

Die mikrochirurgische Therapie des cerebralen und spinalen Ependymoms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Mareike Feuß

aus Bonn

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. M. Simon
2. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. G. Fleischhack

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.08.2011

Aus der Klinik für Neurochirurgie der Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. J. Schramm

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Anatomische Grundlagen	8
1.2 Klassifikation und Tumorlokalisation	8
1.2.1 Myxopapilläre Ependymome WHO I° (MPE)	9
1.2.2 Ependymome WHO II° (E II)	10
1.2.3 Anaplastische Ependymome WHO III° (AE III)	12
1.3 Pathogenese	13
1.4 Cerebrale Ependymome	14
1.4.1 Häufigkeit	14
1.4.2 Symptome	15
1.4.3 Diagnostik	16
1.4.4 Therapie	16
1.4.5 Prognose	17
1.5 Spinale Ependymome	18
1.5.1 Häufigkeit	18
1.5.2 Symptome	18
1.5.3 Diagnostik	19
1.5.4 Therapie	19

1.5.5 Prognose	20
1.6 Zielsetzung der Arbeit	21
2. Patienten und Methodik	22
2.1 Akquisition der Patientendaten	22
2.2 Neuropathologische Begutachtung	23
2.3 Klinische Daten	23
2.3.1 Postoperatives Follow-up	30
2.3.2 Telefoninterview	31
2.4 Definition von Tumorrezidiv und –progress	35
2.5 Statistische Analyse	35
3. Ergebnisse	36
3.1 Cerebrale Ependymome	36
3.1.1 Histopathologische Neubegutachtung	36
3.1.2 Tumorlokalisation	36
3.1.3 Präoperative Symptomatik	37
3.1.4 Chirurgische Behandlung	37
3.1.5 Nicht-Chirurgische Behandlung	38
3.1.5.1 Neoadjuvante Therapie	38
3.1.5.2 Adjuvante Therapie	38
3.1.6 Funktionelle Ergebnisse	39
3.1.7 Tumorrezidiv und –progress	42

3.1.8 Überlebensrate	46
3.2 Spinale Ependymome	50
3.2.1 Histopathologische Neubegutachtung	50
3.2.2 Tumorlokalisation	50
3.2.3 Symptombdauer	52
3.2.4 Chirurgische Therapie	52
3.2.5 Funktionelle Ergebnisse	53
3.2.6 Tumorrezidiv und -progress	54
3.2.7 Überlebensrate	55
4. Diskussion	58
4.1 Cerebrale Ependymome	59
4.1.1 Klinische Resultate	59
4.1.2 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	61
4.1.2.1 Histopathologische Faktoren	61
4.1.2.2 Tumorlokalisation und Patientenalter	62
4.1.2.3 Chirurgische Therapie	63
4.1.2.4 Adjuvante Therapie	63
4.2 Spinale Ependymome	65
4.2.1 Klinische Resultate und ihre Prädiktoren	65
4.2.2 Progressionsfreies Überleben/ Gesamtüberleben und seine Prädiktoren	66
4.2.3 Adjuvante Therapie	68
4.3 Zusammenfassung Diskussion	69

5. Zusammenfassung	71
6. Literaturverzeichnis	73
7. Danksagung	79
8. Lebenslauf	81

Abkürzungsverzeichnis

AE III	anaplastisches Ependymom (WHO-Grad III)
CCT	kranielle Computertomographie
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E II	Ependymom (WHO-Grad II)
GÜ	Gesamtüberleben
MPE	Myxopapilläres Ependymom (WHO-Grad I)
MRT	Magnetresonanztomographie
PFÜ	Progressionsfreies Überleben
SE I	Subependymom (WHO-Grad I)
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Anatomische Grundlagen

Ependymome wurden erstmals durch Bailey (1924) beschrieben. Es handelt sich dabei um relativ seltene, langsam wachsende Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS). Ependymome sind neuroektodermalen Ursprungs und leiten sich von Ependymzellen ab. Es handelt sich dabei um eine Form der Makroglia. Ependym kleidet die Oberfläche der inneren Liquorräume des ZNS aus. Dazu zählen das Ventrikelsystem im Gehirn und der Zentralkanal (Canalis centralis) des Rückenmarks. Das Ventrikelsystem besteht aus dem I. und II. Ventrikel (Ventriculi laterales primus und secundus, die paarigen Seitenventrikel), die jeweils durch das Foramen interventriculare mit dem unpaaren III. Ventrikel (Ventriculus tertius) verbunden sind. Dieser steht wiederum durch den Aquaeductus mesencephali (cerebri) mit dem ebenfalls unpaaren IV. Ventrikel (Ventriculus quartus) in Verbindung. Der IV. Ventrikel hat Verbindung zum Subarachnoidalraum, der auch als äußerer Liquorraum bezeichnet wird. Der Liquor wird hauptsächlich vom Plexus choroideus, teilweise aber auch vom Ependym und möglicherweise sogar vom Hirnparenchym gebildet (Trepel, 1999).

Neben den inneren Liquorräumen enthält auch das Filum terminale Ependymzellen. Weiterhin kommen periventrikuläre Bereiche des Hirnparenchyms, in die fetale Ependymzellen migriert sind, potentiell als Ursprung für Ependymome in Frage (Duus, 2001; Lüllmann-Rauch, 2003; Reni et al., 2004).

1.2 Klassifikation und Tumorlokalisation

Die Klassifikation der Welt-Gesundheits-Organisation (World Health Organization, WHO) sieht eine Unterteilung von Tumoren ependymalen Ursprungs in drei Grade vor: Subependymome (SE I), myxopapilläre Ependymome (MPE), Ependymome II (E II) und anaplastische Ependymome (AE III) (Louis et al., 2007). In dieser Arbeit werden nur die drei Letztgenannten betrachtet.

1.2.1 Myxopapilläre Ependymome WHO I° (MPE)

MPE, eine morphologische Variante des Ependymoms, sind langsam wachsende Tumoren. Man findet sie vor allem bei jungen Erwachsenen. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen.

MPE kommen fast ausschließlich spinal vor, wachsen vor allem im Bereich von Conus und Cauda equina (Dickerman et al., 2007). Sie leiten sich von den ependymalen Gliazellen des Filum terminale ab, beziehen die Cauda equina ein, wachsen aber nur selten invasiv in Nervenbahnen ein oder destruieren Knochen. Größere Tumoren wachsen ohne Kapsel und manchmal sogar diskontinuierlich zwischen Caudafasern, was eine vollständige Resektion schwierig macht.

Histologisch finden sich typischerweise papilläre Tumorzellen, die um vaskularisierte, myxoide Kerne bindegewebigen Ursprungs angeordnet sind (Louis et al., 2007)

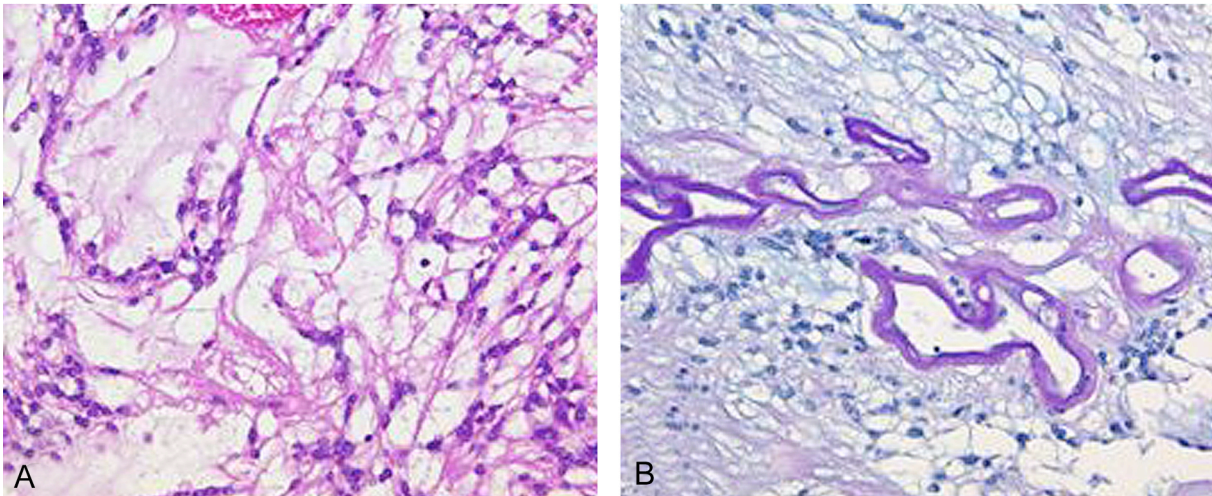


Abbildung A, B Beispiel eines MPE. Die länglichen ependymalen Zellen sind in eine mukoide mikrozystische Matrix eingebettet.

Abbildung 1: Histologisches Bild eines MPE

1.2.2 Ependymome WHO °II (E II)

Bei E II unterscheidet man zelluläre, papilläre, hellzellige und tanzytische Subtypen. Es handelt sich dabei um im Allgemeinen langsam wachsende Tumoren, die meistens bei Kindern und jungen Erwachsenen auftreten.

Grundsätzlich können E II in allen Altersgruppen auftreten, wobei die Inzidenz in einem hohen Maße vom histologischen Tumortyp und der Tumorlokalisierung abhängt. Infratentorielle E II finden sich vor allem bei Kindern mit einem mittleren Manifestationsalter von 6,4 Jahren. Ein weiterer Peak findet sich bei Patienten zwischen 30 und 40 Jahren, bei denen vor allem spinale Ependymome zu finden sind. Supratentorielle Tumoren kommen im Kindesalter ebenso wie im Erwachsenenalter vor.

Der vierte Ventrikel ist der üblichste Ort für das Auftreten von infratentoriell wachsenden E II. Manchmal sind auch die Medulla oblongata und obere, cervikale Rückenmarksabschnitte mitbetroffen. Supratentorielle Läsionen können sowohl intraventrikulär liegen (am häufigsten im Seitenventrikel) als auch intraparenchymatös auftreten (Louis et al., 2007).

Bei cerebral lokalisierten Ependymomen kann es zum Auftreten spinaler Abtropfmetastasen kommen. Dies kann als seltenes Ereignis bezeichnet werden. Lyons et al. (1991) zeigten in einer Studie, die 219 Patienten mit infratentoriell lokalisierten Ependymomen einschloss, dass es in 3% der Fälle zu einer spinalen Tumorausssaat kam. Vanuytsel et al. (1991) belegten, dass die Risikofaktoren für eine spinale Aussaat das Auftreten von Tumoren hoher Malignität, infratentorielle Tumorlokalisierung und das Verbleiben von Tumorgewebe am Ort des Primärtumors sind.

Im Gegensatz zum MPE, welches fast ausschließlich in den unteren Abschnitten des Rückenmarks auftritt, ist der häufigste Manifestationsort spinaler E II der cervikale oder cervikothorakale Bereich.

In seltenen Fällen finden sich E II auch in extraneuralem Gewebe. Am häufigsten finden sich diese Neoplasien in den Ovarien, in den Uterusligamenten, dem Mediastinum und in der Sakrococcygealregion (Hirahara et al., 1997).

Histologisch bestehen E II aus ependymalen Zellen, die gut von nicht verändertem Gewebe abgrenzbar sind. Typischerweise zeigt das Gliom eine gleichartige Zellmorphologie mit runden

bis ovalen Kernen mit sogenannten „Salz und Pfeffer Sprenkeln“ des Chromatins. Mitosen sind selten oder gar nicht zu beobachten. Diagnostisch wegweisend sind perivaskuläre Pseudorosetten- und weniger häufig auftretende ependymale Rosettenbildung. Perivaskuläre Pseudorosetten entstehen durch die radikuläre Anordnung von Tumorzellen um ein Blutgefäß. Ependymale Rosetten entstehen durch zylindrische Zellen, die um ein zentrales Lumen angeordnet sind (Abb. 2).

Regressive Veränderungen des Tumors zeigen sich in Form von myxoider Degeneration, Tumorblutungen, Verkalkungen und gelegentlich auch durch das Auftreten von Knorpel oder Knochen. Daneben sind selten auch Nekroseherde zu finden (Dickerman et al., 2007; Louis et al., 2007).

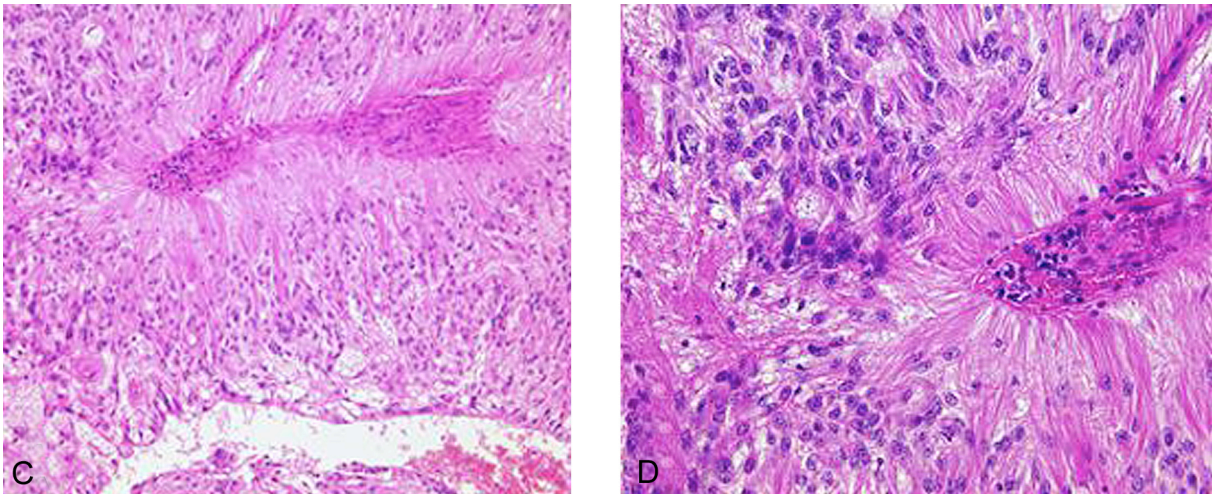


Abbildung C, D Beispiel eines typischen E II. Die monomorphen Tumorzellen bilden perivaskuläre Pseudorosetten.

Abbildung 2: Histologisches Schnittbild eines E II.

1.2.3 Anaplastische Ependymome WHO III° (AE III)

Beim AE III handelt es sich um ein malignes Gliom ependymaler Differenzierung mit beschleunigtem Wachstum. Die Patienten, vor allem Kinder, haben eine schlechte klinische Prognose.

Histologisch ist der Tumor durch einen beschleunigten Zellumsatz und eine hohe mitotische Aktivität, häufig mit mikrovaskulärer Proliferation und pseudopalisadenartiger Nekrosebildung vergesellschaftet, charakterisiert. Perivaskuläre Pseudorosetten sind kennzeichnend. AE III haben die Tendenz vom nicht betroffenen Gewebe glatt abgegrenzt zu sein. Nur gelegentlich wachsen sie invasiv.

Die Tumoren zeichnen sich darüber hinaus durch eine hohe Zellularität, geringe Differenzierung, Gefäßproliferationen, hohe mitotische Aktivität und einen hohen Proliferationsindex aus (Böcker, 2004; Louis et al., 2007; Reni et al., 2004).

In der Praxis stellt sich die histologische Differenzierung zwischen E II und AE III häufig als schwierig dar. Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass die Differenzierung zwischen den WHO-Grad II und III daher häufig prognostisch nicht wegweisend ist (Louis et al., 2007).

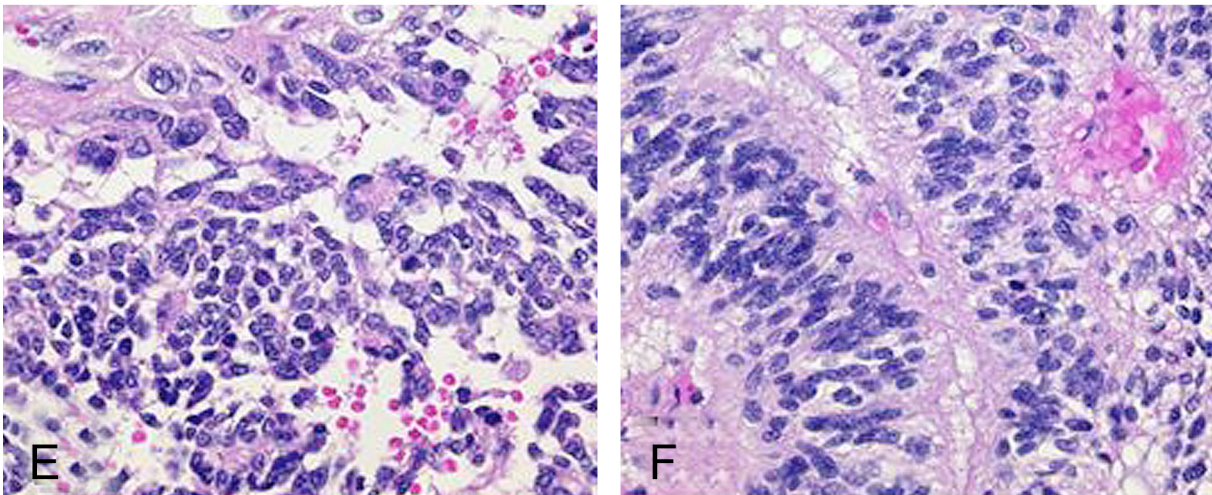


Abbildung E,F Beispiel eines AE III mit erhöhter Zellularität, verminderter Zelldifferenzierung und Herden verstärkter mitotischer Aktivität.

Abbildung 3: Histologisches Schnittbild eines AE III.

1.3 Pathogenese

Zahlreiche molekulargenetische Veränderungen, die mit der Pathogenese von Ependymomen in Verbindung stehen, wurden beschrieben. Dabei stehen vor allem chromosomale Strukturänderungen im Fokus der Beobachtung.

Die häufigsten zytogenetischen Veränderungen, die mit der Entstehung von Ependymomen einher gehen, sind Deletionen im Bereich von Chromosom 6q, 10, 13, 14 und 22q genauso wie Insertionen im Bereich der Chromosomen 1q, 7, 9, 12q, 15q und 18. In verschiedenen Studien konnten Zusammenhänge zwischen den chromosomalen Veränderungen und den klinischen bzw. pathologischen Eigenschaften, wie z.B. dem Patientenalter, der Tumorlokalisation oder dem WHO-Grad gezeigt werden (Riemenschneider et al., 2009).

So liegen bei 50-60% der erwachsenen Patienten eine Deletion oder eine Translokation im Bereich von Chromosomenarm 22q vor. Diese Veränderungen finden sich häufiger bei spinalen als bei cerebralen Ependymomen (Louis et al., 2006). Daneben findet sich als weitere häufige Mutation eine Insertion im Bereich von Chromosom 4 (Riemenschneider et al., 2009).

Auch Zellsubpopulationen, die eine Monosomie 22 aufweisen, wurden im Zusammenhang mit Ependymomen bei Erwachsenen beschrieben. Sie gilt als häufigste genetische Veränderung bei sporadisch auftretenden Ependymomen. Vor allem die Bedeutung eines Tumorsuppressorgens, das sich auf Chromosom 22 befindet, wird diskutiert (Carter et al., 2002; Dimopoulos et al., 2006; Mazewski et al., 1999).

Chromosomale Veränderungen bei Kindern befinden sich in der Mehrzahl im Bereich der Chromosomen 1q, 6q, 17p und dem X-Chromosom. Veränderungen im Chromosomenarm 1q korrelieren dabei mit der Entwicklung anaplastischer Eigenschaften von Ependymomen der hinteren Schädelgrube (Reardon et al., 1999; Riemenschneider et al., 2009).

Mendrzyk et al. (2006) konnten zeigen, dass das Auftreten von Insertionen im Bereich von Chromosom 1q bzw. die Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors als unabhängiger prognostischer Faktor für intrakranielle Ependymome geeignet ist.

In diesem Zusammenhang ist auch das Vorkommen familiär gehäuft auftretender Ependymome zu nennen. Die Genanalysen mehrerer Familienmitglieder geben Hinweise auf die Existenz eines

Ependymom-Tumorsuppressorgens auf Chromosom 22 (Hulsebos et al., 1999; Yokota et al., 2003).

Insbesondere im Zusammenhang mit der Entstehung spinaler Ependymome stehen Genverluste auf Chromosom 13 bzw. 14q/14.

Neben den genannten Chromosomenveränderungen ist aus pathogenetischer Sicht auch das auf Chromosom 22 befindliche NF2-Gen von besonderer Bedeutung. Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 erkranken gehäuft an Ependymomen, insbesondere an spinalen Ependymomen (Böcker, 2004; Louis et al., 2007; Schwartz et al., 2000).

In der Literatur wird neben genetischen Veränderungen außerdem eine pathogenetische Rolle für das SV40-Virus und andere Viren der Polyomavirus-Familie diskutiert. SV40-DNA und das zugehörige Virusprotein SV40 large T-antigen, von dem angenommen wird, dass es die Entstehung von Tumoren anregen kann, können in vielen Ependymomen nachgewiesen werden (Butel et al., 1999; Carbone et al., 1997; Reuther et al., 2001). Weitere Risikofaktoren, die für die Entstehung von ZNS-Tumoren im Allgemeinen verantwortlich gemacht werden, wie beispielsweise ionisierende Strahlung, konnten bisher nicht überzeugend mit der Entstehung von Ependymomen in Zusammenhang gebracht werden.

