Aus der Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

(Prof. Dr. med. C. Kramm)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Seltene pädiatrische nicht-diffuse hochgradige Gliome:

Epidemiologische und klinische Charakterisierung von anaplastischen Gangliogliomen, anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytomen und pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Christian Alexander Baldini

aus

Bielefeld

Göttingen 2024

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer*in:	Prof. Dr. med. C. Kramm
Ko-Betreuer*in:	Prof. Dr. med. C. Stadelmann-Nessler

Prüfungskommission

Referent*in:	Prof. Dr. med. C. Kramm
Ko-Referent*in:	Prof. Dr. med. C. Stadelmann-Nessler
Drittreferent*in:	Prof. Dr. med. F. Braulke

Datum der mündlichen Prüfung:	19.11.2025

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Seltene pädiatrische nicht-diffuse hochgradige Gliome: Epidemiologische und klinische Charakterisierung von anaplastischen Gangliogliomen, anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytomen und pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den …… ……

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... **II**

Tabellenverzeichnis ..... **IV**

Abkürzungsverzeichnis ..... **V**

1 Einleitung **1**

2 Material, Methoden **6**

2.1 HIT-GBM- und HIT-HGG-Studiengruppe 6

2.2 Vorstellung der HIT-GBM und HIT-HGG Studien 7

2.2.1 HIT-GBM-A 10

2.2.2 HIT-GBM-B 10

2.2.3 HIT-GBM-C 11

2.2.4 HIT-GBM-D 12

2.2.5 Interim HIT-GBM-D 12

2.2.6 HIT-HGG-2007 12

2.3 Patientenauswahl 13

2.4 Definitionen 14

2.5 Statistische Auswertung 16

3 Ergebnisse **18**

3.1 Allgemeine Angaben 18

3.2 Anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III 19

3.3 Pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III 24

3.4 Anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III 30

3.5 Anaplastische Astrozytome WHO-Grad III (außerhalb der Mittellinie) 33

3.6 Anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III 37

3.7 Vergleich zwischen den einzelnen Histologien 41

3.8 Multivariate Analyse zur Identifikation möglicher unabhängiger Prognosefaktoren 46

4 Diskussion **48**

4.1 Stand der Wissenschaft 48

4.2 Ergebnisse im Kontext der Literatur 52

4.2.1 Anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III 54

4.2.2 Pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III 57

4.2.3 Anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III 60

4.3 Kritische Reflexion 61

4.4 Schlussfolgerungen für die Zukunft 63

5 Zusammenfassung **64**

6 Anhang **66**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der verschiedenen HIT-GBM- und HIT-HGG-Studien. 9
Abbildung 2: HIT-SKK-Protokoll für Kinder unter 3 Jahren mit einem HGG. 10
Abbildung 3: Alters- und Geschlechterverteilung seltener pädiatrischer HGGs. 19
Abbildung 4: Primärlokalisationen pädiatrischer HGGs. 19
Abbildung 5: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Lokalisation bei anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III. 20
Abbildung 6: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Resektionsgrad bei anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III. 21
Abbildung 7: Resektionsgrad, Bestrahlung und Chemotherapie bei pädiatrischen HGGs. 22
Abbildung 8: Ereignisfreies Überleben (EFS) für anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III. 23
Abbildung 9: Gesamtüberleben (OS) für anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III. 24
Abbildung 10: Ereignisfreies Überleben (EFS) abhängig vom Geschlecht bei Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III. 25
Abbildung 11: Ereignisfreies Überleben (EFS) in Abhängigkeit von einer primären Metastasierung bei pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III. 26
Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben (EFS) in Abhängigkeit vom Resektionsgrad bei pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III. 27
Abbildung 13: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von einer Therapie mit Temozolomid bei pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III. 28
Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben (EFS) für pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III. 29
Abbildung 15: Gesamtüberleben (OS) für pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III. 29
Abbildung 16: Ereignisfreies Überleben (EFS) abhängig vom Geschlecht bei Patienten mit anaplastischem pleomorphem Xanthoastrozytom WHO-Grad III. 30
Abbildung 17: Gesamtüberleben (OS) abhängig vom Geschlecht bei Patienten mit anaplastischem pleomorphem Xanthoastrozytom WHO-Grad III. 31
Abbildung 18: Ereignisfreies Überleben (EFS) für anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III. 32
Abbildung 19: Gesamtüberleben (OS) für anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III. 33
Abbildung 20: Ereignisfreies Überleben (EFS) in Abhängigkeit vom Resektionsgrad bei anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III. 34
Abbildung 21: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Resektionsgrad bei anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III. 35
Abbildung 22: Ereignisfreies Überleben (EFS) für anaplastische Astrozytome WHO-Grad III. 36
Abbildung 23: Gesamtüberleben (OS) für anaplastische Astrozytome WHO-Grad III. 37
Abbildung 24: Ereignisfreies Überleben (EFS) abhängig von der Lokalisation bei anaplastischem Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III. 38
Abbildung 25: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Lokalisation bei anaplastischem Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III. 38
Abbildung 26: Ereignisfreies Überleben (EFS) für anaplastische Oligodendrogliome/Oligo-astrozytome WHO-Grad III. 40
Abbildung 27: Gesamtüberleben (OS) für anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III. 41
Abbildung 28: Vergleich EFS anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III vs. anaplastische Astrozytome WHO-Grad III. 42

Abbildung 29: Vergleich OS anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III vs. anaplastische Astrozytome WHO-Grad III. 42
Abbildung 30: Vergleich EFS pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III vs. anaplastische Astrozytome WHO-Grad III 43
Abbildung 31: Vergleich OS pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III vs. anaplastische Astrozytome WHO-Grad III 44
Abbildung 32: Vergleich EFS anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III vs. anaplastische Astrozytome WHO-Grad III 45
Abbildung 33: EFS-Übersicht für nicht diffuse und diffuse hochgradige Gliome WHO-Grad III .. 45
Abbildung 34: OS-Übersicht für nicht diffuse und diffuse hochgradige Gliome WHO-Grad III 46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung und Häufigkeiten pädiatrischer hochgradiger Gliome (HGG). 3
Tabelle 2: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für alle untersuchten Patienten (n=202) 46
Tabelle 3: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für die einzelnen Histologien..... 47
Tabelle 4: Gesamtübersicht aller erhobenen Parameter..... 66

Abkürzungsverzeichnis

AA	Anaplastisches Astrozytom
AGA	Anaplastisches Gangliogliom
ALT	Alternative Verlängerung der Telomere, *Alternative lengthening of telomeres*
AO/AOA	Anaplastisches Oligodendrogliom/anaplastisches Oligoastrozytom
APA	Pilozytisches Astrozytom mit Anaplasie
APXA	Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom
ATRX	*Alpha Thalassemia/mental Retardation Syndrome X-linked*
BRAF	Menschliches Gen, das die gleichnamige Serin/Threonin-Kinase B-Raf kodiert
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, Lomustin
CCR	Anhaltende komplette Remission, *Continuous Complete Remission*
cGy	Centigray (Einheit für Strahlentherapiedosierung)
CIS	Cisplatin
CPM	Cyclophosphamid
CR	Komplette Remission, *Complete Response*
CT	Computertomographie
DIPG	Diffus intrinsisches Ponsgliom
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DMG	Diffuses Mittelliniengliom, H3 K27me3-alteriert
EFS	Ereignisfreies Überleben, *Event-free survival,*
EORTC	Eine gemeinnützige Organisation für Studien zur Krebstherapie, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
ETO	Etoposid
GBM	Glioblastom
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Gy	Gray (Einheit für Strahlentherapiedosierung)
HGG	Hochgradiges Gliom, *High grade glioma*
HIT	"HIT" steht für Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen
ICD	Internationale Klassifikation von Erkrankungen, *International Classification of Diseases*
IDH	Isocitrate dehydrogenase
IFN-γ	Interferron-gamma
IFO	Ifosfamid
LGG	Niedriggradiges Gliom, *Low grade glioma*
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert, *not otherwise specified*
OS	Gesamtüberleben, *Overall survival*
PD	Tumorprogession, *Progressive disease*
PEI	Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin, Etoposid und Iphosphamid
PR	Partielle Remission, *Partial response*
RAPNO	*Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology working group*
RECIST	*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group*
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Stabile Erkrankung, *Stable disease*

TMZ	Temozolomid
Trofo	Trofosfamid
VCR	Vincristin
VPA	Valproat
WHO	Weltgesundheitsorganisation, *World Health Organization*
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

In Deutschland werden pro Jahr etwa 2.200 pädiatrische Krebserkrankungen gemeldet. Bezogen auf 13,5 Millionen Kinder- und Jugendliche unter 18 Jahren zählen sie somit zu den seltenen Erkrankungen, dennoch stellen Krebserkrankungen nach Unfällen die zweithäufigste Todesursache in dieser Altersgruppe dar (Erdmann et al. 2020). Die höchsten krebsbedingten Todesraten im Kindes- und Jugendalter finden sich, seit vielen Jahren unverändert, bei Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS), der zweitgrößten Gruppe pädiatrischer Krebserkrankungen (23,6 %) nach den Leukämien (29,7 %) (Erdmann et al. 2020). Während bei erwachsenen Patienten vorwiegend hochgradige Gliome (HGGs) auftreten, finden sich im Kindes- und Jugendalter meist niedriggradige Gliome (LGGs). Pädiatrische HGGs machen nur einen Anteil von etwa 10 % der pädiatrischen ZNS-Tumore aus (Ostrom et al. 2015), wobei die häufigsten Tumore anaplastische Astrozytome (WHO-Grad III) und Glioblastome (WHO-Grad IV) sind (Broniscer and Gajjar 2004). Hier liegen bisher nur entsprechende Zahlen mit Diagnosen früherer WHO-Klassifikationen zu Tumoren des Zentralnervensystems vor, d.h. vor der revidierten 4. Fassung von 2016. Im Vergleich mit HGGs bei adulten Patienten, bei welchen sich HGGs sehr oft sekundär aus vorbestehenden LGGs entwickeln, scheint eine solche maligne Transformation bei pädiatrischen HGGs nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (Broniscer et al. 2007).

Ein Charakteristikum hochgradiger Gliome ist ein schnelles und infiltratives Wachstum mit Zerstörung des infiltrierten Gewebes. Im Wesentlichen lassen sich zwei Hauptlokalisationen unterscheiden. Etwa ein Drittel der pädiatrischen HGGs sind im Bereich des Hirnstamms (sogenannte Ponsgliome) lokalisiert. Aufgrund der zentralen Lage und einer Vielzahl durchziehender Bahnen sowie dem Ursprungsort mehrerer Hirnnervenkerne kommt der Brücke (Pons) eine besondere klinische Bedeutung zu, und bereits kleine Gliome in diesem Bereich können rasch zu erheblichen neurologischen Ausfällen führen und einen rasch fortschreitenden Krankheitsverlauf nehmen. Die Diagnose eines typischen Ponsglioms kann dabei sowohl neuroradiologisch als auch neuropathologisch erfolgen: Das Diffus intrinsische Ponsgliom (DIPG) wird rein neuroradiologisch (ohne zusätzliche Histologie) diagnostiziert, das neuropathologische Synonym für das DIPG, das (pontine) Diffuse Mittelliniengliom, H3 K27me3-alteriert (DMG), dagegen nach Biopsie mithilfe histologischer und molekulargenetischer Marker. Der Großteil (etwa zwei Drittel) pädiatrischer HGGs ist außerhalb des Hirnstamms, überwiegend im Bereich des Cortex (Großhirnrinde) lokalisiert. Die Zugehörigkeit zu den hochgradigen Gliomen erfolgt hier auf Basis histologisch-molekularer Eigenschaften nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO-Klassifikation) für ZNS-Tumore als WHO-Grad III (seit der 5. Fassung der WHO-Klassifikation von 2021 nun als ZNS WHO Grad 3; (Louis et al. 2021) oder WHO-Grad IV (nun ZNS WHO Grad 4). Die häufigsten Vertreter im Kindes- und Jugendalter sind das

Glioblastom WHO-Grad IV (GBM) und das Anaplastische Astrozytom WHO-Grad III (AA), weitere Vertreter (s. u.) sind ausgesprochen selten (Broniscer and Gajjar 2004; Yiallouros und Kramm 2022); wie bereits angesprochen, handelt es sich hierbei um Diagnosen früherer WHO-Klassifikationen zu Tumoren des Zentralnervensystems, d.h. vor der revidierten 4. Fassung von 2016, die zum Teil ab 2016 in der revidierten 4. Fassung in den seiner Zeit neu definierten DMG aufgingen (Louis et al. 2016) oder ab 2021 in der 5. Fassung in weiteren neuen Diagnosen diffuser HGGs vom pädiatrischen Typ (Louis et al. 2021).

Gliazellen entstammen dem Neuroektoderm. Sie bilden das Stützgewebe des Nervensystems und können je nach Funktion unterschiedliche histologische Merkmale aufweisen. Eine Entartung kann somit, abhängig von der Ursprungszelle (z. B. Astrozyten, Oligodendrozyten, Ependymzellen), zu unterschiedlichen Typen von Gliomen führen. Während reine Gliome aus nur einem Ursprungsgewebe entstehen (z. B. Astrozytome, Oligodendrogliome), entstehen Mischgliome aus verschiedenen Ursprungsgeweben (z. B. Oligoastrozytome, Glioblastome) (Louis et al. 2007).

Eine erste Klassifikation von Gliomen auf Basis histologischer Marker des Ursprungsgewebes wurde 1926 von Bailey und Cushing publiziert. Diese erste Unterteilung beinhaltete bereits vierzehn Subgruppen (Bailey P und Cushing H 1926). Aufbauend auf dieser Einteilung präsentierte Zülch 1961 auf einem internationalen Symposium eine Klassifikation, die dann die erste Version der WHO-Klassifikation für ZNS-Tumore bildete (Zülch 1979), die im weiteren Verlauf immer weiterentwickelt wurde. Im Wesentlichen wurden neue Entitäten abgegrenzt, das Grading verfeinert und seit der überarbeiteten vierten Edition von 2016 gewannen molekularbiologische Marker zunehmend an Bedeutung (Louis et al. 2016). Bis dahin waren allein die histologischen Eigenschaften maßgeblich für die Einteilung der hochgradigen Gliome. Das mikroskopische Erscheinungsbild (Hyperzellularität, hohe mitotische Aktivität, mikrovaskuläre Proliferation, Nekrosen) erlaubte Rückschlüsse über das Wachstumsverhalten und den Malignitätsgrad (Louis et al. 2007).

In Anlehnung an die 4. (nicht revidierte) Fassung der WHO-Klassifikation für ZNS-Tumore von 2007, die die Hauptgrundlage der Tumordiagnosen der vorliegenden Arbeit bildet, lassen sich folgende in Tabelle 1 dargestellten pädiatrische HGGs differenzieren:

Tabelle 1: Einteilung und Häufigkeiten pädiatrischer hochgradiger Gliome (HGG). (nach Kramm et al. 2008)

Qualifikation als hochmalignes Gliom	**Subtyp des hochmalignen Glioms**	**Häufigkeit in [%]**
Ungünstiger klinischer Verlauf, unabhängig von der Histologie und/oder dem WHO-Grad	Hirnstammgliom inklusive Ponsgliom	36,9
	Gliomatosis cerebri	0,9
WHO-Grad III-Histologie	Anaplastisches Astrozytom	22,5
	Anaplastisches Oligodendrogliom, Anaplastisches Oligoastrozytom	1,8
	Pleomorphes Xanthoastrozytom mit Anaplasie	0,9
	Anaplastisches Gangliogliom	1,4
	Pilozytisches Astrozytom mit Anaplasie *(nicht als eigene Entität enthalten, daher analog WHO-Grad III)*	2,5
WHO-Grad IV-Histologie	Glioblastoma multiforme	29,2
	Riesenzellglioblastom	3,0
	Gliosarkom	0,9

Wie bereits oben angedeutet, haben sich mit der revidierten 4. Fassung von 2016 und vor allem mit der 5. Fassung der WHO-Klassifikation die Diagnosen der diffusen pädiatrischen HGGs (WHO-Grad III/ZNS WHO Grad 3 und WHO-Grad IV/ZNS WHO Grad 4) deutlich geändert. Die Gesamtkohorte aller diffusen HGGs des Kindes- und Jugendalters stellt sich hierdurch zahlenmäßig aber nicht anders als vorher dar, auch wenn die Einzeldiagnosen nun zum Teil komplett anders heißen. Bei den seltenen nicht-diffusen HGGs des Kindes- und Jugendalters haben sich nur punktuell Einzeldiagnosen geändert, die Gesamtheit blieb auch hier trotz der neuen WHO-Klassifikation im Wesentlichen erhalten, der Oberbegriff „nicht-diffuse“ wurde durch „umschriebene“ („circumscribed“) ersetzt (Louis et al. 2021), der Einfachheit halber wird aber in der vorliegenden Arbeit weiterhin von nicht-diffusen HGGs des Kindes- und Jugendalters gesprochen. Obwohl in der 5. revidierten Fassung der WHO-Klassifikation unter den nicht-diffusen HGGs keine anaplastischen Gangliogliome mehr aufgeführt sind, werden in der vorliegenden Arbeit weiterhin entsprechend der 4. revidierten WHO-Klassifikation von 2016 und früherer Fassungen die folgenden nicht-diffusen HGG-Entitäten untersucht, alle WHO-Grad III oder – wie im Falle der pilozytischen Astrozytome mit Anaplasie – in der Folge auch als anaplastisches pilozytisches Astrozytom bezeichnet – analog WHO-Grad III: Anaplastische pilozytische Astrozytome, anaplastische Gangliogliome und anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome. Anaplastische Oligodendrogliome und anaplastische Oligoastrozytome zählen nicht zu den nicht-diffusen, sondern zu den diffusen HGGs, zeigen aber wie die nicht-diffusen pädiatrischen HGG ein deutlich besseres Gesamtüberleben als der Hauptvertreter der diffusen WHO-Grad III-HGG, das anaplastische Astrozytom WHO III (Kramm et al. 2008). Auch Anaplastische Mischgliome gibt es nicht mehr in der aktuellen WHO-Klassifikation von 2021.

Anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III, pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III und anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome bilden einen sehr kleinen Anteil unter den pädiatrischen HGGs. Auch anaplastische Oligodendrogliome und anaplastische Oligoastrozytome sind ähnlich selten. Die Behandlung aller dieser selten pädiatrischen HGGs erfolgt in aller Regel im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien mit den gleichen Behandlungskonzepten wie bei den diffusen HGGs mit deutlich schlechterer Prognose.

Aufgrund der Seltenheit dieser Tumore mangelt es an einer guten epidemiologischen und klinischen Charakterisierung und das Verständnis dieser Entitäten schreitet nur langsam voran. In der Literatur finden sich nur einige Fallberichte, kleinere Fallserien und einige wenige Übersichtsarbeiten.

Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass unter den pädiatrischen HGGs nicht-diffuse hochgradige Gliome eine klinisch eigenständige Gruppe darstellen und verglichen mit den diffusen HGGs eine bessere Prognose haben. Die Unterschiede zu den diffusen pädiatrischen HGGs sollen definiert und beschrieben werden. Hierzu sollen epidemiologische und klinische Parameter in Bezug auf das ereignisfreie Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS) retrospektiv untersucht werden. Die Analysen sollen im direkten Vergleich zu den weitaus häufigeren anaplastischen Astrozytomen WHO-Grad III im Kindes- und Jugendalter durchgeführt werden. In dieser Kontrollgruppe haben wir, um einen negativen Bias zu vermeiden, alle anaplastischen Astrozytome der Mittellinie in der Kontrollgruppe ausgeschlossen, weil diese durchaus nach der neuen WHO-Klassifikation auch DMG mit extrem schlechter Prognose darstellen können; zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, war die Untersuchung der H3 K27-Alteration noch nicht bekannt, die bei Nachweis aus einem „normalen“ anaplastischen Astrozytom heutzutage ein DMG machen würde.

Wie bereits oben aufgeführt, gehören auch anaplastische Oligodendrogliome WHO-Grad III und anaplastische Oligoastrozytome WHO-Grad III zu den diffusen HGGs, gehen aber mit einer vergleichsweise besseren Prognose einher (Donahue et al. 1997). Im Kindes- und Jugendalter sind sie, wie ebenfalls bereits gesagt, auch sehr selten, und werden in der vorliegenden Arbeit wie die anaplastischen Astrozytome als weitere (prognostisch vermeintlich bessere) Kontrollgruppe diffuser pädiatrischer HGGs geführt.

Grundlage für die Identifikation der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Analysedaten ist das weltweit größte Patientenkollektiv von Kindern und Jugendlichen mit hochgradigen Gliomen (WHO-Grad III und IV) aus der Datenbank der HIT-HGG-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), in der klinische Daten aus 5 konsekutiven klinischen Studien (HIT-GBM-A, HIT-GBM-B, HIT-GBM-C, HIT-GBM-D, HIT-HGG-2007) erfasst sind. Zu allen Patienten liegt eine referenzhistologische Befundung aus dem Hirntumorreferenzzentrum in Bonn vor. Ethikvoten für

Datenspeicherung und -analysen liegen für die o. g. klinischen Studien vor und erlauben jeweils zukünftige Analysen wie in der vorliegenden Arbeit.

Im Einzelnen sollen in der vorliegenden Arbeit die folgenden Fragestellungen im Detail bearbeitet und beantwortet werden:

1. Wie viele pädiatrische Patienten mit einem der obengenannten hochgradigen Gliome mit Behandlung innerhalb einer der o. g. klinischen Studien und mit referenzhistologischer Bestätigung der Diagnose durch das Hirntumor-referenzzentrum in Bonn lassen sich in der Datenbank der HIT-HGG-Studiengruppe identifizieren?
2. Wie ist die Verteilung der folgenden Parameter bei pädiatrischen Patienten mit anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III, anaplastischem pleomorphem Xanthoastrozytom WHO-Grad III sowie pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie (analog WHO-Grad III) im direkten Vergleich zu den Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III und anaplastischem Oligodendrogliom/Oligo-astrozytom WHO-Grad III?
    - Alter bei Diagnosestellung
    - Geschlecht
    - Lokalisation
    - Metastasierung bei Erstdiagnose
    - Resektionsgrad (total/subtotal vs. nicht total/subtotal)
    - Chemotherapie (Temozolomid vs. kein Temozolomid)
    - Strahlentherapie
    - Vorliegen eines Tumorprädispositionssyndroms
    - Vorliegen eines Erstmalignoms vor der HGG-Diagnose
3. Wie sind die Auswirkungen dieser Parameter auf das ereignisfreie Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS)?
4. Die Ergebnisse sollen dann im Kontext der Literatur diskutiert werden

2 Material, Methoden

2.1 HIT-GBM- und HIT-HGG-Studiengruppe

Die HIT-GBM-Studiengruppe wurde 1994 innerhalb der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) in Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz von Herrn Prof. Dr. Johannes Wolff in Münster ins Leben gerufen. Ziel war die Bildung einer eigenständigen Studiengruppe zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem hochgradigen Gliom. Bis zu diesem Zeitpunkt waren Therapiestudien bei Patienten mit hochgradigen Gliomen meist nur lokal auf wenige Zentren beschränkt und aufgrund sehr kleiner Fallzahlen oft nicht sehr aussagekräftig. Durch die HIT-GBM-Studiengruppe wurden nun erstmals multizentrische Studien durchgeführt. Die Studienleitung wurde von 1994 bis 2005 von Herrn Prof. Dr. Wolff und von 2005 bis 2006 von Frau Dr. Sabine Wagner übernommen. In dieser Zeit wurden im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien folgende konsekutive Studienprotokolle erarbeitet und betreut.

- HIT-GBM-A (1995-1997)
- HIT-GBM-B (1997-1999)
- HIT-GBM-C (1999-2003)
- HIT-GBM-D (2003-2009)

Es handelte sich um prospektive Vergleichsstudien, die jeweils auf den Ergebnissen der vorausgegangenen Studie aufbauen sollten. Während nur 34 Patienten für das Protokoll HIT-GBM-A gemeldet wurden, waren es beim Protokoll HIT-GBM-D bereits 413 Patienten. Durch diese Entwicklung etablierte sich die HIT-GBM-Studiengruppe als Ansprechpartner für hochgradige Gliome im Kindes- und Jugendalter.

Die HIT-GBM-Studienleitung wurde 2006 an Herrn Prof. Dr. Christof Kramm in Halle übertragen. In diesem Zuge erfolgte eine Namensänderung in HIT-HGG-Studiengruppe, die einer fachlichen Neuausrichtung und Veränderungen innerhalb der Studiengruppe geschuldet war. Unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Kramm wurden unter anderen folgende Studienprotokolle betreut.

- HIT-GBM-D (2003-2009)
- HIT-HGG 2007 (2009-2017)
- HIT-HGG-2013 (2018-2023)

Durch die sorgfältige Dokumentation und Archivierung der Patientendaten seit 1994 entstand eine der weltweit wichtigsten Datenbanken für pädiatrische Patienten mit hochgradigen Gliomen. Mitte Dezember 2022 waren 1886 Patienten mit Erst- und/oder

Rezidivbehandlung eines HGG im Kindes- und Jugendalter gemeldet, damit handelt es sich um das aktuell weltweit größte Patientenkollektiv dieser Art. Die Daten wurden alle mit dem Einverständnis der Patienten und/oder der Eltern/Sorgeberechtigten erfasst. Zudem liegen für die o. g. klinischen Studien Ethikvoten für die Datenspeicherung und -analyse vor (Kramm 2010). Die einzelnen Protokolle der HIT-GBM und HIT-HGG-Studiengruppen werden im Abschnitt 3.2 vorgestellt.

Die HIT-HGG-Studie verfolgt in erster Linie das Ziel, die Überlebensraten von Kindern und Jugendlichen mit Ersterkrankung eines hochmalignen Glioms inklusive diffus intrinsischer Ponsgliome (DIPG) oder einer Gliomatosis cerebri zu verbessern.

2.2 Vorstellung der HIT-GBM und HIT-HGG Studien

Die Therapie der hochgradigen Gliome erfolgte im Rahmen der Studienprotokolle HIT-GBM-A, HIT-GBM-B, HIT-GBM-C, HIT-GBM-D sowie HIT-HGG 2007 nach ähnlichem Grundprinzip. An erster Stelle stand jeweils die chirurgische Resektion des Tumors. Diese sollte wenn möglich eine komplette Resektion darstellen, da dieser Maßnahme die höchste prognostische Bedeutung zukommt. Auf Grund der prognostischen Bedeutung sollte bei Verbleib eines Resttumors im Verlauf der Therapie die Möglichkeit einer Re-Operation mit dem Ziel einer kompletten Resektion in Betracht gezogen werden (Kramm et al. 2006). Der chirurgischen Therapie folgte dann eine lokoregionale Strahlentherapie nach konventionellem Fraktionierungsschema. Die Gesamtstrahlendosis lag bei 54 Gy für Kinder zwischen 3 und 5 Jahren bzw. bei allen Kindern und Jugendlichen mit spinalen und Hirnstammtumoren und für Kinder ab 6 Jahren bei 59,4 Gy. An fünf aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche erfolgten Einzelfraktionen mit 1,8 Gy über einen Zeitraum von 6-7 Wochen. Bei Kindern unter 3 Jahren entfiel die Radiotherapie aufgrund bekannter erheblicher Folgeschäden.

An dritter Stelle erfolgte dann jeweils eine Chemotherapie, die mit dem Ziel der Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Studienprotokoll zu Studienprotokoll variierte. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in den konsekutiven Therapie-optimierungsstudien vergleichbar.

Einschlusskriterien waren u.a.:

- Alter 3 bis 17 Jahre (Kinder unter 3 Jahren wurden in den Studien als Beobachtungspatienten geführt und erhielten jeweils Säuglingsprotokoll HIT-SKK ohne primäre Bestrahlung)
- Erstdiagnose eines hochgradigen Glioms
- Entweder histologische Sicherung eines hochgradigen Glioms
- anaplastisches Astrozytom (WHO III)
  - anaplastisches Oligodendrogliom (WHO III)
  - anaplastisches Mischgliom/anaplastisches Oligoastrozytom (WHO III)

    - anaplastisches pilozytisches Astrozytom (WHO III)
    - anaplastisches Gangliogliom (WHO III)
    - anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom (WHO III)
    - Riesenzellglioblastom (WHO IV)
    - Gliosarkom (WHO IV)
    - Glioblastoma multiforme (WHO IV)
    - Gliomatosis cerebri (alle WHO-Grade)
- Oder neuroradiologische Sicherung eines diffusen intrinsischen Ponsglioms
- Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme des Patienten bzw. des gesetzlichen Vertreters

Ausschlusskriterien waren u.a.:

- Sehr schlechter klinischer Zustand mit entweder
    - kardiorespiratorischer Insuffizienz (z. B. Katecholaminbedarf)
    - oder schwerster neurologischer Schädigung (z. B. Koma, Tetraplegie)

Das Konzept der Zweitmeinung im Sinne einer Referenzbeurteilung wurde bereits in den Behandlungsstudien HIT-GBM-A und HIT-GBM-B eingeführt. Während es sich in diesen beiden Studien um eine Empfehlung handelte, war eine referenzneuropathologische oder referenzneuroradiologische Bestätigung der Diagnose in den Studien HIT-GBM-C, HIT-GBM-D und HIT-HGG 2007 im Sinne eines Einschlusskriteriums erforderlich.

