

Aus der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
(Prof. Dr. med. C. Kramm)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Therapieeffizienz und -sicherheit der
simultanen Radiochemotherapie bei
hochgradigen Gliomen des Kindesalters:
Vergleich zwischen Temozolomid- und
Cisplatin-basierten Chemotherapieregimes**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sabrina Schreiner, geb. Bojko

aus

Bielefeld

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Referent/in Prof. Dr. med. C. Kramm

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Therapieeffizienz und -sicherheit der simultanen Radiochemotherapie bei hochgradigen Gliomen des Kindesalters: Vergleich zwischen Temozolomid- und Cisplatin-basierten Chemotherapieregimes" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(S.Schreiner)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Clemens Seidel · André O. von Bueren · **Sabrina Bojko** · Marion Hoffmann · Torsten Pietsch · Gerrit H. Gielen · Monika Warmuth-Metz · Brigitte Bison · Rolf-D. Kortmann · Christof M. Kramm (2018): Concurrent radiotherapy with temozolomide vs. concurrent radiotherapy with a cisplatin-based polychemotherapy regimen, Acute toxicity in pediatric high-grade glioma patients. *Strahlentherapie und Onkologie* 194, 215–224

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	9
1.1 Epidemiologie	9
1.1.1 Inzidenzen von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter.....	9
1.1.2 Kindliche Tumoren des zentralen Nervensystems	10
1.2 Klinische Symptome bei Hirntumoren	11
1.3 Diagnostik.....	13
1.4 WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren.....	14
1.5 Malignitätsgrade	17
1.6 Hochgradige Gliome.....	18
1.7 Therapie	23
1.8 Ziel und Fragestellung.....	24
2 Material und Methodik	26
2.1 HIT-GBM-/HIT-HGG-Datenbank	26
2.2 HIT-GBM-C-, HIT-GBM-D- und HIT-HGG-2007-Studien.....	26
2.3 Behandlung innerhalb der HIT-GBM- und -HGG-Studien.....	28
2.4 Patientenselektionen.....	31
2.5 Wichtige Definitionen.....	32
2.6 Statistische Auswertung.....	35
2.7 Auswertung der Toxizitäten mittels Common Toxicity Criteria (CTC).....	36
3 Ergebnisse.....	40
3.1 Auswertungen.....	40
3.1.1 Patientenkollektiv	40
3.1.2 Tumordiagnosen	40
3.1.3 Tumorlokalisation.....	43
3.1.4 Ausmaß der Tumoresektion	44
3.1.5 Primäre Metastasierung bei Diagnosestellung.....	45
3.2 Akute Toxizitäten der simultanen Radiochemotherapie.....	46
3.2.1 Blutbildveränderungen und Transfusionsbedarf.....	46
3.2.2 Weitere Toxizitäten	50
3.3 Spätfolgen	54

3.4	Therapieunterbrechung und Therapieabbruch	57
3.5	Eventfree survival.....	59
3.6	Overall survival	67
3.7	Remissionsstatus nach Radiochemotherapie	75
4	Diskussion.....	77
5	Zusammenfassung.....	84
6	Literaturverzeichnis	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die kindlichen Krebserkrankungen in Deutschland von 2009 bis 2014.....	9
Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeiten der verschiedenen kindlichen Hirntumoren	10
Abbildung 3: Altersverteilung, genetische Anomalien und histopathologische Befunde von hochgradigen Gliomen.....	19
Abbildung 4: MRT-Bildgebung eines GBM eines 15-jährigen Jungen aus der HIT-Datenbank in Göttingen.	21
Abbildung 5: Bildgebung eines Hirntumors mit fokaler Kontrastmittelanreicherung (AA III ^o) eines 14-jährigen Mädchens aus der HIT-Datenbank aus Göttingen.	22
Abbildung 6: Histologische Merkmale eines AA III ^o und eines GBM	22
Abbildung 7: Diffus intrinsisches Hirnstammgliom eines 15-jährigen Patienten der HIT-Datenbank aus Göttingen.....	23
Abbildung 8: HIT-GBM-C-Studie im Überblick.....	29
Abbildung 9: HIT-GBM-D-Studie im Überblick.....	30
Abbildung 10: HIT-HGG-2007 im Überblick.....	30
Abbildung 11: Anzahl der jeweilig erfassten Tumorentitäten innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs.....	41
Abbildung 12: Anzahl der jeweilig erfassten Tumorentitäten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppen	42
Abbildung 13: Verteilung der verschiedenen Ausmaße der Tumorresektionen in der Gesamtpopulation sowie innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen.....	44
Abbildung 14: Darstellung der prozentualen Verteilung von initialen Metastasen bei Diagnosestellung innerhalb der Gesamtkohorte	46
Abbildung 15: Vergleichende Darstellung der Leukozytennadire für die HIT-GBM-C/-D- und die HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen	47
Abbildung 16: Vergleichende Darstellung der Thrombozytennadire für die HIT-GBM-C/-D- und die HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen	48
Abbildung 17: Darstellung der prozentualen Häufigkeitsunterschiede in Bezug auf Übelkeit, Mukositis und Infektionen in Form von CTC-Graden.....	51
Abbildung 18: Übersicht über Oto- und Neurotoxizität während der simultanen Radiochemotherapie jeweils im Vergleich zwischen den HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen	54
Abbildung 19: Darstellung der Gründe für eine Therapieunterbrechung, aufgeteilt nach den beiden Untersuchungsgruppen.	57
Abbildung 20: Darstellung der Gründe für einen Therapieabbruch, aufgeteilt nach den beiden Untersuchungsgruppen.	58
Abbildung 21: Darstellung des ereignisfreien Überlebens (EFS) beider Untersuchungsgruppen.	59
Abbildung 22: Ereignisfreies Überleben (EFS) von Glioblastompatienten innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen.	53

Abbildung 23: Ereignisfreies Überleben (EFS) von DIPG-Patienten innerhalb beider Untersuchungsgruppen	63
Abbildung 24: Ereignisfreies Überleben (EFS) von AA III ^o -Patienten innerhalb beider Untersuchungsgruppen	65
Abbildung 25: Darstellung des Gesamtüberlebens (OS) beider Untersuchungsgruppen	67
Abbildung 26: Gesamtüberleben von Glioblastompatienten innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen	69
Abbildung 27: Gesamtüberleben von DIPG-Patienten innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen	71
Abbildung 28: Gesamtüberleben von Patienten mit AA III ^o innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen	73
Abbildung 29: Darstellung des prozentualen Therapieansprechens in der Kernspintomographie zwei Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leitsymptome und Befunde von Hirntumoren unterschiedlicher Lokalisation.....	12
Tabelle 2: WHO-Gradinteilung.....	15
Tabelle 3: Diagnosen pädiatrischer hochgradiger Gliome (PädHGG) nach der WHO-Klassifikation der Tumore des Zentralnervensystems.....	15
Tabelle 4: Definition und Häufigkeiten pädiatrischer HGG.....	20
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien.....	27
Tabelle 6: Auflistung der Chemotherapeutika und ihre Wirkung.....	31
Tabelle 7: Neurochirurgisch postoperative Einteilung.....	33
Tabelle 8: Neuroradiologische Einteilung.....	33
Tabelle 9: Zusammenfassende Beurteilung.....	34
Tabelle 10: Bildgebende Beurteilung zwei Wochen nach simultaner Radiochemotherapie.....	35
Tabelle 11: CTC-Grade Leukozyten.....	37
Tabelle 12: CTC-Grade Thrombozyten.....	37
Tabelle 13: CTC-Grade Organsysteme.....	38
Tabelle 14: Klassifizierung neurologischer Anfallsleiden.....	38
Tabelle 15: Verteilung der verschiedenen Tumorlokalisationen innerhalb der Gesamtpopulation und den jeweiligen Untersuchungsgruppen als absolute Zahl und in Prozent (%).	43
Tabelle 16: Übersicht zum Transfusionsbedarf von Thrombozytenkonzentraten in der Gesamtpopulation sowie den beiden Untersuchungsgruppen HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007.....	49
Tabelle 17: Übersicht zum Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten in der Gesamtpopulation sowie den beiden Untersuchungsgruppen HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007.....	50
Tabelle 18: Übersicht der Spätfolgen sechs Monate nach Ende der Radiochemotherapie innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs und der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen.....	55
Tabelle 19: Übersicht der Spätfolgen zwölf Monate nach Ende der Radiochemotherapie innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs und der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen.....	56
Tabelle 20: Prozentualer Anteil der Überlebenden ohne Ereignis jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.....	59
Tabelle 21: Vergleich des medianen ereignisfreien Überlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen.....	60
Tabelle 22: Prozentualer Anteil der Überlebenden mit GBM ohne Ereignis jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.....	61
Tabelle 23: Vergleich des medianen ereignisfreien Überlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit GBM.....	62

Tabelle 24: Prozentualer Anteil der Überlebenden mit DIPG ohne Ereignis jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.	63
Tabelle 25: Vergleich des medianen ereignisfreien Überlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit DIPG.	64
Tabelle 26: Prozentualer Anteil der Überlebenden mit AA III° ohne Ereignis jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.	65
Tabelle 27: Vergleich des medianen ereignisfreien Überlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit AA III°.....	66
Tabelle 28: Prozentualer Anteil der Gesamtüberlebenden jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.	67
Tabelle 29: Vergleich des Gesamtüberlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen.	68
Tabelle 30: Prozentualer Anteil der Gesamtüberlebenden mit GBM jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.	69
Tabelle 31: Vergleich des Gesamtüberlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit GBM.....	70
Tabelle 32: Prozentualer Anteil der Gesamtüberlebenden mit DIPG jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.	71
Tabelle 33: Vergleich des medianen Gesamtüberlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit DIPG.....	72
Tabelle 34: Prozentualer Anteil der Gesamtüberlebenden mit AA III° jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.	65
Tabelle 35: Vergleich des medianen Gesamtüberlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit AA III°.....	74
Tabelle 36: Remissionsstatus zwei Wochen nach simultaner Therapie in der HIT-GBM-C/D- Kohorte.....	76
Tabelle 37: Remissionsstatus zwei Wochen nach simultaner Therapie in der HIT-HGG-2007- Kohorte	76

Abkürzungsverzeichnis

AA III°	Anaplastisches Astrozytom WHO III°
APA	Anaplastisches Pilozytisches Astrozytom WHO° III
CCNU	Lomustin, Nitrosoharnstoffderivat (Chemotherapeutikum)
CDKN2A/B	cyclin dependent kinase inhibitor
Cis	Cisplatin (Chemotherapeutikum)
CCR	continuous complete response
CR	complete response
CT	Computertomographie
CTC	common toxicity criteria
Cyclo	Cyclophosphamid (Chemotherapeutikum)
DIPG	Diffuses Intrastrisches Ponsgliom
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EFS	eventfree survival, ereignisfreies Überleben
EGFR	epidermal growth factor receptor
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC-Studie	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Eto	Etoposid (Chemotherapeutikum)
GBM	Glioblastoma multiforme WHO° IV
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIT-GBM-C/D	Hirntumorstudie Glioblastom C/D
HIT-HGG-2007	Hirntumorstudie Hochgradige Gliome 2007
IDH	Isocitratdehydrogenase
i.v.	intravenös
Ifo	Ifosfamid (Chemotherapeutikum)
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie (= Kernspintomographie)
NTRK	Neurotrophin-Tyrosin-Rezeptor-Kinase Gen
NW	Nebenwirkungen
PD	progress disease
PR	partial response
PDGRFA	platelet derived growth factor receptor A
PEI	Cisplatin-Etoposid-Ifosfamid (Chemotherapeutika)
Pred	Prednison
SD	stable disease
SNORD	small nuclear ribonucleinacid

SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TERT	Telomerase Reverse Transkriptase
TK	Thrombozytenkonzentrat
Trofo	Trofosfamid (Chemotherapeutikum)
Topo	Topotecan (Chemotherapeutikum)
OS	overall survival, Gesamtüberleben
V	Vincristin (Chemotherapeutikum)
VPA	Valproinsäure (Chemotherapeutikum)
WHO°	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Inzidenzen von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Im Jahresbericht des Deutschen Kinderkrebsregisters 2015 (DKKR, Kaatsch et al. 2015) wurden folgende Daten bezüglich Krebs im Kindes- und Jugendalter veröffentlicht: In der Zeit von 1980 bis 2014 wurden insgesamt 57.548 Neuerkrankungen in Deutschland erfasst. Circa 32.000 der ehemaligen krebserkrankten Kinder und Jugendliche befinden sich dabei in der Langzeitbeobachtung. Im Jahr 2014 trafen 1.657 Neumeldungen von Patienten vor dem 15. Lebensjahr und 2.056 Meldungen von Patienten unter dem 18. Lebensjahr beim Register ein. Damit erkranken in Deutschland jedes Jahr 130 bis 140 Kinder von einer Million der unter 16-Jährigen neu an einer malignen Neoplasie, das bedeutet kumulativ jedes 500. Kind vor dem 16. Lebensjahr (Imbach 2014).

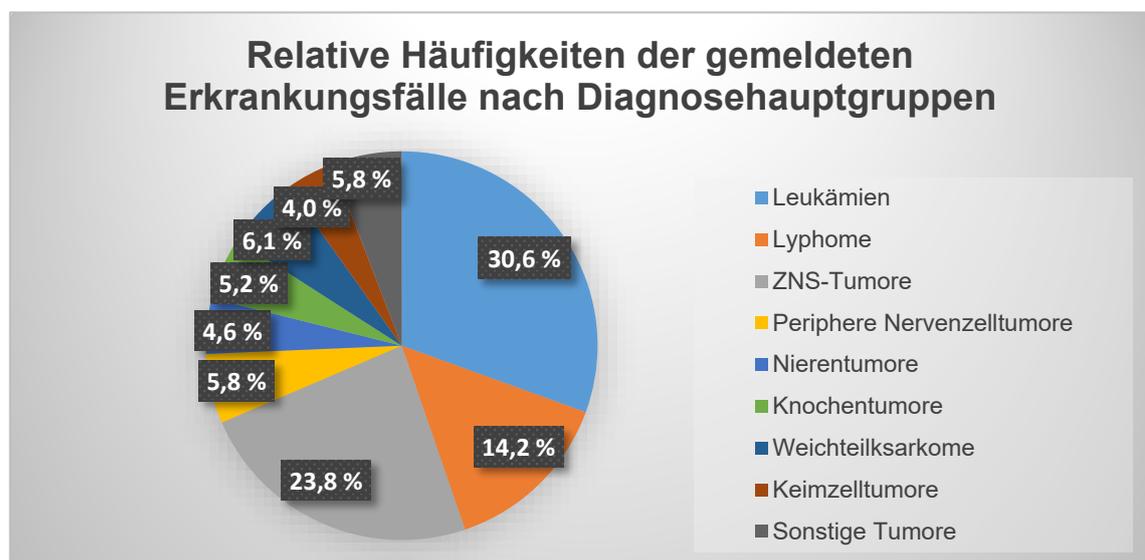


Abbildung 1: Übersicht über die kindlichen Krebserkrankungen in Deutschland von 2009-2014, basierend auf insgesamt 12.568 Unter-18-Jährigen (DKKR 2015).

Wie in der Abbildung 1 deutlich zu erkennen ist, handelt es sich bei den häufigsten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter um die Leukämien mit 30,6 %, gefolgt von den Tumoren im zentralen Nervensystem (ZNS) mit 23,8 % und den Lymphomen mit 14,2 %.

Alle anderen Neoplasien liegen mit weniger als 10 % jeweils deutlich dahinter. Im Vergleich dazu wurden folgende relative Häufigkeiten von 1980 bis 2000 im Kindertumorrregister in Mainz bei Patienten unter 15 Jahren erfasst: Die Leukämien führen hier mit 34,7 %, danach kommen die ZNS-Tumoren mit 19,2 % und die Lymphome mit 12,4 % (Kaatsch et al. 2002). Die Überlebensprognose einer Krebserkrankung aller Patienten unter 15 Jahren liegt laut DKKR bei 81 %. Insgesamt sind durchschnittlich etwa 400 Krebstodesfälle bei Kindern und Jugendlichen pro Jahr zu vermerken.

1.1.2 Kindliche Tumoren des zentralen Nervensystems

Die ZNS-Tumoren stellen mit 25 % (Imbach 2014) die größte Gruppe solider Tumoren und die zweitgrößte aller malignen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter dar. Laut Kaatsch et al. (2015) liegt das mittlere Erkrankungsalter bei exakt sieben Jahren. Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen (1,2 : 1). Die Prognose ist abhängig von der Lokalisation, der Histologie und der Gradeinteilung entsprechend der Veröffentlichung der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation = WHO) zur histologischen Dignität eines ZNS-Tumors (WHO-Gradeinteilung, siehe Abschnitt 1.4). Außerdem haben die bestmögliche Operabilität (Wisoff et al. 1998; Cohen et al. 2001; Kramm et al. 2006; Karremann et al. 2009, Klimo et al. 2015) und das jeweilige therapeutische Prozedere diesbezüglich einen hohen Stellenwert.

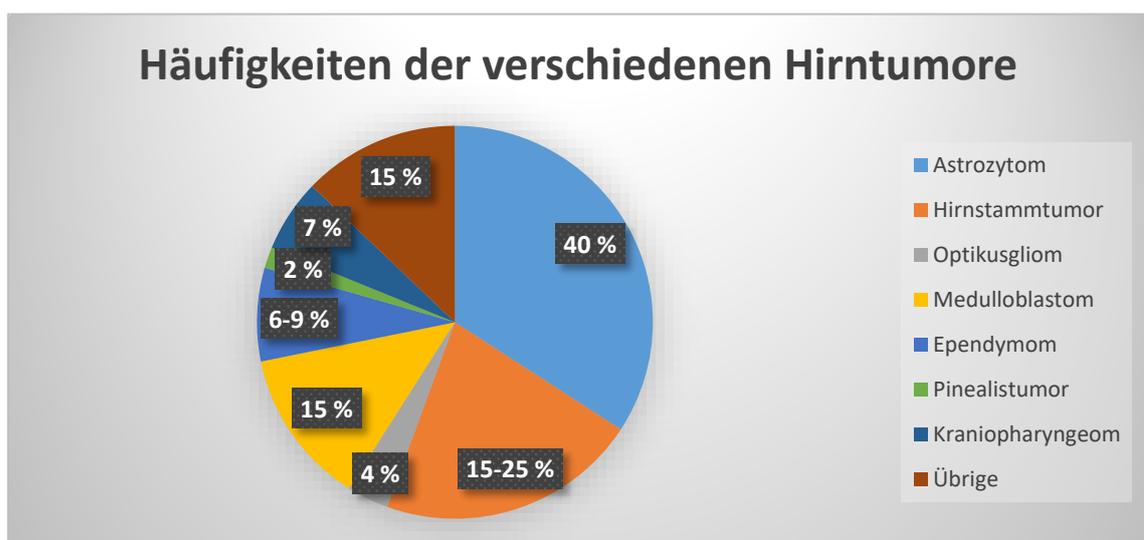


Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeiten der verschiedenen kindlichen Hirntumoren aus Imbach 2014.

In Abbildung 2 wird in Anlehnung an Imbach (2014) die Verteilung der unterschiedlichen ZNS-Tumore grafisch beschrieben. Es handelt sich um die relativen Häufigkeiten in Pro-

zent, wobei keine detaillierte Auftrennung nach gut- oder bösartig oder nach dem WHO-Grad erfolgt. Im Vordergrund stehen hier die Astrozytome mit 40 % und die Hirnstamm-tumore mit 15-25 %. Weiterhin häufig stellt sich mit 15 % auch das Medulloblastom dar. Gefolgt werden diese vom Ependymom (6-9 %), Kraniopharyngeom (7 %), Optikusgliom (4 %) und dem Pinealistumor (2 %). Unter „Übrige“ werden sehr seltene kindliche Hirntumorentitäten zusammengefasst, wie z. B. Meningeome, Oligodendrogliome und intracerebrale Sarkome.

Prinzipiell ist bei den Hirntumoren zwischen primären und sekundären Tumoren zu unterscheiden. Erstere beschreiben Tumoren, die von hirneigenem Gewebe ausgehen, sekundäre sind in der Regel Metastasen von Malignitäten außerhalb des ZNS. Zusätzlich kann jeder primäre Hirntumor in einer anaplastischen/malignen (bösartigen) und nicht anaplastischen/benigen (gutartigen) Variante auftreten. Die anaplastischen Tumore werden laut WHO mit dem Malignitätsgrad 3-4 und die nicht anaplastischen mit Grad 1-2 eingeteilt (siehe Abschnitt 1.4). Weitere für die Klassifikation wichtige Aspekte sind die Lokalisation im ZNS und die Histologie mit Proliferations- und Differenzierungsmerkmalen (siehe Abschnitt 1.5).

Hirntumoren können abgegrenzt, infiltrierend und selten auch diffus wachsen; extraneurale Metastasen sind insgesamt bei Hirntumoren sehr selten (Rutkowski et al. 2008).

Im Unterschied zu den oben erwähnten sekundären Hirntumoren, die sich auf Metastasen extrakranieller Tumoren beziehen, ist der Begriff „sekundär“ bei den hochgradigen Gliomen solchen Tumoren vorbehalten, die sich durch maligne Transformation aus niedrigmalignen Tumoren entwickeln. Bisweilen werden als sekundäre Gliome auch fälschlicherweise solche Gliome bezeichnet, die nach Therapie, meistens Radiotherapie (Imbach et al. 2014), einer anderen Neoplasie entstanden sind; die zutreffendere Bezeichnung für diese Tumorerkrankungen ist radiotherapieinduzierte Gliome. Diese zeigen sich mit einer Inzidenzrate von 3,4 % nach Radiotherapie bei folgenden vorhergehenden onkologischen Grunderkrankungen: Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (2,5 %) sowie embryonale Tumoren (0,9 %); die Inzidenzrate für sekundäre hochgradige Gliome, die sich auch ohne vorhergehende onkologische Therapie aus einem niedrigmalignen Gliom entwickeln, beträgt dabei auch 0,9 % (Kramm et al. 2008).

