

Aus dem Klinikum Stuttgart Olgahospital
Pädiatrie 5 - Onkologie, Hämatologie und Immunologie
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

Die Rolle der lokalen Therapie bei Patienten mit parameningeal lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteilsarkomen. Eine Analyse der CWS Studien 81-96

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kern, geb. Deurer, Lena Maria

2021

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professorin Dr. E. Koscielniak
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. M. Ebinger
Tag der Disputation:	14.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	XIII
Abkürzungsverzeichnis	XV
1 Einleitung.....	1
1.1 Weichteiltumore	1
1.2 Inzidenz der kindlichen Krebserkrankungen in Deutschland	3
1.3 Die Cooperative Weichteilsarkomstudie.....	4
1.4 Fragestellung	5
2 Material und Methodik	7
2.1 Einleitung	7
2.2 Definitionen	7
2.2.1 Stadium.....	7
2.2.2 Tumorstatus	8
2.2.3 Therapie.....	8
2.2.4 Resektion	8
2.2.5 Biopsie und erweiterte Biopsie.....	9
2.2.6 Second-Look-Operation.....	9
2.2.7 Stadium bei sekundärer Resektion/ sekundärer Biopsie.....	10
2.2.8 Stadium nach sekundärer Resektion/ sekundärer Biopsie.....	10
2.2.9 Operationen nach Abschluss der protokollgerechten Therapie.....	10
2.2.10 Chemotherapie	10
2.2.11 Response.....	11
2.2.12 Parameningealer Sitz.....	11

2.2.13 Meningealer Befall/ kein meningealer Befall bei parameningealer Lokalisation	12
2.2.14 Schädelbasis.....	12
2.2.15 Intrakranielle Tumorausdehnung	13
2.2.16 Bestrahlungsarten.....	13
2.2.17 Status.....	14
2.3 Behandlungsregime der Cooperativen Weichteilsarkom Studien CWS -81, -86, -91, -96	14
2.3.1 CWS -81	14
2.3.2 CWS -86	16
2.3.3 CWS -91	17
2.3.4 CWS -96	21
2.4 Patienten.....	26
2.4.1 Einschlusskriterien für die Aufnahme in die CWS Studien	26
2.5 Statistische Methoden.....	26
2.5.1 Univariate Analyse	26
2.5.2 Multivariate Analyse	26
2.5.3 Signifikanz.....	27
2.5.4 Vorgehen	27
3 Ergebnisse.....	33
3.1 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) des Gesamtkollektives	41
3.2 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) der einzelnen Studien	42
3.3 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) der einzelnen Risikogruppen.....	44
3.4 Response.....	46
3.4.1 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Response des Gesamtkollektives	47

3.5	Ergebnisse der Analysen der lokalen Therapie (Chirurgie).....	49
3.5.1	5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres- Gesamtüberleben (OS) für die Primärchirurgie des Gesamtkollektives ..	53
3.5.2	Gesamtkollektiv Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2)	55
3.5.3	Meningealer Befall Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2)	57
3.5.3.1	Meningealer Befall Radikalität der Primärchirurgie R1 versus R2.....	59
3.5.4	Kein meningealer Befall Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2)	61
3.5.4.1	Kein meningealer Befall Radikalität der Primärchirurgie R1 versus R2	63
3.5.5	Intrakranielle Tumorausdehnung Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2)	65
3.5.5.1	Intrakranielle Tumorausdehnung Radikalität der Primärchirurgie R1 versus R2	67
3.5.6	Gesamtkollektiv Durchführung einer sekundäre Chirurgie	69
3.5.6.1	Gesamtkollektiv Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie	71
3.5.6.2	Gesamtkollektiv Stadium nach sekundärer Chirurgie.....	73
3.5.6.3	Meningealer Befall Durchführung einer sekundäre Chirurgie.....	75
3.5.6.4	Meningealer Befall Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie	77
3.5.6.5	Meningealer Befall Stadium nach sekundärer Chirurgie	79
3.5.6.6	Kein meningealer Befall Durchführung einer sekundäre Chirurgie.....	81
3.5.6.7	Kein meningealer Befall Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie.....	83
3.5.6.8	Kein meningealer Befall Stadium nach sekundärer Chirurgie	85
3.5.6.9	Intrakranielle Tumorausdehnung Durchführung einer sekundäre Chirurgie	87
3.5.6.10	Intrakranielle Tumorausdehnung Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie	89

3.5.6.11 Intrakranielle Tumorausdehnung Stadium nach sekundärer Chirurgie	91
3.6 Strahlentherapie.....	93
3.6.1 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres- Gesamtüberleben (OS) für die Strahlentherapie des Gesamtkollektives	96
3.6.2 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie des Gesamtkollektives	98
3.6.3 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres- Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie des Gesamtkollektives	100
3.6.4 Gesamtkollektiv Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen.....	103
3.6.5 Gesamtkollektiv Dauer der Strahlentherapie in Tagen.....	106
3.6.6 Meningealer Befall Durchführung einer Strahlentherapie.....	108
3.6.6.1 Meningealer Befall Applikationsart der Strahlentherapie.....	110
3.6.6.2 Meningealer Befall Dosis der Strahlentherapie	112
3.6.6.3 Meningealer Befall Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen	114
3.6.7 Kein meningealer Befall Durchführung einer Strahlentherapie	117
3.6.7.1 Kein meningealer Befall Applikationsart der Strahlentherapie.....	119
3.6.7.2 Kein meningealer Befall Dosis der Strahlentherapie	121
3.6.7.3 Kein meningealer Befall Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen	123
3.6.8 Intrakranielle Tumorausdehnung Durchführung einer Strahlentherapie.....	126
3.6.8.1 Intrakranielle Tumorausdehnung Applikationsart der Strahlentherapie.....	128
3.6.8.2 Intrakranielle Tumorausdehnung Dosis der Strahlentherapie	130
3.6.8.3 Intrakranielle Tumorausdehnung Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen	132

3.7	Gesamtkollektiv.....	135
3.7.1	Meningealer Befall Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie	138
3.7.2	Kein meningealer Befall Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie	140
3.7.3	Intrakranielle Tumorausdehnung Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie.....	142
3.8	Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	144
4	Diskussion.....	149
5	Zusammenfassung	163
6	Literaturverzeichnis	166
6.1	Webseiten.....	169
7	Eigenanteilserklärung.....	170
8	Danksagung	171

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der bei Kindern auftretenden Krebsarten (Jahre 2009-2017). Eigene Darstellung nach Kaatsch et al. 2019: 4.....	3
Abbildung 2: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres- Gesamtüberleben (OS) des Gesamtkollektives.....	41
Abbildung 3: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) der einzelnen Studien....	42
Abbildung 4: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) der einzelnen Studien.....	43
Abbildung 5: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) der einzelnen Risikogruppen.....	44
Abbildung 6: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) der einzelnen Risikogruppen ...	45
Abbildung 7: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Response des Gesamtkollektives	47
Abbildung 8: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Response des Gesamtkollektives	48
Abbildung 9: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Primärchirurgie des Gesamtkollektives.....	53
Abbildung 10: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Primärchirurgie des Gesamtkollektives	54
Abbildung 11: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) des Gesamtkollektives	55
Abbildung 12: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) des Gesamtkollektives	56
Abbildung 13: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Meningealem Befall	57
Abbildung 14: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Meningealem Befall	58
Abbildung 15: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) bei Meningealem Befall	59
Abbildung 16: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) bei Meningealem Befall	60

Abbildung 17: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Keinem meningealem Befall	61
Abbildung 18: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Keinem meningealem Befall	62
Abbildung 19: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) bei Keinem meningealem Befall	63
Abbildung 20: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) bei Keinem meningealem Befall	64
Abbildung 21: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Intrakranieller Tumorausdehnung	65
Abbildung 22: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Intrakranieller Tumorausdehnung	66
Abbildung 23: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) bei Intrakranieller Tumorausdehnung ...	67
Abbildung 24: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) bei Intrakranieller Tumorausdehnung ...	68
Abbildung 25: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie des Gesamtkollektives.....	69
Abbildung 26: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie des Gesamtkollektives.....	70
Abbildung 27: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie des Gesamtkollektives	71
Abbildung 28: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie des Gesamtkollektives	72
Abbildung 29: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie des Gesamtkollektives	73

Abbildung 30: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie des Gesamtkollektives	74
Abbildung 31: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Meningealem Befall	75
Abbildung 32: 5 Jahres Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Meningealem Befall	76
Abbildung 33: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Meningealem Befall	77
Abbildung 34: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Meningealem Befall	78
Abbildung 35: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Meningealem Befall	79
Abbildung 36: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Meningealem Befall	80
Abbildung 37: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Keinem meningealem Befall	81
Abbildung 38: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Keinem meningealem Befall	82
Abbildung 39: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Keinem meningealem Befall	83
Abbildung 40: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Keinem meningealem Befall	84
Abbildung 41: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Keinem meningealem Befall	85
Abbildung 42: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Keinem meningealem Befall	86
Abbildung 43: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	87

Abbildung 44: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	88
Abbildung 45: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	89
Abbildung 46: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	90
Abbildung 47: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	91
Abbildung 48: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	92
Abbildung 49: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Strahlentherapie des Gesamtkollektives	96
Abbildung 50: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Strahlentherapie des Gesamtkollektives	97
Abbildung 51: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Applikationsart der Strahlentherapie des Gesamtkollektives	98
Abbildung 52: 5 Jahres Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie des Gesamtkollektives	99
Abbildung 53: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Dosis der Strahlentherapie des Gesamtkollektives	100
Abbildung 54: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie des Gesamtkollektives	101
Abbildung 55: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen des Gesamtkollektives	103
Abbildung 56: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen des Gesamtkollektives	104
Abbildung 57: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Dauer der Strahlentherapie in Tagen des Gesamtkollektives	106

Abbildung 58: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dauer der Strahlentherapie in Tagen des Gesamtkollektives.....	107
Abbildung 59: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Meningealem Befall	108
Abbildung 60: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Meningealem Befall	109
Abbildung 61: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Meningealem Befall	110
Abbildung 62: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Meningealem Befall	111
Abbildung 63: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Meningealem Befall	112
Abbildung 64: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Meningealem Befall	113
Abbildung 65: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Meningealem Befall.....	114
Abbildung 66: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Meningealem Befall.....	115
Abbildung 67: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall	117
Abbildung 68: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall	118
Abbildung 69: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall.....	119
Abbildung 70: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall	120
Abbildung 71: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall	121
Abbildung 72: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall	122

Abbildung 73: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Keinem meningealem Befall	123
Abbildung 74: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Keinem meningealem Befall	124
Abbildung 75: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	126
Abbildung 76: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	127
Abbildung 77: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	128
Abbildung 78: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	129
Abbildung 79: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	130
Abbildung 80: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	131
Abbildung 81: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Intrakranieller Tumorausdehnung	132
Abbildung 82: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Intrakranieller Tumorausdehnung	133
Abbildung 83: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie des Gesamtkollektives	136
Abbildung 84: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie des Gesamtkollektives	137
Abbildung 85: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Meningealem Befall	138
Abbildung 86: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Meningealem Befall	139

Abbildung 87: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Keinem meningealem Befall.....	140
Abbildung 88: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Keinem meningealem Befall.....	141
Abbildung 89: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	142
Abbildung 90: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung	143

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Behandlungsregime 1981 (Behandlungsdauer: 35-60 Wochen)	15
Tabelle 2: Behandlungsregime 1986 (Behandlungsdauer: 46 Wochen)	17
Tabelle 3: Risikogruppe A Behandlungsregime 1991 (Behandlungsdauer: 37 Wochen)	18
Tabelle 4: Risikogruppe B Behandlungsregime 1991 (Behandlungsdauer: 37 Wochen)	19
Tabelle 5: Risikogruppe C Behandlungsregime 1991 (Behandlungsdauer: 37 Wochen)	20
Tabelle 6: Behandlungsregime 1996: Low Risk (Behandlungsdauer: 22 Wochen)	24
Tabelle 7: Behandlungsregime 1996: Standard Risk (Behandlungsdauer: 27 Wochen)	24
Tabelle 8: Behandlungsregime 1996: High Risk (Behandlungsdauer: 27 Wochen)	25
Tabelle 9: Übersicht Gesamtkollektiv (1/3).....	30
Tabelle 10: Übersicht Gesamtkollektiv (2/3).....	31
Tabelle 11: Übersicht Gesamtkollektiv (3/3).....	32
Tabelle 12: Übersicht über das Gesamtkollektiv nach den beiden Risikogruppen Meningealer Befall und Kein meningealer Befall (1/3)	34
Tabelle 13: Übersicht über das Gesamtkollektiv nach den beiden Risikogruppen Meningealer Befall und Kein meningealer Befall (2/3)	35
Tabelle 14: Übersicht über das Gesamtkollektiv nach den beiden Risikogruppen Meningealer Befall und Kein meningealer Befall (3/3)	36
Tabelle 15: Übersicht über die Risikogruppe Intrakranielle Tumorausdehnung (1/3)	37
Tabelle 16: Übersicht über die Risikogruppe Intrakranielle Tumorausdehnung (2/3)	38
Tabelle 17: Übersicht über die Risikogruppe Intrakranielle Tumorausdehnung (3/3)	39

Tabelle 18: Gesamtübersicht Rezidive, Progression und Remission	40
Tabelle 19: Gesamtkollektiv Response nach Risikogruppen	46
Tabelle 20: Response Risikogruppe Intrakranielle Tumorausdehnung	46
Tabelle 21: Chirurgische Therapie Gesamtübersicht (1/2)	49
Tabelle 22: Chirurgische Therapie Gesamtübersicht (2/2)	50
Tabelle 23: Chirurgische Therapie bei intrakranieller Tumorausdehnung (1/2)	51
Tabelle 24: Chirurgische Therapie bei intrakranieller Tumorausdehnung (2/2)	52
Tabelle 25: Gesamtkollektiv Strahlentherapie	94
Tabelle 26: Intrakranielle Tumorausdehnung Strahlentherapie	95
Tabelle 27: Multivariate Analyse EFS (1/2)	145
Tabelle 28: Multivariate Analyse EFS (2/2)	146
Tabelle 29: Multivariate Analyse OS (1/2)	147
Tabelle 30: Multivariate Analyse OS (2/2)	148

Abkürzungsverzeichnis

AIEOP	Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica Rhabdomyosarkom-Studiengruppe
AND	Andere Lokalisation
BiopTZ-	Biopsie und kein Nachweis von Tumorzellen
BiopTZ+	Biopsie und Nachweis von Tumorzellen
CEVAdIE	Carboplatin Epirubicin Vincristin ActinomycinD Ifosfamid
Ch	Chemotherapie
COG	Children`s Oncology Group
CR	Complete Response
CT	Computertomographie
CWS	Cooperative Weichteilsarkomstudie
EES	extraossäre Ewing-Sarkome
EFS	5 Jahre-ereignisfreies Überleben
EpSSG	European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group
EVAIAAd	Etoposid Vincristin Adriamycin Ifosfamid ActinomycinD
EXTR	Extremitäten
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GR	Good Response
Gy	Gray
I ² VAd	Ifosfamid Vincristin ActinomycinD
ICG	Studio terapeutico sui sarcomi delle parti molli in eta` pediatrica
IRS	Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group
KH-NPM	Kopf/ Hals nicht-parameningeal
KI	Konfidenzintervall

M1	Methode 1
M2	Methode 2
MMT	SIOF Malignant-Mesenchymal-Tumor-in-Children-Studiengruppe
MRT	Magnetresonanztomographie
Nicht-RMS-artige	nicht-rhabdomyosarkomartige
NR	Non Response
OP	Operation
OR	objective Response
OS	5 Jahre-Gesamtüberleben
PD	progressive disease
PIAV	Cis-Platin Ifosfamid Adriamycin Vincristin
PM/ NME	Cis-Platin Mitomycin/ Novantron Melphalan
PNET	periphere neuroektodermale Tumore
PR	Poor Response
r	Standardfehler r
R1	R1 Resektion
R2	R2 Resektion
Res+TZ-	Resektion und kein Nachweis von Tumorzellen
Res+TZ+	Resektion und Nachweis von Tumorzellen
RMA	alveoläres Rhabdomyosarkom
RME	embryonales Rhabdomyosarkom
RME/ U	embryonales und undifferenziertes Rhabdomyosarkom
RMS NOS	Rhabdomyosarkome nicht weiter spezifiziert
RMS	Rhabdomyosarkome
RMS-artige	rhabdomyosarkomartige
RTX	Strahlentherapie

SBAS+HN-	Schädelbasisarrosion vorhanden jedoch kein Hirnnervenpaesen
SBAS+HN+	Schädelbasisarrosion und Hirnnervenpaesen vorhanden
SBAS+TZ unklar	Schädelbasisarrosion vorhanden, Tumorzellen im Liquor unklar
SBAS+TZ-	Schädelbasisarrosion vorhanden jedoch keine Tumorzellen im Liquor nachweisbar
SIOP	Société International d'Oncologie Pédiatrique (Society of Pediatric Oncology)
SS	Synovialsarkom
Stadium as	Stadium at surgery
Stadium ps	Stadium post surgery
STET	Soft Tissue Sarcoma Tumor
STS	Soft Tissue Sarcoma
TNM Status	Tumor,Lymphknoten, Metastasen Status
UG-BP	Urogenital Blase/ Prostata
UG-NBP	Urogenital nicht Blase/ Prostata
UKS	undifferenziertes Sarkom
VACAd	Vincristin Adriblastin Cyclophosphamid ActinomycinD
VAd	Vincristin ActinomycinD
VAIAd	Vincristin Adriblastin Ifosfamid ActinomycinD
VR	Vollremission

1 Einleitung

1.1 Weichteiltumore

Allgemeines

Weichteilsarkome gehören zu den häufigsten soliden Tumoren des Kindesalters und bilden damit die viertgrößte Gruppe solider Tumoren im Kindesalter nach den Hirntumoren, den Lymphomen und Neuroblastomen (vgl. Koscielniak et al. 2009: 18-21).

Es handelt sich hierbei um eine heterogene Gruppe maligner Tumoren, die überwiegend mesenchymaler Herkunft sind und primär in den Weichteilen entstehen (vgl. Creutzig et al. in Zeller und zur Hausen (Hgs.) 2010: 75-114).

Die häufigsten histologisch vorkommenden Weichteilsarkome sind:

Rhabdomyosarkome (RMS) (61%), extraössare Ewing-Sarkome (EES) und periphere neuroektodermale Tumore (PNET) (8%), Synovial- (SS) (7%), Neurofibro- (4%), Fibro- (ca. 3%) und Leiomyosarkome (~2%) (vgl. Klingebiel et al. in Rüb- ben (Hg.) 2007: 657-664).

Jungen erkranken mit einem Verhältnis von 1,5:1 häufiger an einem Weichteilsarkom als Mädchen, wobei die Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen bei 9/1.000.000 pro Jahr liegt (vgl. Creutzig et al. in Zeller und zur Hausen (Hgs.) 2010: 75-114).

Das häufigste bei Kindern auftretende Weichteilsarkom ist das Rhabdomyosarkom (vgl. Koscielniak et al. 2009: 18-21).

Rhabdomyosarkome können histologisch weiter subklassifiziert werden. Man unterscheidet nach der internationalen Rhabdomyosarkomklassifikation grundsätzlich 2 Typen der Rhabdomyosarkome:

- embryonal (RME; Varianten botryoid und spindelzellig) sowie
- alveolär (RMA; Variante: solide alveolär)

(vgl. Newton et al. in Koscielniak et al. 2002: 2)

Häufige Lokalisationen von Weichteiltumoren

Die Lokalisation ist abhängig vom histologischen Typ. Rhabdomyosarkome findet man vorwiegend im Kopf-, Hals-, und Urogenital-Bereich, extraossäre Ewingsarkome bzw. periphere neuroektodermale Tumore findet man dagegen in den Extremitäten und im Paravertebral-Bereich (vgl: Creutzig et al. in Zeller und zur Hausen (Hgs.) 2010: 75-114).

Ätiologie der Weichteiltumore

Die Ätiologie zur Entstehung von Weichteiltumoren bleibt letztlich unklar. Es werden derzeit verschiedene ätiologische Faktoren mit der Pathogenese von Weichteiltumoren in Verbindung gebracht. Diskutiert werden Umweltfaktoren wie z. Bsp. chemische Karzinogene (Asbest, Dioxine, polyzyklische Kohlenwasserstoffe), iatrogene Faktoren (Aufreten eines Sarkoms nach einer Radiatio im ehemaligen Strahlenfeld) sowie auch immunologische Faktoren (kongenitale, erworbene Immundefekte oder therapeutische Immunsuppression) (vgl. Fauci et al. (eds.) 2008: 610 und vgl. Böcker et al. (Hgs.) 2004: 1078).

Symptome von Weichteiltumoren

Das Auftreten und die Schwere von Symptomen sind abhängig von der Lokalisation des Weichteiltumors sowie vom Weichteilsarkomtyp, der das Wachstum und somit die Tumorgöße bestimmt (vgl. Koscielniak et al. 2009:18-21).

Ein häufiges Erstsymptom ist oftmals eine asymptomatische Schwellung, vor allem im Bereich der Extremitäten.

Je nach Wachstumsgeschwindigkeit und Lokalisation können mechanisch bedingte Beschwerden durch Kompression, Traktion oder auch durch Einklemmung von Muskeln und Nerven auftreten (vgl. Fauci et al. (eds.) 2008: 611).

Patienten mit Weichteiltumoren im Retroperitoneum können durch abdominelle Schmerzen, Hämaturie, Hodenschwellung, Obstipation oder Schmerzen bei Miktion auffallen.

Patienten mit Tumoren im Kopf- und Halsbereich können durch Schmerzen, Hirnnervenparesen, Verlegung der Nase sowie der Nasennebenhöhlen und Emesis auffallen oder durch anfänglich schmerzloses Hervortreten des Auges auffällig werden (vgl. Koscielniak et al. 2009: 18-21).

Therapie

Grundsätzlich unterscheidet man eine Lokalthherapie von einer systemischen Therapie. Unter einer Lokalthherapie versteht man die Behandlung des Tumors an seinem Sitz durch eine Operation und/ oder Bestrahlung. Die systemische Therapie beinhaltet die Behandlung des Tumors und möglicher Metastasen im gesamten Körper durch eine Chemotherapie. Die Reihenfolge und die Durchführung der einzelnen Therapiearten ist von verschiedenen Faktoren abhängig (Tumormgröße und Tumorausdehnung, Histologie, Lokalisation, Alter des Patienten) (vgl. Koscielniak et al. 2009:18-21).

1.2 Inzidenz der kindlichen Krebserkrankungen in Deutschland

In Deutschland erkrankten im Jahr 2017 insgesamt 1893 Kinder unter 15 Jahren sowie 2216 Kinder unter 18 Jahren neu an Krebs.

5,8% aller Krebserkrankungen bei Kindern unter 18 Jahren zwischen den Jahren 2009 und 2017 machten die Weichteiltumore aus (vgl. Kaatsch et. al. 2019: 4).

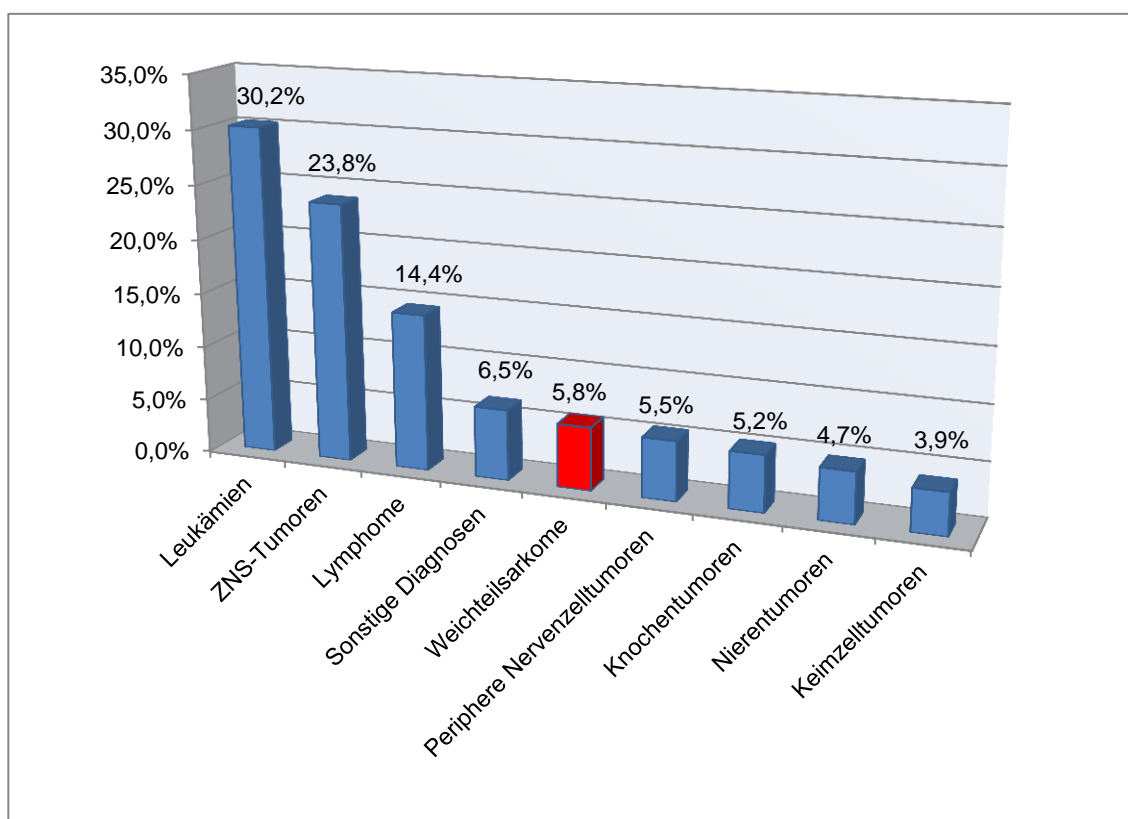


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der bei Kindern auftretenden Krebsarten (Jahre 2009-2017). Eigene Darstellung nach Kaatsch et al. 2019: 4

1.3 Die Cooperative Weichteilsarkomstudie

1981 gründete die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) eine offene, multizentrische und kooperative Studie, die Cooperative-Weichteil-Sarkom-Studie (CWS).

Die CWS -81 Studie war die erste deutsche Weichteilsarkomstudie, gefolgt von den CWS -86, -91 und -96 Studien.

Ziel der CWS Studie ist eine optimale Behandlung aller an einem Weichteilsarkom erkrankten Kinder und Jugendlichen auf einem möglichst hohen Niveau. Unter einer optimalen Behandlung wird nicht nur die tumorfreie Überlebenschance an sich sondern auch eine bestmögliche Lebensqualität in Bezug auf körperliche und geistige Integrität verstanden. Daher ist die Individualisierung der Therapie oberstes Ziel.

Das bedeutet eine Risikostratifizierung der Chemotherapie (Low-, Standard-, High-Risk), der Radiotherapie (0, 32, 44, 8 Gray) je nach TNM-Status, Histologie, pT- Status und Tumorresponse.

Um eine optimale chirurgische Resektion von Weichteilsarkomen zu gewährleisten wurden Leitlinien aufgestellt (vgl. Studienprotokoll CWS Studie 1996: 31-32).

Zur Behandlung von Weichteilsarkomen im Kindes- und Jugendalter existieren weltweit neben der CWS Studiengruppe - an der pädiatrische Zentren in Deutschland, Österreich, Schweden, Polen und der Schweiz teilnehmen - noch drei weitere Studiengruppen:

- Seit 1972 existiert in den USA das Soft Tissue Sarcoma Committee der Children`s Oncology Group (COG), das früher als Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRS) bezeichnet wurde
- In Frankreich, England, Benelux und Spanien gibt es seit 1975 die SIOP-Malignant-Mesenchymal-Tumour-in-Children-Studiengruppe (MMT)
- In Italien existiert seit 1979 die Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica Rhabdomyosarkom-Studiengruppe (AIEOP)

Im Jahre 2004 haben AIEOP-ICG und MMT-SIOP die European pediatric Soft Tissue Sarcoma Group (EpSSG) gegründet, in der auch gemeinsame Studien durchgeführt werden. In den letzten dreißig Jahren ist es durch die Erkenntnisse der Studien gelungen, die Prognose der kindlichen Weichteilsarkome deutlich zu

verbessern (vgl. Koscielniak und Klingebiel in Niemeyer und Eggert 2018: 476-497).

So wurden beispielsweise in der CWS -86 Studie zwei wichtige Neuerungen eingeführt: es wurde ein modifiziertes Chemotherapiekonzept in das Studienprotokoll aufgenommen sowie ein neues Konzept für die Stratifizierung und Applikationsart der Radiotherapie (vgl. Koscielniak et. al. 1999: 3706).

Eine genaue Beschreibung der einzelnen Studienprotokolle der CWS - 81, -86, -91 und -96 findet sich im Material- und Methodikteil.

Ebenfalls können auf Basis der gesammelten Ergebnisse prognostische Faktoren ermittelt und somit Therapieprotokolle erstellt werden.

Diese Studienprotokolle stellen Therapieempfehlungen dar, die eine Verbesserung der Behandlung zum Ziel haben.

Voraussetzungen für diese multimodale Therapie ist die Eignung des Patienten aus pädiatrisch-onkologischer, chirurgischer und radiotherapeutischer Sicht. Sowohl der Patient als auch die Sorgeberechtigten müssen vor Beginn der Therapie über die Studie aufgeklärt werden. Des Weiteren muss während der gesamten Therapiedauer die behandelnde Klinik mit der Studienzentrale kooperieren sowie studiengerecht dokumentieren (vgl. Studienprotokoll CWS -96: 10). Für alle Studienprotokolle findet sich ein Votum der zuständigen Ethikkommission.

1.4 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Rolle und Stellenwert der lokalen Therapie im Sinne einer primäre und sekundäre Chirurgie bzw. einer Strahlentherapie in Abhängigkeit von Zeitpunkt, Applikationsart, Dosis und Behandlungsdauer bei Patienten mit parameningeal lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren zu untersuchen und daraus Aussagen über das 5 Jahre-ereignisfreie Überleben (EFS) sowie über das 5 Jahre-Gesamtüberleben (OS) treffen zu können.

Die Analyse erfolgte nach Risikogruppen.

Die Grundlagen für die Untersuchungen liefern die Daten der Cooperativen Weichteilsarkom Studie (CWS) von -81, -86, -91 und -96 der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Das Studienkonzept sieht die

Einteilung in Rhabdomyosarkome, rhabdomyosarkomartige (RMS-artige) und Nicht-rhabdomyosarkomartige (Nicht-RMS-artige) Tumoren vor.

In der hier durchgeführten Analyse waren Rhabdomyosarkome (RMA; RME, RMS NOS) und STET eingeschlossen.

Die durchgeführten Analysen zur Bewertung der CWS Studien erfolgten retrospektiv.

2 Material und Methodik

2.1 Einleitung

Die Patienten bzw. die parameningealen Rhabdomyosarkome wurden hinsichtlich meningealem Befall, keinem meningealem Befall, intrakranieller Tumorausdehnung, Histologie, Stadium, Tumorgröße, Lokalisation, Patientenalter, chirurgischer Therapie, Bestrahlung und Response charakterisiert. Anschließend wurde versucht, mögliche Risk-Bias und signifikante Einflüsse auf das Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben der Patienten zu ermitteln. Für diese Analyse liegt ein Votum der Ethikkommission Tübingen unter der Projektnummer 282/2017BO2 vor.

2.2 Definitionen

Um etwaige Missverständnisse zu vermeiden werden zunächst die Begriffe Stadium, Tumorstatus, Therapie, Resektion, Biopsie, Second-Look-Operation, Stadium bei sekundärer Resektion/ sekundärer Biopsie, Stadium nach sekundärer Resektion/ sekundärer Biopsie, Operationen nach Abschluss der protokollgerechten Therapie, Chemotherapie, Response, parameningealer Sitz, meningealer Befall und Risikofaktoren bei parameningealer Lokalisation, kein meningealer Befall, Schädelbasis, intrakranielle Tumorausdehnung, die unterschiedlichen Bestrahlungsarten und Status definiert.

2.2.1 Stadium

Die Einteilung erfolgte gemäß der Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, USA (IRS):

- Stadium I: Komplette Tumorentfernung, kein Lymphknotenbefall
- Stadium IIA: mikroskopische Reste, kein Lymphknotenbefall
- Stadium IIB: mikroskopisch frei oder noch Tumorreste vorhanden, regionale Lymphknoten sind befallen und entfernt
- Stadium III: makroskopische Tumorreste, mit oder ohne regionalem Lymphknotenbefall

- Stadium IV: Fernmetastasen sind bei Erkrankungsbeginn nachweisbar

(vgl. Studienprotokoll CWS -91: 28)

2.2.2 Tumorstatus

Hierbei wurde Bezug auf die präoperative klinische TNM-Klassifikation genommen

Tumor

- T0: Kein Anhalt für Primärtumor
- T1: Tumor ist auf das Ausgangsorgan oder -gewebe beschränkt
- T2: Tumor ist nicht auf das Ausgangsorgan oder -gewebe beschränkt
- TX: Inadäquate Information über die Ausdehnung des Primärtumors

Lymphknoten

- N0: Kein Anhalt für Befall der regionären Lymphknoten
- N1: Befall der regionären Lymphknoten
- NX: Inadäquate Information über Lymphknotenstatus

Metastasen

- M0: Kein Anhalt für Fernmetastasen oder Befall nicht-regionäre Lymphknoten
- M1: Fernmetastasen oder Befall nicht-regionärer Lymphknoten
- MX: Inadäquate Information über Metastasenstatus

(vgl. Bruch und Trentz 2006: 473)

2.2.3 Therapie

Unter Therapie wurden sämtliche Maßnahmen während der protokollgerechten Therapie verstanden. Die verwendeten Abkürzungen stehen für:

- OP: Operation
- Ch: Chemotherapie
- RTX: Strahlentherapie

2.2.4 Resektion

Die Beurteilung der Resektion erfolgte laut der Einteilung des Protokolls der Cooperativen Weichteilsarkom Studie CWS -96.

- R0 Resektion: komplette Tumorentfernung, ohne makroskopische und mikroskopische Reste nach histopathologischer Begutachtung
- R1 Resektion: mikroskopische Tumorreste nachweisbar
- R2 Resektion: Biopsie oder Tumolvolumenreduktion

(vgl. Studienprotokoll CWS -96 :48-49)

2.2.5 Biopsie und erweiterte Biopsie

Unter Biopsie wurde die Probeentnahme aus dem Primärtumor verstanden. Diese musste eindeutig als Biopsie gekennzeichnet sein. Dabei wurde immer Bezug auf den entsprechenden Operationsbericht genommen. Wurde im Operationsbericht jedoch von einem Resektat gesprochen, so wurde dies als eine Resektion gewertet. Eine erweiterte Biopsie lag vor, falls während der Biopsie eine Tumorreduktion stattfand.

2.2.6 Second-Look-Operation

Der Begriff Second-Look-Operation bezeichnet in den Studienprotokollen CWS -81, -86 und -91 eine Operation, die in der Regel zum Zeitpunkt der 16. Woche nach Therapiebeginn erfolgte und einer genauen Bestandsaufnahme am Primärtumorort und damit einer weiteren Therapieplanung diente. Weiterhin wurde davon ausgegangen, dass es in bestimmten Fällen möglich sein würde, einen primär nicht operablen Tumor doch noch zu reseziieren. (vgl. Studienprotokoll CWS -81: 29).

Der Begriff Second-Look-Operation wurde ab dem CWS Protokoll -96 aufgegeben bzw. in eine sekundären Resektion und eine sekundäre Biopsie aufgeteilt.

Sekundäre Resektion

- Resektion nach neoadjuvanter Therapie, jedoch nicht Therapieabschluss

Sekundäre Biopsie

- Biopsie nach neoadjuvanter Therapie bei Verdacht auf einen Resttumor, der nur noch bioptisch geklärt werden kann, jedoch nicht nach Therapieabschluss

(vgl. Studienprotokoll CWS -96: 50-51).

Wurden bezüglich einer sekundären Resektion bzw. einer sekundären Biopsie keine Angaben gemacht, so wurde dies als keine sekundäre Resektion bzw. keine sekundäre Biopsie gewertet.

2.2.7 Stadium bei sekundärer Resektion/ sekundärer Biopsie

Die Einteilung erfolgte gemäß dem Protokoll der Cooperativen Weichteilsarkom Studie CWS -91.

Stadium as steht für Stadium at surgery und wird durch den Operateur und den Pathologen beurteilt.

- Stadium Ias: kein Tumor nachweisbar
- Stadium IIas: mikroskopische Tumorreste vorhanden
- Stadium IIIas: makroskopische Tumorreste vorhanden

(vgl. Studienprotokoll CWS -91: 30).

2.2.8 Stadium nach sekundärer Resektion/ sekundärer Biopsie

Die Einteilung erfolgte gemäß dem Protokoll der Cooperativen Weichteilsarkom Studie CWS -91.

Stadium ps steht für Stadium post surgery und entspricht der pathologischen Beurteilung.

- Stadium Ips: Tumor komplett entfernt, Ränder histologisch tumorfrei (R0)
- Stadium IIps: mikroskopische Tumorreste vorhanden (R1)
- Stadium IIIps: makroskopische Tumorreste vorhanden (R2)

(vgl. Studienprotokoll CWS -91: 30).

2.2.9 Operationen nach Abschluss der protokollgerechten Therapie

Hierunter wurden alle Operationen berücksichtigt, die innerhalb eines Zeitraumes von einem halben Jahr (6 Monate) im ehemaligen Tumorgebiet stattgefunden haben. Wurden keine Angaben zu weiteren Operationen gemacht, wurde dies als keine weitere Operation innerhalb des definierten Zeitraumes gewertet.

2.2.10 Chemotherapie

Die verschiedenen Medikamentenkombinationen umfassten folgende Stoffe

- VACA: Vincristin, Adriblastin, Cyclophosphamid, Actinomycin D (vgl. Studienprotokoll CWS -81: 31)
- VAIA: Vincristin, Adriblastin, Ifosfamid, Actinomycin D (vgl. Studienprotokoll CWS -81:31)
- VAC: Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid (vgl. Studienprotokoll CWS -81:31)
- PIAV: Cisplatin, Ifosfamid, Adriamycin, Vincristin (Studienprotokoll CWS -86: 53)
- EVAIA: Etoposid ,Vincristin, Adriamycin, Ifosfamid, Actinomycin (vgl. Studienprotokoll CWS -96: 152)
- CEVAIE: Carboplatin, Epirubicin, Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid Etoposid (vgl. Studienprotokoll CWS -96:152)

2.2.11 Response

Das Ansprechen der parameningealen Tumoren auf eine Chemotherapie wurde nach dem ersten Chemotherapiezyklus mittels bildgebender Verfahren untersucht (MRT/ CT). Dabei wurde folgende Einteilung vorgenommen.

- CR: complete Response, kein Tumor nachweisbar
- GR: good response, Tumolvolumenrückgang >66%
- PR: poor response, Tumolvolumenrückgang >33% aber <66%
- NR: non response, Tumolvolumenrückgang <33%

In der CWS -96 Studie wurde der Begriff Non response weiter aufgeteilt:

- OR: objective response, Tumolvolumenrückgang $\leq 33\%$ (früher als Non-response bezeichnet)
- PD: progressiv disease, Tumorstillstand oder Tumorprogression

(vgl. Studienprotokoll CWS -96. 138).

2.2.12 Parameningealer Sitz

Unter parameningealem Sitz werden folgende Lokalisationen verstanden:

- Mittelohr
- Epipharynx

- Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen (Sinus ethmoidales, Sinus maxillaris, Sinus frontalis, Sinus sphenoidalis)
- Nasopharynx
- Fossa infratemporalis, Fossa pterygopalatina
- Orbita bei knöcherner Arrosion
- Schädelbasis

(vgl. Studienprotokoll CWS -96:135)

2.2.13 Meningealer Befall/ kein meningealer Befall bei parameningealer Lokalisation

Der meningeale Befall wurde an das Vorhandensein eines der drei Risikofaktoren geknüpft. Zu den Risikofaktoren zählen:

- Hirnnervenpareesen
- Tumorzellen im Liquor
- Arrosion der Schädelbasis

Lag einer oder mehrere Risikofaktoren bei einem Patienten vor, so war ein meningealer Befall gegeben.

Waren zwei Risikofaktoren bei einem Patienten nicht gegeben und der dritte Risikofaktor war jedoch unklar, so war kein meningealer Befall gegeben.

Weiterhin galt folgendes Vorgehen:

- Hirnnervenpareesen: keine Angaben wurden als Nein eingestuft
- Tumorzellen im Liquor: keine Angaben wurden als Unklar eingestuft. Falls keine Punktion stattgefunden hatte, wurden auch dies als Unklar eingestuft
- Arrosion der Schädelbasis : keine Angaben wurden als Unklar erfasst.

2.2.14 Schädelbasis

Die Schädelbasis wurde wie folgt definiert:

- Vordere Schädelgrube
 - o Os ethmoidale
 - o Canalis opticus
 - o Sinus frontalis

- Mittlere Schädelgrube
 - o Sella turcica
 - o Canalis caroticus
 - o Foramen rotundum/ F. ovale/ F. lacerum/ F. spinosum
- Hintere Schädelgrube
 - o Meatus acusticus internus
 - o Canalis hypoglossi
 - o Clivus
 - o Foramen jugulare/ F. magnum
- Pars petrosa
- Os sphenoidale, Os frontale, Os temporale, Os occipitale, Os parietale, Processus pterygoideus

(vgl. Rohen et al 2002: 35 und vgl. Trepel 1999: 73-76).

2.2.15 Intrakranielle Tumorausdehnung

Unter einer intrakraniellen Tumorausdehnung wird eine Tumorausdehnung über die Dura als definierte Grenze zwischen Extra- und Intracerebrum verstanden. Der Tumor infiltriert oder durchwandert diese (vgl. Studienprotokoll CWS -96: 68).

2.2.16 Bestrahlungsarten

Konventionelle Bestrahlung

- 1,8 bis 2,2 Gray 1x täglich bis zum Erreichen der verordneten Enddosis

Hyperfraktionierte Bestrahlung

- 0,9 bis 1,14 Gray 2x täglich bis zum Erreichen der verordneten Enddosis

Hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlung

- 1,15 bis 1,6 Gray 2x täglich bis zum Erreichen der verordneten Enddosis.
Die Verkürzung der Behandlungsdauer wird als Akzeleration bezeichnet

Andere Bestrahlungsart

- <1,8 Gray 1x täglich

Kombinierte Bestrahlung

Kombination von konventioneller Bestrahlung und hyperfraktioniert-akzelerierter Bestrahlung:

- Kombination von hyperfraktioniert-akzelerierter Bestrahlung und anderer Bestrahlung
- Kombination von konventioneller Bestrahlung und anderer Bestrahlungsart

(vgl. Dubben et al. 1992: 373-382).

2.2.17 Status

Der Begriff beschreibt den letzten bekannten Status des Patienten:

- 1. VR: 1. Vollremission
- 2. VR: 2. Vollremission
- VR: Vollremission (kein Tumor in der Bildgebung bzw. bei unklaren Res-ten stabiler Befund über 6 Monate)
- Progress: wachsender Primärtumor oder Metastase ohne VR
- Rezidiv: erneutes Tumorwachstum nach Erreichen einer VR
 - o Lokal
 - o Fern
 - o Kombiniert
- Tod
- Lost: keine näheren Angaben über den Status des Patienten vorhanden

2.3 Behandlungsregime der Cooperativen Weichteilsarkom Studien CWS -81, -86, -91, -96

Das erste Regime wurde 1981 prospektiv getestet. Die Therapieregime wurden im Zuge der aus den Vorläuferstudien gewonnenen Erkenntnisse entsprechend adaptiert.

2.3.1 CWS -81

Das Studienprotokoll sah zunächst eine Tumorbiospie oder - falls ohne schwere bleibende Schäden möglich - eine Resektion des Tumors vor.

Danach erfolgte ein stadienabhängiges Vorgehen. Das Stadium wurde durch die Probebiopsie, deren histologischem Untersuchungsergebnis und durch die Staginguntersuchungen ermittelt. Danach erfolgte der Beginn der Chemotherapie.

Zum Zeitpunkt der 16. Therapiewoche erfolgte dann für alle Stadien mit Ausnahme von Stadium I und IIa eine Second-Look-Operation.

Die Strahlentherapie begann nach Beendigung der ersten beiden Chemotherapiezyklen zur 17. - 18. Woche. Die Bestrahlung erfolgte konventionell.

Ausnahmen bildeten Responder im Stadium IIb und Stadium III sowie Non-Responder im Stadium IIb und Stadium III.

Tabelle 1 zeigt eine eigene Zusammenfassung des Therapieregimes (vgl. Studienprotokoll CWS -81: 22-26).

Tabelle 1: Behandlungsregime 1981 (Behandlungsdauer: 35-60 Wochen)

Stadium	Chemotherapie	Strahlentherapie
I	2 Zyklen VACAd plus 6 Blöcke VAd	Keine
IIa	2 Zyklen VACAd plus 6 Blöcke VAdC	40 Gy. Beginn: 17.-18. Woche
II b und III Response	4 Zyklen VACAd plus 6 Blöcke VAdC	40 Gy Beginn: 17.-18. Woche* Bei makroskopischen Tumorresten zur 16. Woche: postoperativ 50 Gy
IIb und III Non-Response	1 Zyklus VACAd plus 5 Zyklen VAI-Ad II	30 Gy Beginn: 7. Woche Aufsättigung auf 40 Gy - 50 Gy nach 16. Woche, bei makroskopischen Tumorresten zur 16. Woche: postoperativ 50 Gy
IV	2 Zyklen VAIAd I plus 4 Zyklen VAI-Ad II	bis 50 Gy. Beginn: 16. Woche

V: Vincristin, A: Adriblastin, C: Cyclophosphamid, Ad: Actinomycin D; I: Ifosfamid, Gy: Gray

* Auf eine Bestrahlung kann verzichtet werden, falls nach 2 Zyklen VACAd biop-
tisch kein Tumor mehr nachweisbar ist.

2.3.2 CWS -86

Analog zum Studienprotokoll von 1981 erfolgte zunächst eine Biospie bzw. wenn
möglich, eine Tumorresektion.

Nach Ermittlung des Primärstadiums schloss sich eine Chemotherapie gemäß
Protokoll an.

Nach einem Chemotherapiezyklus wurde die Response zur 7 .- 8. Woche ermit-
telt und entsprechend dem Protokoll mit der Strahlentherapie begonnen. Die Be-
strahlung erfolgte akzeleriert-hyperfraktioniert.

Bei Patienten mit primärem Stadium IV, die nach entsprechender Chemotherapie
Response von $> 2/3$ erreicht hatten oder Non-Responder sollten nach Erreichen
einer Remission eine Knochenmarktransplantation erhalten (vgl. Studienprotokoll
CWS -86: 27-28)

Eine Second-Look-Operation erfolgte zur 16. - 20. Woche.

Tabelle 2 zeigt eine eigene Zusammenfassung des Therapieregimes (vgl. Studi-
enprotokoll CWS -86: 29)

Tabelle 2: Behandlungsregime 1986 (Behandlungsdauer: 46 Wochen)

Stadium	Chemotherapie	Strahlentherapie
I	3 Zyklen VAIAd II	Keine *
IIa und IIb	3 Zyklen VAIAd II	Keine *
III und IV	1 Zyklus VAIAd II CR: 4 Zyklen VAIAd II	Keine**
	PR > 2/3: 4 Zyklen VAIAd II	32 Gy, akzeleriert-hyperfraktioniert Beginn: 13. Therapiewoche Bei Tumorresten zur 16. - 20. Woche: Aufsättigung auf 54,4 Gy
	PR < 2/3: 4 Zyklen PIAV	2x 27,2 Gy, akzeleriert-hyperfraktioniert (split-course-Technik) Beginn: ab der 10. Therapiewoche
	NR: 4 Zyklen PM/NMe	Keine

V: Vincristin, A: Adriamycin, Ad: Actinomycin D, I: Ifosfamid, P: Cis-Platin, M: Mitomycin, N: Novantron, Me: Melphalan, Gy: Gray, RMS: Rhabdomyosarkom

* RMS mit Knochenarrosion oder RMS der Extremität: akzelerierte-hyperfraktionierte Bestrahlung in 2 Blöcken zu je 27,2 Gray (split-course-Technik) simultan zum 2. VAIAd-Zyklus.

** Tumorreste zur 16. - 20. Woche: Radiotherapie simultan zum 3.VAIAd-Zyklus hyperfraktioniert gesplittet je 27,2 Gray, maximale Gesamtdosis 54,4 Gray.

2.3.3 CWS -91

In der CWS Studie 1991 wurden die Patienten in 3 Risikogruppen eingeteilt. Diese Risikogruppierung stellt eine Kombination aus primär postchirurgischen Stadium und Lokalisation des Tumors dar.

- Risikogruppe A:
 - o Stadium I: alle Lokalisationen (Ausnahme: Parameningealen Kopf/Hals-Tumoren und Extremitätentumoren)

- Risikogruppe B:
 - Stadium I: (Parameningealen Kopf/ Hals-Tumoren und Extremitätentumoren)
 - Stadium II: alle Lokalisationen
 - Stadium III: Orbita-Tumoren und Tumoren des Urogenitaltraktes (Ausnahme: Blase/ Prostata)
- Risikogruppe C:
 - Stadium III: alle Lokalisationen (Ausnahme: Orbita-Tumoren und Tumoren des Urogenitaltraktes nicht Blase/ Prostata)

Eine Second-Look-Operation war für Patienten im primären Stadium I (Risikogruppe A oder B) im Regelfall nicht vorgesehen. Für alle anderen Patienten der Risikogruppen B und sowie der Risikogruppe C war eine Second-Look-Operation in der 13./ 14. Therapiewoche vorgesehen, nach deren Ergebnis dann die weitere Therapie abhängig war (vgl. Studienprotokoll CWS -91: 29, 50). Die nachfolgenden Tabellen 3 bis 5 zeigen eigene Darstellungen des Therapieregimes für die unterschiedlichen Risikogruppen (vgl. Studienprotokoll CWS -91: 54 - 55, 60).

Tabelle 3: Risikogruppe A Behandlungsregime 1991 (Behandlungsdauer: 37 Wochen)

Risikogruppe	Chemotherapie	Strahlentherapie
A	VACAd II	keine

V: Vincristin, A: Adriamycin, C: Cyclophosphamid, Ad: Actinomycin D

Tabelle 4: Risikogruppe B Behandlungsregime 1991 (Behandlungsdauer: 37 Wochen)

Risikogruppe	Chemotherapie	Strahlentherapie
B	Stadium I: 1 Zyklus VACAd II,	
	Stadium II: 2 Zyklen VACAd II,	32 Gy* akzeleriert-hyperfraktioniert Beginn: simultan 2. VACAd II Zyklus (13.Woche)
	Stadium III: 1 Zyklus VACAd II, danach	
	Low Risk: 1 Zyklus VACA II	32 Gy ** akzeleriert-hyperfraktioniert Beginn: simultan 2. VACA II Zyklus (14. Woche)
	High Risk: 2 Zyklen EVAIAd	48 Gy*** akzeleriert-hyperfraktioniert Beginn: 27,2 Gy zur 14. Woche und 20,8 Gy zur 18. Woche

* je nach Ergebnis der Second-Look-Operation, falls keine Second-Look-Operation durchführbar Bestrahlung mit 32 Gray

** je nach Ergebnis der Second-Look-Operation, falls keine Second-Look-Operation durchführbar, Bestrahlung mit 32 Gray

*** unabhängig vom Ergebnis der Second-Look-Operation Bestrahlung mit 48 Gray.

V: Vincristin, A: Adriamycin, C: Cyclophosphamid, Ad: Actinomycin D, E: Etoposid, I: Ifosfamid, Gy:Gray

Tabelle 5: Risikogruppe C Behandlungsregime 1991 (Behandlungsdauer: 37 Wochen)

Risikogruppe	Chemotherapie	Strahlentherapie
C	generell 1 Zyklus EVAIAd, danach	
	Low-risk: 1 Zyklus VACAd II	32 Gy* akzeleriert- hyperfraktioniert Beginn: simultan 2. VACA II Zyklus (14. Woche)
	High- risk: 2 Zyklen EVAIAd	48 Gy** akzeleriert- hyperfraktioniert Beginn: 27,2 Gy zur 14. Woche und 20,8 Gy zur 18. Woche

* je nach Ergebnis der Second-Look-Operation,

** unabhängig von der Second-Look-Operation Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 48 Gray.

E: Etoposid, V: Vincristin, A: Adriamycin, I: Ifosfamid, Ad: Actinomycin D, C: Cyclophosphamid, Gy:Gray

Für Patienten mit alveolären Rhabdomyosarkomen, Synovialsarkomen, peripher malignen neuroektodermalen Tumoren aller Lokalisationen sowie Tumoren aller Histologien der Lokalisation parameningeal Kopf/ Hals und Extremitäten galten besondere Richtlinien bezüglich der Strahlentherapie (vgl. Studienprotokoll CWS-91: 54).

Ungünstige Histologie (alveoläre Rhabdomyosarkome, Synovialsarkome, peripher malignen neuroektodermalen Tumoren)

- Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 48 Gray. Für Patienten der Gruppe A erfolgte die Bestrahlung nach dem ersten Chemotherapiezyklus, für Patienten der Gruppen B und C simultan zum 2. Chemotherapiezyklus

Ungünstige Lokalisation

- Extremitäten-Weichteilsarkome: Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 48 Gray simultan zum 2. Chemotherapiezyklus ungeachtet der Histologie und der Risikogruppe

- Parameningeale Kopf/ Hals-Tumoren: Bestrahlung simultan zum 2. Chemotherapiezyklus

Negative Liquorzytologie ohne fassbare intrakranielle Tumorausbreitung

- Bestrahlung Primärtumorregion und Primärtumor 32 Gray, Aufsättigung der Primärtumorregion um weitere 16 Gray (Gesamtdosis Primärtumor 48 Gray, Schädelbasis 32 Gray)

Negative Liquorzytologie mit intrakranieller Tumorausbreitung

- Bestrahlung der Primärtumorregion, des gesamten Hirnschädels einschließlich basaler Liquorzisternen mit Ausblendung der Bulbi mit 32 Gray, Aufsättigung der Primärtumorregion um weitere 16 Gray (Gesamtdosis Primärtumor 48 Gray, übrige Teile Hirnschädels 32 Gray). Bei Patienten mit einem Lebensalter von unter einem 1 Jahr war grundsätzlich keine Bestrahlung empfohlen, bei Patienten mit einem Lebensalter von unter 3 Jahren sollte die Dosis für die Bestrahlung des Hirnschädels auf 24 Gray reduziert werden (vgl. Studienprotokoll CWS -91: 56, 67-68)

Positive Liquorzytologie

- Bestrahlung der Primärtumorregion, des gesamten Hirnschädels und der gesamten Wirbelsäule bis zum Übergang vom 2. zum 3. Kreuzbeinsegment bis zu einer Dosis von 32 Gray. Aufsättigungsbestrahlung der Primärtumorregion um weitere 16 Gray. (Gesamtdosis Primärtumor 48 Gray, Hirnschädel und Neuroachse 32 Gray). Bei Patienten mit einem Lebensalter von unter einem 1 Jahr war grundsätzlich keine Bestrahlung empfohlen, bei Patienten mit einem Lebensalter von unter 3 Jahren sollte die Dosis für die Bestrahlung des Hirnschädels auf 24 Gray reduziert werden (vgl. Studienprotokoll CWS -91: 57, 68)

2.3.4 CWS -96

In der CWS -96 Studie wurden die Patienten wie bereits in der CWS -91 Studie in 3 Gruppen eingeteilt. Diese Risikogruppierung basiert auf den vier Faktoren Histologie, Lokalisation, TNM-Status und postchirurgischem Stadium.