Die Abbildung 1 zeigt schematisch eine Übersicht der verschiedenen Grundgerüste der einzelnen HIT-GBM-Studien sowie der ersten HIT-HGG Studie.

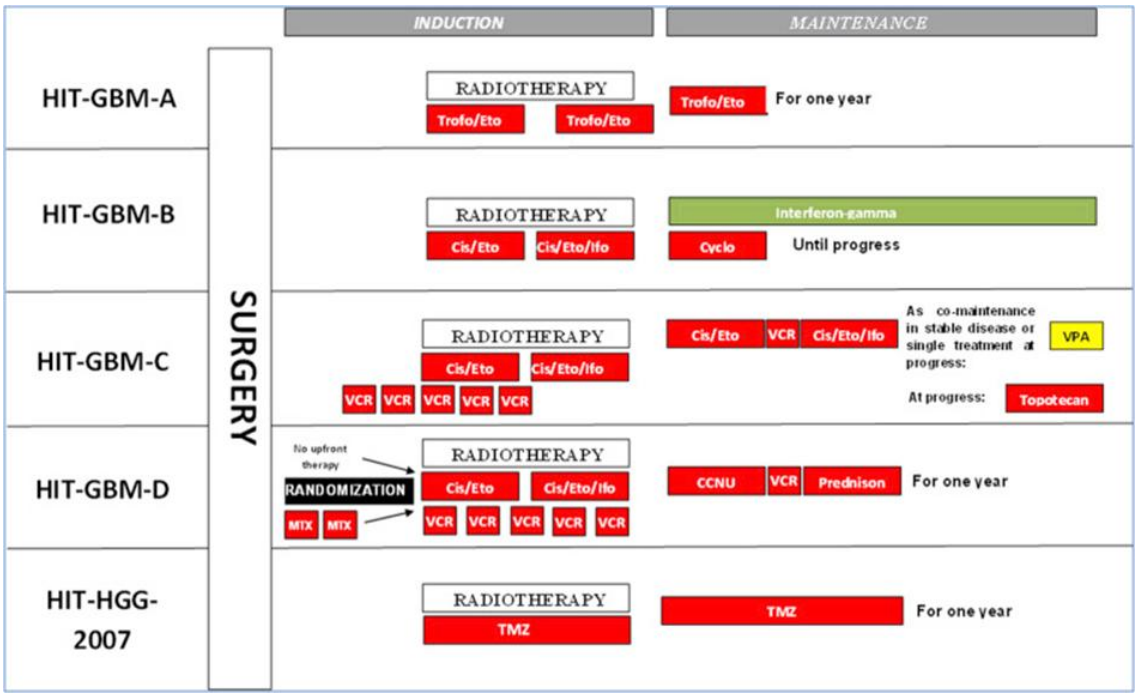

Abbildung 1: Übersicht der verschiedenen HIT-GBM- und HIT-HGG-Studien. Trofo: Trofosfamid, Eto: Etoposid, Cis: Cisplatin, Ifo: Ifosfamid, VCR: Vincristin, VPA: Valproat, MTX: Methotrexat, CCNU: Lomustin, TMZ: Temozolamid. Abbildung aus European Journal of Cancer, Ausgabe 81, Seiten 1-8, Haematological malignancies following temozolomide treatment for paediatric high-grade glioma. (Karremann et al. 2017). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von [Elsevier].

Da ein Mindestalter von 3 Jahren als Einschlusskriterium in allen HIT-GBM und HIT-HGG-Studien definiert wurde, wurden sehr junge Kinder, die bei Diagnose eines hochgradigen Glioms jünger als 3 Jahre waren, als Beobachtungspatienten geführt. Die Behandlung dieser Patienten erfolgte in der Regel gemäß dem HIT-SKK-Säuglingsprotokoll (Therapie ohne Bestrahlung) in Anlehnung an die Therapie junger Kinder mit einem Medulloblastom (Rutkowski et al. 2005).

Da eine Bestrahlung bei Kindern unter 3 Jahren bekanntermaßen zu schweren neurologischen Spätschäden führen kann, wurden diese Kinder primär mit mindestens 3 Zyklen Chemotherapie, die in Abbildung 2 dargestellt ist, behandelt. Lediglich in einer Rezidivsituation oder bei progredienter Erkrankung im Sinne eines unzureichenden Ansprechens auf die Chemotherapie war eine Strahlentherapie ab einem Alter von mindestens 18 Monaten gerechtfertigt.

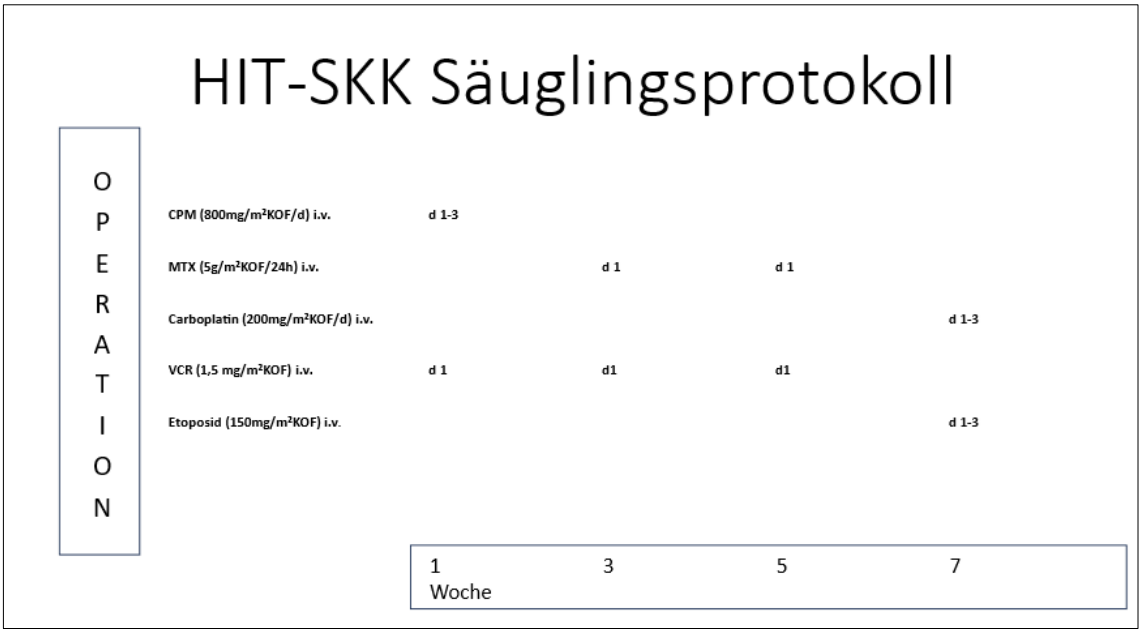

Abbildung 2: HIT-SKK-Protokoll für Kinder unter 3 Jahren mit einem HGG. Dargestellt ist eine Übersicht über das HIT-SKK-Protokoll. Nach der Operation beginnt die Chemotherapie in Woche 1 fortlaufend bis Woche 8. Ein zweiter Zyklus beginnt in Woche 10 und ein dritter Zyklus beginnt in Woche 19. MTX: Methotrexat, CPM: Cyclophosphamid, VCR: Vincristin, d: Tag, KOF: Körperoberfläche (nach Rutkowski et al. 2005).

2.2.1 HIT-GBM-A

Dieses Protokoll war das erste einer Serie von Studienprotokollen für die Behandlung von Kindern mit einem hochgradigen Gliom. Die Studie war von 1995-1997 für Patienten geöffnet. In diesem Studienprotokoll wurde nach einer chirurgischen Resektion des Tumors eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt. Die fraktionierte Radiotherapie erfolgte mit einer Gesamtdosis von 54 Gy und wurde zeitgleich zum ersten Zyklus der adjuvanten Chemotherapie begonnen. Die Chemotherapie bestand aus einer täglichen oralen Gabe von Trofosfamid (100 mg/m²) und Etoposid (25 mg/m²) über einen Zeitraum von 21 Tagen, gefolgt von einer einwöchigen Pause. Die Induktionsphase bestand aus zwei Zyklen. Im Anschluss wurden die Behandlungszyklen im Sinne einer Erhaltungstherapie in gleicher Dosierung über ein Jahr fortgeführt (Wolff et al. 2000).

2.2.2 HIT-GBM-B

Die folgende Therapieoptimierungsstudie HIT-GBM-B war von 1997-1999 für Patienten geöffnet. 14 Tage nach der chirurgischen Resektion des Tumors wurde eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt. Die Induktionsphase bestand aus zwei Chemotherapie-Blöcken, die parallel zur Radiotherapie verabreicht wurden.

Block 1 (Tag 1-5)

- Cisplatin 20 mg/m²/d
- Etoposid 100 mg/m²/d

Block 2 (7 Tage vor Ende der Radiotherapie)

- Cisplatin 20 mg/m²/d
- Etoposid 100 mg/m²/d.
- Ifosfamid 1,5 g/m²/d

Nach Abschluss der Erholungsphase des zweiten Blocks wurde eine Erhaltungstherapie bei Blutbildregeneration begonnen. Diese bestand aus einer subkutanen Immuntherapie mit Interferon-gamma (IFN-γ) in steigender Dosierung in Kombination mit Cyclophosphamid-Infusionen über ein Jahr. Eine Beendigung erfolgte nur bei Auftreten eines Rezidivs (Wolff et al. 2006).

Erhaltungstherapie:

- IFN-γ 25 µg/m²/d s.c. (Steigerung um 25 µg/m² pro Woche bis zu max. Dosis von 175 µg/m²/d in Woche 7).
- Cyclophosphamid 300 mg/m²/d i.v. alle 21 Tage

2.2.3 HIT-GBM-C

Die Therapieoptimierungsstudie HIT-GBM-C war von 1999-2003 für Patienten geöffnet. Nach chirurgischer Resektion schloss sich wie bereits im Protokoll HIT-GBM-B eine simultane Radiochemotherapie mit Induktionsphase gefolgt von einer Konsolidierungsphase an. Die Radiotherapie bestand wie bereits oben erwähnt aus einem konventionellen Fraktionierungsschema mit einer Gesamtdosis von 54 -59,4 Gy und sollte innerhalb von 14 Tagen nach Diagnosestellung begonnen werden. Die Induktionsphase der Chemotherapie bestand aus den Substanzen Vincristin, Cisplatin und Etoposid im ersten Block, gefolgt von einem Block Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (PEI).

Block 1 (Tag 1-5)

- Cisplatin 20 mg/m²/d
- Etoposid 100 mg/m²/d
- Vincristin 1,5 mg/m²/d (max. 2mg) an Tag 5, dann weitere 4 Gaben in wöchentlichem Abstand

Block 2 (PEI) (7 Tage vor Ende der Radiotherapie)

- Cisplatin 20 mg/m²/d
- Etoposid 100 mg/m²/d.
- Ifosfamid 1,5 g/m²/d

Bei gutem Ansprechen auf die Induktionstherapie wurde der PEI-Block alle 4 Wochen bis zu 8-mal wiederholt. Jeweils eine Woche vor dem 4. bis 8. Block wurde erneut Vincristin in

obengenannter Dosierung verabreicht. Bei stabiler Erkrankung wurde dann noch eine Therapie mit Valproinsäure mit einem Serumtalspiegel von 100-150 µg/ml angehängt. Bei Tumorprogress erfolgte eine Umstellung der Chemotherapie auf orale Gaben von Topotecan (Wolff et al. 2010; Wagner et al. 2004).

2.2.4 HIT-GBM-D

Das Grundgerüst der HIT-GBM-D Studie bestand aus einer simultanen Radiochemotherapie wie in den Studien HIT-GBM-B und HIT-GBM-C. Zudem sollte die Wirksamkeit von zwei zusätzlichen Behandlungsblöcken mit hochdosiertem Methotrexat (jeweils 5 g/m² über 24 h intravenös im Abstand von 2 Wochen) unmittelbar vor der simultanen Radiochemotherapie (Wolff et al. 2011), im Sinne einer randomisierten Fragestellung, überprüft werden (siehe Abbildung 1).

Patienten, die in den experimentellen Arm randomisiert wurden, erhielten somit zunächst zwei Blöcke Methotrexat in hoher Dosierung intravenös, bevor sie mit der simultanen Radiochemotherapie begannen. Die Patienten in der Kontrollgruppe wurden sofort mit der simultanen Radiochemotherapie behandelt. Vier Wochen nach Ende der Behandlung erfolgte für alle Patienten eine Konsolidierungstherapie mit CCNU (Lomustin, Nitroseharnstoffderivat), Prednison und Vincristin (insgesamt 8 Blöcke im Abstand von jeweils 6 Wochen). Die Dosierung war wie folgt: Vincristin 1,5 mg/m² i.v. (Gesamtdosis max. 2 mg) an Tag 1, 8 und 15, CCNU 100 mg/m² p.o. an Tag 2 und Prednison 40 mg/m² p.o. an Tag 1-11, 10 mg/m² p.o. an Tag 12-14 und 5 mg/m² p.o. an Tag 15-17.

2.2.5 Interim HIT-GBM-D

Keine klinische Studie. Patienten wurden entweder nach GBM-D oder HGG-2007 Protokoll behandelt.

2.2.6 HIT-HGG-2007

Ab 2009 erfolgte die Behandlung gemäß HIT-HGG-2007 Protokoll. In dieser klinischen Phase II-Studie erfolgt nach Operation mit größtmöglicher Radikalität eine kombinierte Radiochemotherapie als Induktionstherapie mit oralem Temozolomid in einer Dosierung von 75mg/m²/Tag parallel zur Bestrahlung, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit oralem Temozolomid über ein Jahr. Die Konsolidierungstherapie mit Temozolomid wurde vier Wochen nach Ende der Radiotherapie begonnen und mit einer Dosierung von 150-200 mg/m²/Tag für 5 Tage alle 28 Tage über 12 Zyklen durchgeführt (Bueren et al. 2022).

Diese Therapie basierte auf den positiven Erfahrungen der EORTC-Studie (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, eine gemeinnützige Organisation für Studien zur Krebstherapie) in erwachsenen Glioblastompatienten mit oraler Temozolomidchemotherapie in Kombination mit Radiotherapie (Stupp et al. 2005).

2.3 Patientenauswahl

Für die vorliegende Arbeit wurde von den 1886 Patienten der HIT-HGG-Studiendatenbank eine Kohorte gemäß folgenden Kriterien selektioniert:

- Nur WHO-Grad III
- Nur Patienten mit Bestätigung der Diagnose durch Referenzpathologie in Bonn
- Nur Patienten, die in den Studien HIT-GBM-A, -B, -C, -D oder HIT-HGG 2007 behandelt wurden.
- Patientenalter bei Diagnose kleiner 18 Jahre
- Für die Gruppe der nicht-diffusen HGGs WHO-Grad III folgende Histologien:
    - Anaplastische Gangliogliome
    - Anaplastische pilozytische Astrozytome
    - Anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome
- Für die Kontrollgruppe der diffusen hochgradigen Gliome WHO Grad III folgende Histologien:
    - Anaplastische Astrozytome
    - Anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome
- Ausgeschlossen wurden Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III im Bereich der Mittellinie (Hirnstamm, Pons, Thalamus/Basalganglien, spinal), da diese durchaus H3 K27me3-alterierte HGGs mit *per se* sehr schlechter Prognose sein können
- Ausgeschlossen wurden Patienten mit Gliomatosis cerebri

Nach Anwendung dieser Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich eine Kohorte, die sich wie folgt zusammensetzt:

- 27 Patienten mit anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III
- 36 Patienten mit anaplastischem pilozytischem Astrozytom WHO-Grad III
- 11 Patienten mit anaplastischem pleomorphem Xanthoastrozytom WHO-Grad III

In der Kontrollgruppe konnten folgende Patientenpopulationen mit pädiatrischen diffusen hochgradigen Gliomen WHO-Grad III im Kindes- und Jugendalter identifiziert werden:

- 103 Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III
- 25 Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III

2.4 Definitionen

Ereignis (event): Ein Ereignis wird in der vorliegenden Arbeit definiert als Tumorprogress, Tumorrezidiv, Auftreten eines Zweitmalignoms oder Tod des Patienten jeglicher Ursache.

Ereignisfreies Überleben (EFS, event free survival): Als ereignisfreies Überleben wird das Intervall zwischen Erstdiagnose des hochgradigen Glioms und dem Auftreten eines Ereignisses bezeichnet. Bei Fehlen von Ereignissen oder unbekanntem Ereignisstatus, bezieht sich das ereignisfreie Überleben auf das Intervall zwischen Erstdiagnose und dem Zeitpunkt der letzten dokumentierten Beobachtung.

Gesamtüberleben (OS, overall survival): Als Gesamtüberleben wird das Intervall zwischen Erstdiagnose des hochgradigen Glioms und dem Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache, bezeichnet. Bei noch lebenden Patienten bzw. unbekanntem Status, bezieht sich das Gesamtüberleben auf den Zeitraum zwischen Erstdiagnose und dem Zeitpunkt der letzten dokumentierten Beobachtung.

Resektionsgrad: Der Resektionsgrad beschreibt das Ausmaß der Tumorresektion gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Hirntumore (Brain Tumor Subcommittee) der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique; SIOP) (Gnekow 1995). In die Einschätzung des Resektionsgrades fließen sowohl neurochirurgische als auch neuroradiologische Kriterien mit ein.

Zunächst erfolgt eine neurochirurgische Einschätzung des Operationsergebnisses:

- S1: Totalresektion: Makroskopisch vollständige Tumorentfernung ohne intraoperativ erkennbares Resttumorgewebe
- S2: Subtotale Resektion: Gesamtvolumen des verbliebenen Resttumorgewebes kleiner als 1.5 cm^3 und/oder mögliche Infiltration des Tumors in das umgebende Hirngewebe
- S3: Partielle Resektion: Gesamtvolumen des verbliebenen Resttumorgewebes größer als 1.5 cm^3.
- S4: Biopsie: Tumorgesamtvolumen unverändert.

Zusätzlich erfolgt eine neuroradiologische Beurteilung eines möglichen Resttumors anhand der früh-postoperativen (24-72 Stunden nach Operation) MRT- oder CT-Aufnahmen gemäß folgender Klassifikation:

- R1: Totalresektion: Kein sichtbarer Resttumor, keine Kontrastmittelanreicherung
- R2: Rand („rim“): Nur randförmige Kontrastmittelanreicherung im Operationsgebiet ohne messbaren Resttumor
- R3: Knoten („lump“): In 2 oder 3 Querschnittsebenen ausmessbarer Resttumor

- R4: Minimale Größenänderung ("minimal change"): Keine signifikante Größenänderung des Resttumors im Vergleich zum präoperativen Befund

Die Kombination beider Einschätzungsmethoden ergibt dann gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Hirntumore der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (Gnekow 1995) den Resektionsgrad. In dieser Arbeit wird ein Resektionsgrad von 90-100 % als totale/subtotale Resektion zusammengefasst.

Therapieansprechen (Response): Im Jahre 1981 wurden von der WHO erstmals Kriterien zur Evaluation des Therapieansprechens von Tumoren im Allgemeinen herausgegeben (Miller et al. 1981). Diese Empfehlungen waren jedoch nicht sehr spezifisch und variierten sowohl im Laufe der Zeit als auch innerhalb der verschiedenen Arbeitsgruppen. Die von Macdonald im Jahre 1990 publizierten Kriterien legten den Fokus auf kontrastmittelaufnehmende Läsionen (Macdonald et al. 1990), wohingegen die im Jahre 2000 von der RECIST-Arbeitsgruppe (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group) veröffentlichten Kriterien eine eindimensionale Bestimmung der Tumorgröße als gleichwertig zur traditionellen zweidimensionalen Größenbestimmung ansahen (Therasse et al. 2000).

Aktuell beschäftigt sich die internationale RAPNO-Arbeitsgruppe („Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology working group") mit der Erstellung von Response-Kriterien für pädiatrische hochgradige Gliome. Zu den RAPNO-Empfehlungen zur Responsebeurteilung gehört die Verwendung von Magnetresonanztomografie (MRT) der kompletten Neuroachse, sowie die Beurteilung des klinischen Gesundheitszustandes und die Berücksichtigung der Verwendung von Kortikosteroiden oder antiangiogenetischer Substanzen, die das Kontrastmittelaufnahmeverhalten über die Blut-Hirn-Schranke maßgeblich beeinflussen können. Zudem wurden Bildgebungsstandards für Gehirn und Wirbelsäule definiert (Erker et al. 2020).

Komplette Remission („Complete Response" – CR): Unter kompletter Remission versteht man das vollständige Verschwinden eines Tumors, sowie deren Metastasen, nachgewiesen mit einem kontrastmittelgestütztem MRT (KM-MRT) oder CT (KM-CT) sowie bei zuvor nachgewiesener Liquoraussaat das Verschwinden von Tumorzellen im Liquor.

Anhaltende komplette Remission („Continuous Complete Remission" - CCR): Sofern eine komplette Remission erzielt werden konnte (z. B. nach Totalresektion), kann in den Folgeuntersuchungen bei weiterhin fehlendem Tumornachweis im KM-MRT oder KM-

CT sowie negativem Liquorzellnachweis von anhaltender kompletter Remission gesprochen werden.

Partielle Remission („Partial Response" – PR): Unter partieller Remission versteht man eine Größenreduktion der soliden Tumoranteile um mehr als 50 % im Vergleich zur Voruntersuchung gemessen nach aktuellen Responsekriterien anhand eines kontrastmittelgestützten MRTs oder CTs. Die Größenbestimmung erfolgt entweder zweidimensional anhand des Produktes der zwei größten, senkrecht aufeinander stehenden Tumordurchmesser und/oder dreidimensional durch Messung des Tumorvolumens (Produkt des größten coronaren, sagittalen und axialen Durchmessers geteilt durch 2). Sofern eine metastasierte Erkrankung vorliegt, dürfen für den Nachweis einer partiellen Remission keine neuen Metastasen vorliegen, und die bekannten Metastasen müssen kleiner oder zumindest größenkonstant sein.

Stabile Erkrankung („Stable Disease" – SD): Liegt eine Veränderung des Tumorvolumens von weniger als ±25 % im Vergleich zur Voruntersuchung vor, spricht man von stabiler Erkrankung. Bei metastasierter Erkrankung dürfen bekannte Metastasen ebenfalls keine Volumenzunahme um mehr als 25 % zeigen, und neue Metastasen dürfen nicht nachgewiesen werden.

Tumorprogession („Progressive Disease" – PD): Eine Volumenzunahme von mehr als 25 % wird als Tumorprogression gewertet. Der Nachweis neuer Tumorläsionen oder eine Volumenzunahme bekannter Metastasen sowie ein positiver Nachweis von Tumorzellen im Liquor bei zuvor negativem Befund wird ebenfalls als Tumorprogression bezeichnet.

2.5 Statistische Auswertung

Die prospektiv erhobenen klinischen Daten aus der HIT-HGG Datenbank wurden mithilfe der Software IBM SPSS Statistics, Ehningen, Deutschland, ausgewertet.

Bei der deskriptiven Analyse der anaplastischen Gangliogliome, anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytome und der pilozytischen Astrozytome mit Anaplasie wurde der Mittelwert, der Median und die Spannweite für das Erkrankungsalter angegeben. Für die folgenden Parameter erfolgte lediglich die jeweilige Häufigkeitsangabe in absoluten Patientenzahlen sowie Prozentangaben (bezogen auf die jeweilige Patientenpopulation): Geschlecht, Lokalisation, primäre Metastasierung, Resektionsgrad, Bestrahlung, Chemotherapie, Tumorprädispositionssyndrom, Zweitmalignom vor HGG.

OS und EFS wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse und dem log rank-Test sowie der Cox Regressions-Analyse untersucht. Für alle Patientengruppen wurden Gesamt-OS-Raten und Gesamt-EFS-Raten ermittelt und ebenfalls OS und EFS in Abhängigkeit von folgenden Parametern berechnet: Alter, Geschlecht, Lokalisation, primäre Metastasierung, Resektionsgrad, Bestrahlung, Chemotherapie, Tumorprädispositionssyndrom, Erstmalignom vor HGG (HGG als Zweitmalignom, in Regel Radiotherapie-induziert).

Für jede Patientenpopulation wurde die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ergänzt durch eine Cox Regressionsanaylse von OS und EFS. Dabei wurden ebenfalls o. g. Untersuchungsparameter verwendet.

Mithilfe des chi^2-Tests erfolgte ein Vergleich zwischen den Patientenpopulationen, um signifikante Häufigkeits- bzw. Verteilungsunterschiede in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, Lokalisation, primärer Metastasierung, Resektionsgrad, Bestrahlung, Chemotherapie, Tumorprädispositionssyndrom, sowie Erstmalignom vor HGG aufzudecken. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Auswertungen als $p<0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Angaben

Von den 1886 Patienten der HIT-HGG-Studiendatenbank (Stand September 2022) wurde eine Kohorte gemäß folgenden Kriterien selektioniert:

- Histologie WHO-Grad III
- Patienten mit Bestätigung der Diagnose durch Referenzpathologie in Bonn
- Patienten, die in den Studien HIT-GBM-A, -B, -C, -D (inklusive Interim D) oder HIT-HGG 2007 behandelt wurden
- Patientenalter bei Diagnose kleiner 18 Jahre
- Für die Gruppe der nicht diffusen hochgradigen Gliome folgende Histologien:
    - Anaplastische Gangliogliome
    - Pilozytische Astrozytome mit Anaplasie
    - Anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome
- Für die Gruppe der diffusen hochgradigen Gliome folgende Histologien:
    - Anaplastische Astrozytome
    - Anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome
- Ausgeschlossen wurden Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III im Bereich der Mittellinie (Hirnstamm, Pons)
- Ausgeschlossen wurden Patienten mit Gliomatose

Nach Anwendung dieser Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich eine Kohorte, die sich wie folgt zusammensetzt:

- 27 Patienten mit anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III
- 36 Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie WHO-Grad III
- 11 Patienten mit anaplastischem pleomorphem Xanthoastrozytom WHO-Grad III

In der Kontrollgruppe konnten folgende Patientenpopulationen mit seltenen pädiatrischen diffusen hochgradigen Gliomen im Kindes- und Jugendalter identifiziert werden:

- 103 Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III
- 25 Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III

Im Anhang findet sich eine tabellarische Übersicht über alle erhobenen Parameter (Tabelle 4). Im Folgenden werden nun die einzelnen Punkte für die untersuchten Gruppen beschrieben.

3.2 Anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III

Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnose eines anaplastischen Gangliogliom WHO-Grad III lag bei 10,5 Jahren, der Median lag bei 11,3 Jahren. Es erkrankten 16 Jungen (59,3 %) und 11 Mädchen (40,7 %) im Alter zwischen 2,9 und 17,1 Jahren (Abbildung 3). Es zeigten sich keine Unterschiede in den EFS- und OS-Raten in Bezug auf den Altersmedian oder das Geschlecht.

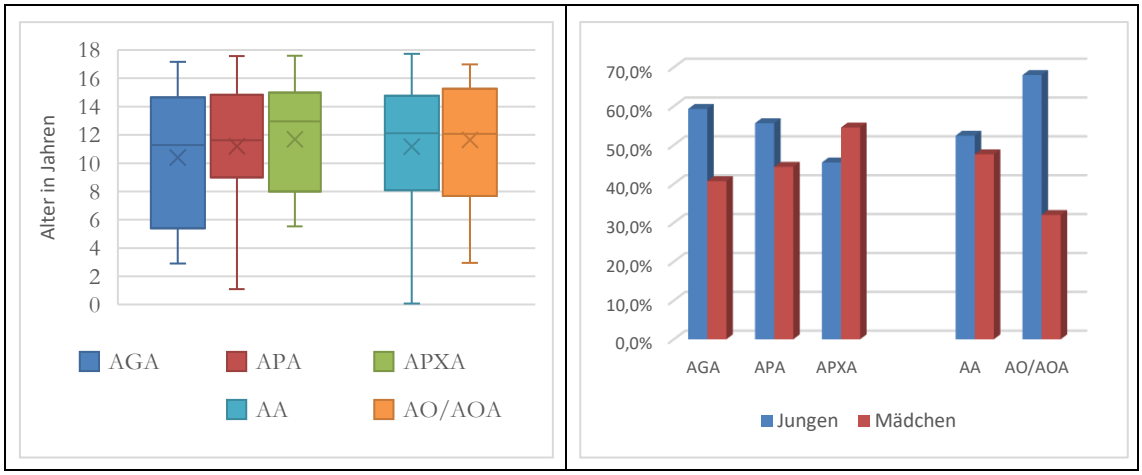

Abbildung 3: Alters- und Geschlechterverteilung seltener pädiatrischer HGGs. Links sind die Ergebnisse als Box-Plots mit Angabe von Median, Mittelwert, oberem und unterem Quartil sowie Maximum und Minimum des Erkrankungsalters dargestellt. Auf der X-Achse sind die verschiedenen Entitäten dargestellt, auf der Y-Achse das Alter in Jahren. Signifikante Unterschiede in der Altersverteilung zeigten sich nicht. Rechts ist die prozentuale Geschlechterverteilung jeweils für die einzelnen Histologien hochgradiger WHO Grad III- Gliome im Kindes- und Jugendalter. AGA: Anaplastisches Gangliogliom WHO-Grad III (n=27), APA: Pilozytisches Astrozytom mit Anaplasie WHO-Grad III (n=36), APXA: Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom WHO-Grad III (n=11), AA: Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III (n=103), AO/AOA: Anaplastisches Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III (n=25), HGGs: hochgradige Gliome.