1.2 Klinische Symptome bei Hirntumoren

In Abhängigkeit von der Lokalisation (siehe Tabelle 1), der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors und des Alters des Kindes wird eine unterschiedliche Symptomatik durch einen

Hirntumor hervorgerufen. Im Vordergrund stehen prinzipiell die sogenannten Hirndruckzeichen: Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Apathie und Vigilanzminderung. Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Nüchternerebrechen treten gehäuft früh am Morgen auf und verschwinden innerhalb von Stunden nach dem Aufstehen. Diese Symptome sowie Sehstörungen, die sich in Doppelbildern oder Strabismus äußern können, Verhaltensveränderungen oder rasches Kopfwachstum sind durch das typische infiltrative Wachstum eines Hirntumors mit ausgeprägtem Begleitödem, weniger durch einen Verschlusshydrozephalus infolge von Obstruktion der Liquorwege durch den Tumor bedingt. „Mehr als 90 % der Kinder mit hirntumorbedingten Kopfschmerzen entwickeln innerhalb von vier Wochen zusätzliche neurologische, psychiatrische oder ophthalmologische Befunde“ (Rutkowski et al. 2008, S. 1166). Die fokalen neurologischen Störungen lassen Rückschlüsse auf die Lokalisation zu (siehe Tabelle 1). Hierzu zählen u. a. die Stauungspapille, Ataxie, Paresen, Krämpfe, Sprachstörungen, Schiefhals, Opisthotonus, Schwindel und Sensibilitätsstörungen.

Oft sind die Symptome eher unspezifisch und sehr heterogen, sodass nicht selten eine lange Zeit zwischen den ersten Anzeichen und der letztendlichen Diagnosestellung liegt. Bei zwei Drittel der Kinder geschieht dies erst mehr als vier Wochen nach Auftreten der ersten Symptome (Rutkowski et al. 2008).

In folgender Tabelle sind typische Leitsymptome von Hirntumoren unterschiedlicher Lokalisation aus Rutkowski et al. (2008) dargestellt:

Tabelle 1: Leitsymptome und Befunde von Hirntumoren unterschiedlicher Lokalisation (Rutkowski et al. 2008).

Lokalisation	Leitsymptome
Erhöhter Hirndruck	(Nüchtern-)Erbrechen Kopfschmerzen Wesensveränderungen Abduzensparese Stauungspapille/Visusreduktion Makrozephalus Sonnenuntergangsphänomen
Kleinhirntumor	Gangunsicherheit Nystagmus Skandierende Sprache Ataxie Intentionstremor
Hirnstammtumor/-infiltration	Horizontale Blicklähmung

Lokalisation	Leitsymptome
	Hirnnervenparesen Spastische Paresen
Kleinhirnbrückenwinkeltumor/ -ausbreitung	Fazialisparese Kopfschiefhaltung Hörstörungen
Großhirnhemisphärentumor	Zerebrale Krampfanfälle Paresen Sensibilitätsstörungen Plegien
Suprasellärer Tumor/ Chiasma- Hypothalamus-Tumor	Visusminderung Nystagmus Gesichtsfeldeinschränkungen
Tumor der Hypophysen- und Hypothalamusregion	Minderwuchs Diabetes insipidus Gestörte Pubertätsentwicklung Essstörungen
Zwischenhirntumor/-infiltration	Dienzephaliesyndrom: Erbrechen und Kachexie bei teils euphorisch wirkendem Kleinkind
Pinealis-/Mittelhirntumor	Parinaud-Syndrom mit vertikaler Blicklähmung
Rückenmarktumore/-metastasen	Rückenschmerzen Querschnittssymptome Pyramidenbahnzeichen Skoliose

1.3 Diagnostik

Zur diagnostischen Methode der Wahl gehört die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels und/oder Rückenmarks. Im Notfall oder bei speziellen Fragestellungen (z. B. Nachweis von Verkalkungen oder ossären Beteiligungen) kann auch eine Computertomographie (CT) erfolgen, sollte dann aber stets durch ein MRT ergänzt werden. Die Standardebene bei Hirntumoren ist die axiale Schichtrichtung, bei spinalen Tumoren die sagittale Schichtung. Bevorzugt wird die axiale T1-gewichtete und axiale T2- und Protonengewichtete Ebene ohne Kontrastmittel (KM). Außerdem erfolgen eine sagittale T2-Sequenz und eine T1-gewichtete Aufnahme in allen drei Raumebenen mit KM. Bei dem Kontrastmittel handelt es sich in der Regel um Gadolinium 0,1 mmol/kg/KG intravenös (i. v.).

Differentialdiagnostisch sind an Abszesse, umschriebene Blutungen oder Zysten sowie subakute Meningitiden oder lokalisierte Enzephalitiden zu denken.

Neben der Bildgebung stehen Liquoruntersuchungen durch Lumbalpunktion, ophthalmologische und Hals-Nasen-Ohren-ärztliche (HNO) Untersuchungen, endokrinologische,

neurologische und psychiatrische Diagnostik sowie Tumormarker zur Verfügung. Allerdings sollte wegen der Gefahr einer lebensgefährlichen Einklemmung der Kleinhirntonsillen vor einer Lumbalpunktion das Vorliegen von Hirndruck als mögliche Kontraindikation ausgeschlossen werden.

Die endgültige Diagnose eines Hirntumors ist meist nur anhand einer histopathologischen Untersuchung möglich. Die Ausnahme stellt bei den hochgradigen Gliomen das DIPG dar, da dieses rein radiologisch aufgrund eines typischen MRT-Erscheinungsbildes diagnostiziert werden kann. Die histologische Diagnostik und Gradierung erfolgt anhand von Tumorgewebe, das durch eine ausgedehntere Tumorresektion, eine offene Probebiopsie oder eine stereotaktische Biopsie gewonnen wird. Die genaue Zuordnung des Tumors erfolgt dann neuropathologisch nach den Richtlinien der WHO-Klassifikation (siehe Abschnitt 1.4).

Im weiteren Verlauf, frühpostoperativ, ist nach kinderneuroonkologischen Vorgaben innerhalb von 24-72 Stunden eine erneute Bildgebung notwendig, um das Ausmaß der Tumorresektion zu bestimmen. Erstrebenswert ist dabei immer ein MRT, ggf. kann auch ein CT gemacht werden, wenn präoperativ nur ein CT zur Verfügung steht, um die Vergleichbarkeit zu wahren. Das Ausmaß der Tumorresektion ist bei den häufigsten Tumoren, meistens bei den bösartigen, wie hochgradigen Gliomen, essenziell für die Prognose.

1.4 WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren

Für die vorliegende retrospektive Analyse wurde nicht die 2016 revidierte 4. Fassung der WHO-Klassifikation für ZNS-Tumore (Louis et al. 2016) zugrunde gelegt, sondern die nicht revidierte 4. Fassung von 2007 (Louis et al. 2007).

Bei den untersuchten Tumoren handelt es sich um folgende in Tabelle 2 aufgelisteten Tumordiagnosen, entsprechend der 2007er WHO-Klassifikation:

Tabelle 2: WHO-Gradeinteilung.

WHO-Grad	Tumorentität
WHO-Grad III	Anaplastisches Gangliogliom Anaplastisches Astrozytom (AA III°) Anaplastisches Oligodendrogliom Anaplastisches Mischgliom / anaplastisches Oligoastrozytom Anaplastisches pilozytisches Astrozytom (nur erwähnt in der 2007er WHO-Klassifikation) Gliomatosis cerebri (oft WHO-Grad III; es sind aber alle WHO-Grade möglich)
WHO-Grad IV	Glioblastoma multiforme (GBM) Riesenzellglioblastom Gliosarkom
Alle WHO-Grade	Diffuse intrinsische Ponsgliom (DIPG)

Eine Gegenüberstellung der korrespondierenden Diagnosen zwischen 2007er und 2016er WHO-Klassifikation wird zum besseren Verständnis in Tabelle 2 aufgeführt, die aus dem Übersichtsartikel von von Bueren et al. (2017) stammt:

Tabelle 3: Diagnosen pädiatrischer hochgradiger Gliome (PädHGG) nach der WHO-Klassifikation der Tumore des Zentralnervensystems; Vergleich der Tumorentitäten der 4. Edition mit den Tumorentitäten der revidierten 4. Edition aus von Bueren et al. (2017).

4. Edition 2007 PädHGG Diagnose (WHO-Grad)	Revidierte 4. Edition 2016 PädHGG Diagnose (WHO-Grad)
GBM (WHO IV) (bei Mittellinienlokalisierung s. unten)	GBM, IDH-Wildtyp (WHO IV)
Riesenzellglioblastom (WHO IV)	Riesenzellglioblastom (WHO IV)
Gliosarkom (WHO IV)	Gliosarkom (WHO IV)
	Epitheloides Glioblastom (WHO IV)
	GBM, IDH mutiert (WHO IV)
	GBM, nicht anderweitig klassifiziert
(z. T.) neuroradiologisch diagnostiziertes DIPG (klinisch analog WHO IV)*	Diffuses Mittelliniengliom, H3 K27 M mutiert
(z. T.) GBM (einschließlich Subentitäten) der Mittellinie (Hirnstamm, Thalamusregion, spinal) (WHO IV)	

4. Edition 2007 PädHGG Diagnose (WHO-Grad)	Revidierte 4. Edition 2016 PädHGG Diagnose (WHO-Grad)
(z. T.) AA III° der Mittellinie (Hirnstamm, Thalamusregion, spinal) (WHO III)	
(z. T.) neuroradiologisch diagnostiziertes DIPG (klinisch analog WHO IV)*	Neuroradiologisch diagnostiziertes DIPG (Klinisch analog WHO IV) bei nicht durchgeführter Biopsie oder H3 K27 Wildtyp1
AA III° der Mittellinie (WHO III) (bei Mittellinienlokalisation s. oben)	AA III°, IDH mutiert (WHO III) AA III°, IDH Wildtyp (WHO III) [wahrscheinlich die bei Kindern vorherrschende Form] AA III°, nicht anderweitig klassifiziert (WHO III)
Anaplastisches Oligodendrogliom (WHO III)	Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH mutiert und 1 p/19q-kodeletiert (WHO III) Anaplastisches Oligodendrogliom, nicht anderweitig klassifiziert (WHO III) Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH Wildtyp und nicht 1 p/q19-kodeletiert (WHO III); noch nicht als eigene Entität enthalten, wahrscheinlich aber die bei Kindern vorherrschende Form]
Anaplastisches Oligoastrozytom (WHO III)	Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH mutiert und 1 p/19q-kodeletiert (WHO III) Anaplastisches Oligodendrogliom, nicht anderweitig klassifiziert (WHO III) Anaplastisches Oligoastrozytom, nicht anderweitig klassifiziert (WHO III) [anaplastisches Oligodendrogliom, IDH Wildtyp und nicht 1 p/q19-kodeletiert (WHO III); noch nicht als eigene Entität enthalten, wahrscheinlich aber die bei Kindern vorherrschende Form]
Anaplastisches Gangliogliom (WHO III)	Anaplastisches Gangliogliom (WHO III)
Pleomorphes Xanthoastrozytom mit Anaplasie (analog WHO III) [noch nicht als eigene Entität enthalten]	Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom (WHO III)
Anaplastisches pilozytisches Astrozytom (analog WHO III) [noch nicht als eigene Entität enthalten]	Pilozytisches Astrozytom mit Anaplasie (analog WHO III) [noch nicht als eigene Entität enthalten]

*Bei Erfüllung der klinischen und MRT-Kriterien eines DIPG keine Biopsie zur Diagnosesicherung notwendig

1.5 Malignitätsgrade

Die WHO-Klassifikation (Louis et al. 2007) hat die Tumore des zentralen Nervensystems in vier Dignitätsgrade eingeteilt (WHO-Grad I-IV). Diese Malignitätsaussage basiert u. a. auf der Zellpolymorphologie, Mitoserate, Anaplasie, dem Ausmaß der Nekrose, der Zelldichte, Kern-Plasma-Relation, und Hyperchromasie.

WHO-Grad I sind histologisch gutartige Tumore, die durch operative Entfernung üblicherweise geheilt werden können; gut differenzierter Tumor mit langsamer Wachstumstendenz.

WHO-Grad II sind histologisch gutartige, aber häufig infiltrierend wachsend und zu Rezidiven neigend, ohne die Überlebenszeit wesentlich einzuschränken; mäßig differenzierter Tumor.

WHO-Grad III sind histologisch bösartige Tumore mit Kernatypien und hohen Mitoseraten, die mit Reduktion der Überlebenszeit einhergehen und meist einer adjuvanten Radio-/Chemotherapie bedarf; niedrig differenzierter Tumor.

WHO-Grad IV sind äußerst bösartige, nicht differenzierte Tumore, die mit einer enormen Reduktion der Überlebenszeit einhergehen, wenn keine passende Therapie zur Verfügung steht; massive Kernatypien.

Bei der neuen, revidierten Fassung der WHO-Klassifikation von 2016 (Louis et al. 2016) wurden zusätzlich zu diesen klassischen histologischen Malignitätskriterien auch noch molekulare Marker eingeführt, die auch unabhängig von diesen histologischen Malignitätskriterien einen hochmalignen Verlauf analog zu rein histologisch definierten WHO-Grad IV-Tumoren bedingen können. Hier handelt es sich vor allem um das (neu eingeführte) diffuse Mittelliniengliom, das durch den Nachweis einer H3.3 K27M- oder H3.1 K27M-Mutation (siehe Abschnitt 1.6) gekennzeichnet ist und unabhängig von der histologischen Dignität automatisch als WHO-Grad IV eingestuft wird.

Die WHO-Gradeinteilung ermöglicht eine Aussage über das biologische Verhalten und den Verlauf einer Hirntumorerkrankung. Ein niedriger WHO-Grad hat oftmals eine deutlich bessere und ein hoher WHO-Grad (III-IV) eine sehr schlechte Prognose. Anhand des Grades wird die Therapie festgelegt. Zu beachten ist, dass ein gut differenzierter Tumor aufgrund seiner Lokalisation und/oder schlechtem Ansprechen auf die Therapie ebenfalls eine schlechte Prognose haben kann.

1.6 Hochgradige Gliome

Bei den Tumoren in der vorliegenden Arbeit geht es, wie bereits erwähnt, um die hochgradigen Gliome im Kindes- und Jugendalter. Unter diesem Begriff wird eine Reihe verschiedener ZNS-Tumore glialen Ursprungs zusammengefasst, die entweder laut histologischem Befund in den WHO-Grad III oder IV eingestuft worden sind (siehe Abschnitt 1.4) oder durch einen sehr ungünstigen klinischen Verlauf, ähnlich wie bei den histologisch definierten WHO-Grad III und IV-Tumoren, charakterisiert sind.

Hochgradige Gliome leiten sich von den Gliazellen ab. Diese bilden das Stützgewebe des Nervensystems, sorgen für die gegenseitige elektrische Isolation der Nervenzellen und sind maßgeblich am Stoff- und Flüssigkeitstransport beteiligt. Sie haben ihren Ursprung im ektodermalen Keimblatt.

Die Ätiologie von kindlichen Hirntumoren allgemein und hochgradigen Gliomen im Besonderen ist weitgehend unbekannt, aber familiär gehäuftes Auftreten wird vereinzelt beschrieben. Des Weiteren gibt es erhöhte Inzidenzen bei hereditären Erkrankungen wie der Neurofibromatose Typ 1 und 2, dem kongenitalen DNA-Reparaturdefekt-Syndrom (Congenital DNA Mismatch Repair Deficiency Syndrome – CMMRD), der Tuberösen Sklerose und dem Li-Fraumeni-Syndrom.

Als möglicherweise hochrelevant in Bezug auf die jeweilige Tumorentstehung zeigt sich der Nachweis von verschiedenen Genmutationen, obwohl der direkte Zusammenhang zwischen einer bestimmten Mutation und Tumorentstehung oft noch abschließend bewiesen werden muss. Als wahrscheinlich relevante genetische Auffälligkeiten präsentieren sich für hochgradige Gliome Mutationen im ATRX-Gen (α -Thalassämie/ Mentales Retardierung Syndrom, X-chromosomal) und DAXX-Gen (death-associated protein-6), sowie im Tumorsuppressorgen TP53 (Schwartzentruber et al. 2012). Außerdem liegt in ca. 25 % aller hochgradigen Gliome des Kindes- und Jugendalters eine Mutation im Histon H3.3-Gen (H3F3A K27M und G34R/V) oder Histon H3.1-Gen (HIST1H3B K27M) vor (Gielen et al. 2013). El-Ayadi et al. (2017) fasst in einem Übersichtsartikel weitere genetische und epigenetische Eigenschaften von hochgradigen Gliomen zusammen, die sich offensichtlich in drei große Gruppen einteilen lassen, nämlich in infantile hochgradige Gliome (iHGG) des Säuglings- und Kleinkindesalters, in pädiatrische hochgradige Gliome (pHGG) von älteren Kindern, Jugendlichen und vermutlich auch jungen Erwachsenen sowie in adulte HGG (aHGG) des Erwachsenenalters, wie es aus folgender Abbildung 3 zu entnehmen ist:

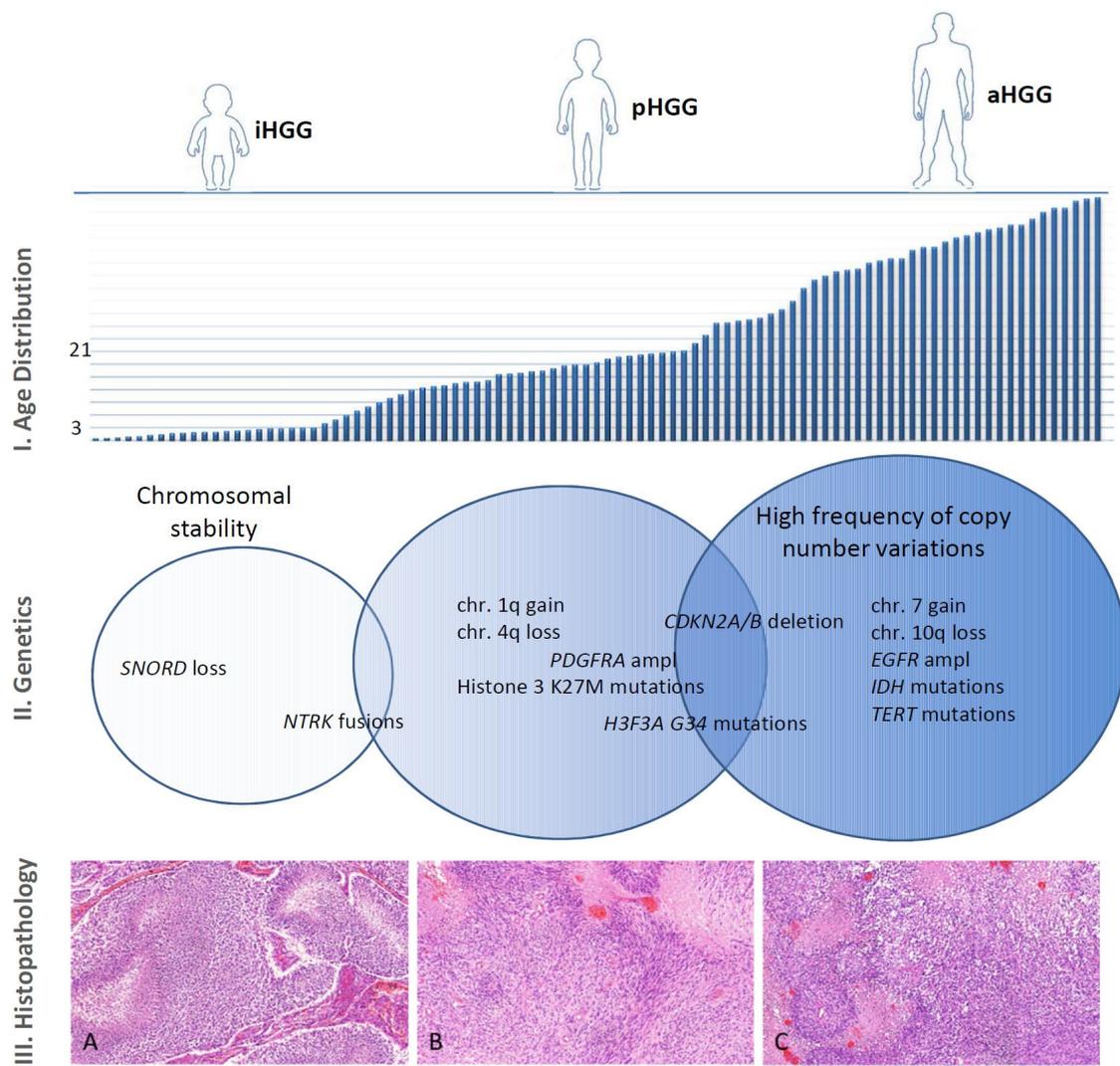


Abbildung 3: Altersverteilung, genetische Anomalien und histopathologische Befunde von hochgradigen Gliomen (El-Ayadi et al. 2017) (CC-BY 2.0 ¹)

Die Abbildung aus El-Ayadi et al. 2017 zeigt die Altersverteilung, genetische Anomalien und histopathologische Befunde von hochgradigen Gliomen im Säuglings-, Kindes- und Erwachsenenalter.