Low Risk

Diese Gruppierung umfasste nur günstige Histologien (embryonales und undifferenzierbares Rhabdomyosarkom* sowie unklassifizierbares Sarkom**) ohne Lymphknotenbefall, die initial komplett reseziert wurden und organbegrenzt waren. (Stadium I: alle T1).

* RME/ U: embryonales und undifferenziertes Rhabdomyosarkom, ** UKS: undifferenziertes Sarkom

(vgl. Studienprotokoll CWS -96: 44).

Standard Risk

Diese Gruppierung umfasst nur günstige Histologien (RME/ U und UKS) ohne Lymphknotenbefall, komplette Entfernung oder nicht organbegrenzte Tumoren, oder die nicht komplett reseziert werden konnten und in einer Lokalisation der Orbita, Kopf/ Hals-nicht parameningeal oder Urogenital-nicht Blase/ Prostata lagen. (Stadium I: alle T2, Stadium II und III: Orbita, Kopf-Hals-nicht parameningeal*, Urogenital-nicht Blase/ Prostata**).

* KH-NPM: Kopf/ Hals-nicht parameningeal, ** UG-NBP :Urogenital nicht Blase/ Prostata

(vgl. Studienprotokoll CWS -96: 44).

High Risk

Diese Gruppierung umfasste günstige Histologien (RME/ U und UKS) ohne Lymphknotenbefall, die nicht komplett reseziert werden konnten und in einer Lokalisation Kopf-Hals parameningeal, UG-BP*, EXTR** oder AND*** lagen. Ebenfalls wurden alle klinisch lymphknotenpositive Tumoren dieser Gruppe zugeordnet sowie alle ungünstigen Histologien (alveoläres RMS, extraössaes Ewing-Sarkom, maligner peripherer neuroektodermaler Tumor, Synovialsarkom, undifferenziertes Sarkom). (Stadium II und III: Kopf-Hals parameningeal, UG-BP*, EXTR**, AND***, alle N1, alle ungünstigen Histologien)

* UG-BP: urogenital Blase/ Prostata, **EXTR: Extremitäten, ***AND: Andere Lokalisation

(vgl. Studienprotokoll CWS -96: 44).

In der CWS Studie -96 wurde die in den früheren CWS Studien obligate Second-Look-Operation als Begriff aufgegeben, da präziser zwischen einer sekundären Resektion und einer sekundären Biopsie unterschieden werden musste. Bei der sekundären Resektion war eine komplette Tumorentfernung nach neoadjuvanter Therapie angestrebt, die sekundäre Biopsie kam vor allem dann zum Einsatz, wenn der Verdacht auf einen Resttumor nur noch bioptisch geklärt werden konnte (vgl. Studienprotokoll CWS -96: 50-51).

Das Konzept der CWS -96 Studie sah weiterhin vor, dass ein Großteil aller bestrahlbarer Tumoren, die nicht initial R0 reseziert werden konnten, präoperativ bestrahlt werden sollten. Ausnahmen hiervon bildeten Tumore, die aufgrund des Patientenalters oder der Lokalisation nicht bestrahlbar waren, und embryonale Rhabdomyosarkome, bei denen eine sekundäre R0 Resektion noch präradiotherapeutisch erwogen werden sollte.

Dennoch kam der sekundären postradiotherapeutischen Chirurgie eine nicht unerhebliche Rolle zu. Nach abgeschlossener Bestrahlung und dem weiteren Vorhandensein makroskopischer Tumorreste sollte unbedingt eine sekundäre Resektion aller Reststrukturen angestrebt werden (vgl. Studienprotokoll CWS -96: 53).

Ausnahmen bezüglich der chirurgischen Therapie stellten auch hier wieder die parameningeal lokalisierten Tumore dar.

- Ein primär resezierender Eingriff sollte in Anhängigkeit von der Größe und Lokalisation sowie des Alters des Patienten nur dann erfolgen, wenn dadurch keine dauerhaften, schweren, nicht vollständig korrigierbaren Folgen für den Patienten resultierten. Aus Erfahrungen der Vorläuferstudien ist bekannt, dass eine initiale R0 Resektion des Tumors praktisch nie möglich war. Die gesamte Lokalisationsgruppe Kopf/ Hals-parameningeal wird den Regionen mit geringer R0 Chance zugeordnet
- Eine sekundäre Biopsie sollte kein Routineeingriff darstellen sondern erst nach gründlicher Abwägung durchgeführt werden, um z. Bsp. den Chemotherapieerfolg abschätzen zu wollen, wenn dies mit anderen Verfahren (z. Bsp. bildgebend) nicht erreichbar war oder auch um unklare Reststrukturen nach Chemo/ Radiotherapie differentialtherapeutisch abzuklären. Problem dieser sekundären Biopsien ist jedoch immer eine falsch-

- negative-Quote, die hoch ist und häufig mit onkologischen und allgemeinmedizinischen Risiken verbunden ist. Die sekundäre Biopsie sollte daher - falls sie nötig war - interdisziplinär und gegebenenfalls mikrochirurgisch unter Einbeziehung des erstbehandelnden Chirurgen angegangen werden
- Eine sekundäre Resektion kam nur nach Abschluß der Strahlenbehandlung, also postradiotherapeutisch, in Frage. Diese Eingriffe sollten nur an Zentren durchgeführt werden, bei denen ein interdisziplinäres Vorgehen und Erfahrungen mit mikrochirurgischem Gewebetransfer bei bestrahlten Patienten vorlag, da größere Resektionen an der Schädelbasis mit Eröffnung der Dura in der Regel den Transfer von unbestrahltem Gewebe an dieser Stelle voraussetzte (vgl. Studienprotokoll CWS -96: 69)

Die nachfolgenden Tabellen zeigen eigene Darstellungen des Therapieregimes für die unterschiedlichen Risikogruppen.

Tabelle 6: Behandlungsregime 1996: Low Risk (Behandlungsdauer: 22 Wochen)

Risikogruppe	Chemotherapie	Strahlentherapie
Low Risk	4 Blöcke VAd	keine

V: Vincristin, A: Actinomycin D

Tabelle 7: Behandlungsregime 1996: Standard Risk (Behandlungsdauer: 27 Wochen)

Risikogruppe	Chemotherapie	Strahlentherapie
Standard Risk	9 Blöcke I ² VAd	32 - 44,8 Gy*, akzeleriert - hyperfraktioniert zur 9. Woche

I: Ifosfamid, V:Vincristin, A: Actinomycin D, GY: Gray * Bestrahlung je nach Response und Histologie

Tabelle 8: Behandlungsregime 1996: High Risk (Behandlungsdauer: 27 Wochen)

Risikogruppe	Chemotherapie	Strahlentherapie
High Risk	initial 1 Block I ² VA, dann Randomisierung	44,8 Gy, akzele- riert - hyperfrakti- oniert zur 9. Wo- che
	Arm A: 3 Zyklen VAIAd	
	Arm B: 3 Zyklen CEVAdIE	

I: Ifosfamid, V: Vincristin, A: Adriamycin, Ad: Actinomycin D, C: Carboplatin, E: Epirubicin, Gy: Gray

Bezüglich der Strahlentherapie galten für die Tumoren mit parameningealem Sitz in der CWS Studie von 1996 besondere Richtlinien:

- Für Säuglinge und Kleinkinder unter 1 Jahr wurde keine Bestrahlung empfohlen. Bei Kindern unter 3 Jahren sollte die Strahlendosis an Hirnschädel und der Neuroachse auf 24 Gray reduziert werden
- Negative Liquorzytologie ohne intrakranielle Tumorausdehnung: Bestrahlung je nach Histologie und Tumorresponse. Primärtumorregion und benachbarte Anteile der Schädelbasis Bestrahlung bis 32 Gray, danach Aufsättigung um weitere 12,8 Gray sofern eine Bestrahlungsdosis von 44,8 Gray aufgrund der Histologie oder der unbefriedigenden Response (<66,6%) notwendig war (Gesamtdosis Primärtumor: 32-44,8 Gray, Schädelbasis 32 Gray)
- Negative Liquorzytologie mit intrakranieller Tumorausdehnung: Bestrahlung erweiterter Tumorregion mit großzügigem Einschluß angrenzender Hirnanteile. Bestrahlung der Primärtumorregion und ein etwa 3 cm zum gesunden Hirngewebe ausgedehntes integriertes Volumen bis zu einer Gesamtdosis von 32 Gray, Aufsättigungsbestrahlung mit 12,8 Gray sofern eine Bestrahlungsdosis von 44,8 Gray aufgrund der Histologie oder der unbefriedigenden Response (<66,6%) notwendig war. (Gesamtdosis Primärtumor: 32-44,8 Gray, erweitertes Zielvolumen 32 Gray)
- Positive Liquorzytologie: Bestrahlung der Primärtumorregion, des gesamten Hirnschädels und gesamte Wirbelsäule bis zum Übergang vom 3. zum 4. Kreuzbeinsegment bis zu 32 Gray. An der Primärtumorregion erfolgte eine Aufsättigungsbestrahlung mit 12,8 Gray sofern eine Bestrahlungsdosis

sis von 44,8 Gray aufgrund der Histologie oder der unbefriedigenden Response (<66,6%) notwendig war (Primärtumorregion 32-44,8 Gray, Hirnschädel und Neuroachse 32 Gray)

(vgl. Studienprotokoll CWS -96: 69-70)

2.4 Patienten

2.4.1 Einschlusskriterien für die Aufnahme in die CWS Studien

- Erstmaliges Auftreten eines Weichteilsarkoms
- Maximales Patientenalter bei Diagnosestellung von 21 Jahren
- Dauer zwischen Erstdiagnose und Behandlung max. 8 Wochen
- Keine relevante Vortherapie
- Keine relevanten Vorerkrankungen oder Sekundärmalignome
- Protokollgemäße Durchführung der Therapie

(vgl. Studienprotokoll CWS -96: 5).

2.5 Statistische Methoden

Sämtliche Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS Version 19.0.

2.5.1 Univariate Analyse

Die univariate Analyse erfolgte gemäß der Methode nach Kaplan-Meyer, die Unterschiede zwischen den Überlebenskurven wurden mit Hilfe des Log-Rank Test getestet. Die univariaten Analysen erfolgte in Hinblick auf das 5 Jahre-Gesamtüberleben (Overall-Survival: OS) und in Hinblick auf das 5 Jahre-ereignisfreie Überleben (Event-free Survival: EFS). Unter einem ereignisfreien Überleben wurde das Überleben der Patienten ohne Tumorprogression, Rezidiv oder Metastasenbildung verstanden.

2.5.2 Multivariate Analyse

Nach dem Modell der Cox-Regression erfolgte eine multivariate Analyse des Gesamtkollektives um eine bessere Beurteilbarkeit relevanter Einflußgrößen auf das Gesamtüberleben bzw. das ereignisfreie Überleben zu erhalten.

In der multivariaten Analyse fanden Faktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen, Berücksichtigung.

2.5.3 Signifikanz

Als signifikant galt ein p-Wert von $<0,05$.

2.5.4 Vorgehen

Im nachfolgenden werden für die Begriffe 5 Jahre-Gesamtüberleben (Overall-Survival) und 5 Jahre-ereignisfreie Überleben (Event-free Survival) die jeweiligen Abkürzungen verwendet.

EFS steht hier für 5 Jahre-ereignisfreie Überleben, OS für das 5 Jahre-Gesamtüberleben.

Es erfolgte zunächst eine Analyse des Gesamtkollektives bezüglich dem allgemeinen 5 Jahres EFS und dem 5 Jahres OS. Weiterhin erfolgte eine Analyse jeweils für EFS und OS für das Gesamtkollektiv in Bezug auf die einzelnen Studien (CWS -81, -86, -91 und -96), die einzelnen Risikogruppen (meningealer Befall, kein meningealer Befall und intrakranielle Tumorausdehnung) und den Response.

Für das Gesamtkollektiv, die jeweiligen Risikogruppen

- meningealer Befall
- kein meningealer Befall und
- intrakranielle Tumorausdehnung als Subgruppe des meningealen Befalles

erfolgte die Analyse in Bezug auf die Chirurgie sowie die Strahlentherapie.

Chirurgie

Analysiert wurde für das Gesamtkollektiv die Art der Primärchirurgie (Biopsie, erweiterte Biopsie und Resektion)

Analysiert wurde für das Gesamtkollektiv und für jede Risikogruppe jeweils EFS und OS in Bezug auf die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie, R2 und R1). Für das Gesamtkollektiv setzte sich die Gruppe R2 aus allen Patienten zusammen, die entweder eine Resektion mit R2 oder eine erweiterte Biopsie mit R2 erhalten hatten. Da sich nur ein Patient mit einer R0 Resektion im Gesamtkollektiv befand wurde dieser der Gruppe R1 zugerechnet.

Hier wurde jeweils für die einzelnen Risikogruppen noch Untergruppen gebildet:

Meningealer Befall

R2 versus R1. Hier wurde nur die Radikalität betrachtet, die Gruppe R2 setzte sich aus allen Patienten zusammen, die entweder eine Resektion mit R2 oder eine Biopsie mit R2 erhalten hatten.

Kein meningealer Befall

R2 versus R1. Analog zu dem meningealen Befall wurde nur die Radikalität betrachtet, die Gruppe R2 setzte sich aus allen Patienten zusammen, die entweder eine Resektion mit R2 oder eine Biopsie mit R2 erhalten hatten. Da sich lediglich ein Patient mit einer R0 Resektion im Gesamtkollektiv befand, wurde dieser der Gruppe R1 zugerechnet.

Intrakranielle Tumorausdehnung

R2 versus R1. Analog zu den anderen beiden Risikogruppen wurde nur die Radikalität betrachtet, die Gruppe R2 setzte sich aus allen Patienten zusammen, die entweder eine Resektion mit R2 oder eine Biopsie mit R2 erhalten hatten:

- die sekundäre Chirurgie (Resektion, Biopsie)
- der Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. im Biopsat (Biopsie mit Nachweis von Tumorzellen, Biopsie ohne Nachweis von Tumorzellen, Resektion mit Nachweis von Tumorzellen, Resektion ohne Nachweis von Tumorzellen)
- das Stadium nach sekundärer Chirurgie (Stadium Ips, Stadium IIps, Stadium IIIps)

Strahlentherapie

Analysiert wurde für das Gesamtkollektiv und für jede Risikogruppe jeweils EFS und OS in Bezug auf

- die Durchführung einer Strahlentherapie
- die Applikationsart. Hier wurden für die einzelnen Risikogruppen nur folgende Bestrahlungsarten betrachtet: hyperfraktionierte Bestrahlung, hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlung und konventionelle Bestrahlung.
- die Bestrahlungsdosis. Hier wurden für die einzelnen Risikogruppen nur folgende Bestrahlungsdosen betrachtet: 32 ± 2 Gray, 40 ± 2 Gray, 45 ± 2 bis 48 ± 2 Gray, 54 Gray und Abweichungen.

- den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen (<8 Wochen, >=8 Wochen bis <=12 Wochen, >12 Wochen bis <16 Wochen, >16 Wochen bis <=20 Wochen, >20 Wochen)
- Dauer der Strahlentherapie in Tagen (0 bis <=21 Tage, >21 bis <=50 Tage, >50 Tage versus keine Strahlentherapie und keine Angaben zur Strahlentherapie) wurde nur für das Gesamtkollektiv betrachtet.

Zeitpunkt der sekundären Chirurgie

Betrachtet wurden nur Patienten, bei denen die sekundäre Chirurgie als sekundäre Resektion erfolgte.

Analysiert wurde für das Gesamtkollektiv und für jede Risikogruppe jeweils EFS und OS in Bezug auf die Durchführung der Resektion nach der Strahlentherapie und die Durchführung der Resektion vor der Strahlentherapie.

Tabelle 9: Übersicht Gesamtkollektiv (1/3)

Patienten	Meningealer Befall n=202	Kein meningealer Befall n=92	Alle Patienten n=294
Alter			
0 - =3 Jahre	48 (23,76%)	28 (30,43%)	76 (25,85%)
>3=<10 Jahre	117 (57,92)	43 (46,73%)	160 (54,42%)
>10 Jahre	37 (18,31%)	21 (22,82%)	58 (19,72%)
Geschlecht			
männlich	115 (56,93%)	49 (53,26%)	164 (55,78%)
weiblich	87 (43,06%)	43 (46,73%)	130 (44,21%)
Histologie			
STET	8 (3,96%)	8 (8,69%)	16 (5,44%)
Alveoläres Rhabdomyosarkom (RMA)	26 (12,87%)	17 (18,4 %)	43 (14,62%)
Embryonales Rhabdomyosarkom (RME)	156 (77,22%)	66 (71,73%)	222 (75,51%)
RMS Nicht näher spezifiziert (NOS)	12 (5,94%)	1 (1,08%)	13 (4,42%)
Lokalisation			
Mittelohr	23 (11,38%)	5 (5,43%)	28 (9,52%)
Epipharynx	28 (13,86)	18 (19,56%)	46 (15,64%)
Orbita mit knöcherner Arrosion	15 (7,42%)	9 (9,78%)	24 (8,16%)
Nasennebenhöhlen	63(31,18)	24 (26,08%)	87 (29,59%)
Nasopharynx	7 (3,46%)	Ø	7 (2,38%)
Fossa pterygopalatina/ Fossa infratemporalis	28 (13,86%)	16 (17,39%)	44 (14,96%)
Anderer Sitz	38 (18,81%)	20 (21,73)	58 (19,72%)

Tabelle 10: Übersicht Gesamtkollektiv (2/3)

Patienten	Meningealer Befall n=202	Kein meningealer Befall n=92	Alle Patienten n=294
T1b (>5 cm)	1 (0,49%)	2 (2,17%)	3 (1,02%)
T2x	8 (3,96%)	2 (2,17%)	10 (3,40%)
T2a (<=5 cm)	64 (31,68%)	32 (34,78%)	96 (32,65%)
T2b (>5 cm)	119 (58,91%)	46 (50%)	165 (56,12%)
TX	3(1,48%)	4 (4,33%)	7 (82,38%)
Lymphknotenstatus			
N0	156 (77,22%)	64 (69,56%)	220 (74,82%)
N1	35 (17,32%)	24 (26,08%)	59 (20,06%)
NX	11 (5,44%)	4 (4,34%)	15 (5,10%)
Metastasen			
M0	198 (98,01%)	92 (100%)	290 (98,63%)
MX	4 (1,98%)	∅	4 (1,36%)
Stadium			
I	∅	1 (1,08%)	1 (0,34%)
II	7 (3,46%)	8 (8,69%)	15 (5,10%)
III	195 (96,53%)	82 (89,13%)	277 (94,21%)
Keine Angaben	∅	1 (1,08%)	1 (0,34%)

Tabelle 11: Übersicht Gesamtkollektiv (3/3)

Patienten	Meningealer Befall n=202	Kein meningealer Befall n=92	Alle Patienten n=294
Intrakranielle Tumorausdehnung			
Ja	90 (44,55%)	Ø	90 (30,06%)
Keine	80 (40,09%)	66 (71,73%)	146 (49,65%)
Unklar	32 (15,84%)	26 (28,26%)	58 (19,72%)
Hirnnervenpareesen			
Ja	99 (49 %)	Ø	99 (33,67%)
Nein	103 (51%)	92 (100%)	195 (66,32%)
Tumorzellen im Liquor			
Ja	2 (1%)	Ø	2 (0,68%)
Nein	193 (95,54%)	79 (85,86%)	272 (92,51%)
Unklar	7 (3,46%)	13 (14,13%)	20 (6,80%)
Schädelbasisarrosion			
Ja	188 (93,06%)	Ø	188 (63,94%)
Nein	11 (5,44%)	74 (80,43%)	85 (28,91%)
Unklar	3 (1,48%)	18 (19,56%)	21 (7,14%)

3 Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 294 Patienten mit parameningealen rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren in den analysierten CWS Studien die Aufnahmekriterien. 46 Patienten fanden sich in der CWS -81 Studie, 49 Patienten in der CWS -86 Studie, 89 Patienten in der CWS -91 Studie und 110 Patienten fanden sich in der CWS -96 Studie. Insgesamt wiesen 202 Patienten einen meningealen Befall auf, 92 Patienten wiesen keinen meningealen Befall auf. Bei 90 Patienten aus der Risikogruppe mit meningealem Befall fand sich eine intrakranielle Ausdehnung, diese 90 Patienten wurden als Subgruppe des meningealen Befalls gesondert betrachtet. 160 Patienten befanden sich in der Altersgruppe zwischen drei und zehn Jahren.

Die Tabellen 12 bis 14 geben eine Gesamtübersicht über die 294 Patienten nach den beiden Risikogruppen Meningealer Befall und kein meningealer Befall.

Die Tabellen 15 bis 17 zeigen die Charakteristika der Risikogruppe Intrakranielle Tumorausdehnung.

Tabelle 12: Übersicht über das Gesamtkollektiv nach den beiden Risikogruppen Meningealer Befall und Kein meningealer Befall (1/3)

Patienten	Meningealer Befall n=202	Kein meningealer Befall n=92	Alle Patienten n=294
Alter			
0 bis =3 Jahre	48 (23,76%)	28 (30,43%)	76 (25,85%)
>3=<10 Jahre	117 (57,92)	43 (46,73%)	160 (54,42%)
>10 Jahre	37 (18,31%)	21 (22,82%)	58 (19,72%)
Geschlecht			
männlich	115 (56,93%)	49 (53,26%)	164 (55,78%)
weiblich	87 (43,06%)	43 (46,73%)	130 (44,21%)
Histologie			
STET	8 (3,96%)	8 (8,69%)	16 (5,44%)
RMA	26 (12,87%)	17 (18,4 %)	43 (14,62%)
RME	156 (77,22%)	66 (71,73%)	222 (75,51%)
RMS NOS	12 (5,94%)	1 (1,08%)	13 (4,42%)

Tabelle 13: Übersicht über das Gesamtkollektiv nach den beiden Risikogruppen Meningealer Befall und Kein meningealer Befall (2/3)

Patienten	Meningealer Befall n=202	Kein meningealer Befall n=92	Alle Patienten n=294
Lokalisation			
Mittelohr	23 (11,38%)	5 (5,43%)	28 (9,52%)
Epipharynx	28 (13,86)	18 (19,56%)	46 (15,64%)
Orbita mit knöcherner Arrosion	15 (7,42%)	9 (9,78%)	24 (8,16%)
Nasennebenhöhlen	63(31,18)	24 (26,08%)	87 (29,59%)
Nasopharynx	7 (3,46%)	∅	7 (2,38%)
Fossa pterygopalatina/ Fossa infratemporalis	28 (13,86%)	16 (17,39%)	44 (14,96%)
Anderer Sitz	38 (18,81%)	20 (21,73)	58 (19,72%)
TNM Charakteristik			
T1a (<=5cm)	7 (3,46%)	6 (6,52%)	13 (4,42%)
T1b (>5 cm)	1 (0,49%)	2 (2,17%)	3 (1,02%)
T2x	8 (3,96%)	2 (2,17%)	10 (3,40%)
T2a (<=5 cm)	64 (31,68%)	32 (34,78%)	96 (32,65%)
T2b (>5 cm)	119 (58,91%)	46 (50%)	165 (56,12%)
TX	3(1,48%)	4 (4,33%)	7 (2,38%)
Lymphknotenstatus			
N0	156 (77,22%)	64 (69,56%)	220 (74,82%)
N1	35 (17,32%)	24 (26,08%)	59 (20,06%)
NX	11 (5,44%)	4 (4,34%)	15 (5,10%)
Metastasen			
M0	198 (98,01%)	92 (100%)	290 (98,63%)
MX	4 (1,98%)	∅	4 (1,36%)
Stadium			
I	∅	1 (1,08%)	1 (0,34%)
II	7 (3,46%)	8 (8,69%)	15 (5,10%)
III	195 (96,53%)	82 (89,13%)	277 (94,21%)
keine Angaben	∅	1 (1,08%)	1 (0,34%)

Tabelle 14: Übersicht über das Gesamtkollektiv nach den beiden Risikogruppen Meningealer Befall und Kein meningealer Befall (3/3)

Patienten	Meningealer Befall n=202	Kein meningealer Befall n=92	Alle Patienten n=294
Intrakranielle Tumorausdehnung			
Ja	90 (44,55%)	Ø	90 (30,06%)
Keine	80 (40,09%)	66 (71,73%)	146 (49,65%)
Unklar	32 (15,84%)	26 (28,26%)	58 (19,72%)
Hirnnervenpareesen			
Ja	99 (49%)	Ø	99 (33,67%)
Nein	103 (51%)	92 (100%)	195 (66,32%)
Tumorzellen im Liquor			
Ja	2 (1%)	Ø	2 (0,68%)
Nein	193 (95,54%)	79 (85,86%)	272 (92,51%)
Unklar	7 (3,46%)	13 (14,13%)	20 (6,80%)
Schädelbasisarrosion			
Ja	188 (93,06%)	Ø	188 (63,94%)
Nein	11 (5,44%)	74 (80,43%)	85 (28,91%)
Unklar	3 (1,48%)	18 (19,56%)	21 (7,14%)

STET: Soft Tissue Sarcoma Tumor, RMA: alveoläres Rhabdomyosarkom, RME: embryonales Rhabdomyosarkom, RMS NOS: RMS nicht weiter spezifiziert

Tabelle 15: Übersicht über die Risikogruppe Intrakranielle Tumorausdehnung (1/3)

Charakteristika	Intrakranielle Tumorausdehnung n=90
Alter 0 bis =3 Jahre >3=<10 Jahre >10 Jahre	27 (30%) 47 (52,22%) 16 (17,77%)
Geschlecht männlich weiblich	46 (51,11%) 44 (48,88%)
Histologie STET RMA RME RMS NOS	6 (6,66%) 9 (10%) 68 (75,55%) 7 (7,77%)

Tabelle 16: Übersicht über die Risikogruppe Intrakranielle Tumorausdehnung (2/3)

Charakteristika	Intrakranielle Tumorausdehnung n=90
Lokalisation	
Mittelohr	5 (5,55%)
Epipharynx	12 (13,33%)
Orbita mit knöcherner Arrosion	7 (7,77%)
Nasennebenhöhlen	30 (33,33%)
Nasopharynx	3 (3,33%)
Fossa pterygopalatina/Fossa infratemporalis	16 (17,77%)
Anderer Sitz	17 (18,88%)
TNM Charakteristik	
T1b (> 5 cm)	1 (1,11%)
T2x	3 (3,33%)
T2a (<= 5cm)	31 (34,44%)
T2b (> 5 cm)	53 (58,88%)
TX	2 (2,22%)
Lymphknotenstatus	
N0	80 (88,88%)
N1	5 (5,55%)
NX	5 (5,55%)
Metastasen	
M0	89 (98,88%)
MX	1 (1,11%)

Tabelle 17: Übersicht über die Risikogruppe Intrakranielle Tumorausdehnung (3/3)

Charakteristika	Intrakranielle Tumorausdehnung n=90
Stadium II III	3 (3,33%) 87 (96,66%)
Hirnnervenpareesen Ja Nein	48 (53,33%) 42 (46,66%)
Tumorzellen im Liquor Ja Nein Unklar	Ø 87 (96,66%) 3 (3,33%)
Schädelbasisarrosion Ja	90 (100%)
Schädelbasisarrosion/Hirnnervenpareesen SBAS+ HN- SBAS+ HN+	42(46,66%) 48 (53,33%)
Schädelbasisarrosion/Tumorzellen im Liquor SBAS+ TZ- SBAS+ TZ unklar	87 (96,66%) 3 (3,33%)

STET: Soft Tissue Sarcoma Tumor, RMA: alveoläres Rhabdomyosarkom, RME: embryonales Rhabdomyosarkom, RMS NOS: RMS nicht weiter spezifiziert, SBAS+HN-: Schädelbasisarrosion vorhanden jedoch keine Hirnnervenpareesen vorhanden SBAS+HN+: Schädelbasisarrosion und Hirnnervenpareesen vorhanden, SBAS+TZ-: Schädelbasisarrosion vorhanden jedoch keine Tumorzellen im Liquor nachweisbar, SBAS+TZ unklar: Schädelbasisarrosion vorhanden, Tumorzellen im Liquor unklar.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Gesamtübersicht über die Rezidive, die Progression und die Remission.

Insgesamt erreichten 179 aller Patienten (60,88%) eine Remission, bei 115 Patienten (39,11%) kam es zu einem Therapieversagen.

Tabelle 18: Gesamtübersicht Rezidive, Progression und Remission

	Meningealer Befall	Kein meningealer Befall	Patientenanzahl Gesamt
Patientenanzahl	n=202	n=92	n=294
Remission erreicht	123 (60,89%)	56 (60,86%)	179 (60,88%)
Rezidive	45	27	72
Lokoregionäres Rezidiv	16	12	28
Metastase	25	15	40
Kombiniert	4	0	4
Keine Information	0	0	0
Rezidivrate	36,58%	48,21%	40,22%
Progression	34	9	43
Total Therapieversagen	79 (39,10%)	36 (39,13%)	115 (39,11%)
Tod	81	32	113
Tod durch Krankheit	59	23	82
Tod durch Therapie	8	0	8
Tod andere	14	9	23
Median follow up (Range)	9,0 (0,7-16,8)	9,1 (0,0-13,6)	9,0 (0,0-16,8)
5 Jahre EFS	57,70%	59,70%	58,30%

3.1 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) des Gesamtkollektives

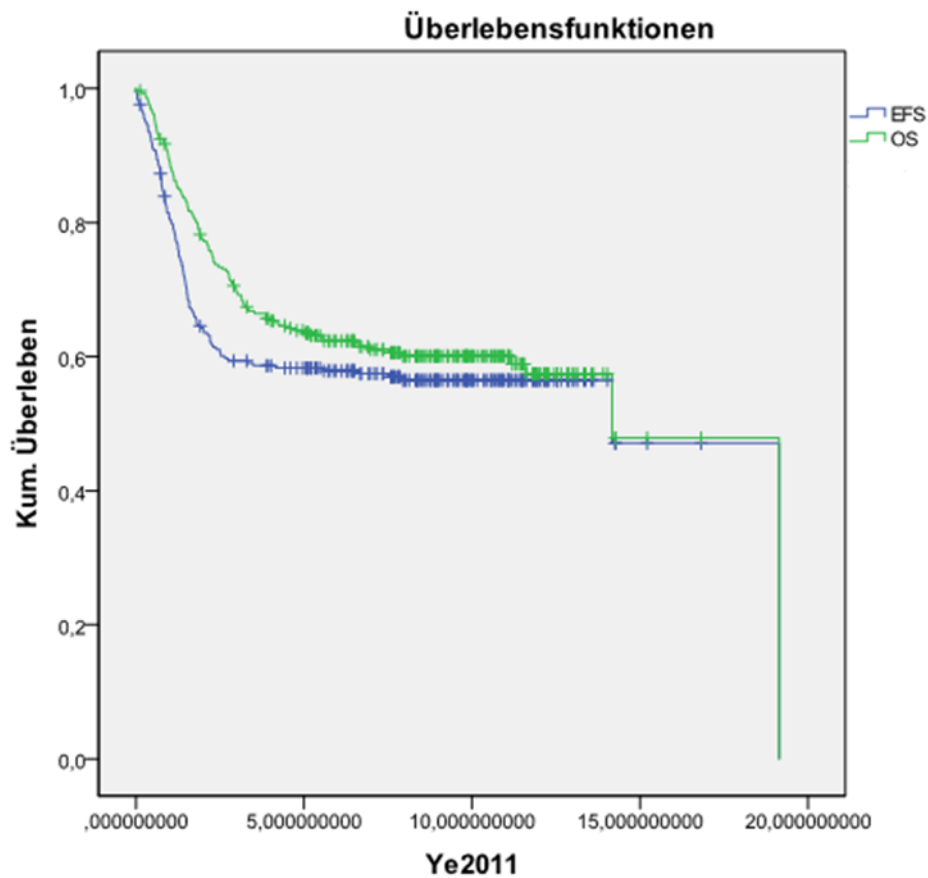


Abbildung 2: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) des Gesamtkollektives

Das EFS lag bei 58,3% (n=293, 95% KI (52,7%-63,9%), Standardfehler r=0,029), das OS lag bei 63,9% (n=292, 95% KI (58,4%-69,4%), Standardfehler r=0,028) bei einer Signifikanz von p=0,131.

3.2 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) der einzelnen Studien

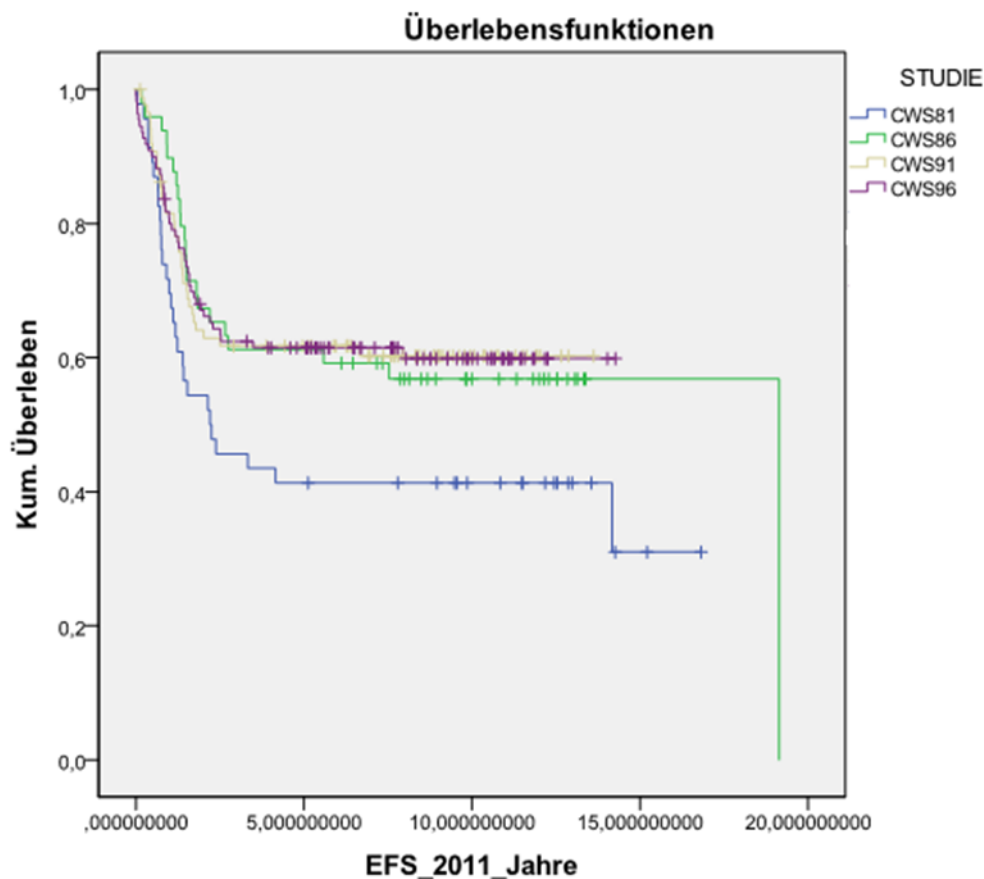


Abbildung 3: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) der einzelnen Studien

Das EFS lag für die CWS -81 bei 41,3% (n=46, 95% KI (26,7%-55,3%), Standardfehler $r=0,073$), für die CWS -86 bei 61,2% (n=49, 95% KI (47,5%-74,9%, Standardfehler $r=0,070$), für die CWS -91 bei 61,7% (n=88, 95% KI (51,5%-71,9%), Standardfehler $r=0,052$) und für die CWS -96 bei 61,5% (n=110, 95% KI (52,3%-70,7%), Standardfehler $r=0,047$). Die Signifikanz lag bei $p=0,085$.

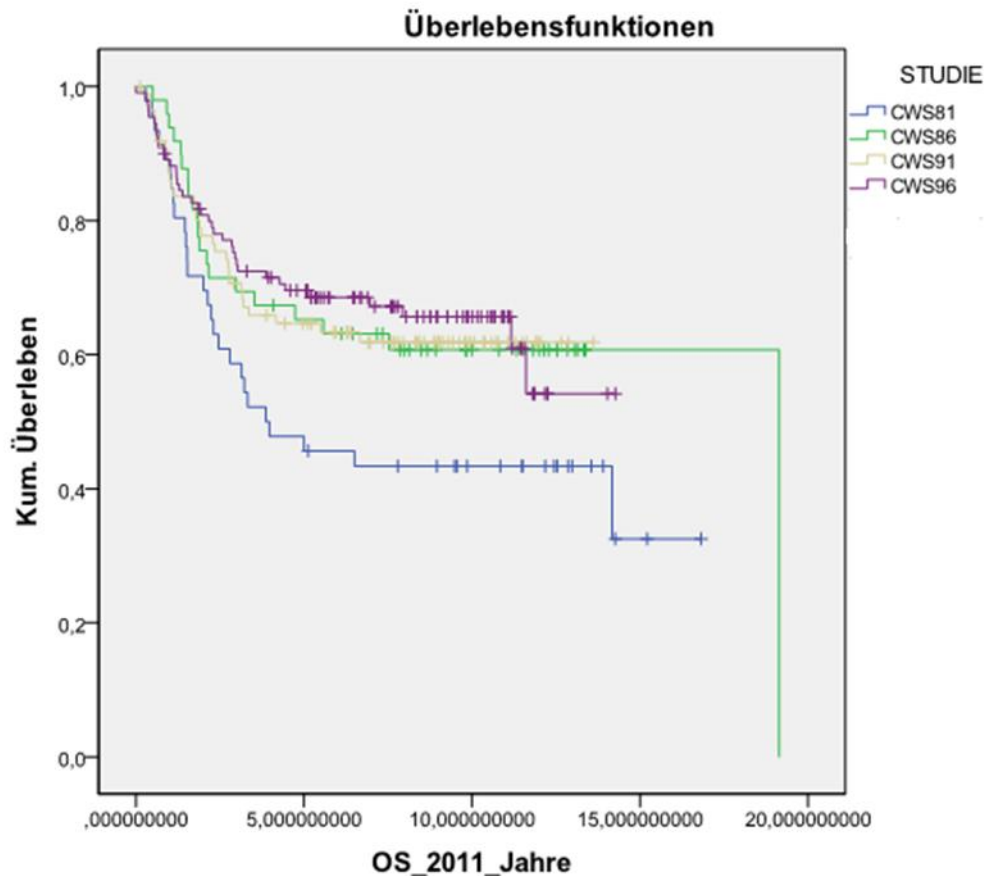


Abbildung 4: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) der einzelnen Studien

Das OS lag für die CWS -81 bei 47,8% (n=46, 95% KI (33,3%-62,3%), Standardfehler $r=0,074$), für die CWS -86 bei 65,2% (n=49, 95% KI (51,9%-78,5%), Standardfehler $r=0,068$), für die CWS -91 bei 64,7% (n=88, 95% KI (54,4%-74,9%), Standardfehler $r=0,052$) und für die CWS -96 bei 69,6% (n=110, 95% KI (61%-78,2%), Standardfehler $r=0,044$). Die Signifikanz lag bei $p=0,096$.

3.3 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) der einzelnen Risikogruppen

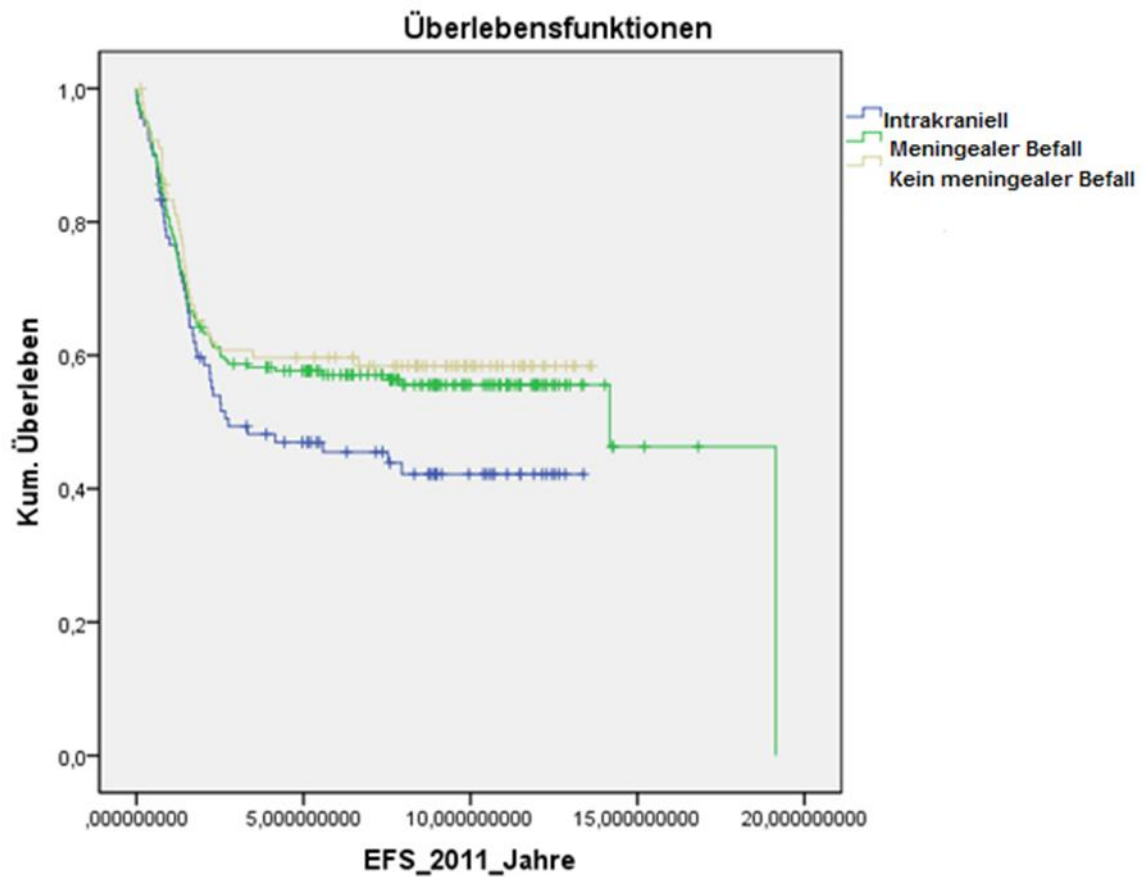


Abbildung 5: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) der einzelnen Risikogruppen

Das EFS für den meningealen Befall lag bei 57,7% (n=202, 95% KI (50,8%-64,6%), Standardfehler $r=0,035$), für keinen meningealen Befall bei 59,7% (n=91, 95% KI (49,5%-69,9%), Standardfehler $r=0,052$) und für die intrakranielle Tumorausdehnung bei 47% (n=90, 95% KI (36,6%-57,4%), Standardfehler $r=0,053$). Die Signifikanz lag bei $p=0,139$.

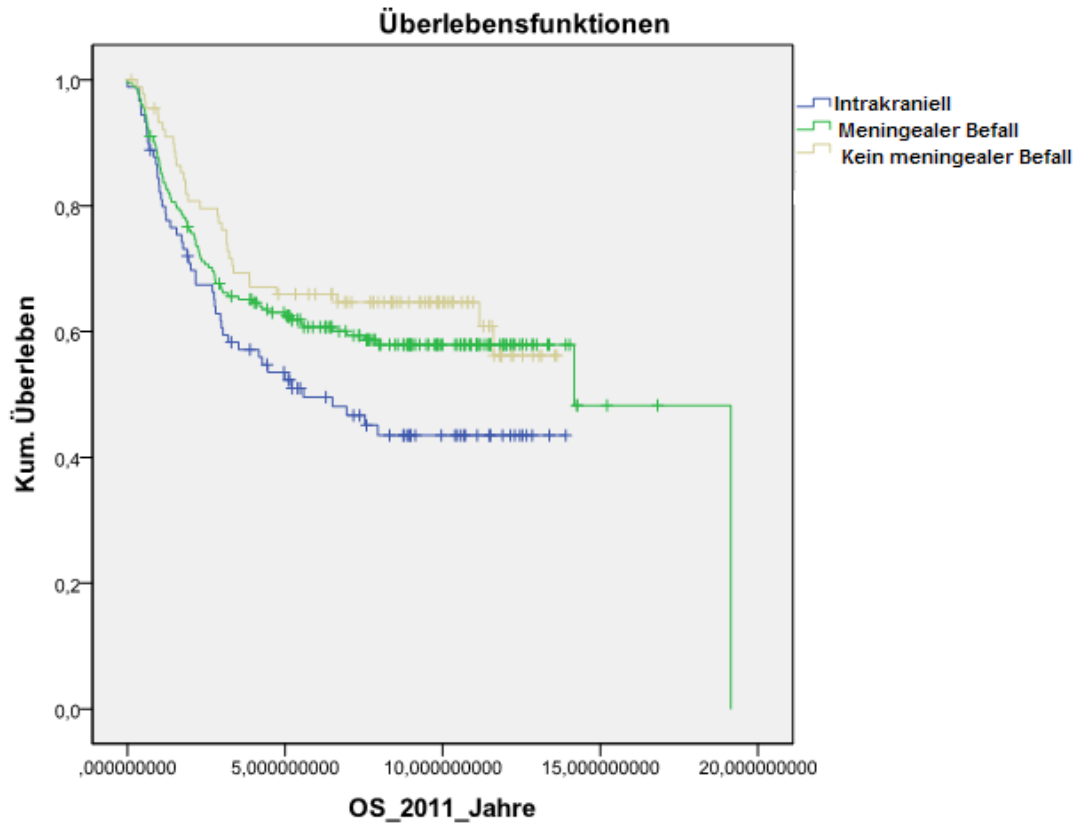


Abbildung 6: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) der einzelnen Risikogruppen

Das OS für den meningealen Befall lag bei 63% (n=202, 95% KI (56,3%-69,7%), Standardfehler r=0,034), für keinen meningealen Befall bei 65,9% (n=90, 95% KI (55,9%-75,9%), Standardfehler r=0,051) und für die intrakranielle Tumorausdehnung bei 53,5% (n=90, 95% KI (49,1%-63,9%), Standardfehler r=0,053). Die Signifikanz lag bei p=0,041.

3.4 Response

Die nachfolgenden Tabellen geben eine Gesamtübersicht über den Response des Gesamtkollektives nach Risikogruppen und für die Risikogruppe Intrakranielle Tumorausdehnung.

Tabelle 19: Gesamtkollektiv Response nach Risikogruppen

Patienten	Meningealer Befall n=202	Kein meningealer Befall n=92	Alle Patienten n=294
Response			
CR	10 (4,95%)	6 (6,52%)	16 (5,44%)
GR	82 (40,59%)	35 (38,04%)	117 (39,79%)
PR	36 (17,82%)	13 (14,13%)	49 (16,66%)
NR	20 (9,90%)	6 (6,52%)	26 (8,84%)
k.a.	49 (24,25%)	27 (29,34%)	76 (25,85%)

Tumor bei 10 Patienten (3,40%) entfernt

(Abkürzungen: CR: complete response, GR: good response, PR: poor response, NR: non response, k.a.: keine Angaben zu Response)

Tabelle 20: Response Risikogruppe Intrakranielle Tumorausdehnung

Patienten	Intrakranielle Tumorausdehnung n=90
Response	
CR	4 (4,44%)
GR	36 (40%)
PR	19 (21,11%)
NR	9 (10%)
k.a.	(22,22%)

Tumor bei 2 Patienten entfernt (2,22%)

3.4.1 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Response des Gesamtkollektives

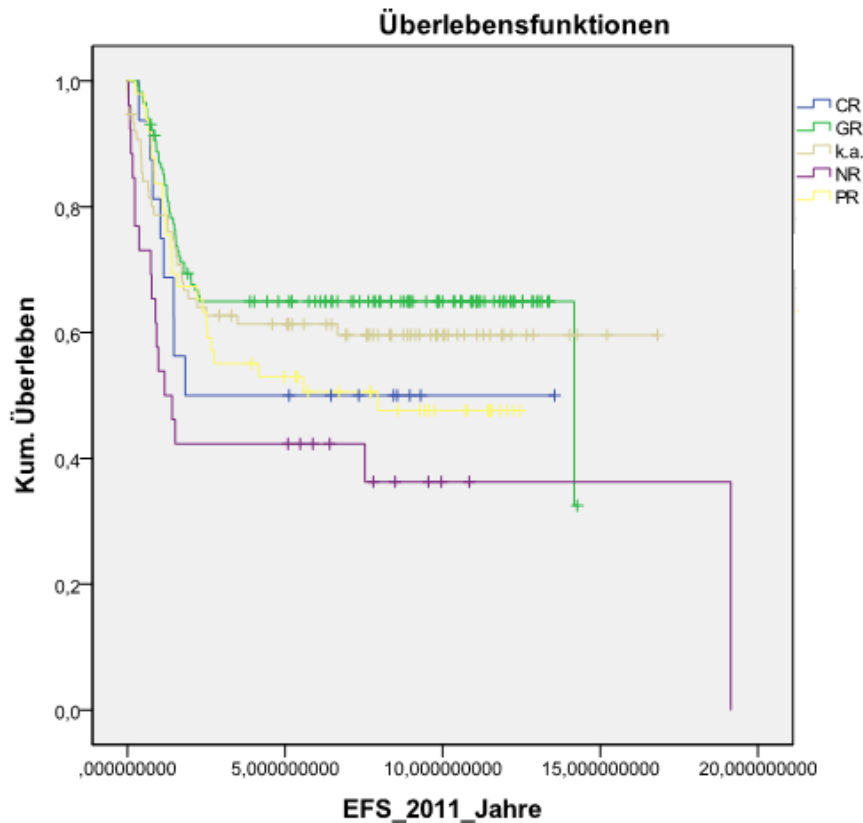


Abbildung 7: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Response des Gesamtkollektives

Das EFS für CR lag bei 50% (n=16, 95% KI (25,5%-74,5%), Standardfehler $r=0,125$), für den GR bei 65% (n=116, 95% KI (56,2%-73,8%), Standardfehler $r=0,045$), für den PR bei 53% (n=49, 95% KI (39%-67%), Standardfehler $r=0,071$), für den NR bei 42,3% (n=26, KI (23,3%-61,3%), Standardfehler $r=0,097$), bei 76 Patienten wurden keine Angaben zum Response gemacht, das EFS lag hier bei 61,3%, 95% KI (50,3%-72,3%), Standardfehler $r=0,056$). Bei 10 Patienten war der Tumor entfernt worden. Die Signifikanz lag bei $p=0,026$.

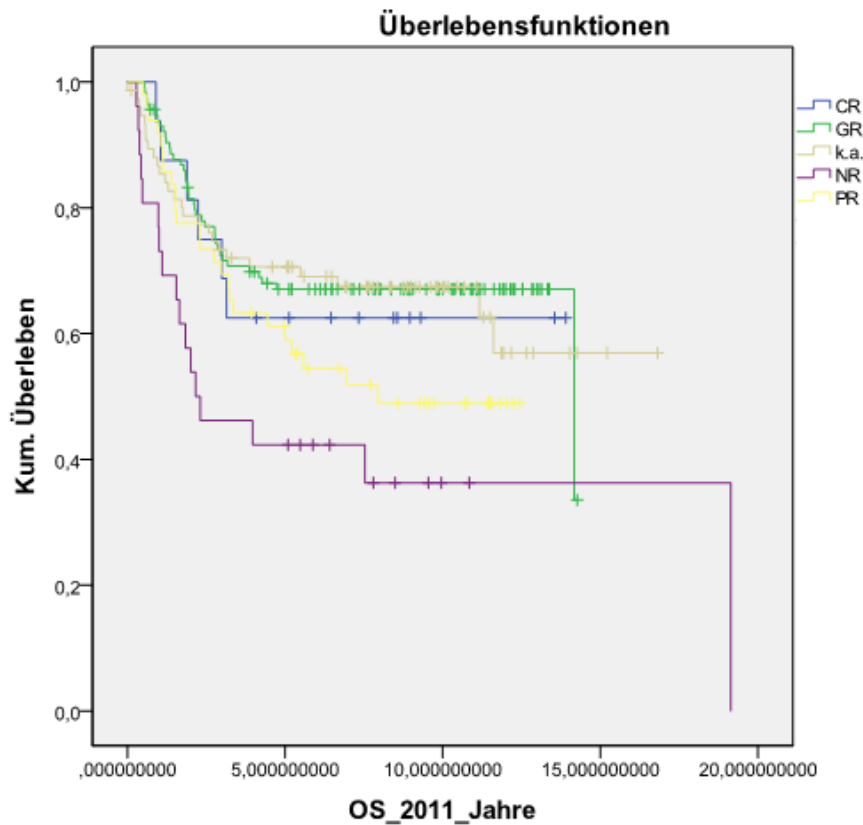


Abbildung 8: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Response des Gesamtkollektives

Das OS für CR lag bei 62,5% ($n=16$, 95% KI (38,8%-86,2%), Standardfehler $r=0,121$), für den GR bei 67,1% ($n=115$, 95% KI (58,5%-75,7%), Standardfehler $r=0,044$), für den PR bei 61,2% ($n=49$, 95% KI (47,5%-74,9%), Standardfehler $r=0,070$), für den NR bei 42,3% ($n=26$, 95% KI (23,3%-61,3%), Standardfehler $r=0,097$), bei 76 Patienten wurden keine Angaben zum Response gemacht, das OS lag hier bei 70,6% ($n=76$, 95% KI (60,2%-81%), Standardfehler $r=0,053$). Bei 10 Patienten war der Tumor entfernt worden. Die Signifikanz lag bei $p=0,016$.

3.5 Ergebnisse der Analysen der lokalen Therapie (Chirurgie)

Die nachfolgenden Tabellen geben zunächst eine Gesamtübersicht über die chirurgische Therapie für das Gesamtkollektiv nach Risikogruppen und für die Risikogruppe intrakranielle Tumorausdehnung.