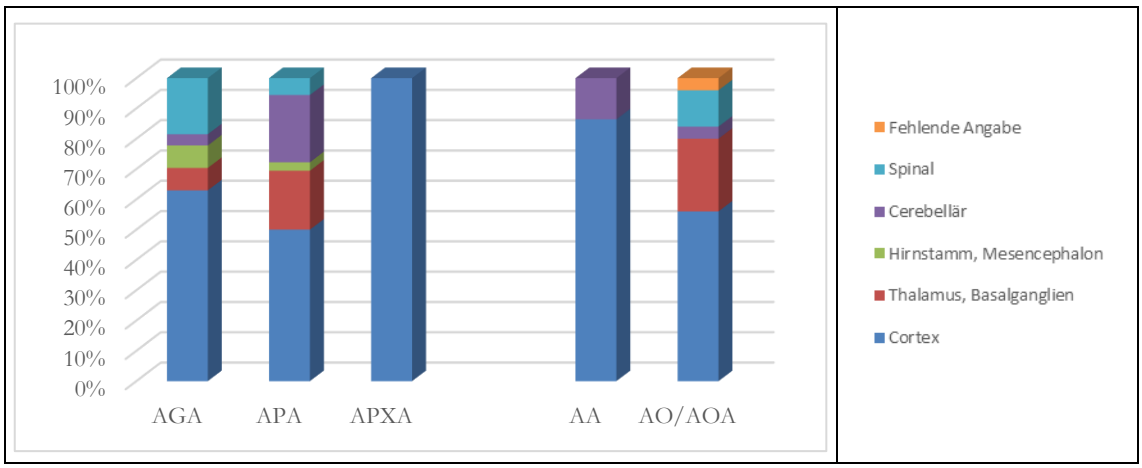

Abbildung 4: Primärlokalisationen pädiatrischer HGGs. Dargestellt ist ein Balkendiagramm mit der prozentualen Verteilung der Primärlokalisationen aufgeteilt in die fünf Gruppen Cortex, Thalamus/Basalganglien, Hirnstamm/Mesencephalon, Cerebellum und Spinal jeweils für die einzelnen Entitäten nicht diffuser und diffuser hochgradiger Gliome im Kindes- und Jugendalter. AGA: Anaplastisches Gangliogliom WHO-Grad III (n=27), APA: Pilozytisches Astrozytom mit Anaplasie WHO-Grad III (n=36),

APXA: Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom WHO-Grad III (n=11), AA: Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III (n=103), AO/AOA: Anaplastisches Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III (n=25). Bei AA wurden von vorneherein Tumore in Mittelinienlokalisationen (Pons, sonstiger Hirnstamm, Thalamus/Basalganglien, spinal) ausgeschlossen, um in dieser Gruppe das Vorhandensein von den heutigen Diffusen Mittelliniengliomen, H3 K27me3-alteriert, die seinerzeit bei Diagnosestellung noch nicht diagnostiziert werden konnten, zu minimieren.

Die Primärlokalisationen wurden fünf Hauptgruppen zugeordnet, diese sind Cortex, Thalamus/Basalganglien, Hirnstamm/Mesenzephalon, Cerebellum und Spinal.

Bei den Patienten mit anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III waren 17 (63 %) im Cortex, 2 (7,4 %) im Bereich Thalamus/Basalganglien, 2 (7,4 %) im Bereich Hirnstamm/Mesenzephalon, 1 (3,7 %) im Cerebellum und 5 (18,5 %) im Spinalmark lokalisiert (Abbildung 4).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim ereignisfreien Überleben in Bezug auf die Tumorlokalisation, beim Gesamtüberleben hingegen schon. Beim Vergleich der zwei häufigsten Lokalisationen zeigte sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben bei Lokalisation des Primärtumors im Cortex im Vergleich zu einer spinalen Lokalisation (p=0,03). Die 5-Jahres-OS-Raten lagen bei Lokalisation im Cortex bei 94,1 % ±5,7 % und bei spinaler Lokalisation bei 40,0 % ±21,9 % (Abbildung 5).

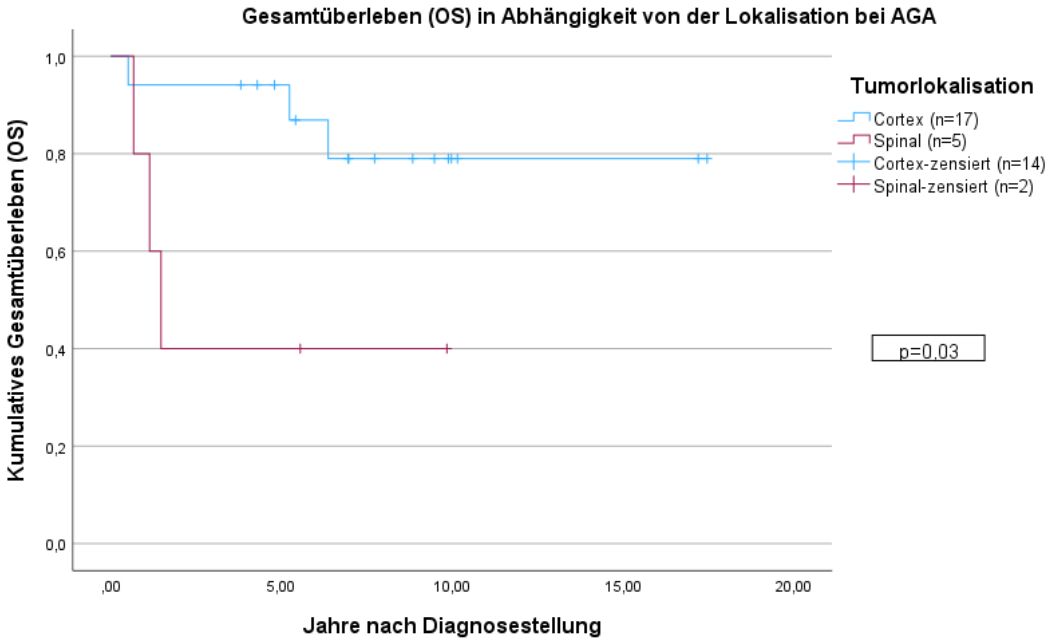

Abbildung 5: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Lokalisation bei anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das OS in Jahren für Patienten mit anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III (AGA) in Abhängigkeit der Tumorlokalisation dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

In der Gruppe mit anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III lag bei einem (3,7 %) Patienten bei Diagnosestellung eine primäre Metastasierung vor. Bei 23 (85,2 %) Patienten wurden bei Diagnosestellung keine Metastasen nachgewiesen. Bei 3 (11,1 %) Patienten fehlte die Angabe. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den EFS- und OS-Raten in Bezug auf eine primäre Metastasierung.

In dieser Gruppe lag bei 13 (48,1 %) Patienten kein Zweitmalignom nach vorhergegangener onkologischer Erkrankung vor. Bei 14 (51,9 %) Patienten lag keine Information zu onkologischen Vorerkrankungen vor.

In der Gruppe mit anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III erfolgte bei 16 (59,3 %) Patienten eine totale und bei 3 (11,1 %) Patienten eine subtotale Resektion des Tumors. Bei 4 (14,8 %) Patienten erfolgte eine partielle Resektion und bei 3 (11,1 %) Patienten lediglich eine Biopsie ohne relevante Verkleinerung des Primärtumors. Bei einem (3,7 %) Patienten fehlte die Angabe. Zusammengefasst erfolgte in dieser Gruppe bei 19 (70,4 %) Patienten eine totale/subtotale Resektion und bei 7 (25,9 %) Patienten keine totale/subtotale Resektion (Abbildung 7).

In der Gruppe der anaplastischen Gangliogliome WHO-Grad III zeigte sich ein signifikanter (p=0,003) Unterschied für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsgrad (total/subtotal vs. Rest). Ein signifikanter Unterschied in den EFS-Raten zeigte sich nicht. Die 5-Jahres-OS-Raten lagen bei den Patienten mit total/subtotaler Resektion bei 94,4 % ±5,4 % und in der Gruppe mit anderen Resektionsgraden (Partiell/Biopsie/keine Resektion) bei 42,9 % ±18,7 % (Abbildung 6).

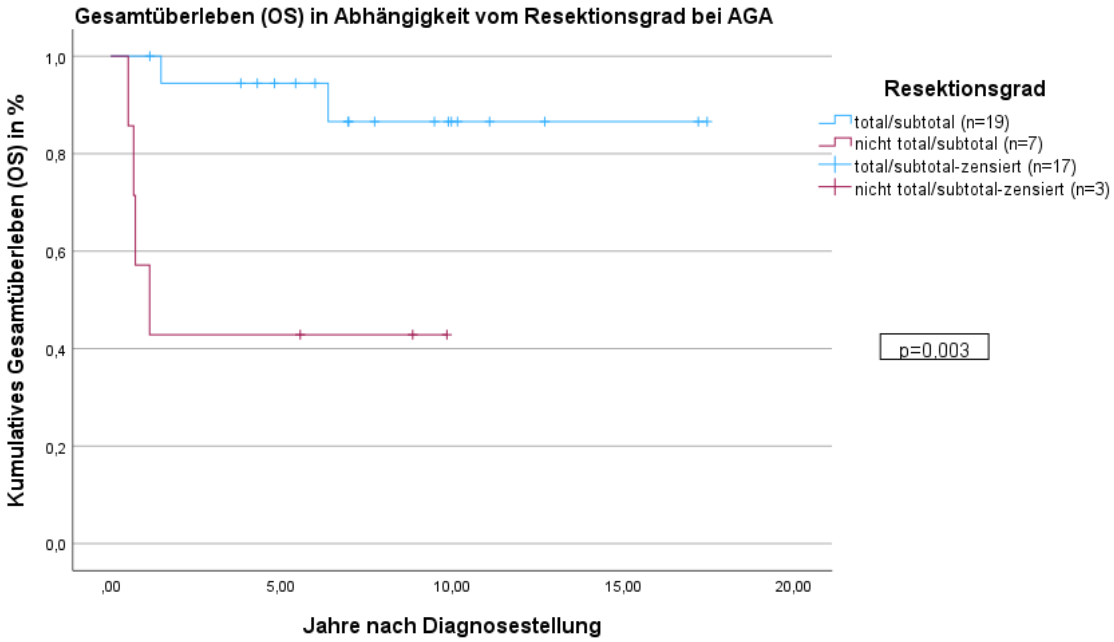

Abbildung 6: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Resektionsgrad bei anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das OS in Jahren für Patienten mit anaplastischem

Gangliogliom WHO-Grad III (AGA) in Abhängigkeit vom Resektionsgrad, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

In allen Gruppen war die radiotherapeutische Behandlung integraler Bestandteil der Therapie. In der Gruppe mit anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III wurde bei 25 (92,6 %) Patienten eine Bestrahlung und bei 2 (7,4 %) Patienten keine Bestrahlung durchgeführt (Abbildung 7). Das Dosisspektrum lag hier zwischen 40,0 und 63 Gy mit einem Mittelwert von 55,7 Gy und einem Median von 55,0 Gy.

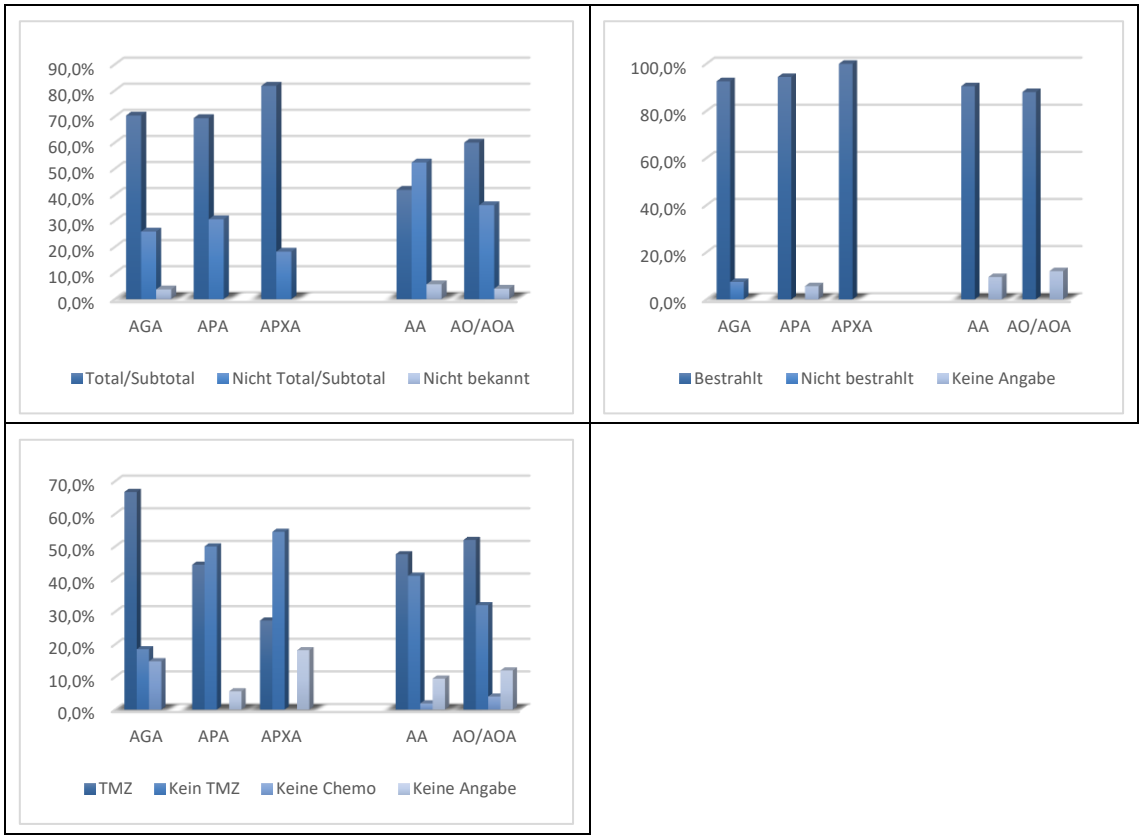

Abbildung 7: Resektionsgrad, Bestrahlung und Chemotherapie bei pädiatrischen HGGs. Oben links ist die prozentuale Verteilung der Resektionsgrade nach zusammengefassten Kategorien Total/Subtotal versus Nicht Total/Subtotal jeweils für die einzelnen Histologien dargestellt. Oben recht ist die prozentuale Verteilung der bestrahlten und nicht bestrahlten pädiatrischen Patienten mit HGGs dargestellt. Unten ist die prozentuale Verteilung von Patienten, die mit Temozolomid behandelt wurden oder kein Temozolomid bzw. keine Chemotherapie erhalten haben, jeweils für die einzelnen Histologien dargestellt. AGA: Anaplastisches Gangliogliom WHO-Grad III (n=27), APA: Pilozytisches Astrozytom mit Anaplasie WHO-Grad III (n=36), APXA: Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom WHO-Grad III (n=11), AA: Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III (n=103), AO/AOA: Anaplastisches Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III (n=25). TMZ: Temozolomid, Chemo: Chemotherapie.

In der Gruppe mit anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III erfolgte die Chemotherapie gemäß folgenden Protokollen (Abbildung 7):

- 1 (3,7 %) Patient nach HIT-GBM-C
- 2 (7,4 %) Patienten nach HIT-GBM-D
- 18 (66,7 %) Patienten nach HIT-HGG-2007
- 1 (3,7 %) Patient erhielt eine andere Chemotherapie (gemäß HIT91)
- 4 (14,8 %) Patienten erhielten keine Chemotherapie

In Bezug auf eine Therapie mit Temozolomid ergab sich folgende Verteilung:

- 4 (14,8 %) Patienten erhielten keine Chemotherapie
- 5 (18,5 %) Patienten erhielten kein Temozolomid
- 18 (66,7 %) Patienten erhielten Temozolomid

Es zeigten sich keine Unterschiede für das ereignisfreie und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Therapie mit Temozolomid.

In der Gruppe der anaplastischen Gangliogliome WHO-Grad III zeigten sich 2-Jahres-EFS-Raten von 62,6 % ±9,4 % und identische 5-Jahres-EFS-Raten (Abbildung 8). Die 2-Jahres-OS-Raten lagen bei 81,3 % ±7,5 %, die 5-Jahres-OS-Raten waren identisch (Abbildung 9).

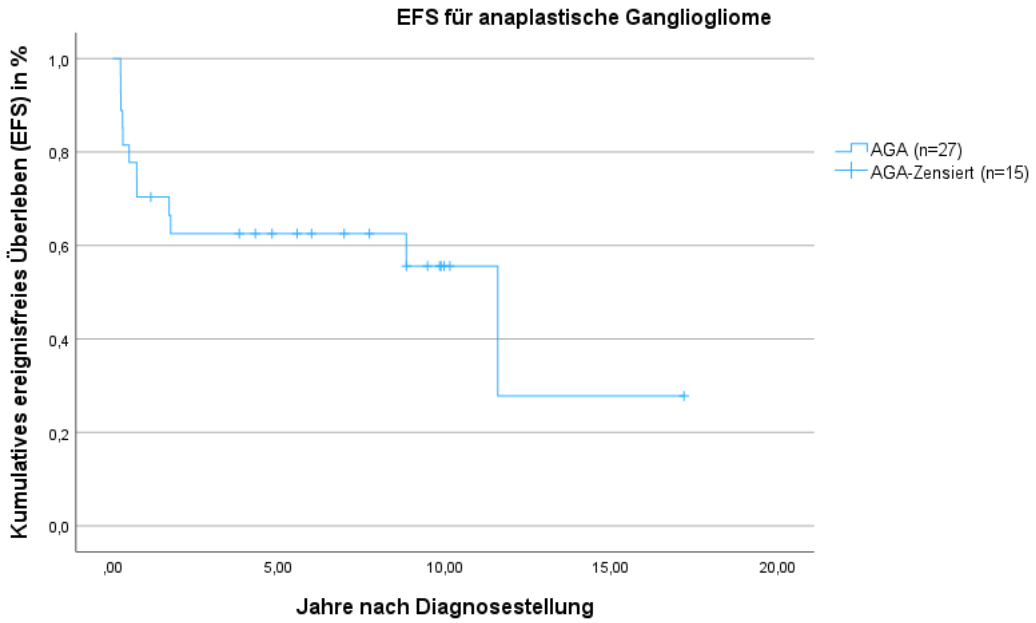

Abbildung 8: Ereignisfreies Überleben (EFS) für anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das ereignisfreie Überleben (EFS) insgesamt für anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III (AGA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

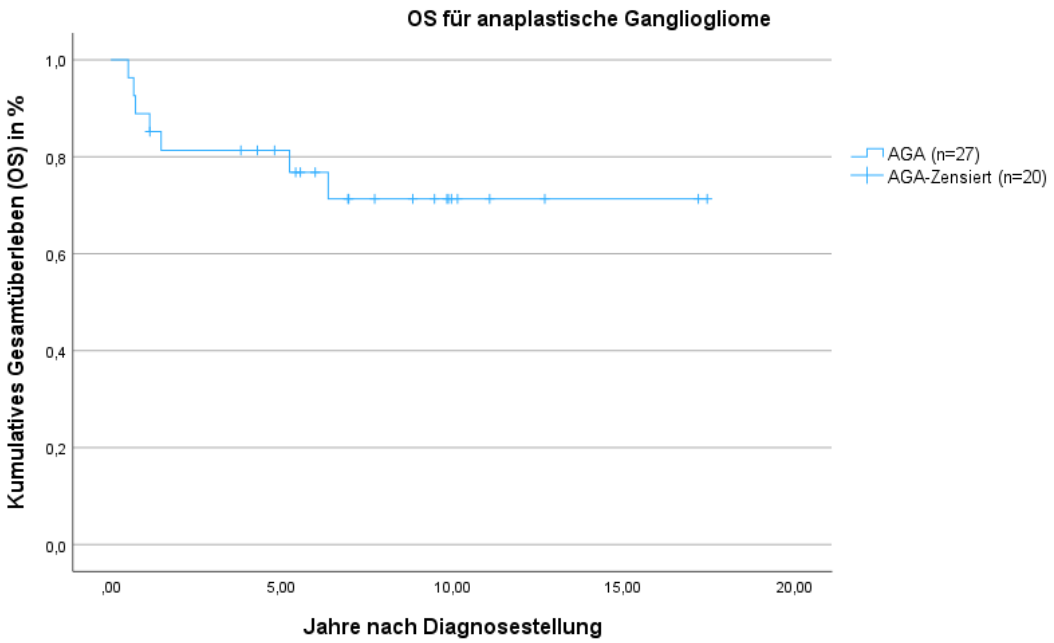

Abbildung 9: Gesamtüberleben (OS) für anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das Gesamtüberleben (OS) insgesamt für anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III (AGA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

3.3 Pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III

Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnose eines pilozytischen Astrozytoms mit Anaplasie WHO-Grad III lag bei 11,2 Jahren, der Median lag bei 11,6 Jahren. Es erkrankten 20 Jungen (55,6 %) und 16 Mädchen (44,4 %) im Alter zwischen 1,1 und 17,6 Jahren (Abbildung 3). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den EFS- und OS-Raten in Bezug auf den Altersmedian.

Das ereignisfreie Überleben war für weibliche Patienten signifikant (p=0,03) besser als für männliche Patienten. Die 5-Jahres-EFS-Raten lagen für weibliche Patienten bei 67,7 % ±11,9 % und für männliche Patienten bei 35,0 % ±10,7 % (Abbildung 10). Für das Gesamtüberleben (OS) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern.

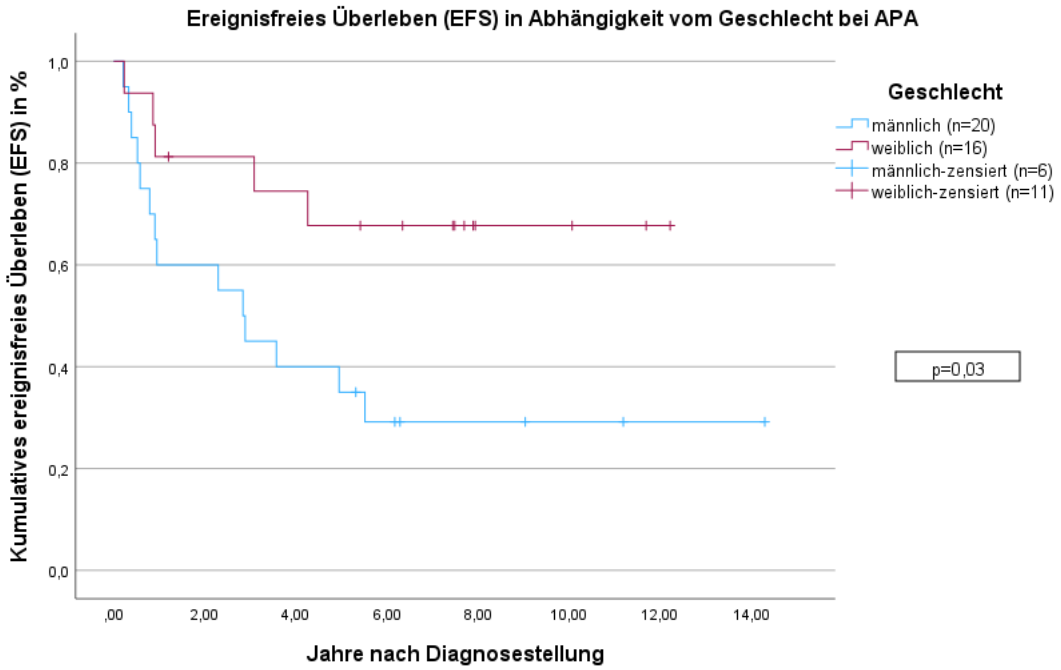

Abbildung 10: Ereignisfreies Überleben (EFS) abhängig vom Geschlecht bei Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das EFS in Jahren für Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III (APA) in Abhängigkeit vom Geschlecht, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

Es waren 18 pilozytische Astrozytome (50 %) im Cortex, 7 (19,4 %) im Bereich Thalamus/Basalganglien, 1 (2,8 %) im Bereich Hirnstamm/Mesenzephalon, 8 (22,2 %) im Cerebellum und 2 (5,6 %) im Spinalmark lokalisiert (Abbildung 4). Beim Vergleich der Lokalisationen Cortex vs. Thalamus/Basalganglien zeigte sich zwar ein Trend in den EFS-Raten zugunsten einer kortikalen Lokalisation, dieser erreichte aber keine statistische Signifikanz (p=0,11). Für das Gesamtüberleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Lokalisation.

Bei 4 (11,1 %) Patienten lag bei Diagnosestellung eine primäre Metastasierung vor. Bei 30 (83,3 %) Patienten wurden bei Diagnosestellung keine Metastasen nachgewiesen. Bei 2 (5,6 %) Patienten fehlte die Angabe. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied für das ereignisfreie Überleben (p=0,02). In dieser Gruppe lagen die 5-Jahres-EFS-Raten bei primärer Metastasierung bei 0 % und ohne Metastasierung bei 56,0 % ±9,2 % (Abbildung 11).

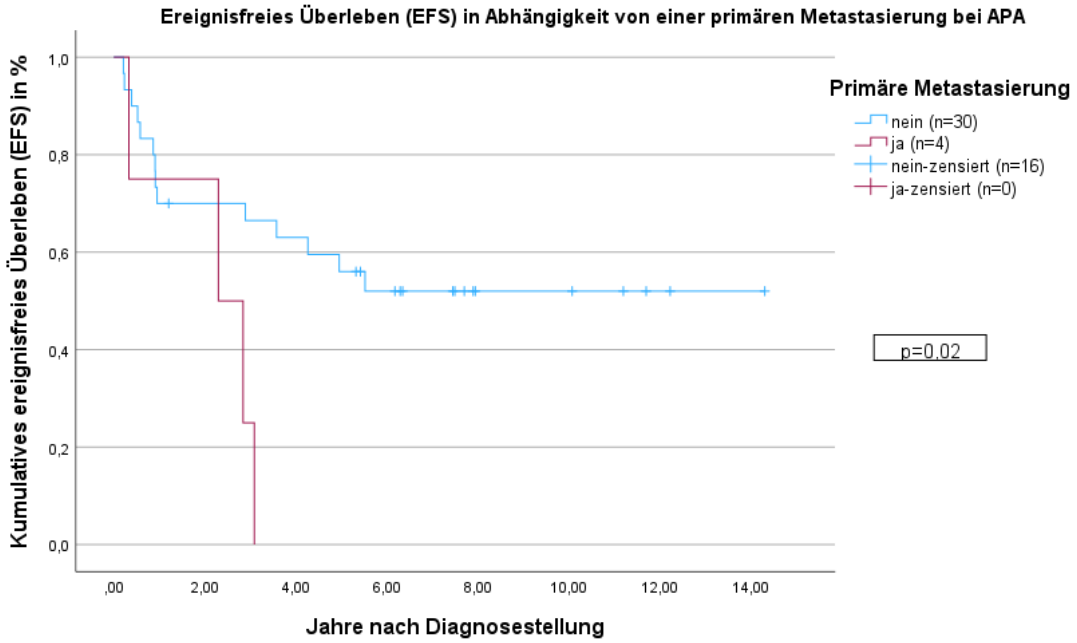

Abbildung 11: Ereignisfreies Überleben (EFS) in Abhängigkeit von einer primären Metastasierung bei pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das ereignisfreie Überleben in Jahren für Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III (APA) in Abhängigkeit von einer primären Metastasierung, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

Bei 4 (11,1 %) Patienten lag ein sogenanntes Zweitmalignom nach vorhergegangener onkologischer Erkrankung vor. Bei zwei dieser Patienten wurde zuvor ein pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I, bei einem Patienten ein pilozytisches Astrozytom WHO-Grad II und bei einem Patienten ein Optikusgliom diagnostiziert. Bei dem letztgenannten Patienten bestand auch eine Neurofibromatose Typ 1. Bei 22 (61,1 %) Patienten lag keine onkologische Vorerkrankung vor, bei 10 (27,8 %) Patienten fehlte die Angabe.

Aus den vorliegenden Daten ergab sich, dass bei zwei Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III eine syndromale Erkrankung vorlag. Bei dieser geringen Fallzahl war eine statistische Auswertung nicht möglich.

Es erfolgte bei 20 (55,6 %) Patienten eine totale und bei 5 (13,9 %) Patienten eine subtotale Resektion des Primärtumors. Bei 7 (19,4 %) Patienten erfolgte eine partielle Resektion und bei 4 (11,1 %) Patienten wurde eine Biopsie durchgeführt. Zusammengefasst erfolgte in dieser Gruppe bei 25 (69,4 %) Patienten eine totale/subtotale Resektion und bei 11 (30,6 %) Patienten eine nicht totale/subtotale Resektion (Abbildung 7). Bei den pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie analog WHO-Grad III zeigte sich ein signifikanter (p=0,02) Unterschied beim ereignisfreien Überleben abhängig vom Resektionsgrad. Die 5-Jahres-EFS-Raten lagen nach total/subtotaler Resektion bei 63,2 % ±9,8 % und bei nicht total/subtotaler Resektion bei 18,2 % ±11,6 % (Abbildung 12). Beim Gesamtüberleben zeigte sich in dieser Gruppe kein vom Resektionsgrad abhängiger Unterschied.

