula, S. J., Karras, C., Bowman, R. M., Alden, T. D., DiPatri, A. J. and Tomita, T., (2020): Infratentorial choroid plexus tumors in children. *Childs Nerv Syst* 36, 1761–1766.

40. Turkoglu, E., Kertmen, H., Sanli, A. M., Onder, E., Gunaydin, A., Gurses, L., Ergun, B. R. and Sekerci, Z., (2014): Clinical outcome of adult choroid plexus tumors: retrospective analysis of a single institute. *Acta Neurochir (Wien)*. 156, 1461-1468.
41. Wannemacher, M., Debus, J., Wenz, F., Bahnsen, J., Hartmann, G., Schlegel, W., Weber, K.-J. and Dörr, W., (2013): Einführung. In: Wannemacher, M., Wenz, F., Debus, J. (Hrsg.): *Strahlentherapie*. 2., überarbeitete Auflage; S. 1-98, Berlin, Heidelberg: Springer.
42. Wick, W., Unterberg, A. and Debus, J., (2016): Hirntumoren. In: Hacke, W. (Hrsg.): *Neurologie*. 14., überarbeitete Auflage; S. 315-316, Berlin: Springer.
43. Wolff, J. and Wagner, S., (2004): Choroid Plexuskarzinom und Choroid Plexuspapillom. *Zeitschrift WIR* 1/2004.
44. Wolff, J. E., Sajedi, M., Brant, R., Coppes, M. J. and Egeler, R. M., (2002): Choroid plexus tumours. *Br J Cancer*. 87, 1086-1091.
45. Wolff, J. E. A., Kordes, U., Pietsch, T., Kortmann, R. D. and InternationalSocietyForPediatricOncology, (2010): CPT-SIOP-2009 - Intercontinental multidisciplinary registry and treatment optimization study for patients with Choroid Plexus Tumors. *International Society For Pediatric Oncology*.
46. Wolff, J. E. A., Sajedi, M., Coppes, M. J., Anderson, R. A. and Maarten Egeler, R., (1999): Radiation therapy and survival in choroid plexus carcinoma. *The Lancet*. 353, 2126.
47. Wolff, J. E. A., Wrede, B., Ellison, D., Pietsch, T., Kortmann, R. D. and InternationalSocietyForPediatricOncology, (2006): CPT-SIOP-2000 - An intercontinental phase III chemotherapy study for patients with choroid plexus tumors. *International Society For Pediatric Oncology*.
48. Yiallourous, M., Kordes, U. and Hartung, S., (2020): Tumoren des Plexus choroideus (Kurzinformation). *kinderkrebsinfo.de*, Online-Publikation: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/zns_tumoren/choroid_plexus_tumor/kurzinformation/index_ger.html (Zuletzt aktualisiert 14.09.2020).
49. Yock, T. I., Yeap, B. Y., Ebb, D. H., Weyman, E., Eaton, B. R., Sherry, N. A., Jones, R. M., MacDonald, S. M., Pulsifer, M. B., Lavally, B., Abrams, A. N., Huang, M. S.,

- Marcus, K. J. and Tarbell, N. J., (2016): Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *The Lancet Oncology*. 17, 287-298.
50. Zachary, G., George, J., Jaishri, B., Peter, B. and Stephanie, T., (2014): Management of disseminated choroid plexus papilloma: a case study. *Pediatr Blood Cancer*. 61, 562-563.
51. Zaky, W., Dhall, G., Khatua, S., Brown, R. J., Ginn, K. F., Gardner, S. L., Yildiz, V. O., Yankelevich, M. and Finlay, J. L., (2015): Choroid plexus carcinoma in children: the Head Start experience. *Pediatr Blood Cancer*. 62, 784-789.
52. Zaky, W. and Finlay, J. L., (2018): Pediatric choroid plexus carcinoma: Biologically and clinically in need of new perspectives. *Pediatr Blood Cancer*. 65, e27031.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

ATRT	Atypischer teratoider rhabdoider Tumor
CCR	kontinuierliche komplette Remission
CI	Confidenzintervall
CPBTC	Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium
CPC	Choroid Plexus Karzinom
CPP	Choroid Plexus Papillom
aCPP	atypisches Choroid Plexus Papillom
CPT	Choroid Plexus Tumoren
CR	Komplette Remission
CSA	Kranio-Spinale-Achse
CSF	Cerebrospinal Fluid, Liquorflüssigkeit
CTV	Clinical Target Volume
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ED	Erstdiagnose
GTR	Gross Total Resection, vollständige Resektion
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
HS	Head Start
INI-1	Integrase interactor 1
JÜR	Jahres-Überlebens-Rate
KHS	Krankheitsstatus
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
M 0	keine Metastasierung
M +	Metastasierung
MET	Metastase
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
OS	Overall survival
PD	Progressive Erkrankung
PFS	Progression free survival
PR	Partielle Remission