- I. Altersverteilung: Das Diagramm zeigt die zunehmende Inzidenz von hochgradigem Gliom je nach Alter bei der Diagnose. Die Altersobergrenze von den Säuglingen variiert teilweise innerhalb der Studien zwischen 2-5 Jahren, die Obergrenze für pädiatrische Patienten zwischen 16-21 Jahren.
- II. Genetik: HGG im Säuglingsalter neigen dazu, stabilere Genome und damit weniger identifizierbare Mutationen aufzuweisen, wobei der SNORD-Verlust (small nuklear RNA) und die NTRK-Fusion (Neutrophin Tyrosin Rezeptor Kinase Gen) die am häufigsten gefundenen genetischen Veränderungen sind. HGG im Kindesalter zeichnen sich durch eine zunehmende Anzahl an Aberrationen wie PDGFRA-Amplifikationen (platelet derived growth factor receptor a) und CDKN2A / CDKN2B-Deletionen (cyclin dependent kinase inhibitor) und / oder Histon-H3 (K27M oder G34R / V) - Mutation aus. Bei den Erwachsenen HGG zeigt sich häufig ein Zugewinn von Chromosom 7 und oder ein Verlust von Chromosom 10q, sowie EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutationen/-Amplifikationen, IDH (Isocitratdehydrogenase) und TERT (Telomerase Reverse Transkriptase) Mutationen.

¹ <https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>

- III. Histopathologie: Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbte Glioblastompräparate von einem **A.** sehr jungem Kind mit HGG, **B.** älterem Kind mit HGG oder **C.** Erwachsenen mit HGG. Alle drei Schnitte zeigen charakteristische hochgradige histologische Merkmale, wie beispielsweise zellreiche Tumorareale, mikrovaskuläre Proliferationen, die pseudopallisadenreiche Nekrose sowie eine hohe mitotische Aktivität. Eine rein auf histologischer Evaluation des jeweiligen HGG basierende Einschätzung des Patientenalters ist unmöglich.

Um einen detaillierteren Einblick in die Verteilung der pädiatrischen HGG bezüglich ihrer Lokalisation zu bekommen, folgen Auszüge in Tabelle 4 aus Kramm et al. 2008: Mit 39 % sind die im Hirnstamm und IV. Ventrikel lokalisierten Tumore am häufigsten vertreten, gefolgt von 34 % im Großhirn inklusive Seitenventrikel (ohne Thalamus, Basalganglien: diese sind mit dem III. Ventrikel zu 13 % vertreten). Das Kleinhirn ist zu 5 %, die spinale Region zu 3 % und das Mittelhirn zu 1 % betroffen.

Tabelle 4: Definition und Häufigkeiten pädiatrischer HGG aus Kramm et al. (2008).

Qualifikation als hochmalignes Gliom	Subtyp des hochmalignen Glioms	Häufigkeit [%]
Ungünstiger klinischer Verlauf	Hirnstammgliom inkl. Ponsgliom	36,9
Unabhängig von der Histologie und/oder dem WHO-Grad	Gliomatosis cerebri	0,9
WHO-Grad-III-Histologie	AA III°	22,5
	Anaplastisches Oligodendrogliom/ Oligoastrozytom	1,8
	Pleomorphes Xanthoastrozytom mit Anaplasie*	0,9
	Anaplastisches Gangliogliom	1,4
	Anaplastisches pilozytisches Astrozytom	2,5
WHO-Grad-IV	GBM	29,2
	Riesenzellglioblastom	3,0
	Gliosarkom	0,9

*Analog WHO-Grad-III

Hauptvertreter der pädiatrischen hochgradigen Gliome sind, wie auch in der Tabelle zu erkennen, das GBM (29,2 %), das AA III° (22,5 %) und das DIPG (36,9 %) welche im Folgenden genauer beschrieben werden:

Die Glioblastomzellen des GBM sind innerhalb des Tumors sehr heterogen und können dabei mehrkernige Riesenzellen genauso wie kleine hyperchromatische, spindelförmige oder runde Zellen zeigen. Diese Vielfalt des histologischen/zellulären Erscheinungsbildes erklärt auch den Namen *Glioblastoma multiforme* („multiforme“ steht lateinisch für „vielfältig“). Am häufigsten ähneln die Glioblastomzellen Astrozyten, können aber durchaus auch andere Differenzierungsmerkmale aufweisen. Typisch sind auch großflächige und strichförmige Nekrosen innerhalb des Tumors, um die sich vitale Randzellen pallisadenförmig anordnen. Auch zeigt sich beim GBM eine ausgesprochen starke Tumorzellinfiltration in das gesunde Hirngewebe. Die Tumorzellen können zum Teil mehrere Zentimeter entlang myelinisierter Bahnen wandern und zu intracerebralen Metastasen führen. Metastasierungen über das Blutgefäßsystem sind dagegen eher selten. Das GBM zeichnet sich durch einen ungünstigen Verlauf aus.

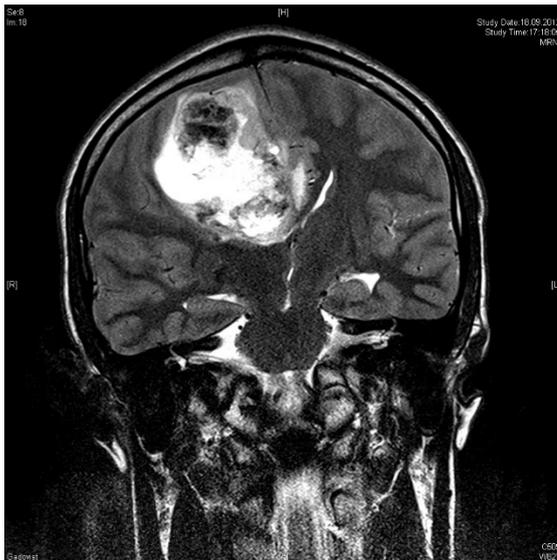


Abbildung 4: MRT-Bildgebung eines GBM eines 15-jährigen Jungen aus der HIT-Datenbank in Göttingen; deutlich erkennbar ist der raumfordernde Effekt des Tumors mit einer Nekrose und einer sichtbaren Verlagerung der Mittellinie (Falx cerebri).

Beim AA III^o zeigt sich im Vergleich zu den niedrig gradigen Astrozytomen eine wesentlich höhere Mitoserate und Zelldichte. Insbesondere bei Fehlen von Nekrosen (wie beim GBM) wird diese Diagnose gestellt.



Abbildung 5: Bildgebung eines Hirntumors mit fokaler Kontrastmittelanreicherung (AA III^o) eines 14-jährigen Mädchens aus der HIT-Datenbank aus Göttingen.

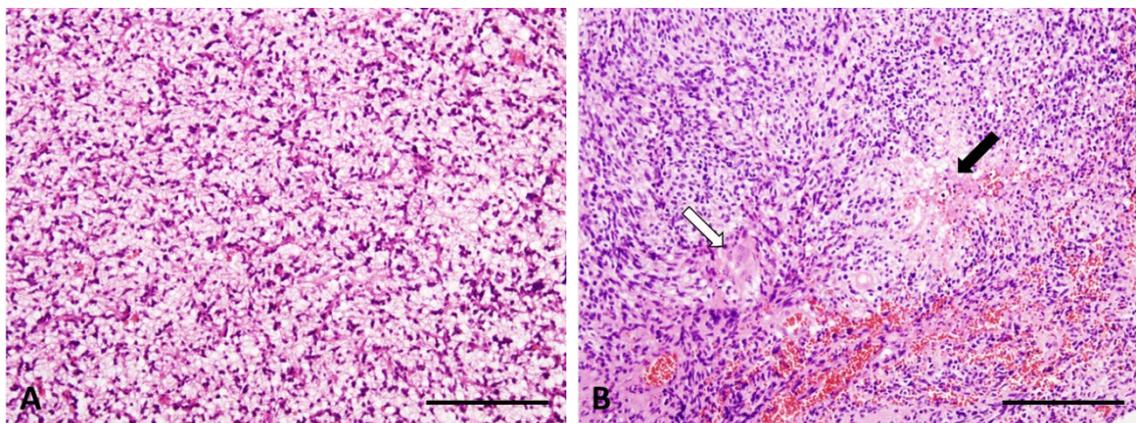


Abbildung 6: Histologische Merkmale eines AA (WHO-Grad III; (A-links)) und eines GBM (WHO-Grad IV; (B-rechts)).²

Ausschnitte HE-gefärbter Schnittpräparate zeigen jeweils dichte Ansammlungen von Tumorzellen mit gesteigert pleomorphen Zellkernen und Ausbildung feiner, fibrillärer Fortsätze der eosinophilen Zytoplasmata als Ausdruck der astrozytären Differenzierung. Im Gegensatz zum AA (WHO-Grad III; (A-links)) dienen Nekroseareale mit einer Pseudopalisadenstellung vitaler Tumorzellen (B-rechts); schwarzer Pfeil) sowie mikrovaskuläre Proliferate (B-rechts), weißer Pfeil) als diagnostische Kriterien für ein GBM (WHO-Grad IV; (B-rechts)). Die Maßstabsleiste entspricht jeweils 200 μm.

² Die Daten werden zur Verfügung gestellt aus der aktuellen HIT- Datenbank aus dem Institut für Neuropathologie der medizinischen Fakultät der Universität Bonn mit freundlicher Genehmigung von Dr. G. Gielens

Das DIPG wird nicht primär histologisch, sondern in erster Linie radiologisch und durch seine Symptomatik diagnostiziert. Es ist durch ein hypointenses Signal im T1- und ein hyperintenses Signal im T2-gewichteten MRT und keine bis kaum Kontrastmittelanreicherung charakterisiert. Im weiteren Verlauf bei insgesamt sehr kurzer Überlebenszeit entwickeln sich häufig kontrastmittelanreichernde ringförmige Strukturen. Histologisch handelt es sich eher um ein niedriggradiges astrozytäres Malignom. Der klinische Verlauf ist unabhängig vom histologisch imponierenden WHO-Grad sehr schlecht, im Durchschnitt sogar noch schlechter als beim GBM WHO-Grad IV.

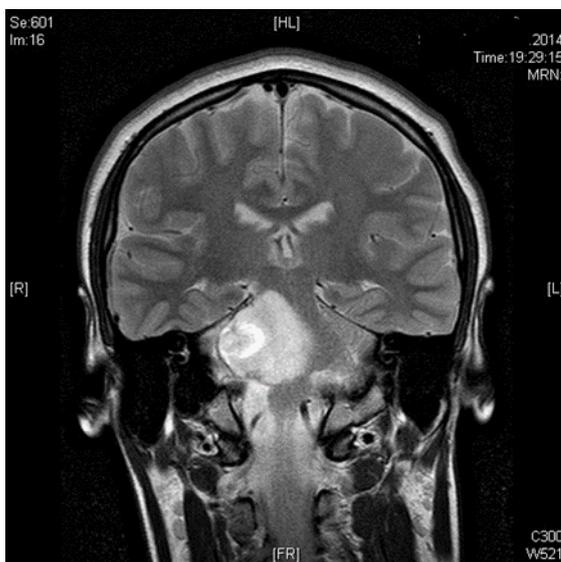


Abbildung 7: Diffus intrinsisches Hirnstammgliom eines 15-jährigen Patienten der HIT-Datenbank aus Göttingen.

1.7 Therapie

Im Jahr 2000 wurde das Behandlungsnetzwerk HIT (für **H**irn**T**umor) etabliert. Das Hauptziel ist eine Vernetzung der verschiedenen kideronkologischen Hirntumorstudienzentralen mit diagnostischen und therapeutischen Referenzzentren, um so die kiderneuroonkologischen Patienten nach neustem wissenschaftlichen Stand einer Therapiestudie zuzuführen und ihnen somit die aktuell bestmögliche Behandlung bieten zu können. Die HIT-Studienzentrale für hochgradige Gliome im Kindes- und Jugendalter ist seit 2012 in Göttingen beheimatet.

Zu den drei Grundpfeilern der Tumorthherapie bei hochgradigen Gliomen im Kindes- und Jugendalter gehören die Tumorchirurgie, die Radiotherapie und die Chemotherapie. Die wichtigste therapeutische Intervention stellt die Chirurgie dar: Allem voran wird eine kom-

plette Tumorresektion angestrebt (Ausnahme das DIPG: hier nur Radiochemotherapie), da belegt wurde, dass eine radikale Resektion einen deutlich positiven Einfluss auf das progressfreie Überleben zeigt (Wisoff et al. 1998, Cohen et al. 2001, Kramm et al. 2006, Karremann et al. 2009, Klimo et al. 2015). Wird dieses Ziel aufgrund der Initialoperation nicht erreicht, so sollte die Option auf erneute vollständige Tumorresektion im weiteren Verlauf immer wieder überprüft werden. Danach schließt sich eine sechs- bis siebenwöchige Radiotherapie, sowie simultan dazu eine Chemotherapie, entsprechend der jeweiligen Studienvorgaben (siehe Abschnitt 2.3), an. Die Dosierung der Radiotherapie erfolgt nach einem fraktionierten Schema. Über den gewählten Zeitraum werden fünf Einzelfractionen pro Woche mit jeweils 1,8 Gray (Gy) appliziert, bis schließlich 54 Gy bei Kindern vor Vollendung des sechsten Lebensjahres/59,4 Gy ab dem siebten Lebensjahr erreicht werden. Beim DIPG ist die Gesamtdosis auf 54 Gy begrenzt. Bei spinalen Tumoren hat die Größe des Befalls eine Auswirkung auf die Dosis: so wird der komplett betroffene Spinalkanal mit einer Gesamtdosis von 45 Gy, ein zwei Drittel befallener mit 50,4 Gy und ein zu einem Viertel befallener Spinalkanal mit 54 Gy bestrahlt. Anschließend folgt eine Konsolidierungstherapie, die in der Regel aus einer Chemotherapie besteht.

Die angewandten Chemotherapeutika wurden im Verlauf der Jahre modifiziert. In der vorliegenden Arbeit geht es um die HIT- Glioblastom- Studie C/D (HIT-GBM C/D) sowie die HIT- Hochgradige Gliom-Studie-2007 (HIT-HGG-2007) Studie. In ersterer werden Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid, Vincristin und je nach Therapieansprechen Valproinsäure oder Topotecan appliziert. In der HIT-HGG-2007 Studie wird lediglich das orale Chemotherapeutikum Temozolomid verwendet. In Kapitel 2.3 wird detaillierter auf die entsprechenden Behandlungsstudien eingegangen.

1.8 Ziel und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung der besseren Therapieeffizienz und Sicherheit der simultanen Radiochemotherapie mit Temozolomid (HIT-HGG-2007) bei hochgradigen Gliomen im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu dem Therapieregime mit cisplatinbasierter Chemotherapie (HIT-GBM-C/-D-Studien).

Das besondere Augenmerk liegt auf den signifikanten Toxizitäten und Spätfolgen der entsprechenden Chemotherapeutika, die bei Therapie mit Temozolomid nach der o.g. Hypothese geringer ausfallen sollten. Abbruch- und Unterbrechungsgründe werden dargestellt. Auch der Vergleich von Parametern zur Therapieeffizienz ist bedeutend, ebenso wie das

kumulativ ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben sowie das Therapieansprechen nach Radiochemotherapie.

Im Einzelnen werden folgende Aspekte im Detail bearbeitet und beantwortet:

Wie ist die allgemeine Verteilung und innerhalb der einzelnen Studien in Bezug auf die epidemiologischen und klinischen Parameter wie das Geschlecht, das Alter bei Diagnose, die Histologie, die Tumorlokalisation, das Ausmaß der Tumoresektion sowie primärer Metastasen?

Gibt es Unterschiede bei den Toxizitäten innerhalb der beiden Studien in den Blutbildveränderungen und Transfusionen, den neurologischen Störungen wie Krampfanfälle und Kopfschmerzen, der Übelkeit, der Haut- und Schleimhautveränderungen und den Infektionen?

Gibt es Unterschiede bei den Spätfolgen innerhalb der beiden Studien in Bezug auf die Hautpigmentierung, die Teleangiectasien, Fibrosen und Narben, strahleninduzierten Ulcera bzw. Nekrosen, die Alopezie, die Dysphagie, die Schleimhautintegrität, die Ototoxizität und die Neurotoxizität?

Wie häufig und aus welchen Gründen wurde in den einzelnen Therapien unter- und abgebrochen?

Wie verhält sich das Gesamtüberleben sowie das kumulative ereignisfreie Überleben bei Temozolomid gegenüber cisplatinbasierter Chemotherapie bei hochgradigen Gliomen im Kindes- und Jugendalter?

Wie war das Therapieansprechen in der ersten Bildgebung zwei bis vier Wochen nach der simultanen Radiochemotherapie?

2 Material und Methodik

2.1 HIT-GBM-/HIT-HGG-Datenbank

Die HIT-GBM/HIT-HGG-Datenbank der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) in der HIT-HGG-Studienzentrale, Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, enthält die klinischen Daten der kinderonkologischen Patienten mit hochgradigem Gliom, die innerhalb der klinischen Studien HIT-GBM-A, -B, -C, -D und HIT-HGG-2007 behandelt wurden. Für die vorliegende Arbeit wurden nur Patienten der klinischen Studien HIT-GBM-C, HIT-GBM-D (NCT 00278278) und HIT-HGG-2007 (EudraCT 2007-000128-42, ISRCTN 19852453) berücksichtigt und ausgewertet. Die aktuelle Untersuchung wurde der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen zur Begutachtung vorgelegt und positiv bewertet (DOK_55_2015).

2.2 HIT-GBM-C-, HIT-GBM-D- und HIT-HGG-2007-Studien

Kinder und Jugendliche im Alter von drei bis 18 Jahren mit einem hochgradigen Gliom werden seit 1996 innerhalb von klinischen Studien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) behandelt. Bislang wurden bereits fünf unterschiedliche Studienprotokolle (HIT-GBM-A, HIT-GBM-B, HIT-GBM-C, HIT-GBM-D und HIT-HGG-2007) durchgeführt, die im Weiteren noch genauer erläutert werden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 5 bei den jeweiligen Studien prinzipiell vergleichbar:

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Erstdiagnose eines Hirntumors, welcher unbehandelt ist	Andere simultane Tumoren
Alter von 3-18 Jahre	Schwangerschaft, schwere Begleiterkrankung
Tumorlokalisierung: Gehirn (inkl. Hirnstamm) oder Rückenmark	Sehr schlechter klinischer Zustand mit kardiorespiratorischer Insuffizienz oder schwerster neurologischer Schädigung
Referenzradiologisch gesichertes diffuses intrinsisches Pongliom (DIPG) (alle WHO-Grade)	Frühere Chemo- oder Radiotherapie, die die protokollgerechte Bestrahlung nicht mehr erlaubt
Referenzhistologisch- und radiologisch gesicherte Gliomatosis cerebri (alle WHO-Grade)	Bekannte Überempfindlichkeiten gegenüber den angewendeten Chemotherapeutika
Referenzhistologisch gesichertes: <ul style="list-style-type: none"> • GBM (WHO IV) • AA (WHO III) • Anaplastisches Oligodendrogliom (WHO III) • Anaplastisches Mischgliom / Anaplastisches Oligoastrozytom (WHO III) • Anaplastisches pilozytisches Astrozytom (WHO III) • Anaplastisches Gangliogliom (WHO III) • Pleomorphes Xanthoastrozytom mit Anaplasie (analog WHO III) • Riesenzellglioblastom (WHO IV) • Gliodarkom (WHO IV) 	Vom Studienprotokoll abweichende Vorbehandlung
Schriftliche Einwilligung des Patienten oder dessen gesetzlicher Vertreter	

Die referenzradiologische Sicherung eines DIPG in den HIT-GBM-C/-D-Studien und der HIT-HGG-2007-Studie sollte z. T. obligat im HIT-Referenzzentrum für Neuroradiologie in der Universität Würzburg stattfinden. Dasselbe gilt bezüglich referenzhistologischer Befunde der o. g. Tumore für das HIT-Referenzzentrum im Institut für Neuropathologie im Universitätsklinikum Bonn.

Die Meldung der Patienten erfolgt an die HIT-GBM- bzw. HIT-HGG-Studienzentralen, in der diese registriert und im kompletten Therapieverlauf betreut werden. Alle klinischen Befunde der Patienten aus den behandelnden Kliniken bzw. aus einem Referenzzentrum werden an die Studienzentrale weitergeleitet.

Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllt haben bzw. für die ein oder mehrere Ausschlusskriterien galten, wurden bei entsprechendem Einverständnis nach der jeweiligen Studie behandelt, hierbei aber nicht als Studienpatienten, sondern als sogenannte Beobachtungspatienten in der HIT-GBM/HIT-HGG-Datenbank der HIT-GBM-/HIT-HGG-Studienzentrale geführt. Auch diese Beobachtungspatienten sind in der vorliegenden Arbeit mitausgewertet worden.

2.3 Behandlung innerhalb der HIT-GBM- und -HGG-Studien

Im Folgenden soll nun noch einmal auf die für die aktuelle Arbeit relevanten klinischen Studien HIT-GBM-C und -D sowie HIT-HGG-2007 detaillierter eingegangen werden.

HIT-GBM-C-Studie (1999-2003)

Die vorangegangene HIT-GBM-B-Studie führte für die Induktionstherapie das Prinzip der simultanen Chemotherapie ein und teilte diese in zwei Blöcke. Der erste Block bestand aus Cisplatin 20 mg/m²/d (Tag 1-5 über 1 h i.v.) und Etoposid 100 mg/m²/d (Tag 1-3 über 2 h i.v.; immer nach Cisplatin), der zweite Block (Sieben Tage vor Ende der Radiotherapie) aus Cisplatin 20 mg/m²/d, Etoposid 100 mg/m²/d und Ifosfamid 1,5 g/m²/d (PEI-Block) (Wolff et al. 2002).