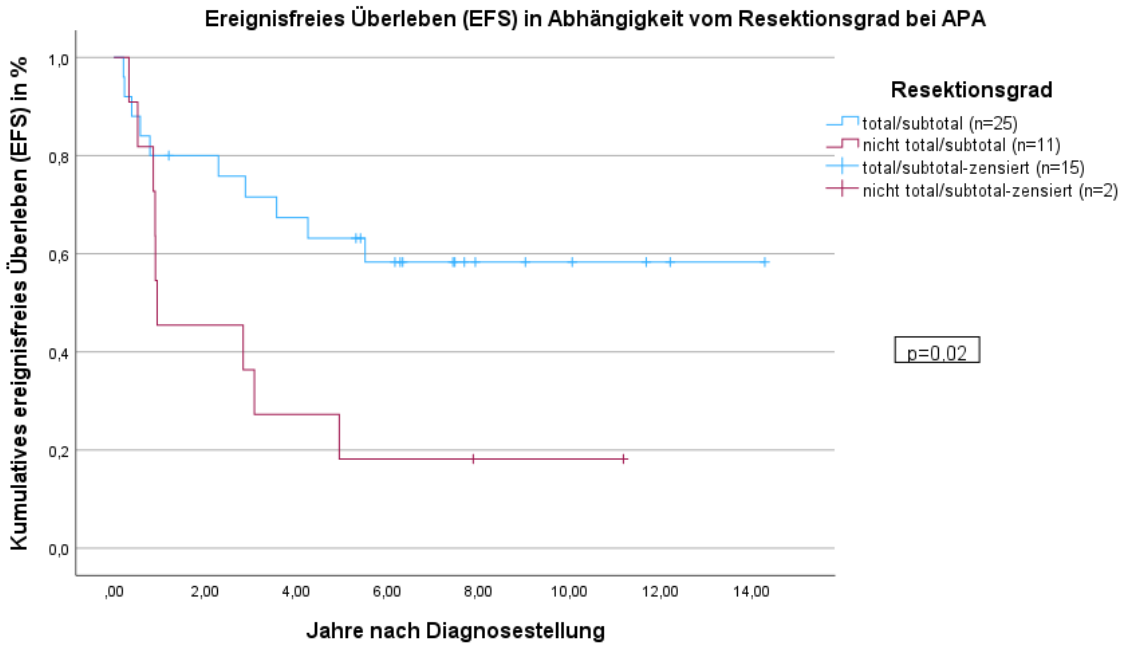

Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben (EFS) in Abhängigkeit vom Resektionsgrad bei pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das ereignisfreie Überleben in Jahren für Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III (APA) in Abhängigkeit vom Resektionsgrad, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

In der Gruppe mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III wurde bei 34 (94,4 %) Patienten eine Bestrahlung durchgeführt, bei 2 (5,6 %) Patienten fehlte die Angabe (Abbildung 7). Das Dosisspektrum lag hier zwischen 43,3 und 60 Gy mit einem Mittelwert von 56,5 Gy und einem Median von 59,4 Gy. Ein Vergleich des Bestrahlungserfolges war in keiner der Gruppen möglich, da entweder nur sehr wenige Patienten nicht bestrahlt wurden oder keine Daten zur Bestrahlung vorlagen.

In dieser Gruppe erfolgte die Chemotherapie gemäß folgenden Protokollen:

- 2 (5,6 %) Patient nach HIT-GBM-B
- 4 (11,1 %) Patienten nach HIT-GBM-C
- 12 (33,3 %) Patienten nach HIT-GBM-D
- 16 (44,4 %) Patienten nach HIT-HGG-2007
- 2 (5,6 %) Patienten enthielten keine Angaben zur Chemotherapie

In Bezug auf eine Therapie mit Temozolomid ergab sich folgende Verteilung:

- 2 (5,6 %) Patienten enthielten keine Angabe zur Chemotherapie
- 18 (50,0 %) Patienten erhielten kein Temozolomid
- 16 (44,4 %) Patienten erhielten Temozolomid

Es zeigte sich kein Unterschied für das ereignisfreie Überleben. Beim Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis, wenn die Therapie mit Temozolomid erfolgte (p=0,04). Die 5-Jahres-OS-Raten lagen nach Therapie mit Temozolomid bei 93,3 % ±6,4 % und ohne Temozolomid bei 61,1 % ±11,5 % (Abbildung 13).

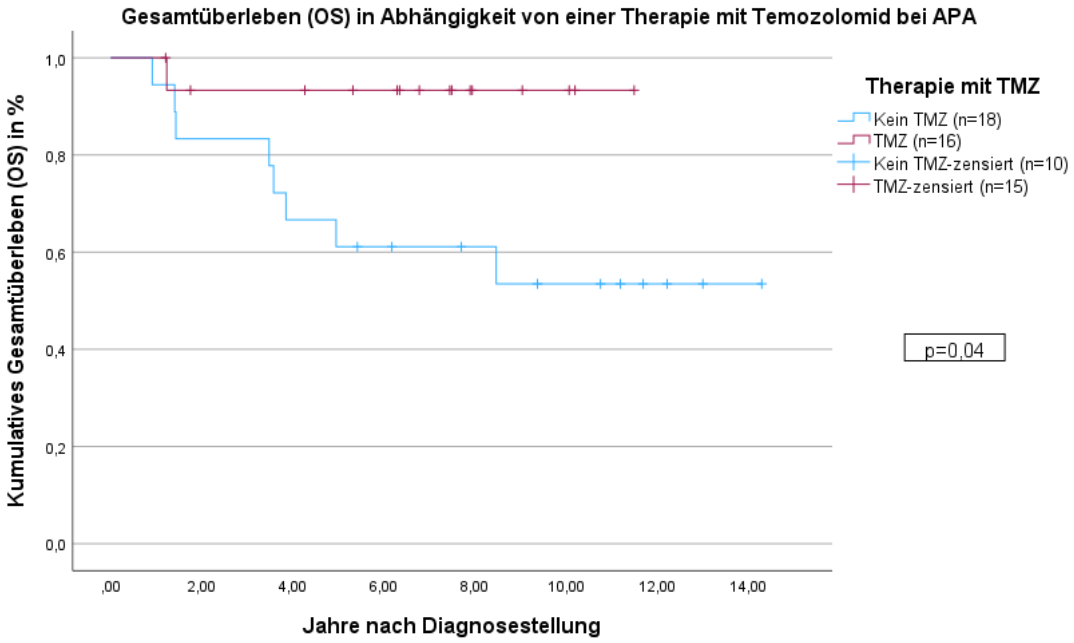

Abbildung 13: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von einer Therapie mit Temozolomid bei pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das Gesamtüberleben in Jahren für Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III (APA) in Abhängigkeit von einer Therapie mit Temozolomid, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

In der Gruppe der pilozytischen Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III zeigten sich 2-Jahres-EFS-Raten von 69,4 % ±7,7 % und die 5-Jahres-EFS-Raten bei 49,2 % ±8,4 % (Abbildung 14). Die 2-Jahres-OS-Raten lagen bei 88,6 % ±5,3 %, die 5-Jahres-OS-Raten lagen bei 76,3 % ±7,4 % (Abbildung 15).

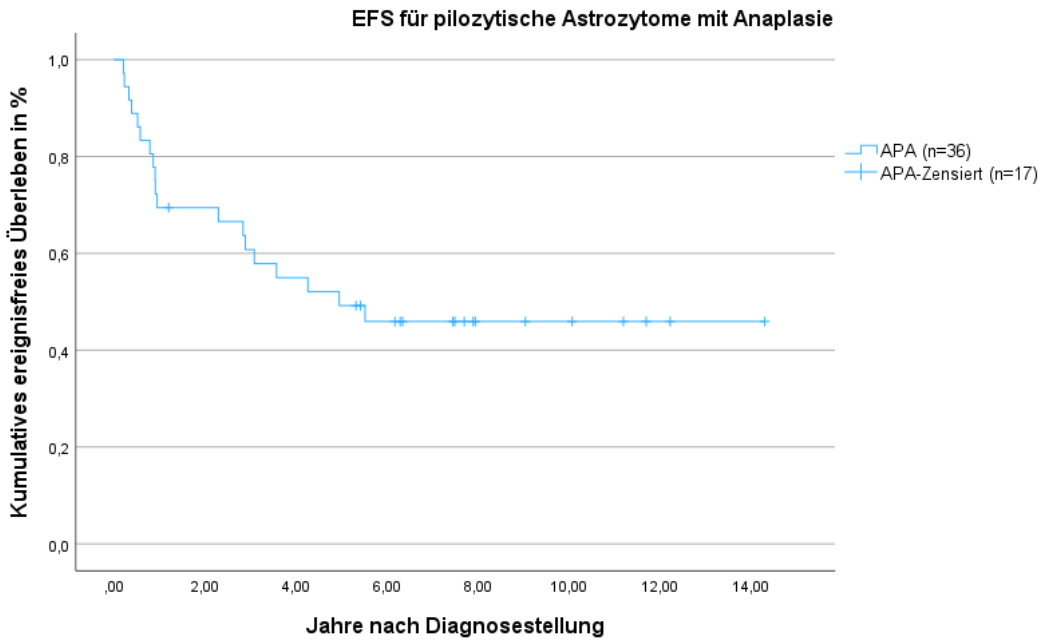

Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben (EFS) für pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt links das ereignisfreie Überleben (EFS) insgesamt für pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III (APA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

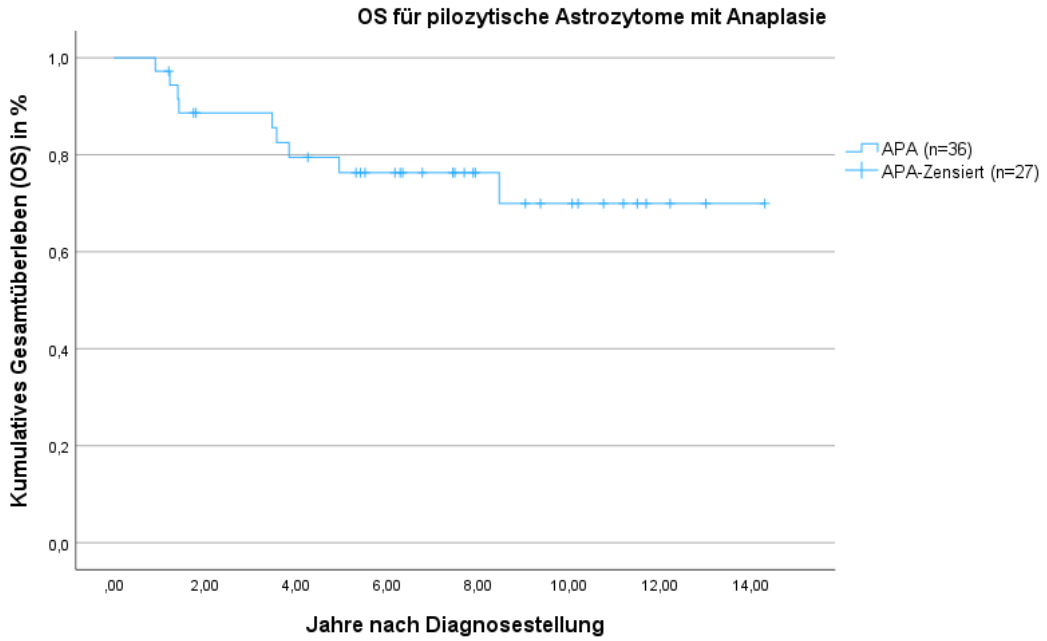

Abbildung 15: Gesamtüberleben (OS) für pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das Gesamtüberleben (OS) insgesamt für pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III (APA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

3.4 Anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III

Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnose eines anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytoms WHO-Grad III lag bei 11,7 Jahren, der Median lag bei 12,9 Jahren. Es erkrankten 5 Jungen (45,5 %) und 6 Mädchen (54,5 %) im Alter zwischen 5,5 und 17,6 Jahren (Abbildung 3). Ein signifikanter Unterschied in den EFS- und OS-Raten in Bezug auf den Altersmedian zeigte sich nicht.

Das ereignisfreie Überleben (EFS) war für männliche Patienten signifikant (p=0,02) besser als für weibliche Patienten. Die 5-Jahres-EFS-Raten lagen für männliche Patienten bei 75,0 % ±21,7 % und für weibliche Patienten bei 16,7 % ±15,2 % (Abbildung 16).

Das Gesamtüberleben (OS) war in dieser Gruppe ebenfalls signifikant (p=0,04) besser für männliche Patienten als für weibliche Patienten. Nach über 15 Jahren lebten noch alle männlichen Patienten, wohingegen die 5-Jahres-OS-Rate bei weiblichen Patienten bei 50,0 % ±20,4 % lag (Abbildung 17).

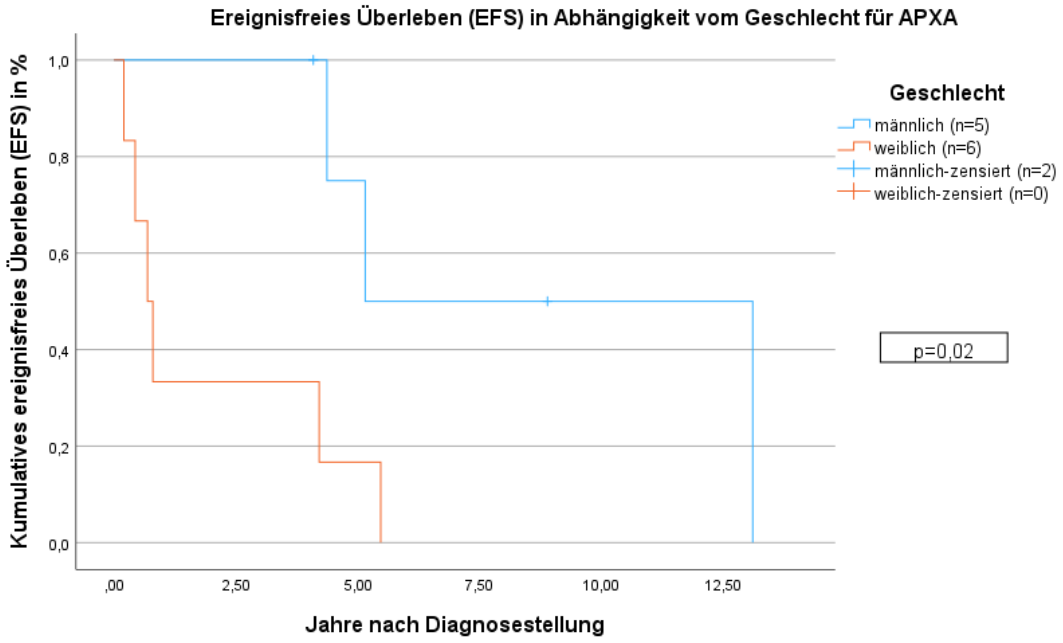

Abbildung 16: Ereignisfreies Überleben (EFS) abhängig vom Geschlecht bei Patienten mit anaplastischem pleomorphem Xanthoastrozytom WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das ereignisfreie Überleben in Jahren für Patienten mit anaplastischem pleomorphem Xanthoastozytom WHO-Grad III (APXA) in Abhängigkeit vom Geschlecht, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

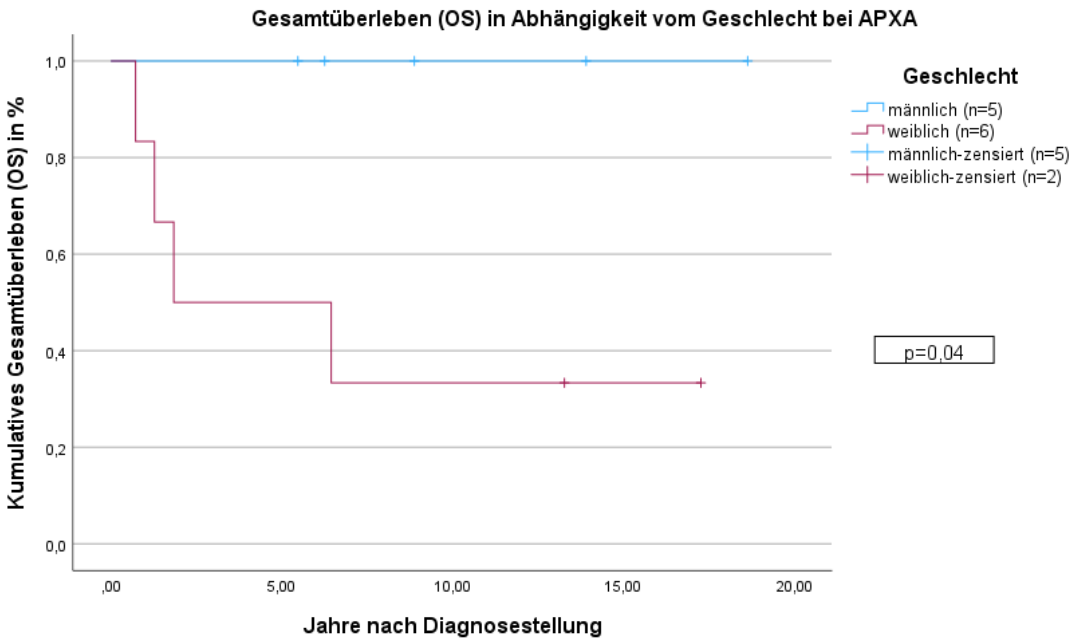

Abbildung 17: Gesamtüberleben (OS) abhängig vom Geschlecht bei Patienten mit anaplastischem pleomorphem Xanthoastrozytom WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das OS in Jahren für Patienten mit anaplastischem pleomorphem Xanthoastrozytom WHO-Grad III (APXA) in Abhängigkeit vom Geschlecht, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

In dieser Gruppe waren alle 11 (100 %) Gliome im Cortex lokalisiert (Abbildung 4).

Bei allen 11 (100 %) Patienten lag keine primäre Metastasierung vor.

Bei einem (9,1 %) Patienten wurde zuvor ein Gangliogliom WHO-Grad II diagnostiziert. Bei 7 (63,6 %) Patienten lag keine onkologische Vorerkrankung vor. Bei 3 (27,3 %) Patienten fehlte die Angabe.

Es erfolgte bei 4 (36,4 %) Patienten eine totale und bei 5 (45,5 %) Patienten eine subtotale Resektion des Primärtumors. Bei 2 (18,2 %) Patienten erfolgte eine partielle Resektion. Zusammengefasst erfolgte in dieser Gruppe bei 9 (81,8 %) Patienten eine totale/subtotale Resektion und bei 2 (18,2 %) Patienten eine nicht totale/subtotale Resektion (Abbildung 7). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den EFS- und OS-Raten abhängig vom Resektionsgrad.

Alle 11 (100 %) Patienten erhielten eine Bestrahlung (Abbildung 7). Das Dosisspektrum lag zwischen 50,4 und 59,4 Gy mit einem Mittelwert von 58,1 Gy und einem Median von 59,4 Gy.

Eine Chemotherapie erfolgte gemäß folgenden Protokollen:

- 4 (36,4 %) Patient nach HIT-GBM-C
- 2 (18,2 %) Patienten nach HIT-GBM-D
- 3 (27,3 %) Patienten nach HIT-HGG-2007

- 2 (18,2 %) Patienten enthielten keine Angabe zur Chemotherapie

In Bezug auf eine Therapie mit Temozolomid ergab sich folgende Verteilung:

- 2 (18,2 %) Patienten erhielten keine Angabe zur Chemotherapie
- 6 (54,5 %) Patienten erhielten kein Temozolomid
- 3 (27,3 %) Patienten erhielten Temozolomid

Signifikante Unterschiede für das ereignisfreie und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Therapie mit Temozolomid zeigten sich nicht.

In der Gruppe der anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytome WHO-Grad III zeigten sich 2-Jahres-EFS-Raten von 63,6 % ±14,5 % und die 5-Jahres-EFS-Raten bei 42,4 % ±15,6 % (Abbildung 18). Die 2-Jahres-OS-Raten lagen bei 72,7 % ±13,4 %, die 5-Jahres-OS-Raten waren identisch (Abbildung 19).

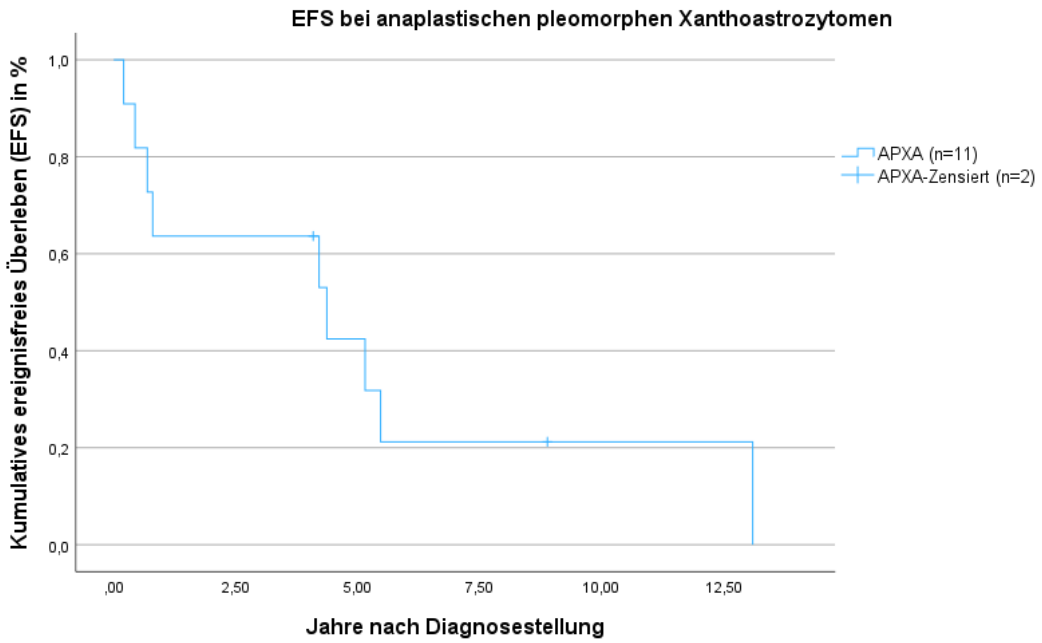

Abbildung 18: Ereignisfreies Überleben (EFS) für anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das ereignisfreie Überleben (EFS) insgesamt für anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III (APXA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

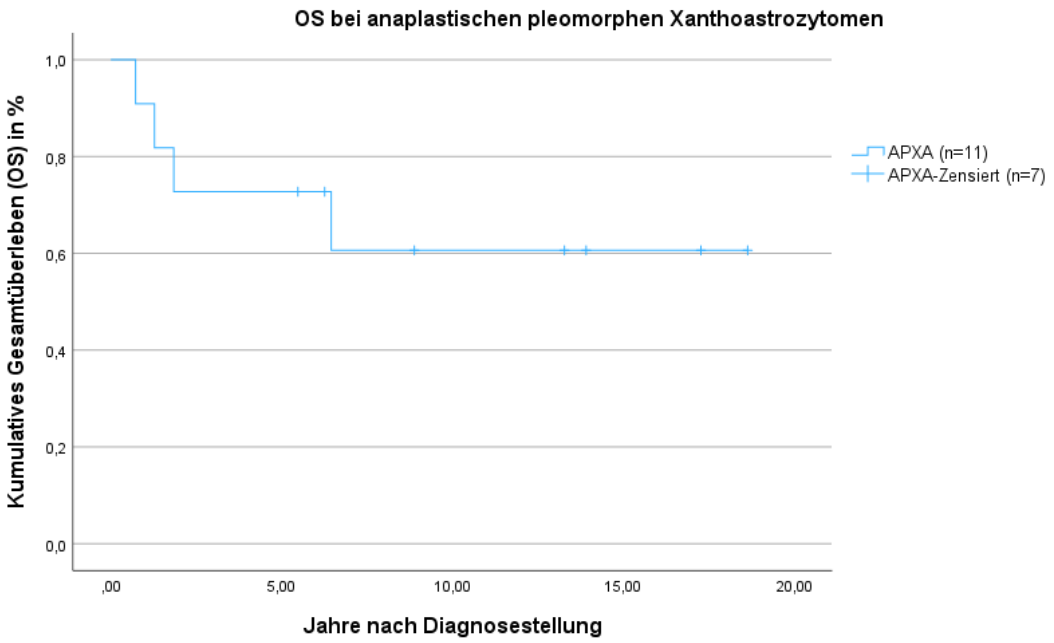

Abbildung 19: Gesamtüberleben (OS) für anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das Gesamtüberleben (OS) insgesamt für anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III (APXA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

3.5 Anaplastische Astrozytome WHO-Grad III (außerhalb der Mittellinie)

Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnose eines anaplastischen Astrozytom WHO-Grad III außerhalb der Mittellinie lag bei 11,2 Jahren, der Median lag bei 12,1 Jahren. Es erkrankten 54 Jungen (52,4 %) und 49 Mädchen (47,6 %) im Alter zwischen 0,1 und 17,7 Jahren (Abbildung 3). Es zeigten sich weder signifikante Unterschiede in den EFS- und OS-Raten in Bezug auf den Altersmedian, noch in Bezug auf das Geschlecht.

Die Tumore waren bei 89 Patienten (86,4 %) im Cortex und bei 14 (13,6 %) im Cerebellum lokalisiert (Abbildung 4). Signifikante Unterschiede in den EFS- und OS-Raten in Bezug auf die Tumorlokalisation zeigten sich nicht.

Bei einem (1,0 %) Patienten lag bei Diagnosestellung eine primäre Metastasierung vor, bei einem (1,0 %) Patienten wurde eine primäre Metastasierung vermutet und als „unsicher“ angegeben. Bei 93 (90,3 %) Patienten wurden bei Diagnosestellung keine Metastasen nachgewiesen. Bei 8 (7,8 %) Patienten fehlte die Angabe.

In dieser Gruppe lag bei 9 (8,7 %) Patienten ein Zweitmalignom nach vorhergegangener onkologischer Erkrankung vor. Bei 6 dieser Patienten wurde zuvor eine akute lymphoblastische Leukämie und bei einem Patienten ein niedriggradiges Gliom diagnostiziert. Bei 61 (59,2 %) Patienten lag keine onkologische Vorerkrankung vor, bei 33 (32,0 %) Patienten fehlte die Angabe.

Eine syndromale Erkrankung war nur bei einem Patienten bekannt. Bei dieser geringen Fallzahl war eine statistische Auswertung nicht möglich.

Es erfolgte bei 22 (21,4 %) Patienten eine totale und bei 21 (20,4 %) Patienten eine subtotale Resektion des Primärtumors. Bei 19,4 (19,0 %) Patienten erfolgte eine partielle Resektion und bei 34 (33,0 %) Patienten wurde eine Biopsie durchgeführt. Bei 6 (5,7 %) Patienten fehlte die Angabe. Zusammengefasst erfolgte in dieser Gruppe bei 43 (41,7 %) Patienten eine totale/subtotale Resektion und bei 54 (52,4 %) Patienten eine nicht totale/subtotale Resektion (Abbildung 7).

Bei den anaplastischen Astrozytomen WHO-Grad III zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim ereignisfreien Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsgrad (p<0,001). Die 5-Jahres-EFS-Raten lagen nach totaler/subtotaler Resektion bei 48,2 % ±7,7 % und nach nicht totaler/subtotaler Resektion bei 12,9 % ±4,8 % (Abbildung 20). Auch für das Gesamtüberleben zeigte sich in dieser Gruppe ein signifikanter Unterschied (p<0,001). Die 5-Jahres-OS-Raten lagen nach totaler/subtotaler Resektion bei 62,2 % ±7,5 % und nach nicht totaler/subtotaler Resektion bei 20,9 % ±5,8 % (Abbildung 21).