PTV	Planning Target Volume
RT	Radiotherapie (Strahlentherapie, Bestrahlung)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD	Stabile Erkrankung
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SIOP	International Society of Paediatric Oncology
STR	Subtotal Resection, partielle Resektion
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WPE	Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Bestrahlungsplan lokal	10
Abbildung 2 Bestrahlungsplan kraniospinale Achse (CSA)	10
Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPT	38
Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve für das OS von CPT.....	39
Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei aCPP in Abhängigkeit von der RT.....	45
Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei aCPP in Abhängigkeit von der RT	46
Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC in Abhängigkeit von der RT	46
Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC in Abhängigkeit von der RT.....	47
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC in Abhängigkeit vom Faktor RT bei welchem Krankheitsstatus.....	50
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC in Anhängigkeit vom Faktor RT bei welchem Krankheitsstatus.....	50
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC in Abhängigkeit vom Faktor protokollgemäße RT.....	52
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC in Abhängigkeit vom Faktor protokollgemäße RT.....	52
Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei Alter bei ED < 3J und dem entsprechenden Alter bei RT bei CPC	54
Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei Alter bei ED < 3J und dem entsprechenden Alter bei RT bei CPC	55
Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC und GTR in Abhängigkeit von der RT	57
Abbildung 16 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC und STR in Abhängigkeit von der RT	57
Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC und GTR in Abhängigkeit von der RT	58
Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC und STR in Abhängigkeit von der RT	58
Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC und M 0 in Abhängigkeit von der RT	59
Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC und M + in Abhängigkeit von der RT	60
Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC und M 0 in Abhängigkeit von der RT	61

Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC und M + in Abhängigkeit von der RT	61
Abbildung 23 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei CPC zur RT in Abhängigkeit von RT und Chemotherapie	63
Abbildung 24 Kaplan-Meier-Kurve für das OS bei CPC in Abhängigkeit von RT und Chemotherapie	63
Abbildung 25 Mehrfaktorielle Analyse mittels COX-Regression – Darstellung der Überlebenskurve für das PFS für den Faktor RT	65
Abbildung 26 Mehrfaktorielle Analyse mittels COX-Regression – Darstellung der Überlebenskurve für das OS für den Faktor RT.....	66

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Kriterien zur Therapieentscheidung bei CPT nach maximaler Resektion des Tumors	14
Tabelle 2 Zusammenfassung der Empfehlungen zur RT	19
Tabelle 3 Einflussfaktoren und deren Ausprägungen	23
Tabelle 4 Subgruppen der RT	23
Tabelle 5 Länderverteilung der CPT	26
Tabelle 6 Deskriptive Analysen – Patientencharakteristika	28
Tabelle 7 Deskriptive Analysen – Therapiemaßnahmen	29
Tabelle 8 Deskriptive Analysen – Daten zum Outcome	30
Tabelle 9 Deskriptive Statistik zur Strahlentherapie – Indikation und durchgeführte RT	31
Tabelle 10 Ursachen für eine nicht durchgeführte RT bei Indikation	32
Tabelle 11 Deskriptive Statistik zur Strahlentherapie – RT und der Krankheitsstatus	32
Tabelle 12 Deskriptive Statistik zur Strahlentherapie – Protokollgemäße RT	33
Tabelle 13 Subgruppenbeschreibung zur protokollgemäßen RT	33
Tabelle 14 Alterskategorie bei Bestrahlung	33
Tabelle 15 Bestrahlungsmodus	34
Tabelle 16 Strahlendosis der RT (1)	35
Tabelle 17 Strahlendosis der RT (2)	35
Tabelle 18 Darstellung von Rezidiv/Progress bzw. des Überlebensstatus bei RT	36
Tabelle 19 Subgruppencharakteristika bei CPC (1)	36
Tabelle 20 Subgruppencharakteristika bei CPC (2)	37
Tabelle 21 Kaplan-Meier – Überlebensraten und Alter bei Erstdiagnose	40
Tabelle 22 COX-Regression – Hazard Ratio zum Alter bei Erstdiagnose	40
Tabelle 23 Kaplan-Meier – Überlebensraten und Resektionsstatus	41
Tabelle 24 COX-Regression – Hazard Ratio zum Resektionsstatus	41
Tabelle 25 Kaplan-Meier – Überlebensraten und Metastasierungsstatus	42
Tabelle 26 COX-Regression – Hazard Ratio zum Metastasierungsstatus	42
Tabelle 27 Kaplan-Meier – Überlebensraten und Chemotherapie	43
Tabelle 28 COX-Regression – Hazard Ratio zur Chemotherapie	43
Tabelle 29 Kaplan-Meier – Überlebensraten und Li-Fraumeni-Syndrom	44
Tabelle 30 COX-Regression – Hazard Ratio zum Li-Fraumeni-Syndrom	44
Tabelle 31 Kaplan-Meier – Überlebensraten in Abhängigkeit von der RT	45
Tabelle 32 COX-Regression – Hazard Ratio zur RT	47