Tabelle 21: Chirurgische Therapie Gesamtübersicht (1/2)

Chirurgie	Meningealer Befall n=202	Kein meningealer Befall n=92	Alle Patienten n=294
Primärchirurgie			
Biopsie	142 (70,29%)	54 (58,69%)	196 (66,66%)
Resektion	43 (21,28%)	28 (30,43%)	71 (24,14%)
Erweiterte Biopsie	15 (7,42%)	9 (9,78%)	24 (8,16%)
keine Angaben	2 (0,99%)	1 (1,08%)	3 (1,02%)
Radikalität Primärchirurgie			
Biopsie	142 (70,29%)	54 (58,69%)	196 (66,66%)
R0	∅	1 (1,08%)	1 (0,34%)
R1	5 (2,47%)	8 (8,69%)	13 (4,42%)
R2	53 (26,23%)	28 (30,43%)	81 (27,55%)
keine Angaben	2 (0,99%)	1 (1,08%)	3 (1,02%)
Sekundäre Chirurgie			
Resektion	64 (31,68%)	31 (33,69%)	95 (32,31%)
Biopsie	21 (10,39%)	19 (20,65%)	40 (13,60%)
Keine sekundäre Chirurgie	113 (55,94%)	40 (43,47%)	153 (52,04%)
Unklar	4 (1,36%)	2 (2,17%)	6 (2,04%)

Tabelle 22: Chirurgische Therapie Gesamtübersicht (2/2)

Chirurgie	Meningealer Befall n=202	Kein meningealer Befall n=92	Alle Patienten n=294
Tumorzellen im Resektat			
Biopsie/ Tumorzellen Ja	4 (1,98%)	1 (1,08%)	5 (1,70%)
Biopsie/ Tumorzellen Nein	12 (5,94%)	14 (15,21%)	26 (8,84%)
Biopsie/ Tumorzellen unklar	5 (2,47%)	4 (4,34%)	9 (3,06%)
Resektion/ Tumorzellen Ja	23 (11,38%)	11 (11,95%)	34 (11,56%)
Resektion/ Tumorzellen Nein	32 (15,84%)	14 (15,21%)	46 (15,64%)
Resektion/ Tumorzellen unklar	9 (4,45%)	6 (6,52%)	15 (5,10%)
Keine sekundäre Chirurgie bzw. unklar	117 (57,92%)	42 (45,65%)	159 (54,08%)
Stadium nach sekundärer Chirurgie	n=85	n=50	n=135
Ips	43 (50,58%)	35 (70%)	78 (57,77%)
IIps	16 (18,82%)	3 (6%)	19 (14,07%)
III ps	16 (18,82%)	9 (18%)	25 (18,51%)
keine Angaben	10 (11,76%)	3 (6%)	13 (9,62%)

Tabelle 23: Chirurgische Therapie bei intrakranieller Tumorausdehnung (1/2)

Chirurgie	Intrakranielle Tumorausdehnung n=90
Primärchirurgie	
Biopsie	65 (72,2%)
Resektion	19 (21,11%)
Erweiterte Biopsie	5 (5,55%)
k.a.	1 (1,08%)
Radikalität Primärchirurgie	
Biopsie	65 (72,22%)
R0	Ø
R1	1 (1,11%)
R2	23 (25,55%)
k.a.	1 (1,11%)
Sekundäre Chirurgie	
Resektion	34 (37,77%)
Biopsie	7 (7,77%)
unklar	3 (3,33%)
keine sekundäre Chirurgie	46 (51,11%)

Tabelle 24: Chirurgische Therapie bei intrakranieller Tumorausdehnung (2/2)

Chirurgie	Intrakranielle Tumorausdehnung n=90
Tumorzellen im Resektat	
Resektion Tumorzellen	16 (17,77%)
Resektion keine Tumorzellen	12 (13,33%)
Resektion Tumorzellen unklar	6 (6,66%)
Biospie Tumorzellen	4 (4,44%)
Biospie keine Tumorzellen	3 (3,33%)
Keine sekundäre Chirurgie oder unklar	49 (54,44%)
Stadium nach sekundärer Chirurgie	n=41
Ips	14 (34,14%)
IIps	9 (21,95%)
IIIps	12 (29,26%)
k.a.	6 (14,63%)

3.5.1 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Primärchirurgie des Gesamtkollektives

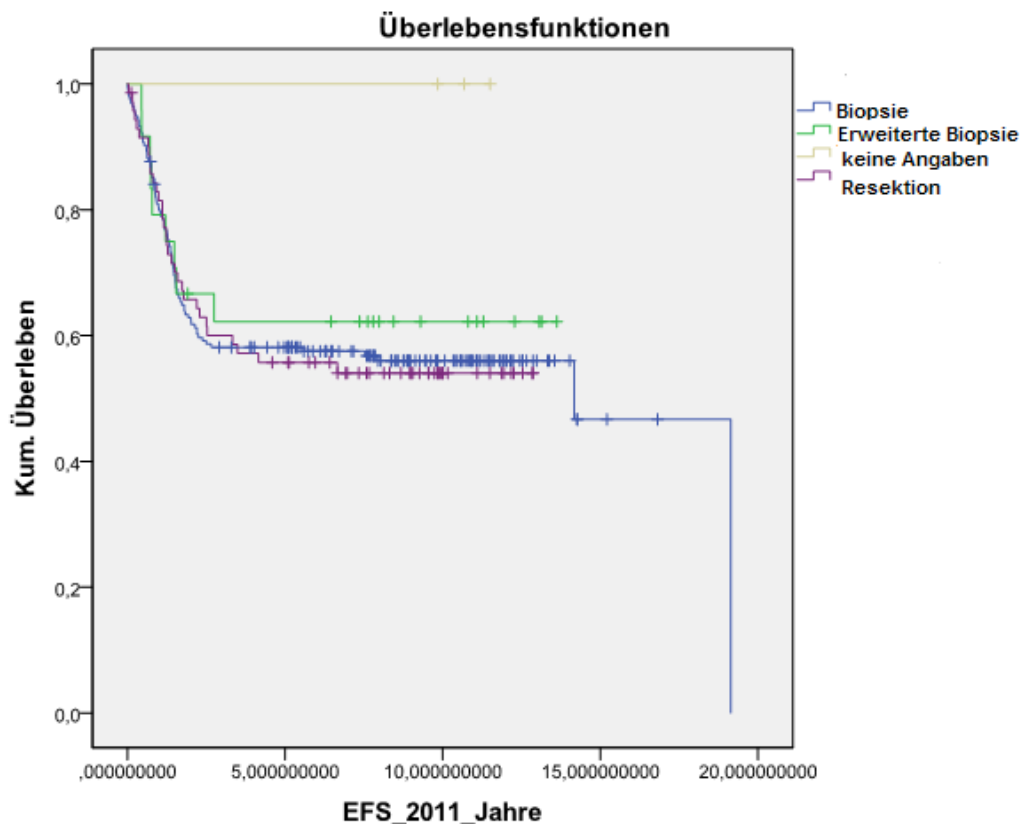


Abbildung 9: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Primärchirurgie des Gesamtkollektives

Das EFS für Patienten, die primär nur eine Biopsie erhielten lag bei 58,1% (n=195, 95% KI (51,2%-65%), Standardfehler r=0,035), für Patienten, die primär eine Resektion erhielten bei 55,7% (n=71, 95% KI (44,1%-67,3%), Standardfehler r=0,059), für Patienten, die eine erweiterte Biopsie erhielten bei 62,2% (n=24, 95% KI (42,6%-81,8%), Standardfehler r=0,100). Bei 3 Patienten fanden sich keine Angaben zur Art der Primärchirurgie, das EFS lag hier bei 100%. Die Signifikanz betrug $p=0,565$.

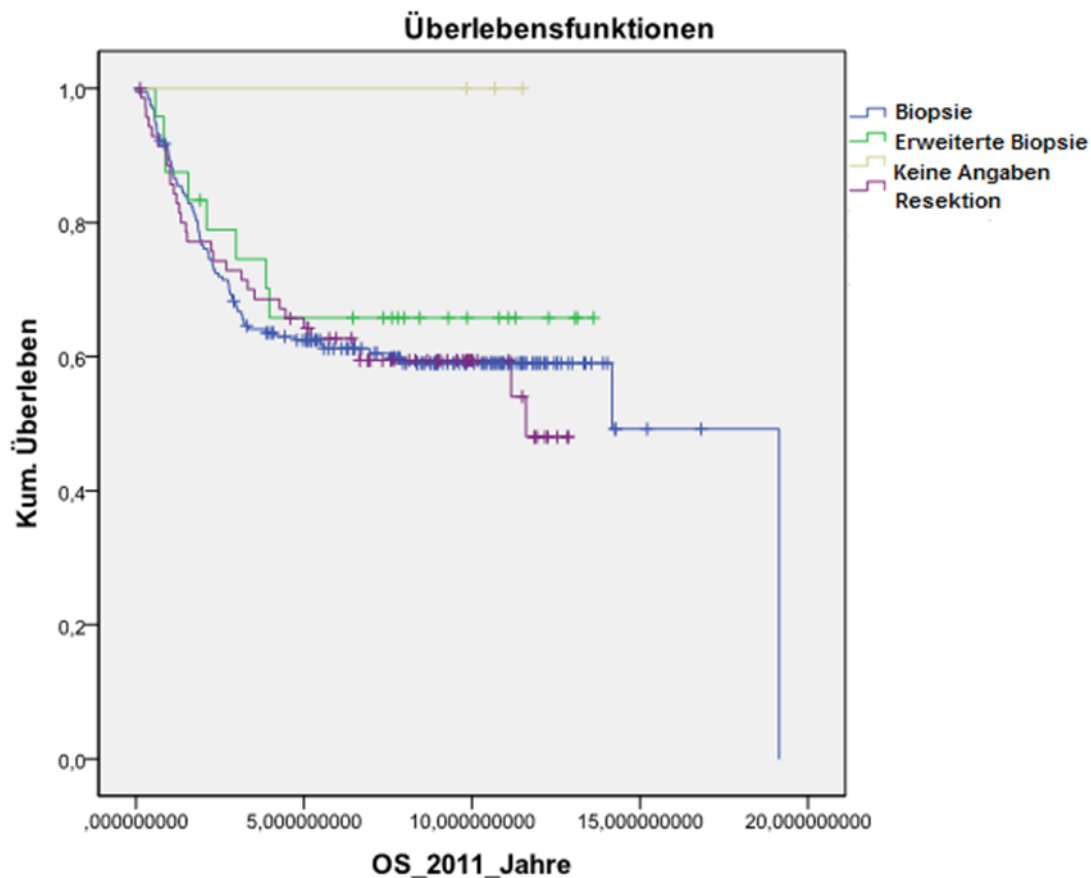


Abbildung 10: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Primärchirurgie des Gesamtkollektives

Das OS für Patienten, die primär nur eine Biopsie erhielten lag bei 62,5% ($n=194$, 95% KI (55,6%-69,4%), Standardfehler $r=0,035$), für Patienten, die primär eine Resektion erhielten bei 65,7% ($n=71$, 95% KI (54,5%-76,9%), Standardfehler $r=0,057$), für Patienten, die eine erweiterte Biopsie erhielten bei 65,8% ($n=24$, 95% KI (46,6%-85%), Standardfehler $r=0,098$). Bei 3 Patienten fanden sich keine Angaben zur Art der Primärchirurgie, das EFS lag hier bei 100%. Die Signifikanz betrug $p=0,552$.

3.5.2 Gesamtkollektiv Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2)

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2).

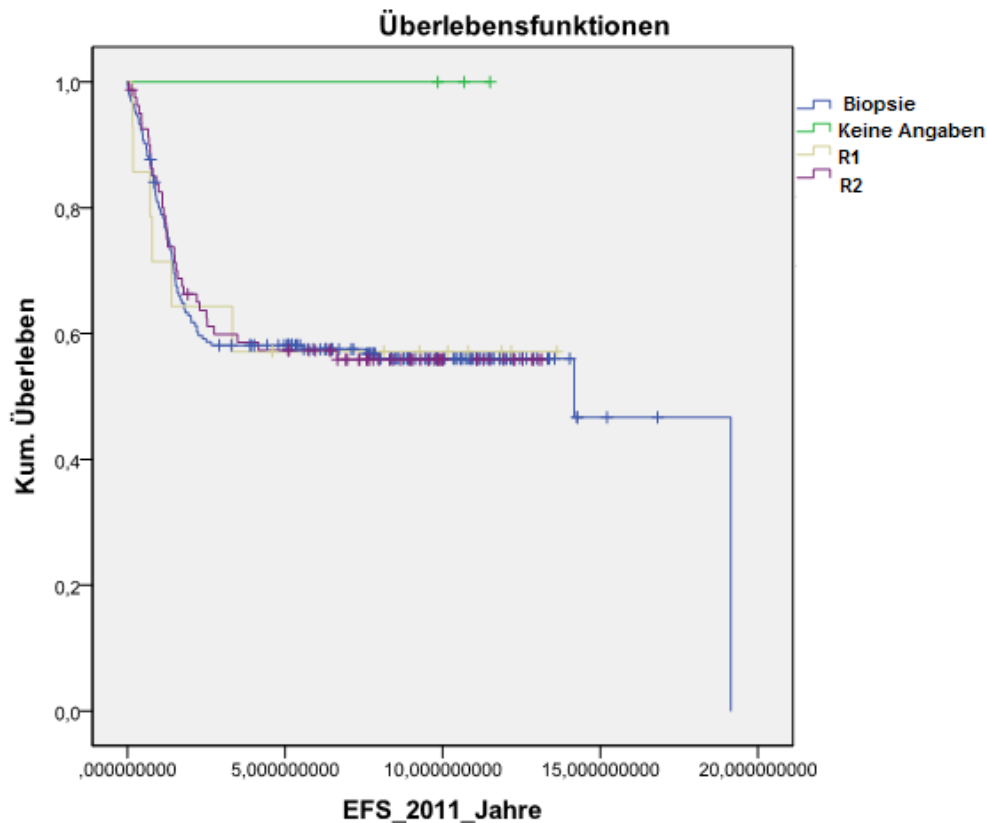


Abbildung 11: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) des Gesamtkollektives

Das EFS für Patienten mit einer Biopsie lag bei 58,1% (n=195, 95% KI (51,1%-64,9%), Standardfehler r=0,035), für Patienten bei denen die Radikalität R1 betrug, lag das EFS bei 57,1% (n=14, 95% KI (31,2%-83%), Standardfehler r=0,132), für Patienten bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das EFS bei 57,3% (n=81, 95% KI (46,5%-68,1%), Standardfehler r=0,055). Bei 3 Patienten fanden sich keine Angaben zur Radikalität, das EFS lag bei 100%. Die Signifikanz betrug p=0,626.

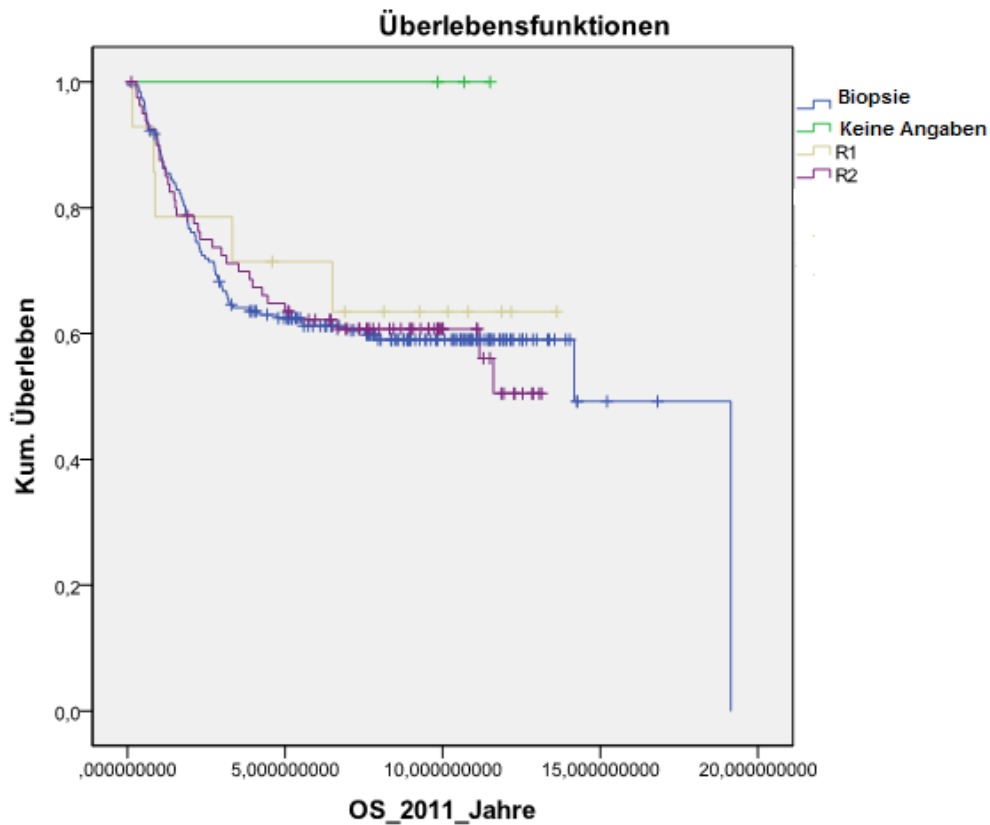


Abbildung 12: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärrurgie (Biopsie versus R1 und R2) des Gesamtkollektives

Das OS für Patienten mit einer Biopsie lag bei 62,5% (n=194, 95% KI (55,6%-69,4%), Standardfehler r=0,035), für Patienten bei denen die Radikalität R1 betrug, lag das OS bei 71,4% (n=14, 95% KI (47,7%-95,1%), Standardfehler r=0,121), für Patienten bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das OS bei 64,8% (n=81, 95% KI (54,2%-75,4%), Standardfehler r=0,054). Bei 3 Patienten fanden sich keine Angaben zur Radikalität, das EFS lag bei 100%. Die Signifikanz betrug p=0,642.

3.5.3 Meningealer Befall Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2)

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Meningealem Befall.

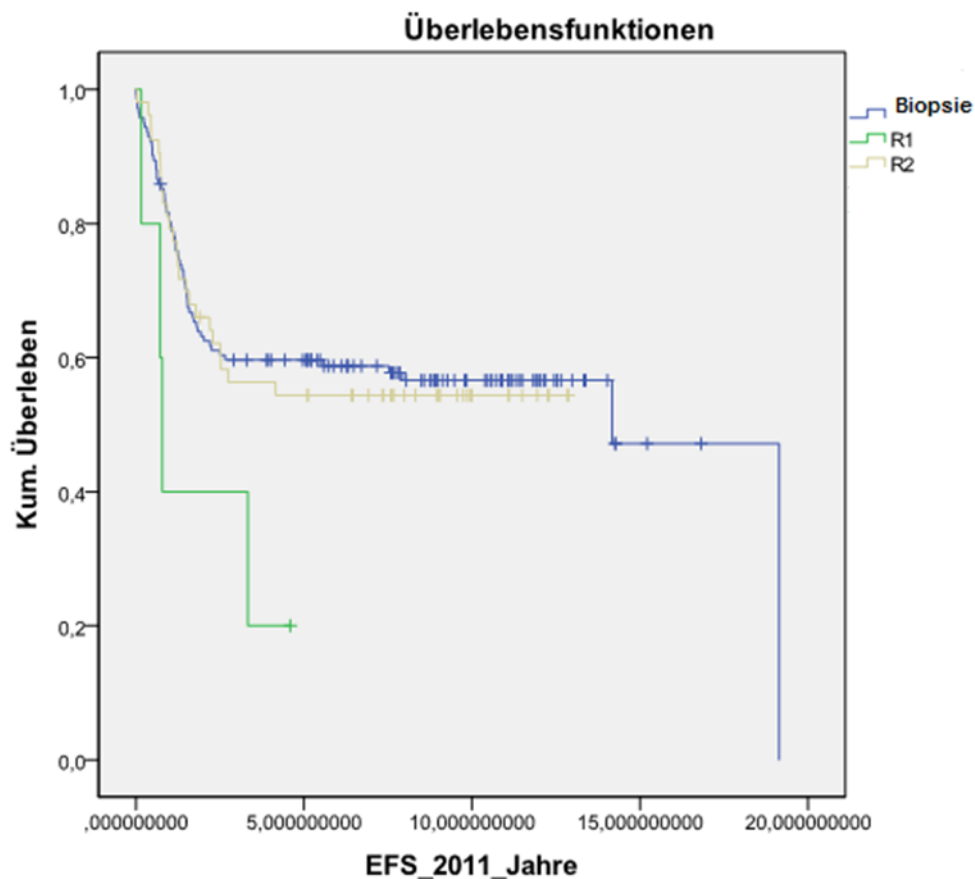


Abbildung 13: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Meningealem Befall

Das EFS für Patienten, die nur eine Biopsie erhielten, lag bei 59,6% (n=142, 95% KI (51,6%-67,6%), Standardfehler r=0,041), für Patienten bei denen die Radikalität R1 betrug, lag das EFS bei 20% (n=5, 95% KI (0%- 55%), Standardfehler r=0,179), für Patienten bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das EFS bei 54,4% (n=53, 95% KI (40,9%-67,9%), Standardfehler r=0,069). Die Signifikanz betrug p=0,105.

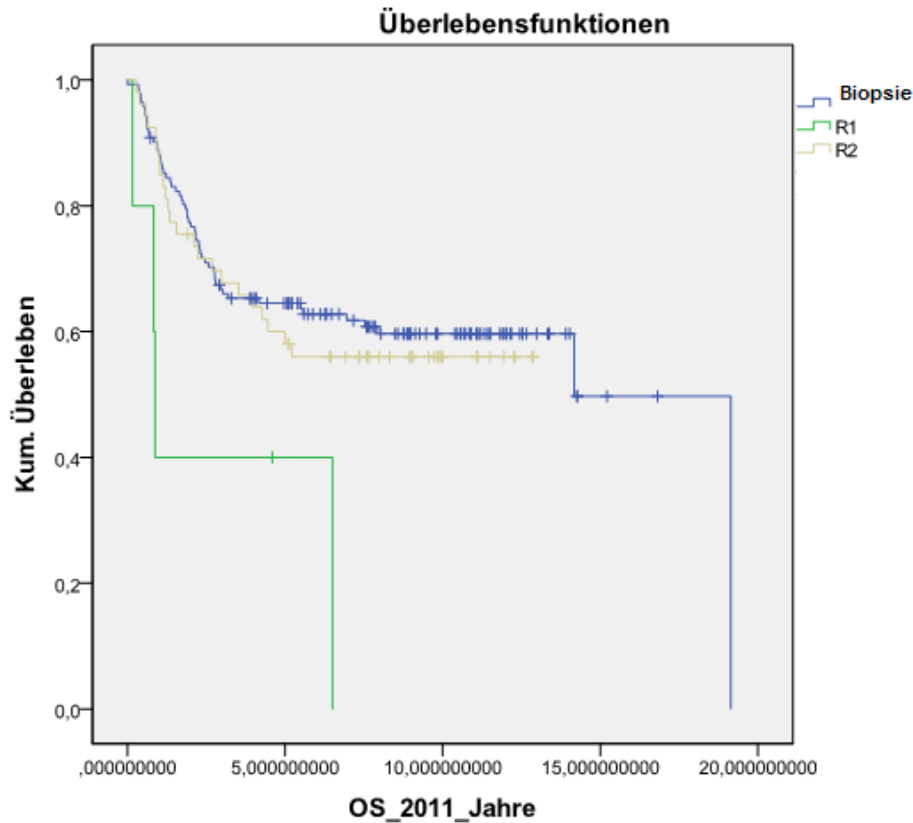


Abbildung 14: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärradikalität (Biopsie versus R1 und R2) bei Meningealem Befall

Das OS für Patienten, die nur eine Biopsie erhielten lag bei 59,6% (n=142, 95% KI (51,8%-67,4%), Standardfehler r=0,040), für Patienten bei denen die Radikalität R1 betrug, lag das OS bei 40% (n=5, 95% KI (0%-82,9%), Standardfehler r=0,219), für Patienten bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das OS bei 60% (n=53, 95% KI (46,7%-73,3%), Standardfehler r=0,068). Die Signifikanz betrug p=0,033.

3.5.3.1 Meningealer Befall Radikalität der Primärchirurgie R1 versus R2

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) bei Meningealem Befall.

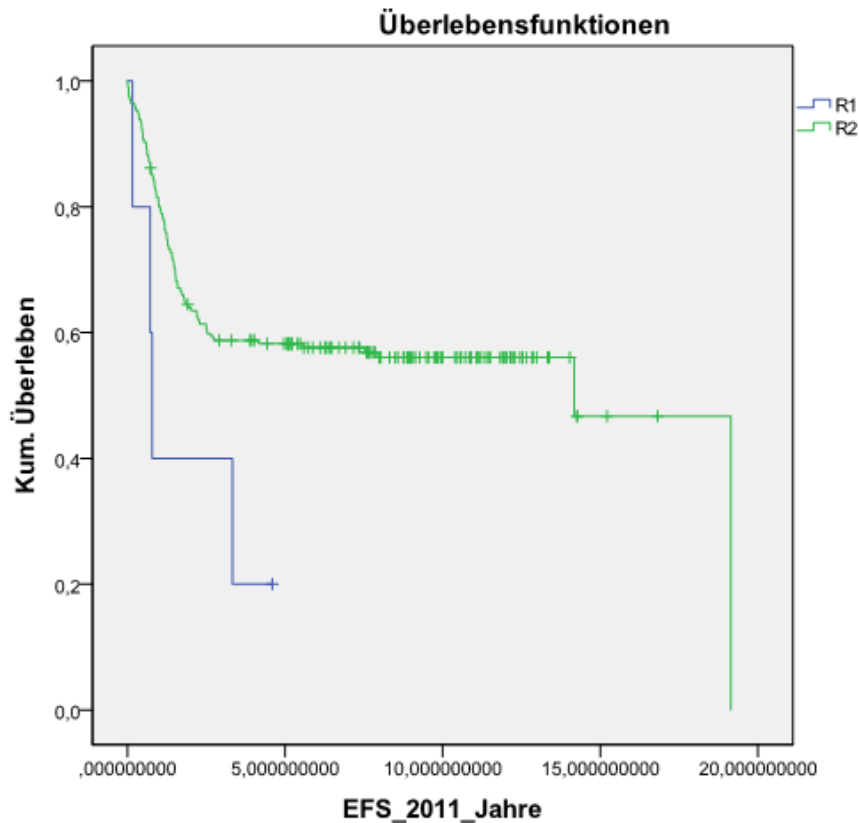


Abbildung 15: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) bei Meningealem Befall

Das EFS für Patienten, bei denen die Radikalität R1 betrug, lag bei 20% (n=5, 95% KI (0%-55%), Standardfehler $r=0,179$), bei Patienten, bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das EFS bei 58,2% (n=195, 95% KI (51,3%-65,1%), Standardfehler $r=0,035$). Die Signifikanz betrug 0,035.

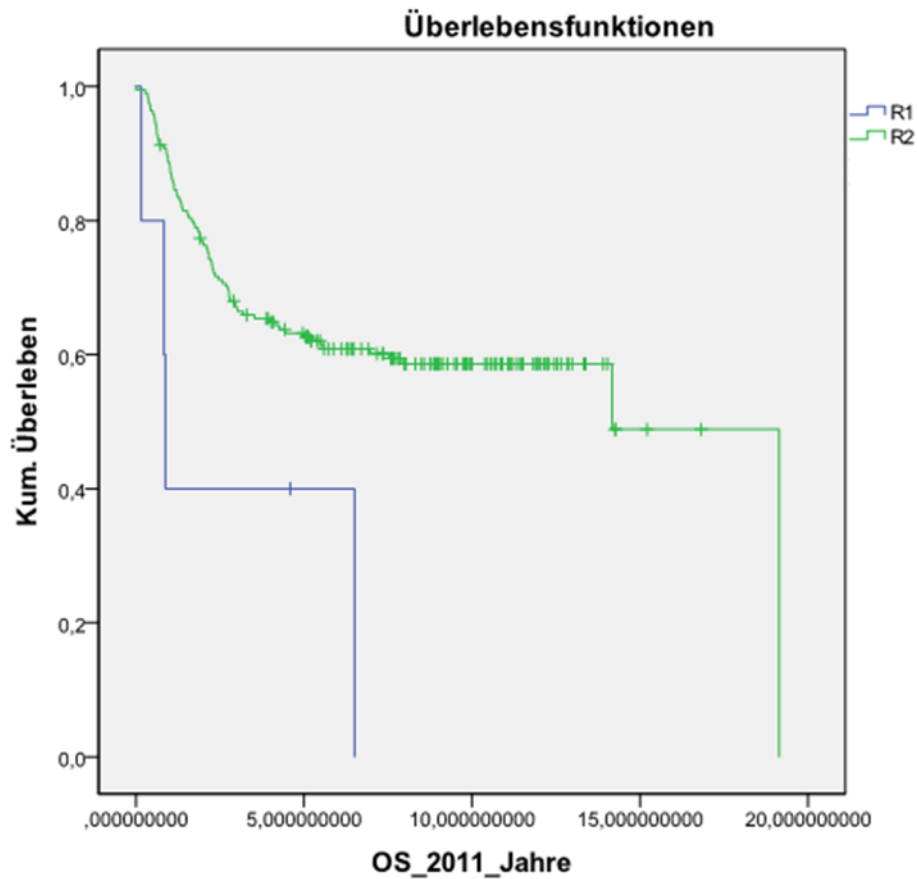


Abbildung 16: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärradikalität (R1 versus R2) bei Meningealem Befall

Das OS für Patienten, bei denen die Radikalität R1 betrug, lag bei 40% ($n=5$, 95% KI (0%-82,9%), Standardfehler $r=0,219$), bei Patienten, bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das OS bei 63,2% ($n=195$, 95% KI (56,3%-70,1%), Standardfehler $r=0,035$). Die Signifikanz betrug 0,010.

3.5.4 Kein meningealer Befall Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2)

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Keinem meningealem Befall.

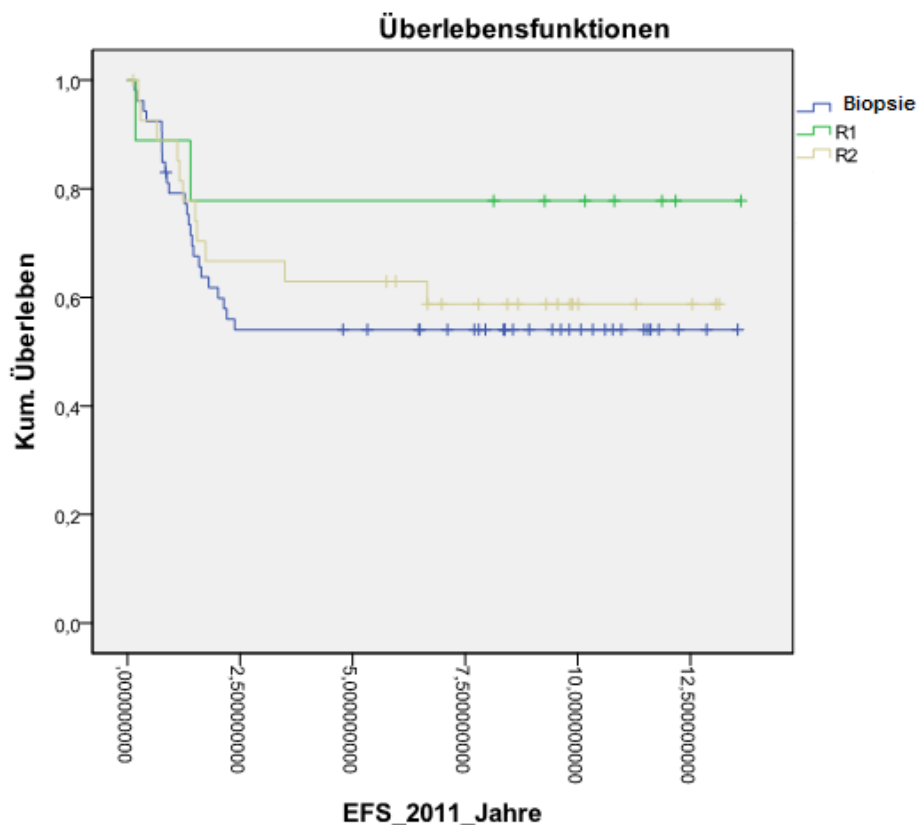


Abbildung 17: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Keinem meningealem Befall

Das EFS für Patienten, die nur eine Biopsie erhielten lag bei 54,1% (n=53, 95% KI (40,6%-67,6%), Standardfehler $r=0,069$), für Patienten bei denen die Radikalität R1 betrug, lag das EFS bei 77,8% (n=9, 95% KI (50,6%-100%), Standardfehler $r=0,139$), für Patienten bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das EFS bei 63% (n=28, 95% KI (44,8%-81,2%), Standardfehler $r=0,093$). Die Signifikanz betrug $p=0,477$.

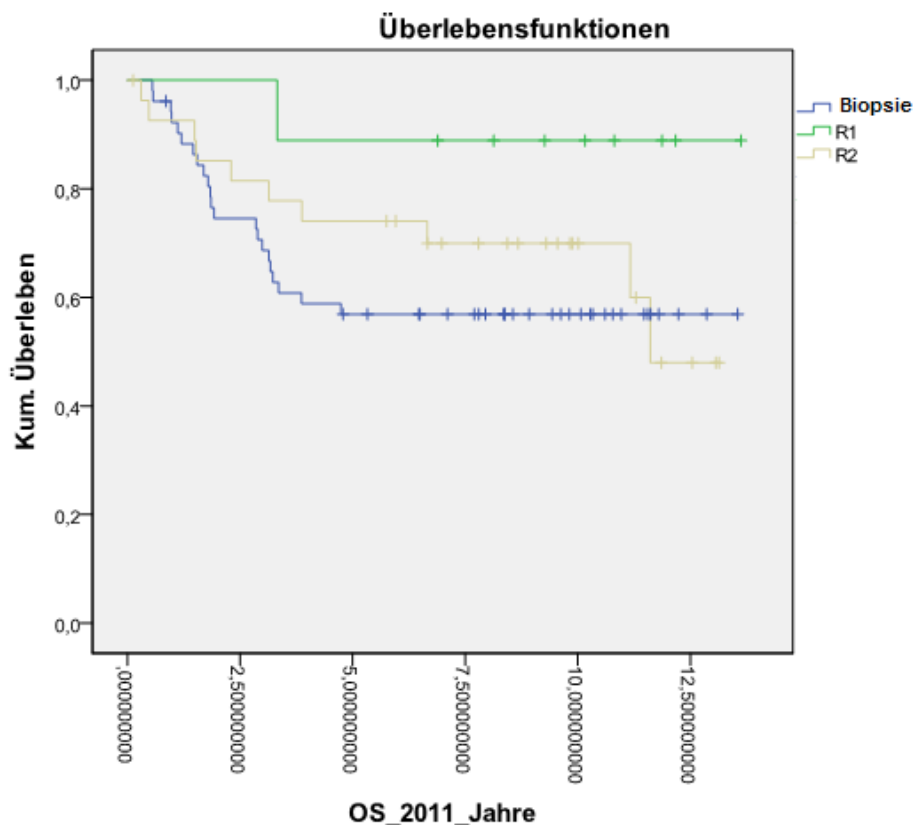


Abbildung 18: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primäarchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Keinem meningealem Befall

Das OS für Patienten, die nur eine Biopsie erhielten lag bei 56,9% (n=52, 95% KI (43,4%-70,4%), Standardfehler r=0,069), für Patienten bei denen die Radikalität R1 betrug, lag das OS bei 88,9% (n=9, 95% KI (68,3%-100%), Standardfehler r=0,105), für Patienten bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das OS bei 74,1% (n=28, 95% KI (57,3%-90,6%), Standardfehler r=0,084). Die Signifikanz betrug p=0,175.

3.5.4.1 Kein meningealer Befall Radikalität der Primärchirurgie R1 versus R2

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) bei Keinem meningealem Befall.

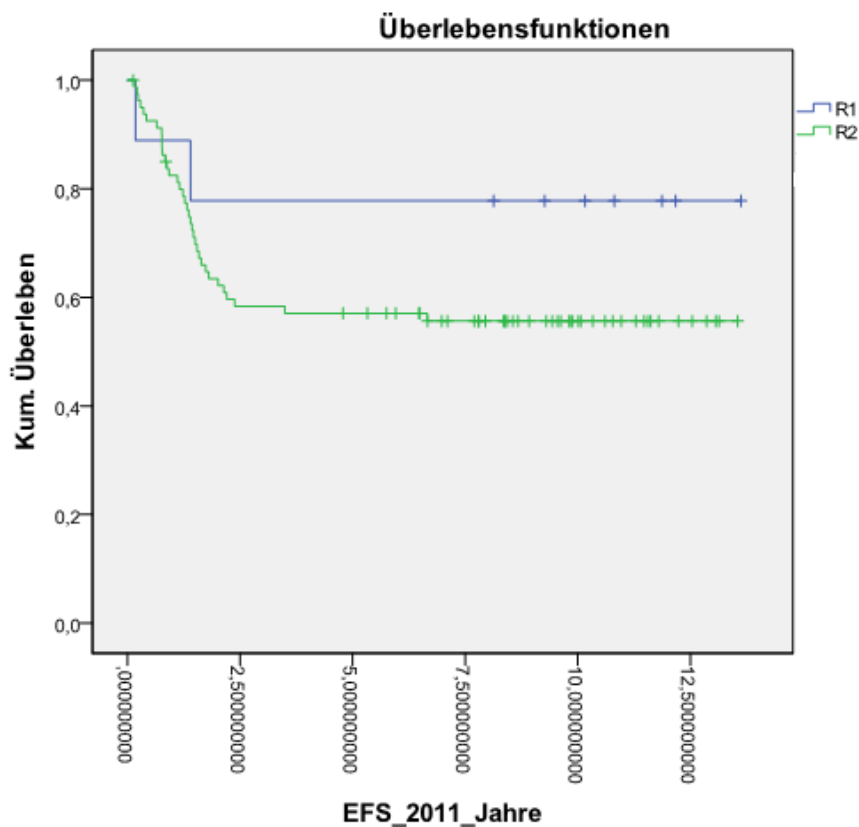


Abbildung 19: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) bei Keinem meningealem Befall

Das EFS für Patienten, bei denen die Radikalität R1 betrug, lag bei 77,8% (n=9, 95% KI (50,6%-100%), Standardfehler r=0,139), bei Patienten, bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das EFS bei 57,1% (n=81, 95% KI (46,1%-68,1%), Standardfehler r=0,056). Die Signifikanz betrug 0,268.

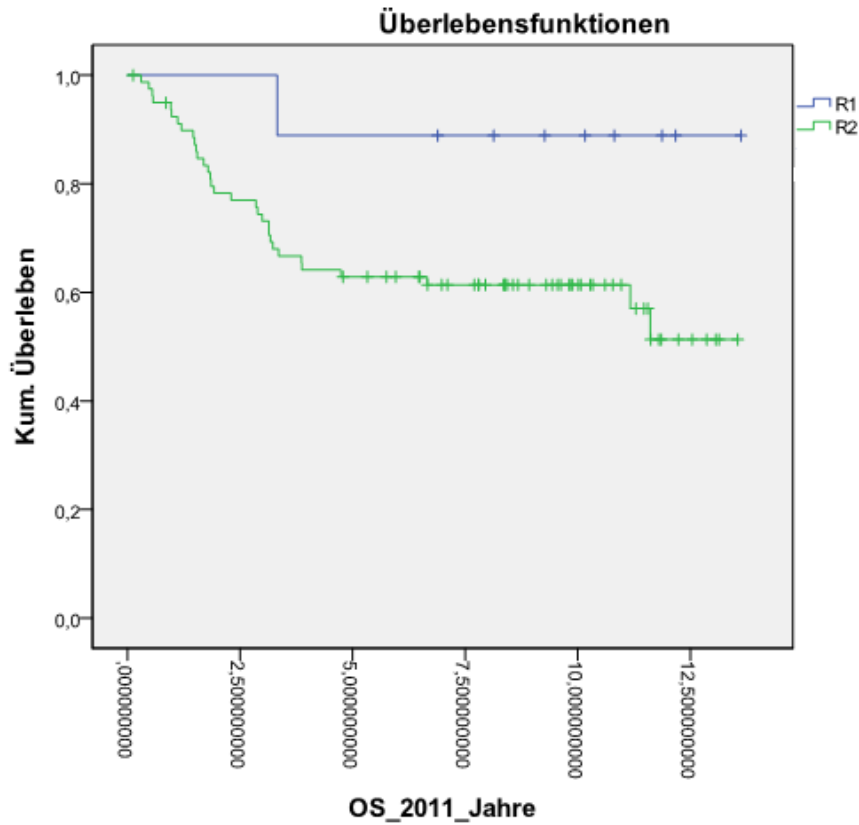


Abbildung 20: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärrirurgie (R1 versus R2) bei Keinem meningealem Befall

Das OS für Patienten, bei denen die Radikalität R1 betrug, lag bei 88,9% (n=9, 95% KI (68,3%-100%), Standardfehler $r=0,105$), bei Patienten, bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das OS bei 62,9% (n=80, 95% KI (52,1%-73,7%), Standardfehler $r=0,055$). Die Signifikanz betrug 0,089.

3.5.5 Intrakranielle Tumorausdehnung Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2)

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Intrakranieller Tumorausdehnung.

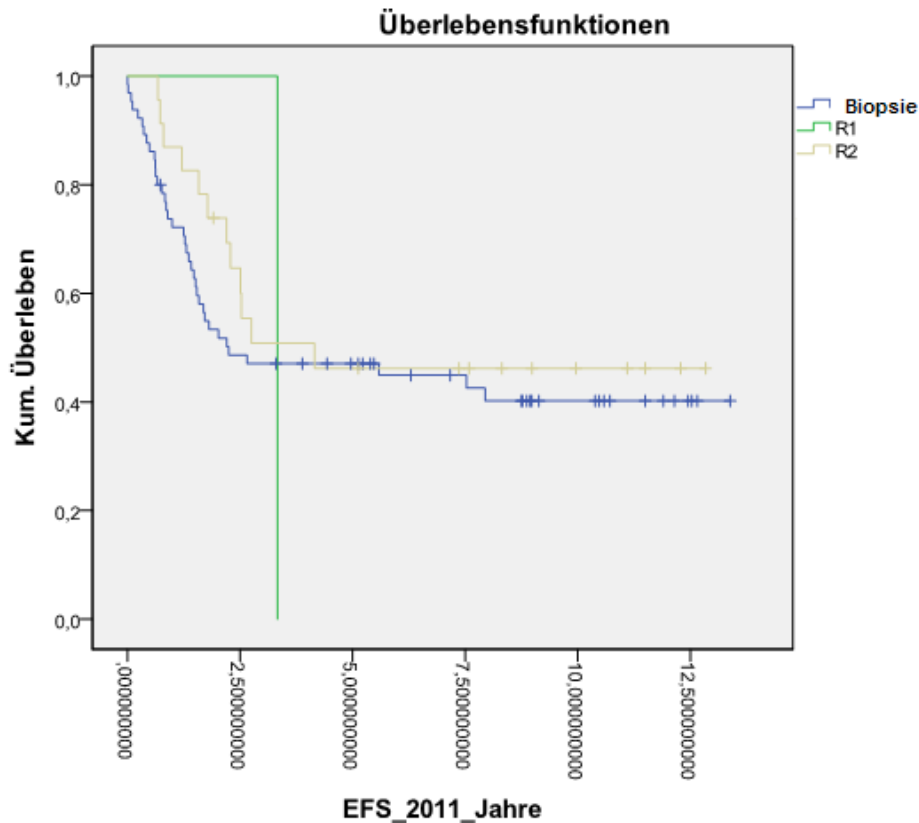


Abbildung 21: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das EFS für Patienten, die nur eine Biopsie erhielten lag bei 47,1% (n=65, 95% KI (34,9%-59,3%), Standardfehler r=0,062), für einen Patienten betrug die Radikalität R1, das EFS lag bei 0%, für Patienten bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das EFS bei 46,2% (n=23, 95% KI (44,1%-48,3%), Standardfehler r=0,0106). Die Signifikanz betrug p=0,675.

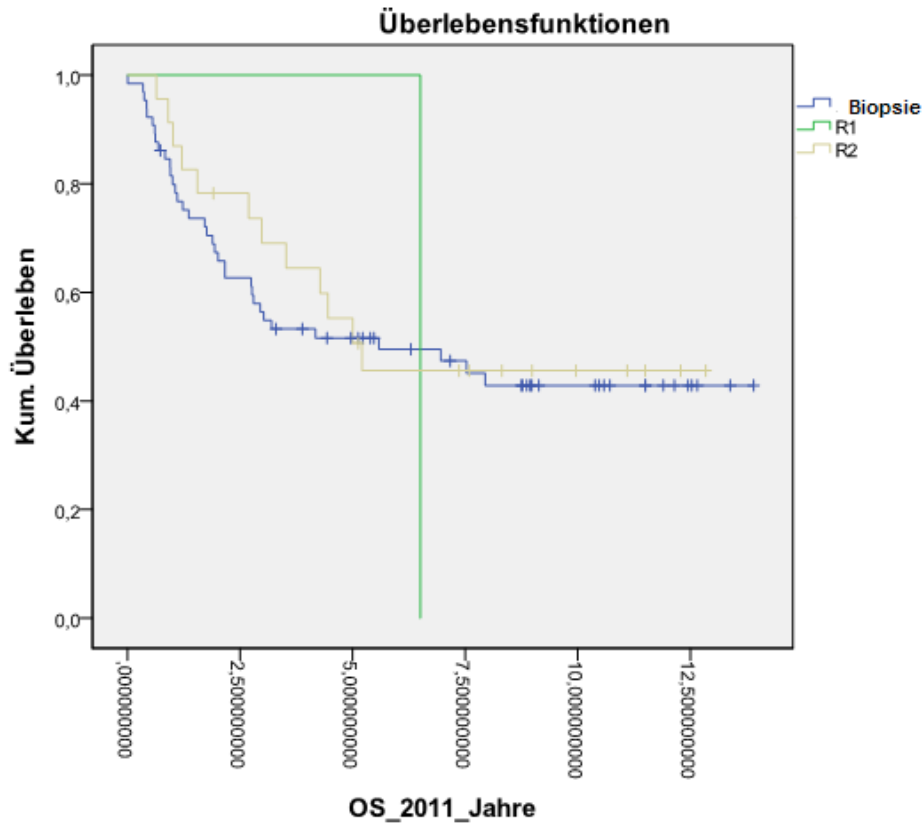


Abbildung 22: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärrurgie (Biopsie versus R1 und R2) bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das OS für Patienten, die nur eine Biopsie erhielten lag bei 51,6% (n=65, 95% KI (39,3%-63,9%), Standardfehler $r=0,063$), für einen Patienten betrug die Radikalität R1, das OS lag bei 0%, für Patienten bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das OS bei 55,2% (n=23, 95% KI (53,1%-57,3%), Standardfehler $r=0,0106$). Die Signifikanz betrug $p=0,862$.

3.5.5.1 Intrakranielle Tumorausdehnung Radikalität der Primärchirurgie R1 versus R2

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) Intrakranieller Tumorausdehnung.

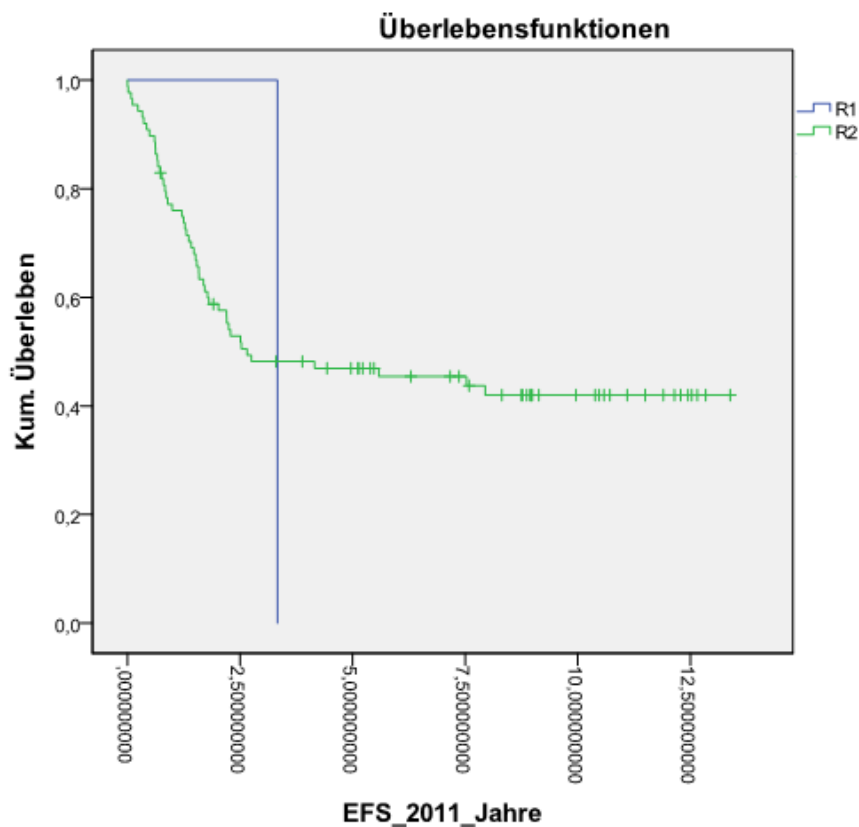


Abbildung 23: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Radikalität der Primärchirurgie (R1 versus R2) bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das EFS für einen Patienten, bei dem die Radikalität R1 betrug, lag bei 0%, bei Patienten, bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das EFS bei 46,9% (n=88, 95% KI (36,3%-57,5%), Standardfehler $r=0,054$). Die Signifikanz betrug 0,757.

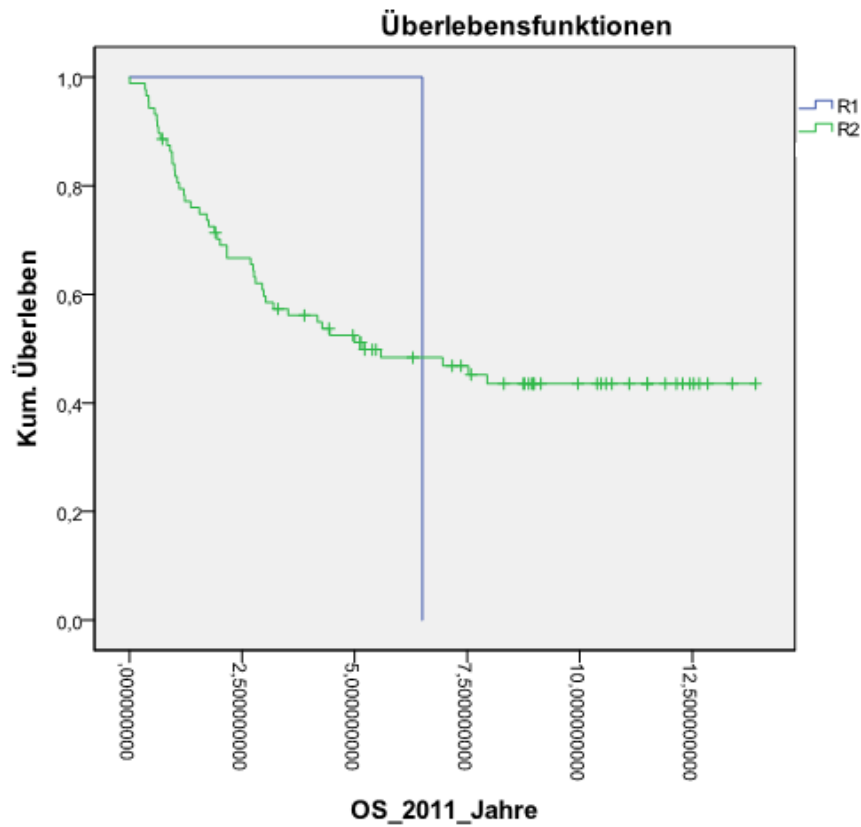


Abbildung 24: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Radikalität der Primärrurgie (R1 versus R2) bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das OS für einen Patienten, bei dem die Radikalität R1 betrug, lag bei 100%, bei Patienten, bei denen die Radikalität R2 betrug, lag das OS bei 52,4% (n=88, 95% KI (41,8%-63%), Standardfehler $r=0,054$). Die Signifikanz betrug 0,758.

3.5.6 Gesamtkollektiv Durchführung einer sekundäre Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie des Gesamtkollektives.

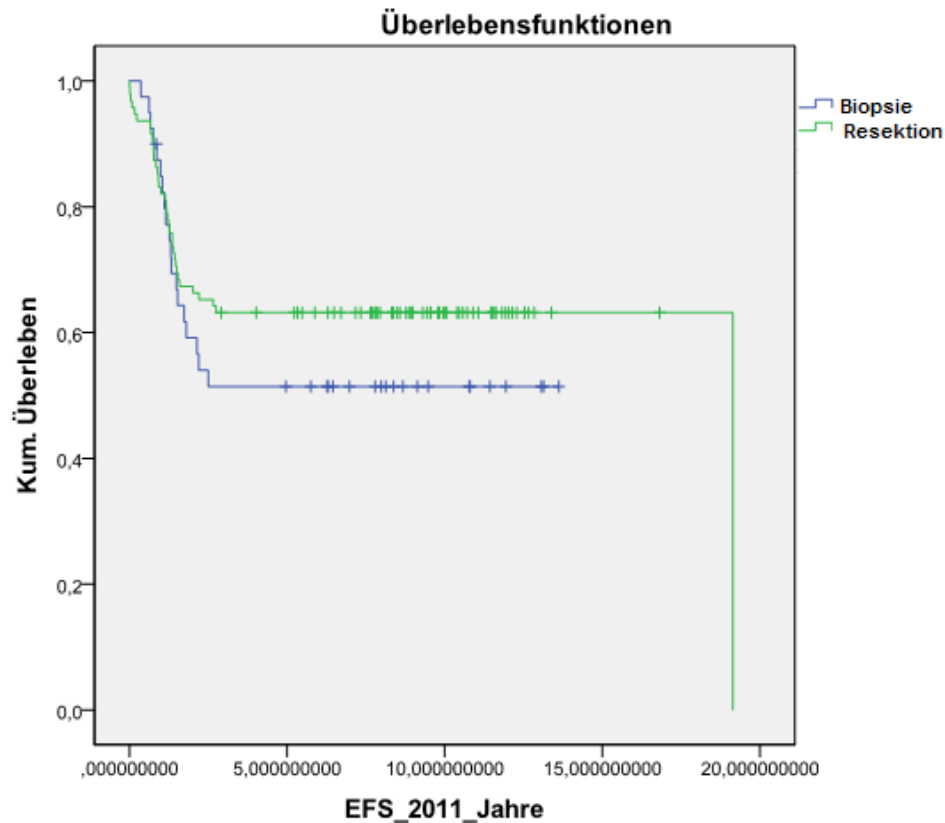


Abbildung 25: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie des Gesamtkollektives

Das EFS für die Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Biopsie erhalten haben, lag bei 51,4% (n=40, 95% KI (35,7%-67,1%), Standardfehler r=0,080), bei Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Resektion erhalten haben, lag das EFS bei 63,2% (n=95, 95% KI (53,6%-72,8%), Standardfehler r=0,049). Die Signifikanz betrug p=0,287.