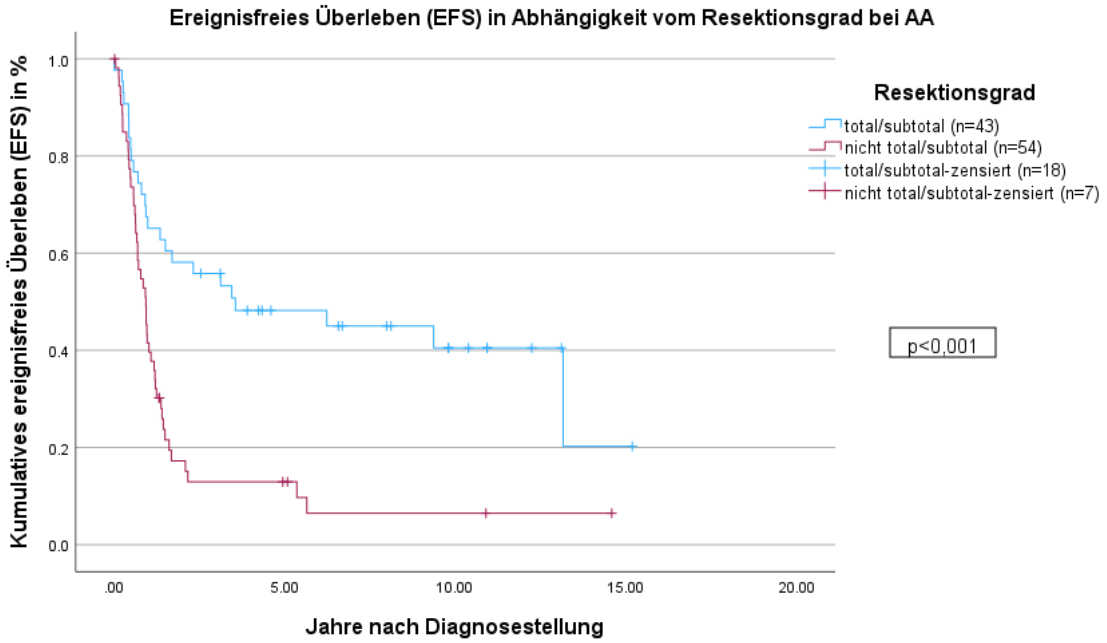

Abbildung 20: Ereignisfreies Überleben (EFS) in Abhängigkeit vom Resektionsgrad bei anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das ereignisfreie Überleben in Jahren für Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III in Abhängigkeit vom Resektionsgrad, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

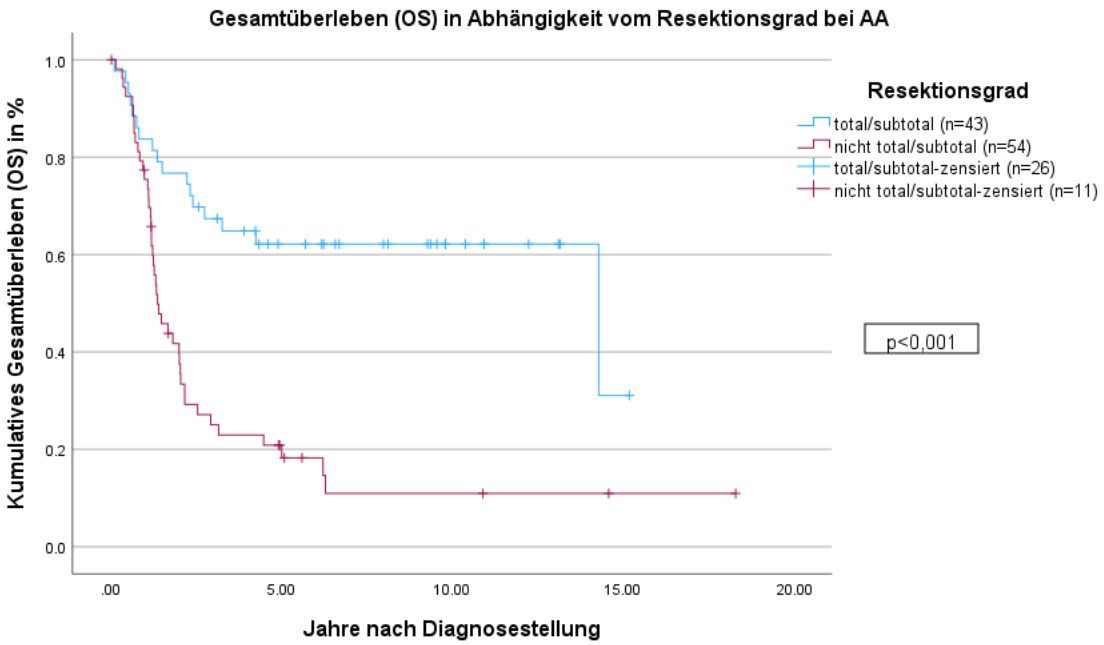

Abbildung 21: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Resektionsgrad bei anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das Gesamtüberleben in Jahren für Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III in Abhängigkeit vom Resektionsgrad, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

Eine Bestrahlung wurde bei 93 (90,3 %) Patienten durchgeführt, bei 10 (9,7 %) Patienten fehlte die Angabe (Abbildung 7). Das Dosisspektrum lag hier zwischen 18 und 80 Gy mit einem Mittelwert von 56,7 Gy und einem Median von 59,4 Gy.

Eine Chemotherapie erfolgte gemäß folgenden Protokollen:

- 5 (4,8 %) Patient nach HIT-GBM-B
- 10 (9,5 %) Patienten nach HIT-GBM-C
- 29 (28,2 %) Patienten nach HIT-GBM-D
- 41 (39,9 %) Patienten nach HIT-HGG-2007
- 3 (2,9 %) Patienten erhielten eine andere Chemotherapie
- 11 (10,5 %) Patienten enthielten keine Angabe zur Chemotherapie
- 4 (3,8 %) Patienten erhielten keine Chemotherapie

In Bezug auf eine Therapie mit Temozolomid ergab sich folgende Verteilung:

- 2 (1,9 %) Patienten erhielten keine Chemotherapie
- 10 (9,7 %) Patienten enthielten keine Angabe zur Chemotherapie
- 42 (40,8 %) Patienten erhielten kein Temozolomid

- 49 (47,6 %) Patienten erhielten Temozolomid

Es zeigten sich keine Unterschiede für das ereignisfreie und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Therapie mit Temozolomid.

In der Gruppe der anaplastischen Astrozytome WHO-Grad III zeigten sich 2-Jahres-EFS-Raten von 36,2 % ±4,8 % und die 5-Jahres-EFS-Raten bei 28,7 % ±4,6 % (Abbildung 22). Die 2-Jahres-OS-Raten lagen bei 57,9 % ±5,0 %, die 5-Jahres-OS-Raten lagen bei 39,9 % ±5,0 % (Abbildung 23).

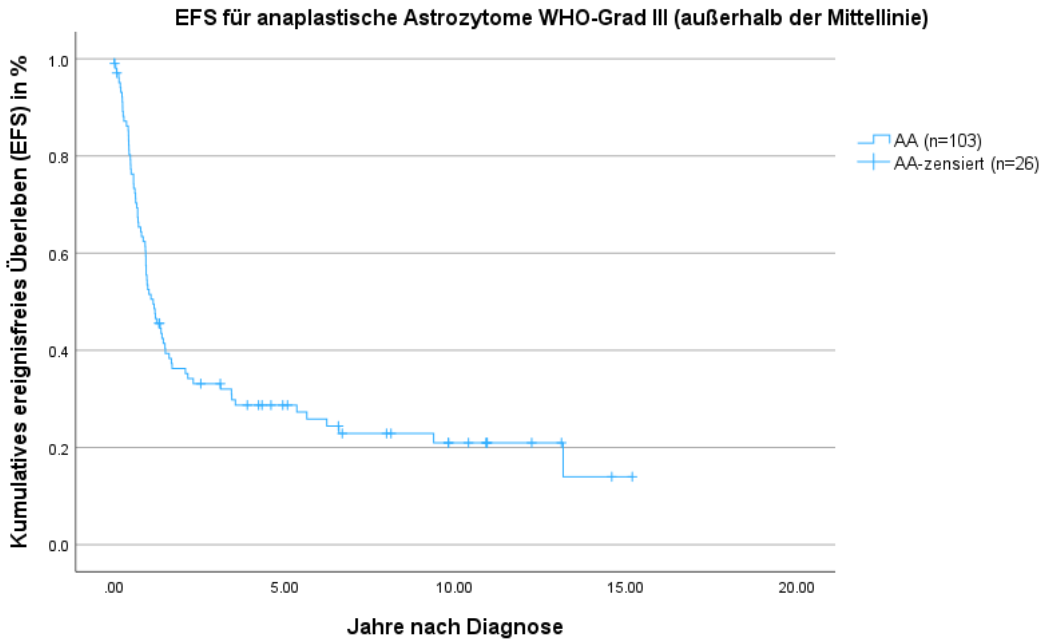

Abbildung 22: Ereignisfreies Überleben (EFS) für anaplastische Astrozytome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das ereignisfreie Überleben (EFS) insgesamt für anaplastische Astrozytome WHO-Grad III (AA) außerhalb der Mittellinie, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

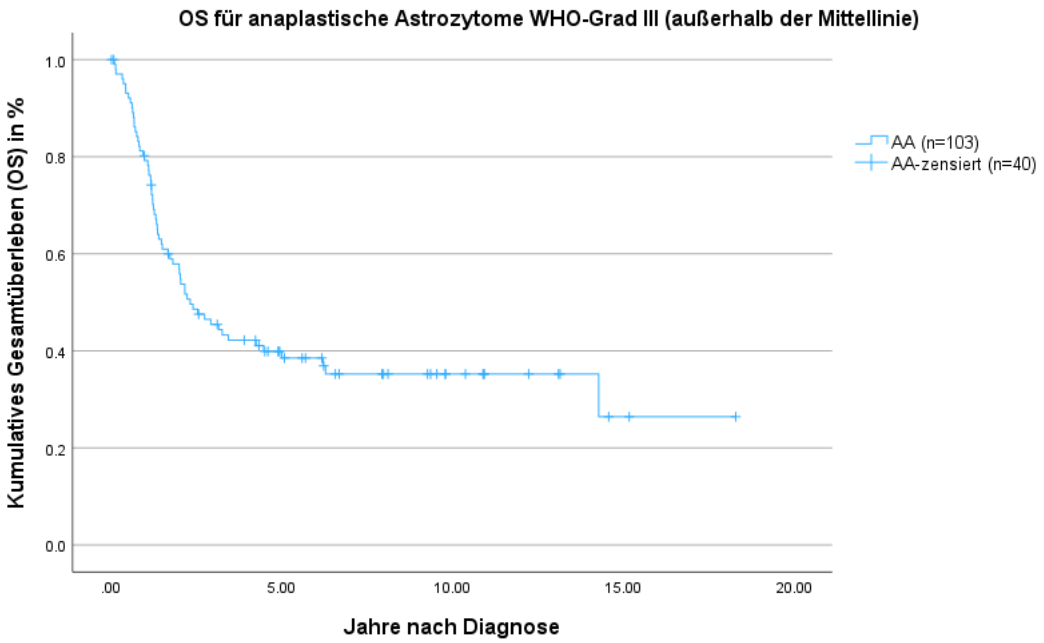

Abbildung 23: Gesamtüberleben (OS) für anaplastische Astrozytome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das Gesamtüberleben (OS) insgesamt für anaplastische Astrozytome WHO-Grad III (AA) außerhalb der Mittellinie, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

3.6 Anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III

Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnose eines anaplastischen Oligodendroglioms/Oligoastrozytoms WHO-Grad III lag bei 11,6 Jahren, der Median lag bei 12,1 Jahren. Es erkrankten 17 Jungen (68,0 %) und 8 Mädchen (32,0 %) im Alter zwischen 3,0 und 17,0 Jahren (Abbildung 3). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den EFS- und OS-Raten in Bezug auf den Altersmedian oder das Geschlecht.

Es waren 14 (56 %) im Cortex, 6 (24 %) im Bereich Thalamus/Basalganglien, 1 (4 %) im Cerebellum und 3 (12 %) im Spinalmark lokalisiert. Bei einem Patienten (4 %) fehlte die Angabe (Abbildung 4).

Beim Vergleich der zwei häufigsten Lokalisationen Cortex vs. Thalamus/Basalganglien zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die EFS-Raten (p=0,01) und die OS-Raten (p=0,009). Die 5-Jahres-EFS-Raten lagen bei Patienten mit Lokalisation des Tumors im Cortex bei 64,3 % ±12,8 % und bei Lokalisation im Bereich Thalamus/Basalganglien bei 16,7 % ±15,2 % (Abbildung 24). Die 5-Jahres-OS-Raten lagen bei Patienten mit Lokalisation des Tumors im Cortex bei 71,4 % ±12,1 % und bei Lokalisation im Bereich Thalamus/Basalganglien bei 16,7 % ±15,2 % (Abbildung 25).

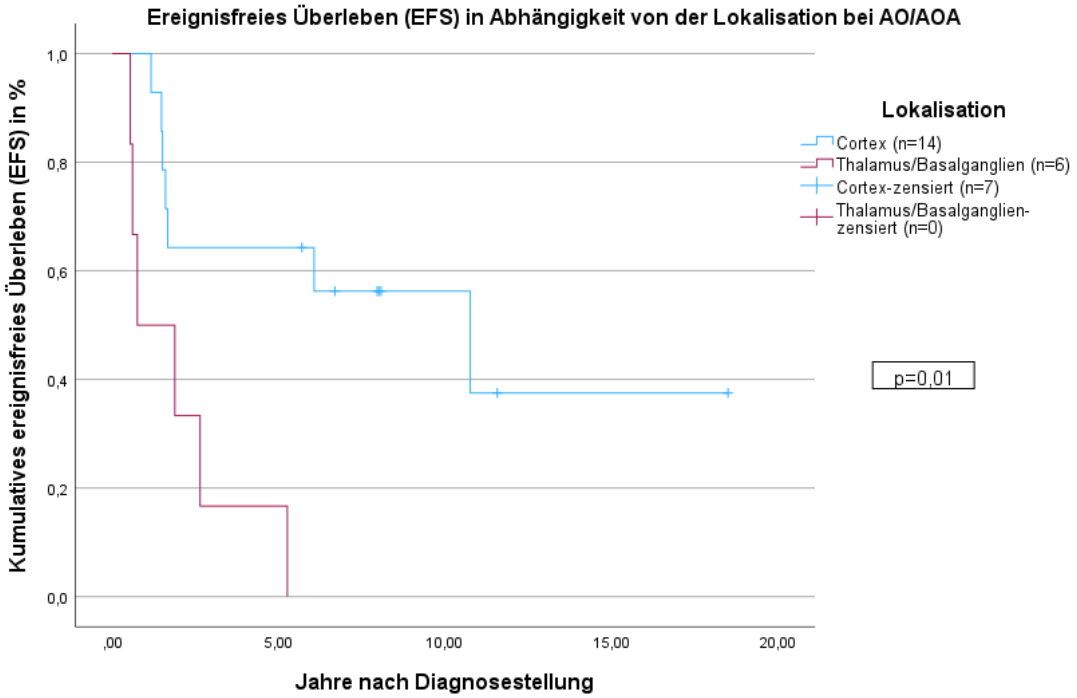

Abbildung 24: Ereignisfreies Überleben (EFS) abhängig von der Lokalisation bei anaplastischem Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das ereignisfreie Überleben in Jahren für Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III (AO/AOA) in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

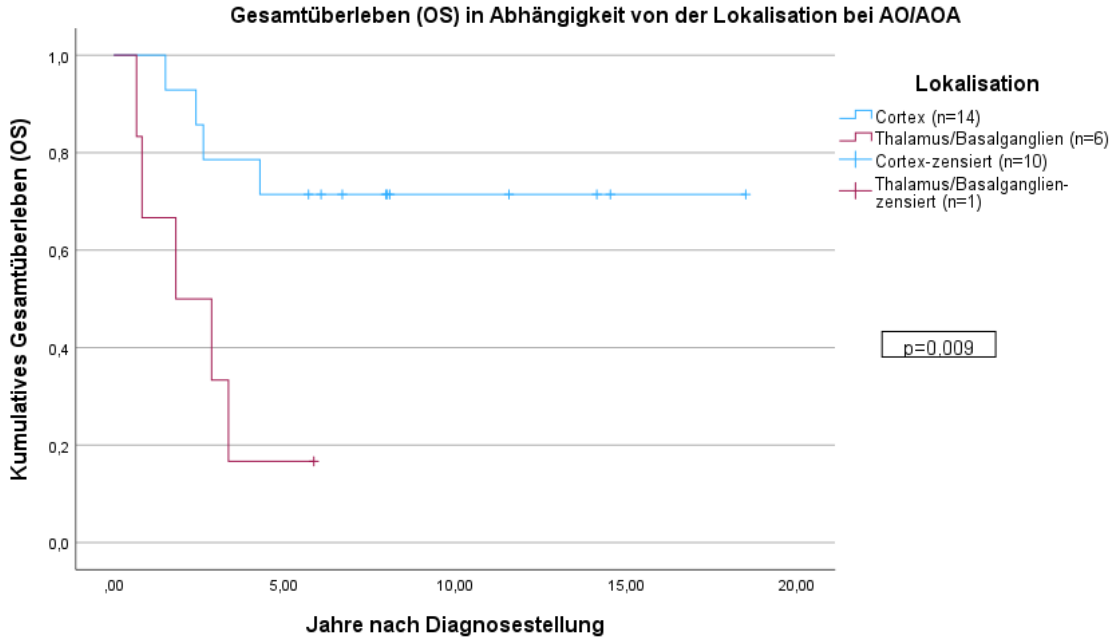

Abbildung 25: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Lokalisation bei anaplastischem Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das OS in Jahren für Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III (AO/AOA) in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

Eine primäre Metastasierung lag bei einem (4,0 %) Patienten vor. Bei 23 (92,0 %) Patienten wurden bei Diagnosestellung keine Metastasen nachgewiesen. Bei einem (4,0 %) Patienten fehlte die Angabe.

In dieser Gruppe lag bei 2 (8,0 %) Patienten ein Zweitmalignom nach vorhergehender onkologischer Erkrankung vor. Bei einem dieser Patienten wurde zuvor ein T-Zell-Lymphom und bei einem ein PNET (primitiv neuroektodermaler Tumor) diagnostiziert. Bei 13 (52,0 %) Patienten lag keine onkologische Vorerkrankung vor, bei 10 (40,0 %) Patienten fehlte die Angabe.

Bei 10 (40,0 %) Patienten erfolgte eine totale und bei 5 (20,0 %) Patienten eine subtotale Resektion des Primärtumors. Bei 7 (28,0 %) Patienten erfolgte eine partielle Resektion, und bei 2 (8,0 %) Patienten wurde eine Biopsie durchgeführt. Bei einem (4,0 %) Patienten fehlte die Angabe. Zusammengefasst erfolgte in dieser Gruppe bei 15 (60,0 %) Patienten eine totale/subtotale Resektion und bei 9 (36,0 %) Patienten eine nicht totale/subtotale Resektion (Abbildung 7). Ein signifikanter Unterschied in den EFS- und OS-Raten abhängig vom Resektionsgrad zeigte sich nicht.

22 (88,0 %) Patienten erhielten eine Bestrahlung, bei 3 (12,0 %) Patienten fehlte die Angabe (Abbildung 7). Das Dosisspektrum lag hier zwischen 50,4 und 60 Gy mit einem Mittelwert von 56,9 Gy und einem Median von 59,4 Gy.

Eine Chemotherapie erfolgte gemäß folgenden Protokollen:

- 4 (16,0 %) Patienten nach HIT-GBM-C
- 2 (8,0 %) Patienten nach HIT-GBM-D
- 13 (52,0 %) Patienten nach HIT-HGG-2007
- 2 (8,0 %) Patienten erhielten eine andere Chemotherapie
- 3 (12,0 %) Patienten enthielten keine Angabe zur Chemotherapie
- 1 (4,0 %) Patient erhielt keine Chemotherapie

In Bezug auf eine Therapie mit Temozolomid ergab sich folgende Verteilung:

- 1 (4,0 %) Patient erhielt keine Chemotherapie
- 3 (12,0 %) Patienten enthielten keine Angabe zur Chemotherapie
- 8 (32,0 %) Patienten erhielten kein Temozolomid
- 13 (52 %) Patienten erhielten Temozolomid

Es zeigten sich keine Unterschiede für das ereignisfreie und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Therapie mit Temozolomid.

In der Gruppe der anaplastischen Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III zeigten sich 2-Jahres-EFS-Raten von 56,0 % ±9,5 % und die 5-Jahres-EFS-Raten bei 52,0 % ±10,0 % (Abbildung 26). Die 2-Jahres-OS-Raten lagen bei 76,0 % ±8,5 %, die 5-Jahres-OS-Raten lagen bei 56,0 % ±9,9 % (Abbildung 27).

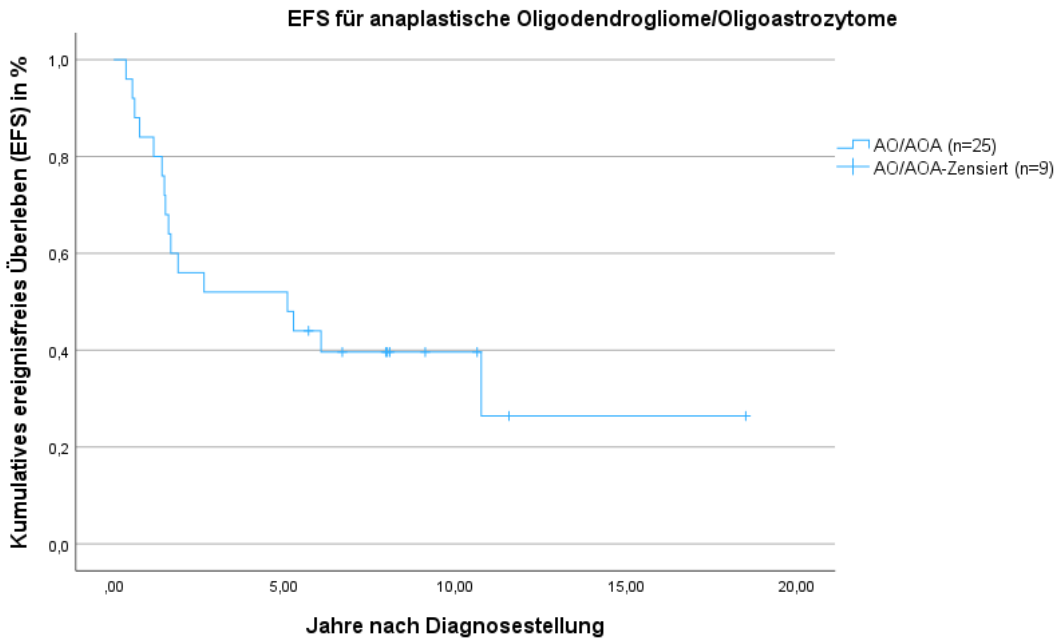

Abbildung 26: Ereignisfreies Überleben (EFS) für anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das ereignisfreie Überleben (EFS) insgesamt für anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III (AO/AOA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

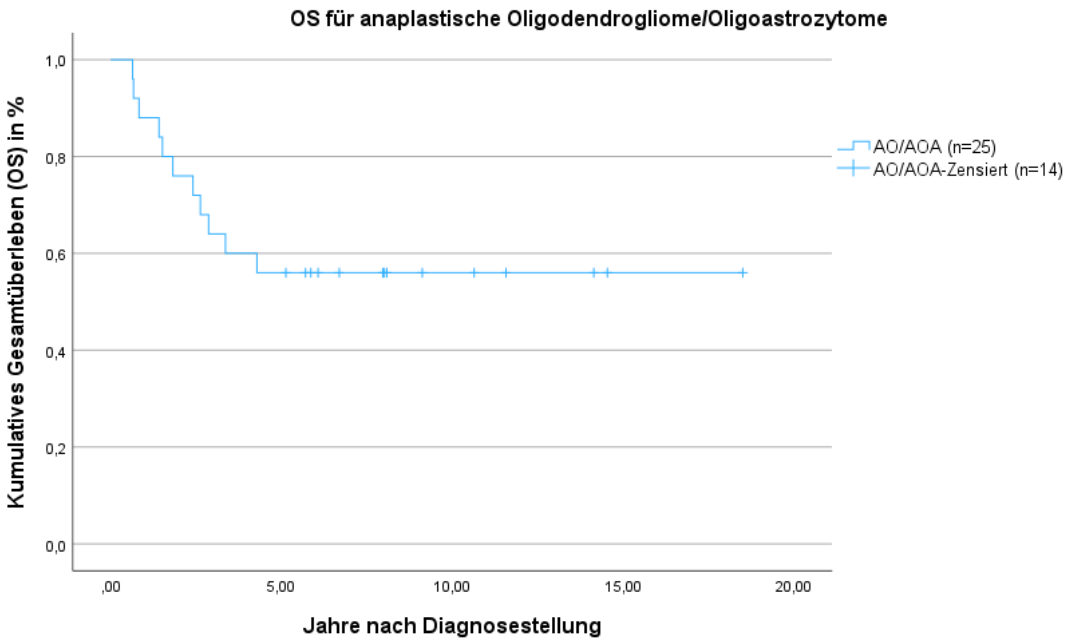

Abbildung 27: Gesamtüberleben (OS) für anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das Gesamtüberleben (OS) insgesamt für anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III (AO/AOA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

3.7 Vergleich zwischen den einzelnen Histologien

Bei den anaplastischen Gangliogliomen WHO-Grad III zeigten sich im Vergleich zu den anaplastischen Astrozytomen WHO-Grad III signifikant bessere Raten für das ereignisfreie Überleben (p=0,007) sowie für das Gesamtüberleben (p=0,002) (Abbildung 28 und Abbildung 29).

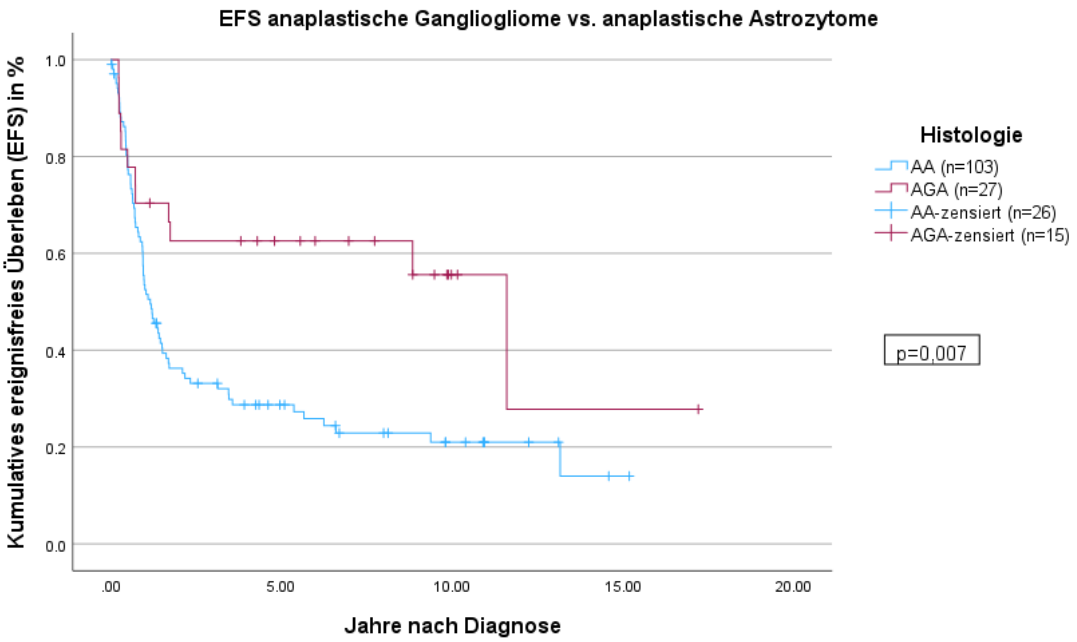

Abbildung 28: Vergleich EFS anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III vs. anaplastische Astrozytome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das ereignisfreie Überleben (EFS) für anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III (AGA) und anaplastische Astrozytome WOH Grad III (AA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

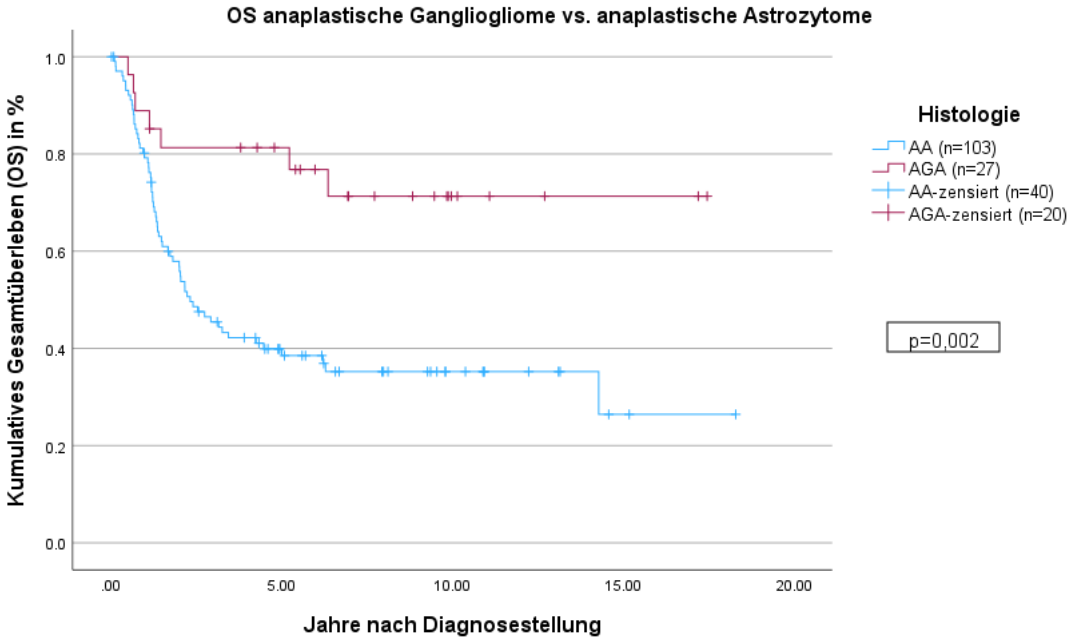

Abbildung 29: Vergleich OS anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III vs. anaplastische Astrozytome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das Gesamtüberleben (OS) für anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III (AGA) und anaplastische Astrozytome WOH Grad III (AA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

Bei den pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie analog WHO-Grad III zeigten sich im Vergleich zu den anaplastischen Astrozytomen WHO-Grad III signifikant bessere Raten für das ereignisfreie Überleben (p=0,007) sowie für das Gesamtüberleben (p<0,001) (Abbildung 30 und Abbildung 31).