Tabelle 33 Kaplan-Meier – PFS-Überlebensraten in Abhängigkeit von den Faktoren protokollgemäße Indikationsstellung und durchgeführte RT bei aCPP	48
Tabelle 34 Kaplan-Meier – OS-Überlebensraten in Abhängigkeit von den Faktoren protokollgemäße Indikationsstellung und durchgeführte RT bei aCPP	48
Tabelle 35 Kaplan-Meier – Überlebensraten für den Faktor KHS bei RT	49
Tabelle 36 COX-Regression – Hazard Ratio für den Faktor KHS bei RT	49
Tabelle 37 Kaplan-Meier – Überlebensraten für den Faktor protokollgemäße RT	51
Tabelle 38 COX-Regression – Hazard Ratio für den Faktor protokollgemäße RT	51
Tabelle 39 Kaplan-Meier – Überlebensraten für den Faktor Alter bei RT	53
Tabelle 40 COX-Regression – Hazard Ratio für den Faktor Alter bei RT	53
Tabelle 41 Absolute Zahlen zum Alter bei Erstdiagnose und RT bei CPC	54
Tabelle 42 Kaplan-Meier – PFS-Überlebensraten Subgruppe Alter bei RT für CPC.....	54
Tabelle 43 Kaplan-Meier – OS-Überlebensraten Subgruppe Alter bei RT für CPC	54
Tabelle 44 Einfluss von RT und Resektionsstatus auf das PFS bei CPC.....	56
Tabelle 45 Einfluss von RT und Resektionsstatus auf das OS bei CPC	56
Tabelle 46 Einfluss von RT und Metastasierungsstatus auf das PFS bei CPC	59
Tabelle 47 Einfluss von RT und Metastasierungsstatus auf das OS bei CPC.....	60
Tabelle 48 Einfluss der RT und der Chemotherapie auf das PFS bei CPC.....	62
Tabelle 49 Einfluss der RT und der Chemotherapie auf das OS bei CPC	62
Tabelle 50 Einfluss der RT und des LFS auf das PFS bei CPC.....	64
Tabelle 51 Einfluss der RT und des LFS auf das OS bei CPC	64
Tabelle 52 Ausgabedaten von SPSS zur mehrfaktoriellen Analyse für CPC	65

7.4. Anhang A – Übersicht zu Therapiestrategien bei CPT

Radiotherapy Table 1:

Histology	Metastases	post-operative Tumor	Response to Chemo-	local Irradiation: Tumor(+Met)	cranio spinal Irradiation (Gy)
Choroid Plexus Papilloma	No	No		no	no
WHO Grade I (no doubt)	No	Yes	regardless	no	no
	Yes	regardless	regardless	yes	no
Atypical or Anaplastic Choroid Plexus Papilloma (malignancy questionable)	No	No		no	no
	No	Yes	regardless	yes	no
	YES	regardless	CR or PR	yes	yes
	YES	regardless	SD or PD	yes	yes
Choroid Plexus Carcinoma	No	No		yes	no
WHO grade III (no doubt)	No	YES	CR or PR	yes	no
	No	YES	SD or PD	yes	yes
	YES	regardless	regardless	yes	yes

Quelle: CPT-SIOP-2000 (Wolff et al., 2006)

7.5. Anhang B – Übersicht zur Bestrahlungsdosis bei CPT

Radiotherapy - Table 2:

Treatment volumes and dose prescriptions

according to the radiotherapy approach - described in radiotherapy Table 1

Craniospinal Irradiation				
Part of CNS	Number of fractions	Dose per fraction	Total dose	Duration (weeks)
Cerebrum	22	1.6 Gy	35.2 Gy	4.5
Spinal axis	22	1.6 Gy	35.2 Gy	4.5
Tumor/boost	+11	1.8 Gy	+ 19.8 Gy	+2.2
Metastases	+8	1.8 Gy	+ 14.4 Gy	
Total /tumor	25		55.0 Gy	6.7
Total / metastases			49.6 Gy	

Irradiation of tumor sites				
Part of CNS	Number of fractions	Dose per fraction	Total dose	Duration (weeks)
Tumor region	30	1.8Gy	54.0Gy	6

Quelle: CPT-SIOP-2000 (Wolff et al., 2006)

7.6. Anhang C – Übersicht zur Therapiestrategie bei CPP

Choroid Plexus Papilloma

First step of treatment is maximal possible resection. This might take more than one surgery.