1.4 Cerebrale Ependymome

Zwar entstehen Ependymome aus demselben Zelltyp, vor allem durch ihre unterschiedliche Lokalisation (cerebral und spinal) ergeben sich dennoch Unterschiede in Bezug auf ihre Häufigkeit, Symptomatik, mikrochirurgische Therapie und Prognose. Aus diesem Grund werden sie von diesem Punkt an getrennt voneinander betrachtet.

1.4.1 Häufigkeit

Cerebrale Ependymome stellen 3-5% aller intrakraniellen Neoplasien dar. Sie treten gehäuft bei Kindern und jungen Erwachsenen auf. Im hohen Erwachsenenalter sind sie seltener. Ungefähr 10% aller ZNS-Tumoren bei Kindern sind Ependymome, 50% der Patienten sind jünger als drei Jahre (Combs et al., 2006; Korshunov et al., 2004).

Die Inzidenz für E II und AE III liegt bei 0,29 (für Männer) bzw. 0,22 (bei Frauen) pro 100.000 Einwohner. Die Häufigkeit von ependymalen Tumoren mit WHO-Grad I ist deutlich geringer.

1.4.2 Symptome

Die Ausprägung der Symptome von cerebralen Ependymomen ist in der Regel lokalisationsabhängig. Infratentorielle Ependymome können, bedingt durch ihre anatomische Lage, zu Liquorzirkulationsstörungen führen (z.B. durch Kompression des Aquädukts), die den Hirndruck steigern. Die Patienten zeigen dann die typischen Symptome eines erhöhten Hirndrucks. Dazu gehören Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Stauungspapillen, Schwindel und eine eingeschränkte Vigilanz bis hin zum Verlust des Bewusstseins. Werden der Hirnstamm, das Kleinhirn oder Hirnnerven komprimiert oder infiltriert, können z.B. cerebelläre Ataxie, Symptome im Sinne eines Parinaud-Syndroms (vertikale Blickparese, Konvergenzlähmung, Nystagmus, Mydriasis), Hirnnervenausfälle und Gleichgewichtsstörungen auftreten (Prayson, 1999).

Patienten mit supratentoriell gelegenen Tumoren zeigen vor allem fokale neurologische Defizite und Symptome eines gesteigerten intrakraniellen Drucks. Meistens wird dies bedingt durch die Größe der Raumforderung, seltener durch Kompression der Liquorzirkulation.

Bei Kindern unter zwei Jahren kann aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Verknöcherung des Schädels eine Vergrößerung des Kopfumfanges festgestellt werden.

Aufgrund der höheren Malignität und des damit verbundenen beschleunigten Tumorwachstums treten die genannten Symptome bei höhergradigen Ependymomen schneller auf als bei Niedergradigen.

Einige Tumoren werden bereits im symptomfreien Intervall als Zufallsbefund entdeckt.

Nicht selten bleiben niedrigmaligne ependymale Tumoren, besonders Subependymome, lebenslang asymptomatisch und werden erst bei einer Autopsie gefunden (Louis et al., 2007).

1.4.3 Diagnostik

Bei der Diagnostik des cerebralen Ependymoms stehen heute neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung des Patienten die bildgebenden Verfahren im Mittelpunkt. Standardmäßig kommt hier die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz. Der kranialen Computertomographie (CCT) kommt heute nur noch in der Notfalldiagnostik eine entscheidende Bedeutung zu (Reiser, 2004).

Der Tumor stellt sich typischerweise, abhängig vom WHO-Grad, als eine relativ scharf begrenzte, knotige Masse dar. Teilweise kommen Zysten, Kalkherde und Einblutungen zur Darstellung (Louis et al., 2007). In der nativen CCT zeigt das Ependymom häufig nur eine leicht erhöhte Dichte. In bis zu 50% der Fälle kommen Kalkablagerungen und größere zystische Anteile zur Darstellung (Reiser, 2004).

Die Liquorpunktion zur Gewinnung maligner Zellen wurde mit dem Einsatz moderner Bildgebung weitestgehend aus der routinemäßigen Diagnostik verdrängt.

Zur Diagnose einer möglichen spinalen Tumoraussaat kommt die MRT zum Einsatz. Der prophylaktische Einsatz empfiehlt sich entsprechend des Auftretens prädisponierender Faktoren.

1.4.4 Therapie

Die Standardtherapie eines cerebralen Ependymoms besteht grundsätzlich in der operativen, möglichst vollständigen Tumorresektion (Ernestus et al., 1997; Figarella-Branger et al., 2000; Grill et al., 2003; Korshunov et al., 2004; Oya et al., 2002; Palma et al., 2000; Reni et al., 2004; Rogers et al., 2005; Roncaroli et al., 2005). Dies gilt für alle WHO-Grade und Altersklassen.

Die operative Therapie kann, abhängig unter anderem vom Patientenalter, der Tumorlokalisation und des Tumorgrades, durch eine adjuvante Therapie in Form einer Bestrahlungs- oder Chemotherapie ergänzt werden.

Bei Patienten mit einem E II verzichtet man in der klinischen Praxis häufig auf eine adjuvante Bestrahlung. Dies wird aber mit Hinweis auf Rezidive kritisiert und insbesondere nach inkompletter Resektion bzw. bei Tumoren der hinteren Schädelgrube empfohlen, da in einigen Studien erhöhte Rezidivraten bei nicht bestrahlten Patienten auftraten (Schwartz et al., 2000;

Shrivastava et al., 2005; Wahab et al., 2007). Dem gegenüber steht der grundsätzliche Einsatz postoperativer Bestrahlung bei AE III (Combs et al., 2006; Kawabata et al., 2005; Paulino et al., 2000; Rogers et al., 2005).

Grundsätzlich ist das Auftreten einer spinalen Tumoraussaat, in der Mehrzahl von infratentoriell gelegenen Ependymomen ausgehend, zu berücksichtigen. Hier konnte gezeigt werden, dass die adjuvante Bestrahlung der gesamten spinalen Achse keinen Vorteil im Vergleich zur gezielten Bestrahlung des Tumorbetts bringt (Combs et al., 2006).

Einige Studien beschreiben, dass durch den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie bei Erwachsenen keine Steigerung der Überlebensrate erzielt werden konnte (Kawabata et al., 2005; Korshunov et al., 2004; Rogers et al., 2005). Sie ist dagegen eine wichtige Säule im Therapiekonzept von Kindern, die an Ependymomen erkrankt sind. Die Chemotherapie kommt bei Kindern in erster Linie zum Einsatz, weil diese einerseits oftmals an höhergradigen Tumoren erkranken, andererseits sie bei jüngeren Kindern eine Alternative zur Bestrahlung darstellt, die besonders bei Kindern unter drei Jahren vermieden werden sollte (Kühl, 2006).

Darüber hinaus haben die Erfahrungen im pädiatrisch-onkologischen Therapiekonzept gezeigt, dass Kinder im Gegensatz zu Erwachsenen eher vom Einsatz einer Chemotherapie profitieren könnten. Standardmäßig werden in erster Linie die Substanzen Temozolomid, Vincristin, Carboplatin und Cisplatin zur Therapie eingesetzt (Combs et al., 2006; Kawabata et al., 2005; Rogers et al., 2005).

1.4.5 Prognose

Einige Faktoren haben sich in Studien als prognostisch relevante Faktoren für Patienten mit einem cerebralen Ependymom herausgestellt:

Neben einem niedrigen Patientenalter (Combs et al., 2006; Reni et al., 2004; Schiffer et al., 1991b) gelten vor allem auch eine unvollständige Tumorentfernung (Karnofsky et al., 1949; Kawabata et al., 2005; Mansur et al., 2005; McCormick et al., 1990; Roncaroli et al., 2005), das Auftreten von AE III (Kawabata et al., 2005; Roncaroli et al., 2005) und eine supratentorielle Tumurlage (Korshunov et al., 2004; Mansur et al., 2005; Roncaroli et al., 2005) als negative Einflussfaktoren für das Outcome.

Als Gründe für die sich verschlechternde Prognose bei supratentorieller Tumorlokalisation werden vor allem das vermehrte Auftreten maligner (AE III) Tumoren und molekulare Faktoren diskutiert (Korshunov et al., 2003; Metellus et al., 2007; Reni et al., 2004).

1.5 Spinale Ependymome

1.5.1 Häufigkeit

Nur 5-10% aller primären ZNS-Tumoren befinden sich im Rückenmark. Bei etwa 60% aller spinalen neuroektodermalen Tumoren handelt es sich um Ependymome (Hanbali et al., 2002).

Im Spinalkanal vorherrschende ependymale Tumortypen sind MPE und E II.

MPE finden sich fast ausschließlich in kaudalen Rückenmarksabschnitten, nämlich im Conus medullaris, in der Cauda equina oder im Filum terminale. Ependymome vom zellulären Typ treten dagegen gehäuft in cervicalen und thorakalen Rückenmarksabschnitten auf (Chamberlain, 2002). Obwohl das Rückenmark im Bereich der Halswirbelsäule nur 22,5% des Gewebes ausmacht, treten 68% aller spinalen Ependymome in diesem Bereich auf. In 65% der Fälle sind die Tumoren im spinalen Bereich mit einer Syringomyelie assoziiert (Schwartz et al., 2000).

MPE treten bei Männern etwa doppelt so häufig auf wie bei Frauen. E II kommen bei Frauen und Männern etwa gleichhäufig vor (Louis et al., 2007).

1.5.2 Symptome

Durch den Tumor kann es zu Gewebekomprimierung und -destruktion im Bereich des Rückenmarks und der austretenden Nervenwurzeln, Störung der Blutzirkulation und Beeinträchtigung des Liquorflusses kommen. Typische Symptome eines spinalen Ependymoms sind daher sensorische und motorische Defizite in Armen und/oder Beinen, Parästhesien, Nacken- und Rückenschmerzen, radikuläre Schmerzen und Sphinkterstörungen (Raco et al., 2005).

Bei betroffenen Patienten liegt oftmals ein langer Zeitraum vom Beginn der ersten Symptome bis zur Diagnose eines Ependymoms. Die Länge dieses Intervalls ist vor allem dadurch begründet, dass die Symptome relativ unspezifisch und besonders zu Beginn sehr diskret ausgeprägt sein können. Besonders Rücken- und Nackenschmerzen werden häufig falsch interpretiert und als Folge von Fehlhaltungen oder altersentsprechenden Degenerationserscheinungen gewertet.

1.5.3 Diagnostik

Diagnostisches Mittel der Wahl ist beim spinalen Ependymom die MRT. Sie wird durch den notfallmäßigen Einsatz der CT ergänzt (Louis et al., 2007).

1.5.4 Therapie

Im Jahr 1905 nahm Cushing die erste chirurgische Dekompression eines intramedullär gelegenen spinalen Tumors vor. Im Jahr 1907 konnten von Eiselberg und Ranzi erstmals eine intramedulläre Neoplasie erfolgreich entfernen. Seitdem sind ständig Fortschritte im Bereich der Technologie, Pharmakologie und neurochirurgischen Anästhesie gemacht worden, die immer bessere postoperative Ergebnisse möglich machen (Raco et al., 2005).

Das primäre therapeutische Ziel besteht beim spinalen Ependymom in der vollständigen Tumoresektion. Zahlreiche Autoren haben sich in der Vergangenheit in klinischen Studien mit Behandlungskonzepten von Ependymompatienten beschäftigt. Intramedullär gelegene Ependymome stellen sich operativ als gut vom gesunden Gewebe abgrenzbare Tumoren dar. Normalerweise kann der Tumor dargestellt und ohne Verletzung des umliegenden, intakten Gewebes entfernt werden. Aufgrund dieser Tatsache sind Patienten mit spinalen Ependymomen gut für eine operative Therapie geeignet. Günstige funktionelle Ergebnisse nach vollständiger Tumoresektion konnten von vielen Autoren bestätigt werden. Gesichert ist heute die Annahme, dass die vollständige Tumorexstirpation die Prognose bezüglich des Langzeitüberlebens und der Rezidivfreiheit, im Vergleich zu einer unvollständigen Tumorentfernung, entscheidend verbessert (Chang et al., 2002; Gomez et al., 2005; Hanbali et al., 2002; Jenkinson et al., 2006; Lee et al., 1998; Ohata et al., 1999; Raco et al., 2005; Schwartz et al., 2000).

Kleine bis mittelgroße MPE des Filum terminale sind oftmals von einer fibrösen Kapsel umgeben. Dadurch sind sie relativ einfach so resezierbar. Im Gegensatz dazu haben größere Tumoren häufig keine Gewebekapsel. So kann man Tumorstadium entlang der Nervenwurzeln oder der Arachnoidea beobachten. Aufgrund dieser Tatsache ist im Falle des letztgenannten Wachstumsmusters eine radikale Resektion oft nicht möglich. Einige Patienten präsentieren sich daher schon initial mit einem multifokalen Befall oder sind von früher Metastasierung betroffen (Akyurek et al., 2006; Dickerman et al., 2007).

In erster Linie abhängig vom WHO-Grad des Tumors kommt bei der adjuvanten Therapie spinaler Ependymome die Radiatio zum Einsatz. Es wird angenommen, dass nur bei AE III oder nach subtotaler Tumorsektion eine adjuvante Bestrahlung die Prognose des Patienten verbessert. Tumorkrankheiten mit WHO-Grad I oder II profitieren dagegen nicht sicher von einer Radiatio (Schwartz et al., 2000; Shrivastava et al., 2005; Wahab et al., 2007).

Bei der Behandlung rezidivierender spinaler Ependymome erwachsener Patienten kann die Chemotherapie zur Verbesserung der Prognose bei Versagen von Operation und Radiatio eine Rolle spielen. In diesen Fällen handelt es sich allerdings weniger um eine Therapieform mit kurativem Ziel, als vielmehr um einen palliativen Ansatz. Im Rahmen der betrachteten Studie kam Etoposid als Chemotherapeutikum zum Einsatz (Chamberlain, 2000).

1.5.5 Prognose

Spinale Ependymome haben im Vergleich zu cerebralen Ependymomen eine höhere Langzeitüberlebensrate (Armstrong et al., 2010; Lee et al., 1998).

Die wichtigste Rolle bezüglich der Prognose zur postoperativen Funktionalität spielt der präoperative neurologische Status des Patienten. Dementsprechend ist eine frühe Diagnosestellung des Tumors und frühe operative Behandlung von hoher Wichtigkeit (Chang et al., 2002; Gilhuis et al., 2003; Hanbali et al., 2002; Jenkinson et al., 2006; Ohata et al., 1999; Schwartz und McCormick, 2000).

Ebenfalls eine entscheidende Rolle spielt das Resektionsausmaß. Bei vollständiger Entfernung erhöhen sich die Langzeitüberlebenschance und die Länge der Rezidivfreiheit (Chang et al., 2002; Gomez et al., 2005; Lin et al., 2005; Shrivastava et al., 2005; Wahab et al., 2007).

Die Rolle einer adjuvanten Radiatio wird kontrovers diskutiert. Zumindest Patienten mit malignen Ependymomen und /oder subtotaler Tumorresektion profitieren von einer Bestrahlung (Akyurek et al., 2006; Chang et al., 2002; Gilhuis et al., 2003; Gomez et al., 2005; Lin et al., 2005; Wahab et al., 2007; Waldron et al., 1993).

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Verschiedene Forschungsgruppen haben sich in der Vergangenheit mit der chirurgischen Therapie von cerebralen und spinalen Ependymomen beschäftigt. Bei Studien über das cerebrale Ependymom lag der Fokus oftmals auf einzelnen Patientengruppen, wie z.B. in rein pädiatrischen Studien. Aufgrund der Tatsache, dass es sich beim Ependymom um eine relativ seltene Krankheit handelt, umfassen viele Studien lange Zeiträume, um mehr Patienten einschließen zu können. Trotzdem sind in der Mehrzahl der Studien die Anzahl der untersuchten Patienten relativ klein und haben kurze Nachbeobachtungsperioden (Follow-up). Einige Studien, die ein Langzeit-Follow-up angeben, haben Patienten eingeschlossen, die schon in Zeiten vor der Mikrochirurgie- und der MRT-Ära behandelt worden sind, was die Vergleichbarkeit mit heutigen Behandlungsergebnissen erheblich erschwert (Akyurek et al., 2006; Gomez et al., 2005; Wahab et al., 2007).

In Anlehnung an vergleichbare Studien sollen in dieser Kriterien, die von anderen Autoren als prädiktive Faktoren bzgl. des Rezidiv- bzw. Progressrisikos und der Überlebensrate bezeichnet wurden, auf ihre Aussagekraft hin untersucht. Möglicherweise kann auch das vergleichsweise lange Follow-up, das in der Studie erzielt wurde, sinnvoll zur Diskussion bzgl. der Langzeitprognose der Patienten beitragen.

Besonderer Wert soll auf die funktionellen Ergebnisse, also die klinische Präsentation der Patienten postoperativ und im Verlauf des Follow-ups gelegt werden.

Diese Arbeit befasst sich ausschließlich mit der Auswertung der MPE, E II und AE III. SE I wurden in einer weiteren Studie gesondert ausgewertet. Eine Ausnahme bildet ein an einem E II erkrankter Patienten, dessen Tumor als SE I reklassifiziert wurde.

2 . Patienten und Methodik

2.1 Akquisition der Patientendaten

Patientenidentifikation

Das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv der Ependymompatienten basiert auf

- a) Auszügen der Tumordatenbank der Neurochirurgischen Klinik, die Informationen von Patienten mit Ependymomen enthält, die seit dem Jahr 1996 in der Klinik operiert wurden. Ergänzt wurde das Kollektiv durch
- b) die Datenbank der Neurochirurgischen Klinik, die alle in der Klinik operierten Patienten erfasst, sowie
- c) die Datenbank des Institutes für Neuropathologie. Diese beinhaltet die histologischen Diagnosen aller untersuchten Gewebeproben. Neben dem Gewebstyp ist hier außerdem der WHO-Grad des Tumors vermerkt.

Dabei wurden die Listen aufeinander abgestimmt und anschließend alle in Frage kommenden Patienten in einer gemeinsamen Sammelliste (Excel-Tabelle) erfasst. Zur weiteren Datengewinnung wurden die stationären und ambulanten Akten dieser Patienten aus dem Klinikarchiv zusammengetragen und insbesondere in Hinblick auf Operationsbericht, Ergebnisse radiologischer Untersuchungen und den funktionelle Status des Patienten studiert.

Insgesamt konnten 84 Patienten mit einem Ependymom ermittelt werden. Davon hatten 27 ein cerebrales und 57 ein spinales Ependymom.

Cerebral:

Über einen Zeitraum von 19 Jahren (von 1988 bis 2007) unterzogen sich 27 Patienten, darunter 14 Männer und 13 Frauen, einer mikrochirurgischen Operation in der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Bonn.

Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 30 Jahre, der Median lag bei 36 Jahren. Das Alter schwankte dabei zwischen einem und 71 Jahren. Unter den 27 Patienten befanden sich neun Kinder bzw. Jugendliche unter 16 Jahren.

Spinal:

Über einen Zeitraum von 20 Jahren (von 1987 bis 2007) unterzogen sich 57 Patienten (33 Männer, 24 Frauen) einer mikrochirurgischen Operation in der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Bonn.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 45, der Median 45 Jahre. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Operation zwischen zwölf und 81 Jahre alt. Unter den 57 Patienten befand sich ein zwölfjähriges Kind.

2.2 Neuropathologische Begutachtung

Die archivierten histopathologischen Gewebsschnitte der ausgewählten Patienten wurden anschließend durch das Institut für Neuropathologie/ Deutsches Tumorreferenzzentrum der Universitätsklinik Bonn erneut beurteilt und reklassifiziert. 25 von 27 Proben (93%) der cerebraler Ependymome und 52 von 57 Gewebssproben (91%) spinaler Ependymome konnten für eine Neubegutachtung bereitgestellt werden. Zwei Neuropathologen beurteilten unabhängig voneinander alle Präparate. Die Tumoren wurden entsprechend der WHO-Klassifikation für Hirntumoren als SE I, MPE, E II oder AE III eingeteilt.

2.3 Klinische Daten

Relevante klinische und radiologische Daten sowie die neuropathologischen Befunde wurden den Patientenakten entnommen bzw. im Rahmen eines Telefoninterviews erhoben (siehe unten, 2.3.2) und tabellarisch erfasst: *Alle* Tabellen beinhalten folgende Abschnitte:

- Name und Geburtsdatum des Patienten,
- Datum der Operation,

- histologischer Befund mit WHO-Graduierung,
- Resektionsausmaß (subtotale gegenüber totale Resektion; auf Grundlage des Operationsberichtes),
- ggf. durchgeführte neoadjuvante oder adjuvante Radiatio oder Chemotherapie,
- Zeitraum vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung,
- ggf. aufgetretene Rezidive,
- progressionsfreies Überleben/ Gesamtüberleben,
- das Vorliegen von CT- und MRT-Bildern bzw. deren Befunde.