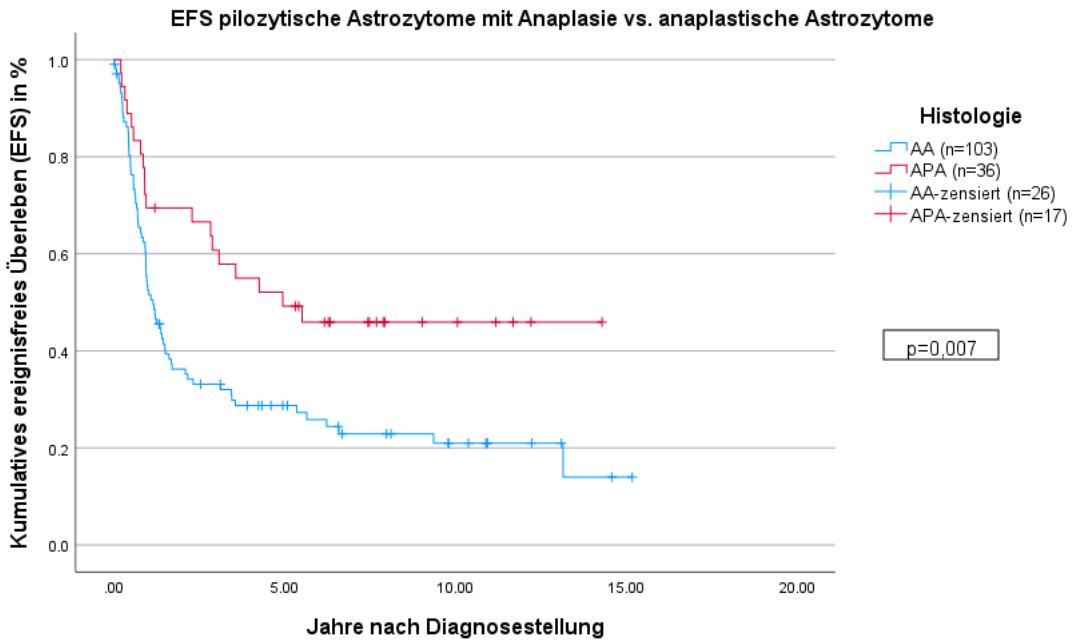

Abbildung 30: Vergleich EFS pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III vs. anaplastische Astrozytome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das ereignisfreie Überleben (EFS) für pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III (APA) und anaplastische Astrozytome WOH Grad III (AA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

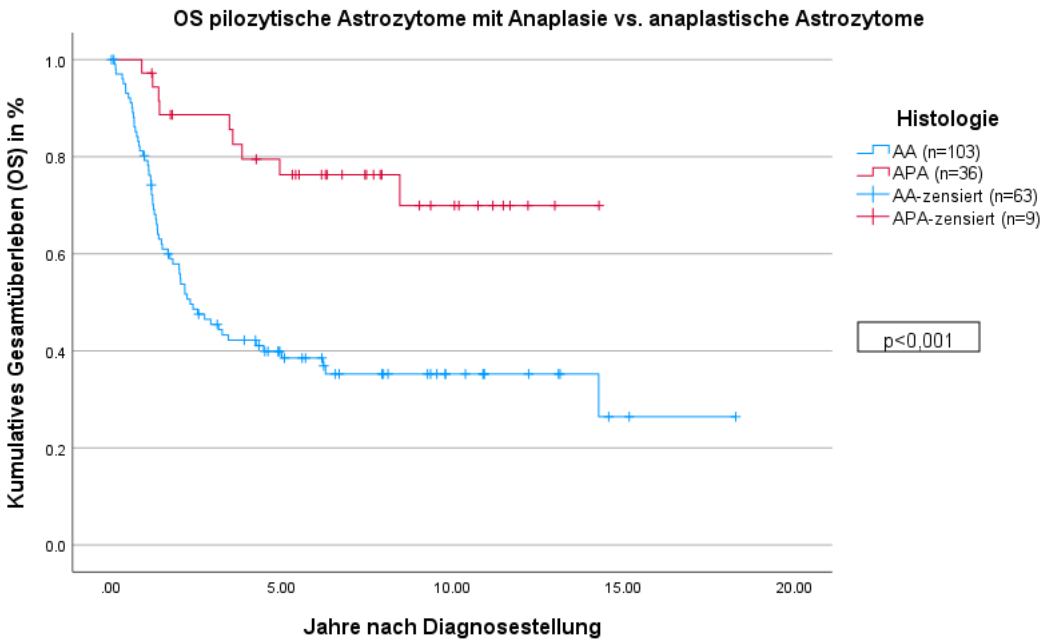

Abbildung 31: Vergleich OS pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III vs. anaplastische Astrozytome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt das Gesamtüberleben (OS) für pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III (APA) und anaplastische Astrozytome WOH Grad III (AA), dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

Beim Vergleich zwischen anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytomen WHO-Grad III und anaplastischen Astrozytomen WHO-Grad III zeigte sich kein signifikanter Unterschied für das ereignisfreie Überleben oder das Gesamtüberleben.

Beim Vergleich der nicht diffusen hochgradigen Gliome WHO-Grad III mit der Kontrollgruppe der anaplastischen Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO Grad III zeigte sich bei keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied für das ereignisfreie Überleben oder das Gesamtüberleben.

Auch beim Vergleich der nicht diffusen hochgradigen Gliome WHO-Grad III untereinander zeigte sich kein signifikanter Unterschied für das ereignisfreie Überleben oder das Gesamtüberleben.

Innerhalb der Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied im ereignisfreien Überleben abhängig von der Histologie. Das ereignisfreie Überleben war für Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III signifikant (p=0,038) besser als für Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III (Abbildung 32). Für das Gesamtüberleben (OS) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

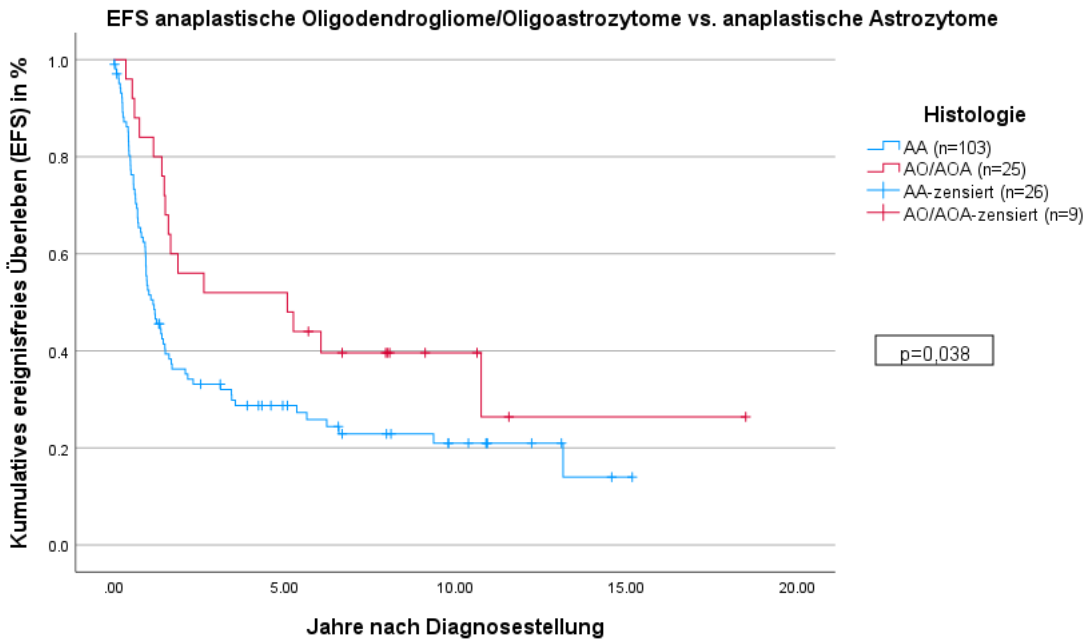

Abbildung 32: Vergleich EFS anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III vs. anaplastische Astrozytome WHO-Grad III. Dargestellt ist das ereignisfreie Überleben im Vergleich für anaplastische Astrozytome WHO-Grad III vs. anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve.

Die Abbildung 33 und die Abbildung 34 zeigen nochmal eine Übersicht der EFS- und OS-Raten aller untersuchten Histologien. Die Unterschiede wurden im Einzelnen im o.g. Text ausgearbeitet.

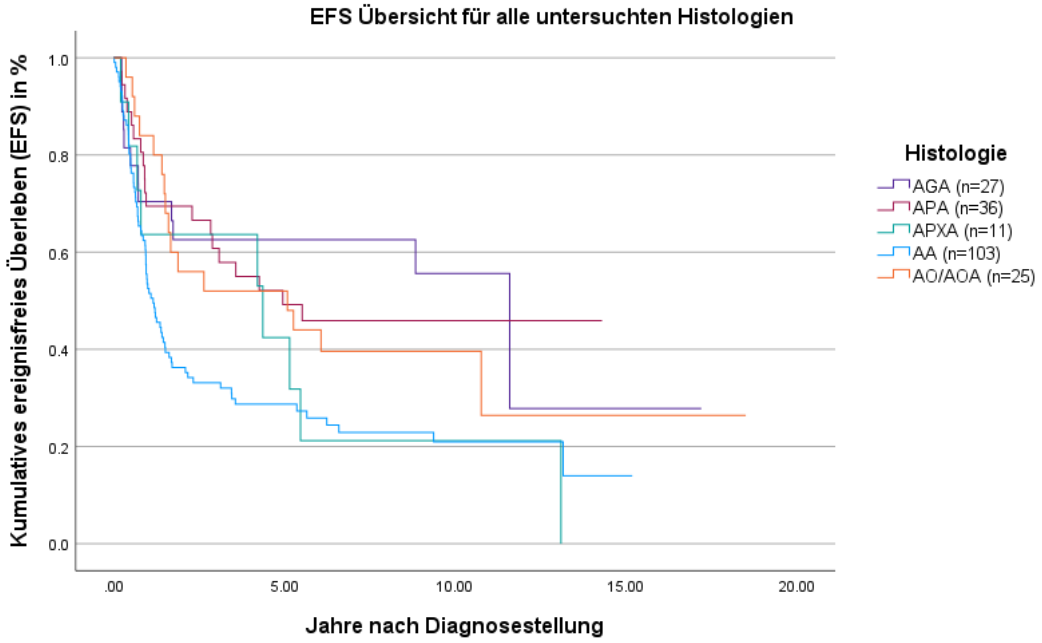

Abbildung 33: EFS-Übersicht für nicht diffuse und diffuse hochgradige Gliome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt eine Übersicht des ereignisfreien Überlebens (EFS) für anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III (AGA), pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III (APA) und anaplastische

pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III (APXA) als nicht diffuse und anaplastische Astrozytome WHO-Grad III sowie anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III als diffuse hochgradige Gliome WHO-Grad III im Kindes- und Jugendalter, als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

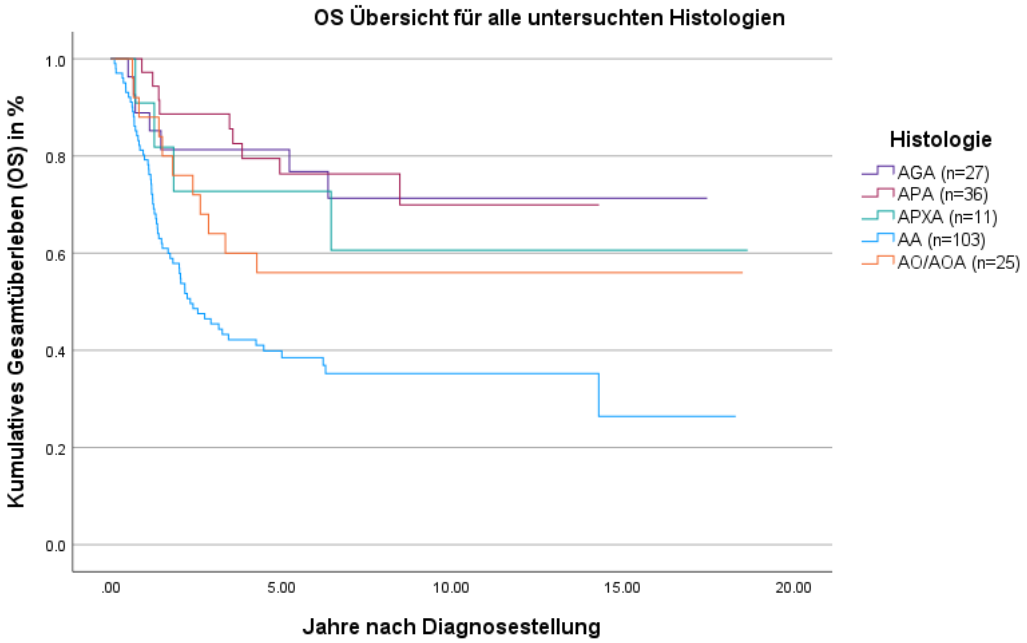

Abbildung 34: OS-Übersicht für nicht diffuse und diffuse hochgradige Gliome WHO-Grad III. Die Abbildung zeigt eine Übersicht des Gesamtüberlebens (OS) für anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III (AGA), pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III (APA) und anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III (APXA) als nicht diffuse und anaplastische Astrozytome WHO-Grad III sowie anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III als diffuse hochgradige Gliome WHO-Grad III im Kindes- und Jugendalter, als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

3.8 Multivariate Analyse zur Identifikation möglicher unabhängiger Prognosefaktoren

Über alle untersuchten Patienten hinweg zeigte sich in der multivariaten Analyse mithilfe der Cox-Regressionsanalyse, dass nur der Resektionsgrad einen unabhängigen Prognosefaktor für das ereignisfreie Überleben (EFS) darstellte. Für das Gesamtüberleben stellten sowohl der Resektionsgrad als auch das Alter jeweils unabhängige Prognosefaktoren dar (Tabelle 2).

Tabelle 2: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für alle untersuchten Patienten (n=202)

	EFS	OS
Geschlecht	n. s.	n. s.
Lokalisation	n. s.	n. s.
Resektionsgrad	p<0,001	p<0,001

Alter	n. s.	p=0,008
Histologie	n. s.	n. s.

Die Tabelle zeigt die Abhängigkeit der einzelnen Variablen in Bezug auf das ereignisfreie Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS). p: Signifikanzniveau (hier p<0,05), n. s.: nicht signifikant.

Bei Betrachtung der einzelnen Histologien zeigte sich, dass bei den pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie analog WHO-Grad III das Geschlecht und der Resektionsgrad unabhängige Prognosefaktoren für das ereignisfreie Überleben (EFS) darstellten. Bei den anaplastischen Astrozytomen stellte der Resektionsgrad den einzigen unabhängigen Prognosefaktor für das ereignisfreie Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS) dar (Tabelle 3).

Tabelle 3: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für die einzelnen Histologien

	AGA		**APA**		**APXA**		**AA**		**AO/AOA**	
	EFS	**OS**	**EFS**	**OS**	**EFS**	**OS**	**EFS**	**OS**	**EFS**	**OS**
Geschlecht	n. s.	n. s.	p=0,046	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Lokalisation	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Resektionsgrad	n. s.	n. s.	p=0,028	n. s.	n. s.	n. s.	p<0,001	p<0,001	n. s.	n. s.
Alter	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Die Tabelle zeigt die Abhängigkeit der einzelnen Variablen jeweils für die einzelnen Histologien in Bezug auf das ereignisfreie (EFS) und Gesamtüberleben (OS). p: Signifikanzniveau (hier p<0,05), n. s.: nicht signifikant, AGA: anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III (n=27), APA: pilozytisches Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III (n=36), APXA: anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III (n=11), AA: anaplastische Astrozytome WHO-Grad III (n=103), AO/AOA: anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome WHO-Grad III (n=25).

4 Diskussion

Das Augenmerk dieser Arbeit liegt auf einer epidemiologischen und klinischen Charakterisierung der sehr seltenen nicht diffusen hochgradigen WHO-Grad III Gliome im Kindes- und Jugendalter, die bisher in der Literatur nicht gut beschrieben sind.

Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass unter den WHO-Grad III Tumoren nicht diffuse hochgradige Gliome (anaplastische Gangliogliome, pilozytische Astrozytome mit Anaplasie und anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome) eine klinisch abgrenzbare Entitäten-WHO-Grad III-Gruppe darstellen mit möglicherweise besserer Prognose als diffuse HGGs mit WHO-Grad III (anaplastische Astrozytome und anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome).

Die Gruppe der nicht diffusen hochgradigen Gliome WHO-Grad III im Kindes- und Jugendalter ist in der Literatur noch nicht gut charakterisiert. Fast nahezu alle bisherigen Studien zu pädiatrischen HGG beziehen sich in aller Regel auf die Gesamtheit aller hochgradigen Gliome im Kindes- und Jugendalter, ohne eine Unterscheidung hinsichtlich diffusen oder nicht-diffusen Wachstumsverhaltens vorzunehmen. Die Ergebnisse dieser Studien unterliegen somit möglicherweise einer deutlichen Verzerrung durch gleichzeitige Betrachtung nicht diffus wachsender HGGs mit diffus wachsenden HGGs. Eine gute klinische Charakterisierung ist des Weiteren insgesamt durch die Seltenheit der nicht-diffusen pädiatrischen HGGs erschwert, da nur sehr kleine Fallzahlen zur Verfügung stehen und vor allem in älteren Studien die Sicherung der Diagnosen durch begrenzte methodische Möglichkeiten und fehlende referenzpathologische Beurteilung limitiert war.

Die Bearbeitung dieser Fragestellung soll zu einem besseren Verständnis dieser seltenen nicht diffusen hochgradigen Gliome führen. Die vorliegende Arbeit zielt einerseits auf eine Verbesserung des klinischen Managements und Vorgehens durch eine verbesserte Einteilung in prognostisch unterschiedliche relevante Subentitäten ab und soll andererseits erste Überlegungen hinsichtlich einer individuellen Risikostratifizierung und einem damit verbundenen möglicherweise unterschiedlichen therapeutischen Vorgehen für nicht diffuse hochgradige Gliome im Kindes- und Jugendalter anregen.

4.1 Stand der Wissenschaft

Seit 1940 konnte für viele Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter die Prognose durch verbesserte Diagnose- und Behandlungsverfahren sukzessive verbessert werden (Creutzig et al. 2003), sodass für alle Krebserkrankungen in dieser Altersgruppe 5-Jahres-Überlebensraten von über 86 % erzielt werden konnten (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2023). Für Kinder- und Jugendliche mit einem hochgradigen Gliom konnte die Prognose indessen nur wenig

verbessert werden, die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten liegen weiterhin nur bei insgesamt 10-19 %, mit einer großen Schwankungsbreite von 50 % bis 0 % (Yiallouros und Kramm 2022). Die Prognose ist von mehreren Faktoren abhängig. So spielen neben der Lokalisation und der damit verbundenen Operabilität, der histologische Typ, aber auch das Alter der Patienten eine wesentliche Rolle (Creutzig et al. 2003; Wagner 2003). Ohne Behandlung führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod. Die Behandlungsoptionen schließen neben einer neurochirurgischen Therapie medikamentöse Behandlungen (Mono- oder Polychemotherapie) und strahlentherapeutische Behandlungen mit ein. Zunehmend kommen zielgerichtete medikamentöse Therapien zum Einsatz, welche derzeit aber noch weitestgehend Rezidivsituationen vorbehalten sind (Rallis et al. 2022). Die Behandlungskonzepte unterliegen einer stetigen Optimierung und zielen darauf ab, die Überlebensraten zu verbessern, aber auch therapiebedingte Nebenwirkungen und Spätfolgen möglichst gering zu halten (Yiallouros und Kramm 2007).

In Deutschland wurde in den letzten Jahrzehnten eines der weltweit fortschrittlichsten Netzwerke für Hirntumore im Kindes- und Jugendalter etabliert. Das sogenannte HIT-Netzwerk (Hirntumore bei Kindern und Jugendlichen) der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) hat sich durch eine verbesserte Zusammenarbeit der kinder(neuro)onkologischen Kliniken unter anderem eine Verbesserung von Diagnostik und Therapie von kindlichen Hirntumoren und der damit stetigen Verbesserung der Heilungsaussichten und Reduzierung der Spätfolgen zur Aufgabe gemacht. Das Netzwerk genießt in dieser Form internationale Anerkennung. Zu diesem Netzwerk zählt sich die HIT-HGG Studiengruppe (früher HIT-GBM) unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Kramm in Göttingen. Mittlerweile können über 90 % der Kinder und Jugendlichen mit HGGs im Rahmen von multizentrisch angelegten Therapieoptimierungsstudien behandelt und entsprechend zentral in der HIT-HGG-Datenbank erfasst werden. Vor 1994 gab es nur kleine, oft lokal begrenzte/mono- oder oligozentrische Studien, mit geringer Fallzahl und fehlender Referenzbeurteilung und damit auch nur begrenzter Aussagekraft der Studienergebnisse.

Die große Schwankungsbreite in den Überlebensraten lässt vermuten, dass unter den hochgradigen Gliomen im Kindes- und Jugendalter Subentitäten mit *per se* besserer Prognose vorkommen. Bereits 1996 wurde von Duffner et al. vermutet, dass sich hinter dem unterschiedlichen Ansprechen auf die Therapie Mechanismen verbergen, die durch damalige histologische Methoden nicht abgrenzbar waren (Duffner et al. 1996). So zeigt sich ein unterschiedliches Ansprechen auf therapeutische Optionen beispielsweise in Abhängigkeit von der Tumorhistologie, dem Patientenalter oder der Tumorbiologie (El-Ayadi et al. 2017).

Die Therapie eines hochgradigen Glioms im Kindes- und Jugendalter sieht in erster Linie eine möglichst vollständige Resektion vor, dies jedoch unter der Prämisse, dabei möglichst wenig operationsbedingte neurologische Symptome zu verursachen. Durch die vorausgegangenen HIT-GBM-Studien konnte gezeigt werden, dass die Radikalität des

Resektionsgrades den größten prognostischen Einfluss auf das ereignisfreie und das Gesamtüberleben hat. Eine vergleichbare statistische Signifikanz in der Cox Regressionsanalyse konnte nur für die Tumorhistologie gezeigt werden (Kramm et al. 2006).

Selbst nach neurochirurgischer und neuroradiologischer Einschätzung einer kompletten Resektion von pädiatrischen HGGs kommt es trotzdem oft zu Rezidiven. Dies lässt sich durch verbleibende einzelne Tumorzellen im umgebenden Hirnnormalgewebe bedingt durch das infiltratives Wachstum hochgradiger Gliome erklären (Fangusaro 2012). Dies scheint per histologischer Definition nur in deutlich geringerem Ausmaß auf nicht diffus wachsende HGGs zuzutreffen. Wegen des malignen Phänotyps insgesamt beschränkt sich die aktuelle Standardtherapie auch bei nicht-diffusen HGG ähnlich wie bei den infiltrativen diffusen HGGs selbst nach totaler Resektion trotzdem nicht nur auf neurochirurgische Maßnahmen, sondern wird regelhaft ebenfalls ergänzt durch eine adjuvante Therapie in Form einer kombinierten Radio- (nur bei Kindern über drei Jahren) und Chemotherapie, um die Rezidivraten zu reduzieren und die Überlebensraten zu verbessern. Kinder unter drei Jahren erhalten neben der chirurgischen Therapie in der Regel auch bei den in dieser Altersgruppe noch sehr viel selteneren als bei älteren Kindern auftretenden nicht diffusen HGGs eine Chemotherapie nach dem HIT-SKK-Regime ohne zusätzliche Bestrahlung (Yiallouros und Kramm 2022).

Der Stellenwert einer postoperativen Bestrahlung von Glioblastomen wurde 1979 von Walker et al. dargestellt. Die Arbeitsgruppe zeigte eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 4-5 auf 9-12 Monate bei postoperativ bestrahlten Patienten (Walker et al. 1979). Eine fokale Bestrahlung des Tumorbetts ist seit vielen Jahren für Kinder über drei Jahren essentieller Bestandteil der Therapie hochgradiger Gliome, egal ob diffus oder nicht diffus. Die Standarddosis beträgt 50-60 Gy, fraktioniert verabreicht in täglichen Dosen von 1,8-2,0 Gy über sechs Wochen (Fallai and Olmi 1997).

Die Anerkennung eines multimodalen Konzeptes inklusive einer Chemotherapie gelang, nach Publikation der Ergebnisse der Phase III Studie (CCG-943) durch die Childrens Cancer Study Group im Jahre 1989. Die Wirksamkeit einer kombinierten Radio- und Chemotherapie bei hochgradigen pädiatrischen Astrozytomen wurde mit einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung belegt (Sposto et al. 1989). Ebenfalls konnte durch die HIT-GBM-C-Studie gezeigt werden, dass die Überlebensraten durch eine intensive Chemotherapie nach totaler Tumorresektion weiter verbessert werden konnten (Wolff et al. 2011).

Die Arbeitsgruppe von Stupp et al. konnte 2005 bei erwachsenen Patienten mit neudiagnostiziertem Glioblastom zeigen, dass eine Kombinationstherapie bestehend aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie mit der alkylierenden Substanz Temozolomid verbesserte EFS- und OS-Raten im Vergleich zu Kombinationen mit Operation und Bestrahlung alleine lieferte. Zudem wurde für Temozolomid eine vergleichsweise gute Verträglichkeit beschrieben (Stupp et al. 2005). Eine Übertragung des

Behandlungskonzeptes auf pädiatrische HGGs lieferte keine besseren Überlebenszahlen als in den vorhergehenden Behandlungsprotokollen (Cohen et al. 2011), was als negatives Ergebnis interpretiert wurde, obwohl die Behandlung mit Temozolomid in der Regel ein günstigeres Nebenwirkungsprofil mit kaum stationären Aufenthalt aufweist als frühere intensivere Chemotherapieprotokolle. Somit führte die vergleichsweise niedrige Nebenwirkungsrate und die einfache orale Verabreichungsform (nicht an Kliniksaufenthalt oder zentrale Venenzugänge gebunden) dazu, dass sich die Substanz Temozolomid als Bestandteil der Standardtherapie letztendlich durchgesetzt hat (Fangusaro 2012); auch der Mangel wirksamer Behandlungsalternativen hat hierbei eine wesentliche Rolle gespielt und spielt es leider immer noch.

Für Patienten mit einem hochgradigen Gliom stehen in Deutschland derzeit folgende Therapieoptimierungsstudien bzw. Therapieempfehlungen zur Verfügung (Yiallouros und Kramm 2022):

- **HIT-HGG-2013 Studie:** Die Patienten-Rekrutierung erfolgte in diese Studie von Juli 2018 bis einschließlich November 2023. Derzeit läuft die Behandlung und Nachbeobachtung noch bis Ende 2024. Die Behandlung in HIT-HGG-2013 basiert auf der derzeitigen Standardtherapie, bestehend aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie mit Temozolomid. Zudem sollte in einer randomisierten Fragestellung der zusätzliche Nutzen von Valproinsäure oder Chloroquin als sogenannte Strahlensensitizer untersucht werden. Da das Medikament Chloroquinphosphat im Juli 2019 vom Markt genommen wurde, war eine randomisierte Fragestellung nicht mehr möglich, sodass alle Patienten dem Valproinsäure-Arm zugeordnet wurden.
  Neue Patienten mit pädiatrischen HGGs werden aktuell in das 2023 eröffnete iHIT-HGG-Register aufgenommen, um eine gleichbleibend hohe Qualitätssicherung wie in HIT-HGG-2013 für Diagnostik und Therapie über das Angebot von Referenzbegutachtungen und -empfehlungen sicherzustellen. Die Standardtherapieempfehlung im Register für pädiatrische HGG-Patienten ≥ 3 Jahre besteht aktuell ohne Wissen eines möglichen therapeutischen Mehrwerts des zusätzlichen Valproats bei noch nicht vorliegenden Auswertungsergebnissen der HIT-HGG-2013-Studie in alleiniger Temozolomid-Radiochemotherapie, individuelle Therapieergänzungen sind natürlich möglich, liegen aber in der Verantwortung der behandelnden Ärzte.
- **HIT-SKK-Therapieempfehlung:** Therapieempfehlung für Kinder bis drei Jahre. Das empirisch über Jahrzehnte etablierte Säuglingsprotokoll HIT-SKK beinhaltet neben einer Operation eine alleinige Polychemotherapie ohne Bestrahlung.
- **HIT-HGG-REZ-Immunovac Studie:** Derzeit nur in Würzburg offene Studie für Patienten mit Rückfall oder Progress eines hochgradigen Glioms im Kindes- und Jugendalter. Die Studie untersucht den Nutzen einer Immuntherapie mit einer Impfung und gleichzeitiger doppelter Checkpointinhibition mit Nivolumab und Ipilimumab nach erneuter Operation.