Wegen des guten Ansprechens auf diese Induktionsbehandlung wurde das Prinzip der simultanen Radiochemotherapie in der HIT-GBM-C-Studie (Wolff et al. 2010) mit denselben Chemotherapeutika mit gleicher Dosierung und Behandlungsdauer übernommen. Lediglich Vincristin wurde einmal wöchentlich 1,5 mg/m² (maximal 2 mg/m²) zusätzlich intravenös gegeben. Nach Abschluss der Induktionstherapie wurde in der Konsolidierungstherapie alle vier Wochen der PEI-Block, in Woche 10, 14, 18, 22, 26, 30, und Vincristin in Woche 13, 17, 21, 25, und 29 bis maximal acht Blöcken wiederholt. Bei stabiler Tumorerkrankung erfolgte die Differenzierungstherapie mit Valproinsäure, angefangen mit 10 mg/kg/d in Woche eins und 20 mg/kg/d in Woche zwei, angestrebt wurden Valproat-Serumtalspiegel von 100-150 mg/l (Wolff et al. 2008). Bei Progress wurde die Rezidivtherapie mit Topotecan durchgeführt. Hier wurde mit einer oralen Dosis von 0,4 mg/m² ge-

startet und wöchentlich um $0,2 \text{ mg/m}^2$ in den ersten zwei Wochen und danach folgend jede weitere Woche um $0,1 \text{ mg/m}^2$ bis zu einem Maximum von $2,0 \text{ mg/m}^2$ gesteigert (Wagner et al. 2004).

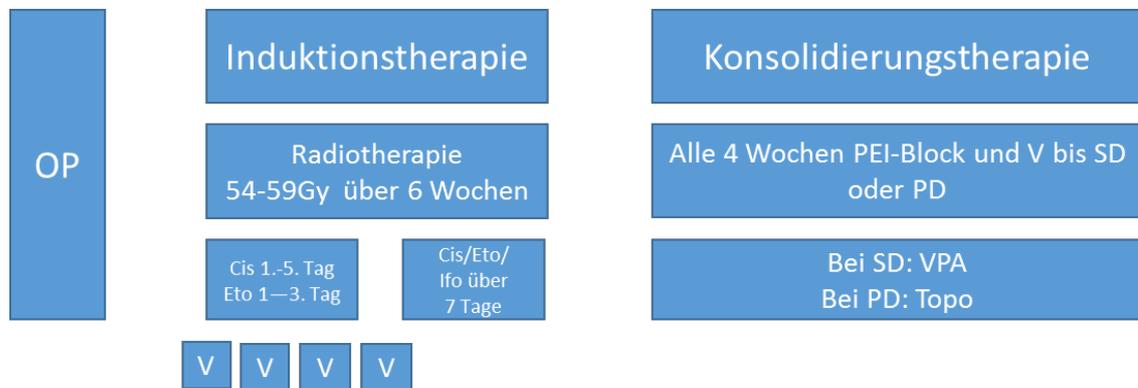


Abbildung 8: HIT-GBM-C-Studie im Überblick

(Cis: Cisplatin, Eto: Etoposid, Ifo: Ifosfamid, V: Vincristin, PEI-Block: Cisplatin-Etoposid-Ifosfamid-Block, SD: stable disease, PD: progress disease, VPA: Valproinsäure, Topo: Topotecan).

HIT-GBM-D Studie (2003-2007)

Die HIT-GBM-D Studie teilte zusätzlich zu der simultanen Radiochemotherapie in Anlehnung an das HIT-GBM-C-Protokoll die Patienten in zwei unterschiedliche Behandlungsarme ein. Die Patienten, die in die Standardtherapie (Arm S) randomisiert wurden, erhielten dieselben Chemotherapeutika wie in HIT-GBM-C in selber Dosierung und Dauer. Das andere Patientenkollektiv (Arm M) bekam vor der Radiochemotherapie zwei Blöcke hochdosiertes Methotrexat (5 g/m^2) im Abstand von zwei Wochen (Tag 1 und Tag 15) als 24h Infusion (Wolff et al. 2011). Die Konsolidierungstherapie enthielt in diesem Protokoll acht Blöcke im Abstand von jeweils sechs Wochen Vincristin $1,5 \text{ mg/m}^2$ i.v. am Tag 1, 8 und 15, CCNU 100 mg/m^2 p.o. am Tag 2 und Prednison 40 mg/m^2 von Tag 1 bis 11, 10 mg/m^2 von Tag 12 bis 14 und 5 mg/m^2 von Tag 15 bis 17.

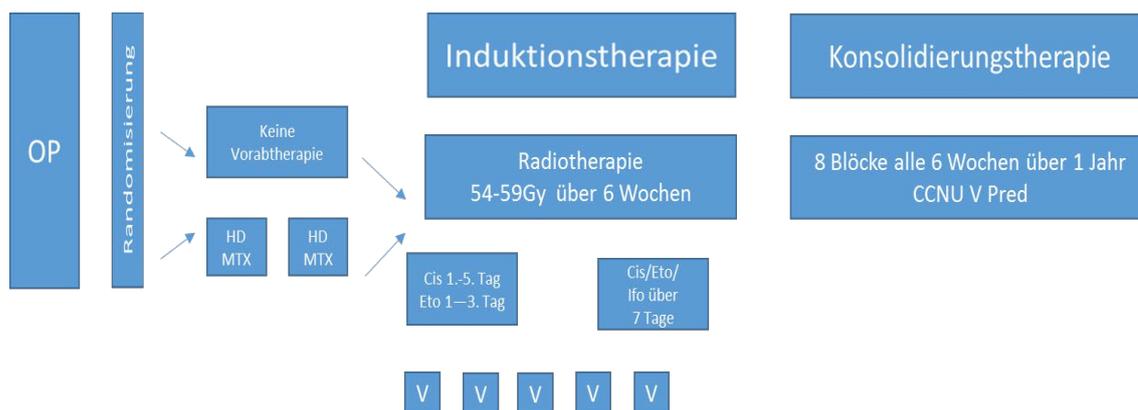


Abbildung 9: HIT-GBM-D Studie im Überblick (Cis: Cisplatin, Eto: Etoposid, Ifo: Ifosfamid, V: Vincristin, CCNU: Lomustin, Nitrosoharnstoffderivat, Pred: Prednison).

HIT-HGG-2007 Studie (2007-2013)

Die aktuell laufende HIT-HGG-2007-Studie macht sich die positiven Ergebnisse der European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Studie (EORTC-Studie der Erwachsenen mit oraler Temozolomidchemotherapie in Kombination mit Radiotherapie zu Nutze (Stupp et al. 2005). Angefangen mit dem ersten Tag der Radiotherapie und parallel dazu bis maximal 49 Tage erhalten die Patienten oral 75 mg/m²/d. Vier Wochen nach Beendigung der simultanen Radiochemotherapie beginnt die Konsolidierungstherapie, bestehend aus zwölf Zyklen (im Abstand von jeweils 28 Tagen) mit 150-200 mg/m²/d Temozolomid (Temodal®) oral über jeweils fünf Tage.

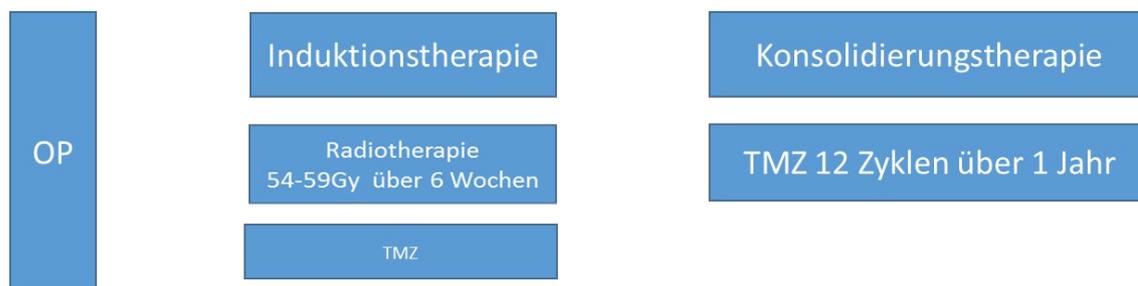


Abbildung 10: HIT-HGG-2007 im Überblick (TMZ: Temozolomid)

Auf die Wirkmechanismen der einzelnen Chemotherapeutika soll in Tabelle 6 eingegangen werden:

Tabelle 6: Auflistung der Chemotherapeutika und ihre Wirkung.

Chemotherapeutikum	Wirkmechanismus
Cisplatin	Quervernetzung der DNA über Guanidin
Etoposid	Topoisomerase-II-Hemmer
Ifosfamid	wirkt alkylierend und führt zu einer DNA-Synthese-Hemmung
CCNU/Lomustin	wirkt alkylierend und blockiert die RNA- und DNA-Synthese
Methotrexat	Folsäure-Antagonist
Prednison	Reduktion des vasogenen Hirnödems und potentiell anti-angiogenetisch
Temozolomid	Prodrug, wirkt alkylierend und führt zur Methylierung von Guanidin
Topotecan	Topoisomerase-I-Inhibitor
Valproinsäure	hemmt Histon-Deacetylasen und induziert die Apoptose der Gliomzellen
Vincristin	Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese durch Bindung und Depolymerisierung der Mikrotubuli der Mitosespindel

2.4 Patientenselektionen

Zur Klärung der in Abschnitt 1.8 beschriebenen Fragestellung der vorliegenden Promotionsarbeit ist mit den Patientendaten aus der Datenbank der HIT-HGG-Studienzentrale in Göttingen gearbeitet worden. In Zusammenarbeit mit den ermittelten strahlentherapie-assoziierten Toxizitäten aus dem Universitätsklinikum in Leipzig wurden die Patienten selektiert, die in der HIT-GBM-C, -D-Studien und in der HIT-HGG-2007-Studie registriert waren. Daten von Patienten, die in beiden Datenbanken namentlich dokumentiert waren, wurden letztlich in einer gemeinsamen Datenbank für die vorliegende Arbeit zusammengeführt. Da die Auswertung ausschließlich für hochgradige Gliome, wie oben aufgelistet, durchgeführt worden ist, wurden die Patienten aussortiert, die keine klar beschriebene histologische Diagnose eines HGG aufzeigten. Patienten, bei denen Toxizitäten der simultanen Radiochemotherapie nicht dokumentiert waren, sind ebenso aus der Untersuchungsgruppe eliminiert worden. Kinder, die mit einem Alter unter drei Jahren oder über 18 Jahren in der Datei vermerkt waren, sind nicht in die aktuellen Untersuchungen mit eingegangen. Ebenfalls die Patienten, die nach anderen Behandlungsprotokollen als HIT-GBM-C/-

D, HIT-HGG-2007 behandelten worden waren. Mit Hilfe dieser Vorgehensweise blieben schlussendlich 575 Patienten in der HIT-HGG Datenbank übrig, die die Ein- und Ausschlusskriterien für die aktuelle Untersuchung erfüllten.

Bei diesen 575 Patienten wurden alle der Datenbank zugrundeliegenden Dokumentationsbögen und Patientenakten der HIT-HGG-Studienzentrale auf Vollständigkeit und Richtigkeit noch einmal überprüft und gegebenenfalls hieraus notwendig gewordene Korrekturen und Ergänzungen in der Datenbank eingefügt.

2.5 Wichtige Definitionen

In Anlehnung an die HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Studienprotokolle folgen hier nun Definitionen und Beschreibungen von Begriffen, die für die vorliegende Arbeit relevant sind.

Ein **Ereignis** stellt in dieser Arbeit den Tod jeglicher Ursache, einen Tumorprogress, ein Tumorrezidiv oder eine maligne Zweiterkrankung dar.

Das **Ereignisfreie Überleben** (EFS, eventfree survival) wird als der Zeitraum definiert, der vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Auftreten eines Ereignisses stattfindet. Wird kein Ereignis gemeldet, so bezieht sich das EFS auf den Zeitraum zwischen Erstdiagnose und letzter dokumentierter Beobachtung.

Das **Gesamtüberleben** (OS, overall survival) beschreibt den Zeitraum von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zum Tod jeglicher Ursache. Lebt ein Patient offensichtlich noch bzw. ist kein Tod dokumentiert, so bezieht sich das OS auf den Zeitraum zwischen Erstdiagnose und letzter dokumentierter Beobachtung.

Die **Tumorgröße** wird bei nur zwei vorhandenen Messungen so genau wie möglich dreidimensional geschätzt, und zwar so, dass im radiologischen Gesamtbild alles Gewebe, das dem Tumor am wahrscheinlichsten zugehörig ist, eingerechnet wird. Sind drei Parameter gemessen, so wird nach der folgenden Formel berechnet: horizontal x vertikal x sagittal x 0,5.

Als **Primäre Metastasen** werden generell bei Hirntumoren Tumorabsiedelungen bezeichnet, die schon bei Erstdiagnose in klarer räumlicher Abgrenzung vom Haupttumor nachweisbar sind.

Der **Resektionsgrad** wird von Neurochirurgen und Neuroradiologen gemeinsam nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Hirntumore (Brain Tumor Sub-Committee)

der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP; Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) (Gnekow 1995) beurteilt. Das für die Bestimmung des Resektionsausmaßes ausschlaggebende MRT erfolgt in der Regel frühpostoperativ, also 24-72 Stunden nach der Operation.

Postoperativ sollte der Neurochirurg die Operation wie in Tabelle 7 klassifizieren:

Tabelle 7: Neurochirurgisch postoperative Einteilung.

Grad		Definition
S1	„total“	totale Resektion, kein erkennbares Resttumorgewebe
S2	„subtotal“	verbliebenes Tumorgewebe $\leq 1,5$ cm/ mögliche Lokalinfiltration
S3	„partiell“	Resttumor $\geq 1,5$ cm
S4	„Biopsie“	lediglich Gewebeprobe

Der Neuroradiologe teilt die verbleibenden Tumorgewebe wie in Tabelle 8 ein:

Tabelle 8: Neuroradiologische Einteilung.

Grad	Definition
R1	kein Hinweis auf Resttumor
R2	nur randförmige Kontrastmittelanreicherung im Operationsgebiet, nicht ausmessbar
R3	Resttumor in mind. zwei Richtungen messbar, mit Angabe von diesen beiden Größenausdehnungen
Rxt	Resttumor aus technischen oder morphologischen Gründen nicht ausmessbar
R4	keine sichere Änderung zu präoperativen Tumorgröße

Zusammengefasst ergibt sich daraus die Beurteilung der Resektion gemäß Tabelle 9:

Tabelle 9: Zusammenfassende Beurteilung.

Grad		Neuroradiologische Einteilung	Neurochirurgische Einteilung
I	Totalresektion	R1	S1
II	Subtotale Resektion	R1 oder R2	S2
III	Partielle Resektion	R3	S1 bis 3
IV	Biopsie	R4	S4

Die Totale Resektion trifft nur bei Übereinstimmung beider Befunde ein. Bei der Subtotalen Resektion sind Tumorreste möglich, die nicht zwingend sichtbar sein müssen. Sind in der Bildgebung messbare Tumorreste zu sehen, so wird unabhängig von der neurochirurgischen Beurteilung, die Resektion als partiell eingestuft. Bei der Biopsie sollten wiederum beide Befunde übereinstimmen.

In der Regel wird in den HIT-GBM-C-, HIT-GBM-D- und HIT-HGG-2007-Studien ca. zwei Wochen nach Beendigung der simultanen Radiochemotherapie und somit vor Beginn der Konsolidierungstherapie eine MRT-Bildgebung durchgeführt und idealerweise vom neuroradiologischen Referenzzentrum befundet, um den Remissionsstatus bzw. das Therapieansprechen nach der simultanen Radiochemotherapie zu beurteilen. In dem neuroradiologischen Referenzzentrum an der Universitätsklinik in Würzburg wird dann explizit eine Beurteilung des Therapieansprechens im Vergleich zum Vorbefund getätigt, die sich auf folgende Begriffe in Tabelle 10 stützte:

Tabelle 10: Bildgebende Beurteilung zwei Wochen nach simultaner Radiochemotherapie.

Radiologische Beurteilung	Definition
<u>CR</u> :	„complete response“, vollständiges Verschwinden eines Resttumors von messbarer Größe. Hierzu zählen das Verschwinden von Kontrastmittelanreicherung im Operationsgebiet sowie das Schrumpfen der Tumormenge auf einen nicht mehr messbaren, aber sichtbaren Randsaum
<u>CCR</u> :	„continuous complete response“, anhaltend komplette Remission (gilt nur für Patienten ohne Resttumor nach der Operation)
<u>PR</u> :	„partielle response“, nach der Therapie weiterhin erkennbarer Resttumor von weniger als 50 % des Volumens des postoperativen Resttumors (gilt nur für Patienten mit Resttumor nach der Operation)
<u>SD</u> :	„stable disease“, Stabile Erkrankung, höchstens 50 % kleiner oder 20 % größer (gilt nur für Patienten mit Resttumor nach der Operation)
<u>PD</u> :	„progress disease“, Resttumor um mehr als 20 % größer geworden oder neuer Tumor/Metastase

Jeder Zustand, der besser als „PD“ ist, wird als Ansprechen definiert.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der im folgenden Kapitel dargestellten Daten erfolgte mit der SPSS-Software Version 23 (IBM SPSS Statistics, Ehningen, Deutschland). SPSS ist ein Softwareprogramm zur Statistischen Datenanalyse und steht für Statistical Package for Social Sciences.

Es wurde bei allen Signifikanz-Berechnungen ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt; ebenso, dort wo verwendet, wurde ein Konfidenzintervall von 95 % definiert.

Generell sind alle zu untersuchenden Parameter jeweils für die selektionierten Patienten in den HIT-GBM-C/D-Studien, in der HIT-HGG-2007-Studie und für alle Patienten gemeinsam berechnet und gegenübergestellt worden.

Für die deskriptive Analyse der Histologie, der Tumorlokalisation, des Ausmaßes der Tumorsektion und des Vorliegens von primären Metastasen wurden die Häufigkeiten in der absoluten Patientenzahl sowie der relativen Prozentzahl (bezogen auf das jeweilige Patientenkollektiv) angegeben. Bei der Angabe der allgemeinen Anzahl der entsprechenden Studienpatienten und des Geschlechts wurde nur die Absolutzahl und beim Alter der Median, der Durchschnitt und die Spannweite errechnet.

Auch bei den Darstellungen der Blutbildveränderungen, wie Leuko- und Thrombopenien sowie Hämoglobinabfall und der dadurch notwendig gewordenen Transfusionen sowie weiterer Akuttoxizitäten (Übelkeit, Mukositis und Infektionen), der Spätfolgen nach sechs und zwölf Monaten (beispielsweise Dysphagie und Alopezie) und der Unterbrechungen bzw. Abbrüche der Therapie wurde mit absoluten Zahlen und relativen Prozenten gearbeitet.

Für den Vergleich des EFS und OS zwischen den definierten Gruppen (HIT-GBM-C/-D bzw. HIT-HGG-2007) und den häufigsten Tumorentitäten (DIPG, AA III°, APA III, GBM und andere Grad IV HGG) wurden die jeweiligen Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier-Analysen untersucht. Für direkte Vergleiche von Überlebenszahlen innerhalb der beiden Gruppen wurde der Log-Rang-Test hinzugezogen.

Für alle Häufigkeitsvergleiche wurden Kreuztabellen mit Chi-Quadrat-Test verwendet, für Mittelwertvergleiche der Student's t-Test.

2.7 Auswertung der Toxizitäten mittels Common Toxicity Criteria (CTC)

Eine wichtige Aufgabe in der klinischen Onkologie ist die sorgfältige Dokumentation der Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen der jeweiligen Behandlungen. Die seit 1990 vom National Cancer Institute in den USA entwickelte Dokumentation der Common Toxicity Criteria (CTC) verhilft Ärzten dabei zu einer internationalen standardisierten Erfassung, Verarbeitung und Auswertung vergleichbarer Daten über den gesamten Zeitraum einer Behandlung sowie auch der sich anschließenden Nachsorge. Einige Arbeitsgemeinschaften der deutschen Krebsgesellschaft haben eine Erweiterung bzw. Adaptation der CTC geschaffen, die besonders akute und chronische Nebenwirkungen nach einer Chemo- oder Radiotherapie vollständig erfasst. Die akuten Nebenwirkungen gelten innerhalb von Therapiebeginn bis zu 90 Tagen nach Abschluss der Therapie. Der Zeitraum danach beschreibt chronische Nebenwirkungen. Die Einteilung gilt von den Schweregraden ,0' bis ,4', wobei ,0' keine bis geringe und ,4' lebensbedrohliche Nebenwirkungen darstellen. Die einzelnen Gradeinteilungen sind innerhalb der Nebenwirkungen unterschiedlich und spezifisch definiert.

Zur Erläuterung der CTC-Grade in Bezug auf die Leukozytenwerte in Tabelle 11:

Tabelle 11: CTC-Grade Leukozyten.

Grad	Definition
CTC-Grad 0:	Leukozyten > 4000/ μ l
CTC-Grad 1:	Leukozyten 3000-3900/ μ l
CTC-Grad 2:	Leukozyten 2000-2900/ μ l
CTC-Grad 3:	Leukozyten 1000-1900/ μ l
CTC-Grad 4:	Leukozyten < 1000/ μ l

Zur Erläuterung der CTC-Grade in Bezug auf die Thrombozytenwerte in Tabelle 12:

Tabelle 12: CTC-Grade Thrombozyten.

Grad	Definition
CTC-Grad 0:	Thrombozyten > 100.000/ μ l
CTC-Grad 1:	Thrombozyten 75.000-99.000/ μ l
CTC-Grad 2:	Thrombozyten 50.000-74.900/ μ l
CTC-Grad 3:	Thrombozyten 25.000-49.000/ μ l
CTC-Grad 4:	Thrombozyten < 25.000/ μ l

Bei den akuten Toxizitäten handelt es sich um Nebenwirkungen, die während der Therapie auftreten. Da die genannten Chemotherapeutika toxische Auswirkungen auf Organsysteme wie periphere Nerven, den Gastrointestinaltrakt, die schnell proliferierenden Gewebe wie Schleimhäute und Haare und auch das zentrale Nervensystem zeigen, wird in der vorliegenden Arbeit hierauf genauer eingegangen. Die Alopezie und die Mukositis beschreiben Nebenwirkungen auf Gewebeformen, die eine besonders hohe Mitoserate zeigen und damit am empfindlichsten auf Chemotherapie reagieren. Das ANE-Syndrom (Anorexia-Nausea-Emesis) bei Chemotherapie ist durch Gewichtsabnahme, Übelkeit und Erbrechen charakterisiert. Hier ist das Brechzentrum in der Medulla oblongata betroffen, durch welches das Übelkeitssymptom hervorgerufen wird und in der Folge eine damit einhergehende Appetitlosigkeit. Durchfälle sind durch die toxische Wirkung auf die Darmschleimhaut zu erklären. Durch eine induzierte Leukopenie besteht eine erhöhte Infektionsgefahr.