Die Tabelle zur Erfassung der *spinalen Ependymome* erfasst darüber hinaus:

- Lokalisation des Tumors in der Wirbelsäule bezogen auf die Wirbelkörperhöhe,
- Anzahl der betroffenen Wirbelkörperabschnitte
- eine prä- und postoperative Einstufung sowie eine Einstufung im Verlauf (Follow-up) des neurologischen Status des Patienten durch Indices nach Frankel und nach McCormick (Hanbali et al., 2002; Ohata et al., 1999).

Beide Indices beurteilen den Funktionsverlust bzw. die körperlichen Beeinträchtigungen von Patienten bei Schädigung des Rückenmarks (Wahab et al., 2007). Der Frankel-Score bezieht sich in erster Linie auf die untere Extremität, modifiziert kann man ihn auch für die obere Extremität anwenden. Der McCormick-Score ist speziell für intramedulläre Tumore entwickelt worden und bezieht sich auf die obere und untere Extremität (McCormick et al., 1990).

Beim Frankel Score wird eine Einteilung nach den Graden A bis E vorgenommen, wobei A einem vollständigen Querschnitt und E der normalen, uneingeschränkten Funktion entspricht.

Grad	Fähigkeiten
A	Vollständige Paralyse
B	Nur sensorische Fähigkeiten unterhalb der Schädigungshöhe erhalten
C	Unvollständig erhaltene motorische Funktion unterhalb der Schädigungshöhe
D	Mäßige bis gute motorische Funktion unterhalb der Schädigungshöhe erhalten
E	Normale Funktion

Tabelle 1: Deutsche Übersetzung des „Frankel-Score“ (Frankel-Skala) (Hanbali et al., 2002)

Die Skalierung nach McCormick unterteilt in Grade I-IV. Grad I entspricht in diesem Falle einer normalen Funktion, die aber auch geringe, den Patienten nicht weiter einschränkende Defizite, enthalten können. Grad IV beschreibt die Abhängigkeit des Patienten von einem Rollstuhl oder ähnlichen Hilfsmitteln sowie seine Unabhängigkeit von fremder Hilfe im Bereich der Selbstversorgung.

Grad Fähigkeiten

I	Neurologisch normal; diskrete fokale Defizite, die die Funktion des betroffenen Rückenmarkabschnittes nicht signifikant beeinflussen; diskrete Spastiken oder Veränderungen der Reflexe; normaler Gang
II	Auftreten sensomotorischer Defizite, die die Funktion des betroffenen Rückenmarkabschnittes beeinflussen; diskrete/moderate Gangschwierigkeiten, starke Schmerzen oder Dysästhesien, die die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen; versorgt sich und geht selbstständig
III	Mehr schwerwiegende neurologische Defizite; Patient benötigt Gehstock/Unterarmgehstützen zum Gehen; signifikante bilaterale Schädigung der oberen Extremitäten, Versorgung selbstständig/nicht selbstständig möglich
IV	Schwerwiegende Defizite, Patient benötigt Rollstuhl oder Unterarmgehstützen, beidseitige Beeinträchtigung der oberen Extremitäten, normalerweise keine Unabhängigkeit von fremder Hilfe

Tabelle 2: Deutsche Übersetzung der „McCormick-Scale“ (McCormick-Skala) (Ohata et al., 1999)

Die Excel-Tabelle der *cerebralen Ependymome* wurde ergänzt durch folgende Spalten:

- genaue Lokalisation im Gehirn (Seitenventrikel, III.Ventrikel/ Pinealisloge, IV. Ventrikel),
- zusätzliche Einteilung in supra- und infratentorielle Tumorlage,
- prä- und postoperative sowie Follow-up Einstufung des neurologischen Status (Karnofsky/Lansky Skala) (Karnofsky et al., 1949; Lansky et al., 1987).

Beim „Karnofsky performance status scale“ handelt es sich um einen Index zur Erfassung der erhaltenen Selbstständigkeit und zur Beurteilung der Fähigkeit einer Selbstversorgung bei

Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen. Der Index entspricht einem Wert zwischen 0 und 100 Prozent. Die Abstufung erfolgt in Zehnerschritten. 100 Prozent entsprechen keinerlei Einschränkung, 0 Prozent entsprechen dem Tod des Patienten.

Die Karnofsky-Skala beruht auf der Fähigkeit des Patienten sich selbst zu versorgen. Weil dies als Maß für die Gesundheit eines Kindes aber ungeeignet ist, wurde sie durch die „Lansky Play Performance Scale“ ersetzt. Sie beurteilt die Gesundheit von Kindern von ein bis zwölf Jahren anhand ihres Spielverhaltens.

Ebenso wie die Einteilung nach Karnofsky sind zwischen 0 und 100 Punkten. 100 Punkte entsprechen keinerlei Einschränkung, 0 Punkte entsprechen dem Tod des Patienten.

Bei Kindern, die im Laufe ihrer Erkrankung bzw. in der Nachbeobachtung das zwölfte Lebensjahr überschreiten, kommt wieder die Karnofsky-Skala zum Einsatz. Aufgrund ihres identischen Aufbaus lassen sich beide Indices problemlos miteinander kombinieren (Lansky et al., 1987).

Grad	Fähigkeiten
100%	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90%	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70%	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60%	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50%	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40%	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30%	Schwerbehindert. Hospitalisierung erforderlich.
20%	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10%	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0%	Tod.

Tabelle 3: Deutsche Übersetzung der „Karnofsky performance status scale“ (Karnofsky-Skala) (Karnofsky et al., 1949)

Grad	Fähigkeiten
100%	Vollständig aktiv, normal
90%	Geringe Einschränkungen bei anstrengender körperlicher Aktivität
80%	Aktiv, aber ermüdet schneller
70%	Größere Einschränkungen beim Spiel <i>und</i> weniger Zeit wird mit aktivem Spielen verbracht
60%	Auf den Beinen, aber nur minimal aktives Spielen; beschäftigt sich mit ruhigeren Aktivitäten
50%	Liegt die meiste Zeit des Tages herum; keine aktive Beteiligung an allen ruhigen Spielen und Aktivitäten
40%	Hauptsächlich im Bett; nimmt an ruhigen Aktivitäten teil
30%	Bettlägerig; braucht auch für ruhiges Spielen Unterstützung
20%	Schläft häufig; nur Teilnahme an sehr passiven Aktivitäten möglich
10%	Spielt nicht; steht nicht aus dem Bett auf; moribund
0%	Tod.

Tabelle 4: Deutsche Übersetzung der "Lansky Play Performance Scale" (Lansky-Skala) (Lansky et al., 1987)

Als Grundlage zur präoperativen Einstufung der Patienten dienten die Eigen- und Fremdanamnesen durch den aufnehmenden Arzt, Arztbriefe vom behandelnden niedergelassenen Arzt oder nach vorangegangene Klinikaufenthalten sowie Informationen aus dem Operationsbericht und dem Entlassungsbrief.

Informationen zur postoperativen Einstufung fanden sich in den Überweisungs- und Entlassungsbriefen. Als Zeitpunkt des post-operativen Status wurde der Entlassungstag gewählt.

2.3.1 Postoperatives Follow-up

Als Follow-up wurde das Intervall zwischen dem ersten postoperativen Tag und dem Zeitpunkt der letztmalig stattgefundenen Nachuntersuchung definiert. Der Zeitraum wurde in Monaten erfasst. Zur Erfassung des Follow-ups wurden die verfügbaren Ambulanzakten aus der Ambulanz der Neurochirurgischen Klinik bereitgestellt. Das Datum der letzten Untersuchung bestimmte die Länge des Follow-up.

Von 67 der 84 Patienten (80%) (30 Patienten mit cerebralem Ependymom, 37 Patienten mit spinalem Ependymom) fanden sich Unterlagen im Archiv der Ambulanz, welche die Nachuntersuchungen dokumentieren. Hinzu kamen in 16 Fällen in der Ambulanz gesammelte Patienteninformationen mit radiologischen Befunden bzw. Berichte nach erfolgter Radio- oder Chemotherapie, die der Klinik von den weiterbehandelnden Ärzten zugestellt wurden.

Bei Patienten ohne bzw. nur mit kurzem Follow-up wurde Kontakt zu den niedergelassenen Hausärzten, Kinderärzten, Neurologen und Orthopäden sowie zu Kliniken und Rehabilitationszentren aufgenommen, die im Anschluss an den Klinikaufenthalt besucht wurden. Hier wurden Informationen zum Gesundheitszustand des jeweiligen Patienten erbeten, zum Beispiel in Form eines aktuellen Arztbriefes, einer formlosen Einschätzung des behandelnden Arztes oder von neu angefertigten MRT- oder CT-Bildern im Rahmen einer Rezidivprophylaxe.

In letzter Konsequenz empfahl sich der direkte Kontakt zu den Patienten. Zu diesem Zweck wurden Fragebögen entwickelt, die ein strukturiertes und vereinheitlichtes Telefoninterview ermöglichten.

Insgesamt konnte von 27 Patienten mit einem cerebralen Ependymom ein klinisches und/oder radiologisches Follow-up erzielt werden. In sieben Fällen fand eine klinische Wiedervorstellung oder ein Telefoninterview statt, in 20 Fällen kam es zu einer radiologischen Kontrolle und einer klinischen Untersuchung bzw. einem Telefoninterview. Das Follow-up bewegte sich im Kollektiv der cerebral lokalisierten Ependymome zwischen zwei und 215 Monaten. Der Median lag bei 84 Monaten, der Mittelwert bei 87 Monaten.

Bei 54 Patienten, die an einem spinalen Ependyom erkrankt waren, konnte ein klinisches und /oder radiologisches Follow-up erzielt werden. In 41 Fällen lagen MRT-Bilder vor, in 51 Fällen fand eine klinische Wiedervorstellung oder ein Telefoninterview statt. Bei 38 Patienten lag beides vor. Vier Patienten konnten telefonisch nicht erreicht werden. Das Follow-up bewegte sich zwischen einem und 195 Monaten mit einem Median von 56 Monaten und einem Mittelwert von 67 Monaten.

2.3.2 Telefoninterview

Auf der Grundlage der zuvor festgelegten Patientenkollektive entstanden Fragebögen (Abb. 4-6) für spinale Ependymome, für cerebrale Ependymome im Erwachsenenalter und für cerebrale Ependymome im Kindesalter. Grundlage bildeten die oben erläuterten Indices, die eine schematisierte Einschätzung und somit die Übernahme der Informationen in die jeweiligen Tabellen möglich machten.

Für das Telefoninterview wurden sowohl Patienten mit einem sehr kurzem Follow-up (< 2 Monate), als auch Patienten ohne Follow-up-Notiz ausgewählt. Insgesamt sollte bei 37 Patienten ein Telefoninterview durchgeführt werden.

Neben den speziellen, auf die Tumorlokalisierung bezogenen Fragen, wurden alle Patienten nach dem Zeitpunkt und dem Ort ihrer letzten kernspintomographischen Verlaufskontrolle und einer ggf. postoperativ durchgeführten Radiatio oder Chemotherapie gefragt.

In insgesamt 31 Fällen (acht Patienten mit einem cerebralen Ependyom, 23 Patienten mit einem spinalen Ependyom) wurde ein Interview durchgeführt. In zehn Fällen wurde nicht der Patient selbst, sondern ein Angehöriger befragt.

TELEFONINTERVIEW

Datum _____

Name _____

OP-Datum _____

Follow-up _____

Letztes MRT _____

Rezidiv? _____

Post-OP-Radiatio ja nein Post-OP-Chemo ja nein

Welche? _____

KARNOFSKY-SKALA

- 100% normal, keine Beschwerden oder Krankheitszeichen
- 90% geringfügige Symptome, normale Lebensführung möglich
- 80% Symptome, die normales Leben mit Anstrengung zulassen
- 70% Selbstversorgung noch möglich
- 60% Selbstversorgung mit gelegentlicher Hilfe noch möglich
- 50% auf häufige Hilfe angewiesen
- 40% behindert und pflegebedürftig, noch nicht hospitalisiert
- 30% schwer behindert, hospitalisiert
- 20% schwer krank, stationäre Behandlung
- 10% moribund, sterbend

Besonderheiten _____

Abbildung 4: Telefoninterview-Fragebogen für cerebrale Ependymome bei erwachsenen Patienten

TELEFONINTERVIEW

Name _____

OP-Datum _____

Follow-up _____

Letztes MRT _____

Rezidiv? _____

Post-OP-Radiatio ja o nein o

Post-OP-Chemo ja o nein o

Welche? _____

LANSKY-SKALA

100% Vollständig aktiv, normal

90% Geringe Einschränkungen bei anstrengender körperlicher Aktivität

80% Aktiv, aber ermüdet schneller

70% größere Einschränkungen beim Spiel *und* weniger Zeit wird mit aktivem Spielen verbracht

60% Auf den Beinen, aber nur minimal aktives Spielen; beschäftigt sich mit ruhigeren Aktivitäten

50% Liegt die meiste Zeit des Tages herum; kein aktives Spiel, in der Lage an allen ruhigen Spielen und Aktivitäten teilzunehmen

40% Hauptsächlich im Bett; nimmt an ruhigen Aktivitäten teil

30% Bettlägerig; braucht auch für ruhiges Spielen Unterstützung

20% schwer krank, stationäre Behandlung

10% Spielt nicht; steht nicht aus dem Bett auf; moribund

0% Tod

Besonderheiten _____

Abbildung 5: Telefoninterview-Fragebogen für cerebrale Ependymome bei Kindern

2.4 Definition von Tumorrezidiv und -progress

Als Tumorrezidiv wurde das erneute Tumorwachstum, nachgewiesen im MRT, nach vollständiger Tumorexstirpation definiert. Als Tumorprogress wurde ein radiologisch oder klinisch belegbarer Progress bei vorhandenem Resttumor definiert, d.h. der Nachweis von Tumorwachstum im MRT.

Das Resektionsausmaß wurde auf Grundlage des Operationsberichtes und einer postoperativen MRT bzw. CCT bestimmt. Konnte der Tumor unabhängig vom Grund nicht vollständig entfernt werden, so ging er als „subtotal reseziert“ in die Statistik ein. Ein vollständig entfernter Tumor steht dem als „totale Resektion“ gegenüber.

2.5 Statistische Analyse

Progressionsfreies Überleben (PFÜ) und die Gesamtüberlebensrate wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt. Es wurden univariate und multivariate (logistische- und Cox-Regression) Analysen durchgeführt. Die statistische Analyse wurde mithilfe kommerziell erhältlicher Software (SPSS Version 14.0) betrieben.

3. Ergebnisse

3.1 Cerebrale Ependymome

3.1.1 Histopathologische Neubegutachtung

Nach Auswertung der Patientenakten fanden sich bei 13 Patienten ein E II und bei 14 Patienten ein AE III.

Im Rahmen dieser Studie fand eine erneute Einstufung der Präparate statt, die zwar in allen Fällen die Diagnose eines Tumors ependymalen Ursprungs aufrecht erhalten konnte, jedoch in zwei der 27 erneut untersuchten Präparate die initial gestellte histopathologische Einstufung änderte.

Zwei Ependymome, die zuvor als AE III bezeichnet worden waren, wurden als E II reklassifiziert. Somit lagen nach Reklassifizierung der Gewebeproben 15 Fälle von E II und zwölf Fälle von AE III vor.

Bei der isolierten Auswertung der pädiatrischen Fälle ist festzustellen, dass die meisten Kinder (sieben von neun Patienten, entspricht 78%) an AE III erkrankt waren, während im Kollektiv der Erwachsenen nur 28 % (fünf von 18 Patienten) betroffen waren. Dementsprechend weniger Kinder (zwei von neun Kindern, 23%) hatten ein E II, während andererseits die Mehrzahl der Erwachsenen (13 von 18, 72%) an einem E II erkrankt war ($p=0.037$, Fisher's exact test).

3.1.2 Tumorlokalisation

Bei der Mehrzahl der Patienten (22 von 27, entspricht 81%) befand sich der Tumor infratentoriell. Das Ependymom hatte mit einer Ausnahme, in der sich der Tumor im Foramen Luschkae befand, in allen Fällen seinen Ursprung im vierten Ventrikel.

In fünf Fällen wurde ein supratentoriell gelegener Tumor diagnostiziert, wobei sich der Tumor dreimal im linken Seitenventrikel, einmal im dritten Ventrikel, und einmal in der Pinaelisregion, d.h. im dorsalen Wandbereich des dritten Ventrikels, befand.

Bei den Kindern lag der Tumor mit Ausnahme eines Falles (acht von neun Fällen, 89%), bei dem das Ependymom supratentoriell (im Seitenventrikel) zu finden war, immer im vierten Ventrikel.

3.1.3 Präoperative Symptomatik

Die Dauer der Symptomatik, vom ersten Auftreten von Symptomen bis zur Diagnose des Tumors, schwankte zwischen wenigen Tagen und drei Jahren. Durchschnittlich lag sie bei 23 Monaten. In vier Fällen verging mehr als ein Jahr bis zur Diagnosestellung. In einem Fall handelte es sich um einen Zufallsbefund im Rahmen einer radiologischen Diagnostik aus anderen Gründen.

Folgenden Symptome veranlassten die Patienten zur Vorstellung beim niedergelassenen Arzt bzw. notfallmäßig in der Klinik: Insbesondere bei Patienten, die aufgrund des Tumors einen Hydrocephalus occlusus entwickelt hatten, zeigten sich erhebliche klinische Symptome in Form von Übelkeit und Erbrechen, eingeschränkter Vigilanz und vor allem bei den pädiatrischen Patienten in einer häufig beobachteten Gangunsicherheit. Diese Befundkonstellation zeigte sich bei insgesamt zehn Patienten.

Sieben Patienten zeigten als Leitsymptom Kopfschmerzen, sechs Patienten fielen durch Schwindel und Gleichgewichtsstörungen auf. Ein Patient entwickelte Sensibilitätsstörungen im Gesicht, ein Patient wurde durch Bewusstseinsstörungen und fokale Anfälle auffällig.

3.1.4 Chirurgische Behandlung

Die operative Resektion supratentorieller Tumore erfolgte entsprechend der genauen Tumorlokalisation über Standardzugänge.

Die Resektion infratentoriell gelegener Tumore erfolgte über eine mediane oder laterale, suboccipitale Trepanation, ggf. um eine Laminektomie C1 ergänzt.

In 20 Fällen (entspricht 74%) konnte im Rahmen der ersten Operation eine vollständige chirurgische Tumorentfernung erzielt werden. Das Resektionsausmaß wurde anhand der Operationsberichte und der postoperativen MRT definiert. Wenn im OP-Bericht eine komplette

Tumorresektion beschrieben worden und in der postoperativen Bildgebung kein Resttumor nachzuweisen war, wurde von einer vollständigen Resektion ausgegangen.

In sechs Fällen (entspricht 22%), darunter drei Kinder, konnte nur eine subtotale Tumorresektion erzielt werden. Bei vier Patienten (15%) befand sich der Tumor im vierten Ventrikel, in einem Fall im Foramen Luschkae des vierten Ventrikels und in einem Fall links temporal intraparenchymatös.

Der Grund für die unvollständige Resektion des Ependymoms war in den fünf Fällen mit Tumoren der hinteren Schädelgrube eine Hirnstammfiltration mit Tumorgewebe. In sechsten Fall zeigte sich der Tumor aufgrund einer erheblichen Infiltration des (supratentoriellen) Hirnparenchyms so schlecht abgrenzbar, dass Resttumor verblieb. In einem von 27 Fällen lagen bezüglich der ersten Operation der Patientin keine Informationen mehr vor. Bei der zweiten Operation konnte der Tumor dann vollständig reseziert werden.

3.1.5 Nicht-chirurgische Therapie

3.1.5.1 Neoadjuvante Therapie

Ein ukrainischer Patient, der zum Zeitpunkt der Tumordiagnose drei Jahre alt war, erhielt in seinem Heimatland eine Bestrahlung, es wurde also zunächst nur eine konservative Therapie geplant. Bei Tumorpersistenz wurde er ein Jahr später in Deutschland operiert. Nach vollständiger Resektion des Tumors erhielt er im Anschluss eine Chemotherapie. Darüber hinaus gab es im betrachteten Patientenkollektiv keine neoadjuvante Therapie in Form von Strahlen- oder Chemotherapie.

3.1.5.2 Adjuvante Therapie

13 der 27 Patienten mit einem cerebral gelegenen Ependymom erhielten im Anschluss an die Operation eine adjuvante Therapie. Kriterien zum Einsatz einer adjuvanten Therapie in Form von Strahlen- und/oder Chemotherapie waren einerseits das Patientenalter, andererseits der Malignitätsgrad des Tumors.

Mit Ausnahme eines Kindes, dessen schlechter Gesundheitszustand prä- und postoperativ keine weitere Therapie erlaubte, erhielten alle Kinder eine adjuvante Therapie. Dabei handelte es sich in fünf Fällen um eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie, wobei die Chemotherapie meist im Abstand weniger Tage an die Operation begann. Die Bestrahlung schloss sich nach Beendigung der Chemotherapie an. In einem Fall wurde der Patient erst zwei Jahre später, nach Auftreten eines Rezidivs, behandelt. Ein weiteres Kind erhielt nur eine Strahlentherapie ohne vorausgegangene Chemotherapie.

In einem Fall handelte es sich um den oben genannten Patienten, der in seinem Heimatland eine neoadjuvante Strahlentherapie erhielt, nachdem bildmorphologisch der Verdacht auf ein Medulloblastom geäußert worden war. Nachdem der Tumor weiter progressiv war, wurde er in der Uniklinik Bonn operiert und postoperativ bestrahlt.