Tumor at diagnosis: Histology and location	PostOP: residual Tumor	1st treatment (2 cycles) induction	Response to first two cycles (or other follow up)	2nd treatment (+/- XRT + 4 cycles ChT)
Localized CPP	regardless	Watch	No progression	Watch and Wait
	regardless	Watch and Wait	local tumor progression	2 nd OP if second resection complete > than treat like first resection. If residual tumor or already third resection > than move down in algorithm treat as if localized APP with residual tumor (localized or metastatic)
	regardless	Watch	metastatic progression	move down in algorithm treat as if localized APP with residual tumor (localized or metastatic)
-----	-----	-----	-----	-----
Metastatic CPP	No	Watch	CCR	Watch and Wait
	No	Watch	Tumor progression	2 nd OP if possible. Start 1 st systemic chemotherapy with IT. Reevaluate. Continue 1 st ChT if SD or better without XRT, change treatment if progression: single site resect + 2 nd ChT, multiple sites <3years: 2 nd ChT, multiple sites > 3y CSI followed by 2 nd ChT
	Yes	1st ChT + ith	CR, PR, SD	continue ChT +ith, complete protocol start Watch and Wait without XRT
	Yes	1st ChT + ith	PD single site	If further resection successful watch and wait. If resection impossible 2 nd ChT 2 cycles. Reevaluate. If PR or CR continue 2 nd ChT. If PD or SD local XRT and 3 rd ChT for > 1.5years and or only 3rd chemo if < 1.5 years
	Yes	1st ChT + ith	PD multiple sites	> 3 y: CSI + 2 nd ChT > 2.5-3 y: 2nd.ChT+ith, delay CSI, < 2.5 y: 2nd ChT+ ith no XRT

1st ChT: first line systemic chemotherapy
2nd ChT: second line systemic chemotherapy
3rd ChT: third line systemic chemotherapy

XRT: radiation therapy,
CSI: craniospinal irradiation with boost,
IT: intrathecal chemotherapy,
localXRT: local radiation therapy

Quelle: CPT-SIOP-2009 (Wolff et al., 2010)

7.7. Anhang D – Übersicht zur Therapiestrategie bei aCPP

Localized Atypical Choroid Plexus Papilloma

First step of treatment is maximal possible resection. This might take more than one surgery.

PostOP: residual Tumor	1st treatment (2 cycles) induction	Response to first two cycles (or other follow up)	2nd treatment (+/- XRT + 4 cycles ChT)
No	Watch and Wait	CCR	Watch and Wait as long as no recurrence
No	Watch and Wait	Tumor progression	Consider resecting the tumor. But move on in treatment regardless of success. Start 1 st Chemotherapy without intrathecal chemotherapy. Follow guidelines as if newly diagnosed APP with residual tumor (one line lower)
Yes	1st ChT	CR	complete chemotherapy protocol. No XRT. No IT chemo
Yes	1st ChT	PR	Attempt resection again. If resection complete continue 1 st ChT without radiation. If resection incomplete treat age-dependent: <1year: continue ChT without radiation, 1-1.5 years: continue 1 st ChT give delayed local RT to residual tumor, >1.5 year give local RT to residual Tumor and continue 1 st ChT. No IT ChT
Yes	1st ChT	SD	Attempt resection again. Independent of result of resection treat age-dependent: <1year: continue ChT without radiation, 1-1.5 years: continue 1 st ChT give delayed local RT to residual tumor, >1.5 year give local RT to residual tumor without delay and continue 1 st ChT. No IT ChT
Yes	1st ChT	PD in single site	Attempt resection. <1y 2 nd ChT no IT no XRT, 1-1.5y 2 nd ChT no IT delayed local XRT, >= 1.5 y local XRT 2 nd ChT no IT
Yes	1st ChT	PD multiple sites	> 3 y: CSI + 2 nd ChT without IT > 2.5-3 y: 2 nd ChT + IT, delayed CSI complete 2 nd ChT without IT < 2.5 y: 2.ChT+IT (CSI for third recurrence)

1st ChT: first line systemic chemotherapy
2nd ChT: second line systemic chemotherapy

XRT: radiation therapy,
CSI: craniospinal irradiation with boost,
IT: intrathecal chemotherapy,
localXRT: local radiation therapy

Quelle: CPT-SIOP-2009 (Wolff et al., 2010)

7.8. Anhang E – Übersicht zur Therapiestrategie bei metastasiertem aCPP

Metastatic Atypical Choroid Plexus Papilloma

After maximal possible resection, start treatment with two cycles of first line systemic chemotherapy (1st ChT) including intrathecal chemotherapy (IT). Evaluate response. Further treatment stratified by treatment result and patient age.