Bei den Organsystemnebenwirkungen erfolgt generell die Einteilung in CTC-Grade:

Tabelle 13: CTC-Grade Organsysteme.

Grad	Definition
CTC-Grad 0:	keine organspezifischen Nebenwirkungen (NW) oder Symptome
CTC-Grad 1:	geringe/leichte organspezifische NW oder Symptomatik
CTC-Grad 2:	mäßige/deutliche organspezifische NW oder Symptomatik
CTC-Grad 3:	starke/ausgeprägte organspezifische NW oder Symptomatik
CTC-Grad 4:	lebensbedrohliche organspezifische NW oder Symptomatik

Da bei Krampfanfällen als Nebenwirkung keine offizielle CTC-Einteilung existiert, ist im Rahmen der aktuellen Auswertung eine eigene Klassifizierung erstellt worden, die in Tabelle 14 zusammengefasst ist:

Tabelle 14: Klassifizierung neurologischer Anfallsleiden.

Grad	Definition
Grad 0:	Keine Krampfanfälle
Grad 1-2:	Krampfanfälle unter Medikation kontrolliert
Grad 3-4:	Krampfanfälle unter Medikation kaum beherrschbar

Bei den Akuttoxizitäten wurde außerdem qualitativ auf die Oto- und Neurotoxizität eingegangen. Hier wurde lediglich dokumentiert, ob die genannte Nebenwirkung vorlag oder nicht. Die entsprechenden CTC-Grade wurden in der Studiendokumentation nicht erfasst. Das Hörvermögen wird prinzipiell mittels Audiometrie überprüft und gibt den Grad der Hörminderung bzw. des Hörverlustes und die möglicherweise resultierende Notwendigkeit einer Hörgeräteversorgung an. Die Sensorik wird klinisch mittels Reflexprüfung und subjektivem Parästhesieempfinden (wenn altersmäßig möglich) bis zu Funktionseinbußen angegeben. Für unsere Auswertung gilt jedoch nur das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein aller dieser Nebenwirkungen im entsprechenden Vergleich beider Chemotherapieregimes.

Folgende Nebenwirkungen wurden als typische Spätschäden nach Radiotherapie untersucht, und zwar jeweils zu den Untersuchungszeitpunkten sechs und zwölf Monate nach

Beendigung der simultanen Radiochemotherapie: Pigmentierungen und Teleangiektasien als kutane Reaktionen, sowie die fortgeschrittenen Veränderungen wie Fibrosen- und Narbenbildung. Auch Nekrosen und Ulzera wurden an der Bestrahlungslokalisation beobachtet. Die Alopezie wie auch Reaktionen der Schleimhaut in Form von Dysphagie und sonstiger Schleimhautintegrität wie Mukositis wurden dokumentiert. Diese wurden ebenfalls mittels CTC-Grad erfasst, jedoch haben wir letztere Nebenwirkungen zur besseren Übersicht zusammengefasst.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertungen

3.1.1 Patientenkollektiv

Im Folgenden wird das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit dargestellt.

Anhand der zuvor gewählten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 575 Patienten aus der HIT-HGG-Datenbank in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen: Zwei Patienten der HIT-GBM-C-Studie, 229 Patienten der HIT-GBM-D-Studie und 344 Patienten der HIT-HGG-2007-Studie. Für die vergleichenden Untersuchungen beider Chemotherapieregimes während der simultanen Radiochemotherapie (Cisplatin-basierte Chemotherapie versus Temozolomid-basierte Chemotherapie) wurden die Patienten der HIT-GBM-C und -D Studien (n gesamt = 231) für alle weiteren Analysen zusammengefasst und den HIT-HGG-2007-Patienten (n = 344) gegenübergestellt.

Für das gesamte Patientenkollektiv (HIT-GBM-C/-D und HIT-HGG-2007) lag das Alter bei Diagnose im Median und Durchschnitt bei 10,6 Jahren mit einer Spannweite von drei bis 18 Jahren. Das Gesamtpatientenkollektiv bestand aus n = 314 männlichen und 261 weiblichen Patienten.

In der HIT-GBM-C/-D-Gruppe betrug das Diagnosealter im Median und im Durchschnitt jeweils 10,5 Jahre mit einer Spannweite von 3,2-17,7 Jahre. Es gab hier n = 129 männliche und n = 102 weibliche Patienten.

In der HIT-HGG-2007-Gruppe war der Altersmedian 10,8 Jahre, der Altersdurchschnitt 10,6 Jahre, die Spannweite 3-18 Jahre. Hier war die Zahl der männlichen Patienten n = 185, die der weiblichen Patienten n = 159.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung und des Alters lagen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor.

3.1.2 Tumordiagnosen

Die verschiedenen erfassten Tumorentitäten innerhalb der pädiatrischen hochgradigen Gliome sind in Abbildungen 11 und 12 erfasst. Zu beachten ist, dass das DIPG und die Gliomatosis cerebri rein radiologische Diagnosen darstellen. Die bei manchen Pongliom-

und Gliomatosis-Fällen trotzdem zusätzlich durchgeführte histologische Untersuchung ist den radiologischen Diagnosen hierbei nachgeordnet und deshalb nicht in diesem Diagramm erfasst.

In den Abbildungen 11 und 12 sind auf der Ordinate die entsprechende Tumorentität und auf der Abszisse die jeweilige Häufigkeit als absolute Zahl dargestellt.

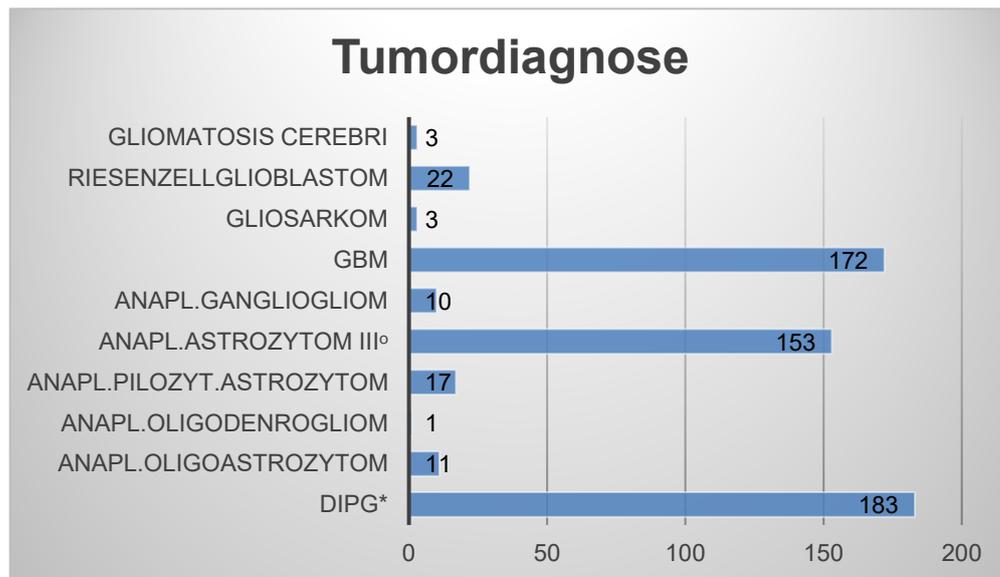


Abbildung 11: Anzahl der jeweilig erfassten Tumorentitäten innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs (GBM: Glioblastoma multiforme, DIPG: Diffus intrinsisches Ponsgliom).

Gliomatosis cerebri und DIPG stellen rein radiologische Diagnosen und werden einer eventuellen gleichzeitigen histologischen Diagnose übergeordnet. Alle anderen Diagnosen beruhen auf der histologischen Sicherung.

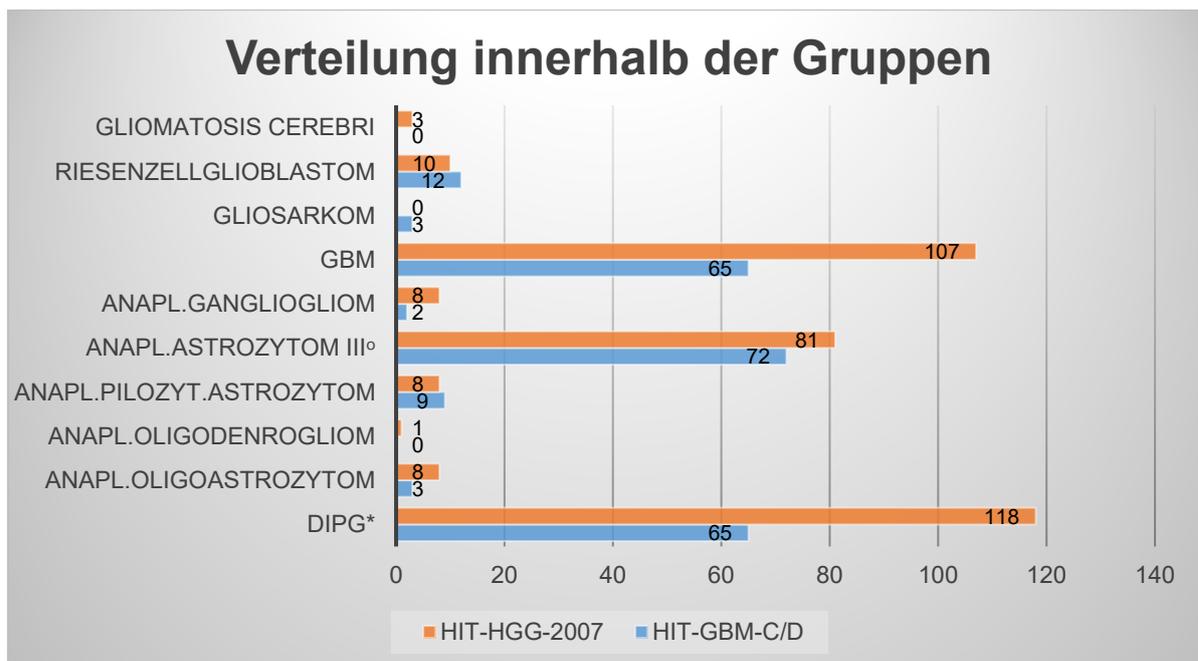


Abbildung 12: Anzahl der jeweilig erfassten Tumorentitäten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppen (GBM: Glioblastoma multiforme, DIPG: Diffus intrinsisches Pongliom).

In der HIT-GBM-C/-D-Gruppe haben in absteigender Reihenfolge 31,2 % der Patienten (n = 72) ein AA III°, 28,4 % (n = 65) ein DIPG, 28,1 % (n = 65) ein GBM WHO IV°, 5,2 %

(n = 12 Kinder) ein Riesenzellglioblastom WHO IV°, 3,9 % (n = 9) ein anaplastisches Pilozytisches Astrozytom WHO III°, jeweils 1,3 % (n = 3) ein Gliosarkom WHO IV° und anaplastisches Oligoastrozytom WHO III°, 0,9 % (n = 2) ein anaplastisches Gangliogliom. Patienten mit einem anaplastischen Oligodendrogliom WHO III° oder mit einer Gliomatosis cerebri kamen in dieser Untersuchungsgruppe nicht vor.

Die HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppe zeigte folgende Verteilung: 34,4 % der Patienten (n = 118) haben ein DIPG, 31,1 % (n = 107) ein GBM IV°, 23,5 % (n = 81) ein AA III°, 2,9 % (n = 10) ein Riesenzellglioblastom WHO IV°, jeweils 2,3 % (n = 8) ein anaplastisches Oligoastrozytom WHO III°, anaplastisches Pilozytisches Astrozytom WHO III° und anaplastisches Gangliogliom WHO III°, 0,9 % (n = 3) eine Gliomatosis cerebri, 0,3 % (n = 1) ein anaplastisches Oligodendrogliom WHO III°. In der HIT-HGG-2007-Gruppe ist kein Patient mit Gliosarkom WHO IV° vertreten.

Signifikante Unterschiede in der Verteilung der Tumorentitäten gab es zwischen den beiden Untersuchungsgruppen nicht. In der HIT-GBM-C/-D-Gruppe kam das AA III° am

häufigsten vor, das DIPG am zweithäufigsten und das GBM folgte an dritter Stelle. In der HIT-HGG-2007-Gruppe führte das DIPG die häufigsten Tumorentitäten an, gefolgt vom GBM und dem AA III°.

3.1.3 Tumorlokalisation

In Tabelle 15 sind die Verteilungen sowohl der entsprechenden Tumorlokalisation jeweils für die Gesamtpopulation als auch für die beiden Untersuchungsgruppen aufgeführt.

Tabelle 15: Verteilung der verschiedenen Tumorlokalisationen innerhalb der Gesamtpopulation und den jeweiligen Untersuchungsgruppen als absolute Zahl und in Prozent (%).

Lokalisation	Alle	HIT-GBM-C/-D	HIT-HGG 2007
Cortex	180 (31,4)	75 (32,5)	105 (30,8)
Hirnstamm*	202 (35,3)	72 (31,2)	130 (38,1)
Thalamus/Basalganglien	144 (25,1)	66 (28,6)	78 (22,9)
Cerebellum	22 (3,8)	12 (5,2)	9 (2,6)
Spinal	20 (3,5)	5 (2,2)	15 (4,4)
Gliomatosis cerebri	5 (0,9)	1 (0,4)	4 (1,2)
<i>-fehlend-</i>	2/ 575	0/ 231	2/344

*Die Lokalisationsbezeichnung Hirnstamm beinhaltet hier Pons und Medulla oblongata (siehe Text).

In nur zwei Fällen lagen keine Angaben zur Lokalisation vor. Diese zwei Patienten befanden sich in der HIT-HGG-2007-Gruppe.

Der Hauptbefall betraf den Hirnstamm mit 35,3 % (202/575 Patienten). Aufgeteilt auf die beiden Untersuchungsgruppen haben 38,1 % der betroffenen Patienten (n = 130) eine Hirnstammlokalisierung ihres Tumors in der HIT-HGG-2007-Gruppe und 31,2 % (n = 72) in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe.

Mit insgesamt 31,4 % (n = 180 Kinder) zeigte sich ein Cortexbefall am zweithäufigsten. In der HIT-GBM-C/-D-Gruppe entsprach das einem Anteil von 32,5 % der Patienten (n = 75) und in der HIT-HGG-2007-Gruppe 30,8 % (n = 105).

Am dritthäufigsten mit 25,1 % aller Patienten (n = 144) waren der Thalamus und die Basalganglien befallen. Für die HIT-GBM-C/-D-Gruppe bedeutete dies 28,6 % (n = 66) und für die HIT-HGG-2007-Gruppe 22,9 % (n = 78).

Weitaus weniger befallen waren das Cerebellum mit insgesamt 3,8 % aller betroffenen Kinder ($n = 22$), das Rückenmark mit 3,5 % ($n = 20$); die Gliomatosis cerebri mit ihrem nicht sicher zuzuordnenden Befall- und Lokalisationsmuster betraf 0,9 % der Patienten ($n = 5$). Die Aufteilung innerhalb der beiden Gruppen sah wie folgt aus:

HIT-GBM-C/-D-Gruppe: 5,2 % ($n = 12$) mit Befall des Cerebellums, 2,2 % ($n = 5$) mit spinalem Befall und 0,4 % ($n = 1$) mit einer Gliomatosis cerebri.

HIT-HGG-2007-Gruppe: 2,6 % ($n = 9$) mit cerebellärem Befall, 4,4 % ($n = 15$) mit spinalem Befall und 1,2 % ($n = 4$) mit einer Gliomatosis cerebri.

3.1.4 Ausmaß der Tumorresektion

Bei den Angaben zum Ausmaß der initialen Tumorresektion vor Beginn der simultanen Radiochemotherapie lagen für die aktuelle Auswertung in Abbildung 13 folgende Daten vor:

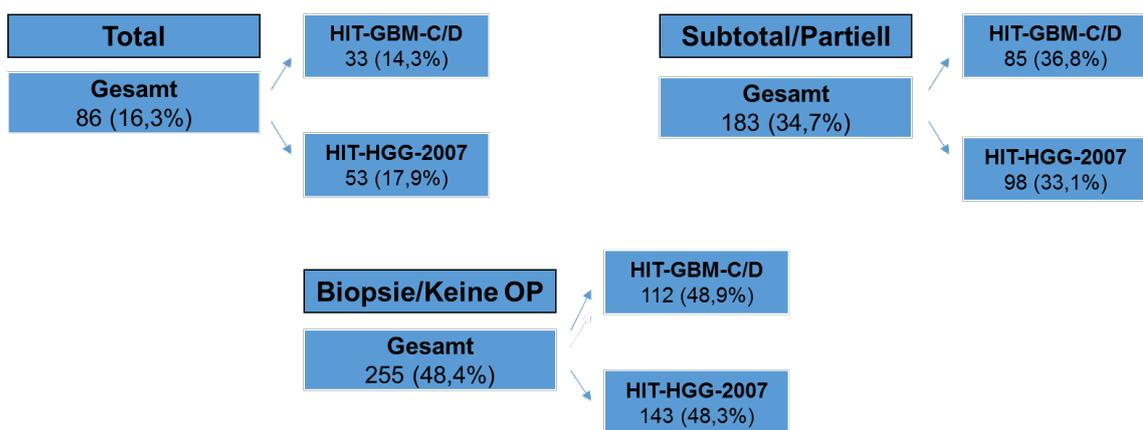


Abbildung 13: Verteilung der verschiedenen Ausmaße der Tumorresektionen in der Gesamtpopulation sowie innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen. Häufigkeitsangaben jeweils als absolute Zahlen (mit %-Zahlen).

Es fehlten von insgesamt 51 Patienten entsprechende Angaben. Dieses betrifft 49 Patienten der HIT-HGG-2007- und zwei Patienten der HIT-GBM-C/-D-Untersuchungsgruppe.

Beim Großteil der Patienten ($n = 255$; 48,4 %) wurde insgesamt nur eine Biopsie oder keine Operation vorgenommen, also kein sogenanntes Debulking, d.h. eine relevante operative Verkleinerung des Tumolvolumens. Bei den Patienten ohne jegliche Tumoroperation handelt es sich hauptsächlich um Patienten mit DIPG, bei denen die Tumordiagnose auch rein neuroradiologisch bei typischem MRT-Befund gestellt werden konnte und keiner his-

tologischen Sicherung bedurfte. In der HIT-GBM-C/-D-Gruppe betraf dies 48,9 % (n = 112 Patienten), in der HIT-HGG-2007-Gruppe 48,3 % (n = 134 Patienten).

Eine subtotale oder partielle Tumoresektion wurde bei etwa einem Drittel aller Patienten durchgeführt (34,7 %; n = 183 Kinder). Für die beiden Untersuchungsgruppen ergab sich folgende Verteilung: HIT-GBM-C/-D: 36,8 % (n = 85); HIT-HGG-2007: 33,1 % (n = 98).

Eine totale Tumoresektion konnte nur bei 16,3 % aller Kinder erreicht werden (n = 86), bei 14,3 % der HIT-GBM-C/-D-Patienten (n = 33) und 17,9 % der HIT-HGG-2007-Patienten (n = 53).

3.1.5 Primäre Metastasierung bei Diagnosestellung

In Abbildung 14 wird auf die prozentuale Metastasierung graphisch eingegangen: 89,5 % aller Patienten (n = 488) zeigten keine liquorgene oder sonstige intracerebrale/intraspinale Metastasierung bei Diagnosestellung auf. Das betraf 92,2 % der HIT-GBM-C/-D-Gruppe (n = 213) und 87,6 % der HIT-HGG-2007-Gruppe (n = 275).

Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass lediglich 6,4 % aller Patienten (n = 35) und 5,2 % der HIT-GBM-C/-D-Patienten (n = 12) sowie 7,3 % der HIT-HGG-2007-Patienten (n = 23) eine primäre Metastasierung aufwiesen.

Bei 1,9 % der Patienten (n = 10) konnte keine klärende Aussage gemacht werden (= „fraglich“), ob es sich bei einem initialen Bildgebungsbefund um eine Metastase handelt oder nicht (HIT-GBM-C/-D: 1,7 %, n = 4; HIT-HGG-2007: 1,9 %, n = 6).

Bei 12/575 Patienten (2,2 %) lagen keine oder keine weiterführenden Angaben dazu vor, ob überhaupt initial Metastasen vorgelegen haben oder nicht.

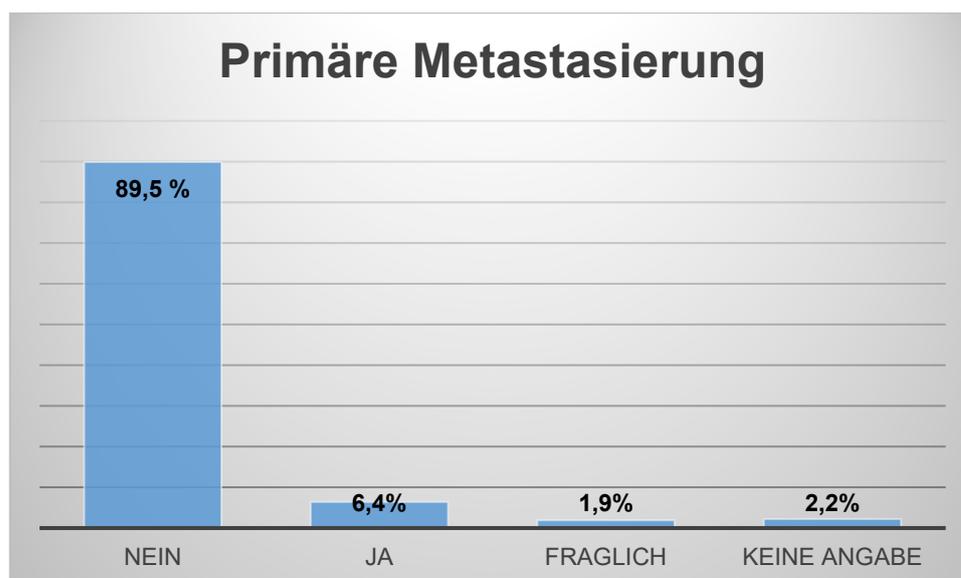


Abbildung 14: Darstellung der prozentualen Verteilung von initialen Metastasen bei Diagnosestellung innerhalb der Gesamtkohorte (n = 575).