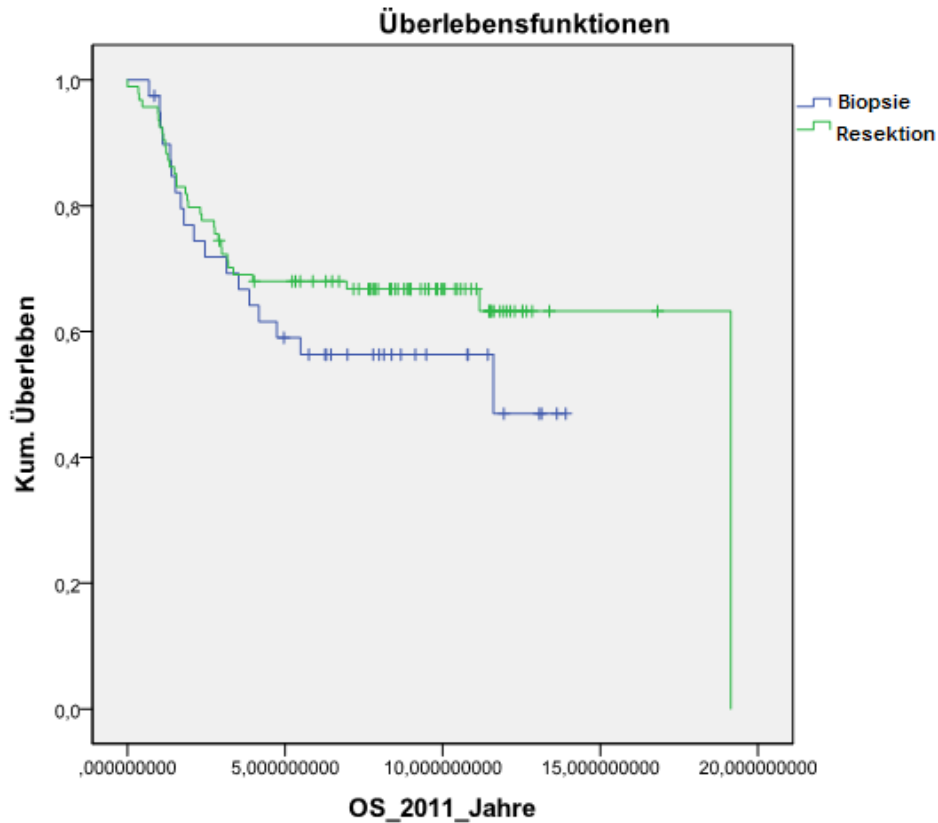


Abbildung 26: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie des Gesamtkollektives

Das OS für die Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Biopsie erhalten haben, lag bei 59% ($n=40$, 95% KI (43,5%-74,5%), Standardfehler $r=0,079$), bei Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Resektion erhalten haben, lag das OS bei 68% ($n=94$, 95% KI (58,6%-77,4%), Standardfehler $r=0,048$). Die Signifikanz betrug $p=0,273$.

3.5.6.1 Gesamtkollektiv Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie des Gesamtkollektives.

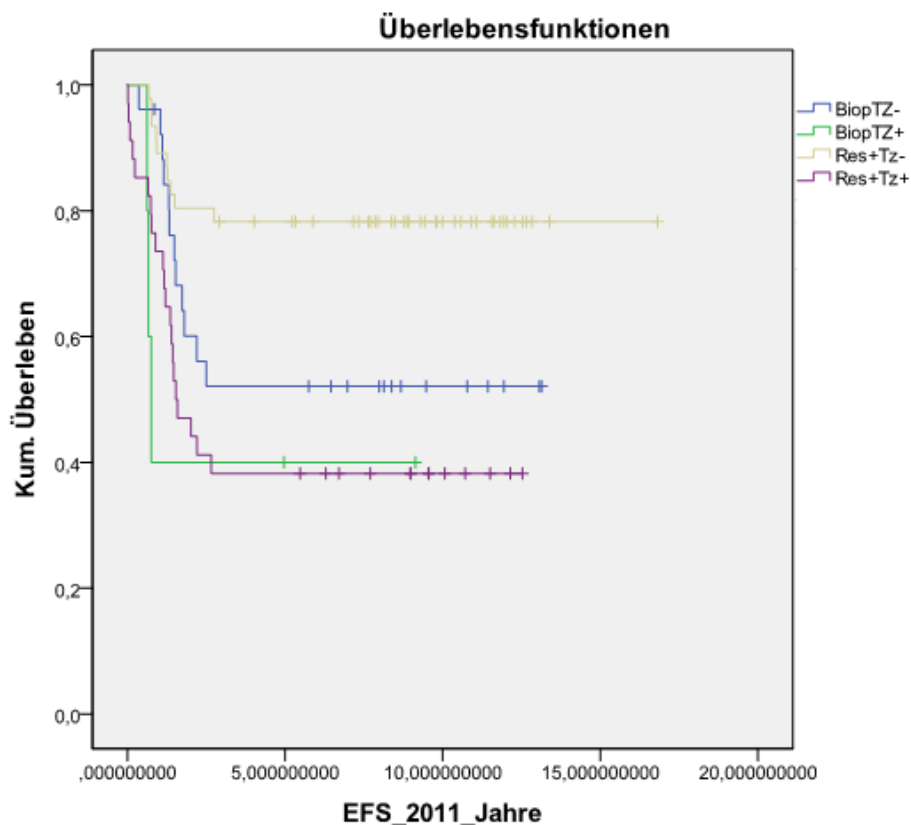


Abbildung 27: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie des Gesamtkollektives

Das EFS für Patienten, die eine Biopsie erhielten und keine Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag bei 52,1% (n=26, 95% KI (32,5%-71,7%), Standardfehler r=0,100). Für Patienten die eine Biopsie erhielten und Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag das EFS bei 40% (n=5, 95% KI (0%-82,9%), Standardfehler r=0,219). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und keine Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das EFS bei 78,3% (n=46, 95% KI (66,3%-90,3%), Standardfehler r=0,061). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das EFS bei 38,2% (n=34, 95% KI (21,9%-54,5%), Standardfehler r=0,083). Die Signifikanz betrug p=0,001.

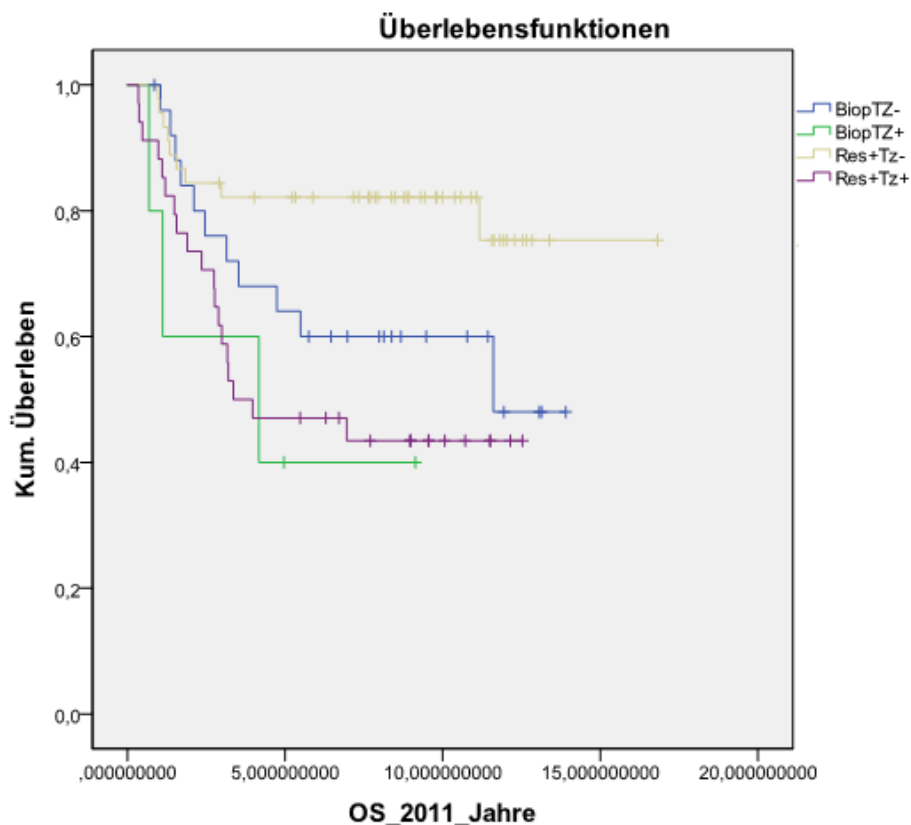


Abbildung 28: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie des Gesamtkollektives

Das OS für Patienten, die eine Biopsie erhielten und keine Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag bei 64% (n=26, 95% KI (45,2%-82,8%), Standardfehler r=0,096). Für Patienten die eine Biopsie erhielten und Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag das OS bei 40% (n=5, 95% KI (0%-82,9%), Standardfehler r=0,219). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und keine Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das OS bei 82,2% (n=45, 95% KI (71%-93,4%), Standardfehler r=0,057). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das OS bei 47,1% (n=34, 95% KI (30,2%-64%), Standardfehler r=0,086). Die Signifikanz betrug p=0,006.

3.5.6.2 Gesamtkollektiv Stadium nach sekundärer Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie des Gesamtkollektives.

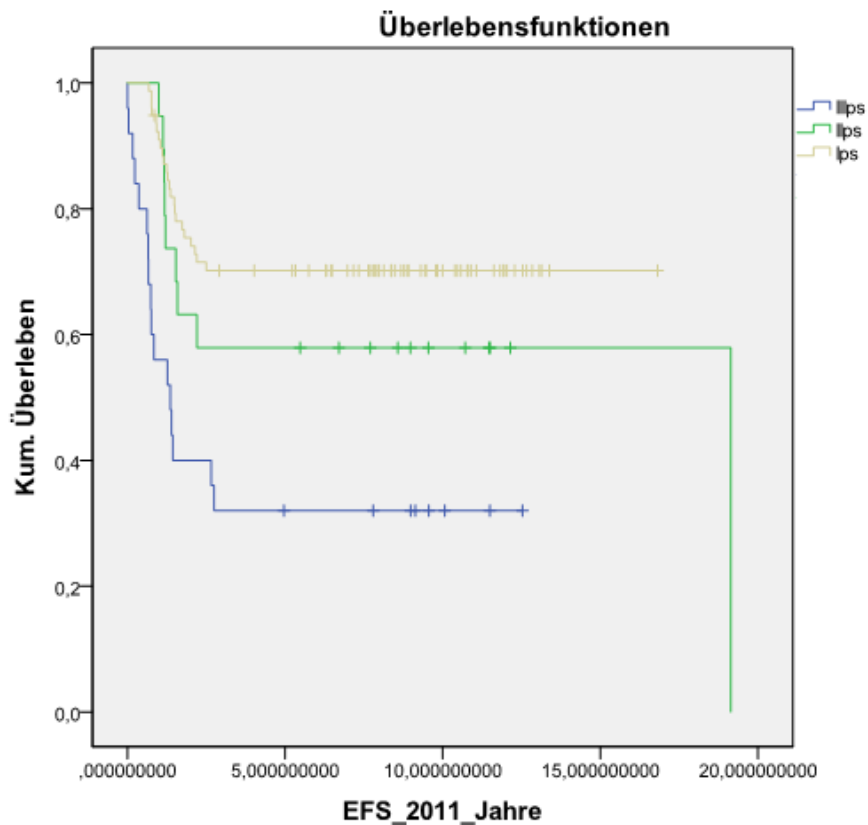


Abbildung 29: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie des Gesamtkollektives

Das EFS für Patienten im Stadium Illps lag bei 32% (n=25, 95% KI (13,8%-50,2%), Standardfehler r=0,093), für Patienten im Stadium Iips lag das EFS bei 57,9% (n=19, 95% KI (35,8%-80%), Standardfehler r=0,113), für Patienten im Stadium Ips lag das EFS bei 70,2% (n=78, 95% KI (60-80,4%), Standardfehler r=0,052). Die Signifikanz betrug p=0,000.

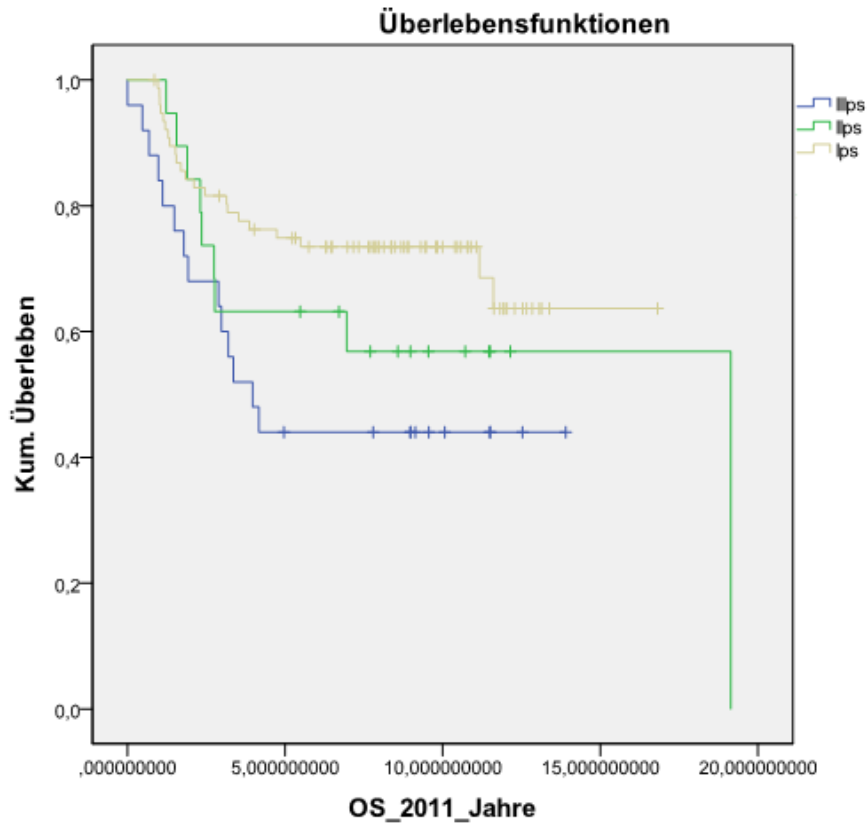


Abbildung 30: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie des Gesamtkollektives

Das OS für Patienten im Stadium IIIps lag bei 44% (n=25, 95% KI (24,6%-63,4), Standardfehler r=0,099), für Patienten im Stadium IIps lag das OS bei 63,2% (n=19, 95% KI (41,4%-85%), Standardfehler r=0,111), für Patienten im Stadium Ips lag das OS bei 74,9% (n=77, 95% KI (65,1%-84,7%), Standardfehler r=0,050). Die Signifikanz betrug p=0,029.

3.5.6.3 Meningealer Befall Durchführung einer sekundäre Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Meningealem Befall.

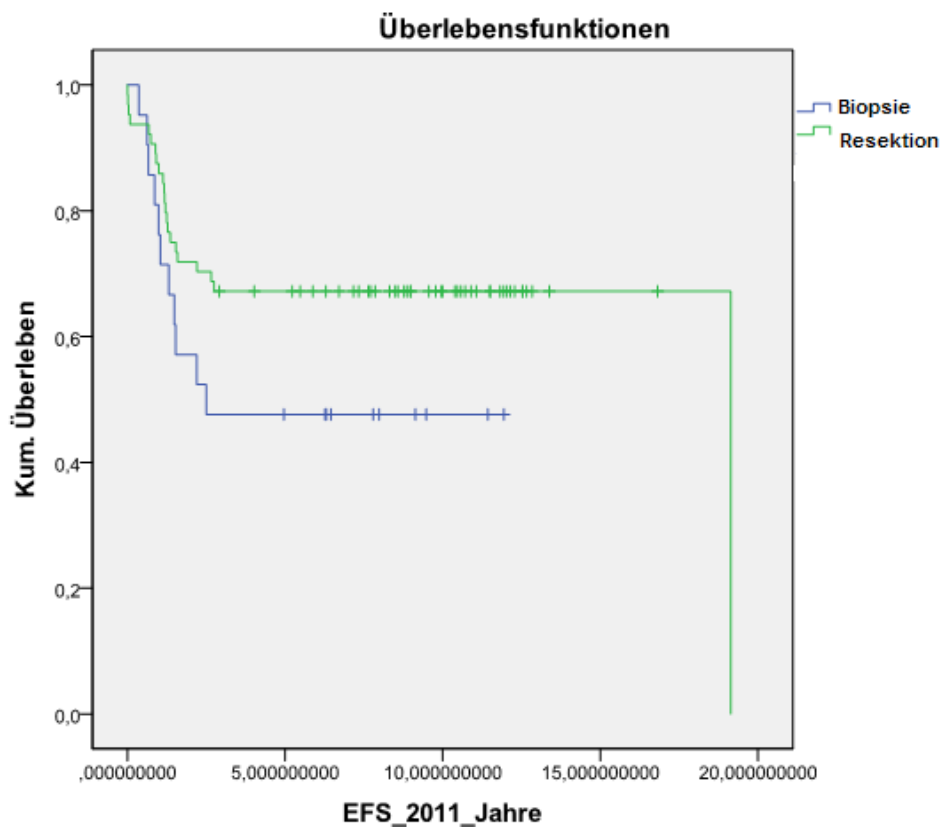


Abbildung 31: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Meningealem Befall

Das EFS für die Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Biopsie erhalten haben, lag bei 47,6% (n=21, 95% KI (26,2%-69%), Standardfehler r=0,109), bei Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Resektion erhalten haben, lag das EFS bei 67,2% (n=64, 95% KI (55,6%-78,8%), Standardfehler r=0,059). Die Signifikanz betrug p=0,106.

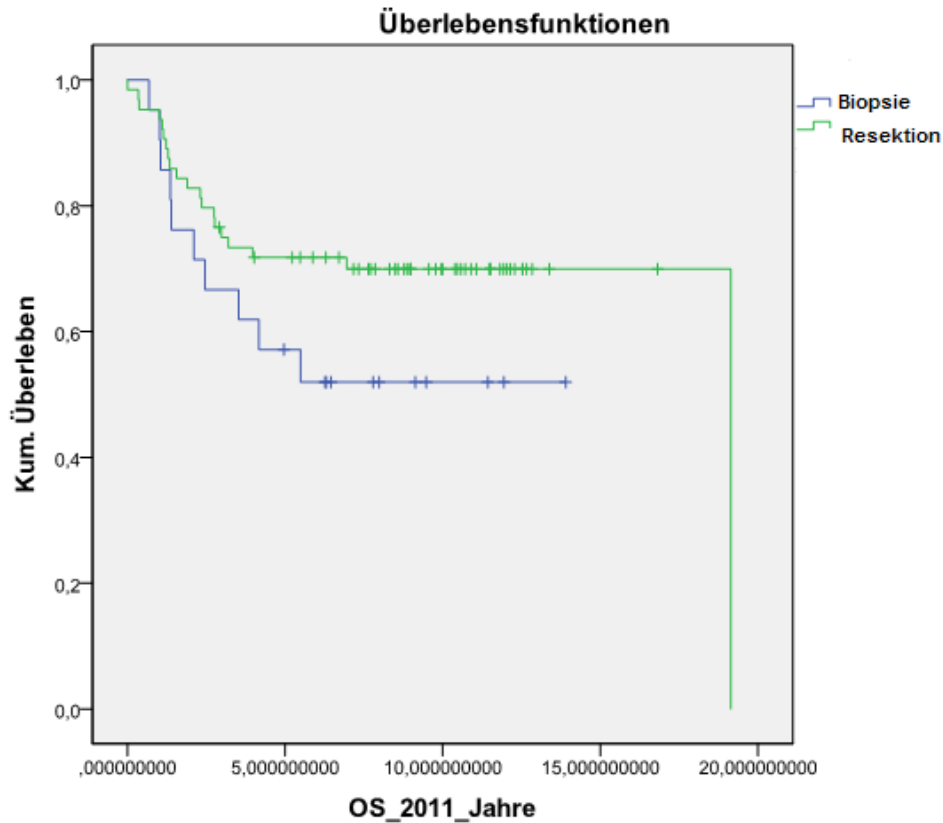


Abbildung 32: 5 Jahres Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Meningealem Befall

Das OS für die Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Biopsie erhalten haben, lag bei 57,1% ($n=21$, 95% KI (35,9%-78,3%), Standardfehler $r=0,108$), bei Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Resektion erhalten haben, lag das OS bei 71,8% ($n=64$, 95% KI (60,8%-82,8%), Standardfehler $r=0,056$). Die Signifikanz betrug $p=0,145$.

3.5.6.4 Meningealer Befall Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Meningealem Befall.

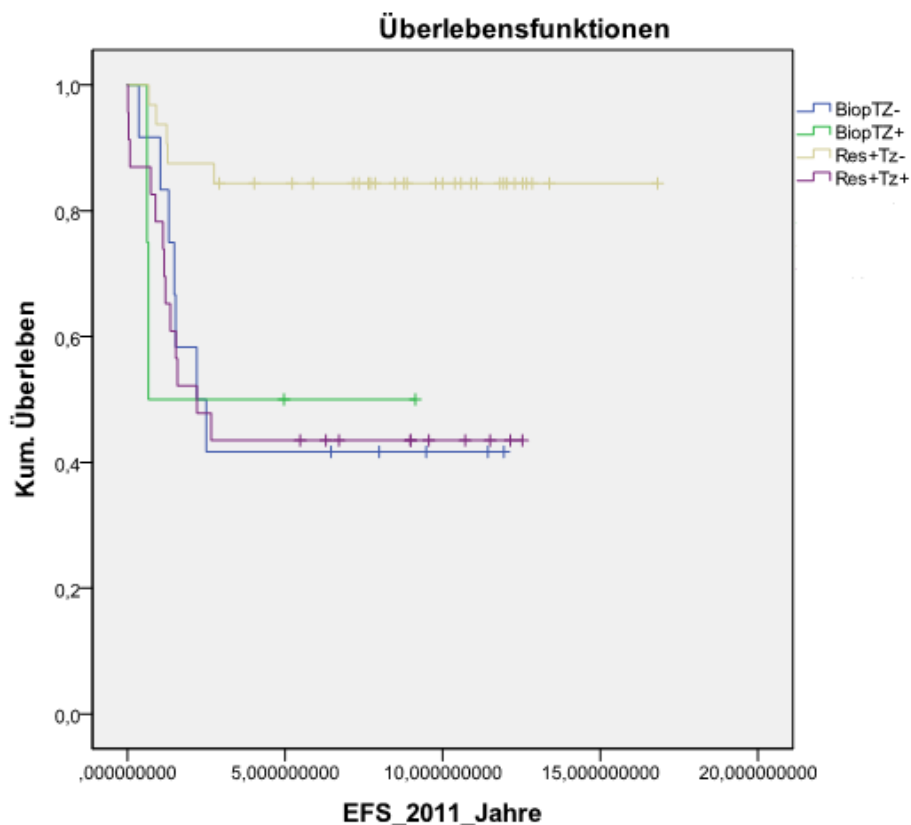


Abbildung 33: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Meningealem Befall

Das EFS für Patienten, die eine Biopsie erhielten und keine Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag bei 41,7% (n=12, 95% KI (13,9%-69,5%), Standardfehler r=0,142). Für Patienten die eine Biopsie erhielten und Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag das EFS bei 50% (n=4, 95% KI (1%-99%), Standardfehler r=0,250). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und keine Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das EFS bei 84,4% (n=32, 95% KI (71,9%-96,9%), Standardfehler r=0,064). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das EFS bei 43,5%

($n=23$, 95% KI (23,3%-63,7%), Standardfehler $r=0,103$). Die Signifikanz betrug $p=0,007$.

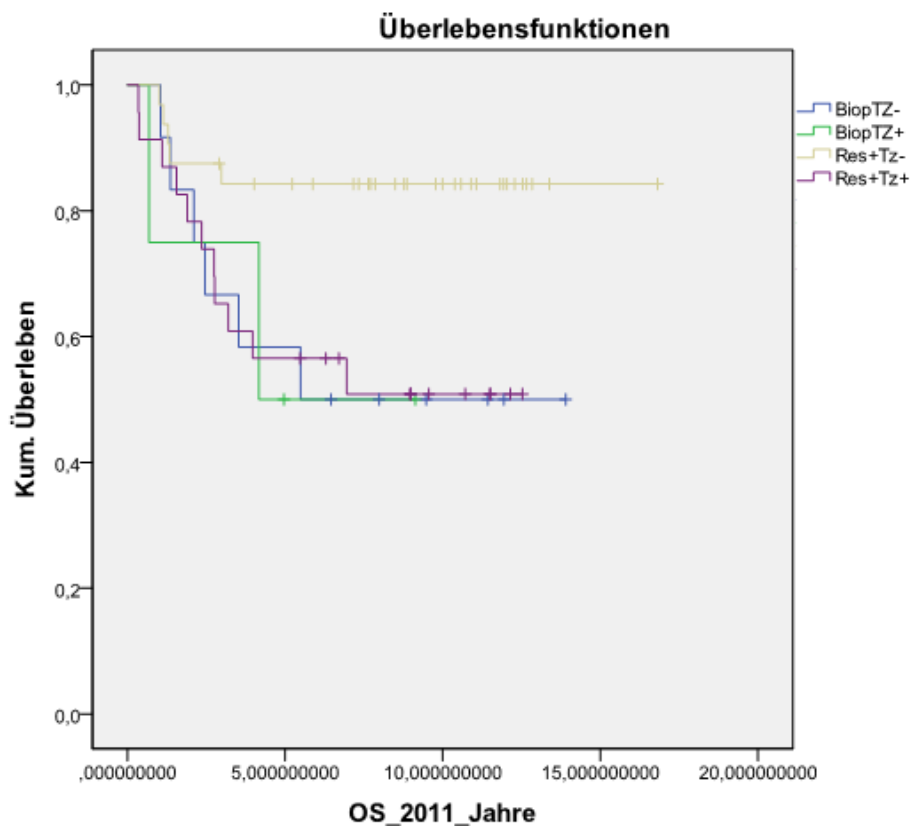


Abbildung 34: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Meningealem Befall

Das OS für Patienten, die eine Biopsie erhielten und keine Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag bei 50% ($n=12$, 95% KI (21,8%-78,2%), Standardfehler $r=0,144$). Für Patienten die eine Biopsie erhielten und Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag das OS bei 50% ($n=4$, 95% KI (1%-99%), Standardfehler $r=0,250$). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und keine Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das OS bei 84,3% ($n=32$, 95% KI (71,6%-97%), Standardfehler $r=0,065$). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das OS bei 56,6% ($n=23$, 95% KI (36,4%-76,8%), Standardfehler $r=0,103$). Die Signifikanz betrug $p=0,056$.

3.5.6.5 Meningealer Befall Stadium nach sekundärer Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Meningealem Befall.

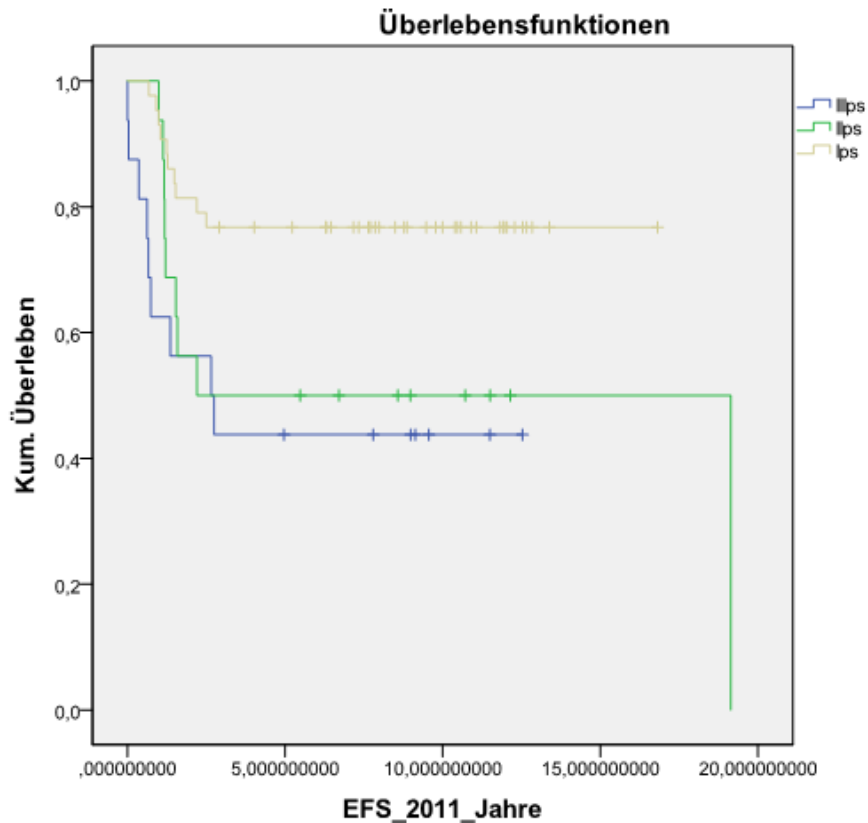


Abbildung 35: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Meningealem Befall

Das EFS für Patienten im Stadium IIIps lag bei 43,8% (n=16, 95% KI (19,5%-68,1%), Standardfehler r=0,124), für Patienten im Stadium IIps lag das EFS bei 50% (n=16, 95% KI (25,5%-74,5%), Standardfehler r=0,125), für Patienten im Stadium Ips lag das EFS bei 76,6% (n=43, 95% KI (64,1%-89,1%), Standardfehler r=0,064). Die Signifikanz betrug p=0,015.

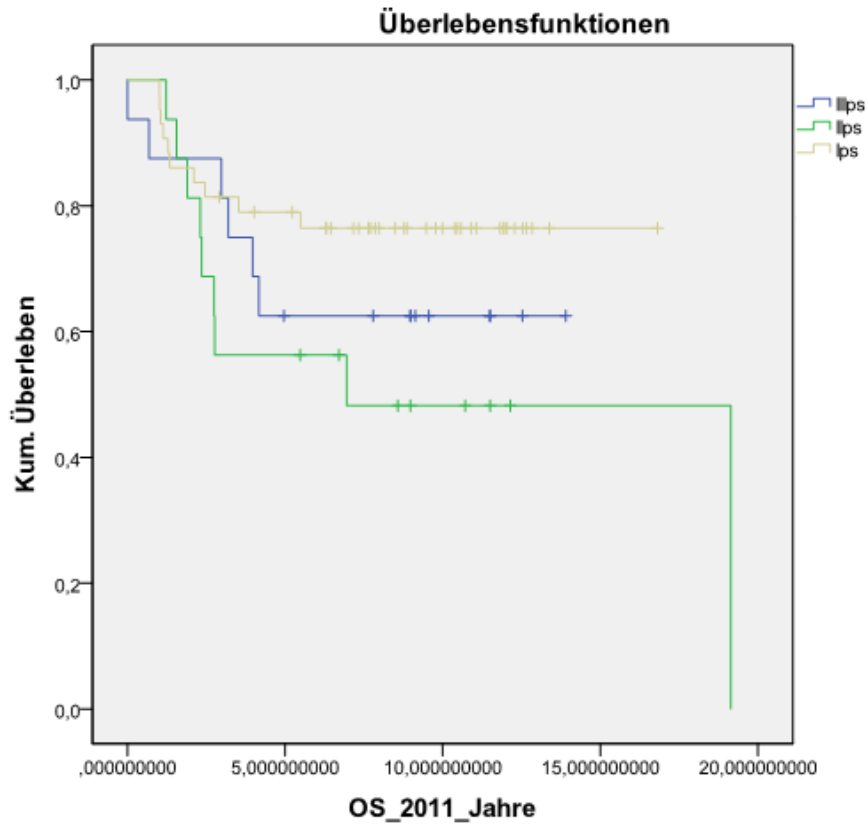


Abbildung 36: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Meningealem Befall

Das OS für Patienten im Stadium IIIps lag bei 62,5% (n=16, 95% KI (38,8%-86,2%), Standardfehler r=0,121), für Patienten im Stadium IIps lag das OS bei 56,3% (n=16, 95% KI (32%-80,6%), Standardfehler r=0,124), für Patienten im Stadium Ips lag das OS bei 79% (n=43, 95% KI (66,8%-91,2%), Standardfehler r=0,062). Die Signifikanz betrug p=0,164.

3.5.6.6 Kein meningealer Befall Durchführung einer sekundäre Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie Keinem meningealem Befall.

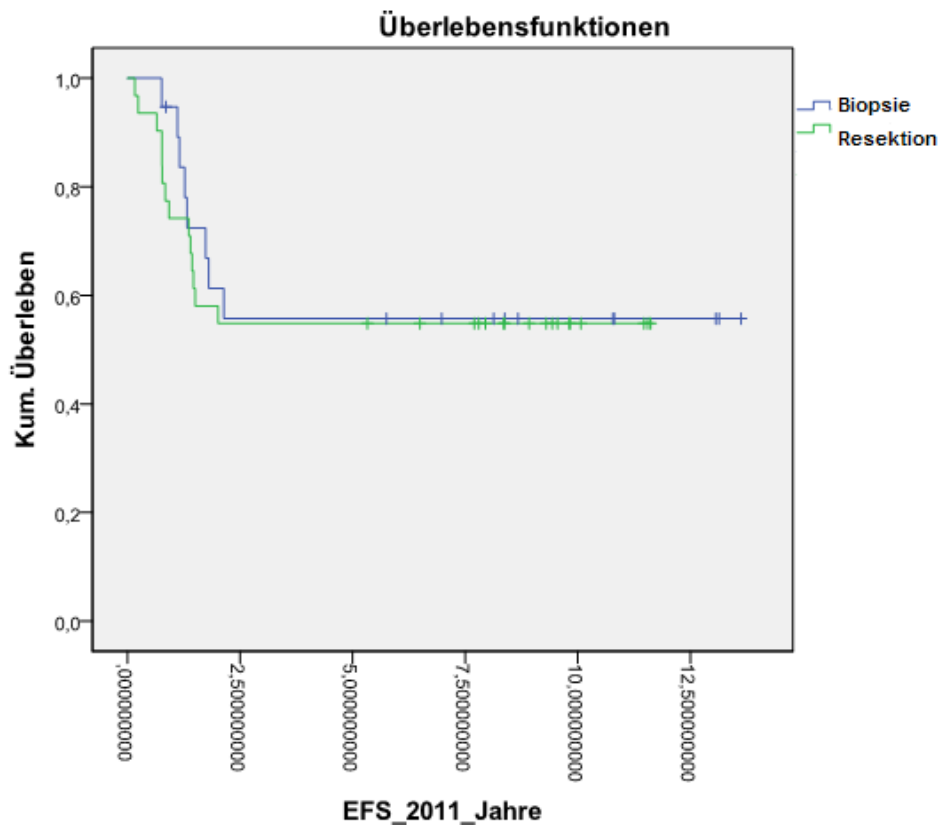


Abbildung 37: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Keinem meningealem Befall

Das EFS für die Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Biopsie erhalten haben, lag bei 55,7% (n=19, 95% KI (32,8%-78,6%), Standardfehler r=0,117), bei Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Resektion erhalten haben, lag das EFS bei 54,8% (n=31, 95% KI (37,4%-72,2%), Standardfehler r=0,089). Die Signifikanz betrug $p=0,757$.

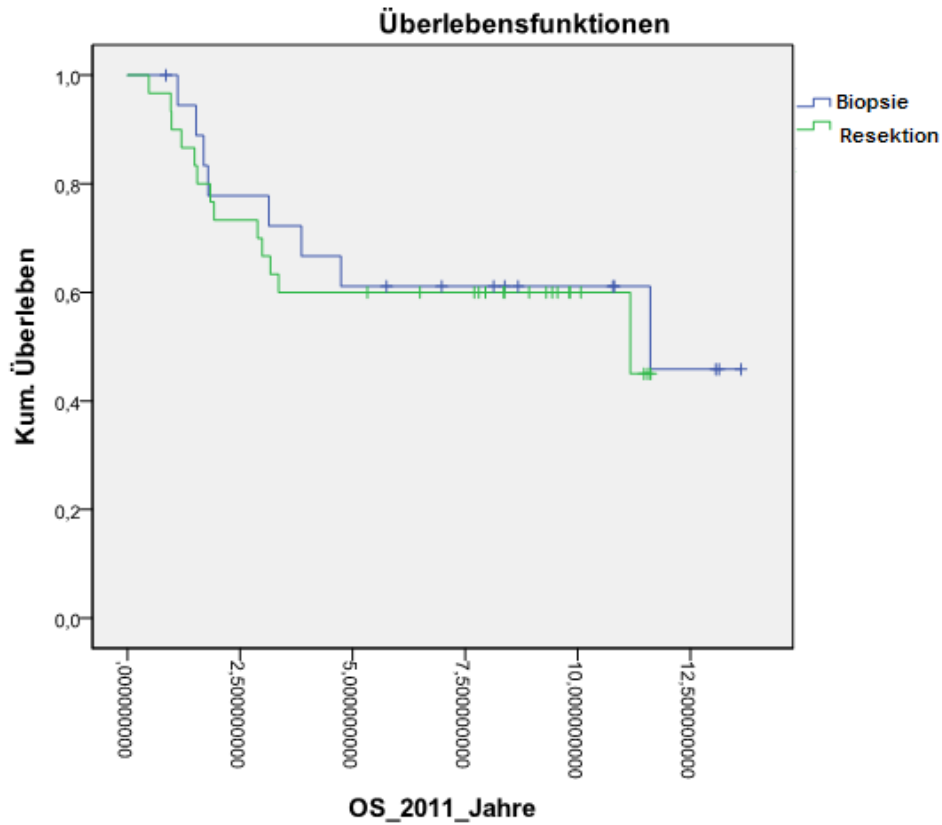


Abbildung 38: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Keinem meningealem Befall

Das OS für die Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Biopsie erhalten haben, lag bei 61,1% ($n=19$, 95% KI (38,6%-83,6%), Standardfehler $r=0,115$), bei Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Resektion erhalten haben, lag das OS bei 60% ($n=30$, 95% KI (42,6%-77,4%), Standardfehler $r=0,089$). Die Signifikanz betrug $p=0,722$.

3.5.6.7 Kein meningealer Befall Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Nachweis Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie
Keinem meningealem Befall.

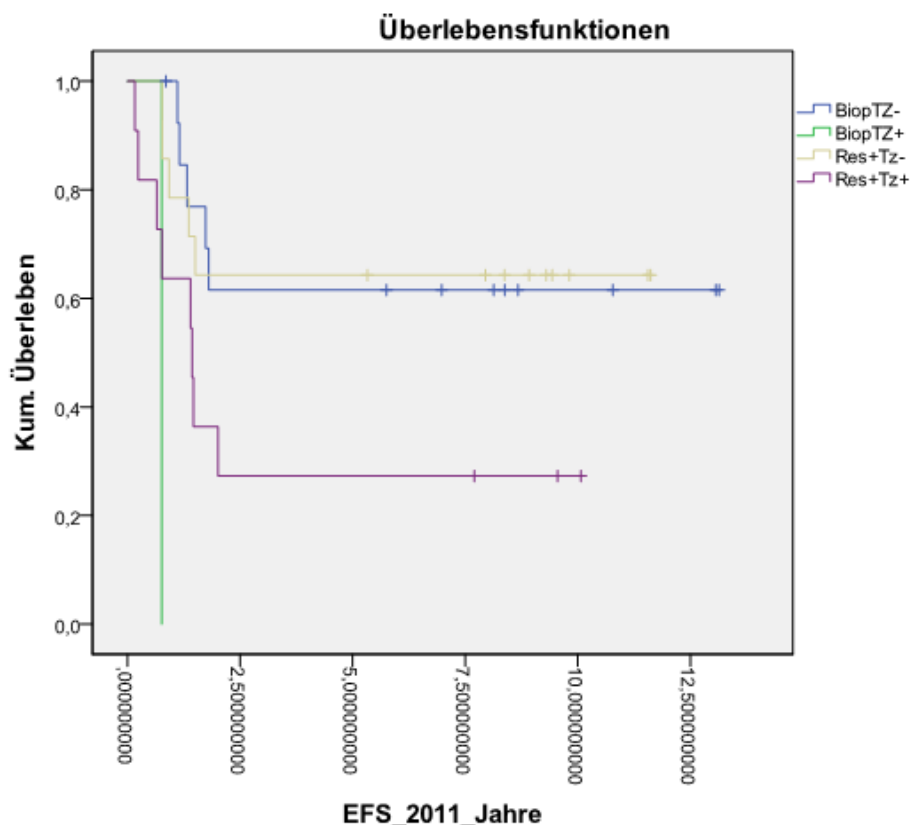


Abbildung 39: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Keinem meningealem Befall

Das EFS für Patienten, die eine Biopsie erhielten und keine Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag bei 61,5% (n=14, 95% KI (35,2%-87,9%), Standardfehler r=0,135). Für einen Patienten, der eine Biopsie erhielt und Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag das EFS bei 0%. Für Patienten, die eine Resektion erhielten und keine Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das EFS bei 64,3% (n=14, 95% KI (39,2%-89,4%), Standardfehler r=0,128). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das EFS bei 27,3% (n=11, 95% KI (1%-53,6%), Standardfehler r=0,134). Die Signifikanz betrug p=0,005.

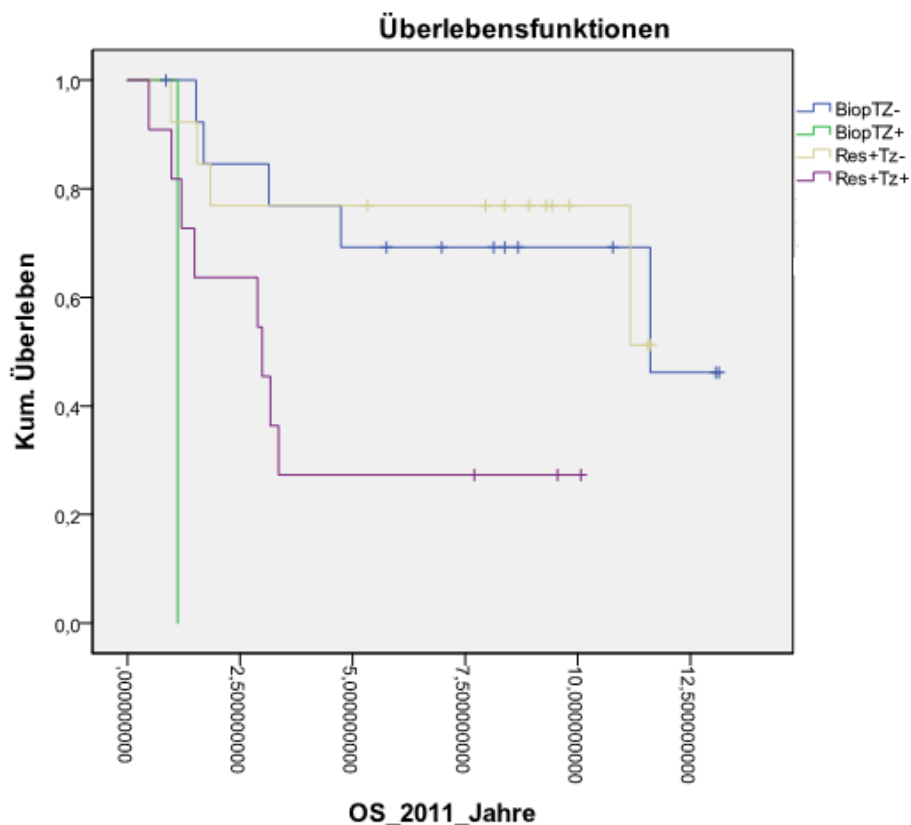


Abbildung 40: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Keinem meningea-lem Befall

Das OS für Patienten, die eine Biopsie erhielten und keine Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag bei 69,2% ($n=14$, 95% KI (44,1%-94,3%), Standardfehler $r=0,128$). Für einen Patienten, der eine Biopsie erhielt und Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag das OS bei 0%. Für Patienten, die eine Resektion erhielten und keine Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das OS bei 76,9% ($n=13$, 95% KI (54%-99,8%), Standardfehler $r=0,117$). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das OS bei 27,3% ($n=11$, 95% KI (1%-53,6%), Standardfehler $r=0,134$). Die Signifikanz betrug $p=0,002$.

3.5.6.8 Kein meningealer Befall Stadium nach sekundärer Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Keinem meningealem Befall.

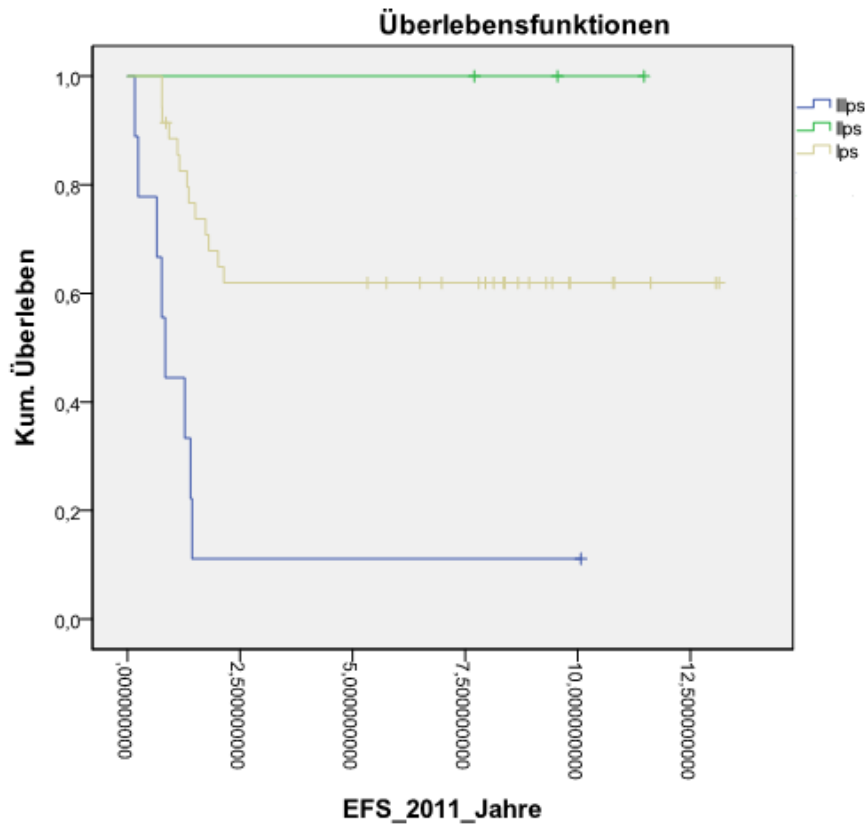


Abbildung 41: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Keinem meningealem Befall

Das EFS für Patienten im Stadium Illps lag bei 11,1% (n=9, 95% KI (0%-31,7%), Standardfehler r=0,105), für Patienten im Stadium Iips lag das EFS bei 100% (n=3), für Patienten im Stadium Ips lag das EFS bei 61,9% (n=35, 95% KI (45,6%-78,2%), Standardfehler r=0,083). Die Signifikanz betrug p=0,000.

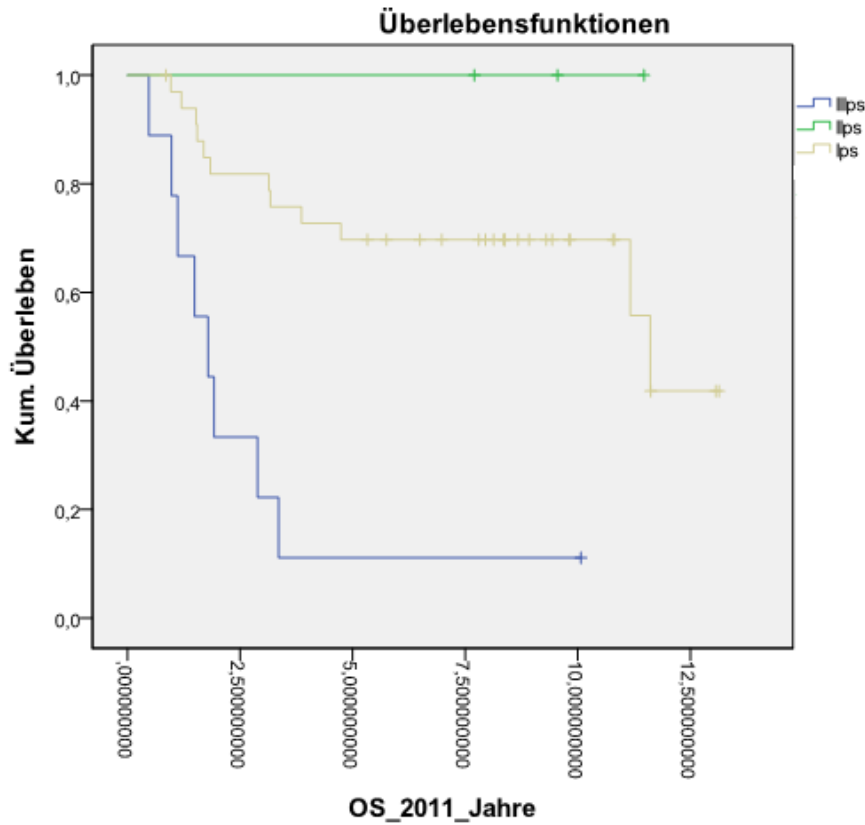


Abbildung 42: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Keinem meningealem Befall

Das OS für Patienten im Stadium Illps lag bei 11,1% (n=9, 95% KI (0%-31,7%), Standardfehler $r=0,105$), für Patienten im Stadium Iips lag das OS bei 100% (n=3), für Patienten im Stadium Ips lag das OS bei 69,7% (n=34, 95% KI (54%-85,4%), Standardfehler $r=0,080$). Die Signifikanz betrug $p=0,000$.

3.5.6.9 Intrakranielle Tumorausdehnung Durchführung einer sekundäre Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung.

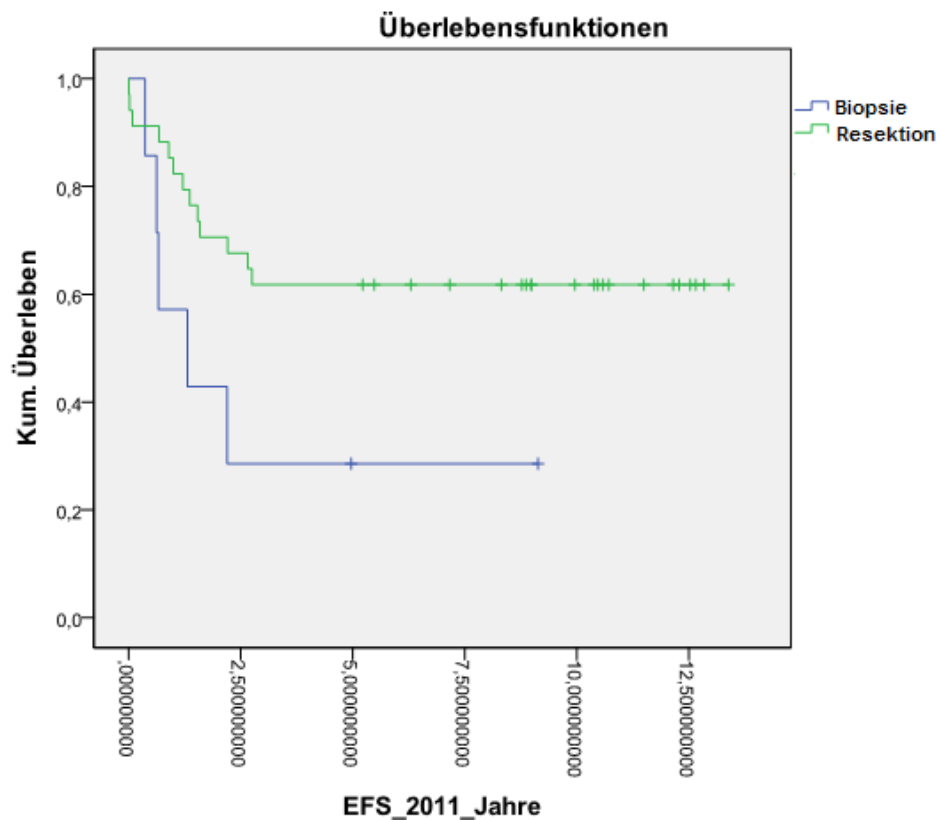


Abbildung 43: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das EFS für die Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Biopsie erhalten haben, lag bei 28,6% (n=7, 95% KI (0%-62,1%), Standardfehler r=0,171), bei Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Resektion erhalten haben, lag das EFS bei 61,8% (n=34, 95% KI (45,5%-78,1%), Standardfehler r=0,083). Die Signifikanz betrug p=0,053.

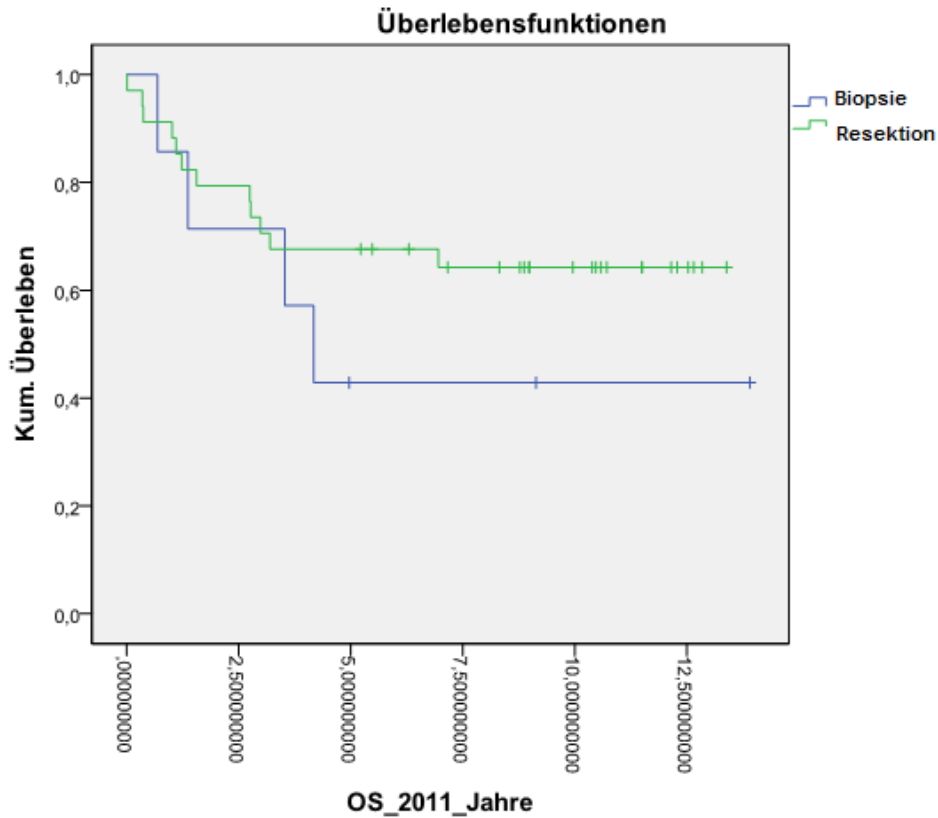


Abbildung 44: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für Durchführung einer sekundären Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das OS für die Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Biopsie erhalten haben, lag bei 42,9% (n=7, 95% KI (6,2%-79,6%), Standardfehler $r=0,187$), bei Patienten, die als sekundäre Chirurgie eine Resektion erhalten haben, lag das OS bei 67,6% (n=34, 95% KI (51,9%-83,3%), Standardfehler $r=0,080$). Die Signifikanz betrug $p=0,347$.