Response to first two cycles	Age of Patient	Treatment
CCR or CR	< 2.5 years	Continue 1st CT with IT chemotherapy. Evaluate by the end of the protocol. If still no tumor: Watch and Wait protocol
	2.5 – 3 years	Continue 1 st CT with IT. Delay CSI XRT until patient 3 years old. Finish protocol without IT. Evaluate after 6 cycles. Continue if there is still detectable tumor with less intense treatment and reconsider surgery
	> 3 Years	CSI XRT. Continue 1 st ChT without IT. Evaluate after 6 cycles. Continue if there is still detectable tumor with less intense treatment and reconsider surgery
PR or SD	< 2.5 years	Consider surgery. Continue 1st CT with IT chemotherapy. Evaluate by the end of the protocol. If still no tumor: Watch and Wait protocol
	2.5 – 3 years	Consider surgery. Continue 1 st CT with IT. Delay CSI XRT until patient 3 years old. Finish protocol without IT. Evaluate after 6 cycles. Continue if there is still detectable tumor with less intense treatment and reconsider surgery
	> 3 Years	Consider Surgery. CSI XRT. Continue 1 st ChT without IT. Evaluate after 6 cycles. Continue if there is still detectable tumor with less intense treatment and reconsider surgery
PD in single Site	<1	Change treatment to 2nd ChT and 2nd IT. No XRT
	1-1.5	Change treatment to 2nd ChT and 2nd IT. Delay local XRT until 1.5 years. Finish 2 nd ChT without IT after XRT
	1.5 – 2.5	Change treatment to 2nd ChT start simultaneously with local XRT. Finish 2 nd ChT without IT after XRT
	2.5 - 3	Change treatment to 2nd ChT with 2 nd IT. Delay XRT until 3 years, then give CSI. Finish 2 nd ChT without IT after XRT
	>3	CSI XRT followed by 2 nd ChT without IT
PD in multiple Sites	< 2.5	Change treatment to 2nd ChT and 2nd IT. No XRT
	2.5 - 3	Change treatment to 2nd ChT with IT. Delay XRT until 3 years, then give CSI. Finish 2 nd ChT without IT after XRT
	>3	CSI XRT followed by 2 nd ChT without IT

1st ChT: first line systemic chemotherapy
2nd ChT: second line systemic chemotherapy

XRT: radiation therapy,
CSI: craniospinal irradiation with boost,
IT: intrathecal chemotherapy,
localXRT: local radiation therapy

Quelle: CPT-SIOP-2009 (Wolff et al., 2010)

7.9. Anhang F – Übersicht zur Therapiestrategie bei CPC

Localized Choroid Plexus Carcinoma

After maximal possible resection, start Treatment with two cycles of first line systemic chemotherapy (1st ChT) including intrathecal chemotherapy (IT). Evaluate response. Further treatment stratified by treatment result and patient age.

Result of 1 st ChT	Patient age	Treatment
CCR or CR	<2.5 Years	Continue same 1 st ChT with IT. No XRT. Re-evaluate. Start Watch and Wait
	<2.5 to 3 years	Continue same 1 st ChT with IT. Delay XRT until 3 years old, then give CSI XRT. Finish 1 st ChT without further IT. Reevaluate. Start Watch and Wait
	> 3y	CSI XRT followed by same 1 st ChT no more IT. Evaluate. Watch and Wait
PR or SD	< 1.5	Reoperate. Continue same 1 st ChT with IT until 1.5 years old. Reevaluate. If still residual give local XRT. Otherwise just Watch and Wait
	1.5-2.5 y	Reoperate. Continue same 1 st ChT with IT for total of 6 cycles. Local XRT might be delayed as but should be given regardless of tumor status.
	2.5 – 3 y	Continue same 1 st ChT with IT. Delay XRT until 3 years old, then give CSI XRT. Finish 1 st ChT without further IT. Reevaluate. Start Watch and Wait
	>3y	CSI XRT followed by same 1 st ChT no more IT. Evaluate. Watch and Wait
PD single site	<1 Y	Consider resection. Change chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT, no XRT
	1-1.5 y	Consider resection. Change chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT, delay local XRT until 1.5 y.
	1.5 – 2.5 y	Consider Resection. local XRT + changed chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT start simultaneous with XRT
	2.5 – 3	Consider resection. Change chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT, delay XRT until 3 y then give CSI. Complete protocol after CSI without IT. Might need dose reduction for bone marrow toxicity
	>3	Consider resection. CSI XRT, followed by changed chemotherapy: 2 nd ChT without IT
PD multiple sites	< 2.5 y	Change chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT, no XRT. Reevaluate by the end of the protocol. If still tumor reconsider local therapy or low intense long term chemo
	2.5 – 3 y	Change chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT, delay XRT until 3 y, then give CSI. Complete chemotherapy without IT. Might need dose reduction for bone marrow toxicity
	>3 y	CSI XRT, followed by changed chemotherapy: 2 nd ChT without IT