Grundsätzlich wurden Kinder, die jünger als drei Jahre waren, nicht bestrahlt. So wurde im Falle einer jungen Patientin, die zum Zeitpunkt der Operation erst 17 Monate alt war, keine Bestrahlung, sondern nur eine Chemotherapie durchgeführt. Im Fall eines jungen Patienten, dessen Tumor nur subtotal reseziert werden konnte, trat im Alter von zwei Jahren ein Tumorprogress auf. Diesen behandelte man ausnahmsweise ebenfalls mit einer kombinierten Chemo- und Strahlentherapie.

Drei pädiatrische Fälle wurden entsprechend des HIT-91-Protokolls, weitere fünf Fälle entsprechend des HIT-2000-Protokolls behandelt.

Alle fünf erwachsenen Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten, waren an einem anaplastischen Ependymom erkrankt. In drei Fällen erfolgte eine Strahlentherapie, in zwei Fällen eine Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie.

3.1.6 Funktionelle Ergebnisse

Prä- und postoperativ

Der im Mittel erzielte Karnofsky- bzw. Lansky-Score betrug präoperativ 70,6% (Schwankungsbereich 5-100%, Median 70%) und postoperativ 74% (Schwankungsbereich 10-100%, Median 80%). Betrachtet man diesen Wert für Erwachsene und pädiatrische Patienten

getrennt voneinander, kommt man zu folgenden Ergebnissen: Präoperativ lag der durchschnittlich erzielte Wert auf der Karnofsky Skala in der Gruppe der Erwachsenen bei 75,6%, mit einem Maximum von 100% und einem Minimum von 20%. Insgesamt erreichte der Großteil der Patienten (15 von 18, 83%) einen Karnofsky-Score $\geq 70\%$. Der Median betrug 80%. In der Gruppe der Kinder war der durchschnittlich erreichte Lansky-Score mit 60,6% (Maximum 80%, Minimum 5%) deutlich niedriger und entsprach damit praktisch dem Wert „60%: Auf den Beinen, aber nur minimal aktives Spielen; beschäftigt sich mit ruhigeren Aktivitäten“. Insgesamt konnten bei sieben von neun Patienten (78%) ein Lansky-Score $\geq 70\%$ erreicht werden. Der Median betrug 70%.

Eine operationsassoziierte, frühe Verbesserung des Status um ≥ 20 Punkte auf der Karnofsky- bzw. Lansky-Skala konnte bei sieben Patienten beobachtet werden (26%). Dies war meistens auf eine erfolgreiche Behandlung des tumorassoziierten Hydrocephalus zurück zu führen, teilweise bereits erzielt durch eine Shuntoperation vor der eigentlichen Tumorresektion. Herauszuheben ist hier besonders der Fall einer jungen Patienten, die mit einer kurzen Anamnese okzipital betonter Kopfschmerzen in einer auswärtigen Klinik vorstellig wurde, wo sie innerhalb kurzer Zeit einen Hydrocephalus occlusus mit Tetraplegie und Ateminsuffizienz entwickelte und notfallmäßig in die Neurochirurgische Klinik überwiesen wurde. Nach der Exstirpation des E II konnte die Patientin mit einem Karnofsky-Score von 100% entlassen werden.

Eine Verschlechterung im Vergleich zum präoperativen Status um ≥ 20 Punkte lag bei sieben Patienten (26% der Fälle) vor. Zwei Patienten zeigten funktionelle Störungen im Bereich der kaudalen Hirnnerven. Zwei Patienten fielen durch ataktische Bewegungsstörungen auf, die sich im postoperativen Verlauf jedoch besserten. Eine Patientin entwickelte postoperativ eine Meningitis mit einem resultierenden Hydrocephalus malresorptivus, ein Patient zeigte postoperativ ausgeprägte respiratorische Probleme, die eine Langzeitbeatmung mit Tracheotomie notwendig machten. Im Falle einer Patientin kam es zu unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen, die das zu erwartende Maß im Rahmen eines regulären postoperativen Verlaufs deutlich überstiegen. Zwei dieser sieben Patienten erholten sich im Verlauf auf ihr Ausgangsniveau bzw. sogar darüber hinaus. Die Rate der dauerhaft postoperativ funktionell verschlechterten Patienten betrug insgesamt fünf von 27 (19%).

Postoperativ verbesserte sich der durchschnittlich erzielte Karnofsky-Score in der Gruppe der Erwachsenen auf 78,3% (Maximum 100%, Minimum 50%, Median 80%), die Kinder erreichten im Durchschnitt 65,6% auf der Lansky-Skala (Maximum 90%, Minimum 10%, Median 80%). Der Median betrug in dieser Gruppe 80%.

Follow-up

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up kam es bei sechs Patienten (22,2%) zu einer Verbesserung im Vergleich zum postoperativen Status, bei 15 Patienten (55%) trat keine Veränderung ein. Dabei lag in vier der 15 unveränderten Fälle bereits ein postoperativer Karnofsky-Index von 100% vor.

In zwei Fällen (7,4%) kam es zu einer Verschlechterung während des Follow-up, wobei es sich in beiden Fällen um eine Reduktion des Karnofsky-Index von 90 auf 80% handelte. In einem Falle kam es durch das Auftreten mehrerer Rezidive bzw. durch die Folgen der Therapie zu einer Reduktion des Karnofsky-Scores. In einem anderen Fall schränkten neu aufgetretene Dysästhesien und Schmerzen die Patientin ein. Ein Rezidiv konnte kernspintomographisch aber ausgeschlossen werden.

Vergleicht man die eingangs, also präoperativ erzielten Werte mit dem letzten, im Follow-up erreichten Karnofsky-Scores, stellt man bei 13 Patienten (48%) eine Verbesserung und bei fünf Patienten (19%) ein unverändertes Ergebnis fest. Bei fünf Patienten (19%) kam es zu einer dauerhaften Verschlechterung, der durchschnittlich 20%-Punkte, also zwei Stufen, auf der Karnofsky- bzw. Lansky-Skala betrug.

Vier Patienten (15%) waren verstorben. Darunter befanden sich drei Kinder, die alle den Folgen der Tumorerkrankung erlagen. Der Tod eines erwachsenen Patienten stand nicht mit dem Tumor in Verbindung.

Betrachtet man wiederum die durchschnittlich erreichten Werte des Follow-up, kann man einen weiteren Anstieg des Karnofsky-Scores bei den Erwachsenen beobachten. Sie erreichten bei der letzten Wiedervorstellung einen Karnofsky-Score von 77,2%. (Maximum 100%, Minimum 0%, Median 80%). Der durchschnittlich erzielte Lansky-Score im Kollektiv der Kinder lag bei 56,7%. (Maximum 100%, Minimum 0%, Median 80%).

Insgesamt erreichten 14 von 18 erwachsenen Patienten (78%) einen Karnofsky-Score von $\geq 70\%$. Sechs von neun Kindern (67%) erreichten einen Lansky-Score $\geq 70\%$.

3.1.7 Tumorrezidiv und –progress

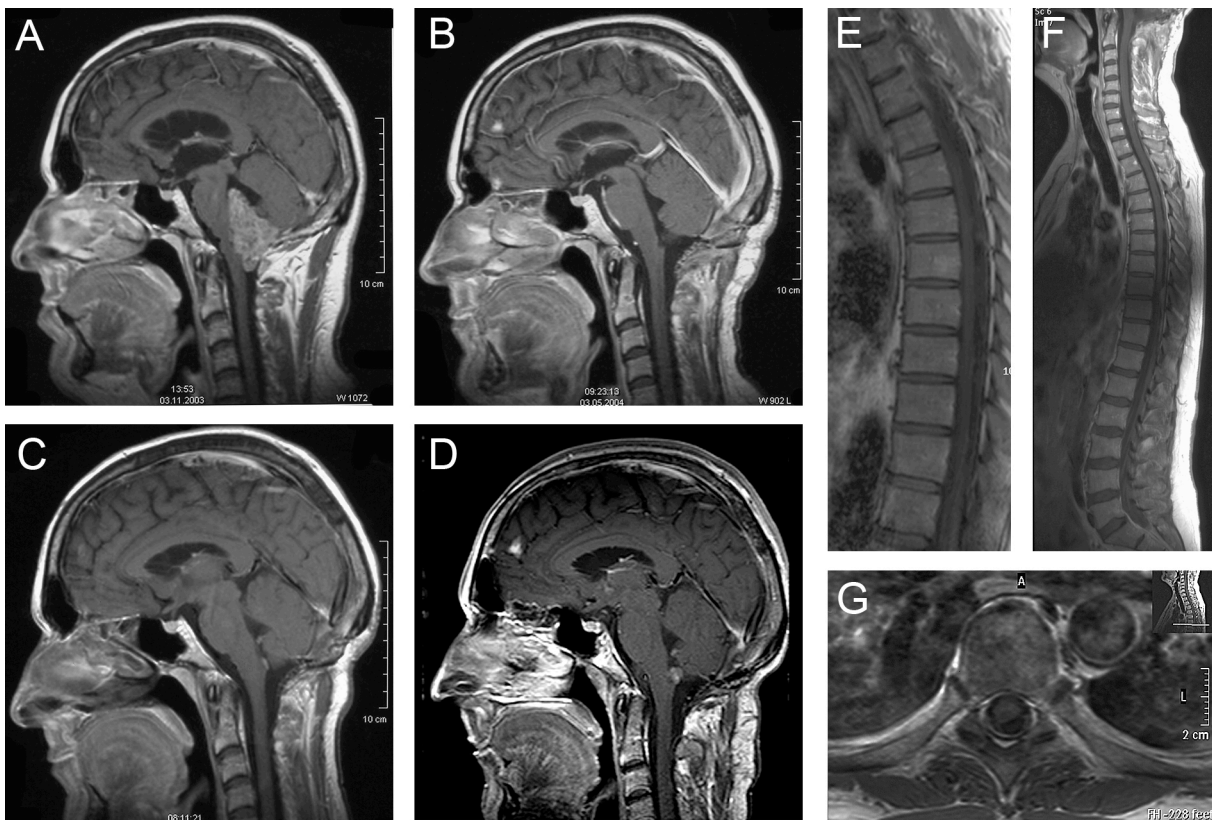
Tumorrezidive wurden im Zeitraum zwischen zehn Monaten und 15 Jahren nach der ersten Operation diagnostiziert. Eine spinale Tumorausbreitung (Abtropfmetastasen) konnte in nur einem Fall (3,7%) beobachtet werden, wobei es sich beim Primärtumor um ein E II des vierten Ventrikels handelte (Abb. 7). Eine distante Tumormanifestation wurde bei einer Patientin mit einem AE III nach fast sechs Jahre diagnostiziert. Das Rezidiv war im rechten Seitenventrikel lokalisiert, während der Primärtumor zuvor im vierten Ventrikel lokalisiert war (Abb.8).

In sechs Fällen kam es nach vorausgegangener vollständiger Tumorentfernung zu einem Tumorrezidiv (entspricht 22% der Fälle). Unter den sechs Patienten, die ein Rezidiv nach kompletter Resektion erlitten, befanden sich drei Patienten mit einem E II und drei Patient mit einem AE III. In drei Fällen kam es zu einem Tumorprogress, nachdem der Tumor nur subtotal reseziert werden konnte. In einem weiteren Fall, bei dem eine Patientin primär auswärts operiert wurde und das Resektionsausmaß nicht mehr nachzuvollziehen war, lag ein weiterer Fall von Tumorrezidiv/ -progress vor. Die Patientin war an einem AE III erkrankt. Nach ihrer ersten Operation war sie in einem auswärtigen Krankenhaus bestrahlt worden. In einer zweiten Operation konnte der rezidierte/ progressive Tumor in der Neurochirurgischen Klinik der Uniklinik Bonn vollständig entfernt werden. Insgesamt erlitten demnach zehn von 27 Patienten (37%) ein Tumorrezidiv bzw –progress. Trotz einer kompletten Tumorresektion in kam es also in sechs von 20 Fällen (entspricht 30%) zu einem Rezidiv. Wenn der Tumor nur subtotal entfernt worden war, kam es in 50% der Fälle (drei von sechs Patienten) zum Tumorrezidiv bzw. –progress ($p=0,162$, nicht signifikant). Die Patientin, bei der das Resektionsausmaß der ersten, auswärts stattgefundenen Operation nicht zu eruieren war, bleibt hier unberücksichtigt.

Bezüglich der Tumorumlage ist festzustellen, dass es in zwei von fünf Fällen bei supratentorieller Tumorumlage (entspricht 40%) zu einem Tumorrezidiv kam. Dagegen ist in sieben von 22 Fällen (entspricht 32%) bei infratentorieller Tumorumlage ein Tumorrezidiv bzw. –progress aufgetreten ($p=0,999$).

Insgesamt haben also sechs von 14 Patienten (entspricht 43%), die an einem EII erkrankt waren, ein Rezidiv bzw. Progress erlitten. In der Gruppe derer, die an einem AE III erkrankt waren, lag die Quote bei 23% (drei von 13 Patienten). Im Umkehrschluss bedeutet es, dass neun von 12 Patienten (75%), die an einem AE III erkrankt waren, rezidiv- und progressionsfrei geblieben sind. Darunter befanden sich auch drei Kinder, deren AE III nur subtotal entfernt werden konnte ($p=0,87$, nicht signifikant).

Die Rezidivraten von radio- (5 von 13) bzw. nicht radiotherapierten (4 von 14) ($p=0,453$) und von chemo- (3 von 10) bzw. nicht chemotherapierten (6 von 17) Patienten ($p=0,758$) unterschieden sich nicht signifikant.



44-jähriger Patient: E II der hinteren Schädelgrube

A 11/2003, präoperativ

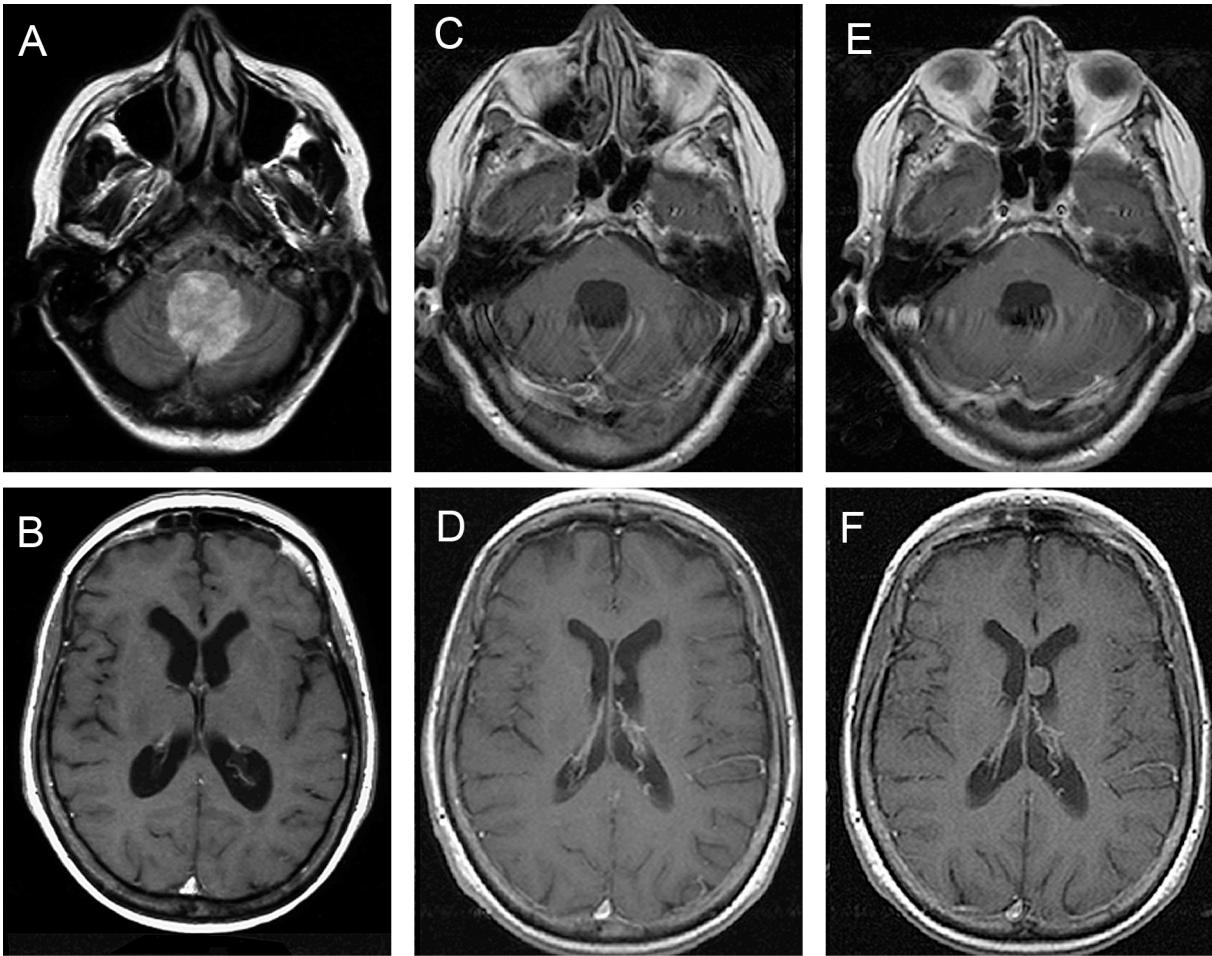
B Resektion 11/2003, erste postoperative Kontrolle rezidivfrei

C, D kleines progressives Rezidiv im vierten Ventrikel, retrospektiv möglicherweise seit 05/2005

E zweite Resektion 04/2008, Klassifizierung des Tumors als AE III, spinale Achse tumorfrei

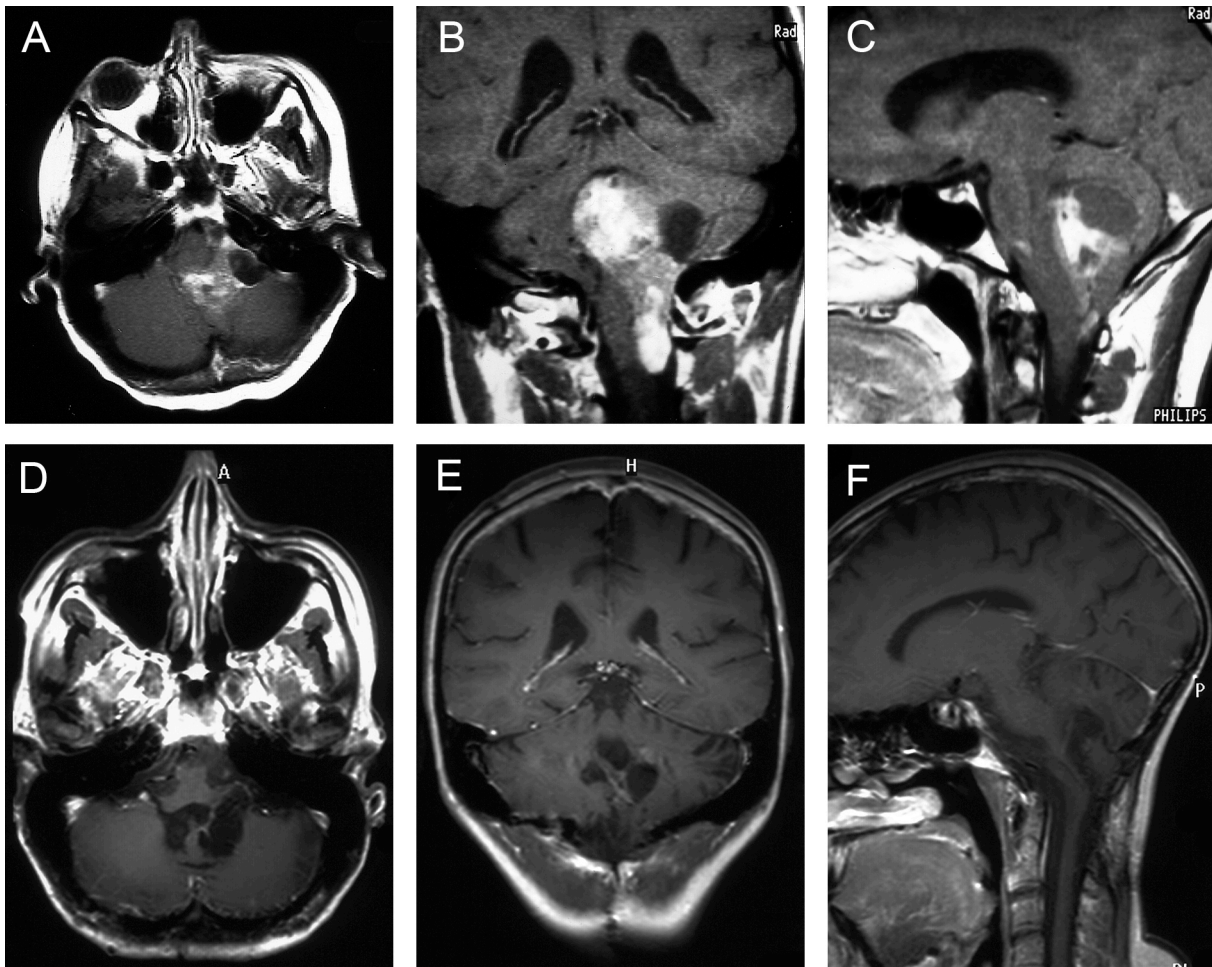
F, G MRT Kontrolle 07/2008, intradural extramedulläre Metastasen Th 5/6 und Th 9/10
anschließend spinale Bestrahlung und Chemotherapie mit Temozolamid

Abbildung 7: MRT eines cerebralen E II



63jährige Patientin: AE III des vierten Ventrikels, subtotale Resektion 10/2003
 A, B präoperative MRT 10/2003
 C, D Nachuntersuchung 10/2008, distantes Tumorrezidiv im linken Seitenventrikel
 E, F Verlaufskontrolle 2009, größenprogredienter Tumor im Seitenventrikel
 anschließend wurde die Patientin erneut operiert

Abbildung 8: MRT eines cerebralen AE III



26jährige Patientin, AE III der hinteren Schädelgrube, vollständige Resektion 08/1991, kraniale Bestrahlung mit 35 Gy (hintere Schädelgrube mit 55 Gy).