Bei weiterhin schlechter Prognose ist eine weitere Verbesserung der Diagnostik und Therapie hochgradiger Gliome im Kindes- und Jugendalter zwingend erforderlich. Durch modernere Untersuchungsmethoden und molekulare Aufarbeitung von Tumorgewebe treten in jüngster Zeit zunehmend zielgerichtete medikamentöse Therapien in den Vordergrund. Dies zeigt

zum einen den Einfluss moderner Methoden auf die Klassifizierung der HGG-Subentitäten (Louis et al. 2021) und zum anderen die Entwicklung hin zu einer subtyp-spezifischen Therapie mit multimodalem Ansatz (Chatwin et al. 2021). Die tatsächliche Wirksamkeit solcher zielgerichteten Medikamente wird aktuell in einer Vielzahl von Studien untersucht (Rallis et al. 2022).

4.2 Ergebnisse im Kontext der Literatur

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation einer aussagekräftigen Patientenkohorte mit nicht diffusen hochgradigen WHO-Grad III Gliomen innerhalb der HIT-HGG-Datenbank der GPOH, um diese epidemiologisch und klinisch umfassend zu charakterisieren und in Bezug auf die oben genannten Hypothesen der aktuellen Arbeit zu prüfen. Die Unterschiede von nicht-diffusen gegenüber den diffusen pädiatrischen HGGs WHO-Grad III sollten definiert und beschrieben werden. Hierzu erfolgten eine Auswertung der verschiedenen nicht diffusen WHO-Grad III-Entitäten hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens insgesamt, sowie in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, primärer Metastasierung, Resektionsgrad, Bestrahlung, Chemotherapie (insbesondere Temozolomid), Vorliegen eines Tumorprädispositions-syndroms, sowie Erstmalignomen vor Diagnose eines HGG.

Ausgehend von 1886 erfassten Patienten mit hochgradigem Gliom in der HIT-HGG-Studiendatenbank zwischen 1994 und September 2022 lässt sich eine jährliche Erkrankungsrate von etwa 67 Patienten pro Jahr extrapolieren. Dies deckt sich mit den Daten des Kinderkrebsregisters bei etwa 2200 onkologischen Neuerkrankungen pro Jahr und einem Anteil von 10 % der HGGs an den Hirntumoren (23,6 % aller Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter). Somit zeigt sich auch für die HIT-HGG-Studiendatenbank eine hohe Melderate von etwa 90 %.

Schätzungsweise erkranken in Deutschland etwa 5 von 1.000.000 Kindern pro Jahr an einem hochgradigen Gliom. Von den 1886 Patienten der HIT-HGG-Studiendatenbank (Stand September 2022) wurde eine Kohorte gemäß in Kapitel 2.3 beschriebenen Kriterien selektioniert (jeweils WHO-Grad III, Angabe inklusive jährlicher Erkrankungsrate): 27 anaplastische Gangliogliome (0,96/Jahr), 36 pilozytische Astrozytome mit Anaplasie (1,29/Jahr), 11 anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome (0,39/Jahr) und in der Kontrollgruppe 103 anaplastische Astrozytome (3,67/Jahr), sowie 25 anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome (0,89/Jahr). Die absoluten Zahlen sowie die jährlichen Erkrankungsraten zeigen, dass es sich bei der Gruppe der nicht diffusen Gliome WHO-Grad III um extrem seltene Erkrankungen handelt. Abgesehen von den anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytomen, waren in allen Gruppen Jungen häufiger betroffen als Mädchen.

Bei der Auswertung der Überlebensraten zeigten sich im Vergleich zu den anaplastischen Astrozytomen sowohl bei den anaplastischen Gangliogliomen, als auch bei den pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie signifikant besseres OS- und EFS-Raten (5-Jahres-EFS-Raten bei AGA von 62,6 % ±9,4 %, bei APA von 49,2 % ±8,4 % und bei AA von 28,7 % ±4,6 %; 5-Jahres-OS-Raten bei AGA von 81,3 % ±7,5 %, bei APA von 76,3 % ±7,4 % und bei AA von 39,9 % ±5,0 % (vergleiche Kapitel 3.7)). Für die Gruppe der anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytome zeigte sich kein Unterschied in den EFS- und OS-Raten. Auch im Vergleich zu den anaplastischen Oligodendrogliomen/Oligoastrozytomen zeigte sich bei keiner der Gruppen ein Unterschied in Bezug auf die EFS- und OS-Raten.

Diese Ergebnisse unterstützen damit die Ausgangshypothese, dass die untersuchten nicht diffusen HGGs eventuell eine klinisch eigenständige Untergruppe von pädiatrischen HGGs darstellen mit klar definierten Unterschieden sowohl im direkten Vergleich untereinander als auch im Vergleich zu den diffus wachsenden anaplastischen Astrozytomen.

Anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome sind sehr seltene Hirntumoren und werden zu den diffusen Gliomen gezählt. Aufgrund der Seltenheit dieser Tumore fehlt auch hier eine gute klinische Charakterisierung in der Literatur (Goel et al. 2018). Im Allgemeinen wird dieser Gruppe eine vergleichsweise bessere Prognose unter den diffusen HGGs zugeschrieben. Dies konnte anhand der vorliegenden Patientenauswahl nicht bestätigt werden. In dieser Gruppe traten zwar signifikant weniger Ereignisse als bei den anaplastischen Astrozytomen auf, das Gesamtüberleben wich aber nicht signifikant voneinander ab (5-Jahres-EFS-Raten bei AO/AOA von 52,0 % ±10,0 % vs. 28,7 % ±4,6 % bei AA). Seit der WHO-Klassifikation für Hirntumore von 2016 ist auch eine molekulare Bestimmung des IDH1-Typs und der 1p19q-Kodeletion für die Diagnose eines Oligodendroglioms essentiell (Louis et al. 2016), sodass für diese Gruppe in Zukunft eine bessere Klassifizierung möglich sein wird.

Über alle untersuchten WHO-Grad-III Patienten hinweg, unabhängig von der jeweiligen Tumorentität, zeigte sich in der multivariaten Analyse mithilfe der Cox-Regressionsanalyse, dass nur der Resektionsgrad einen unabhängigen Prognosefaktor für das ereignisfreie Überleben darstellte. Für das Gesamtüberleben stellte neben dem Resektionsgrad auch das Alter einen unabhängigen Prognosefaktor dar (Tabelle 2). Damit hängt die Prognose nicht nur vom Resektionsgrad alleine ab, sondern ebenso vom Alter der Patienten. Dies deckt sich mit anderen Publikationen zum Thema. So beschrieben beispielsweise El-Ayadi et al. eine unterschiedliche Biologie mit altersbedingter Zunahme genetischer Alterationen und vergleichsweise besserer Prognose bei jüngeren Kindern. Sie schlussfolgerten daraus, dass es unter den hochgradigen Gliomen altersabhängige Untergruppen mit unterschiedlichem biologischen Verhalten und entsprechend unterschiedlichem Therapieansprechen geben muss (El-Ayadi et al. 2017).

Bei Betrachtung der einzelnen Histologien zeigte sich in der jeweiligen multivariaten Analyse mithilfe der Cox-Regressionsanalyse, dass bei den pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie

analog WHO-Grad III das Geschlecht und der Resektionsgrad unabhängige Prognosefaktoren für das ereignisfreie Überleben darstellen. Für das Gesamtüberleben zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern. Männliche Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie bekamen unabhängig vom Resektionsgrad mehr Rezidive, dennoch zeigten sich bei beiden Geschlechtern vergleichbare Gesamtüberlebensraten.

Bei den anaplastischen Astrozytomen stellte mithilfe der Cox-Regressionsanalyse der Resektionsgrad den einzigen unabhängigen Prognosefaktor für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben dar (Tabelle 3).

Bei einigen wenigen Patienten trat das hochgradige Gliom nach einer anderen onkologischen Vorerkrankung im Sinne eines Zweitmalignoms auf. Bei keiner der untersuchten Gruppen hatte dies signifikante Auswirkungen auf das ereignisfreie Überleben oder das Gesamtüberleben.

Bei fehlenden Angaben zur Bestrahlung erfolgte in aller Regel keine Strahlentherapie. Die Gründe für eine nicht durchgeführte Bestrahlung waren in den meisten Fällen ein Patientenalter unter 3 Jahren, ein schlechter Allgemeinzustand, postoperativer Exitus oder eine Ablehnung der Therapie durch die Eltern bzw. individuelle Heilversuche ohne Radiotherapie.

Von den insgesamt 202 Patienten erhielten 7 (3,4 %) Patienten keine Chemotherapie, bei 17 (8,4 %) Patienten fehlte die Angabe. Die meisten Patienten wurden im Rahmen der HIT-GBM und HIT-HGG-Studienprotokolle behandelt. Hier waren die Gründe für eine fehlende Chemotherapie meist ein schlechter Allgemeinzustand, postoperativer Exitus oder Ablehnung der Therapie durch die Eltern bzw. individuelle Heilversuche ohne Chemotherapie. Bei den Patienten, die offensichtlich keine Strahlentherapie erhielten, spielten ähnliche Gründe eine Rolle für eine Nicht-Durchführung der Strahlentherapie, wobei hier aber auch einige Patienten aufgrund ihres sehr jungen Alters auch protokollgemäß keine Radiotherapie erhielten.

4.2.1 Anaplastische Gangliogliome WHO-Grad III

Zu anaplastischen Gangliogliomen finden sich insgesamt in der Literatur nur wenige Fallberichte (Hall et al. 1986; Karabekir et al. 2006) und Serien mit kleiner Fallzahl (Chintagumpala et al. 1996; Karremann et al. 2009). Die Prognose wird im Allgemeinen trotz der Zugehörigkeit zu den WHO-Grad III Tumoren als gut beschrieben. Leider wurden anaplastische Gangliogliome aus der aktuellen 5. Fassung der WHO-Klassifikation von 2021 als eigene Entität abgeschafft. Diese Entscheidung wurde wohl getroffen aufgrund der Vorab-Daten der erst nach Veröffentlichung der aktuellen WHO-Klassifikation erschienenen Publikation aus der Heidelberger Neuropathologie (Reinhardt et al. 2022), wo

bei 54 erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit histologisch diagnostiziertem anaplastischem Gangliogliom die erweiterte molekulare Analysen einschließlich Methylierungsarray eine Gruppe sehr unterschiedlicher benigner und maligner Hirntumorerkrankungen erbrachte, was als fehlender Hinweis darauf interpretiert wurde, dass anaplastische Gangliogliome als eigenständige Tumorentität existieren. Diese retrospektive Behandlungskohorte erscheint insgesamt sehr heterogen, was sich an der Altersspanne von 1-81 Jahren sehr deutlich widerspiegelt. Zu einem größeren Teil fehlten auch relevante klinische Angaben, was dem retrospektiven Charakter und der Herkunft der Tumorproben aus vielen weltweit verstreuten Neuropathologien geschuldet sein mag, aber natürlich Fragen insgesamt bezüglich der Aussagekraft aufwirft. Auch waren nur 19 der 54 Patienten bei Diagnosestellung unter 18 Jahren, damit war die pädiatrische Kohorte dieser retrospektiven neuropathologischen Untersuchung zahlenmäßig deutlich kleiner als die der vorliegenden Arbeit. Aufgrund dessen ist zum weiteren Informationsgewinn in einem separaten Projekt eine molekulare Aufarbeitung der Tumorproben der von uns erfassten Fälle geplant. Die aktuelle WHO-Klassifikation (Louis et al. 2021) lässt dabei im Kapitel zu den Gangliogliomen im Abschnitt „Grading“ auf S. 113 die Möglichkeit offen, dass es zukünftig wieder Anaplastische Gangliogliome als Entität geben könnte: „*However, ganglioglioma with anaplasia in the glial component (termed „anaplastic ganglioglioma“) … habe been reported … However, most of these prior studies lacked molecular analysis to exclude other high-garde glioma subtypes. Further studies are needed to confirm the existence of anaplastic ganglioglioma and establish its diagnostic criteria.”*

In der vorliegenden Arbeit wurde also, wie gerade ausgeführt, die bisher größte Gruppe von Patienten mit anaplastischen Gangliogliomen im Kindes- und Jugendalter untersucht. Es fanden sich dabei 27 Patienten mit referenzneuropathologisch allerdings „nur“ rein histologisch bestätigtem anaplastischem Gangliogliom. Wie ebenfalls bereits ausgeführt, handelt es sich um ausgesprochen seltene Gliome. Aus den von uns gewonnenen Daten lässt sich eine jährliche Erkrankungsrate von 0,96 Patienten (bezogen auf Deutschland) schätzen. Sie treten in allen Altersgruppen mit einem Altersmedian von 11,3 Jahren (Range 2,91-17,17 Jahre) auf und zeigen eine Prädominanz beim männlichen Geschlecht, was sich mit vorausgegangenen Studien an pädiatrischen Gangliogliomen (Chintagumpala et al. 1996) und pädiatrischen anaplastischen Gangliogliomen deckt (Karremann et al. 2009) letztere Arbeit stellt aber eine frühere Auswertung der anaplastischen Gliome aus der HIT-HGG-Studiendatenbank dar.

Prinzipiell treten anaplastische Gangliogliome in allen Teilbereichen des zentralen Nervensystems auf. Die zwei häufigsten Lokalisationen waren in der untersuchten Kohorte Cortex mit 17 Patienten (63 %) und Spinal mit 5 Patienten (18,5 %). Ein guter operativer Zugangsweg bei kortikaler Lokalisation und entsprechende Limitationen bei spinaler Lokalisation erklären möglicherweise die unterschiedliche Prognose in dieser Patientengruppe (s. u.). Bei einem Großteil der Patienten (n=19, entsprechend 70,4 %) konnte eine totale/subtotale Resektion durchgeführt werden. Nur zwei Patienten erhielten

keine Bestrahlung, davon war ein Patient jünger als drei Jahre und wurde entsprechend dem Säuglingsprotokoll HIT-SKK behandelt. Die meisten Patienten (n=18 entsprechend 66,7 %) erhielten eine Chemotherapie mit Temozolomid. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter prognostischer Unterschied für eine Therapie mit oder ohne Temozolomid.

Bei den anaplastischen Gangliogliomen konnte in der multivariaten Analyse kein unabhängiger Prognoseparameter identifiziert werden. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben sowohl für Patienten mit Tumorlokalisation im Cortex (verglichen mit der zweithäufigsten, spinal gelegenen Lokalisation), als auch für Patienten nach totaler/subtotaler Resektion (im Vergleich zu einer nicht totalen/subtotalen Resektion). Während im Bereich des Cortex eine totale/subtotale Resektion allein durch die gute Erreichbarkeit und wenig Funktionsverlust möglich ist, ist eine totale/subtotale Resektion im Bereich des Spinalmarks oftmals durch einen erheblichen Funktionsverlust limitiert. Somit scheint hier ein Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Resektionsgrad zu bestehen. Dies bestätigt sich durch die Ergebnisse für diese Tumorgruppe in der Cox Regressionsanalyse, wo sich, wie bereits gesagt, keine unabhängigen Prognosefaktoren, auch nicht bezüglich Lokalisation oder Resektionsausmaß ausmachen ließen; beide Parameter scheinen sich also gegenseitig zu beeinflussen. Die 5-Jahres-OS-Raten lagen bei Lokalisation im Cortex bei 94,1 % ±5,7 % und bei spinaler Lokalisation bei 40,0 % ±21,9 % (Abbildung 5) und bei den Patienten mit totaler/subtotaler Resektion bei 94,4 % ±5,4 % und in der Gruppe mit anderen Resektionsgraden (Partiell/Biopsie/keine Resektion) bei 42,9 % ±18,7 % (Abbildung 6).

Die Prognose für Patienten mit anaplastischem Ganglioglioma WHO-Grad III ist also insgesamt gut. Es zeigten sich 5-Jahres-EFS-Raten von 62,6 % ±9,4 % und 5-Jahres-OS-Raten von 81,3 % ±7,5 %. Eine bessere Prognose haben Patienten mit einer Tumorlokalisation im Cortex und Patienten, bei denen eine totale/subtotale Resektion erfolgt. Dies sollte also in jedem Falle als Therapieziel angestrebt werden. Die Ergebnisse weichen damit minimal von einer früheren Untersuchung von Karremann et al. an einer damals kleineren Gruppe von acht Patienten aus den HIT-GBM-Studien mit anaplastischem Ganglioglioma ab (Karremann et al. 2009). Die frühere Arbeit zeigte verbesserte Gesamtüberlebensraten nur nach einer totalen Resektion bei anaplastischen Gangliogliomen. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit an mittlerweile 27 Patienten mit AGA konnte ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben nicht nur für die totale, sondern auch für die subtotale Tumorresektion nachgewiesen werden, also insgesamt für einen Resektionsgrad von 90 bis 100 %. Zudem scheint bei zunehmender Patientenzahl die Lokalisation, wie oben beschrieben, ebenfalls eine zunehmende, wenn auch nicht unabhängige prognostische Bedeutung zu gewinnen.

Im Vergleich zu den anaplastischen Astrozytomen WHO-Grad III zeigten sich bei den anaplastischen Gangliogliomen signifikant bessere EFS- und OS-Raten (5-Jahres-EFS-Raten

bei AGA 62,6 % ±9,4 % und bei AA 28,7 % ±4,6 %; 5-Jahres-OS-Raten bei AGA 81,3 % ±7,5 % und bei AA von 39,9 % ±5,0 % (vergleiche Kapitel 3.7).

Zusammenfassend lässt sich für die bislang größte Kohorte anaplastischer Gangliogliome des Kindes- und Jugendalters sagen, dass diese Gruppe trotz Zugehörigkeit zu den hochgradigen Gliomen eine vergleichsweise gute Prognose hat. Anaplastische Gangliogliome im Kindes- und Jugendalter treten in allen Altersgruppen und in allen Teilbereichen des zentralen Nervensystems auf, wobei über 60 % im Bereich des Cortex zu finden waren. Die Prognose wird durch eine Lokalisation im Bereich des Cortex und eine totale/subtotale Resektion weiter begünstigt, sodass letztere nach Möglichkeit angestrebt werden sollte.

4.2.2 Pilozytische Astrozytome mit Anaplasie analog WHO-Grad III

Zu pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie analog WHO-Grad III finden sich nur wenige Arbeiten in der Literatur. Die Existenz dieser Diagnose wird in der aktuellen 5. Fassung der WHO-Klassifikation weiterhin bestätigt, aber als Subtyp des pilozytischen Astrozytoms (Louis et al. 2021; S. 83 und S.86). Dem gegenüber ist in der aktuellen WHO-Klassifikation als eigene Entität das ebenfalls nicht-diffuse, vorwiegend bei Patienten über 20 Jahren auftretende Hochgradige Astrozytom mit piloiden Eigenschaften klar, vor allem im Methylierungsprofil abzugrenzen (Capper et al. 2018; Reinhardt et al. 2018; Louis et al. 2021), das nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist. Die (Sub)Entität eines Pilozytischen Astrozytoms mit Anaplasie erscheint zwar anerkannt, aber weiterhin im Fluss; auch die prognostische Bedeutung verschiedener Parameter, insbesondere im Kindes- und Jugendalter, bleibt weiterhin unklar. Diese fortbestehende dynamische Entwicklung dieser Tumordiagnose zeigt sich auch sehr gut in den sich wandelnden Namensgebungen in den jeweiligen Neuauflagen der WHO-Klassifikation für ZNS-Tumore, in denen sich die Diagnose von „anaplastischem (pilozytischem) Astrozytom“ (2. Edition 1993) zu „anaplastischem (malignen) pilozytischem Astrozytom“ (3. Edition 2000 und 4. Edition 2007) bis zuletzt zu „pilozytischem Astrozytom mit Anaplasiezeichen“ (Überarbeitete 4. Edition 2016 und 5. Edition 2021) änderte.

Während pilozytische Astrozytome die häufigsten Hirntumore im Kindes- und Jugendalter darstellen, kommen pilozytische Astrozytome mit Anaplasie nur sehr selten vor. Die anaplastischen Eigenschaften können sowohl bei Erstdiagnose, als auch im Sinne einer malignen Transformation bei Progress eines pilozytischen Astrozytoms ohne Anaplasie, auftreten (Gareton et al. 2019).

Eine Studie mit 36 Patienten (davon 11 pädiatrische Patienten zwischen 3 und 17 Jahren) mit pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie zeigte, dass diese eher im Erwachsenenalter und auch eher im Bereich der hinteren Schädelgrube auftraten, auch wenn andere ZNS-Regionen natürlich auch betroffen sein können. In dieser gemischten Population

pädiatrischer und adulter Patienten zeigten sich heterogene genetische Eigenschaften. Es fanden sich BRAF-Duplikationen, NF1 Mutationen in der Keimbahn und somatisch, Verlust der nukleären ATRX-Expression und einer alternativen Verlängerung der Telomere (ALT). In einigen Fällen fanden sich auch H3-K27M Alterationen. Vier der pädiatrischen Patienten (36 %) hatten einen Verlust der nukleären ATRX-Expression und eine konkurrierende alternative Verlängerung der Telomere. In dieser Arbeit wurde ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben für pädiatrische Patienten im Vergleich zu adulten Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie gezeigt (Rodriguez et al. 2018).

Die bisher umfangreichste Arbeit mit ausschließlich pädiatrischen Patienten mit pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie stammt aus Frankreich aus dem Jahr 2019 von Gareton et al. und legt den Fokus auf die histomolekulare Charakterisierung dieser Tumore (Gareton et al. 2019). Darüber hinaus finden sich nur einzelne Fallberichte.

Die hier untersuchte Kohorte zählt zu den bisher größten Fallserien. Von den 1886 Patienten der HIT-HGG-Studiendatenbank konnten nach o. g. Kriterien 36 Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III identifiziert werden. Anhand der vorliegenden Fälle lässt sich für Deutschland eine Erkrankungsrate von 1,29 Patienten pro Jahr extrapolieren.

In den hier untersuchten Patienten von pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasiezeichen zeigt sich ein Auftreten in allen Altersgruppen mit einem Altersmedian von 11,6 Jahren (Range 1,1-17,6 Jahre) und wie bei fast allen hochgradigen Gliomen eine Prädominanz beim männlichen Geschlecht. In der pädiatrischen Kohorte von Gareton et al. ist hingegen der Altersmedian mit 7,0 Jahren deutlich niedriger, und es zeigte sich eine Prädominanz beim weiblichen Geschlecht. Die Arbeit von Rodriguez et al. weist in der gemischten Population ebenfalls eine Prädominanz beim männlichen Geschlecht auf.

Prinzipiell treten pilozytische Astrozytome mit Anaplasie in allen Teilbereichen des zentralen Nervensystems auf, die häufigsten Lokalisationen waren in der untersuchten Kohorte Cortex mit 18 Patienten (50 %), gefolgt von Cerebellum mit 8 Patienten (22,2 %) und Thalamus/Basalganglien mit 7 Patienten (19,4 %). Diese Verteilung der Tumore weicht sowohl von der publizierten pädiatrischen Kohorte von Gareton et al. ab (dort 45 % im Cerebellum, 52 % im Bereich der Mittellinie und nur einer im Cortex), als auch von der gemischten Kohorte von Rodriguez et al. (58 % im Cerebellum/fossa posterior, 17 % supratentoriell, 8 % supratentoriell intraventrikulär, 8 % im Tectum/pineal und 5 % spinal).

Bei 4 Patienten (11,1 %) wurde bereits bei Diagnosestellung eine primäre Metastasierung festgestellt. Ein Vergleichswert in der Literatur findet sich nicht.

Bei einem Großteil der Patienten (n=25, entsprechend 69,4 %) konnte eine total/subtotale Resektion durchgeführt werden. Nur zwei Patienten erhielten keine Bestrahlung, davon war ein Patient jünger als drei Jahre und wurde entsprechend dem Säuglingsprotokoll HIT-SKK

behandelt. 16 Patienten (44,4 %) erhielten eine Chemotherapie mit Temozolomid, während 18 Patienten (50 %) eine Chemotherapie ohne Temozolomid erhielten.

Pilozytische Astrozytome mit Anaplasie haben unter den hochgradigen Gliomen eine vergleichsweise gute Prognose. Die 5-Jahres-EFS-Raten lagen bei 49,2 % ±8,4 % (Abbildung 14) und die 5-Jahres-OS-Raten bei 76,3 % ±7,4 % (Abbildung 15). Im Vergleich zu den anaplastischen Astrozytomen WHO-Grad III zeigten sich signifikant bessere Raten für das ereignisfreie Überleben, sowie für das Gesamtüberleben (5-Jahres-EFS bei AA 28,7 % ±4,6 %, 5-Jahres-OS bei AA 39,9 % ±5,0 %) (Abbildung 22 undAbbildung 23).

In der multivariaten Analyse mithilfe der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass bei den pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie analog WHO-Grad III sowohl das Geschlecht als auch der Resektionsgrad unabhängige Prognosefaktoren für das ereignisfreie Überleben darstellten. Das ereignisfreie Überleben war für weibliche Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III signifikant besser als für männliche Patienten. Die 5-Jahres-EFS-Raten lagen für weibliche Patienten bei 67,7 % ±11,9 % und für männliche Patienten bei 35,0 % ±10,7 % (Abbildung 10). Für das Gesamtüberleben zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern. Männliche Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie bekamen unabhängig vom Resektionsgrad mehr Rezidive, dennoch zeigten sich bei beiden Geschlechtern vergleichbare Gesamt-überlebensraten.

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patienten, die eine Chemotherapie mit Temozolomid erhielten. Die 5-Jahres-OS-Raten lagen nach Therapie mit Temozolomid bei 93,3 % ±6,4 % und ohne Temozolomid bei 61,1 % ±11,5 % (Abbildung 13).

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass pilozytische Astrozytome mit Anaplasie eine eigenständige Gruppe mit vergleichsweise besserer Prognose unter den hochgradigen Gliomen darstellen. Die Prognose ist *per se* bei weiblichen Patienten besser. Wie es dazu kommt konnte bislang nicht geklärt werden und muss in weiteren Studien unter Berücksichtigung histomolekularer Parameter weiter untersucht werden. Positiv beeinflussen lässt sich die Prognose durch eine totale/subtotale Resektion. Signifikant bessere EFS- und OS-Raten bei totaler vs. subtotaler Resektion wurden für pilozytische Astrozytome mit Anaplasie bereits gezeigt (Rodriguez et al. 2018). Daraus lässt sich schließen, dass die Prognose durch einen zunehmenden Resektionsgrad verbessert werden kann. Eine möglichst vollständige Resektion sollte daher angestrebt werden. Außerdem verbessert eine Therapie mit Temozolomid, verglichen mit einer Therapie ohne Temozolomid, in den hier vorliegenden Daten das Outcome der Patienten. Ein positiver Effekt durch Temozolomid konnte bei Erwachsenen Patienten mit hochgradigem Gliom bereits belegt werden (Stupp et al. 2005). Auch wenn diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf hochgradige Gliome im Kindes- und Jugendalter übertragen werden können (Cohen et al. 2011), sollten eine vergleichsweise niedrige Nebenwirkungsrate und die einfache orale Verabreichungsform in

Kombination mit den vorliegenden Ergebnissen dazu beitragen, dass Therapiekonzepte für pilozytische Astrozytome mit Anaplasie, neben einer Operation und Bestrahlung, weiterhin eine Chemotherapie mit Temozolomid beinhalten.

4.2.3 Anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III

Mit 11 gemeldeten Patienten zwischen 1994 und 2022 in der HIT-HGG-Datenbank stellt die Gruppe der anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytome WHO-Grad III die kleinste unter den in der aktuellen Arbeit untersuchten Gruppe von nicht diffusen hochgradigen Gliomen dar. Aus diesen Zahlen lassen sich etwa 0,4 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland schätzen. Die Diagnose wurde erstmals 1979 an einer Fallserie von 12 Patienten zwischen 7 und 25 Jahren beschrieben (Kepes et al. 1979). Pleomorphe Xanthoastrozytome machen etwa 1 % der astrozytären Gliome aus, sie haben einen Altersgipfel in der zweiten Lebensdekade, betreffen beide Geschlechter gleichermaßen und treten vorwiegend supratentoriell im Cortex auf (Kepes et al. 1979; Giannini et al. 1999; Ida et al. 2015). Seit der revidierten 4. Fassung der WHO-Klassifikation für ZNS-Tumore von 2016 erfolgt eine Einteilung in pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad II und anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad III. Als Anaplasiezeichen werden mehr als fünf Mitosen pro 10 high-power fields angesehen (Ida et al. 2015). Bedingt durch die Seltenheit dieser Tumore wächst das Verständnis für diese Entität nur sehr langsam. In der Literatur finden sich einige Fallberichte sowie einige kleinere Fallserien und Übersichtsarbeiten.