3.5.6.10 Intrakranielle Tumorausdehnung Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung.

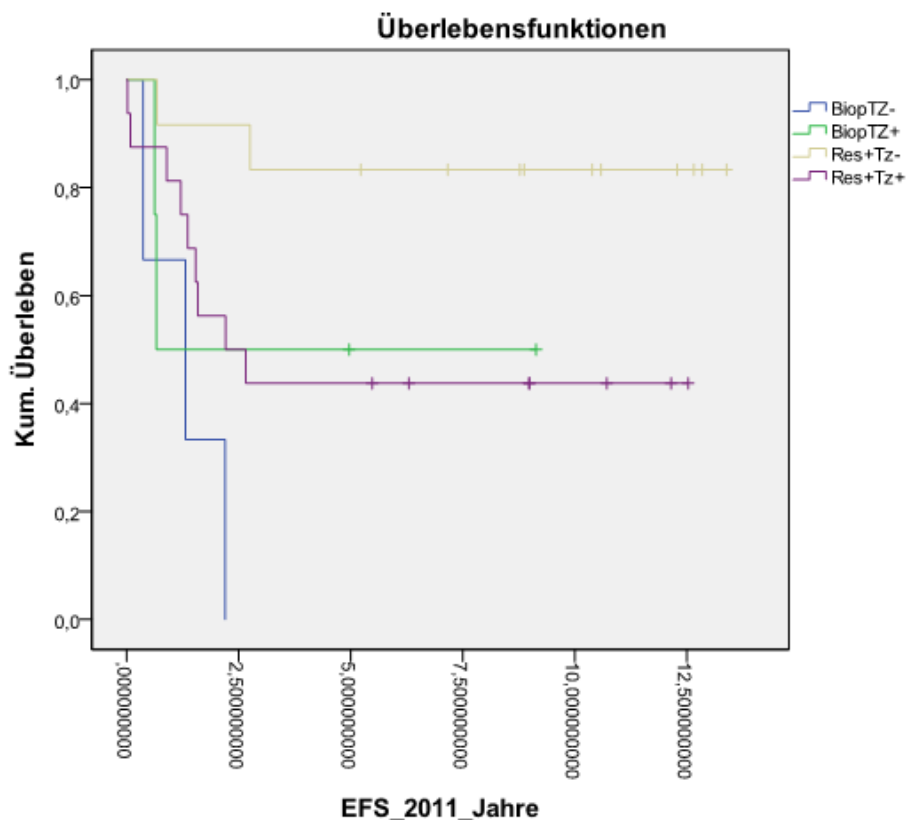


Abbildung 45: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das EFS für Patienten, die eine Biopsie erhielten und keine Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag bei 0% (n=3). Für Patienten, die eine Biopsie erhielten und Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag das EFS bei 50% (n=4, 95% KI (1%-99%), Standardfehler r=0,250). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und keine Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das EFS bei 83,3% (n=12, 95% KI (62,1%-100%), Standardfehler r=0,108). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das EFS bei 43,8% (n=16, 95% KI (19,5%-68,1%), Standardfehler r=0,124). Die Signifikanz betrug p=0,018.

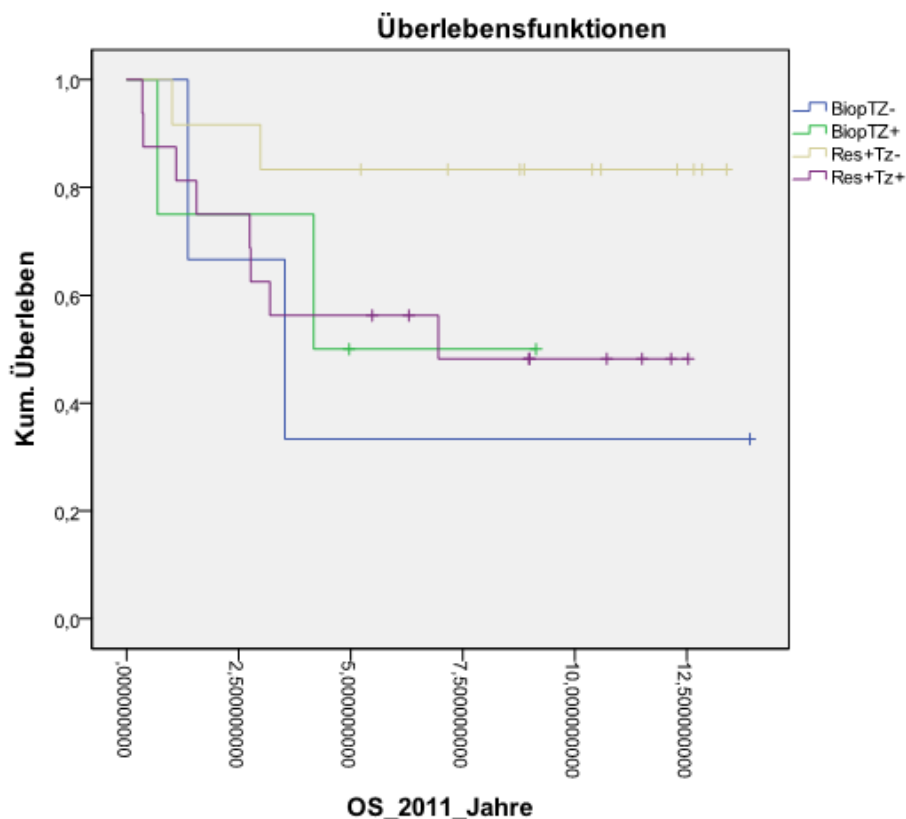


Abbildung 46: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Nachweis von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat nach sekundärer Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das OS für Patienten, die eine Biopsie erhielten und keine Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag bei 33,3% (n=3, 95% KI (0%-86,3%), Standardfehler r=0,272). Für Patienten, die eine Biopsie erhielten und Tumorzellen im Biopsat gefunden wurden, lag das OS bei 50% (n=4, 95% KI (1%-99%), Standardfehler r=0,250). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und keine Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das OS bei 83,3% (n=12, 95% KI (62,1%-100%), Standardfehler r=0,108). Für Patienten, die eine Resektion erhielten und Tumorzellen im Resektat gefunden wurden, lag das OS bei 56,3% (n=16, 95% KI (32%-80,6%), Standardfehler r=0,124). Die Signifikanz betrug p=0,271.

3.5.6.11 Intrakranielle Tumorausdehnung Stadium nach sekundärer Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung.

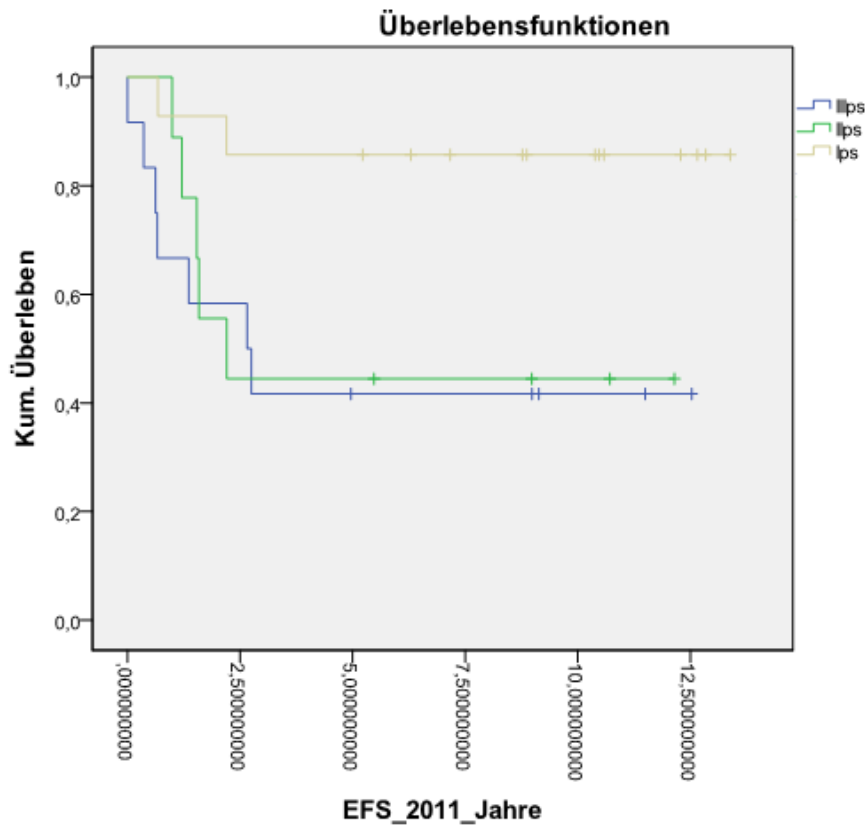


Abbildung 47: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das EFS für Patienten im Stadium Illps lag bei 41,7% (n=12, 95% KI (13,9%-69,5%), Standardfehler r=0,142), für Patienten im Stadium Iips lag das EFS bei 44,4% (n=9, 95% KI (11,9%-76,9%), Standardfehler r=0,166), für Patienten im Stadium Ips lag das EFS bei 85,7% (n=14, 95% KI (67,3%-100%), Standardfehler r=0,094). Die Signifikanz betrug p=0,047.

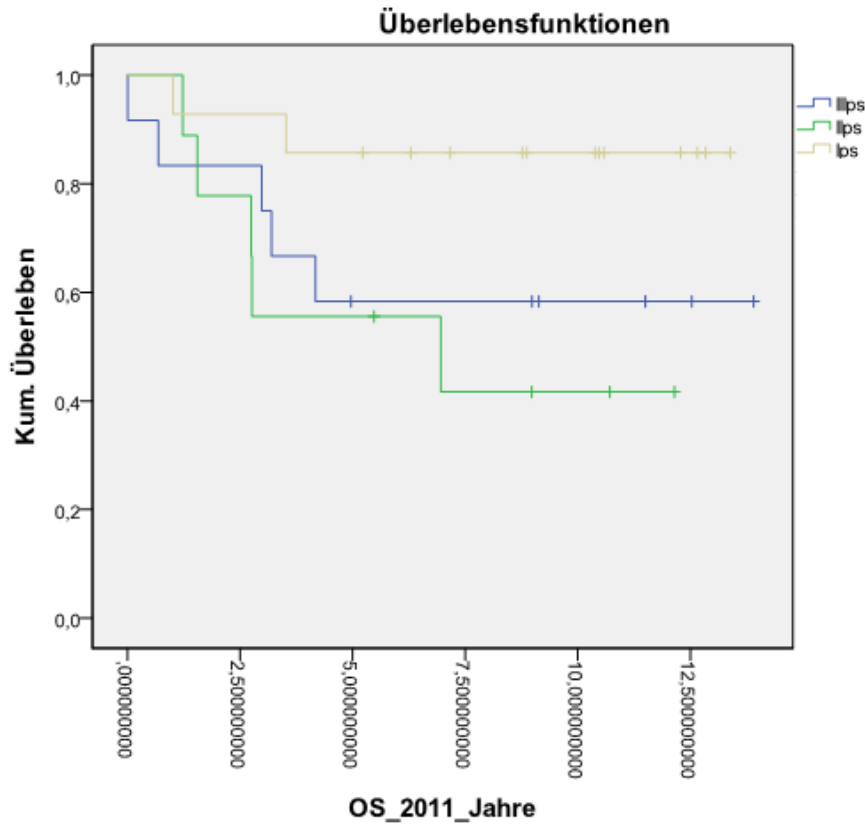


Abbildung 48: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für das Stadium nach sekundärer Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das OS für Patienten im Stadium IIIps lag bei 58,3% (n=12, 95% KI (30,5%-86,1%), Standardfehler r=0,142), für Patienten im Stadium IIps lag das OS bei 55,6% (n=9, 95% KI (23,1%-88,1%), Standardfehler r=0,166), für Patienten im Stadium Ips lag das OS bei 85,7% (n=14, 95% KI (67,3%-100%), Standardfehler r=0,094). Die Signifikanz betrug p=0,114.

3.6 Strahlentherapie

Die nachfolgenden Tabellen geben zunächst eine Gesamtübersicht über die Strahlentherapie für das Gesamtkollektiv nach Risikogruppen (Tabelle 25) und für die Risikogruppe Intrakranielle Tumorausdehnung (Tabelle 26).

Tabelle 25: Gesamtkollektiv Strahlentherapie

Strahlentherapie	Meningealer Befall n=202	Kein meningealer Befall n=92	Alle Patienten n=294
RTX			
Ja	187 (92,57%)	79 (85,86%)	266 (90,47%)
Nein	13 (6,43%)	11 (11,95%)	24 (8,16%)
Keine Angaben	2 (1%)	2 (2,17%)	4 (1,36%)
Applikationsart RTX			
kombiniert	4 (1,98%)	4 (4,34%)	8 (2,72%)
konventionell	65 (32,17%)	22 (23,91%)	87 (29,59%)
hyperfraktioniert	16 (7,92%)	6 (6,52%)	22 (7,48%)
hyperfraktioniert-akzeleriert	95 (47,02%)	40 (43,47%)	135 (45,91%)
Keine Angaben	9 (4,45%)	7 (7,60%)	16 (5,44%)
keine RTX	13 (6,43%)	11 (11,95%)	24 (8,16%)
Brachytherapie	∅	2 (2,17%)	2 (0,68%)
RTX Dosis			
32±2	25 (12,37%)	16 (17,39%)	41 (13,94%)
40±2 Gray	13 (6,43%)	6 (2,04%)	19 (6,46%)
45±2 Gray bis 48±2 Gray	106 (52,47%)	40 (13,60%)	146 (49,65%)
54 Gray	21 (10,39%)	4 (4,37%)	25 (8,50%)
Abweichungen	21 (10,39%)	13 (4,42%)	34 (11,56%)
Keine Angaben	3 (1,48%)	2 (2,17%)	5 (1,7%)
keine RTX	13 (6,43%)	11 (11,95%)	24 (8,16%)
RTX Beginn in Wochen nach Therapiebeginn			
<8	12 (5,94%)	5 (5,43%)	17 (5,78%)
>=8 bis <=12	38 (18,81%)	11 (11,92%)	49 (16,66%)
>12 bis <=16	53 (26,23%)	29 (31,52%)	82 (27,89%)
>16 bis <=20	34 (16,83%)	13 (14,13%)	47 (15,98%)
>20	44 (21,78%)	19 (20,65%)	63 (21,42%)
andere	2 (0,99%)	∅	2 (0,68%)
Keine Angaben zu RTX	2 (0,99%)	2 (2,17%)	4 (1,36%)
Keine Angaben zu RTX Beginn	4 (1,98%)	2 (2,17%)	6 (2,04%)
keine RTX	13 (6,34%)	11 (11,95%)	24 (8,16%)
RTX Dauer in Tagen			
0 bis <=21	40 (19,89%)	23 (25%)	63 (21,42%)
>21 bis <=50	114 (56,43%)	42 (45,65%)	156 (53,06%)
>50	26 (12,87%)	10 (10,86%)	36 (12,24%)
Keine Angaben	9 (4,45%)	6 (6,52%)	15 (5,10%)
keine RTX	13 (6,34%)	11 (11,95%)	24 (8,16%)

Tabelle 26: Intrakranielle Tumorausdehnung Strahlentherapie

Strahlentherapie	Intrakranielle Tumorausdehnung n=90
RTX	
Ja	81 (90%)
Nein	7 (7,77%)
Keine Angaben	2 (2,22%)
RTX Applikationsart	
kombiniert	1 (1,11%)
konventionell	22 (24,44%)
hyperfraktioniert	10 (11,11%)
hyperfraktioniert-akzeleriert	44 (48,88%)
keine RTX	7 (7,77%)
RTX Dosis	
32±2 Gray	6 (6,66%)
40±2 Gray	4 (4,44%)
45±2 Gray bis 48±2 Gray	51 (56,66%)
54 Gray	13 (14,44%)
Abweichende Dosen	6 (6,66%)
Keine Angaben	3 (3,33%)
keine RTX	7 (7,77%)
RTX Beginn in Wochen nach Therapiebeginn	
<8	5 (5,55%)
>=8 bis <=12	18 (20%)
>12 bis <=16	23 (25,55%)
>16 bis <=20	18 (20%)
>20	15 (16,66%)
Keine Angaben zu RTX	2 (2,22%)
Keine Angaben zu RTX Beginn	2 (2,22%)
keine RTX	7 (7,77%)
RTX Dauer	
0 bis <=21	16 (17,77%)
>21 bis <=50	51 (56,66%)
>50	10 (11,11%)
k.a.	6 (6,66%)
keine RTX	7 (7,77%)

3.6.1 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Strahlentherapie des Gesamtkollektives

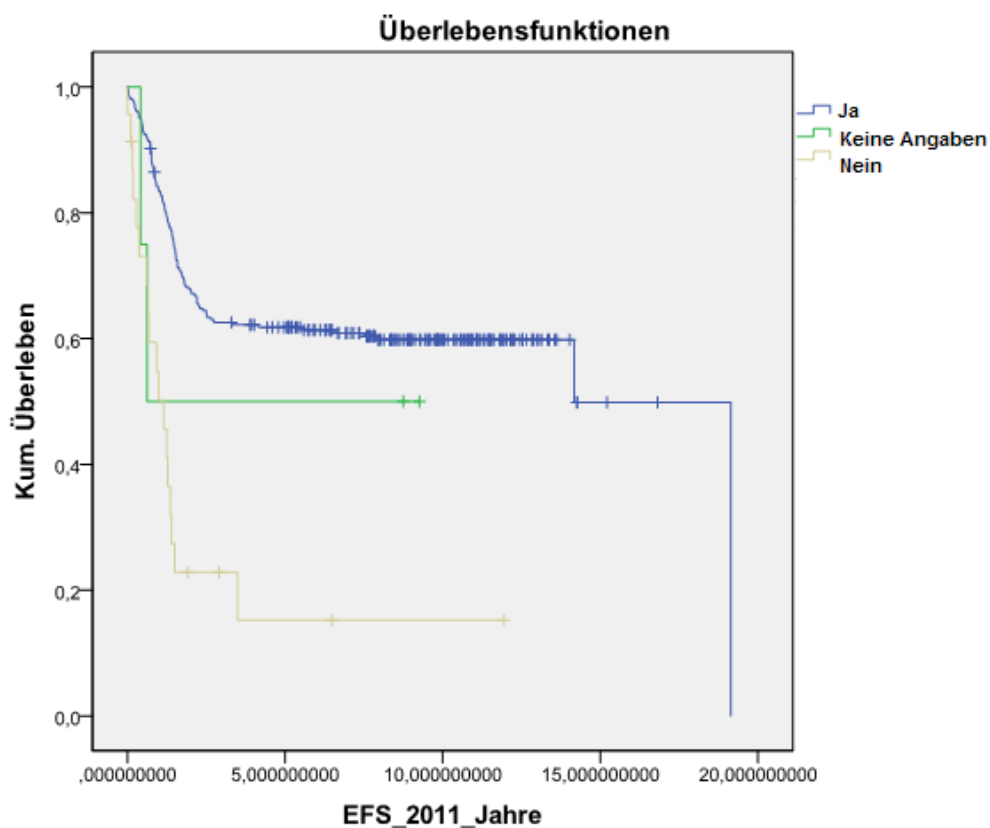


Abbildung 49: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Strahlentherapie des Gesamtkollektives

Das EFS für Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, lag bei 61,8% (n=266, 95% KI (55,9%-67,7%), Standardfehler r=0,030). Für Patienten, die keine Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 15,2% (n=23, 95% KI (0%-32,1%), Standardfehler r=0,086). Bei 4 Patienten waren keine Angaben zur Strahlentherapie vorhanden, das EFS lag bei 50% (95% KI (1%-99%), Standardfehler r=0,250). Die Signifikanz betrug p=0,000.

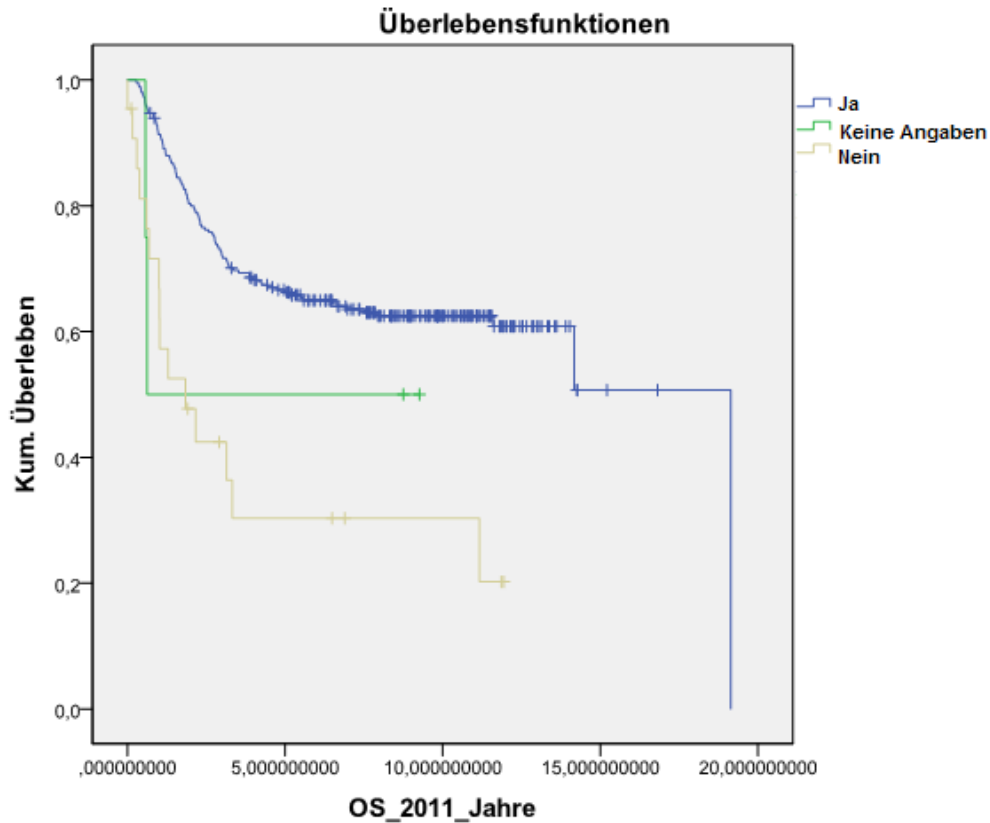


Abbildung 50: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Strahlentherapie des Gesamtkollektives

Das OS für Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, lag bei 66,6% (n=266, 95% KI (60,9%-72,3%), Standardfehler r=0,029). Für Patienten, die keine Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 30,3% (n=22, 95% KI (9,5%-51,1%), Standardfehler r=0,106). Bei 4 Patienten waren keine Angaben zur Strahlentherapie vorhanden, das OS lag bei 50% (95% KI (1%-99%), Standardfehler r=0,250). Die Signifikanz betrug p=0,000.

3.6.2 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie des Gesamtkollektives

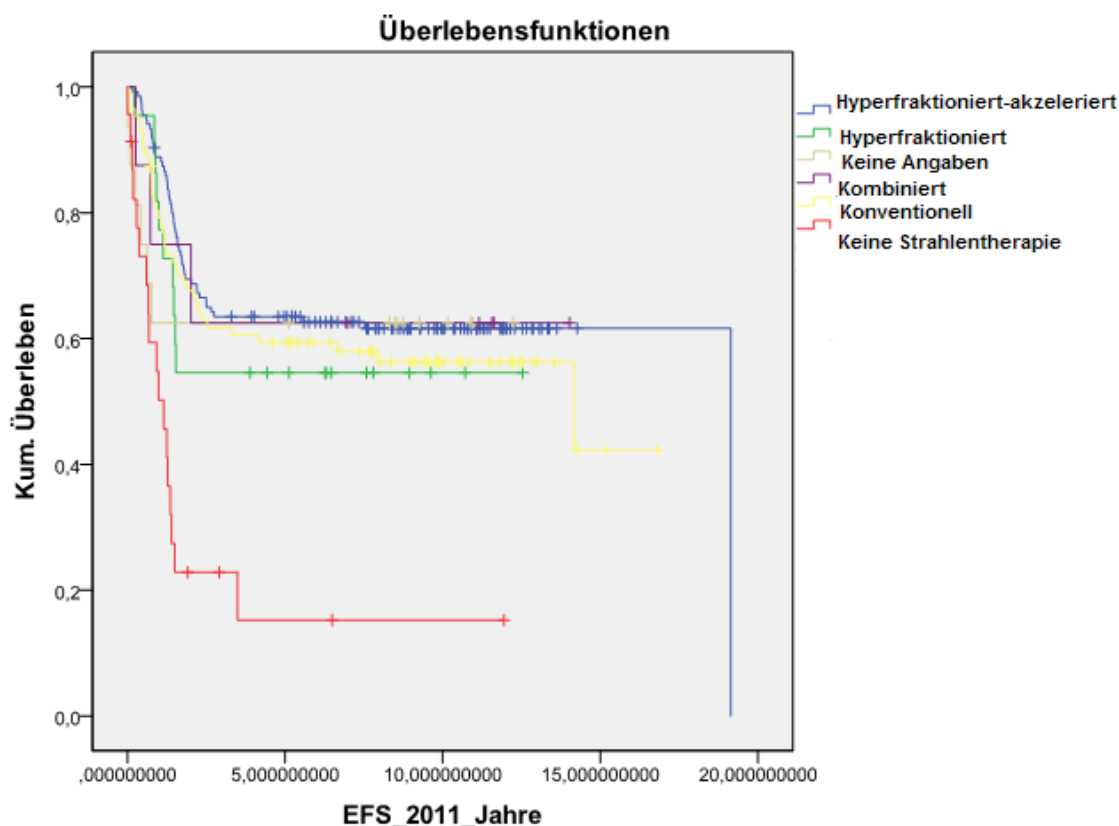


Abbildung 51: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Applikationsart der Strahlentherapie des Gesamtkollektives

Das EFS für Patienten, die eine hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlung erhielten, lag bei 63,5% (n=135, 95% KI (55,3%-71,7%), Standardfehler r=0,042). Für Patienten, die eine hyperfraktionierte Bestrahlung erhielten, lag das EFS bei 54,5% (n=22, 95% KI (33,7%-75,3%), Standardfehler r=0,106). Für Patienten, die eine kombinierte Bestrahlung erhielten, lag das EFS bei 62,5% (n=8, 95% KI (29%-96%), Standardfehler r=0,171). Für Patienten, die eine konventionelle Bestrahlung erhielten, lag das EFS bei 59,4% (n=87, 95% KI (49%-69,8%), Standardfehler r=0,053). Für Patienten, zu denen keine Angaben zur Bestrahlungsart gemacht werden konnten, lag das EFS bei 62,5% (n=16, 95% KI (38,8%-86,2%), Standardfehler r=0,121). Für Patienten, die keine Bestrahlung erhielten, lag das EFS bei 15,2% (n=23, 95% KI (0%-32,1%), Standardfehler r=0,086). Die Signifikanz betrug p=0,000. 2 Patienten erhielten eine Brachytherapie.

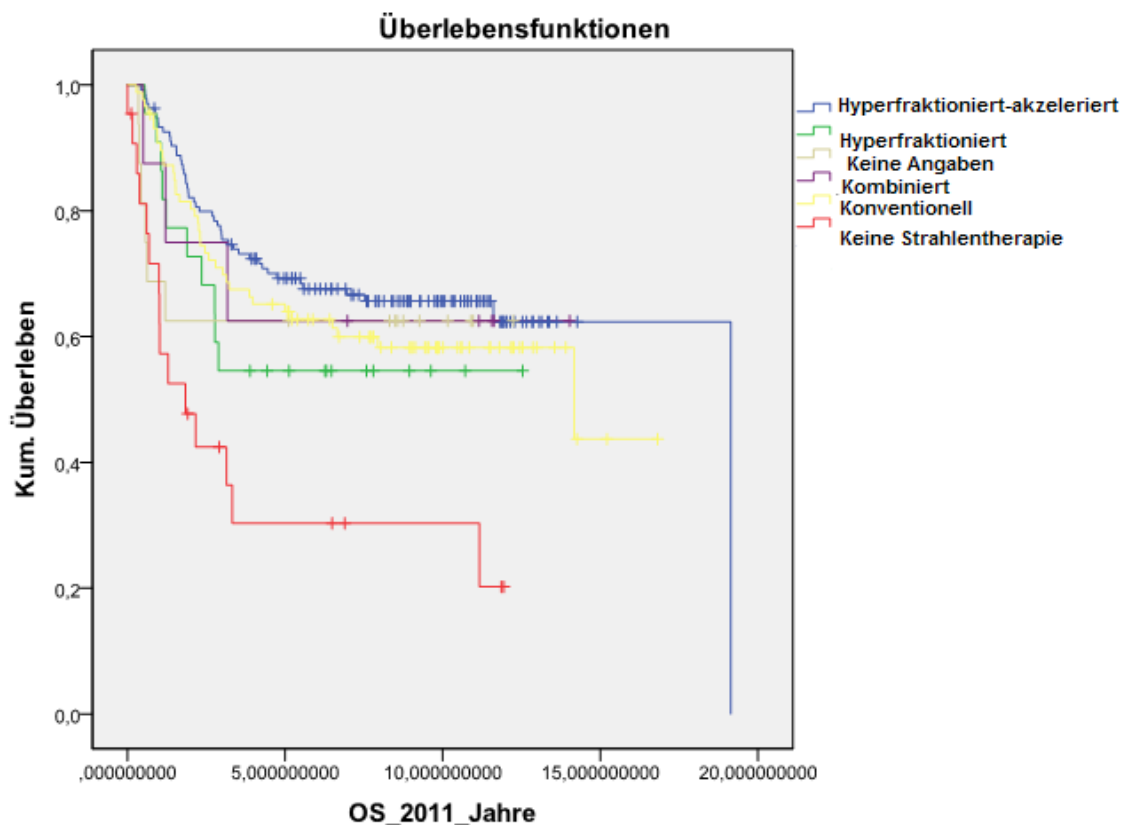


Abbildung 52: 5 Jahres Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie des Gesamtkollektives

Das OS für Patienten, die eine hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlung erhielten, lag bei 69,3% ($n=135$, 95% KI (61,5%-77,1%), Standardfehler $r=0,040$). Für Patienten, die eine hyperfraktionierte Bestrahlung erhielten, lag das OS bei 54,5% ($n=22$, 95% KI (33,6%-75,2%), Standardfehler $r=0,106$). Für Patienten, die eine kombinierte Bestrahlung erhielten, lag das OS bei 62,5% ($n=8$, 95% KI (29%-96%), Standardfehler $r=0,171$). Für Patienten, die eine konventionelle Bestrahlung erhielten, lag das OS bei 65,2% ($n=87$, 95% KI (52,5%-72,5%), Standardfehler $r=0,051$). Für Patienten, zu denen keine Angaben zur Bestrahlungsart gemacht werden konnten, lag das OS bei 62,5% ($n=16$, 95% KI (38,8%-86,5%), Standardfehler $r=0,121$). Für Patienten, die keine Bestrahlung erhielten, lag das OS bei 30,3% ($n=23$, 95% KI (9,5%-51,1%), Standardfehler $r=0,106$). Die Signifikanz betrug $p=0,001$. 2 Patienten erhielten eine Brachytherapie.

3.6.3 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie des Gesamtkollektives

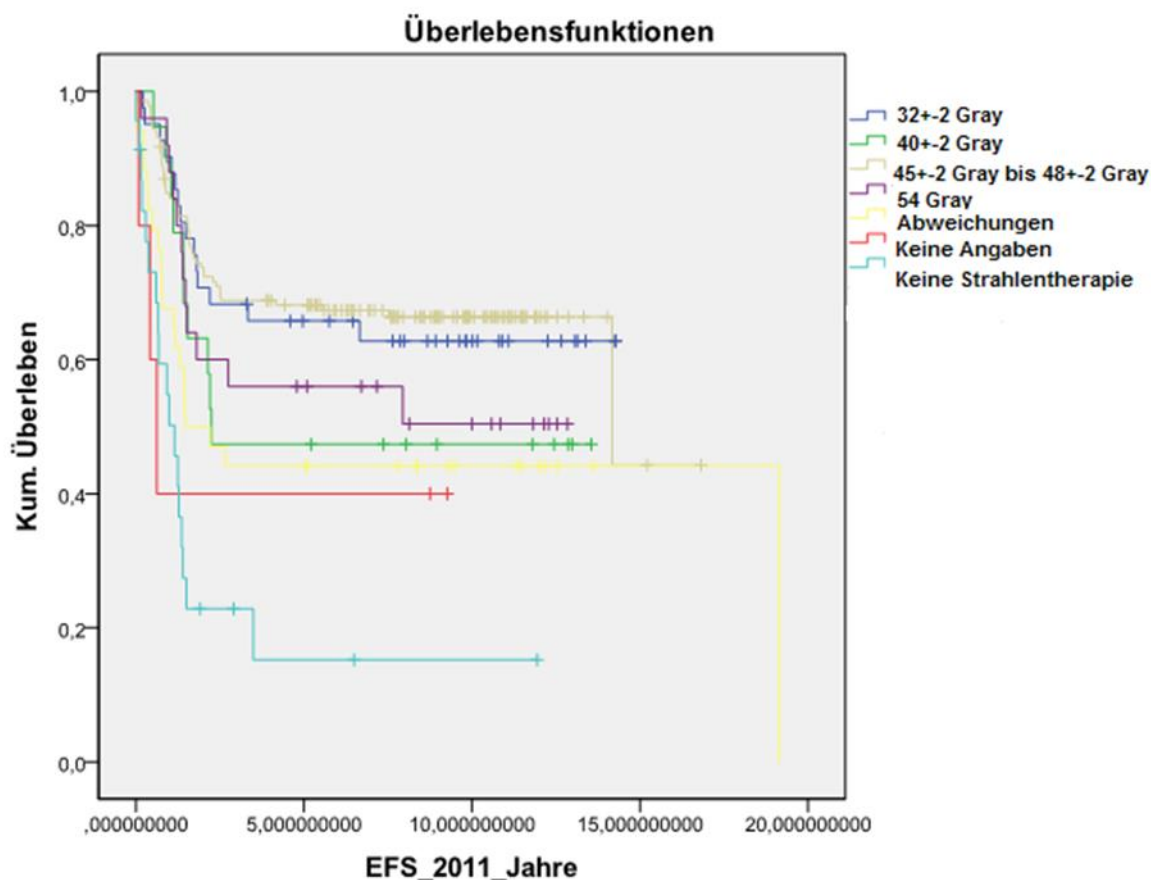


Abbildung 53: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Dosis der Strahlentherapie des Gesamtkollektives

Das EFS für Patienten, die mit einer Dosis von 32 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag bei 65,8% ($n=41$, 95% KI (51,4%-80,3%), Standardfehler $r=0,074$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 40 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 47,4% ($n=19$, 95% KI (24,9%-69,9%), Standardfehler $r=0,115$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 45 ± 2 Gray bis 48 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 68,1% ($n=146$, 95% KI (60,5%-75,7%), Standardfehler $r=0,039$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 54 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 56% ($n=25$, 95% KI (41,1%-75,4%), Standardfehler $r=0,099$). Für Patienten, die vom Protokoll abweichende Dosen erhielten, lag das EFS bei 44,1% ($n=34$, 95% KI (27,4%-60,8%), Standardfehler $r=0,085$). Bei 5 Patienten konnten keine Angaben zur Dosis gemacht werden, das EFS lag bei 40% (95% KI (0%-82,9%), Standardfehler $r=0,219$). Für Patienten, die keine Bestrahlung erhielten lag das EFS

bei 15,2% (n=23, 95% KI (0%-32,1%), Standardfehler r=0,086). Die Signifikanz betrug p=0,000.

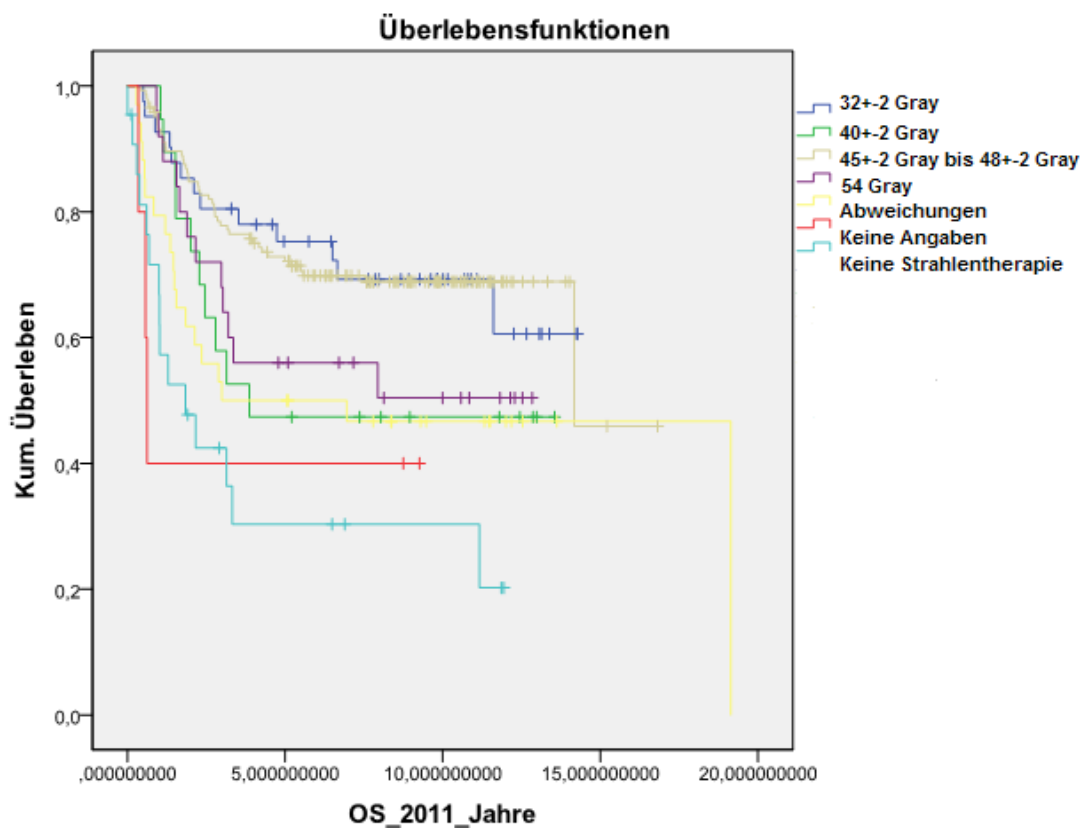


Abbildung 54: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie des Gesamtkollektives

Das OS für Patienten, die mit einer Dosis von 32±2 Gray bestrahlt wurden, lag bei 75,3% (n=41, 95% KI (62%-88,6%), Standardfehler r=0,068). Für Patienten, die mit einer Dosis von 40±2 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 47,4% (n=19, 95% KI (24,9%-69,9%), Standardfehler r=0,115). Für Patienten, die mit einer Dosis von 45±2 Gray bis 48±2 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 72,9% (n=146, 95% KI (65,6%-80,2%), Standardfehler r=0,037). Für Patienten, die mit einer Dosis von 54 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 56% (n=25, 95% KI (36,6%-75,4%), Standardfehler r=0,099). Für Patienten, die vom Protokoll abweichende Dosen erhielten, lag das OS bei 50% (n=34, 95% KI (33,1%-66,9%), Standardfehler r=0,086). Bei 5 Patienten konnten keine Angaben zur Dosis gemacht werden, das OS lag bei 40% (95% KI (0%-82,9%), Standardfehler r=0,219). Für Patienten, die keine Bestrahlung erhielten lag das OS bei 30,3%

(n=22, 95% KI (9,5%-51,1%), Standardfehler $r=0,106$). Die Signifikanz betrug $p=0,000$.

3.6.4 Gesamtkollektiv Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen des Gesamtkollektives.

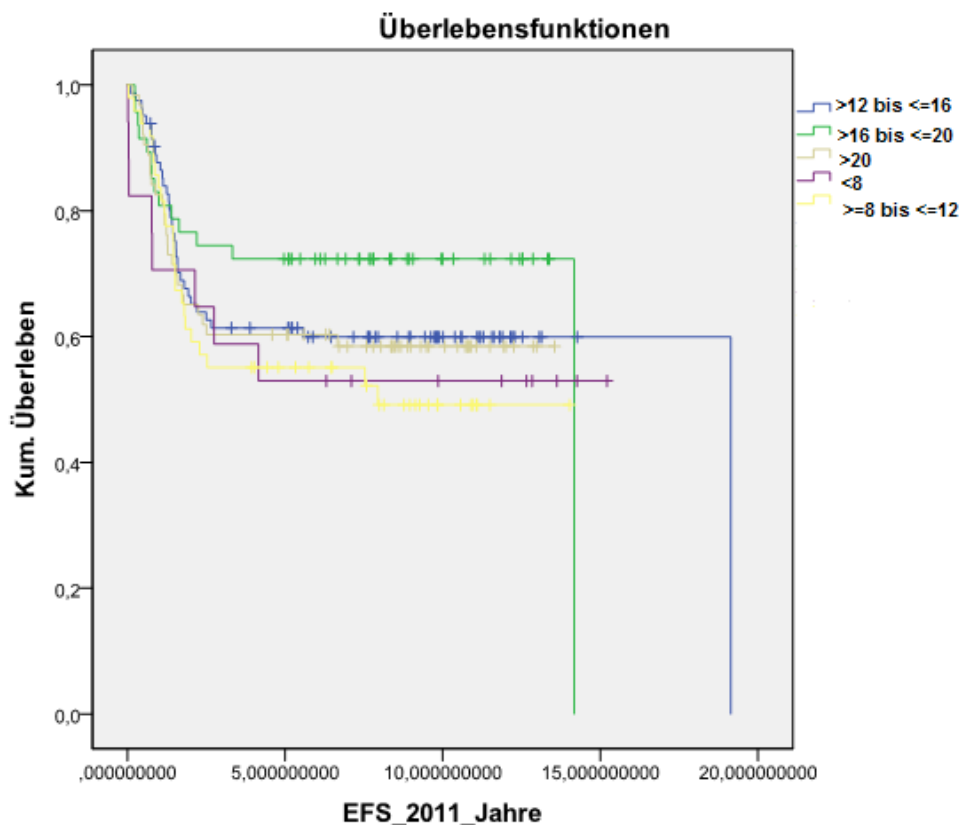


Abbildung 55: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen des Gesamtkollektives

Für Patienten, bei denen <8 Wochen nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 52,9% (n=17, 95% KI (29,2%-76,6%), Standardfehler r=0,121). Für Patienten, bei denen zwischen der 8. und 12. Woche (>=8 bis <=12) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 55,1% (n=49, 95% KI (41,2%-69%), Standardfehler r=0,071). Für Patienten, bei denen zwischen der 12. und 16. Woche (>12 bis <=16) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 61,4% (n=82, 95% KI (50,8%-72%), Standardfehler r=0,054). Für Patienten, bei denen zwischen der 16. und 20. Woche (>16 bis <=20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 72,3%

(n=47, 95% KI (59,6%-85%), Standardfehler r=0,065). Für Patienten, bei denen nach der 20. Woche (>20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 60,3% (n=63, 95% KI (48,1%-72,5%), Standardfehler r=0,062). Die Signifikanz betrug p=0,507.

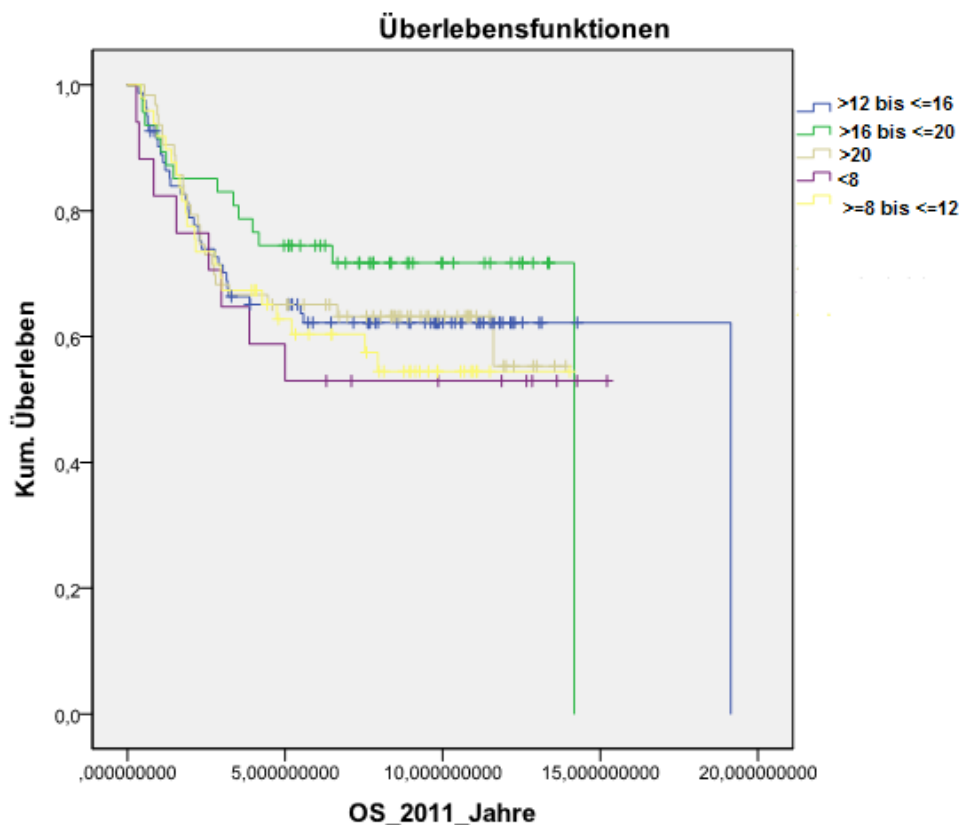


Abbildung 56: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen des Gesamtkollektives

Für Patienten, bei denen <8 Wochen nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 58,8% (n=17, 95% KI (35,5%-82,1%), Standardfehler r=0,119). Für Patienten, bei denen zwischen der 8. und 12. Woche (>=8 bis <=12) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 62,8% (n=49, 95% KI (49,1%-76,5%), Standardfehler r=0,070). Für Patienten, bei denen zwischen der 12. und 16. Woche (>12 bis <=16) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 65,1% (n=82, 95% KI (54,7%-75,5%), Standardfehler r=0,053). Für Patienten, bei denen zwischen der 16. und 20. Woche (>16 bis <=20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 74,5% (n=47, 95% KI (62%-87%), Standardfehler r=0,064). Für Patienten, bei denen

nach der 20. Woche (>20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 65,1% (n=63, 95% KI (53,3-76,9%), Standardfehler $r=0,060$). Die Signifikanz betrug $p=0,690$.

3.6.5 Gesamtkollektiv Dauer der Strahlentherapie in Tagen

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dauer der Strahlentherapie in Tagen des Gesamtkollektives.

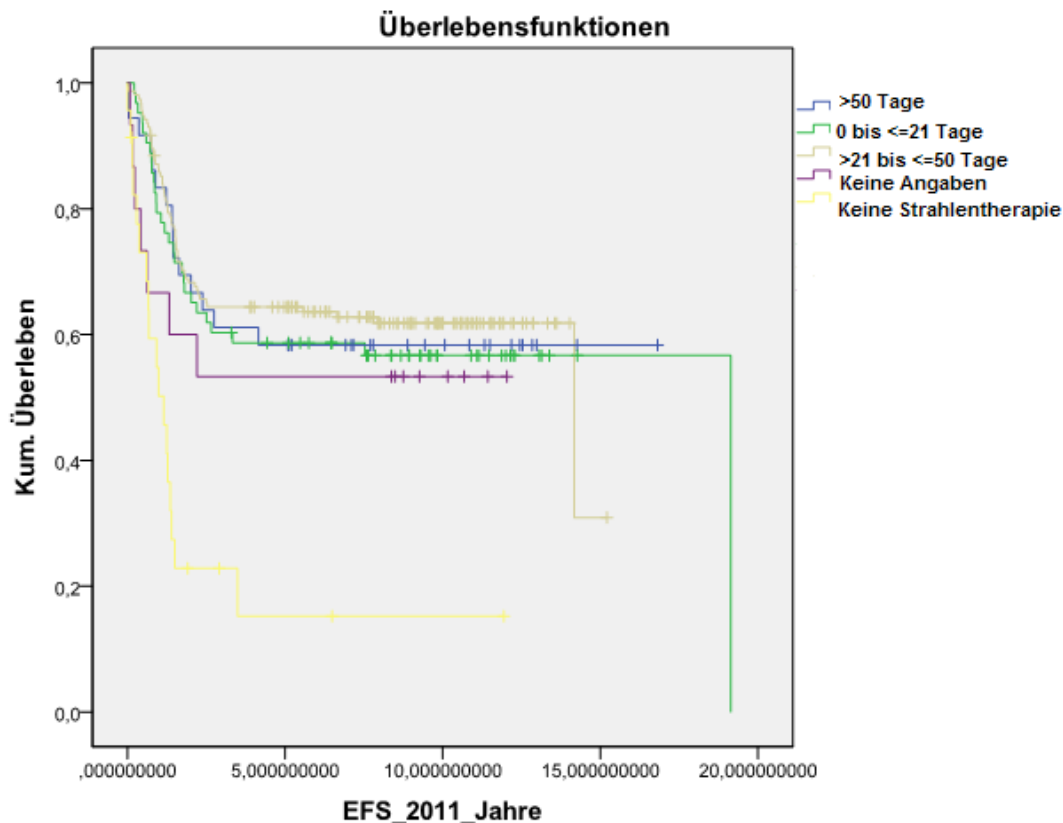


Abbildung 57: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Dauer der Strahlentherapie in Tagen des Gesamtkollektives

Für Patienten, die zwischen 0 und 21 Tagen bestrahlt wurden (0 bis <=21 Tage), lag das EFS bei 58,7% (n=63, 95% KI (46,5%-70,9%), Standardfehler r=0,062). Für Patienten, die zwischen 21 und 50 Tagen bestrahlt wurden (>21 bis <=50 Tage), lag das EFS bei 64,4% (n=156, 95% KI (56,8%-72%), Standardfehler r=0,039). Für Patienten, die über 50 Tage bestrahlt wurden (>50), lag das EFS bei 58,3% (n=36, 95% KI (42,2%-74,4%), Standardfehler r=0,082). Bei 15 Patienten fanden sich keine Angaben zur Dauer der Strahlentherapie, das EFS lag bei 53,3% (95% KI (28%-78,6%), Standardfehler r=0,129). Für Patienten, die keine Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 15,2% (n=23, 95% KI (0%-32,1%), Standardfehler r=0,086). Die Signifikanz betrug p=0,000.

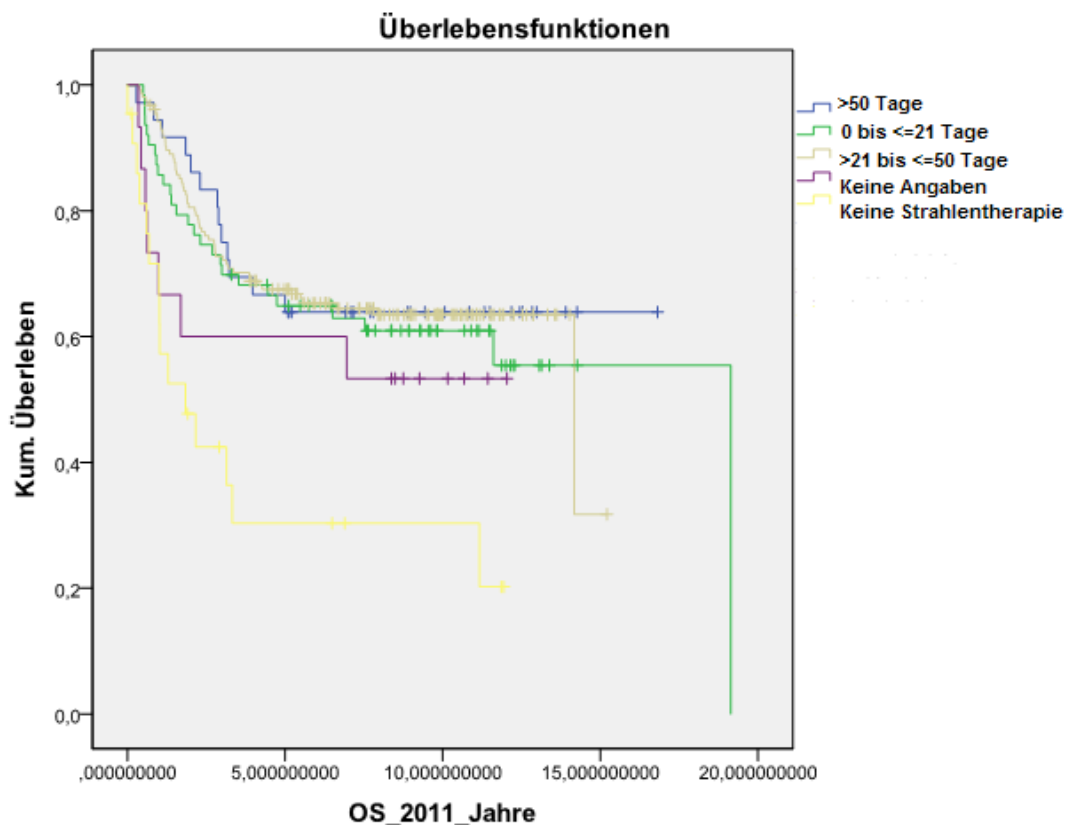


Abbildung 58: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dauer der Strahlentherapie in Tagen des Gesamtkollektives

Für Patienten, die zwischen 0 und 21 Tagen bestrahlt wurden (0 bis ≤ 21 Tage), lag das OS bei 64,9% ($n=63$, 95% KI (53,1%-76,9%), Standardfehler $r=0,060$). Für Patienten, die zwischen 21 und 50 Tagen bestrahlt wurden (>21 bis ≤ 50 Tage), lag das OS bei 67,5% ($n=156$, 95% KI (60,1%-74,9%), Standardfehler $r=0,038$). Für Patienten, die über 50 Tage bestrahlt wurden (>50), lag das OS bei 66,7% ($n=36$, 95% KI (51,2%-82,2%), Standardfehler $r=0,079$). Bei 15 Patienten fanden sich keine Angaben zur Dauer der Strahlentherapie, das OS lag bei 60% (95% KI (35,3%-100%), Standardfehler $r=0,126$). Für Patienten, die keine Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 30,3% ($n=22$, 95% KI (9,5%-51,1%), Standardfehler $r=0,106$). Die Signifikanz betrug $p=0,000$.

3.6.6 Meningealer Befall Durchführung einer Strahlentherapie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Meningealem Befall.