3.2 Akute Toxizitäten der simultanen Radiochemotherapie

Wie im Methodenteil aufgeführt, wurden die folgenden akuten Nebenwirkungen der simultanen Radiochemotherapie ausgewertet, um die unterschiedliche chemotherapeutische Behandlung innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen HIT-GBM-C/-D und HIT-HGG-2007 miteinander zu vergleichen und eine schlussfolgernde Aussage zur jeweiligen Belastung und eventuell auch zur möglichen Lebensqualitätseinschränkung treffen zu können.

Dabei wurden nicht bei jedem Patienten alle Angaben zu den verschiedenen Parametern dokumentiert, weshalb die zugängliche Anzahl bei den einzelnen Parametern zu den Toxizitäten schwankt. Insgesamt konnte erfreulicherweise durchweg auf eine repräsentative Anzahl von auswertbaren Angaben zu den verschiedenen Toxizitäten zurückgegriffen werden.

3.2.1 Blutbildveränderungen und Transfusionsbedarf

Die Erfassung von möglichen Blutbildveränderungen und des daraus resultierenden Transfusionsbedarfs stellen sehr gute Parameter dar, um die Myelotoxizität der beiden unterschiedlichen simultanen Radiochemotherapie regimes miteinander vergleichen zu können.

Bezüglich der Blutbildveränderungen wurden die jeweiligen Leukozyten- und Thrombozytendire in Form der zugehörigen CTC-Grade erfasst und miteinander verglichen (Abbildungen 15 und 16).

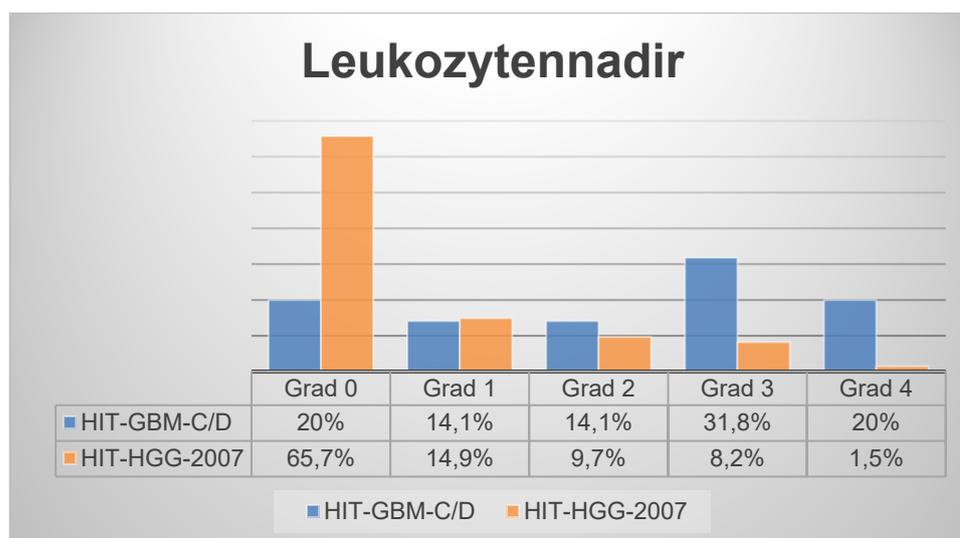


Abbildung 15: Vergleichende Darstellung der Leukozytennadire für die HIT-GBM-C/-D- und die HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen (in %-Verteilung der jeweiligen Leukozytennadir-CTC-Grade: Grad 0: Leukozytennadir > 4000/ μ l; Grad 1: Leukozytennadir 3000-3900/ μ l; Grad 2: Leukozytennadir 2000-2900/ μ l; Grad 3: Leukozytennadir 1000-1900/ μ l; Grad 4: Leukozytennadir < 1000/ μ l). Auswertbare Angaben: HIT-GBM-C/-D: n = 170, HIT-HGG-2007: n = 134.

Wie im direkten Vergleich auffällt, waren die Nebenwirkungen auf die Leukozytenzahl in der HIT-HGG-2007-Gruppe offensichtlich geringer ausgeprägt als in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe. 65,7 % der HIT-HGG-2007-Patienten (n = 88 von 134) hatten keinen oder nur einen geringen Leukozytenabfall während der simultanen Radiotherapie. Einen CTC-Grad 1 zeigten 14,9 % der Patienten (n = 20), einen CTC-Grad 2 9,7 % (n = 13), einen CTC-Grad 3 8,2 % (n = 11) und einen CTC-Grad 4 1,5 % (n = 2). Im Vergleich dazu schnitten die Patienten der HIT-GBM-C/-D-Gruppe deutlich schlechter ab: CTC-Grad 0 betrafen nur 20 % (n = 34 von 170 Patienten), CTC-Grad 1 14,1 % (n = 24), CTC-Grad 2 14,1 % (n = 24), CTC-Grad 3 31,8 % (n = 54) und CTC-Grad 4 20 % (n = 34).

In Bezug auf die klinische relevante Gruppe mit CTC Grad 3 oder 4 Leukopenie und dem daraus resultierenden Risiko einer relevanten Immunsuppression mit entsprechender Infektionsgefährdung ergab sich für HIT-HGG-2007 lediglich ein Anteil von 9,7 % (n = 13 von 134 Patienten), für HIT-GBM-C/-D-Patienten dagegen ein Anteil von 51,8 % (n = 88 von 170 Patienten). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant mit $p < 0,001$.

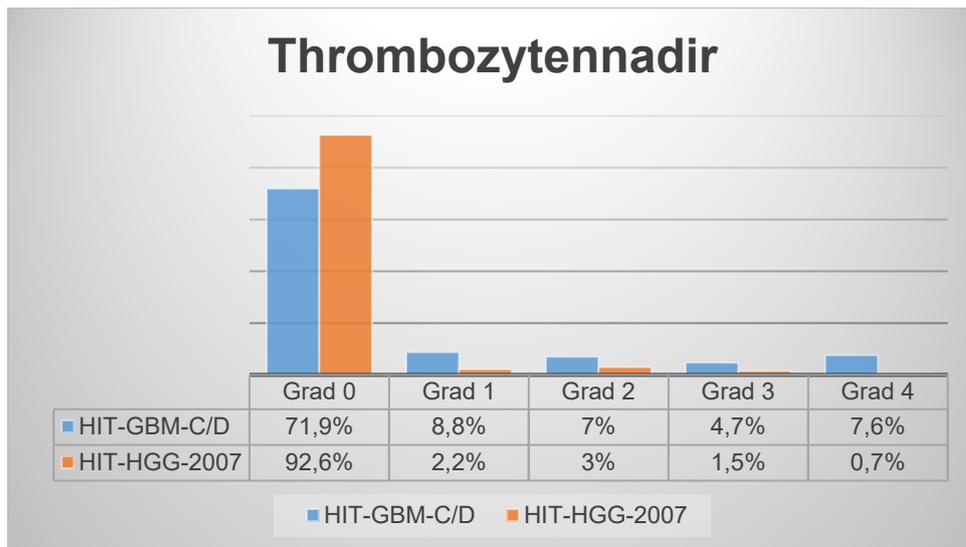


Abbildung 16: Vergleichende Darstellung der Thrombozytennadire für die HIT-GBM-C/-D- und die HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen (in %-Verteilung der jeweiligen Thrombozytennadir-CTC-Grade: Grad 0: Thrombozytennadir > 100.000/ μ l; Grad 1: Thrombozytennadir 75.000-99.000/ μ l; Grad 2: Thrombozytennadir 50.000-74.900/ μ l; Grad 3: Thrombozytennadir 25.000-49.000/ μ l; Grad 4: Thrombozytennadir < 25.000/ μ l). Auswertbare Angaben: HIT-GBM-C/-D: n = 171, HIT-HGG-2007: n = 135.

Bezüglich der Auswirkungen der simultanen Radiochemotherapie auf die Thrombozytenwerte zeigten 92,6 % (n = 125 von 135 Patienten) in der HIT-HGG-2007-Gruppe keinen oder nur einen geringgradigen Thrombozytenabfall. In der HIT-GBM-C/-D-Gruppe waren dies 71,9 % (n = 123 von 171 Patienten). Für die anderen Thrombozytennadir-CTC-Grade ergab sich ein ähnliches Bild der geringeren Auswirkungen in der HIT-HGG-2007-Gruppe: CTC-Grad 1 (HIT-HGG-2007 2,2 %, n = 3 versus HIT-GBM-C/-D 8,8 %, n = 15), CTC-Grad 2 (HIT-HGG-2007 3 %, n = 4 versus HIT-GBM-C/-D 7 %, n = 12), CTC-Grad 3 (HIT-HGG-2007 1,5 %, n = 2 versus HIT-GBM-C/-D 4,7 %, n = 8), CTC-Grad 4 (HIT-HGG-2007 0,7 %, n = 1 versus HIT-GBM-C/-D 7,6 %, n = 13).

In Bezug auf die klinische relevante Gruppe mit CTC-Grad 3 oder 4 Thrombopenie und dem daraus resultierenden erhöhten Blutungsrisiko ergab sich für HIT-HGG-2007 lediglich ein Anteil von 2,2 % (n = 3 von 135 Patienten), für HIT-GBM-C/-D-Patienten dagegen ein Anteil von 13,3 % (n = 21 von 171 Patienten). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant mit $p < 0,001$.

Bei erniedrigten Thrombozyten und klinischen Blutungszeichen wie Hämatomen oder Petechien wurde aufgrund der erhöhten, eventuell lebensbedrohlichen Blutungsneigung eine Thrombozytentransfusion verabreicht. Anschließend an die Darstellung der Thrombozytennadire folgt nun eine Übersicht zum Transfusionsbedarf innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen im Vergleich (Tabelle 16):

Tabelle 16: Übersicht zum Transfusionsbedarf von Thrombozytenkonzentraten in der Gesamtpopulation sowie den beiden Untersuchungsgruppen HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007.

Thrombozytentransfusion	Anzahl n	Ja	Nein	1	2	≥3
Alle	292	36 (12,3)	256 (87,7)	24 (75,0)	5 (15,9)	3 (9,4)
HIT-GBM-C/D	156	29 (18,6)	127 (81,4)	22 (81,5)	4 (14,8)	1 (3,7)
HIT-HGG 2007	136	7 (5,1)	129 (94,9)	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)

Jeweils mit Häufigkeitenangaben in absoluten Zahlen und (%-Angaben)

In 29 von insgesamt 156 dokumentierten Fällen (18,6 %) wurden in der HIT-GBM-C/-D-Kohorte Thrombozytenkonzentrate (TK) transfundiert, in der HIT-HGG-2007-Kohorte dagegen lediglich in sieben von 136 Fällen (5,1 %). Von den 29 HIT-GBM-C/-D-Patienten, die TK transfundiert bekamen, benötigten 22 Patienten nur eine (81,4 %), vier Patienten (14,8 %) zwei und ein Patient (3,7 %) mehr als drei TK. In der HIT-HGG-2007-Gruppe erhielten zwei Patienten eine, ein Patient zwei und zwei Patienten drei und mehr TK. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die genannte Thrombozytentransfusionshäufigkeit ist statistisch signifikant mit $p < 0,001$.

Eine Anämie äußert sich klinisch mit Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, einem Blutdruckabfall oder einer Tachykardie. In diesen Fällen wird eine Erythrozytentransfusion vorgenommen. Die Notwendigkeit einer Erythrozytenkonzentrattransfusion wurde ebenfalls in der vorliegenden Arbeit untersucht und zwischen den beiden Untersuchungsgruppen miteinander verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt:

Tabelle 17: Übersicht zum Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten in der Gesamtpopulation sowie den beiden Untersuchungsgruppen HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007.

Erythrozytentransfusion	Anzahl n	Ja	Nein	1	2	≥3
Alle	294	46 (15,6)	248 (84,4)	24 (53,3)	15 (33,3)	6 (13,3)
HIT-GBM-C/D	159	45 (28,3)	114 (71,7)	24 (54,5)	14 (31,8)	6 (13,7)
HIT-HGG 2007	135	1 (0,7)	134 (99,3)	–	1 (100)	–

Jeweils mit Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen und (%-Angaben)

Bei insgesamt 135 Patienten der HIT-HGG-2007-Studie wurden einmalig (0,7 %) zwei Transfusionen gegeben. In 45 von insgesamt 159 dokumentierten Fällen (28,3 %) wurden in der HIT-GBM-C/-D-Kohorte Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert. Von den 45 HIT-GBM-C/-D-Patienten benötigten 24 Patienten nur eine (54,5 %), 14 Patienten (31,8 %) zwei und sechs Patienten (13,7 %) mehr als drei EK. Der eine Erythrozytentransfusionsbedürftige Patient in der HIT-HGG-2007-Gruppe erhielt zwei EK. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die genannte Erythrozytentransfusionshäufigkeit ist statistisch signifikant mit $p < 0,001$.

3.2.2 Weitere Toxizitäten

Neben der bereits oben geschilderten Myelotoxizität kann die simultane Radiochemotherapie natürlich auch Auswirkungen auf andere Organsysteme wie den Gastrointestinaltrakt und die Schleimhäute haben sowie zum Auftreten von Infektionen führen. Die Infektionen stehen dabei im direkten ursächlichen Zusammenhang zur oben aufgeführten Leukopenie. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit auch das Auftreten von Übelkeit (gastrointestinale Toxizität), Mukositis (Schleimhauttoxizität) und Infektionen jeweils im Vergleich zwischen den beiden HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen ausgewertet. Auch bei den erfassten weiteren Akuttoxizitäten erfolgten die Darstellungen und der Vergleich über CTC-Grade (Abbildung 17):

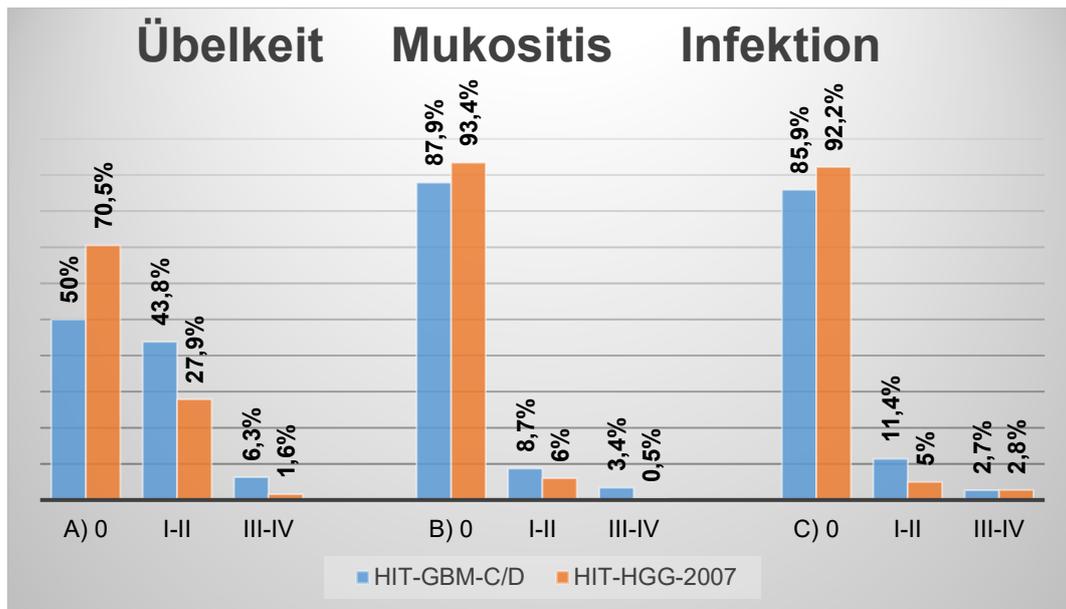


Abbildung 17: Darstellung der prozentualen Häufigkeitsunterschiede in Bezug auf Übelkeit, Mukositis und Infektionen in Form von CTC-Graden.

(CTC-Grad 1: geringe/leichte organspezifische Nebenwirkung oder Symptomatik; CTC-Grad 2: mäßige/deutliche organspezifische Nebenwirkung oder Symptomatik; CTC-Grad 3: starke/ausgeprägte organspezifische Nebenwirkung oder Symptomatik; CTC-Grad 4: lebensbedrohliche organspezifische Nebenwirkung oder Symptomatik).

A) Übelkeit, n = 192 (HIT-GBM-C/-D), n = 183 (HIT-HGG-2007), p < 0,001

B) Mukositis, n = 149 (HIT-GBM-C/-D), n = 182 (HIT-HGG-2007), p = 0,098

C) Infektion, n = 184 (HIT-GBM-C/-D), n = 180 (HIT-HGG-2007), p = 0,084

In diesem Balkendiagramm der Abbildung 17 ist zu erkennen, dass in der HIT-HGG-2007-Gruppe bei allen drei erfassten Toxizitäten mehr Patienten mit CTC-Grad 0, aber weniger Patienten mit höheren CTC-Graden als in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe dokumentiert wurden. Im Detail stellt sich die Auswertung wie folgt dar:

In der HIT-GBM-C/-D-Gruppe zeigten von 192 dokumentierten Patienten 96 (50 %) keine Übelkeit (CTC-Grad 0), 84 (43,8 %) eine geringe bzw. leichte bis mäßige/deutliche Übelkeit (CTC-Grad I-II) und zwölf Patienten (6,3 %) eine starke bzw. ausgeprägte bis sehr schwere Übelkeit (CTC-Grad III-IV). Bezüglich des Befalls der Schleimhäute waren 13 von insgesamt 149 dokumentierten Patienten (8,7 %) von einer Grad I-II Mukositis und fünf Patienten (3,4 %) von einer Grad III-IV-Mukositis betroffen; 131 Patienten (87,9 %) zeigten keinerlei Schleimhautveränderungen. Keine Infektionen (CTC-Grad 0) zeigten 158 (85,9 %) von 184 dokumentierten Patienten, während 21 Patienten (11,4 %) mit Infektionen entsprechend einem CTC-Grad I-II und fünf Patienten (2,7 %) mit Infektionen entsprechend einem CTC-Grad III-IV erfasst wurden.

In der HIT-HGG-2007-Gruppe wurde bei 129 von 183 dokumentierten Patienten (70,5 %) keine Übelkeit (CTC-Grad 0) während der simultanen Radiochemotherapie nachgewiesen. 51 Patienten (27,9 %) zeigten eine geringe/leichte bis mäßige/deutliche (CTC-Grad I-II) und drei Patienten (1,6 %) eine stark/ausgeprägte bis sehr starke Übelkeit (CTC-Grad III-IV). Bezüglich Schleimhautbeteiligung erlitten 170 von 182 dokumentierten Patienten (93,4%) keine (CTC-Grad 0), elf (6,0 %) eine leichte bis deutliche (CTC-Grad I-II) und ein Patient (0,5 %) eine sehr starke Mukositis (CTC-Grad III-IV). Auch bei den Infektionen waren es mehr Patienten ohne jegliche Infektion (CTC-Grad 0: 166 von 180 dokumentierten Patienten = 92,2 %); von den Patienten mit Infektionen während der simultanen Radiochemotherapie erlitten neun Patienten (5,0 %) eine leichte Infektion (CTC-Grad I-II) und fünf Patienten (2,8 %) eine schwere bis lebensgefährliche Infektion (CTC-Grad III-IV).

Bei allen drei beschriebenen nicht-hämatologischen Infektionsparametern zeigten sich zwar auf den ersten Blick deutlich erscheinende Unterschiede zwischen der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Gruppe, doch nur bezüglich des Auftretens von Übelkeit lässt sich auch ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$) nachweisen. Die Unterschiede hinsichtlich Mukositis und Infektionen waren dabei jeweils nicht statistisch signifikant ($p = 0,098$ bzw. $p = 0,084$), lassen aber zumindest einen gewissen statistischen Trend erkennen.

Eine statistische Signifikanz oder zumindest ein Trend mit einem $p < 0,1$ wurde bei keinem der Unterschiede zwischen HIT-GBM-C/-D und HIT-HGG-2007 bezüglich weiterer potenzieller Akuttoxizitäten nachgewiesen:

Beim Kopfschmerz zeigten in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe von insgesamt 190 dokumentierten Kindern 120 (63,2 %) keinen (Grad 0), 66 (34,7 %) einen Grad I-II und vier (2,1 %) einen Grad III-IV Kopfschmerz. In der HIT-HGG-2007-Gruppe zeigten von insgesamt 187 dokumentierten Patienten 130 (69,5 %) ebenfalls keinen (Grad 0), 53 (28,3 %) einen Grad I-II und vier (2,1 %) einen Grad III-IV Kopfschmerz. Der p-Wert lag hier bei 0,407.

Auch bei den Hautreaktionen zeigten sich kaum Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen: Die HIT-GBM-C/-D-Kohorte (179 dokumentierte Patienten) zeigte bei 57 Kindern (31,8 %) keine, bei 121 Kindern (67,7 %) eine geringe bis mäßige (Grad I-II) und bei ein Kind (0,6 %) eine sehr ausgeprägte (Grad III-IV) Hautreaktion. Die HIT-HGG-2007-Kohorte wies in 65 (34,4 %) von 189 dokumentierten Patienten keine (Grad 0) und in 124 (65,6 %) eine leichte bis deutliche (Grad I-II) Hautreaktion auf; eine Grad III-IV-Hautreaktion wurde nicht nachgewiesen. Der p-Wert bezüglich der Unterschiede bei Hautreaktionen betrug 0,525.