MRT mit Kontrastmittel (Gadolinium) 08/1991 präoperativ.

A axial

B koronar

C sagittal

MRT mit Kontrastmittel (Gadolinium) 09/2007 Follow-Up

D axial

E koronar

F sagittal

Abbildung 9: MRT eines cerebralen AE III.

3.1.8 Überlebensrate

Die Gesamtüberlebensrate lag nach fünf Jahren bei 86%, die Rate des progressionsfreien Überlebens bei 71% für das gesamte Kollektiv der cerebralen Ependymome.

Insgesamt verstarben vier Patienten (14,8%), die an einem cerebral gelegenen Ependyom erkrankt waren. Bei allen vier verstorbenen Patienten war das Ependyom im vierten Ventrikel lokalisiert. Bei drei der verstorbenen Patienten handelte es sich um Kinder.

Ein dreijähriger Patient erlitt zwei Jahre nach der ersten Operation bei einer Reoperation eines größtenprogreredienten anaplastischen Ependyoms WHO-Grad III, das zuvor nur subtotal entfernt werden konnte, einen hypoxischen Hirnschaden nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR). Die CPR wurde notwendig, als es intraoperativ zum Herzstillstand infolge eines neu aufgetretenen Pericardergusses kam. Das Kind verstarb wenige Tage später auf der Intensivstation.

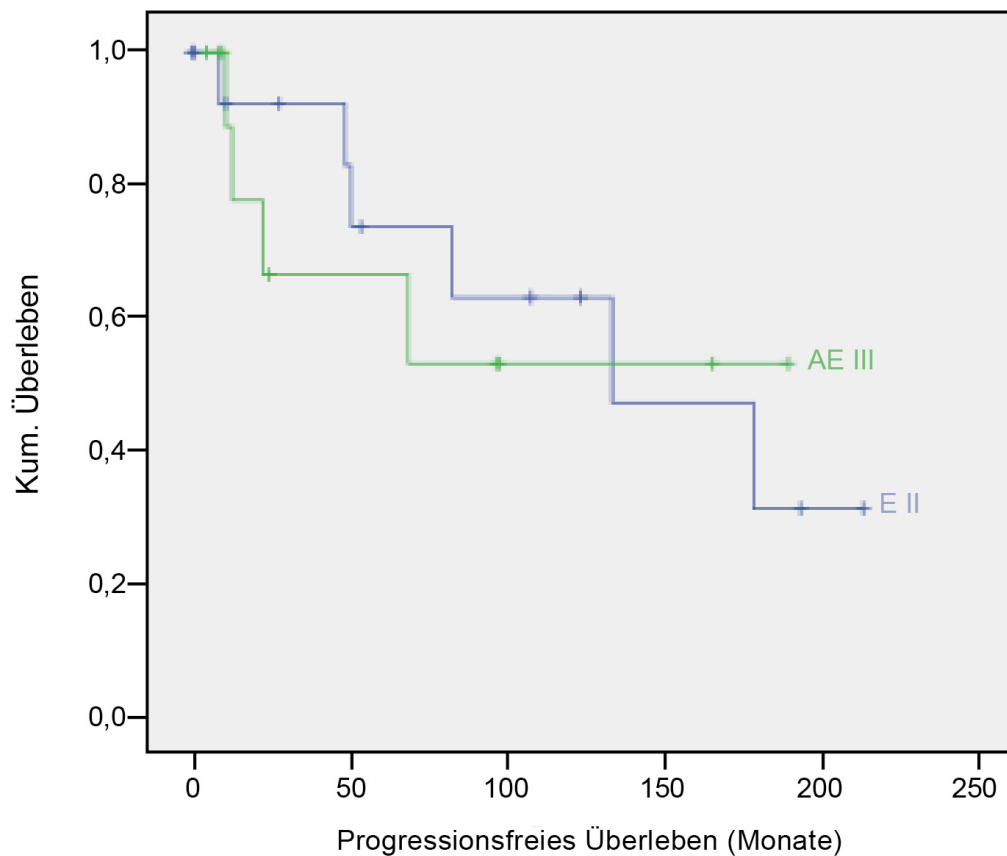
Eine dreijährige Patientin, ebenfalls an einem anaplastischen Ependyom WHO-Grad III erkrankt, erlag zwei Jahre nach ihrer Operation den Folgen des Tumorprogresses. Trotz der Chemotherapie war der Tumor weiter größtenprogreredient, es kam zu Erhöhung des Hirndrucks und in dessen Folge zum plötzlichen Atemstillstand. Die Patientin hatte zuvor aufgrund ihres jungen Alters trotz einer nur subtotal durchführbaren Tumorentfernung keine Radiatio, sondern nur eine Chemotherapie erhalten.

Ein neunjähriger Patient, dessen Ependyom zwar zunächst vollständig entfernt werden konnte, aber aufgrund seines massiv reduzierten Allgemeinzustandes (Lansky-Index prä-OP 5%, post-OP 10%) weder Strahlen- noch Chemotherapie erhielt, erlitt zehn Monate nach der Operation ein Rezidiv. Dieses konnte in einer zweiten Operation nur subtotal reseziert werden. Der Patient starb elf Monate nach der ersten Operation in der Folge einer Klebsiellen-Pneumonie.

Ein 75jähriger Patient verstarb 10 Jahre nach der vollständigen Entfernung eines Ependyoms (WHO-Grad II). Sein Tod kann nicht mit den Folgen der Operation oder dem Auftreten eines Rezidivs in Verbindung gebracht werden.

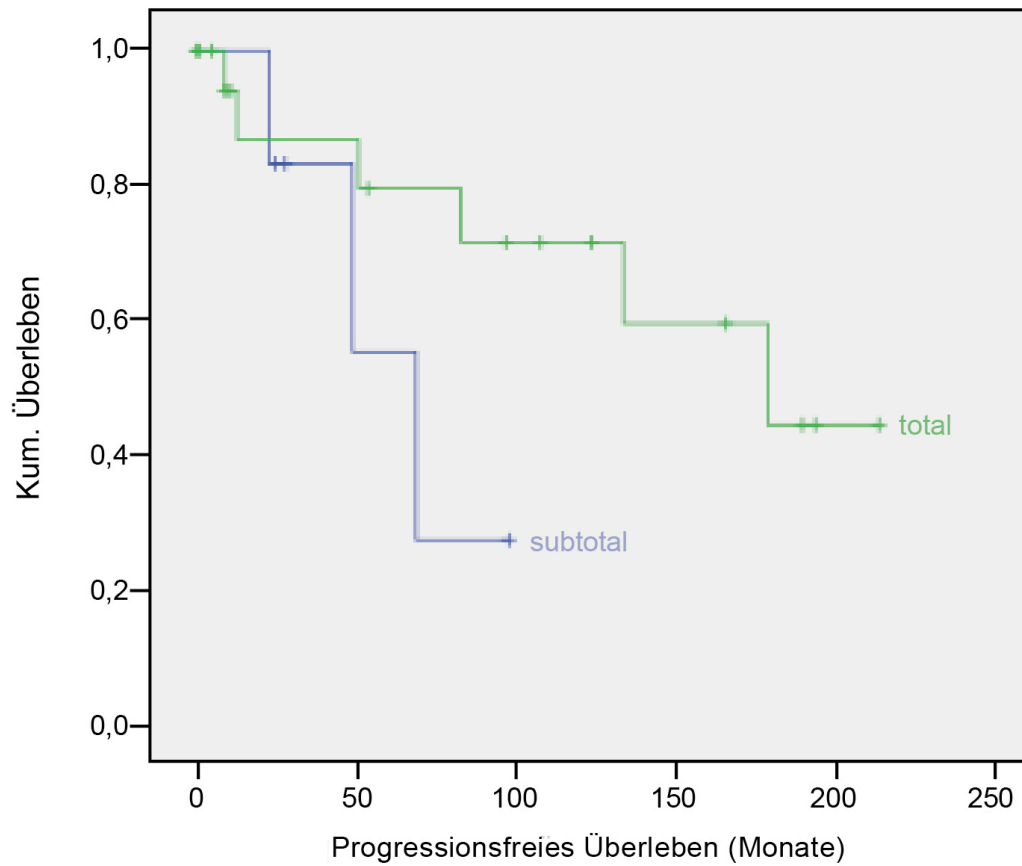
Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) korrelierte weder signifikant mit der Histologie (E II/AE III: 5-Jahres PFÜ 74%/67%, $p=0,89$), noch mit der Tumorage (infra-/ supratentoriell: 5-Jahres-PFÜ 76%/50%, $p=0,999$,) oder einer adjuvanten Therapie (Radiotherapie ja/nein: 5-Jahres-PFÜ

60%/80%, $p=0,453$; Chemotherapie ja/nein: 5-Jahres-PFÜ 60%/78%, $p=0,758$). Bei vollständiger Tumorresektion lagen das PFÜ nach 5 Jahren bei 80%, nach unvollständiger Tumorentfernung bei 56%. Bei geringer Fallzahl war dieser Unterschied zwar deutlich, aber nicht statistisch signifikant ($p=0,162$) (alle log-rank Test, Abb. 9, Abb. 10-12).



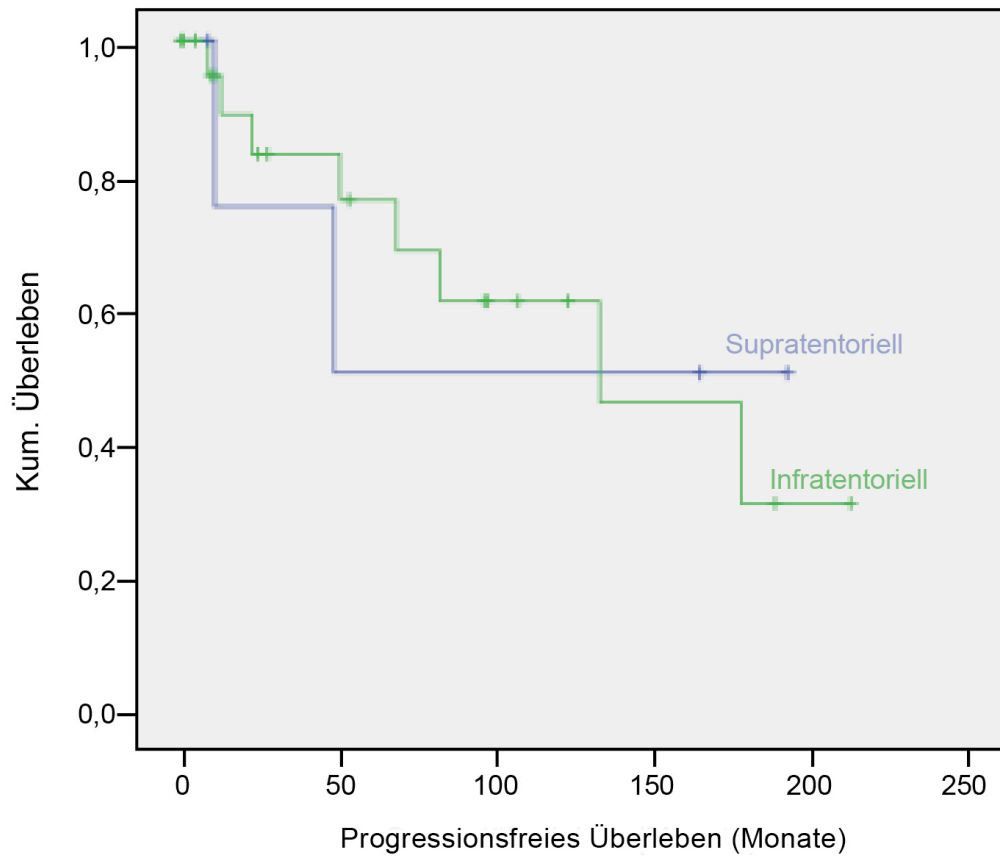
Die Rate des progressionsfreien Überlebens (jeweils nach fünf Jahren) betrug 74% für E II bzw. 78% und 67% für AE III.

Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit WHO II (15 Patienten, entspricht 56%) gegenüber WHO III Tumoren (12 Patienten, 44%), $p=0,87$



Die Rate des progressionsfreien Überlebens (jeweils nach fünf Jahren) betrug 80% nach totaler Tumorresektion bzw. 56% nach subtotaler Tumorresektion.

Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit total (20 Patienten, entspricht 74%) gegenüber subtotal (7 Patienten, 26%) resezierten Tumoren, $p=0,162$



Die Rate des progressionsfreien Überlebens (jeweils nach fünf Jahren) betrug 50% bei supratentoriell gelegenen Tumoren bzw. 76% bei infratentorieller Tumorlage.

Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit supratentoriell (5 Patienten, 19%) gegenüber infratentoriell (22 Patienten, 81%) gelegenen Tumoren, $p=0,999$

3.2 Spinale Ependymome

3.2.1 Histopathologische Neubegutachtung

Die histopathologische Beurteilung der operativ gewonnenen Gewebeproben ergab bei 16 Patienten ein MPE, in 39 Fällen ein E II und in einem Fall ein AE III. Bei einem Patient konnte ein SE I diagnostiziert werden. In fünf Fällen (entspricht 9%) war keine Tumorpräparat für eine zweite histopathologische Beurteilung verfügbar.

Obwohl in allen Fällen die Diagnose eines Tumors ependymalen Ursprungs aufrechterhalten werden konnte, wurde in vier der 52 (entspricht 8%) erneut untersuchten Präparate die initial gestellte histopathologische Einstufung geändert. Ein E II wurde als SE I reklassifiziert, ein E II als MPE. Die postoperativ gestellte Diagnose eines AE III konnte nur in einem von drei Fällen aufrechterhalten werden.

3.2.2 Tumorlokalisierung

In der gesamten Patientengruppe, ungeachtet der histopathologischen Einstufung des Tumors, fanden sich Ependymome im gesamten Bereich der Wirbelsäule. Abbildung 13 gibt eine genaue Übersicht über Lokalisation und Ausdehnung.

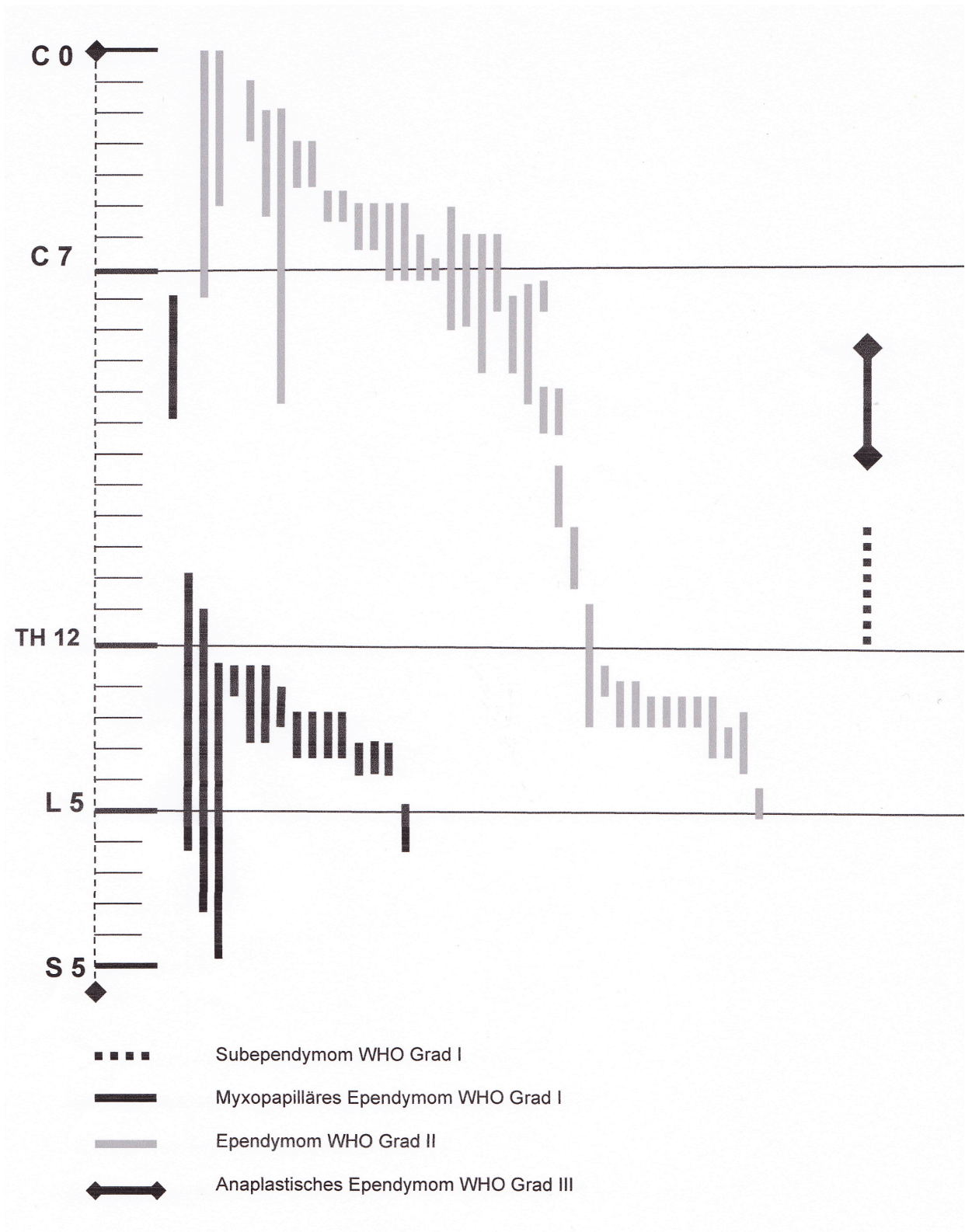


Abbildung 13: Lokalisation und Ausdehnung der spinalen Ependymome

Bei der Beurteilung von Ergebnissen isolierter Gruppen fällt auf, dass bei Patienten, die an einem E II oder einem AE III erkrankt waren, in der Hälfte der Fälle (20 von 40) cervikale Rückenmarksabschnitte betroffen waren. Betrachtet man dagegen die Gruppe der Patienten mit MPE ist festzustellen, dass sich diese mit lediglich einer Ausnahme (15 von 16, entspricht 94%) im thorakolumbalen Übergang befanden.

Das Patientenkollektiv umfasst 29 Fälle, in denen der Tumor ausschließlich intramedullär wuchs (27 E II/AE III, ein MPE, ein SE I). Bei 19 Patienten konnte ein ausschließlich extramedullär liegender Tumor beobachtet werden (sieben E II, zwölf MPE). Ein kombiniertes Wachstum im intra- und extramedullärem Bereich lag in neun Fällen vor (sechs E II, drei MPE).

3.2.3 Symptombdauer

Der Zeitraum vom ersten Auftreten von Symptomen bis zur Diagnose schwankte zwischen zwei Wochen und mehreren Jahren. In 56% der Fälle betrug die Dauer länger als ein Jahr.

3.2.4 Chirurgische Therapie

Kein Patient wurde präoperativ chirurgisch oder nicht chirurgisch behandelt. Die Standardtherapie war eine möglichst vollständige Tumorsektion. Das chirurgische Vorgehen bestand in der Schaffung eines dorsalen Zuganges mittels Hemilaminektomien oder Laminektomien und Durotomie mit anschließender Tumordarstellung und Tumorentfernung. Bei 18 (47%) der Patienten mit kompletter oder partieller intramedullärer Tumorumlage (n=38) erfolgte ein intraoperatives Neuromonitoring (somatosensorisch-evozierte Potentiale und motorisch-evozierte Potentiale).

In 47 Fällen (entspricht 83%) konnte der Tumor vollständig entfernt werden. MPE wurden häufiger (vier von 16 = 25% der Fälle) inkomplett reseziert als E II oder AE III (fünf von 40 = 12,5%, $p < 0,001$). Eine unvollständige Tumorsektion wurde in der Mehrzahl der Fälle bei großen Tumoren (d.h. eine größere Anzahl von Wirbelkörperhöhen betreffend) durchgeführt ($p = 0,0009$).

In 46 von 57 Patienten (81%) konnte der Resektionsgrad des Tumors durch eine postoperative MRT oder entsprechende radiologische Berichte bestätigt werden.

Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl konnte diesbezüglich allerdings keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

Eine unvollständige Resektion wurde in der Mehrzahl der Fälle bei großen Tumoren durchgeführt (d.h. bei Tumoren, die sich über mehrere Wirbelkörperhöhen erstrecken, $p=0,009$).

3.2.5 Funktionelle Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus hatte sich bei 41 von 57 Patienten (entspricht 72%) der funktionelle Status, beschrieben durch den McCormick Index, nicht verändert. Eine operationsassoziierte, frühe Verbesserung des neurologischen Status konnte bei acht Patienten beobachtet werden (14%). Bezogen auf das letzte Follow-up vergrößerte sich die Anzahl dieser Patienten auf 14 (25%). Der Status von vier Patienten verbesserte sich im Verlauf des ersten postoperativen Jahres weiter. In drei weiteren Fällen fehlten die Follow-up Daten des ersten Jahres. Bei der letzten neurologischen Untersuchung im Rahmen einer Wiedervorstellung beim Arzt konnte aber eine Verbesserung im Vergleich zum postoperativen Status dokumentiert werden.

Eine funktionelle Verschlechterung konnte bei acht Patienten (14%) festgestellt werden. Sieben dieser acht Patienten wurden an intramedullär gelegenen Tumoren oder Tumoren mit einem intramedullären Anteil operiert. Bei vier Patienten verbesserte sich der McCormick-Grad im Laufe des Follow-up im Vergleich zum präoperativen Status. Ein Patient stellte sich mit McCormick-Grad II vor, verschlechterte sich postoperativ auf Grad IV und verbesserte sich im Verlauf wieder auf Grad III. Eine permanente neurologische Verschlechterung, quantifiziert durch die McCormick Skala, trat bei vier Patienten, d.h. in 7% der Fälle auf.

15 von 45 (33, 3%) Patienten zeigten einen präoperativen McCormick-Grad zwischen II und IV, der sich im Laufe des Follow-Up verbesserte.

Ein ungünstiges neurologisches Ergebnis, sowohl betrachtet zum Zeitpunkt sofort nach der Operation als auch nach einem Jahr, korrelierte mit einem hohem präoperativen McCormick-Grad (beide $p<0,001$), mit einem auf den thorakalen Bereich begrenztes Tumorwachstum (beide

$p=0,001$), einer intramedullärer Tumorage (beide $p<0,001$), einem zunehmendem Lebensalter (beide $p<0,001$), der Anzahl der betroffenen Wirbelkörperhöhen (frühes postoperative Ergebnis $p<0,001$, nach einem Jahr $=0,074$) und einer inkompletten Tumorresektion (frühes postoperative Ergebnis $p=0,038$, nach einem Jahr $p=0,138$).

Die Dauer der Symptome vor Behandlung des Tumors korrelierte nicht mit dem funktionellen Ergebnis der Patienten.

Die multivariate logistische Regression unter Berücksichtigung von Alter (40, >40 Jahre), Geschlecht, präoperativer McCormick Grad (Grad I gegenüber allen anderen), Anzahl der einbezogenen Wirbelkörperhöhen (1-2, 3-5, >5), intramedulläre Tumorage, thorakale Tumorlokalisierung und dem Ausmaß der Resektion als Covariablen, bestätigte lediglich den präoperativen neurologischen Status des Patienten (d.h. den McCormick Grad) als einen unabhängigen Prädiktor für ein gutes funktionelles Ergebnis (McCormick Grad I) nach einem Jahr ($p=0,007$).

3.2.6 Tumorrezidiv und –progress

Insgesamt trat bei fünf Patienten ein Tumorrezidiv oder ein Progress des Tumors auf. In vier von fünf Fällen wurde ein lokales Rezidiv bzw. ein lokaler Progress als erster Rückfall beobachtet. Ein Fernrezidiv (> 2 Wirbelkörperhöhen über oder unter der primären Tumorlokalisierung) wurde bei einem Patienten als erstes und bei einem weiteren als zweites Rezidiv festgestellt. Zwei Patienten entwickelten eine diffuse meningeale Ausdehnung des Tumors (Meningiosa carcinomatosa).

Als Ergebnis des Rezidivs bzw. des Progresses des Tumors verringerte sich bei zwei von fünf Patienten der McCormick Score. Bei keinem Patienten kam es zu einer Verbesserung des funktionellen Ergebnisses nach einer zweiten Operation.

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) nach fünf bzw. zehn Jahren lag bei 89% bzw. 84%. Ein Patient verstarb an den Komplikationen einer Paraplegie im Verlauf des Follow-up. Der Tod drei weiterer Patienten konnte nicht mit dem Tumor bzw. dessen Folgeerscheinungen in Verbindung gebracht werden.

Statistisch maßgebliche Risikofaktoren für das Entstehen eines Tumorrezidivs oder eines -progresses waren der WHO-Grad des Tumors, das Vorliegen von intramedullär gelegenen Tumoranteilen, das Resektionsausmaß und die Anzahl der betroffenen Wirbelkörperhöhen. Das PFÜ unterschied sich mit dem histologischen Typ des Tumors. Das PFÜ nach fünf bzw. zehn Jahren lag bei 93% der Fälle bei Ependymomen WHO-Grad II, während der Median des PFÜ für myxopapilläre Ependymome WHO-Grad I bei 18 Monaten lag (PFÜ = 79% nach 5 Jahren, 66% nach 10 Jahren). Beide Fälle von Tumorrezidiv bzw. -progress bei Patienten mit einem E II/ AE III wurden im zweiten postoperativen Jahr diagnostiziert.

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug abhängig vom WHO-Grad 36-59 Monate (WHO-Grad I), 13-24 Monate (WHO-Grad- II) und 6 Monate (WHO-Grade III).

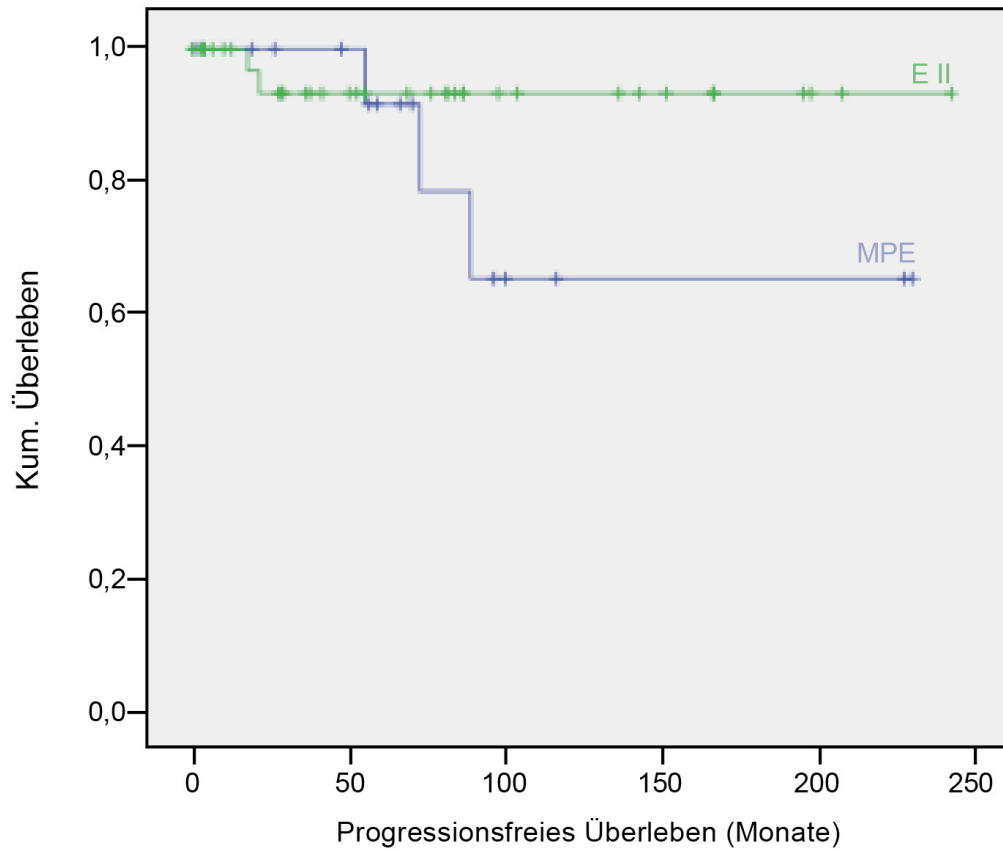
Im Anschluss an eine vollständige Resektion konnte kein Rezidiv eines MPE beobachtet werden (mittleres Follow-up 50 Monate, Schwankungsbereich zwei bis 185 Monate; Abb. 14). Nach inkompletter Resektion eines MPE konnte dagegen in drei von vier Fällen nach 45 bis 72 Monaten ein Tumorprogress festgestellt werden (mittleres Follow-up 56 Monate, Schwankungsbereich 0 bis 195 Monate; Abb. 15-16).

Das PFÜ nach fünf Jahren betrug nach vollständiger Tumorresektion 97%, bei Patienten mit einem Residualtumor 57% ($p < 0.001$). Eine Tendenz ($p = 0.076$, nicht signifikant) zu einem kürzeren PFÜ nach Resektion ließ sich für Tumoren, die >5 gegenüber 3-5 bzw. 1-2 Wirbelkörperhöhen einnahmen, feststellen. Nach vollständiger Resektion extramedullär gelegener Tumore wurden keine Rezidive oder Progresse beobachtet ($p = 0.097$, nicht signifikant). Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse mit den Kovariablen „Ausmaß der Tumorresektion“, „Anzahl der betroffenen Wirbelkörperhöhen (1-2, 3-5, >5)“ und „intramedulläres Tumorwachstum“ identifizierte nur eine inkomplette Tumorresektion ($p = 0,027$) als unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs geeignet sind.

3.2.7 Überlebensrate

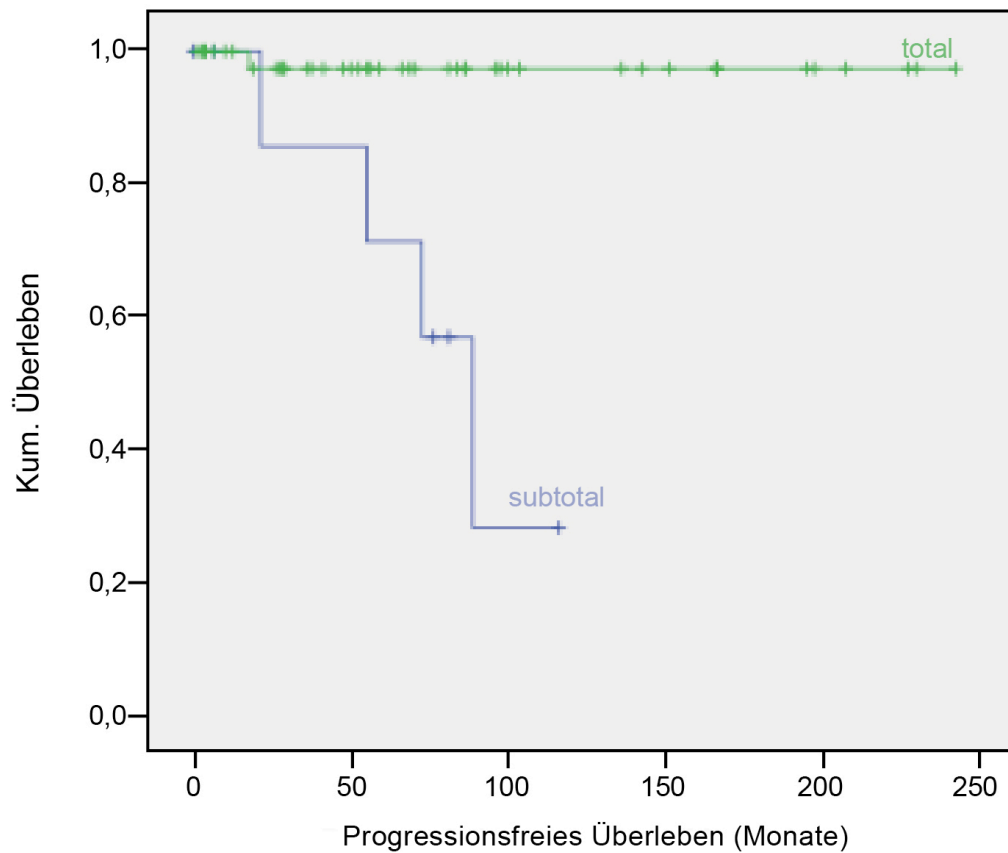
Insgesamt verstarben vier Patienten, die an einem spinalen Ependymom erkrankt waren, im Verlauf des Follow-up (nach 6, 66, 70 und 134 Monaten nach Operation). Ein Patient erlag

während des Follow-up den Komplikationen seiner Paraplegie. Der Tod dreier weiterer Patienten konnte nicht mit den Folgen der Operation oder dem Auftreten eines Rezidivs oder Progresses in Verbindung gebracht werden.



Die Rate des progressionsfreien Überlebens (jeweils nach fünf Jahren) betrug 79% für MPE bzw. 93% für E II.

Abbildung 15: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit MPE (13 von 16 Patienten) gegenüber Patienten mit E II (36 von 39 Patienten), $p=0,197$



Die Rate des progressionsfreien Überlebens (jeweils nach fünf Jahren) betrug 97% nach totaler Tumorresektion bzw. 57% nach subtotaler Tumorresektion.

Abbildung 16: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit total (46 von 47 Patienten) gegenüber subtotal (6 von 10 Patienten) resezierten Tumoren, $p < 0,001$

4. Diskussion

Einige Autoren haben über ihre Erfahrungen mit der Mikrochirurgie im Rahmen der Therapie der Ependymome berichtet. Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unter Einbezug der aktuellen Literatur diskutiert werden.

Die meisten vergleichbaren Studien weisen relativ kleine Fallzahlen auf. Die Patienten wurden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung häufig über einen sehr langen Zeitraum, der auch Fälle aus der prä-mikrochirurgischen Ära einbezieht, rekrutiert (Abdel-Wahab et al., 2006; Akyurek et al., 2006; Armstrong et al., 2010; Gomez et al., 2005; Metellus et al., 2007; Wahab et al., 2007). Hinzu kommt oftmals eine relativ kurze Nachbeobachtungszeit, die die Aussagekraft der Studie zusätzlich einschränkt.

Das hier betrachtete Patientenkollektiv umfasst insgesamt 84 Patienten und berücksichtigt sowohl cerebrally als auch spinal auftretende Ependymome. Darunter befinden sich 27 Patienten mit einem cerebralen Ependymom, wobei 15 Patienten an einem E II und 12 Patienten an einem AE III erkrankt waren. Das Kollektiv der spinalen Ependymome erfasst 57 Fälle, darunter 40 Patienten mit einem E II bzw. einem AE III, 16 Patienten mit einem MPE und einen Patienten mit einem SE I.

Das mittlere bzw. mediane Follow-up der cerebralen Ependymome betrug jeweils 87 bzw. 84 Monate, das Follow-up der spinalen Ependymome 67 bzw. 56 Monate. Damit konnte ein vergleichsweise langes Follow-up erzielt werden (Hanbali et al., 2002; Jenkinson et al., 2006; Korshunov et al., 2004; Lee et al., 1998; Reni et al., 2004).

Im Gegensatz zu vergleichbaren Studien wurde in der hier betrachteten Patientengruppe nicht nur das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben der an cerebralen Ependymomen erkrankten Patienten beobachtet, sondern es wurde ein besonderes Augenmerk auf die klinische Präsentation des Patienten präoperativ, postoperativ und im Verlauf des Follow-up gelegt. Wie bereits erwähnt dienten mit dem Karnofsky- und Lansky-Score bzw. der Frankel- und McCormick-Skala klinisch etablierte Methoden zur Erfassung des funktionell-klinischen Patientenzustandes. Dies erlaubt einerseits die objektive Beobachtung eines einzelnen Patienten

über viele Jahre, andererseits eröffnet es die Möglichkeit von Vergleichen zwischen den Patienten.

Mit dieser „qualitativen“ Betrachtungsweise hebt sich die vorliegende Arbeit von den üblicherweise durchweg auf „quantitative“ Aspekte, also auf Gesamtüberleben bzw. PFÜ, fixierten Studien ab und könnte so eine sinnvolle Ergänzung vorliegender Studien sein.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln werden die cerebralen und spinalen Ependymome aufgrund ihrer unterschiedlichen Charakteristika von nun an getrennt voneinander betrachtet.

4.1 Cerebrale Ependymome

Weil es sich bei Ependymomen, mit einem Anteil von nur etwa 2-9% an allen neuroepithelialen Tumoren, um einen seltenen Tumor handelt, ist es für ein einziges Institut ausgesprochen schwierig ein ausreichend großes Patientenkollektiv zusammenzustellen, um wissenschaftlich fundierte Aussagen treffen zu können.

Diesen Punkt berücksichtigend, bietet die hier betrachtete Studie mit einer Anzahl von 27 Patienten, die insgesamt über einen Zeitraum von 19 Jahren behandelt wurden, eine neue, ergänzende Perspektive auf den Umgang mit diesem seltenen Tumor.

4.1.1 Klinische Resultate

Bei der Betrachtung der funktionellen Ergebnisse der an cerebralen Ependymomen erkrankten Patienten zeigt sich zunächst, dass fünf Patienten, also etwa ein Fünftel des Kollektivs, präoperativ einen Karnofsky- bzw. Lansky-Score von <70% aufwiesen. Der klinische Zustand war somit so schlecht, dass eine Selbstversorgung nicht mehr möglich war. Weitere neun Patienten (33%) zeigten sich mit einem Karnofsky- bzw. Lansky-Score von 70% ebenfalls in einem deutlich reduzierten Zustand. Die Hauptursache für diese auffallend schlechte präoperative Präsentation war ein Hydrocephalus.

Bei der Beurteilung der postoperativen Ergebnisse sind insbesondere folgende Punkte auffällig: einerseits kam es in sieben Fällen (26%) zu einer signifikanten Verbesserung (definiert als

Verbesserung der Karnofsky- bzw. Lansky-Index um 20 oder mehr Punkte), die in vielen Fällen auf die Entlastung des Hydrocephalus zurückzuführen ist. Andererseits kam es in genauso vielen Fällen (26%) zu einer signifikanten postoperativen Verschlechterung (definiert als Verschlechterung der Karnofsky- bzw. Lansky-Index um 20 oder mehr Punkte). Bei zwei dieser Patienten konnte im Verlauf allerdings eine Verbesserung beobachtet werden, die mindestens dem präoperativen Status entsprach. Somit verschlechterten sich postoperativ signifikant fünf von 27 Patienten (19%). Diese relativ hohe Anzahl der dauerhaft geschädigten Patienten legt nahe, dass auch noch heute die Operation von cerebralen Ependymomen mit typischer Lokalisation, also der hinteren Schädelgrube, erhebliche Risiken birgt.

An dieser Stelle sollte allerdings betont werden, dass die funktionellen Ergebnisse nicht allein von der operativen Therapie abhängig sind. Besonders im pädiatrischen Bereich treten häufig hochmaligne Tumorformen auf, die nur durch vollständige Tumoresektion und adjuvante Therapie dauerhaft kurativ zu behandeln sind. Die vollständige Tumoresektion kann aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums bei Diagnosestellung teilweise aber nicht mehr durchgeführt werden.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache fällt bei der Betrachtung der durchschnittlich erzielten funktionellen Ergebnisse im pädiatrischen Bereich folgendes auf: der durchschnittliche Lansky-Score stieg postoperativ leicht an (präoperativ 61%, postoperativ 66%), zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung fiel er aber wieder ab (57%). Dabei muss berücksichtigt werden, dass drei Kinder im Verlauf des Follow-up verstarben und damit ein Lansky-Score von 0% in die Statistik einging. Würden diese Werte nicht berücksichtigt werden, erzielten die Kinder einen durchschnittlichen Follow-up-Wert von 85% (Maximum 100%, Minimum 70%, Median 85%), der sich genau zwischen den Bereichen „80%: Aktiv, aber ermüdet schneller“ und „90%: Geringe Einschränkungen bei anstrengender körperlicher Aktivität“ befindet. Die Verbesserung gegenüber der präoperativen Situation wäre sehr deutlich. Der Vergleich zum Kollektiv der Erwachsenen erlaubt demnach den Schluss, dass einerseits die onkologische Komponente der Erkrankung bei Kindern eine wichtigere Rolle spielt als bei erwachsenen Patienten, andererseits erfolgreich therapierte Kinder aber funktionell bessere Ergebnisse zeigen.

Auch die Wahl des Karnofsky- bzw. Lansky Score zur Beurteilung der funktionellen Ergebnisse soll hier beurteilt werden: die Anlage von Karnofsky- und Lansky-Score in zehn

„Funktionalitätsstufen“ erlaubt eine Verlaufsbeobachtung einzelner Patienten. Außerdem zeigen Mittelwerte die Entwicklung des durchschnittlichen funktionellen Status einer ganzen Gruppe. Auch ein unkomplizierter Vergleich von funktionellen Ergebnissen unterschiedlicher Studien wäre möglich und sinnvoll, allerdings wurde in vergleichbaren Studien keine Beurteilung des funktionellen Status vorgenommen.