1st ChT: first line systemic chemotherapy, **2nd ChT:** second line systemic chemotherapy, **XRT:** radiation therapy, **CSI:** craniospinal irradiation with boost, **IT:** intrathecal chemotherapy, **localXRT:** local radiation therapy

Quelle: CPT-SIOP-2009 (Wolff et al., 2010)

7.10. Anhang G – Übersicht zur Therapiestrategie bei metastasierten CPC

Metastatic Choroid Plexus Carcinoma

After maximal possible resection, start Treatment with two cycles of first line systemic chemotherapy (1st ChT) including intrathecal chemotherapy (IT). Evaluate response. Further treatment stratified by treatment result and patient age.

Result of 1 st ChT	Patient age	Treatment
CCR or CR	<2 Years	Continue same 1 st ChT with IT. No XRT. Re-evaluate. Start Watch and Wait
	<2 to 3 years	Continue same 1 st ChT with IT. Delay XRT until 3 years old, Might require reducing intensity after 6 cycles. Then give CSI XRT. Finish 1 st ChT without further IT. Reevaluate. Start Watch and Wait program
	> 3y	CSI XRT followed by same 1 st ChT no more IT. Evaluate. Watch and Wait
PR or SD	<2 Years	Continue same 1 st ChT with IT. No XRT. Re-evaluate. Start Watch and Wait
	<2 to 3 years	Continue same 1 st ChT with IT. Delay XRT until 3 years old, Might require reducing intensity after 6 cycles. Then give CSI XRT. Finish 1 st ChT without further IT. Reevaluate. Start Watch and Wait program
	> 3y	CSI XRT followed by same 1 st ChT no more IT. Evaluate. Watch and Wait
PD single site	<1 Y	Consider resection or at least biopsy. Change chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT, no XRT
	1-1.5 y	Consider resection or at least biopsy. Change chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT, delay local XRT until 1.5 y.
	1.5 – 2 y	Consider resection or at least biopsy. local XRT + changed chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT start simultaneous with XRT
	2 – 3	Consider resection or at least biopsy. Change chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT, Might need reduction of intensity later to be continued until patients 3y. Then give CSI XRT. Complete chemo protocol after CSI without IT. Might need dose reduction for bone marrow toxicity
	>3	Consider resection or at least biopsy. CSI XRT, followed by changed chemotherapy: 2 nd ChT without IT
PD multiple sites	< 2 y	If multiple sites are growing, surgery is only of limited value, might be built in later. Change chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT, no XRT. Reevaluate by the end of the protocol. If still tumor reconsider local therapy or low intense long term chemo
	2 – 3 y	If multiple sites are growing, surgery is only of limited value, might be built in later. Change chemotherapy: 2 nd ChT with 2 nd IT, Might need reduction of intensity later to be continued until patients 3y. Then give CSI XRT. Complete chemo protocol after CSI without IT. Might need dose reduction for bone marrow toxicity
	>3 y	If multiple sites are growing, surgery is only of limited value, might be built in later. CSI XRT, followed by changed chemotherapy: 2 nd ChT without IT

Quelle: CPT-SIOP-2009 (Wolff et al., 2010)

7.11. Anhang H – Übersicht über Dosisempfehlungen abhängig vom Alter

Attained Age	CSI	Partial Brain	GTV/brain met boost	Boost to spinal metastases
< 1.5 yr	None	None	n/a	n/a
*>1.5 yr to <2.5 yr	None	50.4 Gy	n/a	n/a
*≥2.5 yr to <3 yr	Delay to 3 yrs	54 Gy	n/a	n/a
≥ 3 yrs	If not needed	54 Gy (no CSI)	n/a	n/a
≥ 3 yrs	36 Gy	--	18 Gy	9 Gy at cord, 14.4 Gy below cord

*Patients < 3 yrs will not receive CSI but may receive partial brain RT as directed in Table 1.