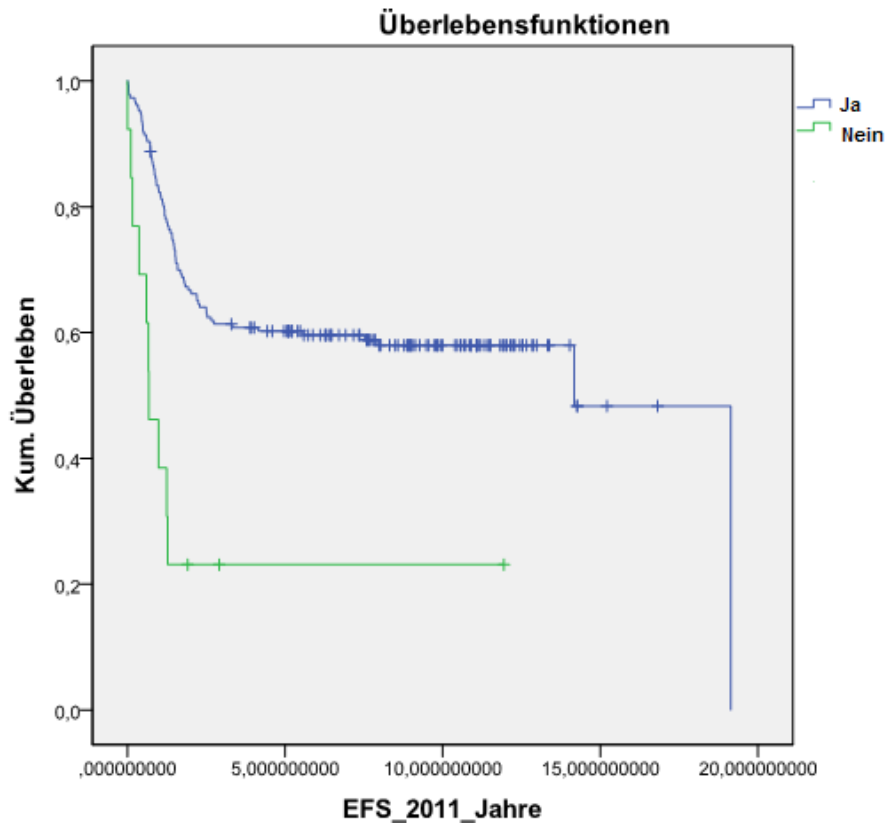


Abbildung 59: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Meningealem Befall

Für Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten haben, lag das EFS bei 60,2% (n=187, 95% KI (53,2%-67,2%), Standardfehler r=0,036). Für Patienten, die keine Strahlentherapie erhalten haben, lag das EFS bei 23,1% (n=13, 95% KI (0,2%-46%), Standardfehler r=0,117). Die Signifikanz betrug p=0,000.

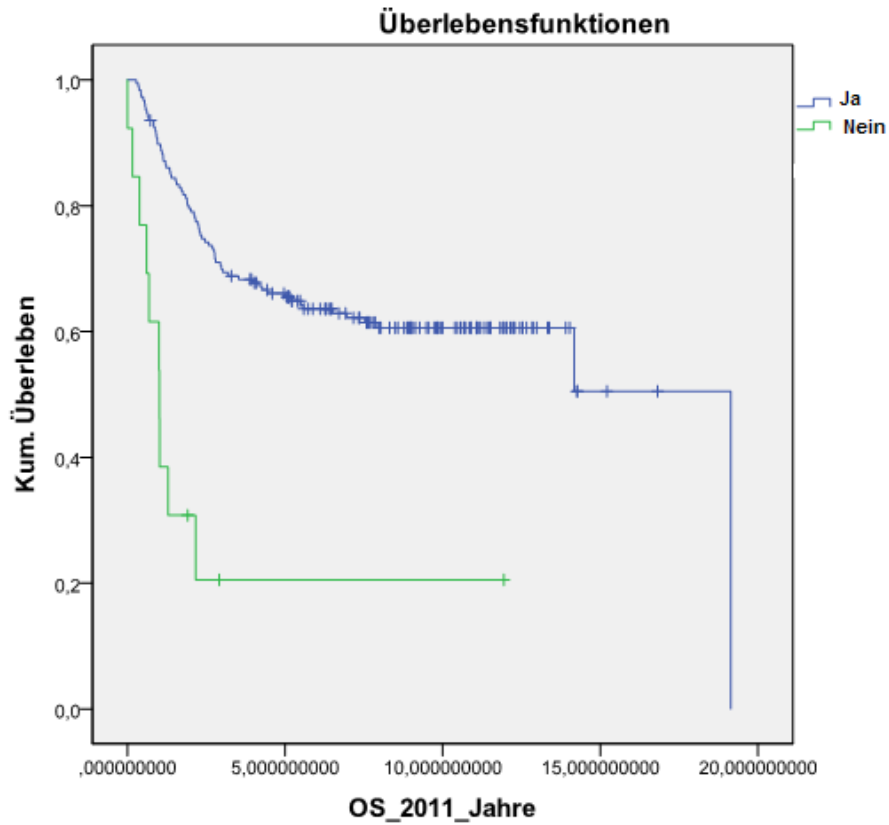


Abbildung 60: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Meningealem Befall

Für Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten haben, lag das OS bei 66,1% (n=187, 95% KI (59,2%-73%), Standardfehler $r=0,035$). Für Patienten, die keine Strahlentherapie erhalten haben, lag das OS bei 20,5% (n=13, 95% KI (0%-44%), Standardfehler $r=0,120$). Die Signifikanz betrug $p=0,000$.

3.6.6.1 Meningealer Befall Applikationsart der Strahlentherapie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Meningealem Befall.

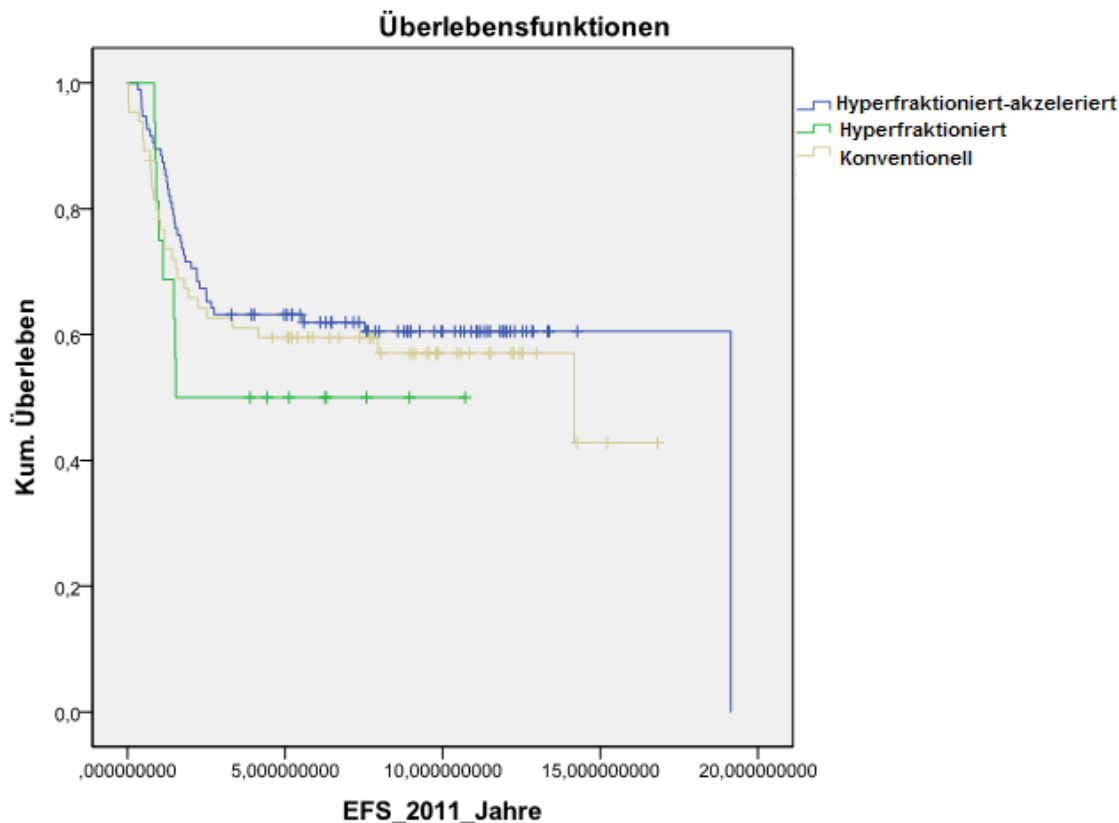


Abbildung 61: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Meningealem Befall

Das EFS für Patienten, die eine hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlung erhielten, lag bei 63,2% (n=95, 95% KI (53,9%-72,8%), Standardfehler r=0,049). Für Patienten, die eine hyperfraktionierte Bestrahlung erhielten, lag das EFS bei 50% (n=16, 95% KI (25,5%-74,5%), Standardfehler r=0,125). Für Patienten, die eine konventionelle Bestrahlung erhielten, lag das EFS bei 59,5% (n=65, 95% KI (47,5%-71,5%), Standardfehler r=0,061). Die Signifikanz betrug p=0,519.

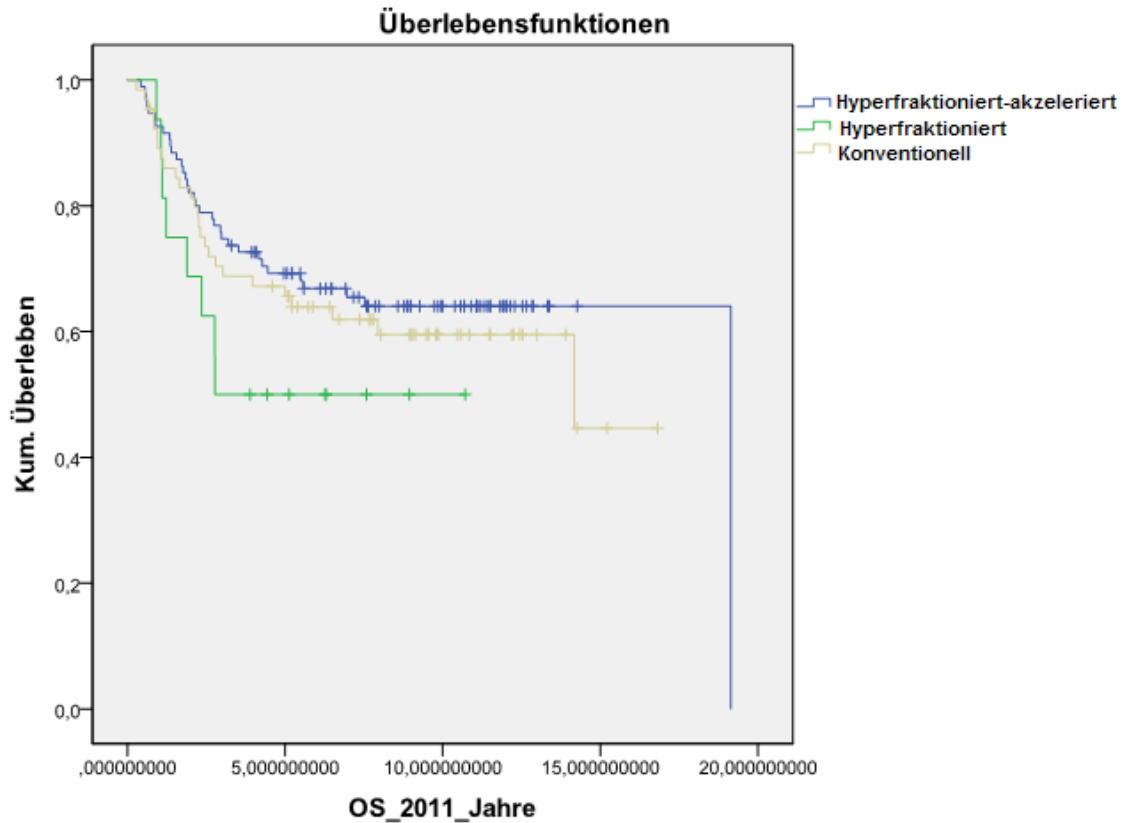


Abbildung 62: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Meningealem Befall

Das OS für Patienten, die eine hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlung erhielten, lag bei 69,3% (n=95, 95% KI (59,9%-78,4%), Standardfehler r=0,048). Für Patienten, die eine hyperfraktionierte Bestrahlung erhielten, lag das OS bei 50% (n=16, 95% KI (25,5%-74,5%), Standardfehler r=0,125). Für Patienten, die eine konventionelle Bestrahlung erhielten, lag das OS bei 67,2% (n=65, 95% KI (55,6%-78,8%), Standardfehler r=0,059). Die Signifikanz betrug p=0,314.

3.6.6.2 Meningealer Befall Dosis der Strahlentherapie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Meningealem Befall.

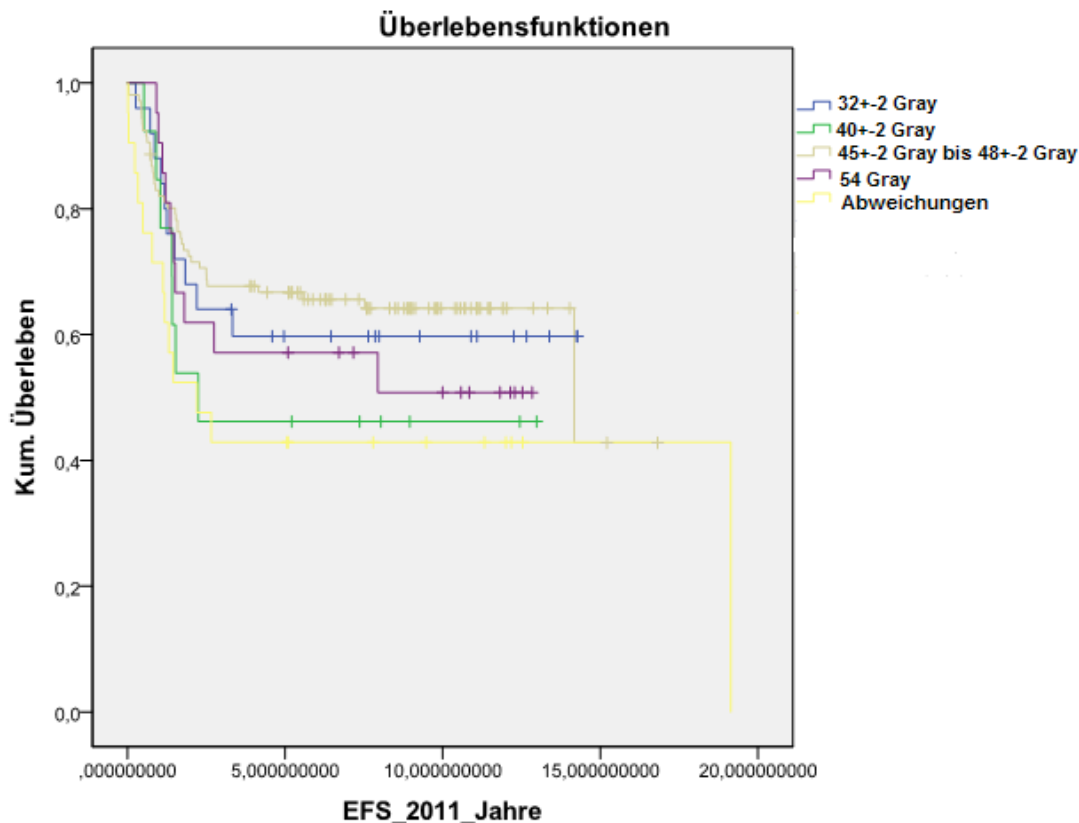


Abbildung 63: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Meningealem Befall

Das EFS für Patienten, die mit einer Dosis von 32 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag bei 59,7% ($n=25$, 95% KI (40,3%-79,1%), Standardfehler $r=0,099$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 40 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 46,2% ($n=13$, 95% KI (19,2%-73,2%), Standardfehler $r=0,138$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 45 ± 2 Gray bis 48 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 66,7% ($n=106$, 95% KI (57,7%-75,7%), Standardfehler $r=0,046$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 54 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 57,1% ($n=21$, 95% KI (35,9%-78,3%), Standardfehler $r=0,108$). Für Patienten, die vom Protokoll abweichende Dosen erhielten, lag das EFS bei 42,9% ($n=21$, 95% KI (21,7%-64,1%), Standardfehler $r=0,108$). Die Signifikanz betrug $p=0,232$.

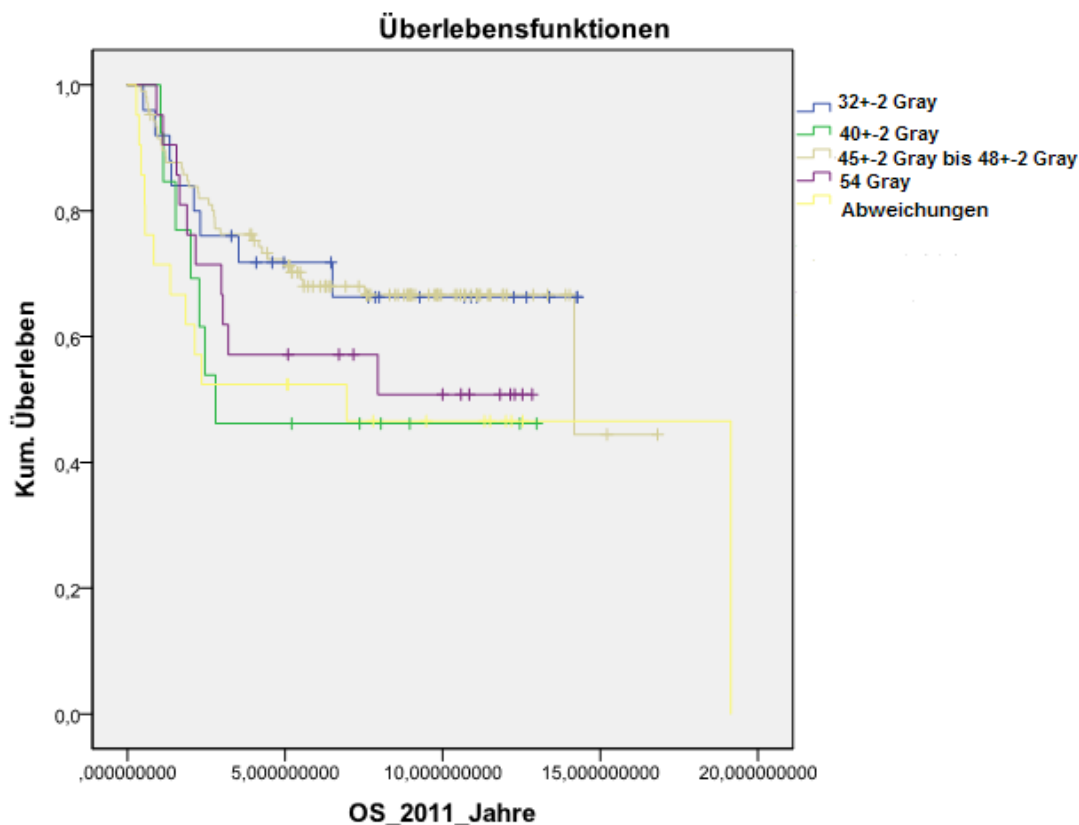


Abbildung 64: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Meningealem Befall

Das OS für Patienten, die mit einer Dosis von 32 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag bei 71,8% ($n=25$, 95% KI (54%-89,6%), Standardfehler $r=0,091$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 40 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 46,2% ($n=13$, 95% KI (19,2%-73,2%), Standardfehler $r=0,138$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 45 ± 2 Gray bis 48 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 72,3% ($n=106$, 95% KI (63,7%-80,9%), Standardfehler $r=0,044$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 54 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 57,1% ($n=21$, 95% KI (35,9%-78,3%), Standardfehler $r=0,108$). Für Patienten, die vom Protokoll abweichende Dosen erhielten, lag das OS bei 52,4% ($n=21$, 95% KI (31%-73,8%), Standardfehler $r=0,109$). Die Signifikanz betrug $p=0,140$.

3.6.6.3 Meningealer Befall Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Meningealem Befall.

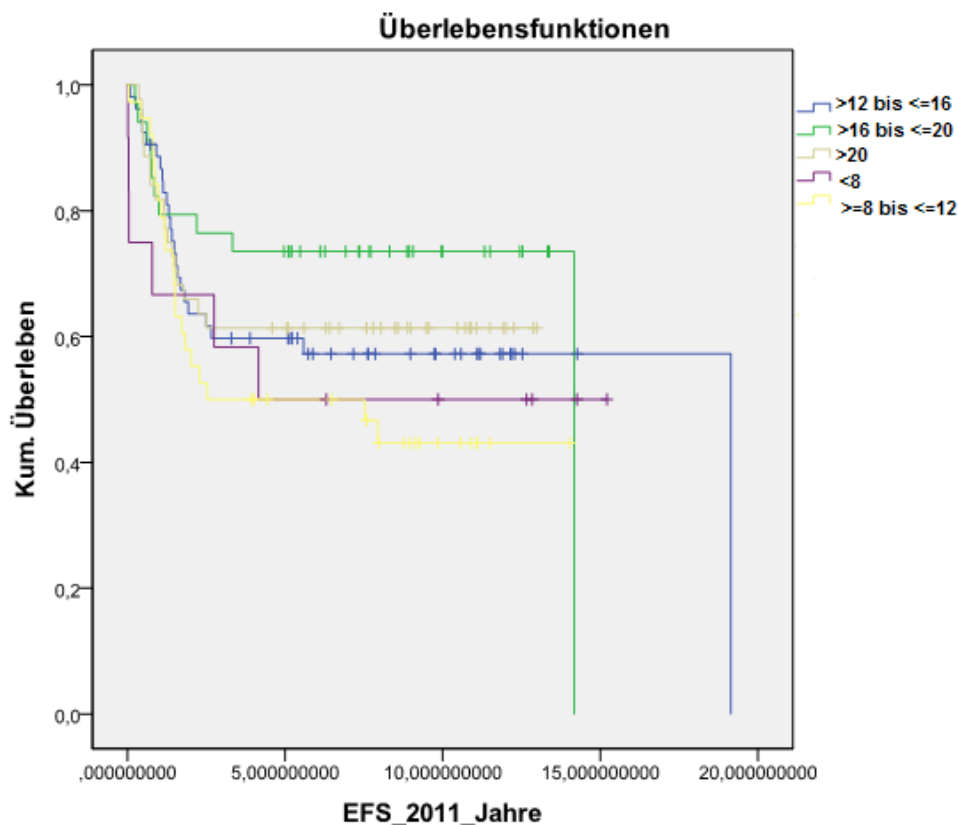


Abbildung 65: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Meningealem Befall

Für Patienten, bei denen <8 Wochen nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 50% (n=12, 95% KI (21,8%-78,2%), Standardfehler r=0,144). Für Patienten, bei denen zwischen der 8. und 12. Woche (>=8 bis <=12) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 50% (n=38, 95% KI (34,1%-65,9%), Standardfehler r=0,081). Für Patienten, bei denen zwischen der 12. und 16. Woche (>12 bis <=16) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 59,7% (n=53, 95% KI (46,4%-73%), Standardfehler r=0,068). Für Patienten, bei denen zwischen der 16. und 20. Woche (>16 bis <=20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 73,5%

(n=34, 95% KI (58,4%-88,4%), Standardfehler r=0,076). Für Patienten, bei denen nach der 20. Woche (>20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 61,4% (n=44, 95% KI (47,1%-75,7%), Standardfehler r=0,073). Die Signifikanz betrug p=0,349.

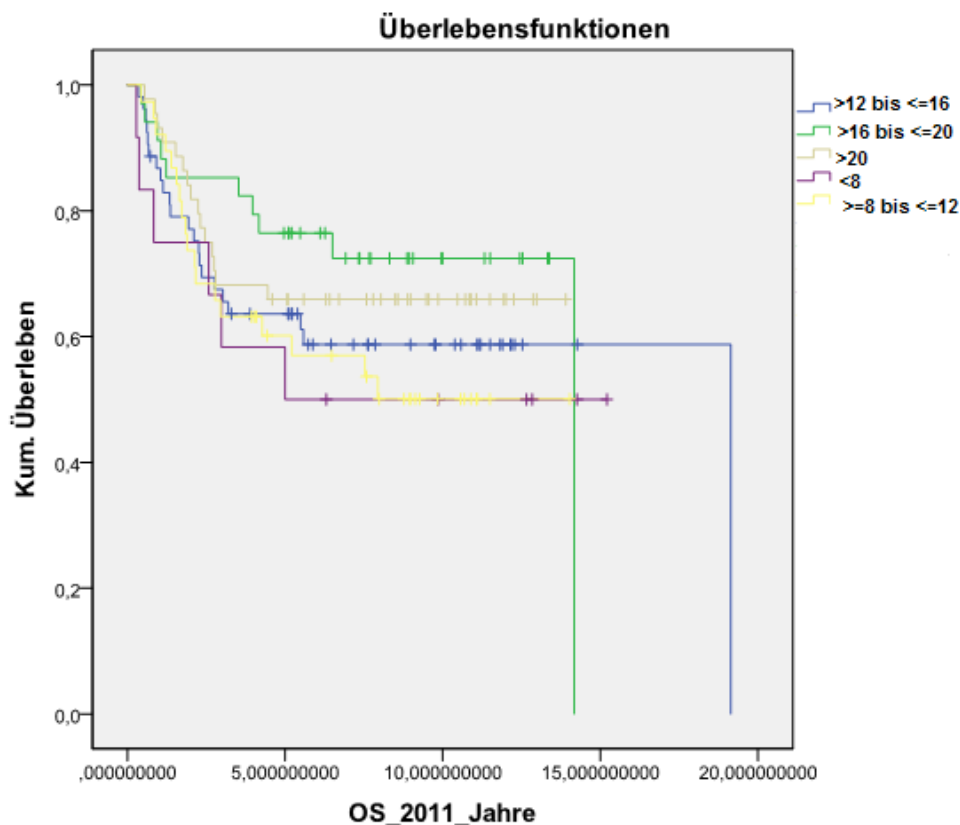


Abbildung 66: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Meningealem Befall

Für Patienten, bei denen <8 Wochen nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 58,3% (n=12, 95% KI (30,5%-86,1%), Standardfehler r=0,142). Für Patienten, bei denen zwischen der 8. und 12. Woche (>=8 bis <=12) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 60,2% (n=38, 95% KI (44,5%-75,9%), Standardfehler r=0,080). Für Patienten, bei denen zwischen der 12. und 16. Woche (>12 bis <=16) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 63,3% (n=53, 95% KI (50,2%-76,4%), Standardfehler r=0,067). Für Patienten, bei denen zwischen der 16. und 20. Woche (>16 bis <=20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 76,5% (n=34, 95% KI (62,2%-90,8%), Standardfehler r=0,073). Für Patienten, bei denen

nach der 20. Woche (>20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 65,9% (n=44, 95% KI (52%-79,8%), Standardfehler $r=0,071$). Die Signifikanz betrug $p=0,502$.

3.6.7 Kein meningealer Befall Durchführung einer Strahlentherapie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall.

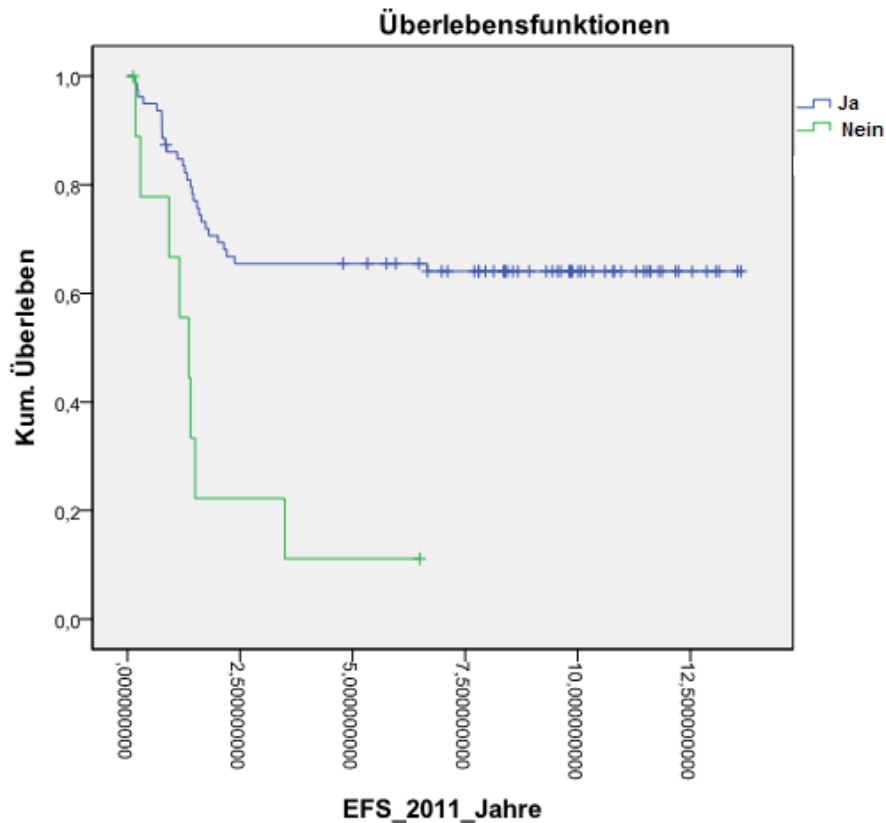


Abbildung 67: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall

Für Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 65,5% (n=79, 95% KI (54,9%-76,1%), Standardfehler r=0,054). Für Patienten, die keine Strahlentherapie erhielten lag das EFS bei 11,1% (n=10, 95% KI (0%-31,7%), Standardfehler r=0,105). Die Signifikanz betrug p=0,000.

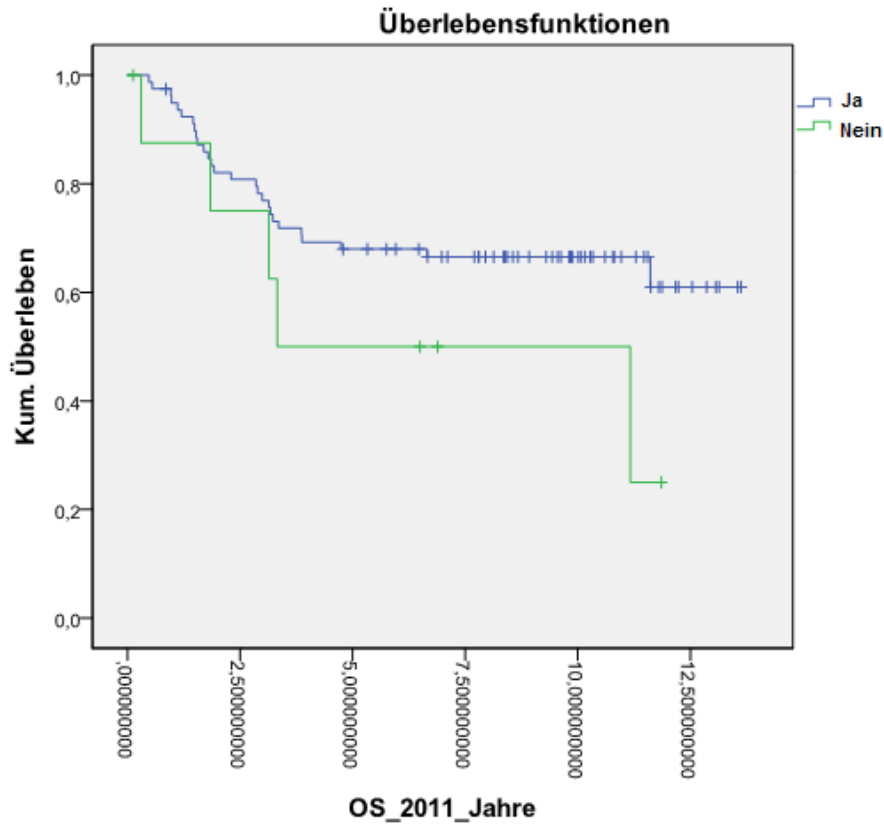


Abbildung 68: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall

Für Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 68% (n=79, 95% KI (57,6%-78,4%), Standardfehler r=0,053). Für Patienten, die keine Strahlentherapie erhielten lag das OS bei 50% (n=9, 95% KI (15,3%-84,7%), Standardfehler r=0,177). Die Signifikanz betrug p=0,144.

3.6.7.1 Kein meningealer Befall Applikationsart der Strahlentherapie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall.

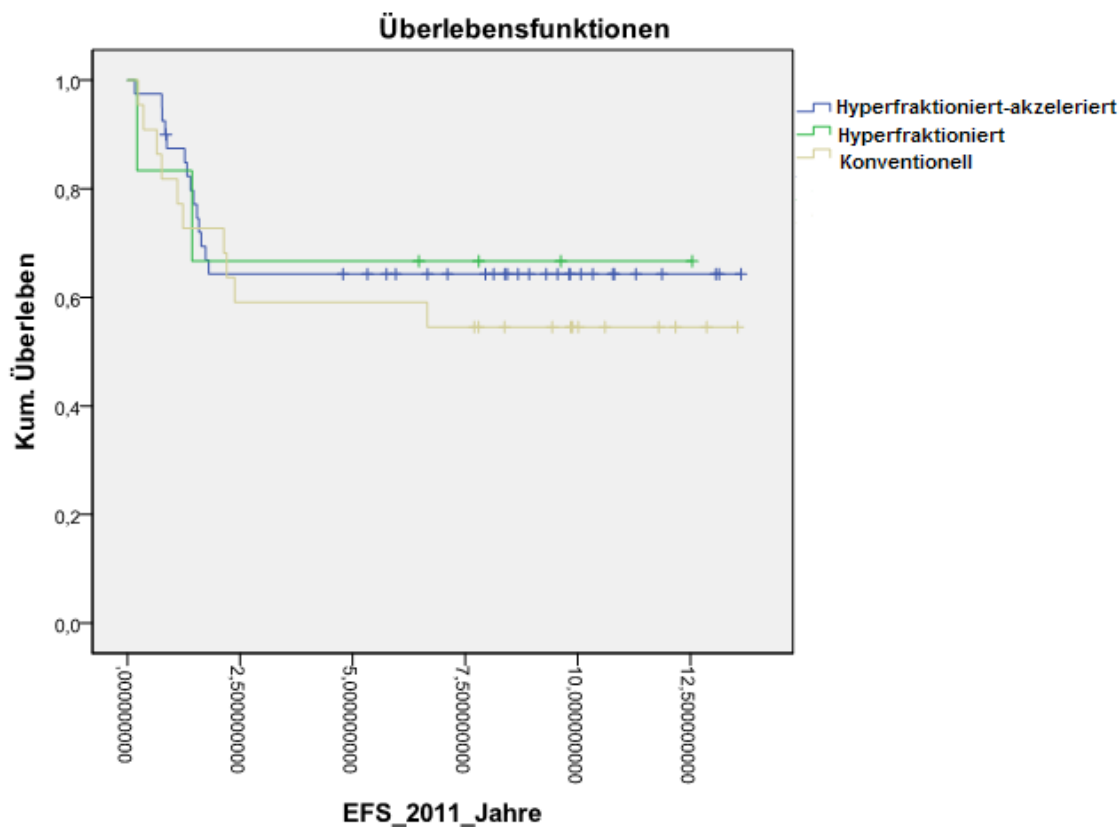


Abbildung 69: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall

Das EFS für Patienten, die eine hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlung erhielten, lag bei 64,3% (n=40, 95% KI (49,2%-79,4%), Standardfehler r=0,077). Für Patienten, die eine hyperfraktionierte Bestrahlung erhielten, lag das EFS bei 66,7% (n=6, 95% KI (29,1%-100%), Standardfehler r=0,192). Für Patienten, die eine konventionelle Bestrahlung erhielten, lag das EFS bei 59,1% (n=22, 95% KI (38,5%-79,7%), Standardfehler r=0,105). Die Signifikanz betrug p=0,771.

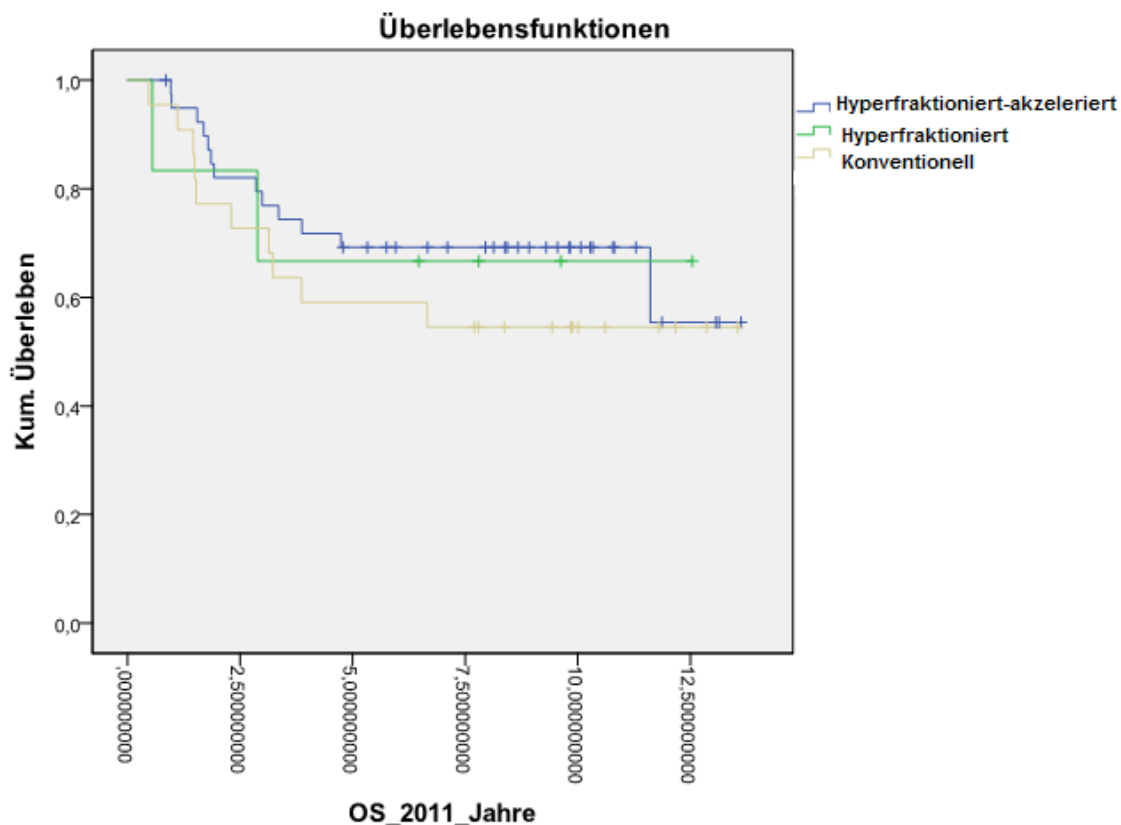


Abbildung 70: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall

Das OS für Patienten, die eine hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlung erhielten, lag bei 69,2% (n=40, 95% KI (54,7%-83,7%), Standardfehler $r=0,074$). Für Patienten, die eine hyperfraktionierte Bestrahlung erhielten, lag das OS bei 66,7% (n=6, 95% KI (29,1%-100%), Standardfehler $r=0,192$). Für Patienten, die eine konventionelle Bestrahlung erhielten, lag das OS bei 59,1% (n=22, 95% KI (38,5%-79,7%), Standardfehler $r=0,105$). Die Signifikanz betrug $p=0,635$.

3.6.7.2 Kein meningealer Befall Dosis der Strahlentherapie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall.

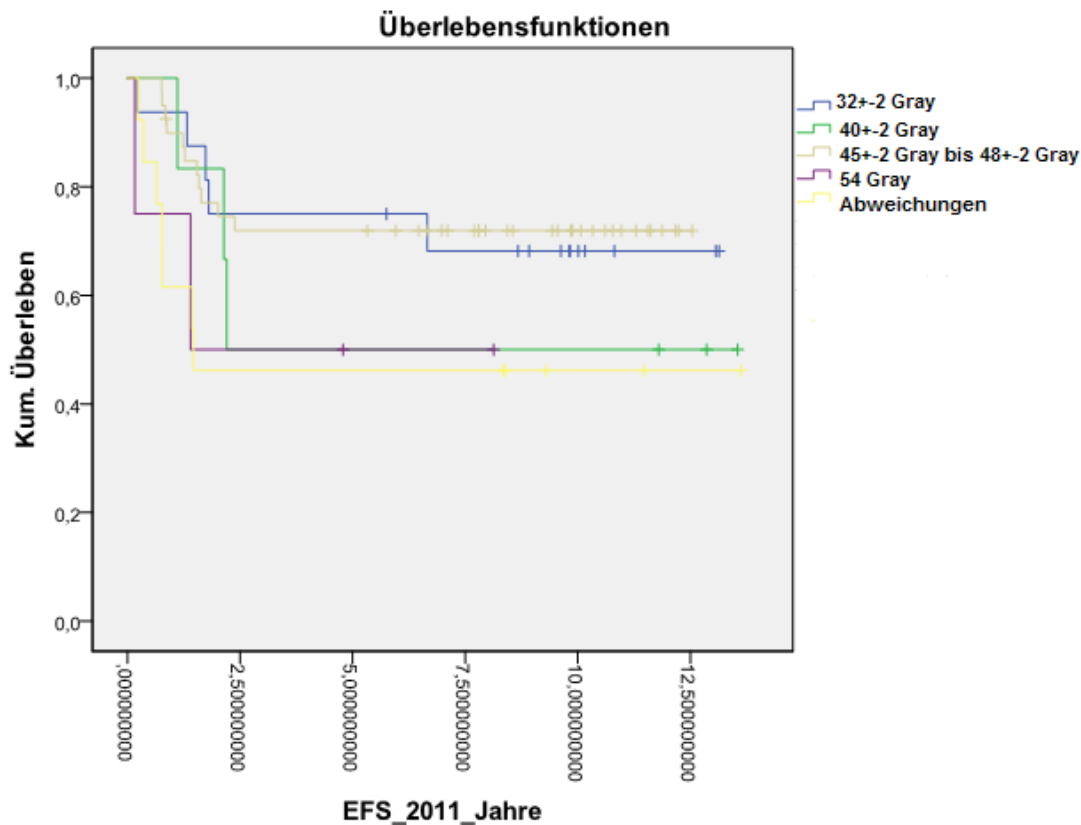


Abbildung 71: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall

Das EFS für Patienten, die mit einer Dosis von 32 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag bei 75% ($n=16$, 95% KI (53,8%-96,2%), Standardfehler $r=0,108$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 40 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 50% ($n=6$, 95% KI (10,6%-89,4%), Standardfehler $r=0,204$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 45 ± 2 Gray bis 48 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 71,9% ($n=40$, 95% KI (57,3%-86%), Standardfehler $r=0,072$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 54 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 50% ($n=4$, 95% KI (1%-99%), Standardfehler $r=0,250$). Für Patienten, die vom Protokoll abweichende Dosen erhielten, lag das EFS bei 46,2% ($n=13$, 95% KI (19,2%-73,2%), Standardfehler $r=0,138$). Die Signifikanz betrug $p=0,225$.

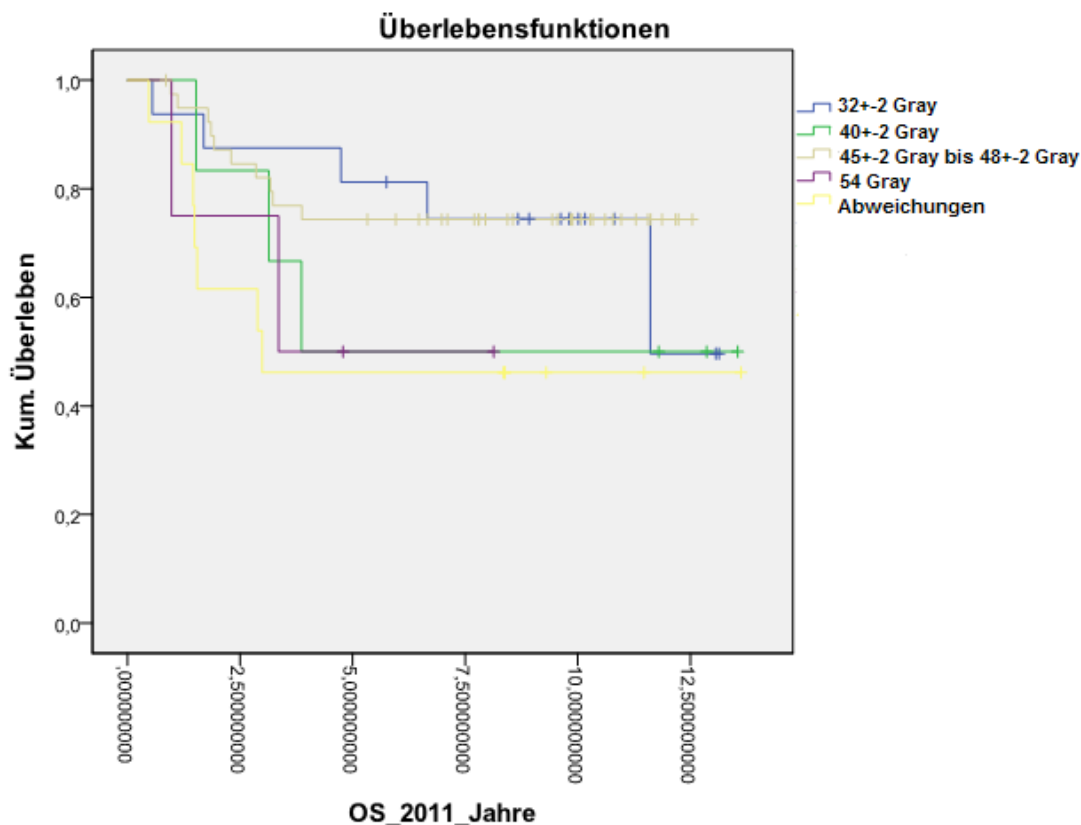


Abbildung 72: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Keinem meningealem Befall

Das OS für Patienten, die mit einer Dosis von 32 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag bei 81,3% ($n=16$, 95% KI (62,1%-100%), Standardfehler $r=0,098$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 40 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 50% ($n=6$, 95% KI (10,6%-89,4%), Standardfehler $r=0,204$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 45 ± 2 Gray bis 48 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 74,4% ($n=40$, 95% KI (60,7%-88,1%), Standardfehler $r=0,070$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 54 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 50% ($n=4$, 95% KI (1%-99%), Standardfehler $r=0,250$). Für Patienten, die vom Protokoll abweichende Dosen erhielten, lag das OS bei 46,2% ($n=13$, 95% KI (19,2%-73,2%), Standardfehler $r=0,138$). Die Signifikanz betrug $p=0,200$.

3.6.7.3 Kein meningealer Befall Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Keinem meningealem Befall.

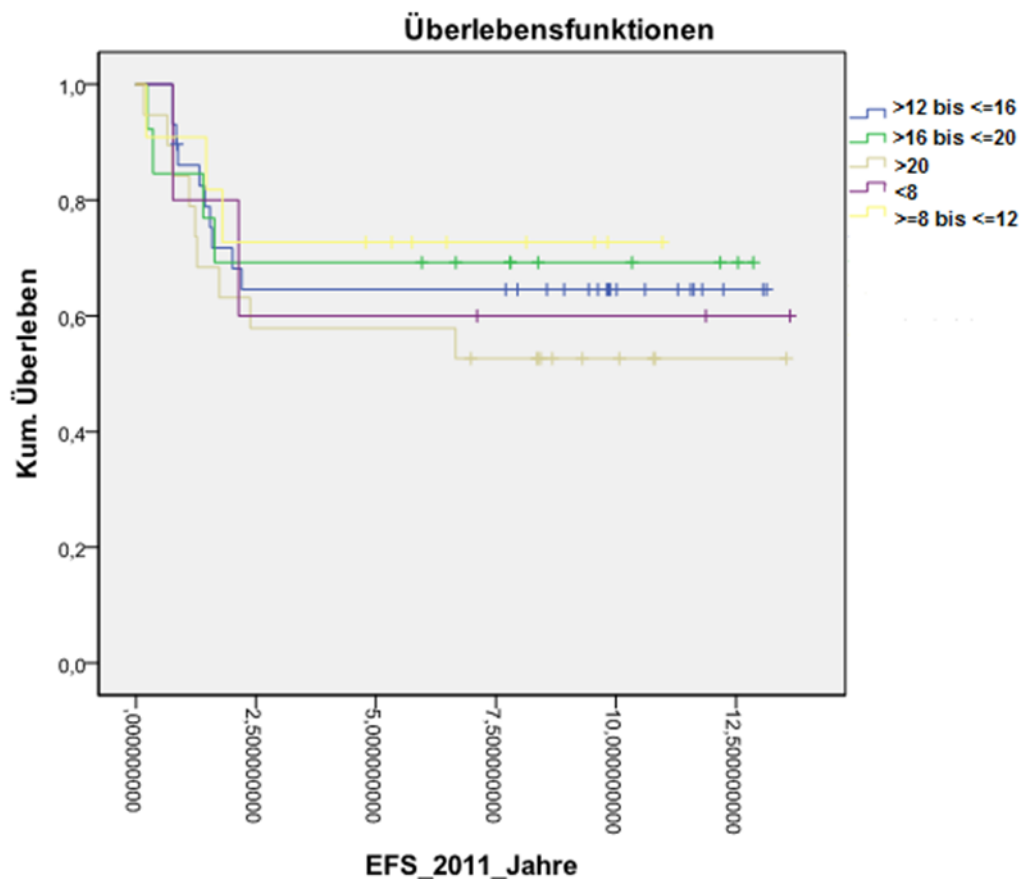


Abbildung 73: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Keinem meningealem Befall

Für Patienten, bei denen <8 Wochen nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 60% (n=5, 95% KI (17,1%-100%), Standardfehler r=0,219). Für Patienten, bei denen zwischen der 8. und 12. Woche (>=8 bis <=12) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 72,7% (n=11, 95% KI (46,3%-99%), Standardfehler r=0,134). Für Patienten, bei denen zwischen der 12. und 16. Woche (>12 bis <=16) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 64,6% (n=29, 95% KI (47%-82,2%), Standardfehler r=0,090). Für Patienten, bei denen zwischen der 16. und 20. Woche (>16 bis <=20) nach Therapiebeginn mit

der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 69,2% (n=13, 95% KI (44,1%-94,3%), Standardfehler r=0,128). Für Patienten, bei denen nach der 20. Woche (>20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 57,9% (n=19, 95% KI (35,8%-80%), Standardfehler r=0,113). Die Signifikanz betrug p=0,831.

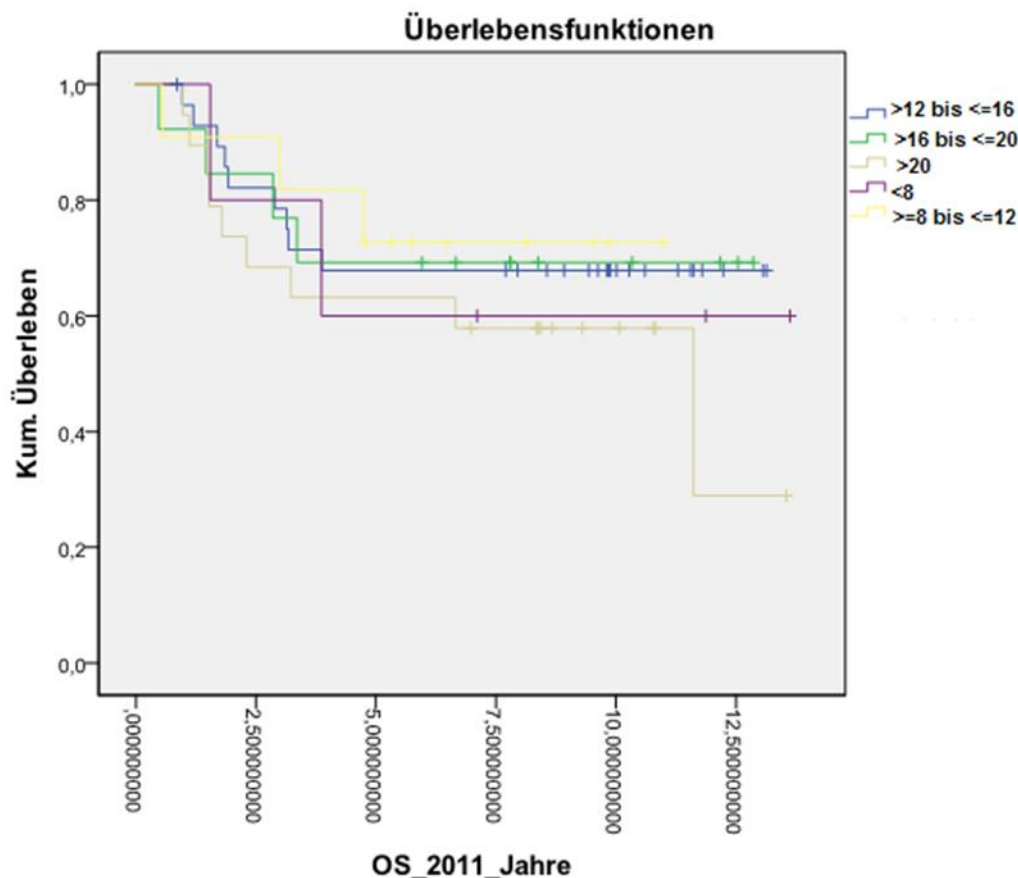


Abbildung 74: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Keinem meningealem Befall

Für Patienten, bei denen <8 Wochen nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 60% (n=5, 95% KI (17,1%-100%), Standardfehler r=0,219). Für Patienten, bei denen zwischen der 8. und 12. Woche (>=8 bis <=12) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 72,2% (n=11, 95% KI (45,9%-98,5%), Standardfehler r=0,134). Für Patienten, bei denen zwischen der 12. und 16. Woche (>12 bis <=16) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 67,9% (n=29, 95% KI (50,2%-85,1%), Standardfehler r=0,088). Für Patienten, bei denen

zwischen der 16. und 20. Woche (>16 bis ≤ 20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 69,2% ($n=13$, 95% KI (44,1%-94,3%), Standardfehler $r=0,128$). Für Patienten, bei denen nach der 20. Woche (>20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 63,2% ($n=19$, 95% KI (41,2%-85%), Standardfehler $r=0,111$). Die Signifikanz betrug $p=0,791$.

3.6.8 Intrakranielle Tumorausdehnung Durchführung einer Strahlentherapie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung.

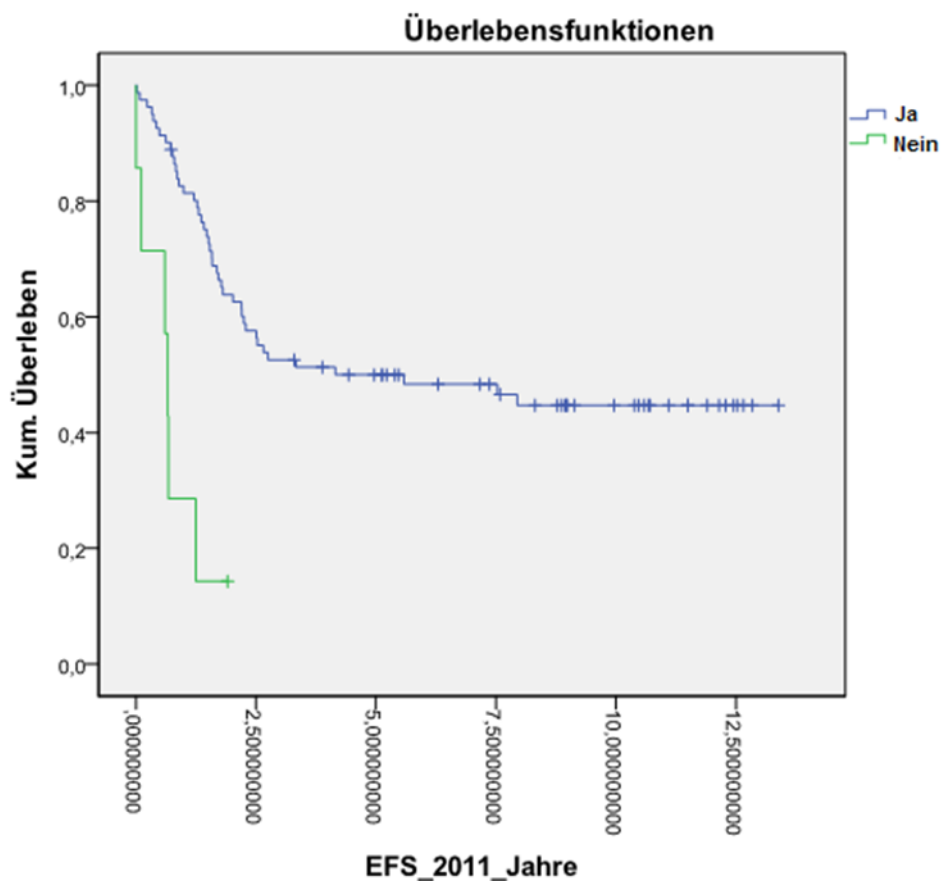


Abbildung 75: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Für Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 50% (n=81, 95% KI (39%-61%), Standardfehler r=0,056). Für Patienten, die keine Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 14,3% (n=7, 95% KI (11,6%-40,2%), Standardfehler r=0,132), diese wurden allerdings nur über einen Zeitraum von nur 1,9 Jahre beobachtet. Die Signifikanz betrug p=0,000.