Es muss allerdings beachtet werden, dass der Karnofsky- bzw. Lansky-Index nicht nur neurologische, durch den Tumor oder dessen Therapie entstandene Defizite, sondern vielmehr die erhaltene Selbstständigkeit und die Fähigkeit einer Selbstversorgung bei Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen erfassen. Es gehen alle die Selbstständigkeit einschränkende Faktoren mit in den Score ein. Eine Differenzierung zwischen tumorbedingten, anderweitig entstandenen oder bereits bestehenden Einschränkungen der Fähigkeit zur Selbstversorgung ist nur schwer möglich. Besonders bei älteren Patienten mit sehr langem Follow-up waren im Laufe der Zeit weitere, teils altersentsprechende körperliche Einschränkungen hinzugekommen, die mit die Berechnung des Karnofsky-Scores eingingen.

4.1.2 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebensrate liegt in der betrachteten Studie nach fünf Jahren mit 86 % leicht über den Ergebnissen vergleichbarer Studien, während die Rate des progressionsfreien Überlebens mit 71% im Bereich bzw. teilweise deutlich über den in der Literatur angegebenen Werten liegt (Combs et al., 2006; Kawabata et al., 2005; Korshunov et al., 2004; Metellus et al., 2007; Paulino et al., 2000; Reni et al., 2004). Mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben sollen an dieser Stelle nochmals aufgegriffen und diskutiert werden:

4.1.2.1 Histopathologische Faktoren

Ein viel diskutierter Einflussfaktor auf das Überleben ist der histologische Tumorgrad auf Grundlage der Kriterien der WHO. Einige Autoren scheiterten in der Vergangenheit daran, einen signifikanten Zusammenhang zu belegen (Gerszten et al., 1996; Robertson et al., 1998; Schiffer et al., 1991a). Dagegen scheinen einzelne histologische Aspekte für das Outcome des Patienten eine entscheidene Rolle zu spielen. So konnten Schiffer et al. (1991a) in einer univariaten

Analyse zeigen, dass es sich bei der Anzahl der Mitosen und dem Auftreten von Endothelhyperplasien und Nekrosen um statistisch signifikante Prognosefaktoren handelt. In einer französischen Ependymomstudie kam das sogenannte „Marseille grading system“ zur Anwendung, das als histologische Faktoren lediglich Nekrosen, mikrovaskuläre Proliferationen und die Anzahl von Mitosen berücksichtigt. Auf Grundlage dieses Systems konnte in der multivariaten Analyse eine starke Korrelation zwischen histologischem Grad und Gesamtüberleben bzw. PFÜ belegt werden. Die Autoren betonten dabei die besondere Bedeutung der stattgefundenen Begutachtung durch zwei Neuropathologen (Metellus et al., 2007).

Auch in unserer Studie kam es in 93% der Fälle zu einer histopathologischen Neu- begutachtung der Präparate durch das Tumorreferenzzentrum für Neuropathologie in Deutschland. Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden.

Bei der Unterscheidung in Grad II und Grad III Tumoren stellt man fest, dass die Raten für das progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren mit 74% bei Ependymomen II bzw. 67% bei anaplastischen Ependymomen III höher liegen als beispielsweise in der Veröffentlichung von Mansur et al., die ebenfalls eine Unterscheidung nach WHO-Graden vornimmt (Mansur et al., 2005).

4.1.2.2 Tumorlokalisation und Patientenalter

Die Lokalisation wird von mehreren Autoren diskutiert und steht möglicherweise in engem Zusammenhang mit Faktor „Patientenalter“ (Figarella-Branger et al., 2000; Kawabata et al., 2005; Korshunov et al., 2004; Robertson et al., 1998). In einigen Veröffentlichungen spielt das Alter des Patienten eine wichtige Rolle. Patienten unter 18 Jahren haben danach eine schlechtere Prognose als Erwachsene. Dies liegt vor allem daran, dass aufgrund der mangelnden Reife des neuralen Gewebes aggressivere Tumoren auftreten als bei Erwachsenen (Reni et al., 2004). Eine besonders schlechte Prognose haben Kinder unter drei Jahren. Bei ihnen treten gehäuft höhermaligne Tumoren auf. Außerdem haben sie ein erhöhtes Rezidivrisiko aufgrund der Tatsache, dass wegen des geringen Alters keine Bestrahlung durchgeführt wird (Combs et al., 2006; Rogers et al., 2005).

Bei 76% aller Patienten mit infratentorieller bzw. 50% aller Patienten mit supratentorieller Tumorlokalisation konnte ein progressionsfreies Überleben nach fünf Jahren beobachtet werden. Die Ergebnisse erreichten keine signifikante Korrelation ($p=0,999$), wurden aber zum einen durch die Tatsache beeinflusst, dass lediglich fünf der 27 Patienten (18,5%) an einem supratentoriellen Ependymom erkrankt waren. Zum anderen beeinflusste die Inhomogenität der Kohorte, d.h. eine Zusammenschau der Ergebnisse von Kindern und Erwachsenen, die Ergebnisse.

4.1.2.3 Chirurgische Therapie

Nach Auffassung vieler Autoren ist die komplette Resektion für ein verlängertes Gesamtüberleben bzw. PFÜ unabdingbar (Figarella-Branger et al., 2000; Grill et al., 2003; Oya et al., 2002; Palma et al., 2000). Einige Autoren konnten dafür allerdings keine Signifikanz nachweisen (Guyotat et al., 2002; McLaughlin et al., 1998; Robertson et al., 1998; Vanuytsel et al., 1991). Vor allem im Bereich der hinteren Schädelgrube, bei Tumorinvasion in den Hirnstamm oder in Hirnnerven, ist eine vollständige Tumoresektion besonders schwierig. So konnten in der betrachteten Patientengruppe in sechs Fällen (22%) eine nur subtotale Tumoresektion erzielt werden. In vier dieser Fälle war eine Hirnstamminfiltration die Ursache, in zwei Fällen infiltrierte der Tumor intaktes Hirnparenchym.

Betrachtet man diese Fälle von subtotaler Tumoresektion, ist festzustellen, dass es in 44% der Fälle in den ersten fünf Jahren zu einem Tumorprogress kam. Dem stehen lediglich 20% Tumorrezidiv in der Gruppe der vollständig entfernten Tumoren gegenüber (vier von 21 Patienten). Damit unterstützen die Ergebnisse zuvor bestehende Aussagen, ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p=0,758$).

4.1.2.4 Adjuvante Therapie

Betrachtet man zusammenfassend vergleichbare Studien, ergibt sich in Hinblick auf die durchgeführten Therapien und die so erzielten Ergebnisse ein uneinheitliches Bild. Die Rolle der Radiatio bei Tumorpatienten mit WHO-Grad I oder II wird kontrovers diskutiert. Kawabata et. al (2005) zeigte, dass Patienten mit E II von einer lokalen Bestrahlung des Tumorbettes profitieren können. Auch Rogers et al. (2005) und Paulino et al. (2000) empfehlen eine adjuvante Therapie

in Form von Radiatio bei Patienten, deren Tumor vollständig reseziert werden konnte. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von Korshunov et al. (2004), Reni et al. (2004) und Roncaroli et al. (2005), die in neueren Studien keine Prognoseverbesserung durch den Einsatz von Radiatio belegen konnten.

Nicht außer Acht gelassen werden sollte in diesem Zusammenhang auch der Aspekt von möglichen Folgeschäden durch die Radiatio. Ein wesentliches Argumente, auf eine Radiatio zu verzichten, ist in erster Linie Langzeittoxizität, die unter anderem die Entstehung einer Demenz begünstigen kann. Daneben spielt aber auch die Entstehung von Zweitmalignomen eine Rolle. Bei der Radiatio von Kindern muss vor allem beachtet werden, dass es zu Wachstumsstörungen und Beeinträchtigung der intellektuellen Entwicklung kommen kann (Grundy et al., 2010).

In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass nur die gezielte, lokale Bestrahlung des Tumorbettes sinnvoll ist. Die Radiatio eines größeren Areals oder des ganzen ZNS (zum Beispiel zur Prophylaxe von „Abtropfmetastasen“) erzielt keine Vorteile. Auch die Dauer der Bestrahlung spielt eine Rolle als prognostischer Faktor. Bei einer Dauer unter 50 Tagen verbessert sich die Prognose in Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle und auf das Überleben im Vergleich zu einer längeren Bestrahlungsdauer (Combs et al., 2006; Kawabata et al., 2005).

Das PFÜ betrug 60% bei Patienten, bei denen eine Radiatio durchgeführt wurde und 80%, wenn auf diese verzichtet wurde ($p=0,453$). Dieses Ergebnis muss selbstverständlich unter der Voraussetzung bewertet werden, dass nur bestimmte, durch Malignitäts- und Resektionsgrad besonders gefährdete Patienten eine Bestrahlung erhielten. Betrachtet man in diesem Zusammenhang die Rate des progressionsfreien Überlebens nach fünf Jahren bei Patienten mit E II (74%) gegenüber Patienten mit AE III (67%) wird hier die Rolle der Radiatio als wichtiges Therapieinstrument verdeutlicht. Überraschenderweise kann bei Patienten mit AE III mit adjuvanter Therapie ein ähnliches Ergebnis erzielt werden wie bei Patienten mit einem E II.

Vereinbaren lassen sich die Werte wiederum mit den Ergebnissen von Mansur et al. (2005), die bei E II eine bessere Kurzzeitprognose beobachteten, die sich im Langzeitverlauf aber in ihren Überlebensraten den AE III angleichen.

Mehr Einigkeit besteht bei der Anwendung von Chemotherapie als adjuvante Therapieform. Während sie bei der Therapie von Kindern und bei Therapieversagen bei Erwachsenen

empfohlen wird (Combs et al., 2006), bringt sie in der Erwachsenentherapie keinen Vorteil (Kawabata et al., 2005; Korshunov et al., 2004).

In der vorliegenden Studie betrug des PFÜ bei Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten 60%, bei jenen, die keine erhielten 78% ($p=0,758$). Auch an dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass nur bestimmte Patienten eine solche Therapie erhielten und sich somit Schlussfolgerungen mit Bezug auf das gesamte Kollektiv verbieten.

4.2 Spinale Ependymome

Ebenso wie bei den cerebralen Ependymomen, wurde auch bei den Patienten, die an einem spinalen Ependymom erkrankt waren, ein Schwerpunkt auf die Erhebung funktioneller Ergebnisse gelegt. Zu diesem Zweck wurden die Patienten präoperativ, postoperativ und im Follow-Up mittels McCormick- und Frankel- Grad beurteilt.

4.2.1 Klinische Resultate und ihre Prädiktoren

Das funktionelle Ergebnis nach der Operation war in der Mehrheit der Fälle gut. 49 von 57 Patienten (86 %) der Patienten hatten bereits direkt nach der Operation einen unveränderten oder verbesserten McCormick- bzw. Frankel-Grad. Eine permanente, d.h. länger als ein Jahr postoperativ persistierende Verschlechterung des McCormick- bzw. Frankel-Grades, konnte nur in vier Fällen (7 %) beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse sind auch in anderen Studien dokumentiert worden (Hanbali et al., 2002; Lee et al., 2006; Ohata et al., 1999).

Als prädiktive Faktoren für das funktionelle Ergebnis der Patienten galten der präoperative McCormick-Grad, die Tumorlokalisation (intramedullär gegenüber extramedullär), die Anzahl der betroffenen Wirbelkörperhöhen (d.h. die Tumorgroße), eine thorakale Tumorlokalisation, das Alter und das Ausmaß der Tumorsektion. Dies entsprach weitgehend den Ergebnissen anderer Serien in der Literatur (Chang et al., 2002; Gilhuis et al., 2003; Hanbali et al., 2002; Jenkinson et al., 2006).

Peker et al. (2004) stellten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen dem funktionellen Outcome und dem Verhältnis von Tumordicke in Bezug auf das Rückenmark her.

4.2.2 Progressionsfreies Überleben/ Gesamtüberleben und seine Prädiktoren

Alle großen Studien in der Literatur berichten über beträchtliche Tumorrezidivraten (Abdel-Wahab et al., 2006; Akyurek et al., 2006; Chamberlain, 2002; Gilhuis et al., 2003; Gomez et al., 2005; Jenkinson et al., 2006; Wahab et al., 2007). Abdel-Wahab et al. (2006) verweisen auf 126 Ependyompatienten (darunter 40 MPE) im Rahmen einer Studie, die 242 Patienten mit spinalen Gliomen einschließt (183 Fälle mit Follow-Up). Das Fortschreiten der Erkrankung konnte in 38 von 126 Fällen (30 %) beobachtet werden. Die Rate des progressionsfreien Überlebens lag bei 74 %, 60 %, und 35 % nach fünf, zehn und 15 Jahren. Der Median des erzielten Follow-Ups lag bei lediglich 4,3 Jahren. Die Studie schließt darüber hinaus Patienten ein, die im am längsten zurückliegenden Fall bereits 1953 operiert worden sind. Damit werden auch Patienten eingeschlossen, die in der prä-mikrochirurgischen Ära behandelt wurden. Die Ergebnisse sind aufgrund dieser Faktoren nur eingeschränkt vergleichbar.

Progressionsfreies Überleben konnte in der von Gomez et al. (2005) berichteten Serie in 75 % der Fälle nach fünf Jahren, in 50 % nach zehn Jahren und in 46 % nach 15 Jahren beobachtet werden. Die Tumorrezidiv bzw. -progressrate lag bei 57 % (21 von 37 Patienten), wobei es bei zwölf der 21 Patienten mindestens fünf Jahre nach der Diagnose dazu kam. In dieser Studie fällt durch ihre teilweise sehr langen Follow-ups auf. Der Median des Follow-up für Patienten ohne Tumorrezidiv lag beispielsweise bei 121 Monaten. Trotz der Tatsache, dass Patienten eingeschlossen worden sind, die im am längsten zurück liegenden Fall bereits im Jahr 1955 erkrankt und therapiert wurden, konnten nur 37 Patienten (sieben mit MPE) eingeschlossen werden.

Akyurek et al. (2006) berichten von einem Langzeit-Follow-up (im Median 10,7 Jahre) in einer Studie mit 35 MPE, die zwischen 1968 und 2002 behandelt wurden. Obwohl die Studie damit 34 Jahre umfasst, konnte zwar ein beachtliches Follow-up, aber wiederum nur eine relativ geringe Fallzahl erzielt werden. Die Rezidivrate lag bei 34 % (zwölf von 35 Fällen), die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs lag bei 65 Monaten, wobei der Zeitraum zwischen fünf und 378 Monaten schwankte.

Die Rezidivrate, die von anderen Forschungsgruppe berichtet wurden, bewegt sich zwischen 25% (Waldron et al., 1993) und 34% (Akyurek et al., 2006) für MPE und 4% (Hanbali et al., 2002) bis 43% (Gilhuis et al., 2003) für E II/ AE III. Im Vergleich dazu liegt die Rezidiv bzw. Progressrate

in der vorliegenden Studie mit 9% für alle spinalen Tumoren, 19 % für die MPE und 5% für die E II und die AE III niedrig. Die Raten des progressionsfreien Überlebens nach fünf bzw. zehn Jahren sind mit 89% bzw. 84% im Vergleich zu den in der Literatur berichteten, oben skizzierten Werten, günstiger. Diese relativ niedrige Rezidivrate kann ein Abbild der verbesserten chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten für spinale Ependymome in den vergangenen Jahrzehnten darstellen.

Die in unserer Studie erzielte Rate von vollständiger Tumoresektion (83%) ist wesentlich höher als die berichteten Anteile von Abdel-Wahab et al. (50%), Akyurek et al. (60%) und Gomez (55%) (Abdel-Wahab et al., 2006; Akyurek et al., 2006; Gomez et al., 2005). Im Gegensatz zu diesen Studien schließt die vorliegende Studie nur Patienten ein, die ab dem Jahr 1987 behandelt worden sind.

Die relativ niedrige Rezidivrate könnte allerdings auch dem begrenzten Follow-up (Mittelwert 5,6 Jahre, Median 4,7 Jahre) geschuldet sein. Mehrere Studien belegen eine signifikante Anzahl von Rezidiven, die erst nach mindestens fünf Jahren nach Diagnose auftraten (Abdel-Wahab et al., 2006; Akyurek et al., 2006; Gomez et al., 2005). Allerdings wurden im Rahmen unserer Studie 27 Patienten länger als fünf Jahre und 13 Patienten länger als zehn Jahre nachbeobachtet.

In unserem Kollektiv erwies sich der Resektionsgrad (totale gegenüber subtotaler Tumoresektion), sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse, als einziger signifikanter Prädiktor für ein rezidivfreies Überleben. Zu beobachten waren Tendenzen für eine Korrelation zwischen progressionsfreiem Überleben und Tumorgröße (d.h. der Anzahl der betroffenen Wirbelkörperhöhen) sowie intramedullärem gegenüber extramedullärem Tumorwachstum in der univariaten Analyse. Zum Teil entspricht dies den Erfahrungen anderer Forschungsgruppen (Abdel-Wahab et al., 2006; Gilhuis et al., 2003; Gomez et al., 2005; Wahab et al., 2007).

Abdel-Wahab et al. (2006) verbanden in der univariaten Analyse Resektionsgrad, vorangeschrittenes Patientenalter, histopathologischer Tumorgrad, Geschlecht und Behandlungsart (komplette Resektion, inkomplette Resektion, Biopsie) mit dem Auftreten von Tumorrezidiven. Das Alter erwies sich als einziger unabhängiger Vorhersagefaktor in der multivariaten Analyse. Das Resektionsausmaß war der einzige signifikante Prädiktor für progressionsfreies Überleben in den Studien von Gomez et al. (2005) und Chang et al. (2002).

Im Gegensatz dazu konnten Akyurek et al. (2006) zeigen, dass ein niedriges Alter (unter 35 Jahren) und eine postoperative Radiotherapie mit einer höheren Rate von progressionsfreiem Überleben korrelierten. In ihrer Studie, die 35 MPE umfasst, zeigt sich dagegen das Resektionsausmaß nicht als signifikanter Prädiktor. Ebenso konnten auch Waldron et al. (1993) keine Korrelation zwischen progressionsfreiem Überleben und dem Resektionsausmaß beweisen. Interessanterweise ist in beiden letztgenannten Studien der Anteil der postoperativ bestrahlten Patienten hoch (63 bzw 100%).

Die relativ hohe Rezidivrate von MPE gegenüber E II/ AE III (19% gegenüber 5%) bedarf einer genaueren Betrachtung. Insgesamt deuten diese Daten an, dass sich MPE nicht so gutartig verhalten, wie man es von einem WHO-Grad I Tumor erwarten würde. Allerdings zeigt dieses Ergebnis mutmaßlich eher die Größe und das Wachstumsverhalten als die eigentliche biologische Aggressivität. Keines der vollständig resezierten MPE aus dem untersuchten Patientenkollektiv rezidierte im Verlauf des Follow-up. Alle drei Patienten, bei denen später ein Tumorprogress festgestellt wurde, hatten nicht bekapselte und sehr große bzw. multiple Tumoren, die sich auf neun bis zwölf Wirbelkörperhöhen erstreckten.

4.2.3 Adjuvante Therapie

Die Rolle der Radiotherapie wird teilweise kontrovers diskutiert. Die meisten Autoren empfehlen eine Bestrahlung nach subtotaler Tumorsektion, bei Tumorausbreitung und beim Auftreten anaplastischer Tumoren (Gilhuis et al., 2003; Lee et al., 2006; Lin et al., 2005; McCormick et al., 1990; Whitaker et al., 1991).

Allerdings ist die histopathologische Beurteilung und Einteilung von Ependymomen nach dem WHO-Schema keine einfache Aufgabe. In 52 von 57 Fällen (entspricht 91 Prozent) wurde eine erneute neuropathologische Beurteilung vorgenommen. Nur in einem von drei Fällen (entspricht 33%) konnte die Diagnose eines AE III aufrechterhalten werden. Dagegen wurde insgesamt in 48 von 52 Fällen (entspricht 92%) die ursprüngliche Diagnose bzgl. des Tumortyps und des Grades bestätigt. Abdel-Wahab et al. (2006) führten eine zentrale neuropathologische Beurteilung in 92 der 126 Fälle durch. Diese entsprach der zuvor durchgeführten neuropathologischen Beurteilung

in 80 von 92 Fällen (entspricht 87%) bei der Benennung des Tumortyps, aber nur in 27 von 64 Fällen (38%) bei der Einteilung in Tumortyp und WHO-Grad.

Im Rahmen unserer Studie empfahl man den Patienten, deren Tumoren inkomplett reseziert worden waren, eher eine engmaschige Nachkontrolle als eine adjuvante Radiotherapie. Nach einem medianen Follow-up von 64 Monaten konnte nur in einem von vier Fällen, in denen ein E II inkomplett reseziert worden war, ein Rezidiv beobachtet werden.

Dieses Ergebnis spricht demnach gegen den routinemäßigen Einsatz von Bestrahlung in dieser Patientengruppe. In der Studie von Abdel-Wahab et al. (2006) fand sich keine Korrelation zwischen dem Einsatz einer postoperativen Strahlentherapie und einer besseren Tumorkontrolle. 31% der Ependymompatienten dieser multiinstitutionellen Studie, die nach 1990 operiert wurden, erhielten eine Radiatio.