Quelle: CPT-SIOP-2009 (Wolff et al., 2010)

7.12. Anhang I – WHO-Klassifikation der Tumore des Zentralen Nervensystems

Tab. 11.1 Histologische Kriterien der Hirntumoren (WHO)

WHO-Grad	Histologische Charakteristika	Beispiele	Überlebenszeit Zirka-Angaben)
I	Gut differenzierte Gewebe, keine Metastasen	Pilozytisches Astrozytom, Meningeom, Neurinom, Hypophysenadenom	≥ 5(-50) Jahre
II	Einzelne atypische Zellen, noch gut differenziertes Gewebe, Kernatypien, keine/kaum Metastasen	Astrozytom II, Oligodendrogliom, Ependymom, Pineozytom	3-5 Jahre
III	Viele atypische Zellen, Mitosen, Ursprungsgewebe noch erkennbar, jedoch bereits entdifferenziert	Anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom, Plexuskarzinom, anaplastisches Meningeom	2-3 Jahre
IV	Entdifferenziertes Gewebe, viele Mitosen, Nekrosen, Endothelproliferation, Metastasen	Astrozytom IV, Medulloblastom, Meningosarkom, Glioblastom, primäres ZNS-Lymphom	6 Monate (bis 2 Jahre)

Folgende histologische Kriterien werden zur Beurteilung herangezogen: a) Kernatypien, b) Mitosen, c) Endothelproliferation, d) Nekrosen.
 Läsionen erreichen den WHO-Grad I aufgrund reiner Zell- und Gewebsvermehrung gegenüber dem Normalgewebe.
 Grad I: 1 der obigen Kriterien erfüllt,
 Grad II: 2 Kriterien vorhanden,
 Grad III: 3 oder 4 Kriterien erfüllt,
 Grad IV: alle Kriterien erfüllt.

Quelle: Buch Neurologie, Werner Hacke (Wick et al., 2016)

7.13. Anhang J – Ethikvotum

WPE EINGANG
08. JUNI 2016

 MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DUISBURG-ESSEN

Ethik-Kommission Medizinische Fakultät der Universität Duisburg- Essen

Frau
Prof. Dr. Beate Timmermann
Klinik für Partikeltherapie (WPE)
- im Hause -

Ethik-Kommission
Robert-Koch-Str. 9-11 45147 Essen
Fax: +49 (0) 201/723-5837
ethikkommission@uk-essen.de
www.uni-due.de/ethikkommission

Vorsitzender: Prof. Dr. W. Havers
☎ +49 (0) 201 / 723-1847

Leiterin der Geschäftsstelle: Dr. S. Bein
☎ +49 (0) 201 / 723-3448
sabine.bein@uk-essen.de

Sekretariat: M. Oniangue-Ndza
☎ +49 (0) 201 / 723-3637
monika.oniangue-ndza@uk-essen.de

Sachbearbeiterin: Dr. K. Appel
☎ +49 (0) 201 / 723-3113
katrin.appel@uk-essen.de

Sachbearbeiterin: Dr. A.-E. Biemer-Hüttmann
☎ +49 (0) 201 / 723-3719
anne-eve.biemer-huettmann@uk-essen.de

Essen, den 06. Juni 16 / BI

Studientitel: Die Rolle der Strahlentherapie bei Choroid Plexus Tumoren (CPT) – eine Datenanalyse im Rahmen der Internationalen CPT-SIOP-Studien und dem nachfolgenden CPT-SIOP-Register

Antragsteller: Prof. Dr. Timmermann, Christoph Ricken, Klinik für Partikeltherapie (WPE)

Unser Zeichen: 16-6947-BO

Sehr geehrte Frau Prof. Timmermann, sehr geehrter Herr Ricken,

als Vorsitzender habe ich im Auftrag der Mitglieder der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen Ihren o. g. Antrag geprüft.

Auf der Grundlage der übersandten Unterlagen und dem derzeitigen Informationsstand besteht kein Anlass, ethische oder rechtliche Einwände gegen diese Studie zu erheben.

Die Ethik-Kommission weist noch einmal darauf hin, dass die Erhebung wegen der fehlenden Einwilligung anonymisiert durchgeführt werden muss und ausschließlich retrospektive Daten aus den vorhandenen Krankenakten und Bildmaterialien erfasst werden dürfen.