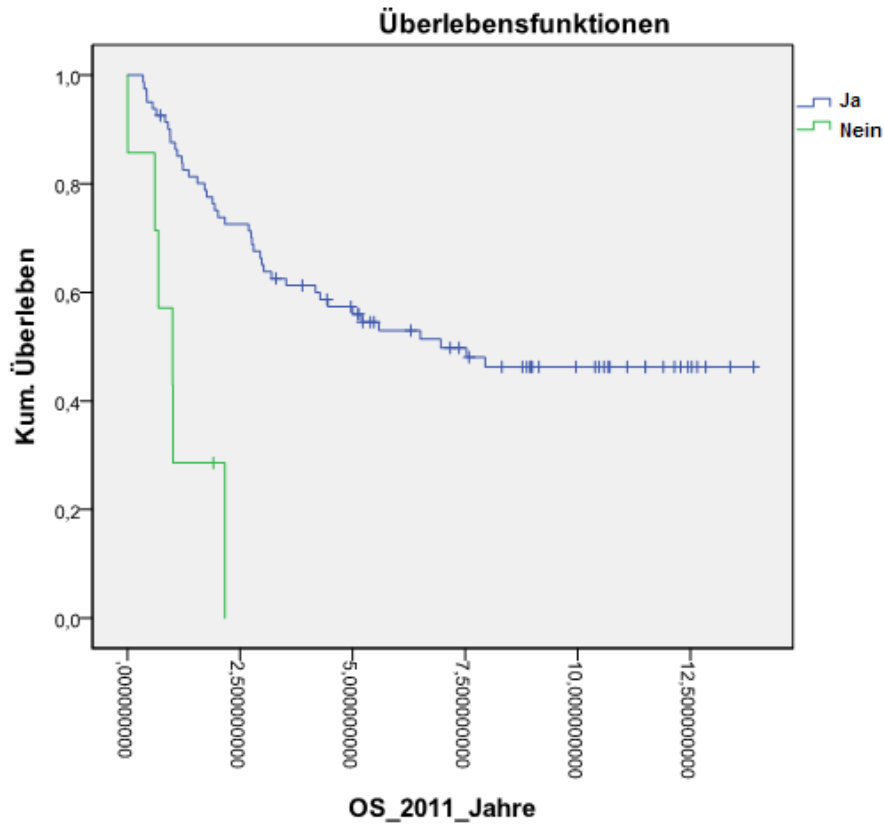


Abbildung 76: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Durchführung einer Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Für Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 57,3% (n=81, 95% KI (46,3%-68,3%), Standardfehler $r=0,056$). Für Patienten, die keine Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 0% (n=7). Die Signifikanz betrug $p=0,000$.

3.6.8.1 Intrakranielle Tumorausdehnung Applikationsart der Strahlentherapie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung.

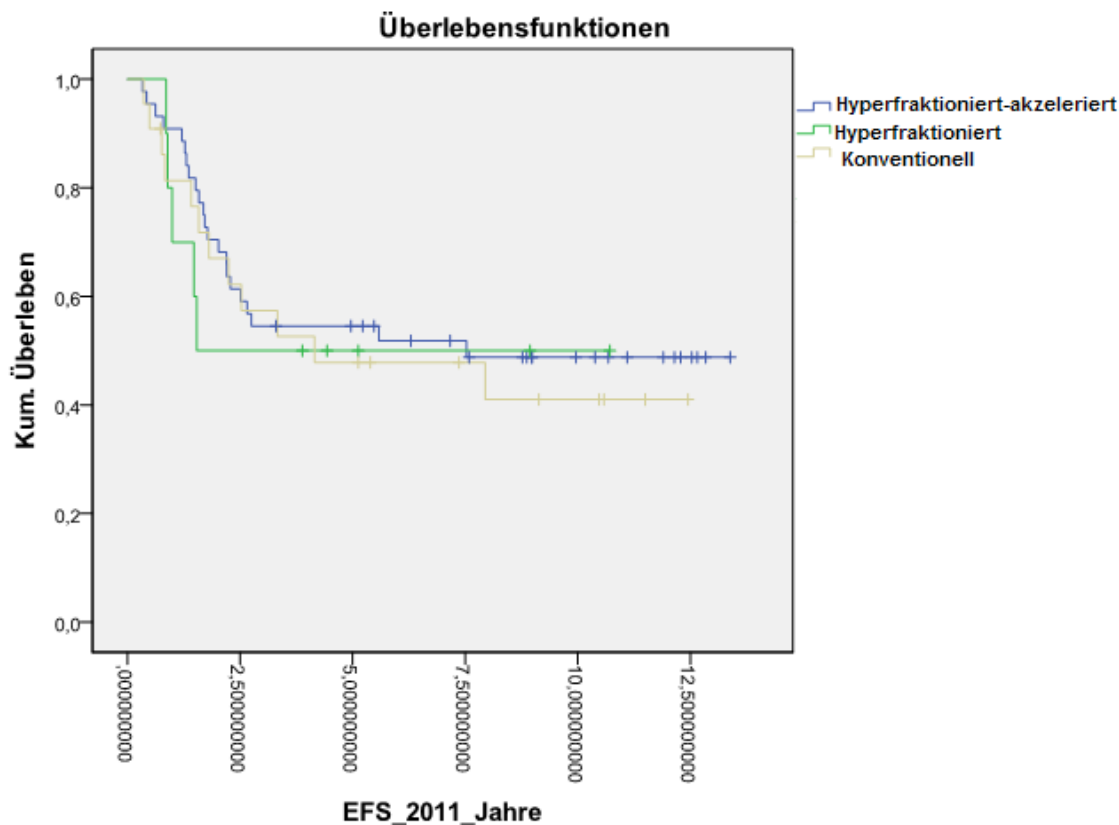


Abbildung 77: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das EFS für Patienten, die eine hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlung erhielten, lag bei 54,5% (n=44, 95% KI (39,4%-69,2%), Standardfehler r=0,075). Für Patienten, die eine hyperfraktionierte Bestrahlung erhielten, lag das EFS bei 50% (n=10, 95% KI (19%-81%), Standardfehler r=0,158). Für Patienten, die eine konventionelle Bestrahlung erhielten, lag das EFS bei 47,8% (n=22, 95% KI (26,4%-69,2%), Standardfehler r=0,109). Die Signifikanz betrug p=0,857.

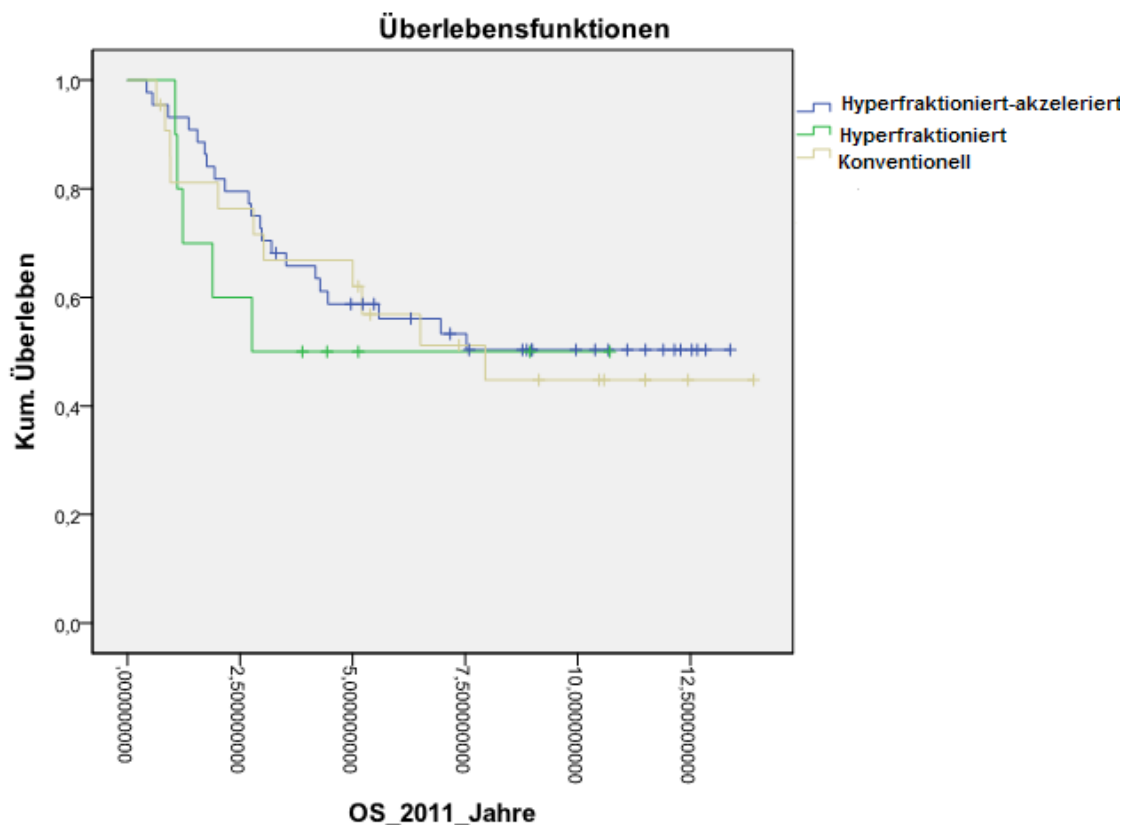


Abbildung 78: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Applikationsart der Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das OS für Patienten, die eine hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlung erhielten, lag bei 58,8% (n=44, 95% KI (44,1%-73,5%), Standardfehler r=0,075). Für Patienten, die eine hyperfraktionierte Bestrahlung erhielten, lag das OS bei 50% (n=10, 95% KI (19%-81%), Standardfehler r=0,158). Für Patienten, die eine konventionelle Bestrahlung erhielten, lag das OS bei 66,8% (n=22, 95% KI (46,6%-87%), Standardfehler r=0,103). Die Signifikanz betrug p=0,789.

3.6.8.2 Intrakranielle Tumorausdehnung Dosis der Strahlentherapie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung.

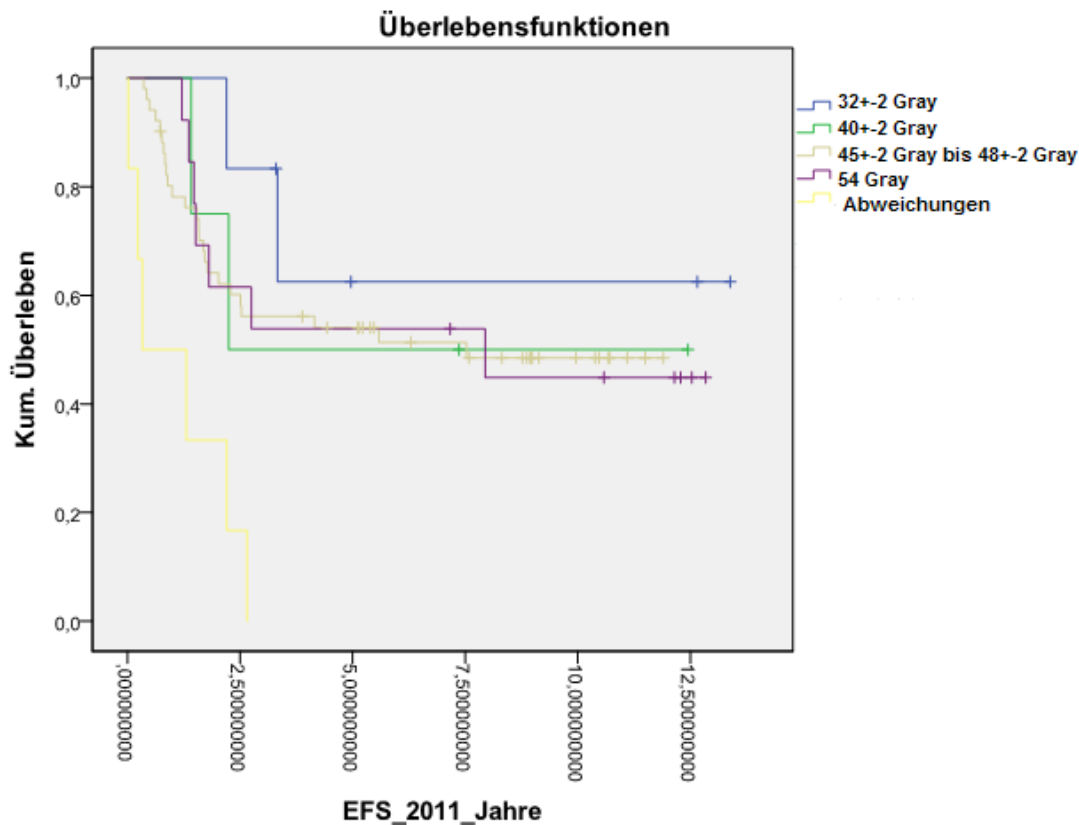


Abbildung 79: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das EFS für Patienten, die mit einer Dosis von 32 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag bei 62,5% ($n=6$, 95% KI (20,8%-100%), Standardfehler $r=0,213$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 40 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 50% ($n=4$, 95% KI (1%-99%), Standardfehler $r=0,250$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 45 ± 2 Gray bis 48 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 54% ($n=51$, 95% KI (40,1%-67,9%), Standardfehler $r=0,071$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 54 Gray bestrahlt wurden, lag das EFS bei 53,8% ($n=13$, 95% KI (26,9%-80,9%), Standardfehler $r=0,138$). Für Patienten, die vom Protokoll abweichende Dosen erhielten, lag das EFS bei 0% nach einem Beobachtungszeitraum von 2,6 Jahren ($n=6$). Bis zu einem Beobachtungszeitraum von 2,2 Jahren lag das EFS bei 16,7%, (95% KI (0%-46,5%), Standardfehler $r=0,152$). Die Signifikanz betrug $p=0,003$.

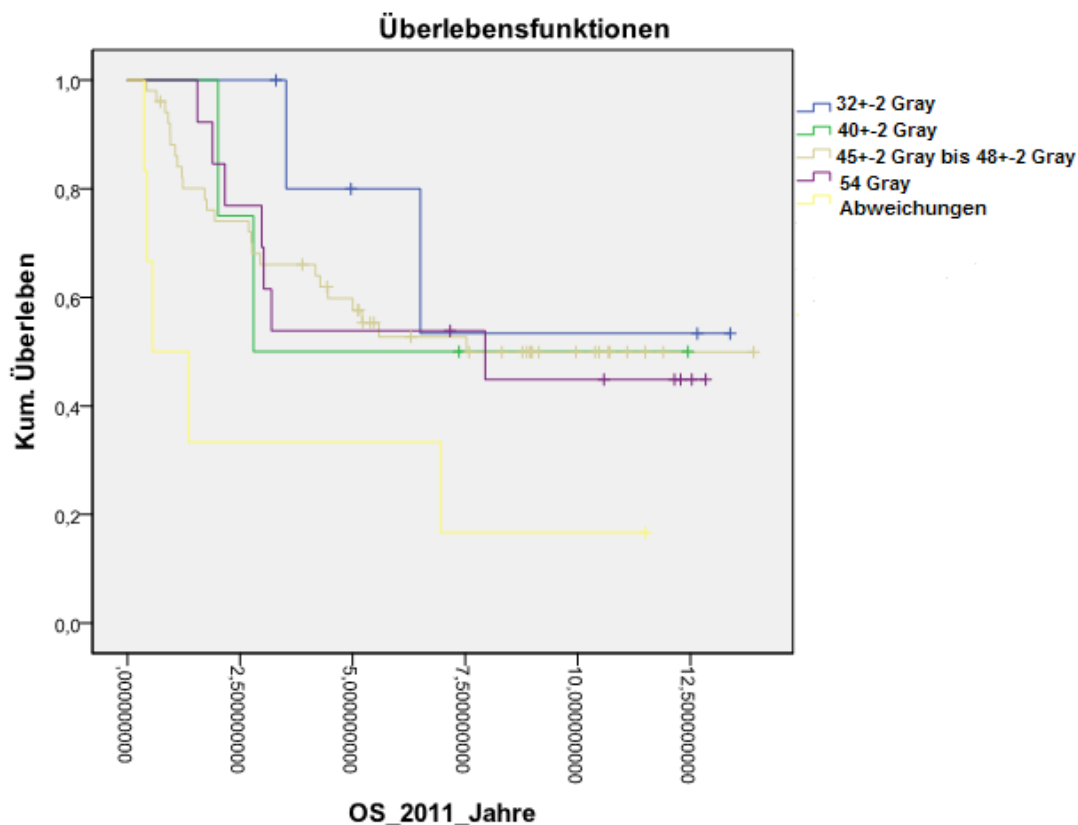


Abbildung 80: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Dosis der Strahlentherapie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Das OS für Patienten, die mit einer Dosis von 32 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag bei 80% ($n=6$, 95% KI (44,9%-100%), Standardfehler $r=0,179$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 40 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 50% ($n=4$, 95% KI (1%-99%), Standardfehler $r=0,250$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 45 ± 2 Gray bis 48 ± 2 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 59,8% ($n=51$, 95% KI (46,1%-73,5%), Standardfehler $r=0,070$). Für Patienten, die mit einer Dosis von 54 Gray bestrahlt wurden, lag das OS bei 53,8% ($n=13$, 95% KI (26,8%-80,8%), Standardfehler $r=0,138$). Für Patienten, die vom Protokoll abweichende Dosen erhielten, lag das EFS bei 33,3% ($n=6$, 95% KI (0%-70,9%), Standardfehler $r=0,192$). Die Signifikanz betrug $p=0,133$.

3.6.8.3 Intrakranielle Tumorausdehnung Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Intrakranieller Tumorausdehnung.

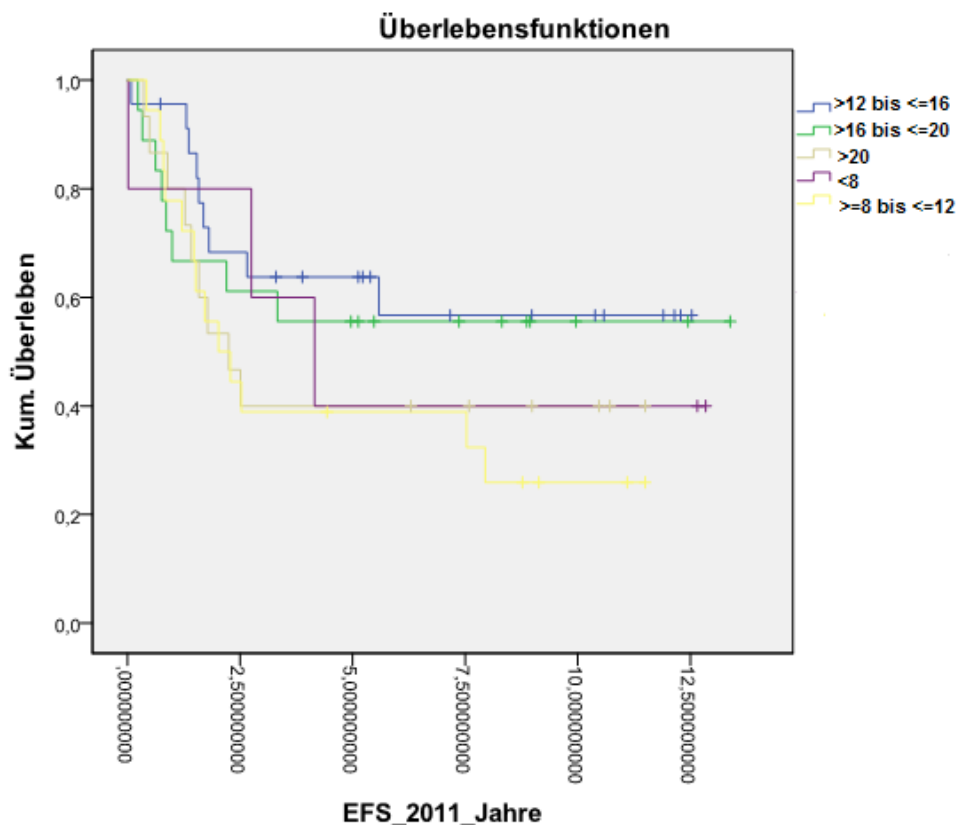


Abbildung 81: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Für Patienten, bei denen <8 Wochen nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 40% (n=5, 95% KI (0%-83%), Standardfehler r=0,219). Für Patienten, bei denen zwischen der 8. und 12. Woche (>=8 bis <=12) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 38,9% (n=18, 95% KI (16,4%-61,4%), Standardfehler r=0,115). Für Patienten, bei denen zwischen der 12. und 16. Woche (>12 bis <=16) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 63,8% (n=23, 95% KI (43,8%-83,8%), Standardfehler r=0,102). Für Patienten, bei denen zwischen der 16. und 20. Woche (>16 bis <=20) nach Therapiebeginn mit der

Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 55,6% (n=18, 95% KI (32,7%-78,5%), Standardfehler r=0,117). Für Patienten, bei denen nach der 20. Woche (>20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das EFS bei 40% (n=15, 95% KI (15,3%-64,7%), Standardfehler r=0,126). Die Signifikanz betrug p=0,425.

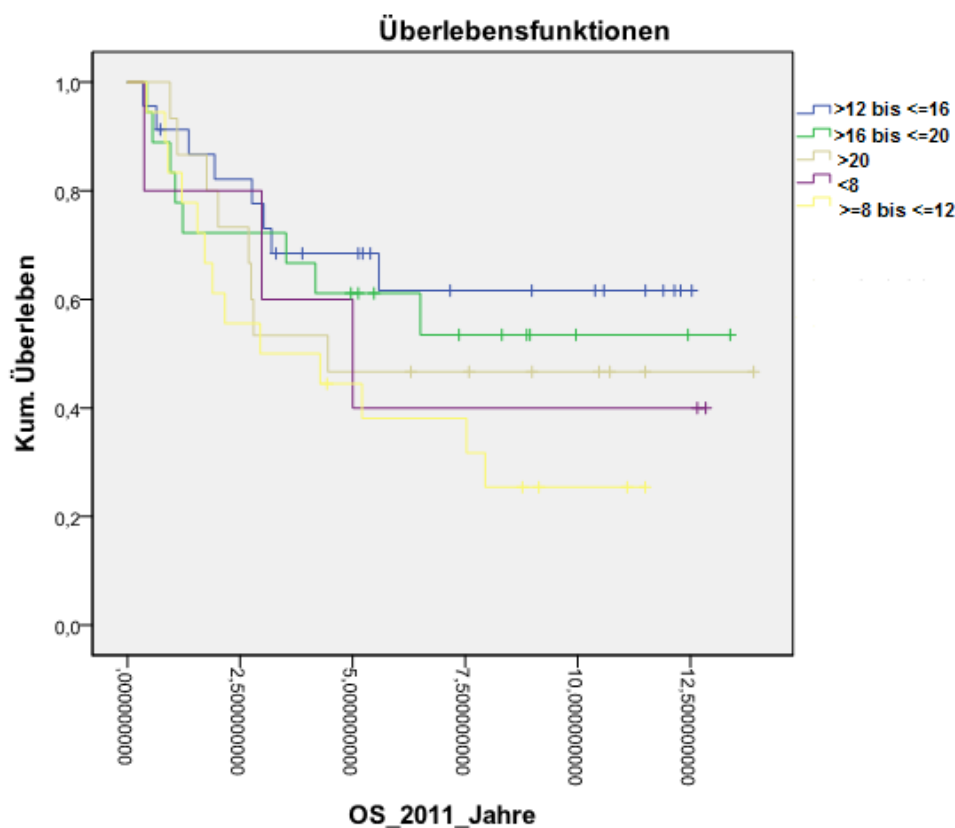


Abbildung 82: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn in Wochen bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Für Patienten, bei denen <8 Wochen nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 60% (n=5, 95% KI (17%-100%), Standardfehler r=0,219). Für Patienten, bei denen zwischen der 8. und 12. Woche (>=8 bis <=12) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 44,4% (n=18, 95% KI (21,5%-66,3%), Standardfehler r=0,117). Für Patienten, bei denen zwischen der 12. und 16. Woche (>12 bis <=16) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 68,5% (n=23, 95% KI (49,1%-87,9%), Standardfehler r=0,099). Für Patienten, bei denen zwischen der 16. und 20. Woche (>16 bis <=20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 61,1% (n=18, 95% KI (38,5%-

83,6%), Standardfehler $r=0,115$). Für Patienten, bei denen nach der 20. Woche (>20) nach Therapiebeginn mit der Strahlentherapie begonnen wurde, lag das OS bei 46,7% ($n=15$, 95% KI (21,4%-72%), Standardfehler $r=0,129$). Die Signifikanz betrug $p=0,326$.

3.7 Gesamtkollektiv

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie.

Insgesamt wurde bei 95 Patienten des Gesamtkollektives eine sekundäre Resektion durchgeführt. Bei 45 Patienten erfolgte diese nach der Strahlentherapie, bei 31 Patienten vor der Strahlentherapie. Es fand sich ein Patient, bei dem während der Strahlentherapie eine sekundäre Resektion durchgeführt wurde. Bei 18 Patienten fanden sich keine Angaben zum Zeitpunkt der sekundären Resektion in Bezug auf die Strahlentherapie.

Das EFS der Patienten, bei denen die sekundäre Resektion nach der Strahlentherapie durchgeführt wurde, lag bei 75,6% (95% KI (63%-88,14%), Standardfehler $r=0,064$) bzw. das OS bei 77,8% (95% KI (65,5%-90%), Standardfehler $r=0,062$), bei denen die sekundäre Resektion vor der Strahlentherapie durchgeführt wurde, lag das EFS bei 59,4% (95% KI (42,35%-76,45%), Standardfehler $r=0,087$) bzw. OS bei 62,5% (95% KI (45,6%-79,4%), Standardfehler $r=0,086$). Für den Patienten, bei dem während der Strahlentherapie eine sekundäre Resektion erfolgte, lag das EFS bei 0% bzw. OS bei 0%. Bei den Patienten, bei denen keine Angaben zum Zeitpunkt der sekundären Resektion in Bezug auf die Strahlentherapie gemacht werden konnten, lag das EFS bei 41,2% (95% KI (17,88%-64,52%), Standardfehler $r=0,119$) bzw OS bei 55,6% (95% KI (30,9%-80,3%), Standardfehler $r=0,126$). Die Signifikanz für das EFS betrug $p=0,020$, die Signifikanz für das OS betrug $p=0,027$.

Nachfolgend werden nur die Grafiken für das EFS und OS der Patienten gezeigt, bei denen eine sekundäre Resektion nach bzw. vor der Strahlentherapie erfolgte.

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie des Gesamtkollektives.

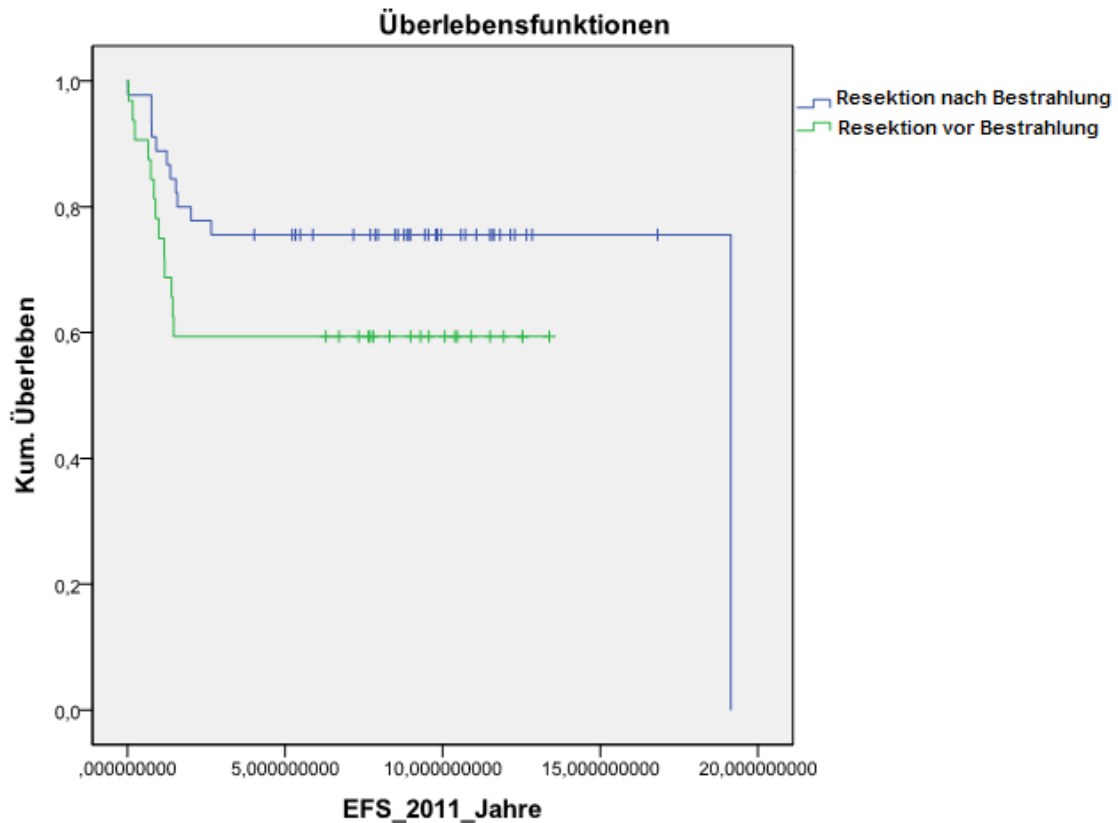


Abbildung 83: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie des Gesamtkollektives

Für Patienten, die eine sekundäre Resektion nach der Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 75,6% (n=45, 95% KI (63,1%-88,1%), Standardfehler $r=0,064$). Für Patienten, die eine sekundäre Resektion vor der Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 59,4% (n=31, 95% KI (42,3%-76,5%), Standardfehler $r=0,087$). Die Signifikanz betrug $p=0,094$.

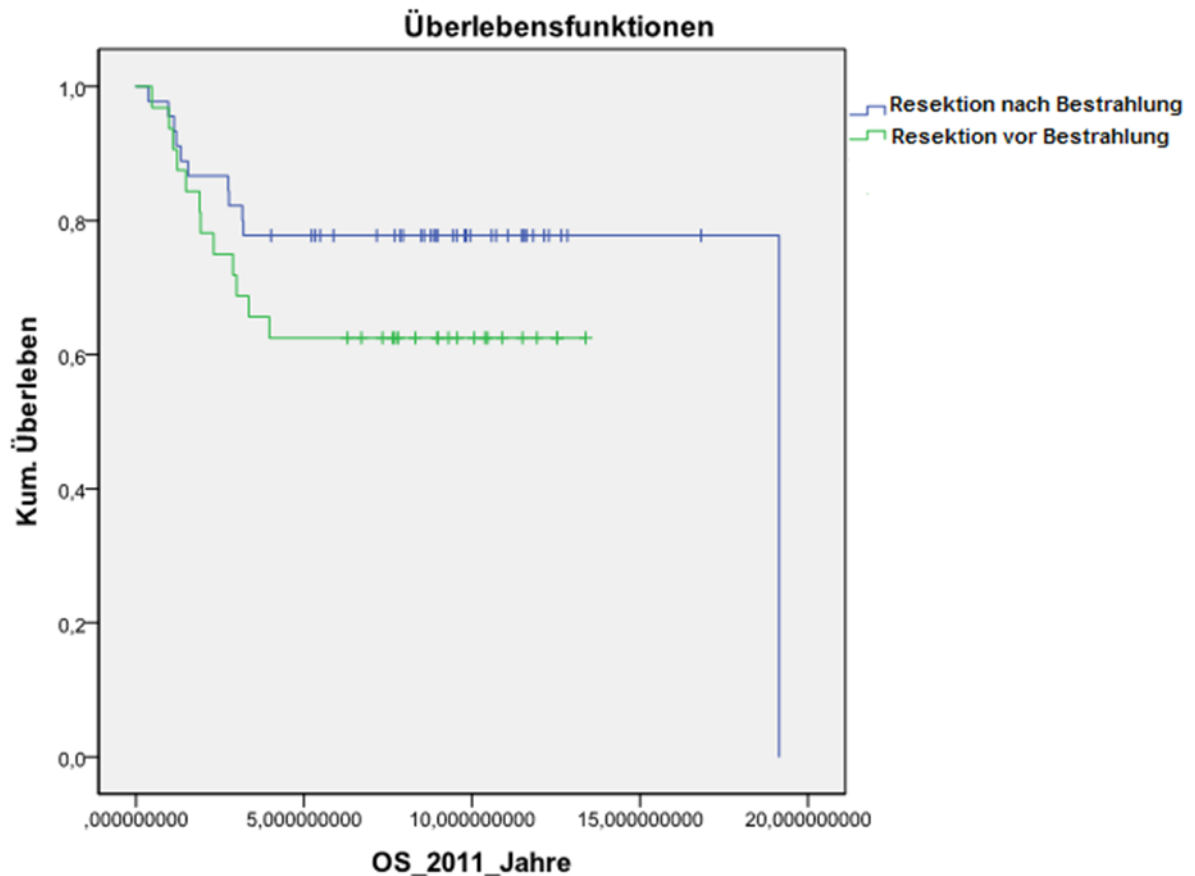


Abbildung 84: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie des Gesamtkollektives

Für Patienten, die eine sekundäre Resektion nach der Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 77,8% (n=45, 95% KI (65,6%-90%), Standardfehler r=0,062). Für Patienten, die eine sekundäre Resektion vor der Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 62,5% (n=31, 95% KI (45,8%-79,2%), Standardfehler r=0,086). Die Signifikanz betrug p=0,161.

3.7.1 Meningealer Befall Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Meningealem Befall.

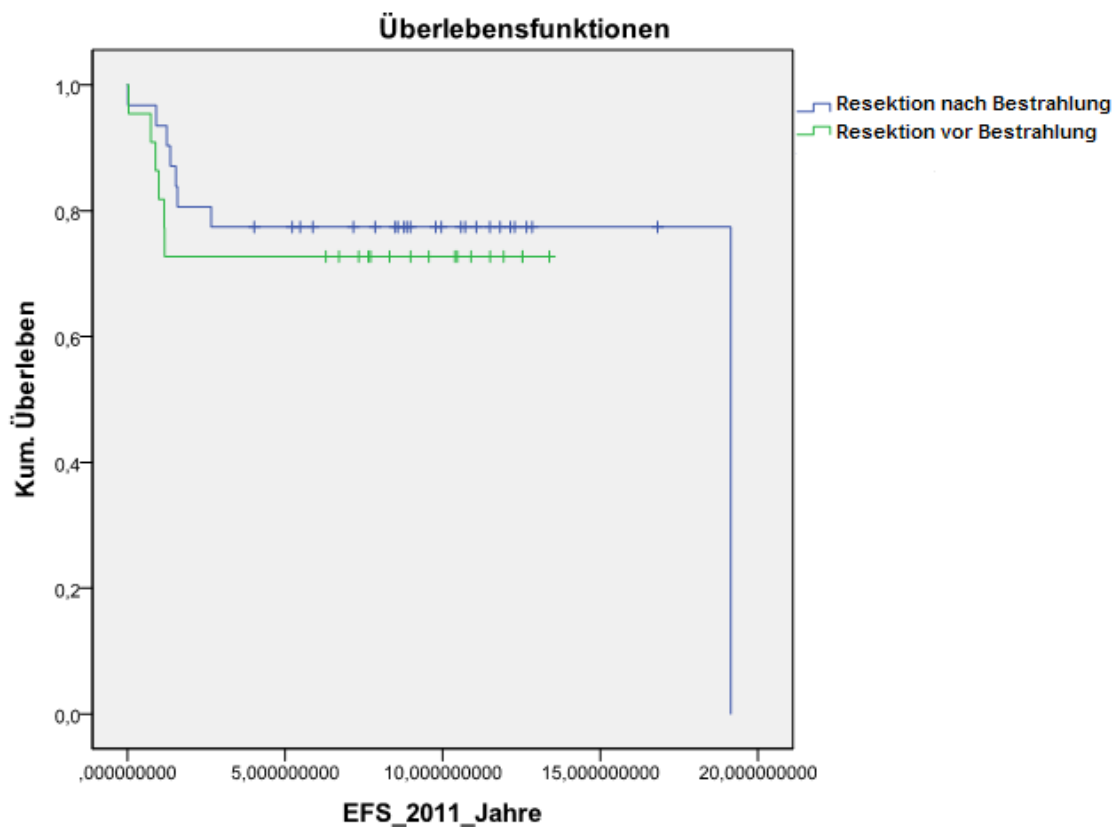


Abbildung 85: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Meningealem Befall

Für Patienten, die eine sekundäre Resektion nach der Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 77,4% (n=31, 95% KI (62,7%-92,1%), Standardfehler r=0,075). Für Patienten, die eine sekundäre Resektion vor der Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 72,7% (n=22, 95% KI (54,1%-90,6%), Standardfehler r=0,095). Die Signifikanz betrug p=0,588.

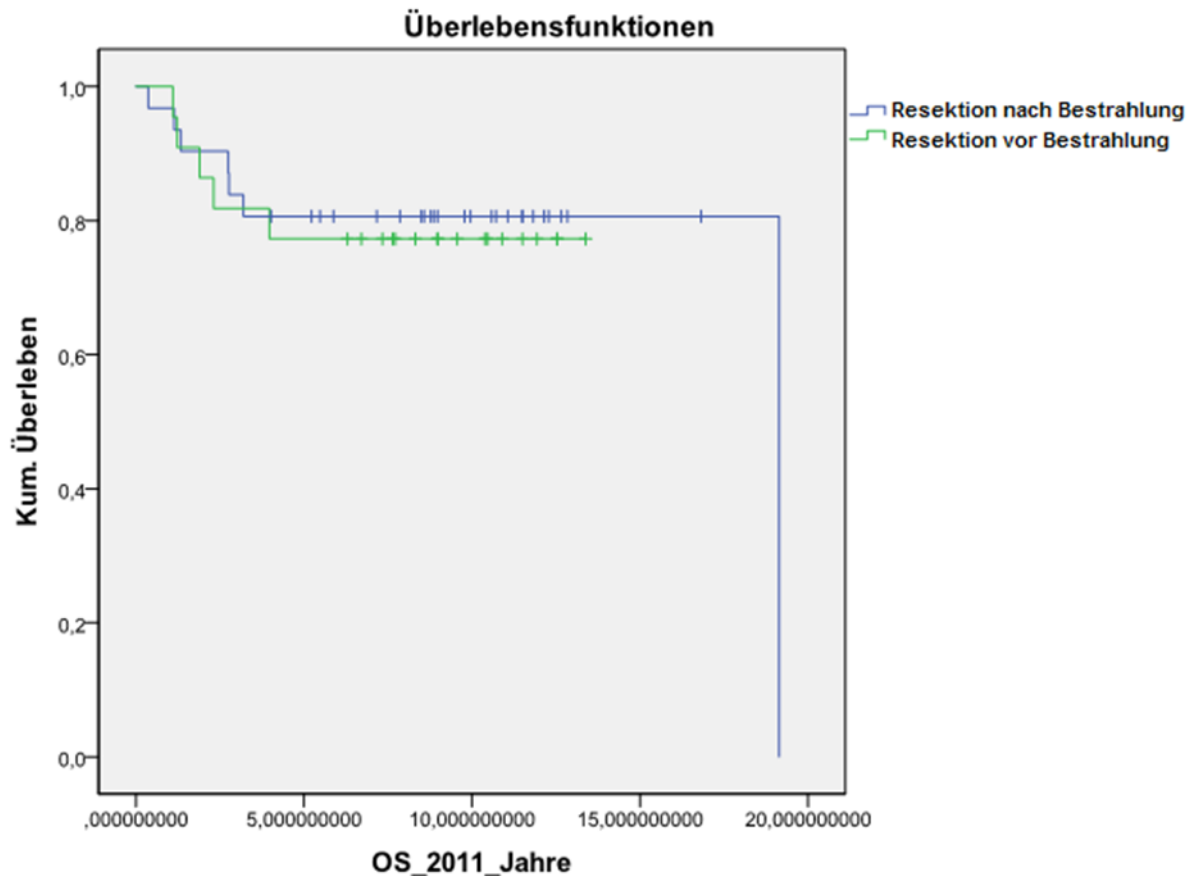


Abbildung 86: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Meningealem Befall

Für Patienten, die eine sekundäre Resektion nach der Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 80,6% (n=31, 95% KI (66,7%-93,9%), Standardfehler $r=0,071$). Für Patienten, die eine sekundäre Resektion vor der Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 77,3% (n=22, 95% KI (59,9%-94,7%), Standardfehler $r=0,089$). Die Signifikanz betrug $p=0,768$.

3.7.2 Kein meningealer Befall Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Keinem meningealem Befall.

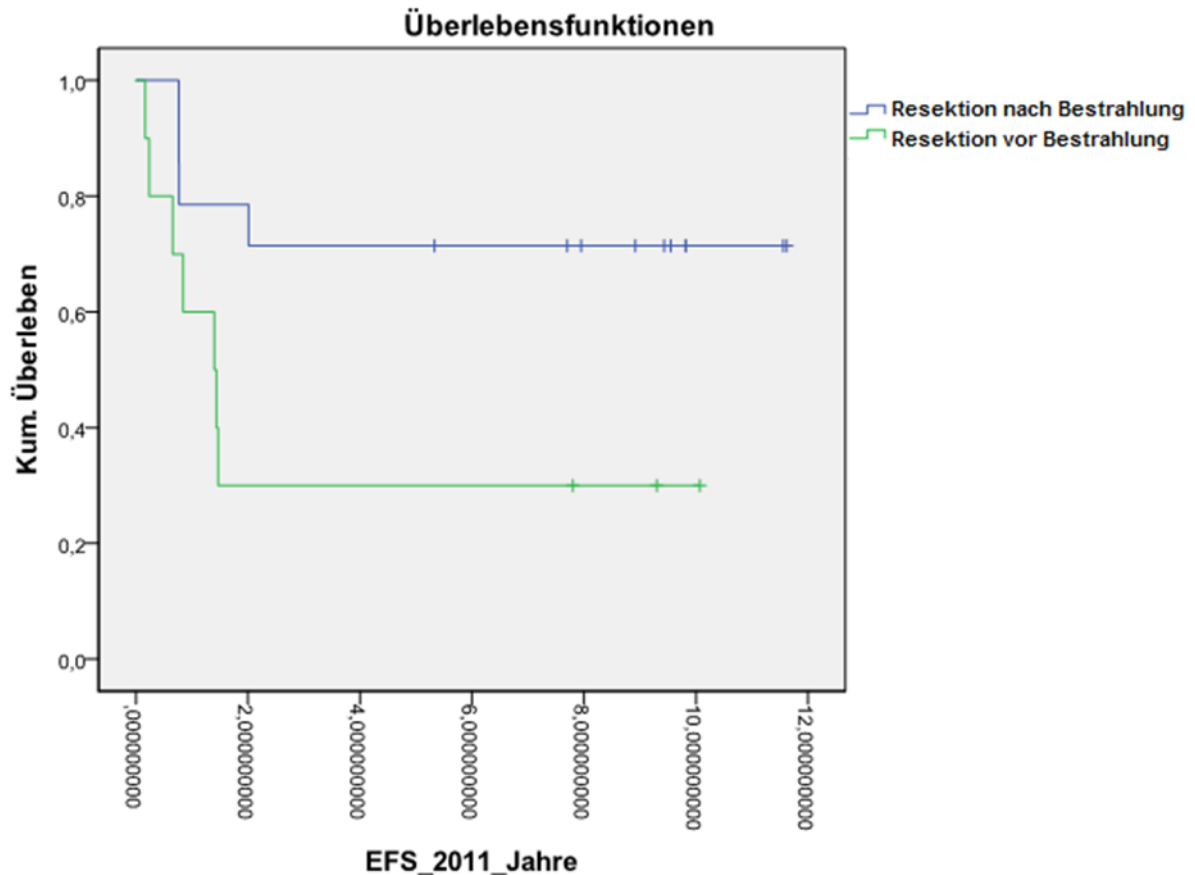


Abbildung 87: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Keinem meningealem Befall

Für Patienten, die eine sekundäre Resektion nach der Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 71,4% (n=14, 95% KI (47,7%-95,1%), Standardfehler r=0,121). Für Patienten, die eine sekundäre Resektion vor der Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 30% (n=10, 95% KI (1,6%-58,4%), Standardfehler r=0,145). Die Signifikanz betrug p=0,036.

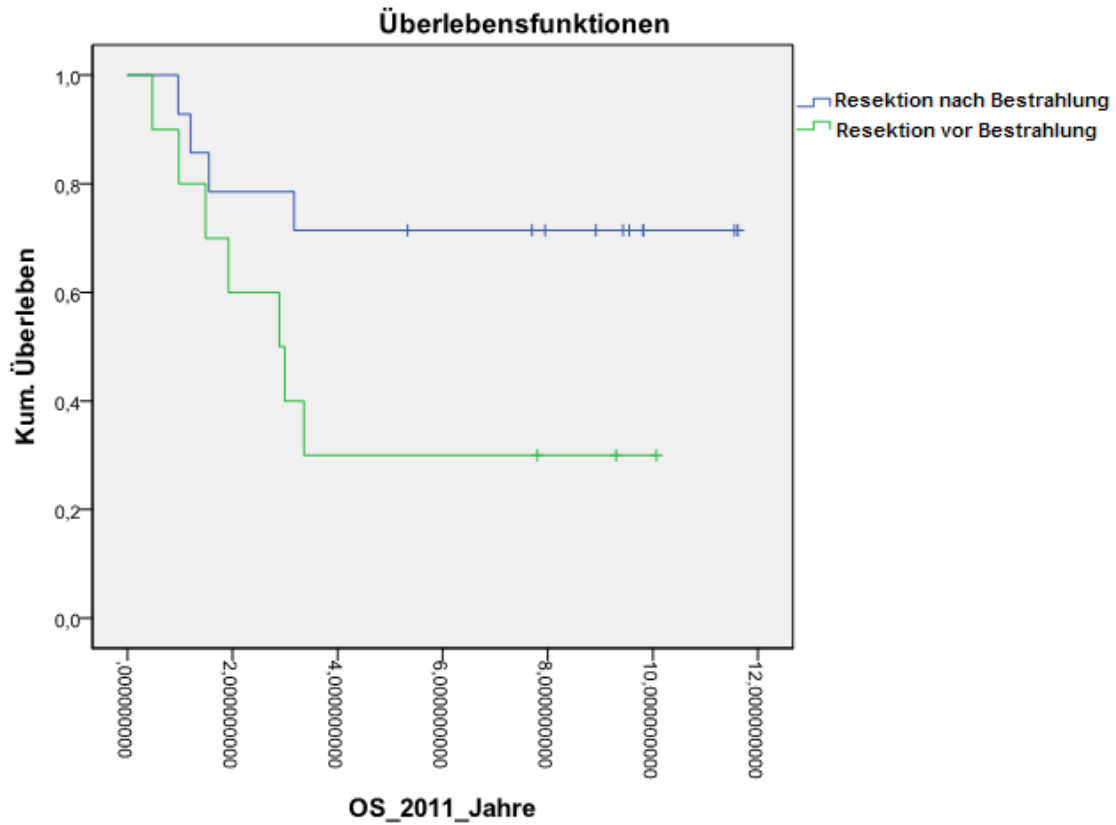


Abbildung 88: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Keinem meningealem Befall

Für Patienten, die eine sekundäre Resektion nach der Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 71,4% (n=14, 95% KI (47,7%-95,1%), Standardfehler $r=0,121$). Für Patienten, die eine sekundäre Resektion vor der Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 30% (n=10, 95% KI (1,6%-58,4%), Standardfehler $r=0,145$). Die Signifikanz betrug $p=0,056$.

3.7.3 Intrakranielle Tumorausdehnung Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie

5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) und 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung.

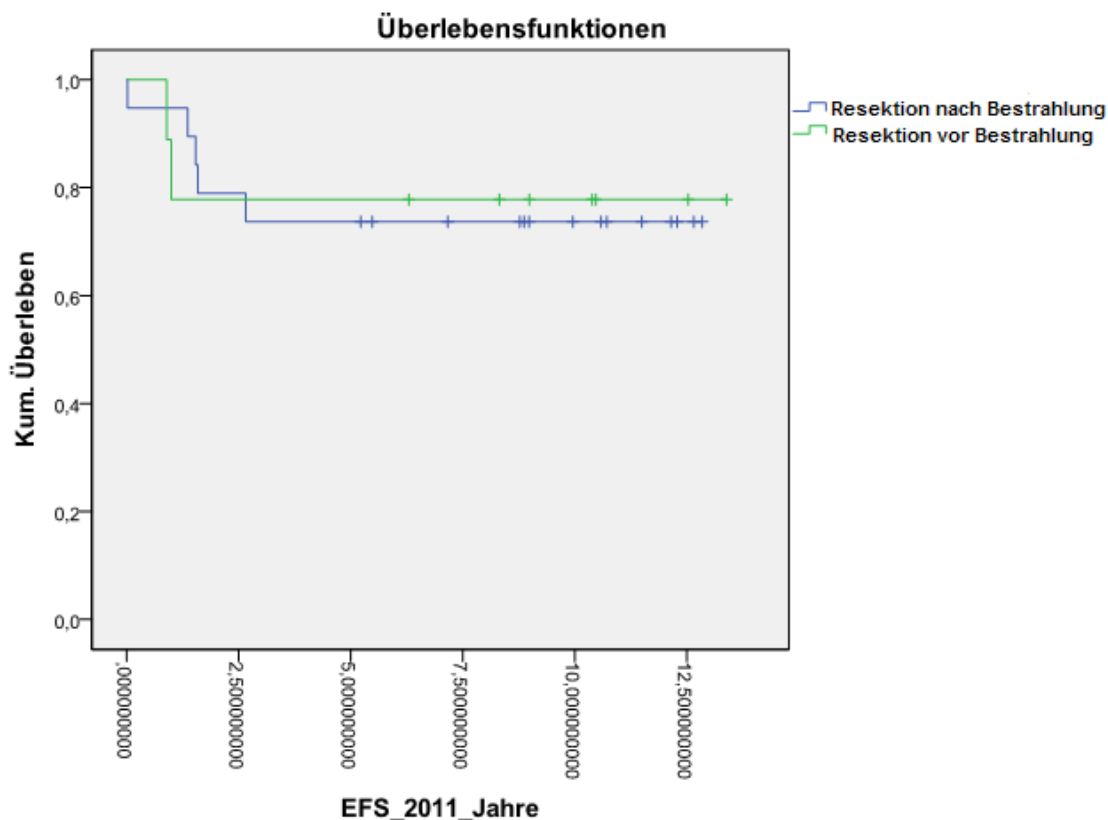


Abbildung 89: 5 Jahre ereignisfreies Überleben (EFS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Für Patienten, die eine sekundäre Resektion nach der Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 73,3% (n=19, 95% KI (53,5%-93,1%), Standardfehler r=0,101). Für Patienten, die eine sekundäre Resektion vor der Strahlentherapie erhielten, lag das EFS bei 77,8% (n=9, 95% KI (50,6%-100%), Standardfehler r=0,139). Die Signifikanz betrug p=0,898.

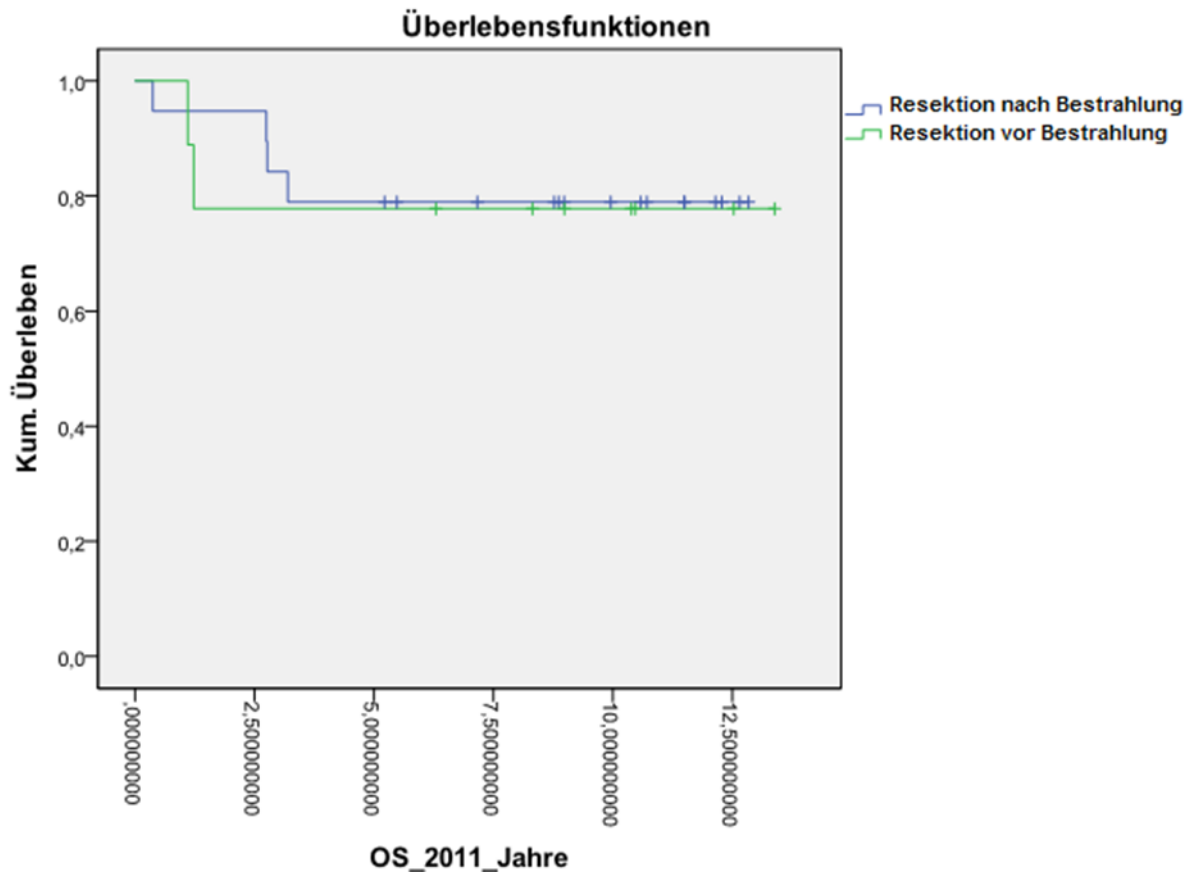


Abbildung 90: 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) für den Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Chirurgie bei Intrakranieller Tumorausdehnung

Für Patienten, die eine sekundäre Resektion nach der Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 78,9% (n=19, 95% KI (60,5%-97,3%), Standardfehler r=0,094). Für Patienten, die eine sekundäre Resektion vor der Strahlentherapie erhielten, lag das OS bei 77,8% (n=9, 95% KI (50,7%-100%), Standardfehler r=0,139). Die Signifikanz betrug p=0,886.