Die letzte in der vorliegenden Arbeit untersuchte Akuttoxizität waren Krampfanfälle als Zeichen einer möglichen zentralnervösen Nebenwirkung. Krampfanfälle werden, wie im Methodenteil aufgeführt, nicht durch die allgemeine CTC-Grad-Einteilung abgedeckt. Aufgrund dessen wurde in Anlehnung an diese allgemeine CTC-Klassifikation eine eigene Gradeinteilung für Krampfanfälle erstellt (Grad 0: keine Krampfanfälle; Grad 1-2: Krampfanfälle unter Medikation kontrolliert; Grad 3-4: Krampfanfälle unter Medikation kaum bis nicht beherrschbar). Von 189 dokumentierten Kindern der HIT-GBM-C/-D-Gruppe zeigten 171 Kinder (90,5 %) keinen Krampfanfall (Grad 0). Bei 15 Kinder (7,9 %) ließen sich die während der simultanen Radiochemotherapie auftretenden Krampfanfälle offensichtlich gut kontrollieren (Grad I-II), während bei drei Kindern (1,6 %) die Anfälle auch mit Medikamenten kaum beherrschbar erschienen (Grad III-IV). In der HIT-HGG-2007-Gruppe zeigten 172 von 185 dokumentierten Patienten (93 %) keine Krampfanfälle, bei elf von ihnen (5,9 %) konnten die Anfälle gut kontrolliert werden (Grad I-II), bei zwei Kindern (1,1 %) offensichtlich nicht (Grad III-IV). Der p-Wert betrug hier bezüglich etwaiger Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen 0,679.

Allerdings erscheint Temozolomid während der simultanen Radiochemotherapie der HIT-HGG-2007 deutlich weniger oto- und neurotoxisch zu wirken als die Cisplatin-basierte simultane Radiochemotherapie der HIT-GBM-C/-D-Kohorte. Diese Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant. Die Ototoxizität wurde anhand von Hörtestergebnissen mittels Audiometrie, die Neurotoxizität durch das Vorhandensein einer peripheren Polyneuropathie bestimmt (siehe Abschnitt 2.7). Hier sind lediglich die qualitativen Ergebnisse aufgeführt und nicht die einzelnen CTC-Grade dieser Nebenwirkungen (Abbildung 18).

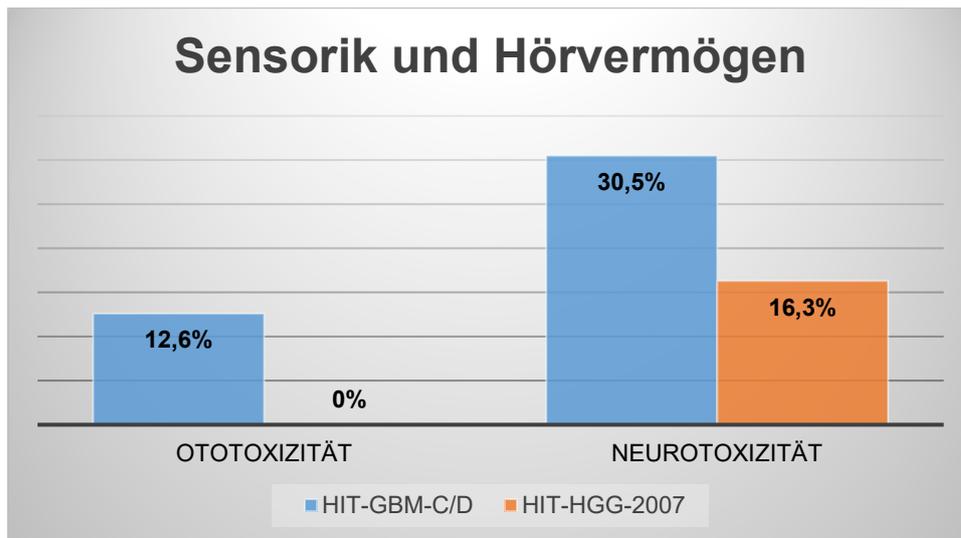


Abbildung 18: Übersicht über Oto- und Neurotoxizität während der simultanen Radiochemotherapie jeweils im Vergleich zwischen den HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen. Aufgeführt sind jeweils die relativen Anteile innerhalb der Gruppen in %. Nicht aufgeführt sind die folgenden absoluten Patientenzahlen:

Ototoxizität: HIT-GBM-C/-D: n = 17 von 135 dokumentierten Patienten, HIT-HGG-2007: n = 0 von 19 dokumentierten Patienten; $p < 0,001$.

Neurotoxizität: HIT-GBM-C/-D: n = 60 von 197 dokumentierten Patienten, HIT-HGG-2007: n = 8 von 49 dokumentierten Patienten; $p = 0,047$.

In Abbildung 18 sieht man die deutlich bessere Verträglichkeit der simultanen Radiochemotherapie mit Temozolomid bezüglich Oto- und Neurotoxizität. Mit diesem Therapieregime wurde kein einziger Patient (0 %) mit einer Ototoxizität gemeldet, acht Patienten (16,3 %) wiesen eine Neurotoxizität im Sinne einer peripheren Neuropathie auf. Das Cisplatin-basierte Therapieregime zeigte bei einem insgesamt besser dokumentiertem Patientenkollektiv auch eine relativ vermehrte Häufigkeit der genannten Toxizitäten auf: So wiesen 17 Patienten (12,6 %) Gehör- oder Gleichgewichtsstörungen auf, und 60 Kinder (30,5 %) erlitten eine Neuropathie. Der Unterschied zwischen der HIT-HGG-2007- und HIT-GBM-C/-D-Untersuchungsgruppe ist statistisch signifikant ($p < 0,001$ für Ototoxizität und $p = 0,047$ für die Neurotoxizität).

3.3 Spätfolgen

Im kommenden Abschnitt sollen nun die Auswertungen der Spätfolgen der beiden Therapieregime innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der simultanen Radiochemotherapie dargestellt werden. Es wurden dabei wahrscheinliche Spätfolgenden der Bestrahlung wie Pigmentierungsstörungen, Teleangiektasien, Nekrosen und Ulzera, Fibrosen- und Narbenbildungen, Mukosiden, Dysphagien und Alopezien erfasst, um die Überschneidung

mit den jeweiligen Chemoerhaltungstherapien, die auch in diesem Nachbeobachtungszeitraum stattfanden, so gering wie möglich zu halten. Unsere (allerdings nicht bewiesene) Hypothese war dabei, dass die Art der Chemotherapie während der simultanen Radiochemotherapie auch auf diese chronischen Nebenwirkungen der Radiotherapie möglicherweise einen Einfluss hat.

Die jeweiligen Auswertungen der Spättoxizitäten sind in Tabellen 18 und 19 aufgeführt:

Tabelle 18: Übersicht der Spätfolgen sechs Monate nach Ende der Radiochemotherapie innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs und der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen.

Spätfolgen sechs Monate nach Radiochemotherapie	Alle [Anzahl n (%)]		HIT-GBM-C/-D [Anzahl n (%)]		HIT-HGG 2007 [Anzahl n (%)]		p-Wert
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	
Pigmentierung	13 (7,5)	160 (92,5)	10 (8,9)	102 (91,1)	3 (4,9)	58 (95,1)	0,558
Teleangiektasien	3 (1,7)	169 (98,3)	3 (2,7)	109 (97,3)	-	60 (100,0)	0,201
Fibrose/Narbe	5 (2,9)	168 (97,1)	3 (2,7)	110 (97,3)	2 (3,3)	58 (96,7)	0,064
Ulkus/Nekrose	1 (0,6)	170 (99,4)	1 (0,9)	110 (99,1)	-	60 (100,0)	0,544
Alopezie	60 (50,0)	60 (50,0)	48 (50,0)	48 (50,0)	12 (50,0)	12 (50,0)	0,394
Dysphagie	5 (2,9)	168 (97,1)	3 (2,6)	111 (97,4)	2 (3,4)	57 (96,6)	0,484
Schleimhautintegrität	3 (1,8)	168 (98,2)	2 (1,8)	110 (98,2)	1 (1,7)	58 (98,3)	0,229

Aufgeführt sind sowohl die absoluten Patientenzahlen als auch die jeweiligen Anteile in (%)

Aufgrund von fehlender oder unvollständiger Dokumentation konnten nicht alle Patienten aus den HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen in Bezug auf die einzelnen untersuchten Spätfolgen zu den beiden Erfassungszeiträumen sechs und zwölf Monate nach Radiotherapieende ausgewertet werden. Dieser Umstand ergab die unterschiedlichen Gesamtzahlen von dokumentierten Patienten für die einzelnen Parameter.

Wie in Tabelle 18 zu sehen ist, lagen generell kaum Spätfolgen sechs Monate nach Radiotherapie vor. Bis auf die Alopezie wiesen bei allen anderen Spätfolgenparameter über 90 % der Studienteilnehmer keinerlei Folgeerscheinungen auf. Bei der Alopezie wiesen dagegen in beiden Kohorten jeweils 50 % der dokumentierten Patienten Auffälligkeiten auf.

Bei den untersuchten potenziellen Spätfolgen zwölf Monate nach Beendigung der Radiochemotherapie sah man ebenfalls keinen Unterschied zwischen den HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen (Tabelle 19):

Tabelle 19: Übersicht der Spätfolgen zwölf Monate nach Ende der Radiochemotherapie innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs und der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen.

Spätfolgen zwölf Monate nach Radiotherapie	Alle [Anzahl n (%)]		HIT-GBM-C/-D [Anzahl n (%)]		HIT-HGG 2007 [Anzahl n (%)]		p-Wert
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	
Pigmentierung	4 (4,5)	85 (95,5)	4 (6,9)	54 (93,1)	-	31 (100,0)	0,327
Teleangiektasien	1 (1,1)	91 (98,9)	1 (1,7)	58 (98,3)	-	33 (100,0)	0,452
Fibrose/Narbe	2 (2,2)	91 (97,8)	1 (1,7)	59 (98,3)	1 (3)	32 (97,0)	0,664
Ulkus/Nekrose	-	94 (100,0)	-	61 (100,0)	-	33 (100,0)	n.a.
Alopezie	28 (38,9)	44 (61,1)	24 (40,7)	35 (59,3)	4 (30,8)	9 (69,2)	0,367
Dysphagie	2 (2,2)	90 (97,8)	2 (3,3)	58 (96,7)	-	32 (100,0)	0,296
Schleimhautintegrität	-	94 (100,0)	-	61 (100,0)	-	33 (100,0)	n.a.

Aufgeführt sind sowohl die absoluten Patientenzahlen als auch den jeweiligen Anteil in (%)

Auch zwölf Monate nach Radiochemotherapie stand erfreulicherweise das Ausbleiben etwaiger Folgeerscheinungen im Vordergrund (im Schnitt haben über 95 % der dokumentierten Patienten keine Folgeerscheinungen). Eine persistierende Alopezie ließ sich in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe bei 40,7 % und in der HIT-HGG-2007-Gruppe bei 30,8 % der do-

kumentierten Patienten nachweisen. Dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

3.4 Therapieunterbrechung und Therapieabbruch

Es wurden auch etwaige Therapieunterbrechungen und –abbrüche innerhalb der HIT-HGG-2007- und HIT-GBM-C/-D-Untersuchungsgruppen erfasst und miteinander verglichen.

Gründe sowohl für Therapieunterbrechung als auch –abbruch waren vermehrte/verstärkte Therapietoxizität oder der Wunsch der Eltern bzw. der Patienten. Ein weiterer Grund für den Therapieabbruch oder die Therapieunterbrechung mit anschließender Therapieänderung war ebenso ein Tumorprogress. Bestrahlungsfreie Feiertage und Gerätedefekte führten ebenfalls zur Therapieunterbrechung. Die Verteilung der Unterbrechungs- und Abbruchgründe ist in Abbildungen 19 und 20 aufgeführt.

Insgesamt wurden von 388 bezüglich einer möglichen Therapieunterbrechung dokumentierter Patienten bei $n = 112$ (28,6 %) die Therapie in der Tat unterbrochen; davon gehörten 53 (28,3 %) zur HIT-GBM-C/-D- und 59 (29,4 %) zur HIT-HGG-2007-Kohorte.

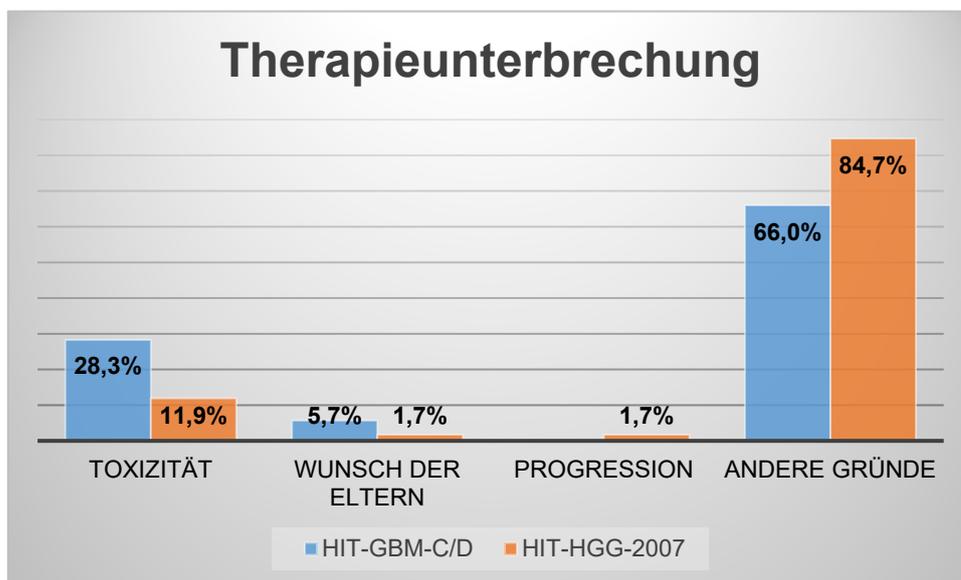


Abbildung 19: Darstellung der Gründe für eine Therapieunterbrechung, aufgeteilt nach den beiden Untersuchungsgruppen (HIT-GBM-C/-D: $n = 53$; HIT-HGG-2007: $n = 59$).

Aus Toxizitätsgründen wurde in der HIT-GBM-C/-D-Kohorte bei 15 (28,3 %) und in der HIT-HGG-2007-Kohorte bei sieben Kindern (11,9 %) die Therapie unterbrochen. Bei HIT-GBM-C/-D erfolgte bei drei (5,7 %), bei HIT-HGG-2007 bei nur einem Patienten

(1,7 %) auf Wunsch der Eltern eine Therapieunterbrechung. Wegen eines Progresses wurde bei nur einem dokumentierten Patienten (1,7 %) in der HIT-HGG-2007-Gruppe die Therapie unterbrochen und daraufhin geändert. Andere Gründe wie beispielsweise bestrahlungsfreie Feiertage oder Bestrahlungsgerätedefekte führten in 35 Fällen (66,0 %) in der HIT-GBM-C/-D- und in 50 Fällen (84,7 %) in der HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppe zu einer Therapieunterbrechung während der simultanen Radiochemotherapie.

Die simultane Radiochemotherapie abgebrochen haben insgesamt nur neun von 391 Patienten (2,4 %), davon sechs (3,3 %) in der HIT-GBM-C/-D- und drei (1,4 %) in der HGG-2007-Kohorte. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,006$).

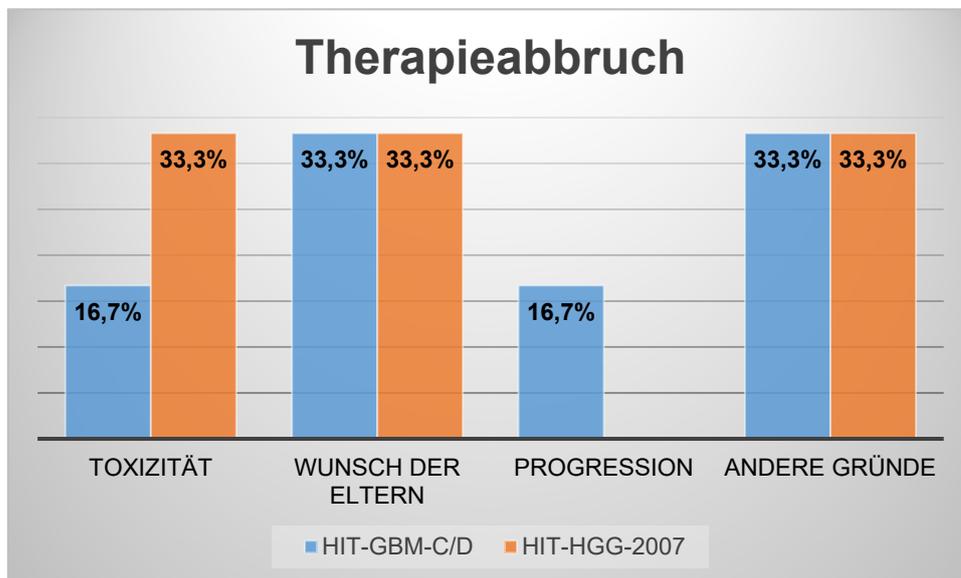


Abbildung 20: Darstellung der Gründe für einen Therapieabbruch, aufgeteilt nach den beiden Untersuchungsgruppen (HIT-GBM-C/-D: $n = 6$; HIT-HGG-2007: $n = 3$).

Von den insgesamt sechs Patienten der HIT-GBM-C/-D-Untersuchungsgruppe gaben jeweils zwei Patienten (je 33,3 %) die Gründe „Wunsch der Eltern“ und „Andere Gründe“ (wie bereits oben erläutert) und jeweils ein Patient (je 16,7 %) Toxizität und den Progress als Therapieabbruchsgründe an. In der HIT-HGG-2007-Kohorte wurden bei den drei Patienten mit Therapieabbruch zu je einem (33,3 %) die Toxizität, der Wunsch der Eltern und andere Gründe angeführt. Der Progress spielte hier keine Rolle.

3.5 Eventfree survival

Im Folgenden ist nun das kumulative ereignisfreie Überleben für unterschiedliche Entitäten dargestellt.

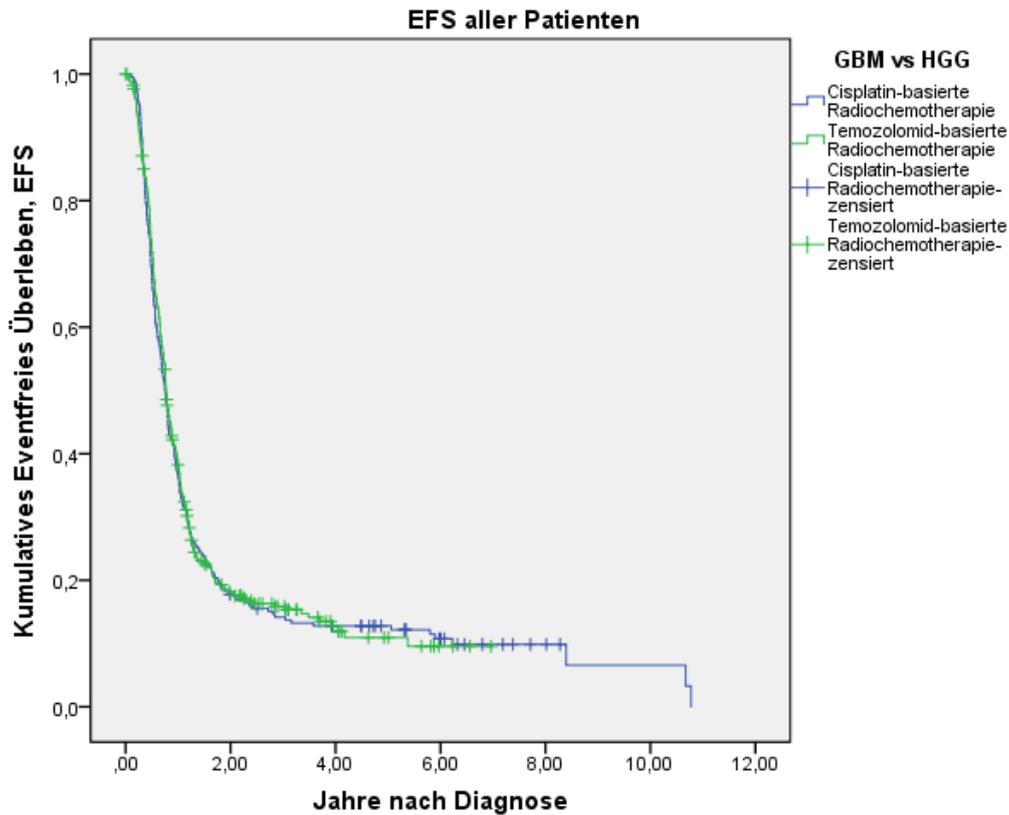


Abbildung 21: Darstellung des ereignisfreien Überlebens (EFS) beider Untersuchungsgruppen: HIT-GBM-C/-D n = 231; HIT-HGG-2007 n = 344. Auf der Ordinate sind die ereignisfreien Jahre nach Diagnosestellung, und auf der Abszisse ist das kumulative EFS dargestellt.

Tabelle 20: Prozentualer Anteil der Überlebenden ohne Ereignis jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.

Gesamtpatienten	HIT-GBM-C/-D	HIT-HGG-2007
EFS nach sechs Monaten	68,4 ± 3,1 %	72,0 ± 2,4 %
EFS nach einem Jahr	36,4 ± 3,2 %	38,2 ± 2,7 %

HIT-GBM-C/D n = 231, HIT-HGG-2007 n = 344

Sechs Monate nach Diagnosestellung wiesen in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe 68,4 % ± 3,1 % und in der HIT-HGG-2007-Gruppe 72,0 % ± 2,4 % kein Ereignis auf. Nach einem Jahr waren es in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe 36,4 % ± 3,2 % und in HIT-HGG-2007-Gruppe 38,2 % ± 2,7 %.