Im Gegensatz dazu zeigten Akyurek et al. (2006) dass eine adjuvante Bestrahlung bei Patienten mit MPE gegenüber einer alleinigen Operation ohne adjuvante Therapie das progressionsfreie Überleben nach fünf bzw. zehn Jahren steigert (82% gegenüber 75% bzw. 49% gegenüber 37%, $p=0,04$).

Tatsächlich zeigte sich bei dreiviertel der Patienten in der eigenen Serie mit inkomplett resezierten MPE ein Tumorprogress. Eine adjuvante Bestrahlung hätte in diesen Fällen möglicherweise zu einem längeren progressionsfreien Überleben geführt. Allerdings wären in diesen Fällen große Bestrahlungsfelder mit einem damit verbundenem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer strahlenbedingten Myelopathie nötig gewesen.

4.3 Zusammenfassung Diskussion

Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse der durchgeführten Studie eine frühe und aggressive Durchführung der operativen Therapie sowohl des cerebralen als auch des spinalen Ependymoms. Das PFÜ/ GÜ erhöht sich nach totaler Tumorsektion von cerebralen und spinalen Ependymomen, ohne dabei im Falle der cerebralen Ependymome Signifikanz zu erreichen.

Überraschenderweise ermöglicht die chirurgische Therapie als primäre Behandlung des cerebralen E II in den meisten Fällen ähnliche Ergebnisse wie die operative Therapie mit adjuvanter, lokaler Radiatio des cerebralen AE III. Die Gefahr einer spinalen Ausbreitung spielt dabei eine untergeordnete Rolle.

Die in dieser Studie durchgeführte Beobachtung der postoperativen Phase bzw. der funktionellen Ergebnisse der Patienten zeigt allerdings, dass auch heute noch heute die vollständige Resektion von infratentoriell lokalisierten Ependymomen mit dem relativ hohen Risiko einer bleibenden funktionellen Beeinträchtigung behaftet ist.

Die funktionellen Ergebnisse nach Therapie des spinalen Ependymoms sind umso besser, je früher im Verlauf der Erkrankung die Patienten operiert werden, d.h. wenn der Tumor noch klein und der Patient in einer guten neurologischen Verfassung ist. Lokale Tumorkontrolle (und ein daraus folgendes gutes neurologisches Langzeitergebnis) hängt in erster Linie vom Ausmaß der initialen Tumorsektion ab, welche von der Tumorgröße bestimmt wird. Die Ergebnisse zeigen, dass man in den meisten Fällen von spinalen Ependymomen auf eine adjuvante Strahlentherapie verzichten kann.

Die Studienergebnisse zeigen außerdem die Sonderrolle von MPE im Therapiekonzept. Die Besonderheiten dieses Tumors im Vergleich zu E II/ AE III bringen spezifische Probleme bzgl. der Tumorentfernbarkeit und folglich der Rezidiv- bzw. Progressionsfreiheit hervor. Dementsprechend divergieren erwartete und erzielte Ergebnisse in diesem Bereich.

5. Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die mikrochirurgische Therapie des cerebralen und spinalen Ependymoms.

Als Grundlage der Evaluation dienten die aufgezeichneten klinischen Daten, Operationsberichte und radiologische Bilder aus der Patientenakte. Über einen Zeitraum von 20 Jahren (von 1987 bis 2007) unterzogen sich insgesamt 84 Patienten, die an einem Ependymom erkrankt waren, einer mikrochirurgischen Operation in der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Bonn. 27 Patienten, darunter 14 Männer und 13 Frauen (davon insgesamt neun Kinder), litten an einem cerebralen Ependymom, 57 Patienten (33 Männer, 24 Frauen) an einem spinalen Ependymom. Das Follow-up bewegte sich im Kollektiv der cerebralen lokalisierten Ependymome zwischen zwei und 215 Monaten. Der Median lag bei 84 Monaten, der Mittelwert bei 87 Monaten. Bei Patienten mit spinalem Ependymom betrug das mittlere Follow-up 67 Monate (Schwankungsbereich ein bis 195 Monate, Median 56 Monate).

Die archivierten histopathologischen Gewebsschnitte der Patienten wurden durch das Institut für Neuropathologie/ Deutsches Tumorreferenzzentrum der Universitätsklinik Bonn erneut beurteilt und reklassifiziert. 25 von 27 Proben (93%) cerebraler Ependymome und 52 von 57 Gewebsschnitten (91%) spinaler Ependymome konnten für eine Reevaluation bereitgestellt werden. Zwei Neuropathologen beurteilten unabhängig voneinander alle Präparate. Die Tumoren wurden entsprechend der WHO-Klassifikation für Hirntumoren als SE I, MPE, E II oder AE III eingeteilt.

Im Kollektiv der Patienten mit cerebralem Ependymom wurde in 22 Fällen ein infratentorieller Tumor diagnostiziert, in fünf Fällen befand sich der Tumor supratentoriell. Die histopathologische Untersuchung ergab in 15 Fällen ein E II und in zwölf Fällen ein AE III. Eine totale Tumoresektion konnte in 20 Fällen (74%) durchgeführt werden. Die adjuvante Therapie bestand im Falle eines 17 Monate alten Kindes in einer alleinigen Chemotherapie, dessen AE III der hinteren Schädelgrube nur unvollständig reseziert werden konnte. In vier Fällen wurde eine alleinige Radiatio und in sieben Fällen eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt. In zehn Fällen (37%) traten Rezidive auf, darunter sechs Patienten mit E II und vier Patienten mit AE III. Das erneute Tumorstadium wurde zwischen zehn Monaten und 15 Jahren nach der Erstdiagnose festgestellt. In sieben Fällen kam es postoperativ zu einer signifikanten

Verschlechterung des Karnofsky- bzw. Lansky-Index (mind. 20%), wobei sich die Patienten in zwei Fällen im Verlauf zumindest auf den präoperativ erzielten Wert erholten. Somit lag im Verlauf bei 22 von 27 Patienten ein unveränderter bzw. verbesserter Karnofsky- bzw. Lansky-Score vor. Das Gesamtüberleben bzw. progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren betrug in der Gruppe der cerebralen Ependymome 86% bzw. 71%. Eine infratentorielle Tumorlokalisation und eine vollständige Resektion waren mit einer verbesserten Prognose assoziiert. Die Rate des progressionsfreien Überlebens nach fünf Jahren betrug dabei 76% bei infratentorieller Tumorlokalisation und 50% bei supratentorieller Tumorlage. Bei vollständiger Tumorresektion betrug die PFÜ 80%, bei unvollständiger Entfernung 56%.

In der Patientengruppe der spinalen Ependymome lag der Tumor in 29 Fällen rein intramedullär, in 19 Fällen extramedullär und in neun Fällen kombiniert intra- und extramedullär. Die histopathologische Untersuchung ergab in einem Fall ein SE I, in 16 Fällen ein MPE, in 39 Fällen ein E II und in einem Fall ein AE III. Eine totale Tumorresektion konnte in 47 Fällen (83%) durchgeführt werden. Tumorrezidive wurden in fünf Fällen (9%), darunter bei drei von insgesamt 16 MPE (19%), beobachtet. In vier der fünf Fälle war der Tumor zuvor nur unvollständig reseziert worden. In 49 Fällen blieb der präoperative McCormick-Grad postoperativ unverändert oder verbesserte sich. Eine permanente Verschlechterung (d.h. länger als ein Jahr) war in vier Fällen zu beobachten. Die Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 89% nach fünf Jahren bzw. 84% nach zehn Jahren. In der multivariaten Analyse zeigte sich die unvollständige Resektion als einziger unabhängiger Prädiktor für das PFÜ ($p=0.027$).

6. Literaturverzeichnis

1. Abdel-Wahab M, Etuk B, Palermo J, Shirato H, Kresl J, Yapicier O, Walker G, Scheithauer BW, Shaw E, Lee C, Curran W, Thomas T, Markoe A. Spinal cord gliomas: A multi-institutional retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1060-1071
2. Akyurek S, Chang EL, Yu TK, Little D, Allen PK, McCutcheon I, Mahajan A, Maor MH, Woo SY. Spinal myxopapillary ependymoma outcomes in patients treated with surgery and radiotherapy at M.D. Anderson Cancer Center. *J Neurooncol* 2006; 80: 177-183
3. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Bekele BN, Aldape K, Gilbert MR. Adult ependymal tumors: prognosis and the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Neuro Oncol* 2010; 12: 862-870
4. Böcker. *Pathologie*. Urban&Fischer, 2004: 321-322
5. Butel JS, Lednicky JA. Cell and molecular biology of simian virus 40: implications for human infections and disease. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 119-134
6. Carbone M, Rizzo P, Pass HI. Simian virus 40, poliovaccines and human tumors: a review of recent developments. *Oncogene* 1997; 15: 1877-1888
7. Carter M, Nicholson J, Ross F, Crolla J, Allibone R, Balaji V, Perry R, Walker D, Gilbertson R, Ellison DW. Genetic abnormalities detected in ependymomas by comparative genomic hybridisation. *Br J Cancer* 2002; 86: 929-939
8. Chamberlain MC. Etoposide for recurrent spinal cord ependymoma. *Neurology* 2002; 58: 1310-1311

9. Chang UK, Choe WJ, Chung SK, Chung CK, Kim HJ. Surgical outcome and prognostic factors of spinal intramedullary ependymomas in adults. *J Neurooncol* 2002; 57: 133-139
10. Combs SE, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D. Local radiotherapeutic management of ependymomas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT). *BMC Cancer* 2006; 6: 222
11. Dickerman RD, Reynolds AS, Gilbert E, Morgan B. The importance of early postoperative radiation in spinal myxopapillary ependymomas. *J Neurooncol* 2007; 82: 323-325
12. Dimopoulos VG, Fountas KN, Robinson JS. Familial intracranial ependymomas. Report of three cases in a family and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2006; 20: E8
13. Duus P. *Neurologisch-topische Diagnostik*. 2001; 335f
14. Ernestus RI, Schroder R, Stutzer H, Klug N. The clinical and prognostic relevance of grading in intracranial ependymomas. *Br J Neurosurg* 1997; 11: 421-428
15. Figarella-Branger D, Civatte M, Bouvier-Labit C, Gouvernet J, Gambarelli D, Gentet JC, Lena G, Choux M, Pellissier JF. Prognostic factors in intracranial ependymomas in children. *J Neurosurg* 2000; 93: 605-613
16. Gerszten PC, Pollack IF, Martinez AJ, Lo KH, Janosky J, Albright AL. Intracranial ependymomas of childhood. Lack of correlation of histopathology and clinical outcome. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 515-522
17. Gilhuis HJ, Kappelle AC, Beute G, Wesseling P, Grotenhuis A, Boerman RH. Radiotherapy for partially resected spinal ependymomas: a retrospective study of 60 cases. *Oncol Rep* 2003; 10: 2079-2082

18. Gomez DR, Missett BT, Wara WM, Lamborn KR, Prados MD, Chang S, Berger MS, Haas-Kogan DA. High failure rate in spinal ependymomas with long-term follow-up. *Neuro Oncol* 2005; 7: 254-259
19. Grill J, Pascal C, Chantal K. Childhood ependymoma: a systematic review of treatment options and strategies. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 533-543
20. Grundy RG, Wilne SH, Robinson KJ, Ironside JW, Cox T, Chong WK, Michalski A, Campbell RH, Bailey CC, Thorp N, Pizer B, Punt J, Walker DA, Ellison DW, Machin D. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for treatment of brain tumours other than ependymoma in children under 3 years: results of the first UKCCSG/SIOP CNS 9204 trial. *Eur J Cancer* 2010; 46: 120-133
21. Guyotat J, Signorelli F, Desme S, Frappaz D, Madarassy G, Montange MF, Jouvet A, Bret P. Intracranial ependymomas in adult patients: analyses of prognostic factors. *J Neurooncol* 2002; 60: 255-268
22. Hanbali F, Fournay DR, Marmor E, Suki D, Rhines LD, Weinberg JS, McCutcheon IE, Suk I, Gokaslan ZL. Spinal cord ependymoma: radical surgical resection and outcome. *Neurosurgery* 2002; 51: 1162-1172; discussion 1172-1164
23. Hirahara F, Yamanaka M, Miyagia E, Nakazawa T, Gorai I, Minaguchi H, Kakei M, Yamamoto M, Kitamura H. Pure ovarian ependymoma: report of a case treated with surgery, chemotherapy, irradiation and hyperthermotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75: 221-223
24. Hulsebos TJ, Oskam NT, Bijleveld EH, Westerveld A, Hermsen MA, van den Ouweland AM, Hamel BC, Tijssen CC. Evidence for an ependymoma tumour suppressor gene in chromosome region 22pter-22q11.2. *Br J Cancer* 1999; 81: 1150-1154

25. Jenkinson MD, Simpson C, Nicholas RS, Miles J, Findlay GF, Pigott TJ. Outcome predictors and complications in the management of intradural spinal tumours. *Eur Spine J* 2006; 15: 203-210
26. Karnofsky DA, Burchenal JH. *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. Columbia Univ Press 1949; 196
27. Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, Hashimoto N. Long-term outcome in patients harboring intracranial ependymoma. *J Neurosurg* 2005; 103: 31-37
28. Korshunov A, Golanov A, Sycheva R, Timirgaz V. The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era: an analysis of 258 patients. *Cancer* 2004; 100: 1230-1237
29. Korshunov A, Neben K, Wrobel G, Tews B, Benner A, Hahn M, Golanov A, Lichter P. Gene expression patterns in ependymomas correlate with tumor location, grade, and patient age. *Am J Pathol* 2003; 163: 1721-1727
30. Kühl J. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer, 2006: 790
31. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987; 60: 1651-1656
32. Lee J, Parsa AT, Ames CP, McCormick PC. Clinical management of intramedullary spinal ependymomas in adults. *Neurosurg Clin N Am* 2006; 17: 21-27
33. Lee TT, Gromelski EB, Green BA. Surgical treatment of spinal ependymoma and post-operative radiotherapy. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140: 309-313
34. Lin YH, Huang CI, Wong TT, Chen MH, Shiau CY, Wang LW, Ming-Tak Ho D, Yen SH. Treatment of spinal cord ependymomas by surgery with or without postoperative radiotherapy. *J Neurooncol* 2005; 71: 205-210

35. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumors of Central Nervous System. In: Hrsg. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, 2007: 69-79
36. Lüllmann-Rauch. Histologie. Thieme, 2003: 171-172
37. Lyons MK, Kelly PJ. Posterior fossa ependymomas: report of 30 cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1991; 28: 659-664; discussion 664-655
38. Mansur DB, Perry A, Rajaram V, Michalski JM, Park TS, Leonard JR, Luchtman-Jones L, Rich KM, Grigsby PW, Lockett MA, Wahab SH, Simpson JR. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 387-391
39. Mazewski C, Soukup S, Ballard E, Gotwals B, Lampkin B. Karyotype studies in 18 ependymomas with literature review of 107 cases. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 113: 1-8
40. McCormick PC, Torres R, Post KD, Stein BM. Intramedullary ependymoma of the spinal cord. *J Neurosurg* 1990; 72: 523-532
41. McLaughlin MP, Marcus RB, Jr., Buatti JM, McCollough WM, Mickle JP, Kedar A, Maria BL, Million RR. Ependymoma: results, prognostic factors and treatment recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 845-850
42. Mendrzyk F, Korshunov A, Benner A, Toedt G, Pfister S, Radlwimmer B, Lichter P. Identification of gains on 1q and epidermal growth factor receptor overexpression as independent prognostic markers in intracranial ependymoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2070-2079
43. Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger D, Chinot O, Giorgi R, Gouvernet J, Jouvét A, Guyotat J. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic

- factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. *Brain* 2007; 130: 1338-1349
44. Ohata K, Takami T, Gotou T, El-Bahy K, Morino M, Maeda M, Inoue Y, Hakuba A. Surgical outcome of intramedullary spinal cord ependymoma. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 341-346; discussion 346-347
 45. Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, Negoro Y, Hiraoka M. Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. *J Neurooncol* 2002; 56: 87-94
 46. Palma L, Celli P, Mariottini A, Zalaffi A, Schettini G. The importance of surgery in supratentorial ependymomas. Long-term survival in a series of 23 cases. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 170-175
 47. Paulino AC, Wen BC. The significance of radiotherapy treatment duration in intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 585-589
 48. Peker S, Ozgen S, Ozek MM, Pamir MN. Surgical treatment of intramedullary spinal cord ependymomas: can outcome be predicted by tumor parameters? *J Spinal Disord Tech* 2004; 17: 516-521
 49. Prayson RA. Clinicopathologic study of 61 patients with ependymoma including MIB-1 immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol* 1999; 3: 11-18
 50. Raco A, Esposito V, Lenzi J, Piccirilli M, Delfini R, Cantore G. Long-term follow-up of intramedullary spinal cord tumors: a series of 202 cases. *Neurosurgery* 2005; 56: 972-981; discussion 972-981
 51. Reardon DA, Entrekin RE, Sublett J, Ragsdale S, Li H, Boyett J, Kepner JL, Look AT. Chromosome arm 6q loss is the most common recurrent autosomal alteration detected in primary pediatric ependymoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24: 230-237

52. Reiser. *Radiologie*. 2004; 567
53. Reni M, Brandes AA, Vavassori V, Cavallo G, Casagrande F, Vastola F, Magli A, Franzin A, Basso U, Villa E. A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors. *Cancer* 2004; 100: 1221-1229
54. Reuther FJ, Lohler J, Herms J, Hugo HH, Schindler C, Leithauser F, Melzner I, Moller P, Scheil S. Low incidence of SV40-like sequences in ependymal tumours. *J Pathol* 2001; 195: 580-585
55. Riemenschneider MJ, Reifenberger G. Molecular neuropathology of gliomas. *Int J Mol Sci* 2009; 10: 184-212
56. Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Allen JC, Geyer JR, Stanley P, Li H, Albright AL, McGuire-Cullen P, Finlay JL, Stevens KR, Jr., Milstein JM, Packer RJ, Wisoff J. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 1998; 88: 695-703
57. Rogers L, Puschel J, Spetzler R, Shapiro W, Coons S, Thomas T, Speiser B. Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymomas? *J Neurosurg* 2005; 102: 629-636
58. Roncaroli F, Consales A, Fioravanti A, Cenacchi G. Supratentorial cortical ependymoma: report of three cases. *Neurosurgery* 2005; 57: E192; discussion E192
59. Schiffer D, Chio A, Cravioto H, Giordana MT, Migheli A, Soffietti R, Vigliani MC. Ependymoma: internal correlations among pathological signs: the anaplastic variant. *Neurosurgery* 1991a; 29: 206-210
60. Schiffer D, Chio A, Giordana MT, Migheli A, Palma L, Pollo B, Soffietti R, Tribolo A. Histologic prognostic factors in ependymoma. *Childs Nerv Syst* 1991b; 7: 177-182

61. Schwartz TH, McCormick PC. Intramedullary ependymomas: clinical presentation, surgical treatment strategies and prognosis. *J Neurooncol* 2000; 47: 211-218
62. Shrivastava RK, Epstein FJ, Perin NI, Post KD, Jallo GI. Intramedullary spinal cord tumors in patients older than 50 years of age: management and outcome analysis. *J Neurosurg Spine* 2005; 2: 249-255
63. Trepel M. *Neuroanatomie- Struktur und Fuktion*. München: Urban&Fischer, 1999: 237-239
64. Vanuytsel L, Brada M. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 825-830
65. Wahab SH, Simpson JR, Michalski JM, Mansur DB. Long term outcome with post-operative radiation therapy for spinal canal ependymoma. *J Neurooncol* 2007; 83: 85-89
66. Whitaker SJ, Bessell EM, Ashley SE, Bloom HJ, Bell BA, Brada M. Postoperative radiotherapy in the management of spinal cord ependymoma. *J Neurosurg* 1991; 74: 720-728
67. Yokota T, Tachizawa T, Fukino K, Teramoto A, Kouno J, Matsumoto K, Emi M. A family with spinal anaplastic ependymoma: evidence of loss of chromosome 22q in tumor. *J Hum Genet* 2003; 48: 598-602

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen persönlichen Dank an alle Menschen richten, die mich während der Dauer dieser Arbeit so tatkräftig unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Simon für die interessante Themenstellung und die umfassende kompetente wissenschaftliche Betreuung.

Großen Dank schulde ich Frau Dr. med. Azize Boström für die allseits hilfreiche Unterstützung bei der Zusammenstellung der Patientendaten und ihre wertvollen Ratschläge beim Erstellen dieser Arbeit. Sie hat die Arbeit mit ihren Ideen, ihrer Geduld und Erfahrung sowie vielen fruchtbaren Diskussionen immer wieder vorangetrieben und stets ein offenes Ohr für alle auftauchenden Probleme gehabt.

An alle Mitarbeiter der Neurochirurgischen Klinik, insbesondere an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Ambulanz, richtet sich mein Dankeswort für ihre Hilfsbereitschaft und das angenehme Arbeitsklima.

Besonders meiner Schwester Annika möchte ich meine Dankbarkeit für ihre tatkräftige Unterstützung sowie für die Hilfe bei der grafischen Umsetzung dieser Arbeit aussprechen.

Ein ausdrücklicher und herzlicher Dank gilt meiner ganzen Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht und mich auf meinem bisherigen Lebensweg unterstützt haben, sowie meinen Freunden, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.