3.8 Ergebnisse der multivariaten Analyse

In der multivariaten Analyse fanden folgende Faktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen, Berücksichtigung:

- Alter
- Histologie
- Lokalisation des Primärtumors
- Tumorstatus
- Intrakranielle Tumorausdehnung
- Schädelbasisarrosion

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die multivariate Analyse in Bezug auf das EFS und das OS.

M1: Methode 1, Vorwärts schrittweise (Likelihood-Quotient), M2: Methode 2, Einschluß

Tabelle 27: Multivariate Analyse EFS (1/2)

Multivariate Analyse EFS						
Variablen	Risk Ratio M1	95% KI M1	p value EFS M1	Risk Ratio M2	95% KI M2	p value EFS M2
Alter						Signifikanz
0- =3 Jahre	0,585	0,368-0,932		0,809	0,482-1,359	
>3=< 10 Jahre	0,379	0,248-0,579	<0,001	0,463	0,290-0,739	0,002
>10 Jahre	1			1		
Histologie						
STET				1		
RMA			0,192	2,018	0,830-4,905	0,131
RME				1,099	0,490-2,465	
NOS				1,148	0,371-3,551	
Lokalisation						
Mittelohr				1,34	0,488-3,680	
Epipharynx				1,051	0,414-2,666	
Orbita mit knöcherner Arrosion				1		
Nasennebenhöhlen			0,578	1,332	0,564-3,146	0,729
Nasopharynx				2,872	0,781-10,566	
Fossa pterygopalatina/Fossa infratemporalis				1,434	0,585-3,516	
Anderer Sitz				1,373	5,74-3,284	

Tabelle 28: Multivariate Analyse EFS (2/2)

Multivariate Analyse EFS						
Variablen	Risk Ratio M1	95% KI M1	p value EFS M1	Risk Ratio M2	95% KI M2	p value EFS M2
Tumorstatus						
T1a (<= 5cm)				0,524	0,095 - 2,880	
T1b (> 5 cm)				0,526	0,052 - 5,293	
T2x			0,337	1,261	0,283 - 5,625	0,347
T2a (<= 5 cm)				0,836	0,246 - 2,838	
T2b (>5 cm)				1,269	0,376 - 4,281	
TX				1		
Intrakranielle Tumorausdehnung						
Ja	1,421	0,881- 2,293		1,704	0,968 - 2,999	
Nein	0,744	0,463 - 1,197	0,006	0,761	0,445 - 1,299	0,008
Unklar	1			1		
Schädelbasisarrosion						
Ja				0,453	0,213 - 0,962	
Nein			0,484	0,491	0,218 - 1,103	0,116
Unklar				1		

Tabelle 29: Multivariate Analyse OS (1/2)

Multivariate Analyse OS						
Variablen	Risk Ratio M1	95% KI M1	p value OS M1	Risk Ratio M2	95% KI M2	p value OS M2
Alter						
0- =3 Jahre	0,656	0,405 - 1,061		0,874	0,513 - 1,489	
>3=< 10 Jahre	0,396	0,253 - 0,618	<0,001	0,443	0,273 - 0,719	0,001
>10 Jahre	1			1		
Histologie						
STET				1		
RMA			0,283	1,825	0,736 - 4,527	0,218
RME				1,038	0,46 - 2,342	
NOS				0,949	0,288 0,3127	
Lokalisation						
Mittelohr				1,446	0,525 - 3,982	
Epipharynx				0,807	0,308 - 2,112	
Orbita mit knöcherner Arrosion				1		
Nasennebenhöhlen			0,189	1,279	0,540 - 3,033	0,251
Nasopharynx				3,629	0,981 13,422	
Fossa pterygopalatina/Fossa infratemporalis				1,532	0,624 - 3,762	
Anderer Sitz				1,142	0,470 - 2,777	

Tabelle 30: Multivariate Analyse OS (2/2)

Multivariate Analyse OS						
Variablen	Risk Ratio M1	95% KI M1	p value OS M1	Risk Ratio M2	95% KI M2	p value OS M2
Tumorstatus						
T1a (<= 5cm)				0,576	0,104 -3,190	
T1b (> 5 cm)				0,635	0,063 -6,431	
T2x			0,472	1,388	0,309 -6,223	0,476
T2a (<= 5 cm)				0,825	0,241 -2,824	
T2b (>5 cm)				1,231	0,361 -4,201	
TX				1		
Intrakranielle Tumorausdehnung						
Ja	1,438	0,889 - 2,327		1,758	0,982 -3,146	
Nein	0,63	0,385 - 1,028	0,001	0,636	0,365 -1,108	0,001
Unklar	1			1		
Schädelbasisarrosion						
Ja				0,429	0,20 - 0,92	
Nein			0,377	0,449	0,196 -1,031	0,086
Unklar				1		

4 Diskussion

Weichteilsarkome stellen eine sehr vielfältige Gruppe maligner Tumoren dar. Sie entstehen in den Weichteilen und bilden die viertgrößte Gruppe solider Tumoren im Kindesalter. Die häufigsten bei Kindern und Jugendlichen auftretende histologischen Formen sind das Rhabdomyosarkom, das extraossäre Ewing-Sarkom sowie periphere primitive neuroektodermale Tumoren (jetzt als Extraossäre Tumoren der Ewing Gruppe bezeichnet), Synovialsarkome, Neurofibrosarkome, Fibrosarkome und Leiomyosarkome (vgl. Koscielniak et al. 2009: 18-21). Das Rhabdomyosarkom kann histologisch weiter in eine alveoläre (Varianten: solid-alveolär) und eine embryonale (Varianten: spindelzellig, botryoid) Form unterschieden werden (vgl. Newton et al in Koscielniak et al. 2002: 2).

Da die Weichteilsarkome zu den seltenen Erkrankungen gehören erfordert deren Behandlung spezielle Kenntnisse und soll grundsätzlich in dafür spezialisierten Zentren erfolgen. Wie andere Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen werden Weichteilsarkome nach den Empfehlungen multizentrischer Therapieoptimierungsstudien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) behandelt (vgl. <https://www.gpoh.de/ueber-uns/gpoh-ev/>)

Die entsprechende Therapiestudie der GPOH ist die Cooperative Weichteilsarkom Studie (CWS) (vgl. <http://olgahospital-stuttgart.de/index.php?id=889/>).

1981 wurde von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) eine offene, multizentrische und kooperative Studie, die Cooperative-Weichteil-Sarkom- Studie (CWS) initiiert, deren Ziel eine optimale Behandlung aller an einem Weichteilsarkom erkrankten Kinder und Jugendlichen auf einem möglichst hohem Niveau ist. (vgl. Studienprotokoll CWS -96: 31).

Neben der CWS Studie gibt es noch zwei weitere internationale Studiengruppen, die STS Committee der Children`s Oncology Group (ehemalige IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group)), die European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) Zwischen ihnen besteht eine enge Kooperation, um gemeinsame Definitionen, Analysen und auch Studien durchzuführen und somit schneller Fortschritte in der Diagnostik und Therapie zu erzielen (vgl. Koscielniak und Klingebiel in Niemeyer und Eggert 2018: 476-497).

Die Behandlung parameningeal lokalisierter Weichteiltumore ist besonders anspruchsvoll, da das Therapieziel die Patienten zu heilen, und gleichzeitig nur möglichst geringe Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, ist (vgl. Koscielniak et al. 2009: S.18). Bei parameningeal lokalisierten Tumoren ist jedoch allein aufgrund der anatomischen Gegebenheiten eine primäre nicht verstümmelnde R0 Resektion des Tumors unwahrscheinlich ohne das Risiko von schweren funktionellen oder kosmetischen Beeinträchtigungen einzugehen (vgl. Studienprotokoll CWS - 96: 68 und vgl. Defachelles et al. 2009: 1).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Prognose der Patienten mit parameningeal lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren in den 4 konsekutiven CWS Studien zu untersuchen und speziell die Rolle der lokalen Therapie (Bestrahlung und Operation) zu evaluieren.

In dem hier analysierten Patientenkollektiv erreichten insgesamt 60,8% aller Patienten eine Remission, bei 39,1% kam es zu einem Therapieversagen. Eine Progression zeigte sich bei 14,6% aller Patienten, Rezidive erlitten 24,5% aller Patienten.

Betrachtet man das EFS sowie das OS des Gesamtkollektives (n=294) ergab sich kein signifikanter Unterschied, die Überlebensraten lagen bei 58,3% (EFS) versus 63,9% (OS), so dass hier die Aussage getroffen werden kann, dass Patienten, die ein Rezidiv erleiden somit fast keine Chance mehr auf eine Heilung haben.

Ähnliche 5-Jahres Überlebensraten fanden sich in einer Untersuchung von Defachelles et al., die 2009 publiziert wurde. Insgesamt wurden 59 Patienten unter 3 Jahren aus den beiden MMT Studien (Malignant Mesenchymal Tumor (MMT) Committee of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP)) 1989 und 1995 untersucht. Hier zeigten sich für das EFS eine Überlebensrate von 46% bzw. 54% für das OS (vgl. Defachelles et al. 2009: 3).

Bei einer genaueren Analyse des EFS und OS bezogen auf die einzelnen Studienprotokolle zeigte sich für die CWS -81 Studie ein deutlich schlechteres EFS und OS als im Vergleich zu den CWS -86, -91, und -96 Studien. Diese Ergebnisse könnten sowohl durch einen Fortschritt in der Strahlentherapie als auch durch eine Verbesserung der bildgebenden Verfahren begründet sein. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die Erkenntnisse, die man in der CWS -81 Studie ge-

wonnen hat, in die nachfolgenden Protokolle eingeflossen sind, so dass hier von einem Studienprotokoll-Effekt gesprochen werden kann.

Auch hat sich das Wissen und die Erfahrung der behandelnden Ärzte im Laufe der Jahre verbessert. Diese Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei der Analyse der einzelnen Risikogruppen (meningealer Befall, kein meningealer Befall, intrakranielle Tumorausdehnung) zeigte sich für das EFS kein signifikanter Unterschied, wobei erwartungsgemäß die Risikogruppe, die keinen meningealen Befall aufwies, das beste EFS (59,7%) und die Risikogruppe der intrakraniellen Tumorausdehnung das schlechteste EFS (47%) aufwies. Analog hierzu zeigte sich das beste OS für die Risikogruppe die keinen meningealen Befall aufwies (65,9%) und das schlechteste OS für die Risikogruppe der intrakraniellen Tumorausdehnung (53,5%). Das OS wies eine statistische Signifikanz von $p=0,041$ auf, so dass nach der vorliegenden Analyse postuliert werden kann, dass das OS letztlich durch eine intrakranielle Tumorausdehnung determiniert wird.

Unter dem Response wird das Ansprechen der parameningealen Tumoren auf eine Chemotherapie nach dem ersten Chemotherapiezyklus verstanden. Dieses Ansprechen wird mittels bildgebender Verfahren untersucht (MRT/ CT). Der Begriff CR steht hierbei für einen complete response, d.h. es ist kein Tumor mehr nachweisbar, GR steht für good response, d.h. man findet einen Tumorzunahmevolumenrückgang $>66\%$. PR beschreibt eine poor response, d.h. der Tumorzunahmevolumenrückgang liegt zwischen $>33\%$ aber $<66\%$. Als NR (non response) wird ein Tumorzunahmevolumenrückgang $<33\%$ definiert (vgl. Studienprotokoll CWS -96: 138).

Insgesamt konnte der Response nur bei 208 Patienten (70,75%) beurteilt werden, bei 76 Patienten (25,85%) lagen keine Angaben zu der Response vor bzw. war die Beurteilung aufgrund der primären chirurgischen Tumorverkleinerung nicht möglich.

Bei Betrachtung des Response aller Risikogruppen zeigte sich sowohl für das EFS ($p=0,026$) als auch für das OS ($p=0,016$) eine statistische Signifikanz. Erwartungsgemäß ergaben sich für Patienten, die einen Non Response (NR) aufwiesen die schlechtesten 5-Jahres Überlebensraten sowohl für das EFS als auch für das OS. Auffallend ist jedoch dass Patienten, die einen Complete Response (CR) aufwiesen sowohl ein schlechteres EFS als auch ein schlechteres OS auf-

wiesen als Patienten, die lediglich einen Good response (GR) aufwiesen. Ursache hierfür könnte eine deutlich geringere Patientenzahl im Kollektiv des Complete Response (CR) sein (16 versus 116) und die damit verbundene Limitierung der Aussagekraft.

Ausserdem fanden sich insgesamt 76 Patienten, bei denen keine Angaben zum Response (k.a.) gemacht werden konnten. Diese zeigten eine 5 Jahres EFS-Rate von 61,5% sowie eine 5 Jahres OS-Rate von 70,6%.

Diese Ergebnisse könnten auch darin begründet sein, dass sich die Einteilung des Responses an einer Tumolvolumenbestimmung mittels bildgebender Verfahren (CT/ MRT) orientiert. So muss bedacht werden, dass in der CWS -81 Studie die technischen Möglichkeiten zur Tumolvolumenbestimmung im Vergleich zu den folgenden CWS Studien begrenzt waren und sich daher eine exakte Tumolvolumenbestimmung sicherlich schwieriger gestaltete als in den folgenden Jahren. Auch alleine aufgrund der anatomischen Lokalisation der parameningealen rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren kann eine exakte Tumolvolumenbestimmung schwierig sein.

Einen wichtigen Bestandteil neben der Chemotherapie und Chirurgie in der lokalen Therapie bei parameningeal lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren stellt die Radiotherapie dar. Es ist bekannt, dass die Strahlentherapie eine wichtige Rolle in der Behandlung der parameningealen Rhabdomyosarkome spielt und die Strahlentherapie insbesondere durch die neuen bildgebenden Verfahren, die eine genauere Bestimmung des Zielvolumen ermöglichen, wie auch moderne Strahlentherapieplanung, profitiert hat. Eine systematische Radiotherapie ist für eine zufriedenstellende lokale Tumorkontrolle notwendig. Weiterhin wurde berichtet, dass ereignis-freie Überlebensraten niedriger sind, wenn auf eine Strahlentherapie verzichtet wurde (vgl. Bisogno et al. 2008: 1157 und Stevens et al. 2005: 2618).

Auch Merks et al. bestätigten in einer im Jahr 2014 veröffentlichten Analyse, in die Daten aus 10 Studien der drei internationalen Studiengruppen einfließen, dass eine Radiotherapie für Patienten im Kindesalter mit parameningeal lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren absolut notwendig ist (vgl. Merks et al. 2014: 234).

Die hier durchgeführten Analysen bestätigen ebenfalls statistisch signifikant, dass Patienten, die keine Strahlentherapie erhalten hatten sowohl für das EFS als auch das OS die schlechtesten Überlebensraten aufweisen. Für die einzelnen Risikogruppen konnte dies ebenfalls gezeigt werden. Hier fanden sich - bis auf das OS der Risikogruppe, die keinen meningealen Befall aufwies - ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse. Diese Ergebnisse bestätigen, dass auf eine Strahlentherapie bei den parameningeal lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren nicht verzichtet werden sollte und die Strahlentherapie eine große Rolle in der lokalen Therapie dieser Tumoren spielt.

Defachelles et al. zeigten ebenfalls in einer bereits früheren Untersuchung, den hohen Stellenwert der Radiotherapie. In dieser Studie wurden insgesamt 59 Patienten untersucht, die alle unter 3 Jahren alt waren. 34 Patienten erhielten eine Radiotherapie, diese wiesen ein signifikant besseres 5-Jahres EFS von 59% im Vergleich zu denjenigen ohne Radiotherapie auf (28%) bei $p=0,01$ auf (vgl. Defachelles et al. 2009: 3).

Bei Betrachtung der Applikationsart der Strahlentherapie hat sich bei den Analysen gezeigt, dass das beste EFS und OS im Gesamtkollektiv die Patienten aufwiesen, bei denen eine hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlungstechnik erfolgte (EFS 63,5% mit $p=0,000$, OS 69,3% mit $p=0,001$).

Dieses Ergebnis ist medizinisch durchaus vorstellbar, da durch die hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlungstechnik die Anzahl der Fraktionen im Vergleich zu einer konventionellen Fraktionierung erhöht wird und somit hierdurch die Gesamtbehandlungsdauer verkürzt und die Strahlentherapie insgesamt intensiviert wird (vgl. Reiser et. al. 2004:, S. 110). Die hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlung wurde in der CWS -86 Studie eingeführt und in allen weiteren Nachfolgestudien empfohlen. Obwohl die Analyse des Einflusses der Bestrahlungstechnik auf die Prognose nicht das Ziel der Arbeit war, ist das oben genannte Ergebnis sehr interessant und bedarf weiterer Untersuchung.

Ein weiterer Punkt, der bezüglich der Strahlentherapie analysiert wurde, war die kumulative Dosis der Strahlentherapie. Die Dosis der Radiotherapie wurde entsprechend dem Stadium, dem die Patienten nach Diagnosestellung zugeordnet wurden, dem Ansprechen auf die Chemotherapie und den Risikofaktoren (parameningealer Befall) festgelegt. Eine ausführliche Übersicht über die einzelnen

Behandlungsregime und Stadieneinteilung der CWS 81, -86, -91, -96 Studien findet sich hierzu im Material- und Methodikteil.

Bei der hier durchgeführten Analyse zeigte sich für das Gesamtkollektiv dass Patienten, die mit einer Dosis von 32 ± 2 Gray bestrahlt worden waren, ein nahezu identisches EFS mit Patienten aufwiesen, die Dosen von 45 ± 2 Gray bis 48 ± 2 Gray erhielten. Das EFS lag für erstere bei 65,8%, für zweitere bei 68,1% ($p=0,000$). Dies ist umso bemerkenswerter, wenn man beachtet, dass lediglich 41 Patienten Dosen zwischen 32 ± 2 Gray erhalten hatten wohingegen 146 Patienten Dosen zwischen 45 ± 2 Gray bis 48 ± 2 Gray erhielten. In Bezug auf das OS erzielten die Patienten, deren Dosen 32 ± 2 Gray betrug, sogar die besten signifikanten Überlebensraten (OS 75,3%, $p=0,000$). Weiterhin zeigte sich, dass Patienten, die mit einer Dosis von 54 Gray ($n=25$) bestrahlt wurden, sogar schlechtere Überlebensraten sowohl für das EFS als auch OS aufwiesen. Auch eine Dosis von 40 ± 2 Gray erbrachte schlechtere Überlebensraten sowohl für das EFS als auch das OS, allerdings erhielten auch insgesamt nur 19 Patienten des Gesamtkollektives diese Dosen. Hier zeigt sich, dass der Stratifizierungs-Algorithmus der in der CWS -86 Studie eingeführt wurde, die prognostisch ungünstigere Gruppe gut definiert hat, was die Reduzierung der Strahlenbelastung erlaubte ohne dass das Überleben dadurch verschlechtert wurde. Leider hat aber die Intensivierung der Strahlentherapie (kumulative Dosis bis 54,4 Gray) bei Patienten mit ungünstigen Faktoren nicht zu einer Angleichung der Prognose (mit Patienten mit prognostisch günstigem Spektrum) geführt.

In der Risikogruppe des meningealen Befalls fanden sich ebenso wie beim Gesamtkollektiv sowohl für das EFS als auch das OS nahezu identische Überlebensraten für Patienten, deren Dosen zwischen 45 ± 2 Gray bis 48 ± 2 Gray lagen ($n=106$) und Patienten, die mit Dosen von 32 ± 2 Gray ($n=25$) bestrahlt worden waren.

Bemerkenswert ist das Ergebnis der Analyse in der Risikogruppe, die keinen meningealen Befall aufwies und der intrakraniellen Tumorausdehnung. Hier zeigten sich für beide Risikogruppen die besten Überlebensraten (EFS und OS) für Patienten, die Dosen von 32 ± 2 Gray erhalten hatten. In der Risikogruppe die keinen meningealen Befall aufwies, waren dies 16 Patienten, denen 40 Patienten

gegenüber standen, die mit einer Dosis von 45 ± 2 bis 48 ± 2 Gray bestrahlt wurden.

Noch deutlicher zeigt sich dies bei Patienten mit einer intrakraniellen Tumorausdehnung: hier wurden lediglich 6 Patienten mit einer Dosis von 32 ± 2 Gray bestrahlt, das EFS lag hier bei 62,5%, das OS sogar bei 80%. 51 Patienten dieser Risikogruppe erhielten Dosen von 45 ± 2 bis 48 ± 2 Gray, deren EFS lag bei 54%, das OS bei 59,8%. Dieses Ergebnis bezüglich des EFS ist statistisch signifikant ($p=0,003$).

Diese Ergebnisse zeigen, dass auch mit einer geringeren Strahlendosis gute Überlebensraten sowohl für das EFS als auch das OS, für Patienten mit parame-ningeal lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren erzielt werden können. Dies ist besonders von Bedeutung, wenn man die möglichen Spätfolgen oder auch akuten Strahlenschäden einer Radiotherapie sowie die additive Toxizität einer multimodalen Therapie bedenkt. Bereits Raney et al. berichteten über Spätschäden einer multimodalen Therapie (vgl. Raney et al. 1999: 364-371). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass eine risikoangepasste Dosisanpassung der Radiotherapie möglich ist.

Eine weitere Fragestellung, die durch die hier durchgeführten Analysen beantwortet werden sollte, bezog sich auf den Beginn der Strahlentherapie nach Therapiebeginn. Hier sollte untersucht werden, ob der Zeitpunkt des Beginns der Radiotherapie Einfluss auf das 5-Jahres EFS und OS hat. Dieser war in den einzelnen Behandlungsregimen unterschiedlich in Abhängigkeit vom Stadium festgelegt. In dieser Analyse zeigten sich die besten Überlebensraten im Gesamtkollektiv für das EFS sowie das OS für Patienten, deren Strahlentherapie nach der 16. und vor der 20. oder zur 20. Therapiewoche erfolgte (>16 bis ≤ 20). Das EFS lag hier bei 72,3%, das OS bei 74,5% (keine statistische Signifikanz).

Die schlechtesten Überlebensraten im Gesamtkollektiv wiesen Patienten auf, die vor Beginn der 8. Therapiewoche bestrahlt wurden (<8), das EFS lag hier bei 52%, das OS bei 58,8%. Eine statistische Signifikanz ergab sich aber weder bei Analyse des Gesamtkollektives noch bei einer der Risikogruppen, so dass sich aus diesen Ergebnissen nur vermuten lässt, dass sich auch mit einem Beginn der Strahlentherapie nach der 16. und vor der 20. oder zur 20. Therapiewoche (>16 bis ≤ 20) gute Überlebensraten erzielen lassen trotz dass der Zeitpunkt des

Beginns der Radiotherapie nicht protokollgerecht war. Hierbei muss diskutiert werden, dass zu diesem Zeitpunkt im günstigsten Fall bereits ein Therapieeffekt der Chemotherapie und eine Tumorzellenreduktion eingetreten ist, so dass hier die Strahlentherapie einen zusätzlichen synergistischen Effekt bewirkt.

Douglas et al. untersuchten in einer Studie mit 26 Patienten mit parameningealen Rhabdomyosarkomen diese Effekte. Die Patienten wurden mit einem intensivierten Chemotherapieprogramm behandelt und sollten danach zur 12. Woche bestrahlt werden, die Chemotherapie parallel dazu fortgesetzt werden. 63% der Patienten begannen ihre Radiotherapie zwischen der 12. und 20. Woche. Das 5-Jahres EFS lag in dieser Studie bei 81%, eine Aussage zur statistischen Signifikanz hierzu findet sich nicht. Zusammenfassend kommen Douglas et al. zu dem Ergebnis, dass Patienten, die mit einer neoadjuvanten intensivierten Chemotherapie behandelt wurden und bei denen eine Verzögerung des Beginns der Radiotherapie stattfand, trotzdem sehr gute Überlebensraten sowie eine gute lokoregionäre Tumorkontrolle aufweisen (vgl. Douglas et al. 2007: 1045-1050).

Ein weiterer Punkt der durch die vorliegende Arbeit untersucht werden sollte bezog sich auf die Dauer der Strahlentherapie. Wie allgemein bekannt ist, wird das Risiko von akuten und späten Strahlenschäden nicht nur durch die Dosis sondern auch durch die Dauer der Strahlentherapie determiniert. Bei den meisten Patienten des Kollektives dauerte die Strahlentherapie zwischen 21 und 50 Tagen an (n=156, 53,06%). Es fanden sich aber auch 36 Patienten, die über 50 Tage bestrahlt worden waren. Ziel dieser Analyse war es herauszufinden, in welchem Zeitrahmen sich die besten EFS und OS erzielen lassen.

Für das Gesamtkollektiv ergaben sich sowohl für das EFS als auch das OS statistisch signifikante Ergebnisse. Das beste EFS und OS wiesen Patienten auf, deren Bestrahlungsdauer mehr als 21 Tage und weniger oder gleich 50 Tage (>21 bis ≤50) betrug. Für das EFS ergab sich eine Überlebensrate von 64,4%, für das OS 67,5%. Kein wesentlicher Vorteil gegenüber dieser Bestrahlungsdauer fand sich für das EFS bei Patienten, die länger als 50 Tage (>50) bestrahlt wurden, das EFS lag hier bei 58,3%. Dieses EFS war sogar annähernd gleich mit dem EFS der Patienten, die nur bis zu 21 Tage bestrahlt wurden, deren EFS lag bei 58,7%. Auch auf das OS bezogen ergab sich keine wesentlich bessere Überlebensrate, so dass sich hier zeigt, dass sich letztlich durch eine längere Bestrah-

lungsdauer keine Verbesserung der Überlebensraten erzielen lässt. Dieses Ergebnis ist besonders unter dem Aspekt des Risikos von möglichen Strahlenschäden durch eine längere Strahlentherapie zu berücksichtigen. Auch bei dieser Analyse muss beachtet werden, dass sich auch hier wieder synergistische Effekte mit der Chemotherapie ergeben.

Eine weitere Fragestellung, die durch die vorliegende Arbeit beantwortet werden sollte, bezog sich auf den Stellenwert der Primärchirurgie bei der lokalen Therapie. Eine primäre Resektion des Tumors ist alleine schon aufgrund der anatomischen Gegebenheiten bei parameningeal lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren praktisch nie möglich. Die gesamte Region der Lokalisationsgruppe Parameningeal wird den Regionen mit geringer R0 Chance zugeordnet (vgl. Studienprotokoll CWS -96: 68-69).

Die meisten Patienten (n=196) in dem hier analysierten Kollektiv wurden primär nur biopsiert so wie auch die Empfehlung in den Studienprotokollen lautete. Bei insgesamt 71 Patienten wurde dennoch eine primäre Resektion versucht. 61 Patienten wiesen danach noch makroskopische Tumorreste (R2) auf, bei 9 Patienten waren mikroskopische Tumorreste nachweisbar (R1), lediglich ein Patient fand sich, bei dem der Tumor komplett entfernt wurde. Bei der Analyse des Gesamtkollektives zeigt sich in unserer Untersuchung, dass eine primäre Resektion gegenüber einer primären Biopsie keine wesentliche Verbesserung sowohl für das EFS als auch für das OS zur Folge hat. Die Überlebensraten der Patienten, die primär eine Resektion erhalten hatten, waren für das EFS sogar schlechter als die Überlebensraten der Patienten, die eine Biopsie erhalten hatten. Dies zeigt sich für das EFS ebenfalls in der Risikogruppe des meningealen Befalls sowie in der Risikogruppe der intrakraniellen Tumorausdehnung. Diese Ergebnisse waren statistisch jedoch nicht signifikant, was wahrscheinlich auf eine geringe Anzahl an Patienten in den einzelnen Subgruppen zurückzuführen ist.

In der Risikogruppe des meningealen Befalls zeigte sich für das OS bezogen auf die Radikalität der Primärchirurgie ein signifikanter Unterschied ($p=0,033$): Patienten, die primär eine R1 Resektion erhalten hatten, wiesen auch hier das schlechteste OS (40%) auf. Patienten, die primär eine Biopsie bzw. eine R2 Resektion erhalten hatten, wiesen beinahe identische Überlebensraten (59,6% bzw. 60%) auf. Betrachtet man für die Risikogruppe des meningealen Befalls nur die

Radikalität/ das Resektionsergebnis (R1/ R2), d.h. ungeachtet der Art (Biopsie, Resektion) der Primärchirurgie, so zeigen sich sowohl für das EFS als auch für das OS die besten Überlebensraten für Patienten, deren Radikalität/ Resektionsergebnis R2 betrug (58,2% und 63,2%). Auch hier wiesen die Patienten, deren Radikalität/ Resektionsergebnis R1 betrug die schlechtesten Überlebensraten auf (20% und 40%). Diese Ergebnisse waren ebenfalls signifikant (EFS $p=0,035$, OS $p=0,010$). Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine primäre Resektion des Tumors keinen Vorteil bezüglich eines Event-free Survivals bzw. eines Overall-Survivals erbringt sondern sich eher als Nachteil dafür erweist. Vorstellbar wäre, dass durch die geplante und/ oder versuchte R1 Resektion und die erhöhte Radikalität des chirurgischen Vorgehens eine Verschleppung von Tumorzellen (Kontamination des umgebenden Operationsgebietes) während des Eingriffes erfolgt, welche dann in der Folge zur Entstehung von Mikrometastasen führen können.

Erwähnenswert ist, dass sich in der Risikogruppe die keinen meningealen Befall aufwies bei Betrachtung der Primärchirurgie zeigte, dass Patienten, die primär eine R1 Resektion erhalten hatten ($n=9$) im Vergleich zu Patienten, die eine R2 Resektion bzw. eine Biopsie erhalten hatten ($n=28$ und $n=53$) bessere Überlebensraten sowohl für das EFS als auch für das OS aufwiesen. Auch bei isolierter Betrachtung der Radikalität zeigten sich in dieser Risikogruppe bessere Überlebensraten sowohl für das EFS als auch für das OS für Patienten, deren Radikalität/ Resektionsergebnis R1 betrug (EFS 77,8% und OS 88,9%). Eine primäre chirurgische Intervention hatte bei Patienten, die keinen meningealen Befall aufwiesen also keinen prognostischen Nachteil.

Allerdings muss bedacht werden, dass bei Patienten, die keinen meningealen Befall aufweisen wahrscheinlich aufgrund der anatomischen Verhältnisse eher eine Möglichkeit zur R1 Resektion gegeben ist, als dies aufgrund der Anatomie und Tumorage bei Patienten mit meningealem Befall bzw. intrakranieller Tumorausdehnung der Fall ist. Somit sind diese Ergebnisse medizinisch durchaus vorstellbar. Dennoch kann keine generelle Empfehlung für eine primäre R1 Resektion bei Patienten, die keinen meningealen Befall aufweisen gegeben werden. Bereits Woo beschreibt, dass parameningeale Tumore in der Regel einer kompletten chirurgischen Exzision nicht zugänglich sind (vgl. Woo 2004: 923). Weiterhin wird eine radikale chirurgische Therapie für gewöhnlich nicht durchgeführt, da

diese das Risiko schwerer Funktionsstörungen birgt oder kosmetische Konsequenzen wie auch Kontaminierung der benachbarten Regionen (inklusive Meningen) zur Folge hat (vgl. Defachelles et al. 2009: 1).

Eine weitere Fragestellung, die durch die durchgeführten Analysen beantwortet werden sollte, bezog sich auf den Stellenwert der sekundären Chirurgie. Die sekundäre Chirurgie, die in den Studienprotokollen CWS -81 und -86 vorgesehen war, sollte zum Zeitpunkt der 16. Woche nach Therapiebeginn erfolgen, in der CWS -91 Studie bereits zur 13./ 14. Woche. In der CWS Studie -96 sollte eine sekundäre Chirurgie keinen Routineeingriff darstellen sondern nur durchgeführt werden um z. B. den Chemotherapieerfolg abschätzen zu können, wenn dies bildgebend nicht zu erreichen war bzw. um unklare Reststrukturen nach Chemo- und Radiotherapie differenzialtherapeutisch abzuklären (vgl. Studienprotokoll CWS -96: 69). Die sekundäre Chirurgie sollte einer Bestandsaufnahme am Primärtumorort dienen um die weitere Therapie planen zu können. Weiterhin nahm man an, dass primär nicht operable Tumore in bestimmten Fällen doch noch einer Resektion zugänglich wären (vgl. Studienprotokoll CWS -81: 29). Eine sekundäre Chirurgie war auch vorgesehen wenn nach neoadjuvanter Chemotherapie und oft auch Strahlentherapie der Verdacht auf einen Resttumor nur noch bioptisch verifiziert werden konnte (vgl. Studienprotokoll CWS -96: 51).

Insgesamt erfolgte bei 135 Patienten eine sekundäre Chirurgie, bei 95 Patienten erfolgte eine Resektion, eine Biopsie wurde bei 40 Patienten durchgeführt. Signifikante Ergebnisse bezüglich eines möglichen besseren EFS bzw. OS einer sekundären Resektion versus einer sekundären Biopsie fanden sich jedoch weder für das Gesamtkollektiv noch für eine der einzelnen Risikogruppen. Es zeigten sich zwar bessere Überlebensraten bezogen auf das EFS und OS für Patienten im Gesamtkollektiv, in der Risikogruppe des meningealen Befalls und der intrakraniellen Tumorausdehnung, die eine sekundäre Resektion erhielten gegenüber denjenigen, bei denen eine sekundäre Biopsie erfolgte. Für die Risikogruppe die keinen meningealen Befall aufwies, zeigte sich kein Unterschied bezogen auf das EFS und OS in Abhängigkeit der sekundären Chirurgie. Aus diesen Ergebnissen könnte man nun die Schlussfolgerung ziehen, dass im Rahmen der sekundären Chirurgie eine Resektion anzustreben ist bzw. durch eine Resektion ein besseres EFS und OS erzielt werden kann. Dies muss jedoch kritisch hinterfragt werden, da die Patientenzahl, die eine Biopsie (n=40) als sekundäre Chi-

rurgie erhalten hatten, deutlich geringer war als die Anzahl derer, die eine sekundäre Resektion (n=95) erhalten hatten. Diese 40 Patienten wiesen jedoch im Verhältnis betrachtet ein annähernd gleich gutes EFS und OS wie die 95 Patienten auf, bei denen eine Resektion erfolgte. (EFS 51,4% versus 63,2%, OS 59% versus 68%).

Eine weitere Analyse nach der Durchführung der sekundären Chirurgie erfolgte unter der Fragestellung des Nachweises von Tumorzellen im Resektat bzw. Biopsat sowie der Zuordnung des Stadiums nach sekundärer Chirurgie. Für das Gesamtkollektiv zeigten sich die besten Überlebensraten sowohl für das EFS als auch OS für Patienten, bei denen eine sekundäre Resektion erfolgte, die ohne histologischen Nachweis von Tumorzellen blieb (EFS 78,3% und OS 82,2%), die Signifikanz lag bei $p=0,001$ (EFS) bzw. $p=0,006$ (OS). Patienten, bei denen als sekundäre Chirurgie eine Biopsie durchgeführt wurde und ebenfalls keine Tumorzellen gefunden wurden, wiesen sowohl für das EFS als auch das OS die zweitbesten Ergebnisse auf (EFS 52,1% bzw. OS 64%). Bezüglich der Analyse der Zuordnung des Stadiums nach sekundärer Chirurgie zeigten sich erwartungsgemäß die besten Überlebensraten sowohl für das EFS als auch für das OS für Patienten, die nach der sekundären Chirurgie dem Stadium Ips zugeordnet werden konnten, die schlechtesten Überlebensraten wiesen Patienten im Stadium IIIps auf. Das EFS im Gesamtkollektiv lag bei 70,2%, das OS betrug 74,9%. Diese Ergebnisse erwiesen sich als signifikant (EFS $p=0,000$ und OS $p=0,029$). 78 Patienten im Gesamtkollektiv wurden einem Stadium Ips zugeordnet. Dies entsprach bis auf 6 Patienten der Anzahl von Patienten, bei denen histologisch keine Tumorzellen im Resektat/ Biopsat gefunden worden waren. In der Risikogruppe, die keinen meningealen Befall aufwies zeigten sich sowohl für das EFS als auch das OS die besten Überlebensraten für Patienten, bei denen eine sekundäre Resektion erfolgte, die ohne histologischen Nachweis von Tumorzellen blieb (EFS 64,3% bzw. OS 76,9%). Die zweitbesten Überlebensraten zeigten auch hier Patienten, bei denen als sekundäre Chirurgie eine Biopsie durchgeführt wurde und ebenfalls keine Tumorzellen gefunden wurden (EFS 61,5% bzw. OS 69,2%, beide Ergebnisse waren statistisch mit $p=0,005$ bzw. $p=0,002$ signifikant). Für das EFS waren die Überlebensraten Resektion/ kein Nachweis von Tumorzellen versus Biopsie/ kein Nachweis von Tumorzellen bei gleicher Patientenzahl (n=14) annähernd gleich.

Für Patienten der Risikogruppe des meningealen Befalls war das EFS (84,4%) und OS (84,3%) ebenfalls für Patienten am besten, die eine sekundäre Resektion ohne Nachweis von Tumorzellen aufwiesen. Dies war für das EFS ein statistisch signifikantes Ergebnis (EFS $p=0,007$), das OS war mit $p=0,056$ annähernd signifikant. Dies zeigte sich ebenso bei Betrachtung der Risikogruppe intrakranielle Tumorausdehnung, hier lag das EFS bei 83,3% bzw. das OS bei 83,3%, auch hier lag eine statistische Signifikanz für das EFS mit $p=0,018$ vor. Interessanterweise wiesen in beiden Risikogruppen (meningealer und intrakranieller Befall) die schlechtesten Überlebensraten Patienten auf, bei denen als sekundäre Chirurgie eine Biopsie durchgeführt wurde, die ohne histologischen Nachweis von Tumorzellen blieb. Dies lässt sich medizinisch jedoch durchaus nachvollziehen, wenn man bedenkt, dass in einer Biopsie nur ein Teil des Gesamttumors histologisch untersucht werden kann. Gerade bei Patienten, die einen meningealen Befall bzw. eine intrakranielle Tumorausdehnung aufweisen, kann ein chirurgischer Zugang allein schon aufgrund der Anatomie schwieriger sein als bei Patienten, die keinen meningealen Befall aufweisen. Der durch eine Biopsie entnommene Tumoranteil kann zwar histologisch frei von Tumorzellen sein, falls in der Biopsie keine Tumorzellen getroffen wurden. Dennoch können sich im Resttumor vitale Tumorzellen befinden, so dass dieses Ergebnis medizinisch durchaus begründbar ist.

Für beide Risikogruppen (meningealer Befall und intrakranielle Tumorausdehnung) fanden sich bezüglich der Analyse des Stadiums nach sekundärer Chirurgie analog zum Gesamtkollektiv ebenfalls die besten Überlebensraten für Patienten, die einem Stadium Ips zugeordnet werden konnten. Für das EFS ergab sich in beiden Risikogruppen eine statistische Signifikanz. Auch hier entsprachen die Patientenzahlen im Stadium Ips bis auf jeweils 1 Patienten der Patientenzahl derer, bei denen histologisch keine Tumorzellen im Resektat/ Biopsat gefunden worden waren.

Diese Untersuchungen zeigen, dass das EFS und das OS also letztlich nur vom Nachweis von Tumorzellen bzw. keinen Tumorzellen abhängig ist und nicht von der Art der sekundären Chirurgie (Resektion oder Biopsie). Die sekundäre Chirurgie erbrachte also nur den Nachweis von Tumorzellen bzw. keiner Tumorzellen, d.h. die Tumorzellen wurden entweder durch die vorangegangene Chemotherapie, Radiatio oder durch die Kombination beider Verfahren komplett oder

nur teilweise eliminiert. Somit scheint der Stellenwert der sekundären Chirurgie nach den analysierten Daten der vier CWS Studien eher eine explorativ-diagnostische Rolle zu spielen, da der Nachweis von Tumorzellen bzw. keiner Tumorzellen nur durch die sekundäre Chirurgie bei unklaren Reststrukturen nach neoadjuvanter Therapie gelingen kann. Derzeit finden sich keine vergleichbaren Analysen in der Literatur.

Eine weitere durchgeführten Analyse sollte untersuchen, ob der Zeitpunkt der sekundären Chirurgie in Abhängigkeit von der Strahlentherapie möglicherweise eine besseres EFS bzw. OS für die einzelnen Risikogruppen haben könnte und somit die sekundären Chirurgie für Patienten einer bestimmten Risikogruppe eine größere Rolle spielen könnte. Bei der hier durchgeführten Analyse wurden nur Patienten betrachtet, bei denen als sekundäre Chirurgie eine Resektion durchgeführt worden war.

Für Patienten, die keinen meningealen Befall aufwiesen fand sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (EFS mit $p=0,036$). Hier zeigte sich, dass Patienten, die eine sekundäre Resektion nach der Strahlentherapie erhalten hatten ein deutlich besseres EFS aufwiesen, als diejenigen, die vor der Strahlentherapie eine sekundäre Resektion erhalten hatten. Das EFS lag für erstere bei 71,4% ($n=14$), für letztere bei lediglich 30% ($n=10$). Für das OS galt dies in gleicher Weise, das OS lag hier für erstere bei 71,4%, für letztere ebenfalls bei 30%, allerdings war das OS nur annähernd statistisch signifikant ($p=0,056$). Aus diesem Ergebnis lässt sich vermuten, dass die sekundäre Chirurgie bei Patienten, die keinen meningealen Befall aufweisen, doch eine größere Rolle zu spielen scheint als in den anderen beiden Risikogruppen, vorausgesetzt, der Zeitpunkt zur Durchführung der sekundären Resektion ist optimal gewählt. Dies ist medizinisch vorstellbar, da sich bei Patienten, die keinen meningealen Befall aufweisen aufgrund der Anatomie eher die Möglichkeit zu einer Resektion ergeben kann. Weiterhin muss aber individuell entschieden werden.

In der abschließenden patientenbezogenen multivariaten Analyse mit Hilfe der Cox-Regression zeigten sich lediglich signifikante Ergebnisse für das Patientenalter und die intrakranielle Tumorausdehnung.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit ist das Ziel, die Prognose und die Rolle der lokalen Therapie (Bestrahlung und Operation) bei Patienten mit parameningeal lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren in den 4 konsekutiven CWS Studien zu untersuchen und die lokale Therapie zu evaluieren.

Es zeigt sich in der Analyse, dass Patienten, die ein Rezidiv erleiden, fast keine Chance mehr auf eine Heilung haben. Betrachtet man die einzelnen Risikogruppen (meningealer Befall, kein meningealer Befall, intrakranielle Tumorausdehnung) so zeigt sich, dass das OS der Patienten letztlich durch eine intrakranielle Tumorausdehnung determiniert ist.

Einen wichtigen Bestandteil der lokalen Therapie stellt neben der Chemotherapie und der Chirurgie die Radiotherapie dar. In den vorliegenden Analysen kann ebenfalls wie bereits von Bisogno, Stevens und Merks et al. (vgl. Bisogno et al. 2008: 1157 und vgl. Stevens et al. 2005: 2618 und vgl. Merks et al. 2014: 234) gezeigt werden, dass auf eine Strahlentherapie bei parameningeal lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren nicht verzichtet werden sollte und die Strahlentherapie eine große Rolle in der lokalen Therapie dieser Tumore spielt. Ein weiteres sehr interessantes Ergebnis findet sich bezogen auf die Applikationsart der Strahlentherapie: hier finden sich statistisch signifikant die besten Ergebnisse für das EFS und OS bei dem Gesamtkollektiv der Patienten, bei denen eine hyperfraktionierte-akzelerierte Bestrahlungstechnik angewandt wurde. Obwohl die Analyse des Einflusses der Applikationsart auf die Prognose nicht Ziel der Arbeit war, ist dieses Ergebnis wichtig und erwähnenswert und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Bezogen auf die kumulative Dosis der Strahlentherapie zeigt sich, dass auch mit einer geringeren Strahlendosis gute Überlebensraten sowohl für das EFS als auch das OS bei Patienten mit parameningeal lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteiltumoren erzielt werden können. Eine weitere Analyse beschäftigt sich mit dem Zeitpunkt des Beginns der Radiotherapie nach Therapiebeginn: die besten Überlebensraten im Gesamtkollektiv für das EFS und OS weisen Patienten auf, deren Bestrahlung nach der 16. und vor der 20. oder zur 20. Therapie-

woche erfolgte, die schlechtesten Überlebensraten im Gesamtkollektiv weisen diejenigen auf, die vor Beginn der 8. Therapiewoche bestrahlt wurden. Obwohl sich hier weder bei der Analyse des Gesamtkollektives noch bei einer der einzelnen Risikogruppen eine statistische Signifikanz ergibt, lässt sich hieraus vermuten, dass sich auch mit dem Beginn der Strahlentherapie nach der 16. und vor der 20. oder zur 20. Therapiewoche gute Ergebnisse erzielen lassen, trotz dass der Zeitpunkt des Beginns der Strahlentherapie nicht protokollgerecht war. Es muss hierbei diskutiert werden, dass zu diesem Zeitpunkt im günstigsten Fall bereits ein Therapieeffekt der Chemotherapie eingetreten ist und die Strahlentherapie einen zusätzlichen synergistischen Effekt bewirkt.

Eine weitere Fragestellung die durch die Analysen beantwortet werden soll, bezieht sich auf den Stellenwert der Primärchirurgie bei der lokalen Therapie. Im Gesamtkollektiv zeigt sich, dass eine primäre Resektion gegenüber einer primären Biopsie keine wesentliche Verbesserung sowohl für das EFS als auch das OS zur Folge hat. Bei Patienten, die einen meningealen Befall aufweisen und bei denen eine primäre Resektion des Tumors angestrebt wurde, haben keinen Vorteil bezüglich eines EFS oder OS durch die primäre Resektion, diese erweist sich eher als nachteilig. In der Risikogruppe, die keinen meningealen Befall aufweist, ist erwähnenswert, dass Patienten, die primär eine R1 Resektion erhalten hatten bessere Überlebensraten für das EFS und OS aufweisen. Eine primäre chirurgische Intervention hat bei diesen also keinen prognostischen Nachteil. Dennoch kann keine generelle Empfehlung für eine primäre R1 Resektion bei Patienten, die keinen meningealen Befall aufweisen, gegeben werden.

Betrachtet man den Stellenwert der sekundären Chirurgie so scheint der sekundären Chirurgie nach den analysierten Daten der vier konsekutiven CWS Studien eher eine explorativ-diagnostische Rolle zu spielen. Die Untersuchungen haben gezeigt, dass das EFS und OS letztlich nur vom Nachweis von Tumorzellen bzw. keiner Tumorzellen abhängig ist und nicht von der Art (Resektion oder Biopsie) der sekundären Chirurgie. Der Nachweis von Tumorzellen bzw. keinen Tumorzellen kann bei unklaren Reststrukturen nach neoadjuvanter Therapie nur durch die sekundäre Chirurgie gelingen.

Eine weitere Analyse sollte untersuchen, ob der Zeitpunkt der sekundären Chirurgie in Abhängigkeit von der Strahlentherapie möglicherweise ein besseres

EFS bzw. OS für die einzelnen Risikogruppen haben könnte und somit die sekundäre Chirurgie für eine bestimmte Risikogruppe eine größere Rolle spielen könnte. Betrachtet wurden nur Patienten, bei denen eine Resektion als sekundäre Chirurgie erfolgte. Es zeigte sich, dass die sekundäre Chirurgie bei Patienten, die keine meningealen Befall aufweisen doch eine größere Rolle zu spielen scheint als in den anderen Risikogruppen, vorausgesetzt, der Zeitpunkt der Durchführung der sekundären Resektion ist optimal gewählt. Medizinisch ist dies durchaus vorstellbar, da sich bei Patienten ohne meningealen Befall anatomisch eher die Möglichkeit einer Resektion ergeben kann. Dennoch muss dies aber weiterhin individuell entschieden werden.

6 Literaturverzeichnis

Bisogno G, De Rossi C, Gamboa Y, Sotti G, Ferrari A, Dallorso S, Donfrancesco A, Cecchetto G, Calderone M, Gandola L, Rosolen A and Carli M (2008) Improved Survival for Children With Parameningeal Rhabdomyosarcoma: Results From The AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee. *Pediatr Blood Cancer* 50: 1154-1158.

DOI: 10.1002/pbc.21527

Böcker W, Denk H, Heitz PhU (Hgs.) (2004) *Pathologie* 3. Auflage. München, Jena: Elsevier Urban & Fischer.

Bruch HP und Trentz O (2006) *Berchtold Chirurgie*, 5. Auflage. München, Jena: Elsevier Urban & Fischer.

Defachelles AS, Rey A, Oberlin O, Spooner D and Stevens MCG (2009) Treatment of Nonmetastatic Cranial Parameningeal Rhabdomyosarcoma in Children Younger Than 3 Years Old: Results From International Society of Pediatric Oncology Studies MMT 89 and 95. *Journal of Clinical Oncology* 27: 1-6.

DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5701

Douglas JG, Arndt CAS, Hawkins DS (2007) Delayed radiotherapy following dose intensive chemotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma (PM-RMS) of childhood. *European Journal of Cancer* 43: 1045-1050.

DOI: 10.1016/j.ejca.2007.01.033

Dubben HH, Baumann M, Fassbender T, Beck-Bronholdt HP (1992) Hyperfraktionierte Strahlentherapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. *Strahlentherapie und Onkologie* 168: 373-382.

Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. (eds) (2008) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, New Dehli, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto: McGraw-Hill.

DOI: 10.1036/0071466339

Koscielniak E, Harms D, Henze G, Jürgens H, Gadner H, Herbst M, Klingebiel T, Schmidt BF, Morgan M, Knietig R and Treuner J (1999) Results of Treatment for Soft Tissue Sarcoma in Childhood and Adolescence: A Final Report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 17, No. 12 (December): 3706–3719.

Koscielniak E, Morgan M, Treuner J (2002) Soft Tissue Sarcoma in Children - Prognosis and Management. *Paediatr Drugs* 4 (1): 1-8.

Koscielniak E, Dantonello T., Klingebiel T (2009) Weichteiltumoren - Neue Projekte der CWS-Studiengruppe: das Register „SoTiSar“ für Weichteilsarkome und Tumoren sowie die multizentrische Studie CWS-2007-HR zur Behandlung von Patienten mit lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteilsarkomen. *WIR Klinik und Forschung* 3/2009: 18-21.

Merks JHM, De Salvo GL, Bergeron C, Bisogno G, De Paoli A, Ferrari A, Rey A, Oberlin O, Stevens MCG, Kelsey A, Michalski J, Hawkins DS and Anderson JR (2014) Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age: results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups. *Annals of Oncology* 25: 231-236.

DOI: 10.1093/annonc/mdt426

Niemeyer C und Eggert A (Hgs.) (2018) Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.

Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin J, Klein MJ, Donaldson SS, Green J, Heyn R, Wharam M, Glicksman AS, Gehan EA, Anderson J and Maurer HM (1999) Late Complications of Therapy in 213 Children With Localized, Non-orbital Soft-Tissue Sarcoma of the Head and Neck: A Descriptive Report From the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and -III. IRS Group of the Childrens Cancer Group and the Paediatric Oncology Group. *Medical and Pediatric Oncology* 33: 362-371.

Reiser M, Kuhn FP, Debus J (2004) Radiologie Duale Reihe. Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag.

Rohen J, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E (2002) Anatomie des Menschen - Fotografischer Atlas, 5. Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag.

Rübben, H (Hg.) (2007) Uroonkologie, 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.

DOI: 10.1007/978-3-540-33848-2

Stevens CG, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, Marsden HB, Martelli H, Sanchez de Toledo J, Spicer RD, Spooner D, Terrier-Lacombe MJ, van Unnik A and Oberlin O (2005) Treatment of Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma in Childhood and Adolescence: Third Study of the International Society of Paediatric Oncology SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *Journal of Clinical Oncology* 23 No.12: 2618-2628.

DOI: 10.1200/JCO.2005.08.130

Studienprotokoll Cooperative Weichteilsarkomstudie CWS 1981, Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung der Weichteilsarkome im Kindes- und Jugendalter, Stand 25.08.1984.

Studienprotokoll Cooperative Weichteilsarkomstudie CWS 1986, Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung der Weichteilsarkome im Kindes- und Jugendalter, Stand 15.06.1986.

Studienprotokoll Cooperative Weichteilsarkomstudie CWS 1991, Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Weichteilsarkomen, Fassung vom 10.05.1991, Stand 01.08.1991), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie.

Studienprotokoll Cooperative Weichteilsarkomstudie CWS 1996, Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Weichteilsarkomen, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) unter Mitwirkung der Italiano Gruppo Cooperativo (ICG), International Society for paediatric oncology (SIOP), Juli 1997.

Trepel, M (1999) Neuroanatomie: Struktur und Funktion, 2. Auflage. München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Urban & Fischer Verlag.

Woo SY (2004) Parameningeal Rhabdomyosarcomas - Accomplishment of the IRS. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 59 No.4: 923-924.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.015

Zeller WJ und zur Hausen H (Hgs.) (2010) Onkologie. 30. Erg. Lfg. 12/10. Landsberg/Lech: Ecomed Verlag.

6.1 Webseiten

CWS Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe der GPOH. [Zugriff 16.05.2020].

<http://olgahospital-stuttgart.de/index.php?id=889/>

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH). [Zugriff 04.05.2020].

<https://www.gpoh.de/ueber-uns/gpoh-ev/>

Kaatsch P, Grabow D, Spix C (2019) German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2018 (1980-2017). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. [Zugriff 18.01.2020].

https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/2df4719687ba2596d4216218a4f4632763b64847/jb2018s.pdf

7 Eigenanteilserklärung

Die Arbeit wurde im Klinikum Stuttgart-Olgahospital/Frauenklinik Pädiatrie 5 in der CWS Studiengruppe unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Ewa Koscielniak durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Möckmühl, den 16.05.2020

8 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich besonders bei Frau Prof. Dr. med. Ewa Koscielniak für die Bereitstellung des Themas, die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit sowie für die vielen wertvollen Anregungen und Diskussionen die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Dem gesamten Team der CWS-Studiengruppe danke ich besonders für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und die stete Hilfsbereitschaft bei Fragen aller Art.

Bei meiner gesamten Familie sowie meinen Freunden möchte ich mich ganz herzlich für ihre Unterstützung in jeglicher Art und Weise sowie zur Ermutigung zur Durchführung dieser Arbeit bedanken.