Die Kommission geht davon aus, dass diese Studie gemäß den Prinzipien des Weltärztebundes, niedergelegt in der Deklaration von Helsinki, und den nationalen Vorschriften für die Durchführung klinischer Studien durchgeführt wird.

Die Verantwortung für die Studie und ihre Durchführung verbleibt uneingeschränkt bei den Prüfärzten und wird nicht von der Ethik-Kommission übernommen.

Nach Abschluss der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht über den Ausgang der Studie.

Es wird Befreiung von den Gebühren der Ethik-Kommission gewährt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Havers



8. Danksagung

Frau Prof. Dr. Timmermann

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Beate Timmermann, Direktorin der Klinik für Partikeltherapie am Westdeutschen Protonentherapiezentrum Essen (WPE), als meiner „Doktormutter“. Danke, dass Sie mir dieses spannende Thema anvertraut haben. Immer wieder waren Sie eine motivierende und antreibende Kraft und haben die Bedeutung des Themas immer wieder hervorgehoben. Darüber hinaus standen Sie mir immer als Ansprechpartnerin zur Verfügung und haben durch Ideen und Anregungen mein wissenschaftliches Arbeiten angestoßen und gefördert.

Herr PD Dr. med. Kordes und Herr Dr. rer. nat. Hartung

Ihnen/Euch möchte ich „Danke“ sagen für eine tolle Zusammenarbeit. Es ist nicht selbstverständlich eine solche Unterstützung über diese Entfernung aus Hamburg zu erhalten. Es hat mir viel Freude bereitet, die letztlich größtenteils von Ihnen/Euch stammenden Daten zu diesem Ergebnis auszuwerten.

Herr Prof. Dr. med. Kortmann

Auch bei Ihnen und ihrem Team möchte ich mich bedanken für die gute Kooperation und das Zusenden der Akten aus dem Strahlentherapie Referenzzentrum in Leipzig.

Deutsche Kinderkrebsstiftung, Bonn

Die Deutsche Kinderkrebsstiftung hat seit vielen Jahren die Studienzentralen und auch das RT-Referenzzentrum finanziell unterstützt, um die Datendokumentation und die zentrale Beratung für alle Patienten mit CPT zu ermöglichen. Auf dieser Grundlage stützt sich auch diese Auswertung, die ohne die langjährige Förderung durch die DKS nicht möglich gewesen wäre. Dafür bin ich sehr dankbar.

Frau Dr. oec. troph. Sabine Frisch und Frau Anna-Lena Mazhari

Insbesondere dir Sabine, aber auch dir Anna-Lena, möchte ich danken für eure super Unterstützung über die Jahre. Ihr habt mir immer wieder Input geliefert, Fragen beantwortet, mich ermutigt und ebenfalls viel Zeit für diese Promotionsarbeit investiert. Ich glaube nicht alle Promovierenden können solche Betreuer wie euch vorweisen ☺. Gerade Du, Sabine, hast mich immer wieder motiviert und ganz besonderen Anteil an dieser Arbeit.

Carina Behrends

Vielen Dank an die Medizinphysik am Westdeutschen Protonentherapiezentrum Essen (WPE) für die Erstellung des Bildmaterials für die Bestrahlungspläne.

Herr Dr. rer. nat. Dr. med. Martin Ostapczuk

Herr Kollege, Danke für die Beratung zur statistischen Auswertung. Auf dem kurzen Dienstweg konnten zwischenzeitlich aufgetretene Fragen geklärt werden. Wir sehen uns ☺

Familie: Mama, Papa, Sarah, Charline, Liam und Lenn

Mama und Papa, das alles war vor einigen Jahren nicht abzusehen, hier eine Promotionsarbeit einzureichen. Ihr habt mir immer alles ermöglicht, sodass ich meinen Dank hier gar nicht in Worten ausdrücken kann. Was ihr für mich und meine Schwester immer wieder gestemmt habt, werden wir wahrscheinlich nie zurückgeben können. Ich werde euch immer dankbar sein!!!

Schwesterherz, vielen Dank auch für deine Unterstützung. Durch deine eigene Promotionsarbeit konnten wir uns austauschen und gegenseitig motivieren. Für deine Arbeit weiterhin viel Erfolg!

Charline, Du als meine Frau hast mich viele Stunden entbehren müssen und wir haben unseren Kleinen erklären müssen, dass der Papa mal wieder keine Zeit hat. Du hast gewusst, was auf dich mit mir zukommt und hast dich für mich entschieden. Ich bin euch unendlich dankbar für eure Unterstützung und das „Rückenfreihalten“. Ich liebe euch ☺

9. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.