

## **„Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit metastasiertem Medulloblastom und prognostische Bedeutung von klinischen und biologischen Risikofaktoren“**

Das Medulloblastom ist der häufigste bösartige Hirntumor des Kindes- und Jugendalters. Ab einem Alter von 3 bis 5 Jahren werden betroffene Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in aller Regel mit einer intensiven Kombinationsbehandlung, bestehend aus Bestrahlung und Chemotherapie, behandelt. Die vorliegende, im Jahr 2016 im *Journal of Clinical Oncology* veröffentlichte Arbeit zu 123 Studienpatienten ist die bislang weltweit größte Studie für Patienten mit metastasiertem Medulloblastom, die aufgrund von Tumorabsiedlungen ein erhöhtes Rückfallrisiko haben.

Die Studie, einer der Therapiearme der Studie HIT2000 (Erfassung von >98% der in Deutschland von 2001 – 2011 erkrankten Patienten), wurde unter Federführung von UKE-Mitarbeiter/innen in Kooperation u.a. mit Kollegen der Klinik für Radioonkologie der Universität Leipzig, der Abteilung für Neuropathologie der Universität Bonn, der Abteilung für Neuroradiologie der Universität Würzburg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg durchgeführt.

In der in Deutschland in den 1990er Jahren durchgeführten Vorläuferstudie HIT91 lagen die 5-Jahres-Überlebensraten bei etwa 40 Prozent. Im Vergleich dazu und zu den in anderen Studiengruppen erzielten Ergebnissen wurden in HIT 2000 verbesserte Überlebensraten erzielt (5-Jahres-ereignisfreies Überleben 62%, Gesamtüberleben 74%). Erreicht wurde dies durch 1.) eine Intensivierung der nach der neurochirurgischen Tumorentfernung verabreichten Chemotherapie, 2.) Einführung einer zusätzlichen Chemotherapie in das Nervenwasser (intraventriculäre Chemotherapie) 3.) eine intensivierte Strahlentherapie und 4. eine Erhaltungskemotherapie. Die intensivierte Therapie war insgesamt recht gut verträglich. Die von den Studienpatienten nach Therapieende erhobenen neuropsychologischen Testergebnisse zeigen insgesamt akzeptable Beeinträchtigungen.

In den letzten Jahren wurden neue biologische Eigenschaften des Medulloblastoms identifiziert, die im Rahmen dieser Studie inklusive sog. molekularer Subgruppen und anderer genetischer Veränderungen weltweit erstmals an exzellent charakterisierten und einheitlich behandelten Patienten überprüft werden konnten. Dabei wurden folgende drei Risikogruppen identifiziert: 1.) eine Gruppe mit günstiger Prognose (Patienten mit metastasiertem Medulloblastom und sog. WNT-Aktivierung) 2.) eine Hochrisikogruppe (Medulloblastome der biologischen 'Gruppe 3' mit sog. *MYCC/MYCN*-Amplifikation [letztere haben ein sehr hohes Risiko] und Patienten mit Nicht-Ansprechen auf Induktionschemotherapie und 3.) eine Gruppe mit mittlerem Risiko (mit Ansprechen auf Induktionschemotherapie und ohne andere o.g. Kriterien).

Die Ergebnisse der Arbeit sind Grundlage für eine neue, verbesserte Standardbehandlung für Patienten mit metastasiertem Medulloblastom. Zudem sind sie eine wichtige Grundlage für eine Verbesserung der risiko-adaptierten Therapiesteuerung nach klinischen, histologischen und biologischen Kriterien. So tragen unsere neuen Erkenntnisse maßgeblich zu der neuen Risiko-Einteilung in der aktuellen Europäischen Studie SIOP-PNET5-MB (Sponsor UKE) bei, wonach Kinder mit metastasierten WNT-Medulloblastomen bereits jetzt mit einer reduzierten Therapie behandelt werden. Außerdem sind sie eine wesentliche Basis für die in der geplanten Europäischen Studie HR-MB (für Kinder und Jugendliche mit anderen metastasierten Medulloblastomen) verwendete Risiko-Einteilung. Dadurch können künftig bei Hochrisikopatienten einerseits Rezidive durch intensivere Therapie potenziell vermieden werden, andererseits bei neu identifizierten Gruppen mit geringerem Risiko Spätfolgen durch Therapiereduktionen reduziert werden.