Die hier untersuchte Kohorte enthält ausschließlich pädiatrische Patienten mit anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytomen. Der Altersmedian lag bei 12,9 Jahren, mit einem Spektrum von 5,5 bis 17,6 Jahren. Beide Geschlechter waren gleichermaßen betroffen. Bei allen Patienten war die Primärlokalisation im Cortex, davon lagen 8 im Temporallappen. Diese Verteilung der Lokalisationen sowie der Geschlechterverteilung ist vergleichbar mit publizierten Übersichtsarbeiten (Ida et al. 2015). Bei 4 Patienten (36 %) erfolgte eine totale, bei 5 Patienten (45,5 %) eine subtotale Resektion, bei 2 Patienten eine Biopsie. Alle Patienten wurden bestrahlt und erhielten eine Chemotherapie (bei zwei Patienten fehlte die Angabe zur Chemotherapie). Bei 3 Patienten (27,3 %) enthielt die Chemotherapie Temozolomid, bei 6 Patienten (54,5 %) enthielt die Chemotherapie kein Temozolomid. Bei einem Patienten wurde drei Jahre vor Diagnose eines anaplastischen pleomorphen Xantoastrozytoms ein Gangliogliom WHO-Grad II diagnostiziert.

In der Gruppe der anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytome WHO-Grad III zeigten sich 5-Jahres-EFS-Raten von 42,4 % ±15,6 % (Abbildung 18). Die 5-Jahres-OS-Raten lagen bei 72,7 % ±13,4 % (Abbildung 19). Nach 5,5 Jahren erlitten fast 80 % der Patienten ein Rezidiv, das Gesamtüberleben ist hierfür vergleichsweise günstig. Woran dieser offensichtliche Erfolg möglicher Rezidivtherapien liegt, lässt sich an der aktuellen Kohorte

nicht eruieren. Die Rezidivtherapien in der vorliegenden Arbeit waren heterogen und reichten von Temozolomid, Cyclophosphamid und VP16 über Bestrahlungstherapie bis hin zur erneuten Resektion. Ein Patient erhielt eine Kombinationstherapie gefolgt von einer Immuntherapie, bei einem Patienten wurden alternative Heilmethoden angewandt. Im Vergleich zu den anaplastischen Astrozytomen WHO-Grad III oder zu den anaplastischen Oligodendrogliomen/Oligoastrozytomen zeigte sich zwar ein tendenziell besseres Gesamtüberleben, dieses erreichte aber keine statistische Signifikanz. Es zeigte sich aber auch kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu den anaplastischen Gangliogliomen und zu den pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie.

Bei sehr geringer Fallzahl von 11 Patienten konnte in der multivariaten Analyse mithilfe der Cox Regressionsanalyse kein unabhängiger prognostischer Parameter ausgemacht werden. In der Überlebenszeitanalyse mithilfe der Kaplan Meier Analyse zeigte sich allerdings ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben für männliche Patienten. Die 5-Jahres-EFS-Raten lagen für männliche Patienten bei 75,0 % ±21,7 % und für weibliche Patienten bei 16,7 % ±15,2 % (Abbildung 16). Das Gesamtüberleben (OS) war in dieser Gruppe ebenfalls signifikant besser für männliche Patienten. Nach über 15 Jahren lebten beeindruckender Weise noch alle männlichen Patienten, wohingegen die 5-Jahres-OS-Rate bei weiblichen Patienten bei 50,0 % ±20,4 % lag (Abbildung 17). Womit sich dieser deutliche geschlechtsspezifische Unterschied begründen lässt bleibt aktuell rein spekulativ.

Alle Tumore waren im Bereich des Cortex lokalisiert und boten somit einen guten operativen Zugangsweg, trotzdem konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten keine totale Resektion erzielt werden. In der hier vorliegenden Arbeit werden totale und subtotale Resektion zusammen gegen nicht totale/subtotale Resektion untersucht. Möglicherweise ist durch eine komplette Resektion eine Verbesserung der EFS- und OS-Raten bei dieser Tumorentität zu erreichen. Das Ausmaß der Tumorresektion wurde in anderen Arbeiten als unabhängige prognostische Variable beschrieben (Ida et al. 2015).

Die aktuellen eigenen Ergebnisse sind aufgrund der sehr geringen Fallzahl sehr vorsichtig zu interpretieren. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind erforderlich.

4.3 Kritische Reflexion

Kritisch hinterfragt werden muss sicherlich die noch heute bestehende Gültigkeit mancher Tumordiagnosen in der vorliegenden Arbeit, da sich die diagnostischen Möglichkeiten innerhalb des Erfassungszeitraums der vorliegenden Arbeit erheblich verbessert haben. Dies spiegelt sich auch in den jeweiligen Neuauflagen der WHO-Klassifikation für Hirntumore wider. Traditionelle Diagnosestandards beruhen meist auf morphologischen Kriterien anhand konventioneller histologischer Färbungen und immunhistochemischen Untersuchungen mit Antikörpern. Eine weitere Instanz zur Verbesserung der

Diagnosesicherheit ist die Mitbeurteilung durch eine Referenzpathologie, was mittlerweile eine Grundvoraussetzung zur Teilnahme an den kinderonkologischen Therapie-optimierungsstudien zumindest in Deutschland ist. Zunehmend treten ergänzende molekulare Untersuchungsmethoden in den Vordergrund. Mit solchen Methoden lassen sich unter anderem Veränderungen in Onkogenen, Tumorsuppressorgenen, oder Signalkaskaden detektieren (Rutkowski et al. 2006). Eine auf DNA-Methylierungsprofilen beruhende Klassifikation von ZNS-Tumoren hat dabei die neuropathologische Tumordiagnostik in den letzten Jahren revolutioniert und ist inzwischen oftmals integraler Bestandteil der Diagnosefindung (Capper et al. 2018). Dies führt mitunter zu neuen Diagnosegruppen oder bei Nachuntersuchungen aus asserviertem Biomaterial zum Teil zu einer nachträglichen Änderung der ursprünglichen Diagnose. So konnte beispielsweise die Arbeitsgruppe von Reinhardt et al. an einer Gruppe von 54 Patienten mit histologischer Diagnose eines anaplastischen Gangliogliums zeigen, dass sich bei einem Großteil der Patienten die Diagnose durch einen kombinierten Einsatz morphologischer und molekularer Untersuchungsmethoden im Nachhinein änderte (Reinhardt et al. 2022). Dies verdeutlicht nochmal die Diagnoseunsicherheiten bei retrospektiven Untersuchungen seltener Tumorentitäten über die letzten Dekaden und eine mögliche Verfälschung der Überlebensdaten.

Der retrospektive Charakter der Untersuchung stellt natürlich auch schon *per se* eine Limitierung dar, vor allem im Vergleich zu prospektiven Untersuchungen. Auch resultiert dadurch eine größere Variation in der Behandlung der Patienten, was die Interpretation von Überlebensdaten erschwert.

Nichtdestotrotz muss man trotz aller Einschränkungen festhalten, dass für sehr seltene Entitäten/Tumortypen es kaum andere Untersuchungsmöglichkeiten zum Erkenntnisgewinn gibt, als der aktuell in der vorliegenden Arbeit verfolgte Ansatz. Eine sehr sinnvolle, die Qualität der getroffenen Aussagen deutlich verbessernde Zusatzuntersuchung besteht in der retrospektiven molekulargenetischen Reanalyse des Tumormaterials entsprechend den Diagnostikkriterien der aktuellen 5. Fassung der WHO-Klassifikation, um die Aussagekraft der klinischen Ergebnisse zu reevaluieren. Solche Untersuchungen sind aber oft sehr stark eingeschränkt dadurch, dass entweder kein oder nicht mehr genügend Tumormaterial bei jedem Patienten zur Verfügung steht oder dass das Material aufgrund seines Alters nicht mehr qualitativ hin- bzw. ausreichend ist für eine suffiziente molekulare Diagnostik.

Insgesamt ist der Wert von retrospektiven klinischen Analysen bei sehr seltenen Tumorentitäten trotz der genannten Einschränkungen oft der einzige sinnvolle Ansatz zur Erkenntnisvermehrung bzw. überhaupt erst zum Erkenntnisgewinn. Wenn möglich sollten die analysierten Diagnosen durch molekulare Reanalysen bestätigt werden, um die Aussagekraft der Daten zu stärken.

4.4 Schlussfolgerungen für die Zukunft

Für zukünftige Untersuchungen ist somit neben einer referenzpathologischen Mitbeurteilung eine möglichst exakte Diagnosestellung anhand modernster Untersuchungsmethoden einschließlich molekularer Diagnostik unabdingbar. In der aktuell fünften Edition der WHO-Klassifikation für Hirntumore zeichnet sich ein entsprechender Trend ab, und viele Diagnosen werden mittlerweile unter Berücksichtigung molekularer Marker und vor allem von Methylierungsanalysen definiert. Anhand der exakten Diagnose und weiterer Kriterien wie z. B. Patientenalter, Tumorlokalisation und Resektionsgrad kann dann eine individuelle Risikostratifizierung erfolgen, an der sich dann die weitere Therapie orientiert. Ziel von epidemiologischen und klinischen Untersuchungen wie der vorliegenden ist das Aufdecken möglicher Tumorgruppen und/oder Tumorsubgruppen mit unterschiedlicher Prognose, die von Therapieänderungen, z. B. in Richtung molekular ausgerichteter Therapiestrategien oder aber auch von Therapiedeeskalationen möglicherweise profitieren mit weniger Folgeproblemen bei gleichbleibenden Überlebensraten. Solche neuen Ansätze und Überlegungen, zu denen Untersuchungen wie in der vorliegenden Arbeit Denkanstöße oder sogar die Grundlage bilden, können dann letztendlich nur im Rahmen von prospektiven, randomisierten Fragestellungen abschließend beantwortet werden.

Für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten sehr seltenen Tumorgruppen pädiatrischer nicht diffuser HGGs stellen sich folgende Maßnahmen bzw. Projekte als hilfreich und zielführend im Sinne des Weiteren klinischen, diagnostischen und therapeutischen Erkenntnisgewinnes dar:

1. **IHIT-HGG-Register:** Seit November 2023 ist das iHIT-HGG-Register für den Patienteneinschluss deutschlandweit geöffnet, dass die prospektive und auch retrospektive Erfassung von pädiatrischen HGGs bei Kindern und Jugendlichen von 0-18 Jahren und bei jungen Erwachsenen bis 24 Jahre erlaubt. Dazu zählen unter anderem auch Patienten, die an einem der untersuchten seltenen nicht diffusen WHO-Grad III-Tumoren erkranken. Neben Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie werden auch molekulare Parameter erfasst, und alle prospektiv erfassten Diagnosen erfolgten im Rahmen der aktuellen 5. Fassung der WHO-Klassifikation. Vor allem für histologisch sich als anaplastische Gangliogliome darstellende Tumore besteht so zukünftig die unmittelbare Korrelation mit molekularen Befunden und Diagnosen. Auch für die anderen beiden Diagnosen ergeben sich hierdurch zukünftige Möglichkeiten, molekulare Parameter in die Auswertungen miteinzubeziehen.
2. **Die molekulare Reanalyse von Tumorarchivmaterial** der in der vorliegenden Arbeit erfassten und retrospektiv ausgewerteten Patienten soll die retrospektive Diagnosesicherheit erhöhen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden entsprechend der 4. revidierten WHO-Klassifikation von 2016 und früherer Fassungen die folgenden nicht-diffusen HGG-Entitäten untersucht, alle WHO-Grad III (bzw. analog WHO-Grad III): Anaplastische pilozytische Astrozytome, anaplastische Gangliogliome und anaplastische pleomorphe Xanthoastrozytome.

Als Kontrollgruppe wurden diffuse WHO-Grad III-HGGs herangezogen. Als Hauptvertreter der diffusen WHO-Grad III-HGGs, das anaplastische Astrozytom, sowie anaplastische Oligodendrogliome und anaplastische Oligoastrozytome, die ebenfalls den diffusen HGGs zugeordnet werden, denen aber ein besseres Gesamtüberleben zugeschrieben wird.

Von den 1886 Patienten der HIT-HGG-Studiendatenbank (Stand September 2022) konnten nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien 27 Patienten mit anaplastischem Gangliogliom WHO-Grad III, 36 Patienten mit pilozytischem Astrozytom mit Anaplasie analog WHO-Grad III und 11 Patienten mit anaplastischem pleomorphem Xanthoastrozytom WHO-Grad III identifiziert werden. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 103 Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III und 25 Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III zusammen. Abgesehen von den anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytomen, waren in allen Gruppen Jungen häufiger betroffen als Mädchen.

Für Patienten mit anaplastischen Gangliogliomen und pilozytischen Astrozytomen mit Anaplasie zeigten sich im Vergleich zu den Patienten mit anaplastischen Astrozytomen signifikant besseres OS- und EFS-Raten. Für die Gruppe der anaplastischen pleomorphen Xanthoastrozytome zeigte sich kein Unterschied in den EFS- und OS-Raten. Auch im Vergleich zu den anaplastischen Oligodendrogliomen/Oligoastrozytomen zeigte sich bei keiner der Gruppen ein Unterschied in Bezug auf die EFS- und OS-Raten.

Die Ergebnisse unterstützen die Ausgangshypothese, dass die untersuchten nicht-diffusen HGGs eventuell eine klinisch eigenständige Untergruppe von pädiatrischen HGGs darstellen mit klar definierten Unterschieden sowohl im direkten Vergleich untereinander als auch im Vergleich zu den diffus wachsenden anaplastischen Astrozytomen.

Für die Gruppe der anaplastische Oligodendrogliome/Oligoastrozytome, denen eine vergleichsweise bessere Prognose unter den diffusen HGGs zugeschrieben wird, konnte dies anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Es traten zwar signifikant weniger Ereignisse als bei den anaplastischen Astrozytomen auf, das Gesamtüberleben wich aber nicht signifikant voneinander ab.

Mithilfe der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass nur der Resektionsgrad einen unabhängigen Prognosefaktor für das ereignisfreie Überleben darstellte. Für das Gesamtüberleben stellte neben dem Resektionsgrad auch das Alter einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Dies stützt die Hypothese, dass es altersabhängige Untergruppen mit

unterschiedlichem biologischem Verhalten geben muss und zeigt, dass unter anderem eine umfassende molekulargenetische Aufarbeitung der Tumore für ein besseres Verständnis sorgt und eine genauere Abgrenzung der Entitäten untereinander ermöglicht.

6 Anhang

Tabelle 4: Gesamtübersicht aller erhobenen Parameter.

Parameter	Non Diffuse HGG			Diffuse HGG	
	AGA	APA	APXA	AA	AO/AOA
Patienten	27	36	11	103	25
Alter bei Diagnose in Jahren:					
Median	11,28	11,6	12,9	12,1	12,1
Mittelwert	10,51	11,2	11,7	11,2	11,6
Range	2,91-17,17	1,1-17,6	5,5-17,6	0,1-17,7	3,0-17,0
Geschlechterverhältnis w:m	1:1,45	1:1,25	1,2:1	1:1,1	1:2,13
Weiblich	11 (40,7)	16 (44,4)	6 (54,5)	49 (47,6)	8 (32,0)
Männlich	16 (59,3)	20 (55,6)	5 (45,5)	54 (52,4)	17 (68,0)
Hauptlokalisation:					
Cortex	17 (63,0)	18 (50,0)	11 (100,0)	89 (86,4)	14 (56,0)
Thalamus/Basalganglien	2 (7,4)	7 (19,4)	0	0	6 (24,0)
Hirnstamm/Mesenzephalon	2 (7,4)	1 (2,8)	0	0	0
Cerebellum	1 (3,7)	8 (22,2)	0	14 (13,6)	1 (4,0)
Spinal	5 (18,5)	2 (5,6)	0	0	3 (12,0)
Keine Angabe	0	0	0	0	1 (4,0)
Primär metastasiert:					
Ja	1 (3,7)	4 (11,1)	0	2 (1,9)	1 (4,0)
Nein	23 (85,2)	30 (83,3)	11 (100,0)	93 (90,3)	23 (92,0)
Keine Angabe	3 (11,1)	2 (5,6)	0	8 (7,8)	1 (4,0)
Resektionsgrad:					
Total/subtotal	19 (70,4)	25 (69,4)	9 (81,8)	43 (41,7)	15 (60,0)
Nicht total/subtotal	7 (25,9)	11 (30,6)	2 (18,2)	54 (52,4)	9 (36,0)
Keine Angabe	1 (3,7)	0	0	6 (5,8)	1 (4,0)
Bestrahlung:					
Ja	25 (92,6)	34 (94,4)	11 (100)	93 (90,3)	22 (88,0)
Nein	2 (7,4)	0	0	0	0
Nicht bekannt	0	2 (5,6)	0	10 (9,7)	3 (12,0)
Dosis-Spanne in Gray	40,0-63,0	43,3-60,0	50,4-59,4	18,0-80,0	50,4-60,0
Chemotherapie:					
Keine Chemotherapie	4 (14,8)	0	0	2 (1,9)	1 (4,0)
Kein Temozolomid	5 (18,5)	18 (50)	6 (54,5)	42 (40,8)	8 (32,0)
Temozolomid	18 (66,7)	16 (44,4)	3 (27,3)	49 (47,6)	13 (52,0)
Keine Angabe	0	2 (5,6)	2 (18,2)	10 (9,7)	3 (12,0)
Tumorprädispositionssyndrom:					
Ja	0	2 (5,6)	0	1 (1,0)	0
Nein	14 (51,9)	24 (66,7)	8 (72,2)	69 (65,7)	15 (60,0)
Nicht bekannt	13 (48,1)	10 (27,8)	3 (27,3)	35 (33,3)	10 (40,0)
Zweitmalignom vor HGG:					
Ja	0	4 (11,1)	1 (9,1)	9 (8,7)	2 (8,0)
Nein	13 (48,1)	22 (61,1)	7 (63,6)	61 (59,2)	13 (52,0)
Nicht bekannt	14 (51,9)	10 (27,8)	3 (27,3)	33 (32,0)	10 (40,0)
Überlebensraten in %:					
5-Jahres EFS	62,6 ±9,4	49,2 ±8,4	42,4 ±15,6	28,7 ±4,6	52,0 ±10,0
5 Jahres OS	81,3 ±7,5	76,3 ±7,4	72,7 ±13,4	39,9 ±5,0	56,0 ±9,9

Die Tabelle Zeigt eine Gesamtübersicht aller erhobenen Parameter in absoluten Zahlen und in Prozent (in Klammern). Die EFS- und OS-Raten sind aus der Kaplan-Meier-Analyse in Prozent ±Standardfehler angegeben. AGA: anaplastisches Gangliogliom WHO-Grad III, APA: pilozytisches Astrozytom mit Anaplasie analog WHO Grad III, APXA: anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom WHO-Grad III, AA: anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III, AO/AOA: anaplastisches Oligodendrogliom/Oligoastrozytom WHO-Grad III, HGG: hochgradiges Gliom, EFS: ereignisfreies Überleben, OS: Gesamtüberleben.

7 Literaturverzeichnis

Bailey P, Cushing H: A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis; J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1926

Broniscer A, Baker SJ, West AN, Fraser MM, Proko E, Kocak M, Dalton J, Zambetti GP, Ellison DW, Kun LE et al. (2007): Clinical and molecular characteristics of malignant transformation of low-grade glioma in children. J Clin Oncol 25, 682–689

Broniscer A, Gajjar A (2004): Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. Oncologist 9, 197–206

Bueren AO von, Kwiecien R, Gielen GH, Benesch M, Perwein T, Nussbaumer G, Sturm D, Jones DTW, Pfister SM, Eyrich M et al. (2022): HGG-16. Final analysis of the HIT-HGG-2007 trial (ISRCTN19852453): Significant survival benefit for pontine and non-pontine pediatric high-grade gliomas in comparison to previous HIT-GBM-C/-D trials. Neuro Oncol 24, i63-i64

Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, Sahm F, Chavez L, Reuss DE et al. (2018): DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature 555, 469–474

Chatwin HV, Cruz Cruz J, Green AL (2021): Pediatric high-grade glioma: moving toward subtype-specific multimodal therapy. FEBS J 288, 6127–6141

Chintagumpala MM, Armstrong D, Miki S, Nelson T, Cheek W, Laurent J, Woo SY, Mahoney DH (1996): Mixed neuronal-glial tumors (gangliogliomas) in children. Pediatr Neurosurg 24, 306–313

Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, Brat DJ, Rosenblum MK, Hamilton RL, Lavey RS et al. (2011): Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. Neuro Oncol 13, 317–323

Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klussmann J-H, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M et al. (2003): Krebserkrankungen bei Kindern: Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dtsch Arztebl Int 100, A-842

Donahue B, Scott CB, Nelson JS, Rotman M, Murray KJ, Nelson DF, Banker FL, Earle JD, Fischbach JA, Asbell SO et al. (1997): Influence of an oligodendroglial component on the survival of patients with anaplastic astrocytomas: a report of Radiation Therapy Oncology Group 83-02. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38, 911–914

Duffner PK, Krischer JP, Burger PC, Cohen ME, Backstrom JW, Horowitz ME, Sanford RA, Friedman HS, Kun LE (1996): Treatment of infants with malignant gliomas: the Pediatric Oncology Group experience. J Neurooncol 28, 245–256

El-Ayadi M, Ansari M, Sturm D, Gielen GH, Warmuth-Metz M, Kramm CM, Bueren AO von (2017): High-grade glioma in very young children: a rare and particular patient population. Oncotarget 8, 64564–64578

Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C (2020): German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018) 1980-2018

Erker C, Tamrazi B, Poussaint TY, Mueller S, Mata-Mbemba D, Franceschi E, Brandes AA, Rao A, Haworth KB, Wen PY et al. (2020): Response assessment in paediatric high-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. Lancet Oncol 21, e317-e329

Fallai C, Olmi P (1997): Hyperfractionated and accelerated radiation therapy in central nervous system tumors (malignant gliomas, pediatric tumors, and brain metastases). Radiother Oncol 43, 235–246

Fangusaro J (2012): Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. Front Oncol 2, 105

Gareton A, Tauziède-Espariat A, Dangouloff-Ros V, Roux A, Saffroy R, Castel D, Kergrohen T, Fina F, Figarella-Branger D, Pagès M et al. (2019): The histomolecular criteria established for adult anaplastic pilocytic astrocytoma are not applicable to the pediatric population. Acta Neuropathol 139, 287–303

Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Brat DJ, Wollan PC, Lach B, O'Neill BP (1999): Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? Cancer 85, 2033–2045

Gnekow AK (1995): Recommendations of the Brain Tumor Subcommittee for the reporting of trials. SIOP Brain Tumor Subcommittee. International Society of Pediatric Oncology. Med Pediatr Oncol 24, 104–108

Goel NJ, Abdullah KG, Lang S-S (2018): Outcomes and Prognostic Factors in Pediatric Oligodendroglioma: A Population-Based Study. Pediatr Neurosurg 53, 24–35

Hall WA, Yunis EJ, Albright AL (1986): Anaplastic ganglioglioma in an infant. Neurosurgery 19, 1016-1020

Ida CM, Rodriguez FJ, Burger PC, Caron AA, Jenkins SM, Spears GM, Aranguren DL, Lachance DH, Giannini C (2015): Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Natural History and Long-Term Follow-Up. Brain Pathol 25, 575–586

Karabekir HS, Balci C, Tokyol C (2006): Primary spinal anaplastic ganglioglioma. Pediatr Neurosurg 42, 374–378

Karremann M, Krämer N, Hoffmann M, Wiese M, Beilken A, Corbacioglu S, Dilloo D, Driever PH, Scheurlen W, Kulozik A et al. (2017): Haematological malignancies following temozolomide treatment for paediatric high-grade glioma. Eur J Cancer 81

Karremann M, Pietsch T, Janssen G, Kramm CM, Wolff JEA (2009): Anaplastic ganglioglioma in children. J Neurooncol 92, 157–163

Kepes JJ, Rubinstein LJ, Eng LF (1979): Pleomorphic xanthoastrocytoma: A distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosisA study of 12 cases. Cancer 44, 1839–1852

Kramm C (2010): Beratung und Protokolle für alle Bahandlungssituationen bei hochgradigen Gliomen im Kindes- und Jugendalter: Die HIT-HGG-Studiengruppe. WIR 01/2010, 30–32

Kramm C, Rausche U, Butenhoff S, Kühnöl C, Kunze C, Kortmann R, Wolff J, van Gool S (2008): Hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 156, 1201–1207

Kramm CM, Wagner S, van Gool S, Schmid H, Sträter R, Gnekow A, Rutkowski S, Wolff JEA (2006): Improved survival after gross total resection of malignant gliomas in pediatric patients from the HIT-GBM studies. Anticancer Res 26, 3773–3779

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007): The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 114, 97–109

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A von, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016): The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol 131, 803–820

Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G et al. (2021): The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol 23, 1231–1251

Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG (1990): Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol 8, 1277–1280

Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A (1981): Reporting results of cancer treatment. Cancer 47, 207–214

Ostrom QT, Blank PM de, Kruchko C, Petersen CM, Liao P, Finlay JL, Stearns DS, Wolff JE, Wolinsky Y, Letterio JJ et al. (2015): Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. Neuro Oncol 16 Suppl 10, x1-x36

Rallis KS, George AM, Wozniak AM, Bigogno CM, Chow B, Hanrahan JG, Sideris M (2022): Molecular Genetics and Targeted Therapies for Paediatric High-grade Glioma. Cancer Genomics Proteomics 19, 390–414

Reinhardt A, Pfister K, Schrimpf D, Stichel D, Sahm F, Reuss DE, Capper D, Wefers AK, Ebrahimi A, Sill M et al. (2022): Anaplastic ganglioglioma-A diagnosis comprising several distinct tumour types. Neuropathol Appl Neurobiol 48, e12847

Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D, Sahm F, Korshunov A, Reuss DE, Koelsche C, Huang K, Wefers AK, Hovestadt V et al. (2018): Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations. Acta Neuropathol 136, 273–291

Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland für 2019/2020, 14. Auflage; Robert Koch-Institut, Berlin 2023

Rodriguez FJ, Brosnan-Cashman JA, Allen SJ, Vizcaino MA, Giannini C, Camelo-Piragua S, Webb M, Matsushita M, Wadhwani N, Tabbarah A et al. (2018): Alternative lengthening of telomeres, ATRX loss and H3-K27M mutations in histologically defined pilocytic astrocytoma with anaplasia. Brain Pathol 29, 126–140

Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JEA et al. (2005): Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. N Engl J Med 352, 978–986

Rutkowski S, Gnekow A, Fleischhack G, Wagner S, Calaminus G, Wolff J, Müller H, Sörensen N, Faldum A, Tatagiba M et al. (2006): Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen. Onkologe 12, 533–545

Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD, Boesel CP, Venes JL, Ortega JA, Evans AE, Wara W, Hammond D (1989): The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. J Neurooncol 7, 165–177

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U et al. (2005): Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352, 987–996

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC et al. (2000): New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 92, 205–216

Wagner S (2003): Therapie von hochgradig malignen Gliomen im Kindes- und Jugendalter. WIR Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder e.V. (Bonn)

Wagner S, Erdlenbruch B, Längler A, Gnekow A, Kühl J, Albani M, Völpel S, Bucsky P, Emser A, Peters O et al. (2004): Oral topotecan in children with recurrent or progressive high-grade glioma: a Phase I/II study by the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. Cancer 100, 1750–1757

Walker MD, Strike TA, Sheline GE (1979): An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5, 1725–1731

Wolff JE, Kortmann R-D, Wolff B, Pietsch T, Peters O, Schmid H-J, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Kramm C (2011): High dose methotrexate for pediatric high grade glioma: results of the HIT-GBM-D pilot study. J Neurooncol 102, 433–442

Wolff JE, Mölenkamp G, Westphal S, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD, Kuehl J (2000): Oral trofosfamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme. Cancer 89, 2131–2137

Wolff JEA, Driever PH, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T, Parker C, Metz MW, Gnekow A, Kramm CM (2010): Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. Cancer 116, 705–712

Wolff JEA, Wagner S, Reinert C, Gnekow A, Kortmann R-D, Kühl J, van Gool SW (2006): Maintenance treatment with interferon-gamma and low-dose cyclophosphamide for pediatric high-grade glioma. J Neurooncol 79, 315–321

Yiallouros M, Kramm C: Hochmaligne Gliome; Pediatric Oncology and Hematology Publications, Berlin 2007

Yiallouros M, Kramm C (2022): hochmaligneGliome_Kurzinfo24012022

Zülch KJ: Histological typing of tumours of the central nervous system (International histological classification of tumours 21); WHO, Geneva 1979

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Christof Kramm für die hervorragende Betreuung und die unermüdliche Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Ebenfalls gilt mein Dank meiner Ko-Betreuerin Frau Prof. Dr. Christine Stadelmann-Nessler für ihren Input und die ausgezeichnete Betreuung.

Mein Dank geht auch an Frau Prof. Dr. Jutta Gärtner für die Ermöglichung eines Arbeitszeitmodells zur Vervollständigung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. Jörg Kotzerke meinen Dank aussprechen, der mir mit Rat und produktiven Gesprächen zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Frau für die immerwährende Unterstützung und Durchsicht der Arbeit bedanken.

Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für ihre Geduld und die nie endenden Zusprüche. Ein Dank geht auch an meine Kinder, die für mich einen Großteil der Motivation ausgemacht haben.

Ein Dank geht selbstverständlich auch an alle Patienten und ihre Familien, die durch ihre Teilnahme an klinischen Studien überhaupt erst eine solche Arbeit ermöglichen.