Tabelle 21: Vergleich des medianen ereignisfreien Überlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen.

Gesamtpatienten	Medianes ereignisfreies Überleben in Monaten	95 % - Konfidenzintervall in Monaten	
		Untergrenze	Obergrenze
HIT-GBM-C/-D	9,0	8,1	10,0
HIT-HGG-2007	9,3	8,5	10,0

HIT-GBM-C/D n = 231, HIT-HGG-2007 n = 344

In der HIT-GBM-C/-D-Untersuchungsgruppe lag das mediane ereignisfreie Überleben bei neun Monaten (95 % Konfidenzintervall 8,1-10,0 Monate) und bei der HIT-HGG-2007-Gruppe bei 9,3 Monaten (95 % Konfidenzintervall 8,5-10,0 Monate).

Dieser kleine Überlebensunterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,820$).

Da die drei häufigsten Tumorentitäten in der vorliegenden Auswertung das GBM, das DIPG und das AA III^o sind, wird im Folgenden auf diese drei Entitäten in Bezug auf Überlebensanalysen detailliert eingegangen.

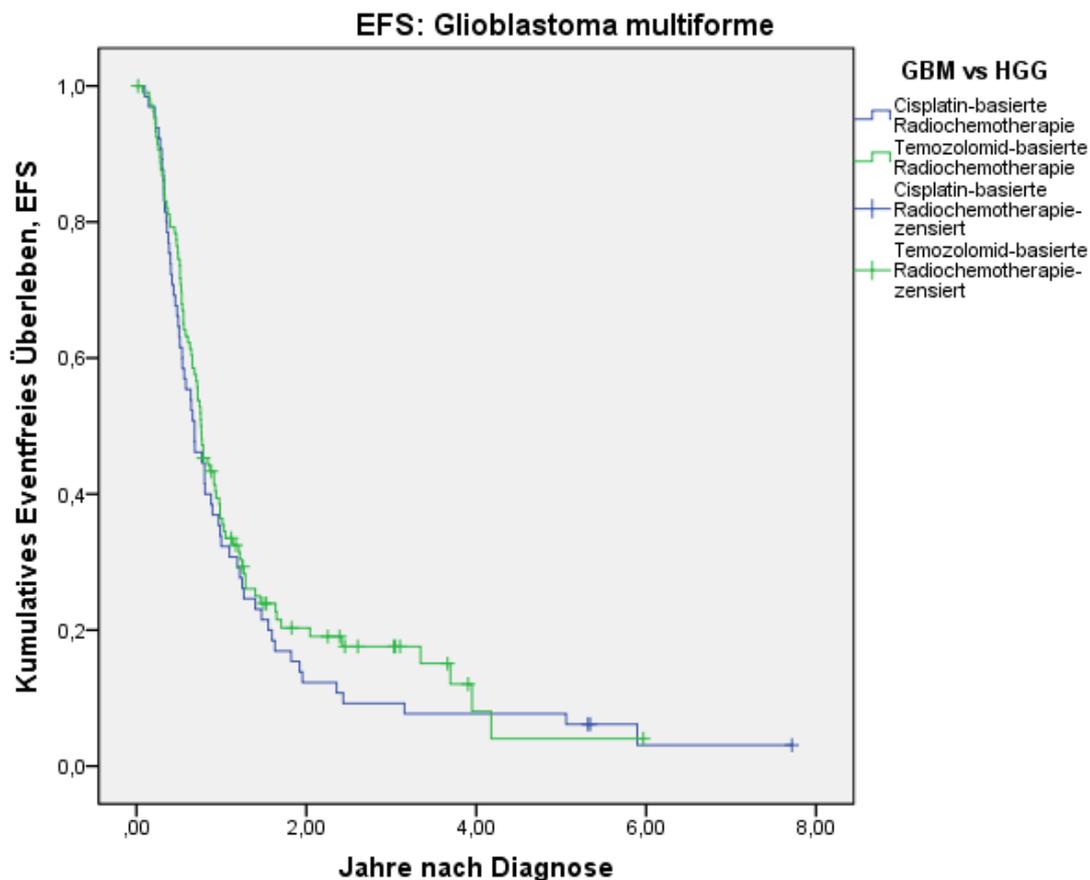


Abbildung 22: Ereignisfreies Überleben (EFS) von Glioblastompatienten innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen HIT-GBM-C/-D $n = 65$, HIT-HGG-2007 $n = 107$. Auf der Ordinate sind die ereignisfreien Jahre nach Diagnosestellung, und auf der Abszisse ist das EFS dargestellt.

Tabelle 22: Prozentualer Anteil der Überlebenden mit GBM ohne Ereignis jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.

Patienten mit GBM	HIT-GBM-C/-D	HIT-HGG-2007
EFS nach sechs Monaten	$64,6 \pm 5,9 \%$	$74,5 \pm 4,2 \%$
EFS nach einem Jahr	$32,3 \pm 5,8 \%$	$36,5 \pm 4,7 \%$

HIT-GBM-C/D $n = 65$, HIT-HGG-2007 $n = 107$

Im Vergleich zur HIT-GBM-C/-D-Kohorte war das sechs Monats-EFS in der HIT-HGG-2007-Kohorte etwas größer ($74,5 \% \pm 4,2 \%$ vs. $64,6 \% \pm 5,9 \%$); ähnlich verhielt es sich auch beim einem Jahr-EFS: HIT-GBM-C/-D $32,3 \% \pm 5,8 \%$ vs. HIT-HGG-2007 $36,5 \% \pm 4,7 \%$.

Tabelle 23: Vergleich des medianen ereignisfreien Überlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit GBM.

Patienten mit GBM	Medianes ereignisfreies Überleben in Monaten	95 % - Konfidenzintervall in Monaten	
		Untergrenze	Obergrenze
HIT-GBM-C/-D	8,2	5,7	10,8
HIT-HGG-2007	9,1	7,8	10,4

HIT-GBM-C/D n = 65, HIT-HGG-2007 n = 107

Bei den Glioblastompatienten aus der HIT-GBM-C/-D-Untersuchungsgruppe wurde ein medianes ereignisfreies Überleben von 8,2 Monaten (95 %-Konfidenzintervall 5,7-10,8 Monaten) und in der HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppe von 9,1 Monaten (95 %-Konfidenzintervall 7,8-10,4 Monaten) verzeichnet.

Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,364$).

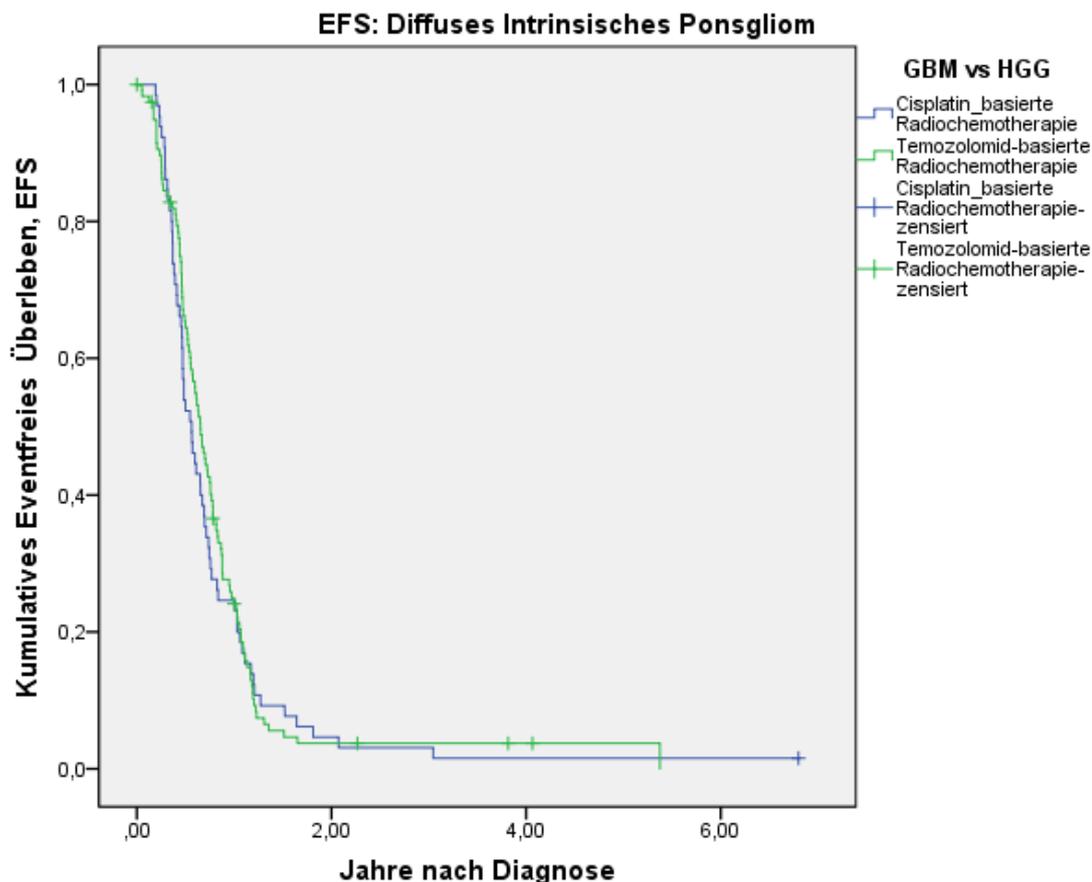


Abbildung 23: Ereignisfreies Überleben (EFS) von DIPG-Patienten innerhalb beider Untersuchungsgruppen: HIT-GBM-C/-D n = 65, HIT-HGG-2007 n = 118. Auf der Ordinate sind die ereignisfreien Jahre nach Diagnose und auf der Abszisse ist das EFS dargestellt.

Tabelle 24: Prozentualer Anteil der Überlebenden mit DIPG ohne Ereignis jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.

Patienten mit DIPG	HIT-GBM-C/-D	HIT-HGG
EFS nach sechs Monaten	52,3 ± 6,2 %	64,5 ± 4,5 %
EFS nach einem Jahr	24,6 ± 5,3 %	24,1 ± 4,0 %

HIT-GBM-C/D n = 65, HIT-HGG-2007 n = 118

Im Vergleich zur HIT-GBM-C/-D-Kohorte war das sechs Monate-EFS in der HIT-HGG-2007-Kohorte etwas größer (64,5 ± 4,5 % vs. 52,3 ± 6,2 %); beim einem Jahr-EFS verhielten sich beide Gruppen gleich: HIT-GBM-C/-D 24,6 ± 5,3 % vs. HIT-HGG-2007 24,1 ± 4,0 %.

Tabelle 25: Vergleich des medianen ereignisfreien Überlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit DIPG.

Patienten mit DIPG	Medianes ereignisfreies Überleben in Monaten	95 % - Konfidenzintervall in Monaten	
		Untergrenze	Obergrenze
HIT-GBM-C/-D	6,8	5,3	8,2
HIT-HGG-2007	7,9	6,8	8,9

HIT-GBM-C/D n = 65, HIT-HGG-2007 n = 118

Bei den DIPG-Patienten aus der HIT-GBM-C/-D-Untersuchungsgruppe wurde ein medianes ereignisfreies Überleben von 6,8 Monaten (95 %-Konfidenzintervall 5,3-8,2 Monate) und in der HIT-HGG-2007-Gruppe von 7,9 Monaten (95 %-Konfidenzintervall 6,8-8,9 Monate) verzeichnet. Die jeweiligen Unterschiede für das mediane ereignisfreie Überleben sind nicht statistisch signifikant ($p = 0,620$).

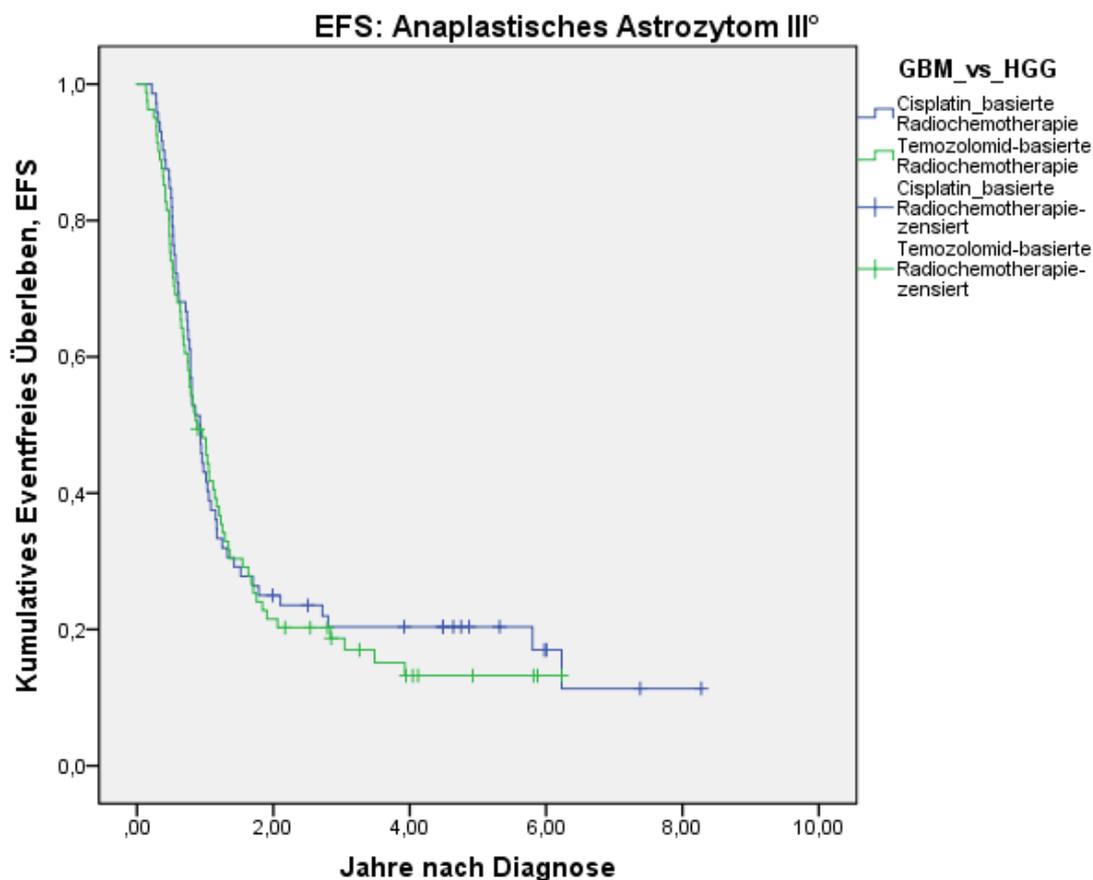


Abbildung 24: Ereignisfreies Überleben (EFS) von AA III^o-Patienten innerhalb beider Untersuchungsgruppen: HIT-GBM-C/-D n = 72, HIT-HGG-2007 n = 81. Auf der Ordinate sind die ereignisfreien Jahre nach Diagnose und auf der Abszisse ist das EFS dargestellt.

Tabelle 26: Prozentualer Anteil der Überlebenden mit AA III^o ohne Ereignis jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.

Patienten mit AA III ^o	HIT-GBM-C/-D	HIT-HGG-2007
EFS nach sechs Monaten	84,7 ± 4,2 %	74,1 ± 4,9 %
EFS nach einem Jahr	43,1 ± 5,8 %	48,1 ± 5,6 %

HIT-GBM-C/D n = 72, HIT-HGG-2007 n = 81

Im Vergleich zur HIT-GBM-C/-D-Kohorte war das sechs Monate-EFS in der HIT-HGG-2007-Kohorte etwas kleiner (74,1 ± 4,9 % vs. 84,7 ± 4,2 %); beim einem Jahr-EFS verhielten sich beide Gruppen gleich: HIT-GBM-C/-D 43,1 ± 5,8 % vs. HIT-HGG-2007 48,1 ± 5,6 %.

Tabelle 27: Vergleich des medianen ereignisfreien Überlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit AA III°.

Patienten mit AA III°	Medianes ereignisfreies Überleben in Monaten	95 % - Konfidenzintervall in Monaten	
		Untergrenze	Obergrenze
HIT-GBM-C/-D	11,2	9,2	13,0
HIT-HGG-2007	10,6	7,6	13,6

HIT-GBM-C/D n = 72, HIT-HGG-2007 n = 81

Bei den Patienten mit einem AA III° betrug das mediane EFS in der HIT-GBM-C/-D-Untersuchungsgruppe 11,2 Monate (95 %-Konfidenzintervall 9,2-13,0 Monate) und in der HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppe 10,6 Monate (95 %-Konfidenzintervall 7,6-13,6 Monate). Die jeweiligen Unterschiede für das mediane ereignisfreie Überleben sind nicht statistisch signifikant ($p = 0,646$).

3.6 Overall survival

Im Folgenden wird nun das kumulative Gesamtüberleben in Form von Kaplan-Meier-Analysen für das gesamte Patientenkollektiv dargestellt.

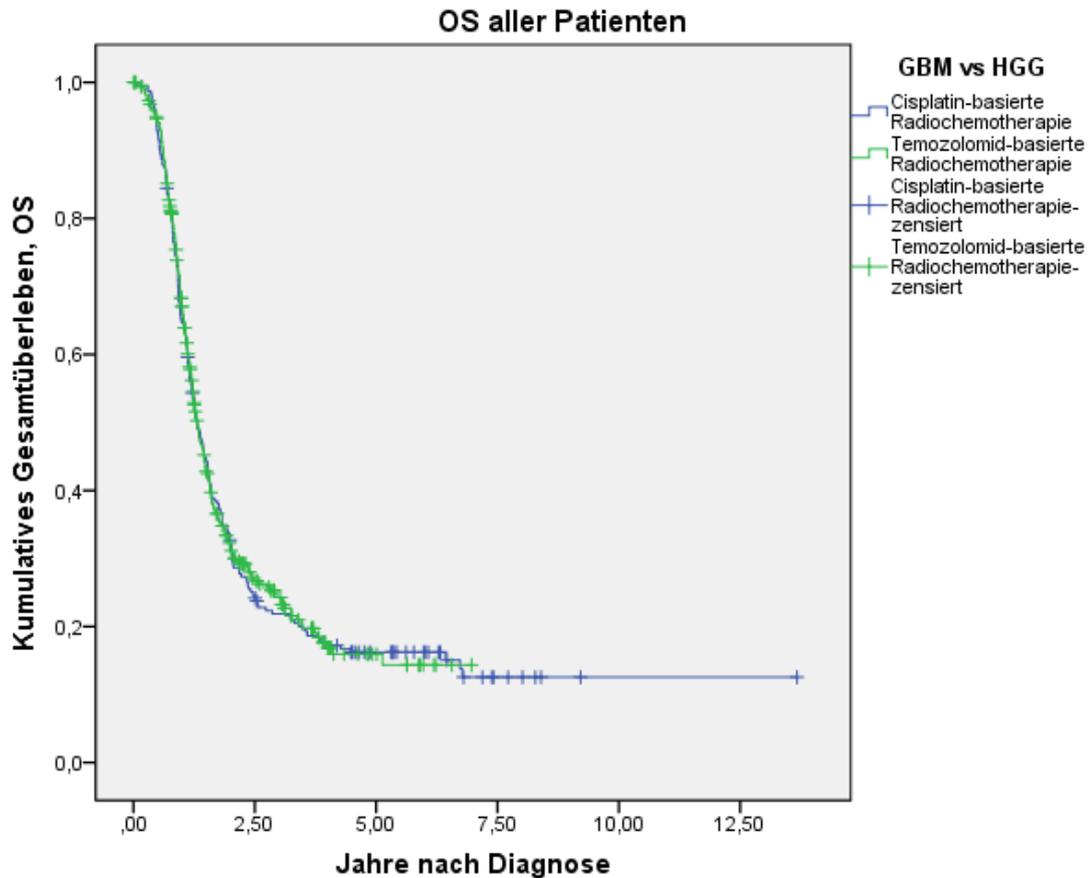


Abbildung 25: Darstellung des Gesamtüberlebens (OS) beider Untersuchungsgruppen: HIT-GBM-C/-D n = 231; HIT-HGG-2007: n = 344. Auf der Ordinate sind die Jahre nach Diagnosestellung, und auf der Abszisse ist das kumulative OS dargestellt.

Tabelle 28: Prozentualer Anteil der Gesamtüberlebenden jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.

Gesamtpatienten	HIT-GBM-C/-D	HIT-HGG-2007
OS nach sechs Monaten	92,6 ± 1,7 %	94,4 ± 1,3 %
OS nach einem Jahr	64,8 ± 3,1 %	67,4 ± 2,6 %

HIT-GBM-C/D n = 231, HIT-HGG-2007 n = 344

Das Gesamtüberleben betrug für alle Patienten in der HIT-GBM-C/-D-Untersuchungsgruppe (n = 231) nach sechs Monaten 92,6 ± 1,7 % und nach einem Jahr 64,8 ± 3,1 %, für alle Patienten in der HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppe nach sechs Monaten 94,4 ± 1,3 % und nach einem Jahr 67,4 ± 2,6 %.

Tabelle 29: Vergleich des Gesamtüberlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen.

Gesamtpatienten	Medianes Gesamtüberleben in Monaten	95 % - Konfidenzintervall in Monaten	
		Untergrenze	Obergrenze
GBM	15,7	13,6	17,8
HGG	15,7	14,2	17,2

HIT-GBM-C/D n = 231, HIT-HGG-2007 n = 344

Das entsprechende mediane Gesamtüberleben für alle Patienten lag in HIT-GBM-C/-D und HIT-HGG-2007 jeweils bei 15,7 Monaten (95 %-Konfidenzintervall 13,6-17,8 Monate für HIT-GBM-C/-D, 14,2-17,2 Monate für HIT-HGG-2007).

Die jeweiligen Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Da die drei häufigsten Tumorentitäten in meiner Auswertung das GBM, das DIPG und das AA III^o sind, wird im Folgenden auf diese drei Entitäten mittels der Kaplan-Meier-Analyse detailliert eingegangen.

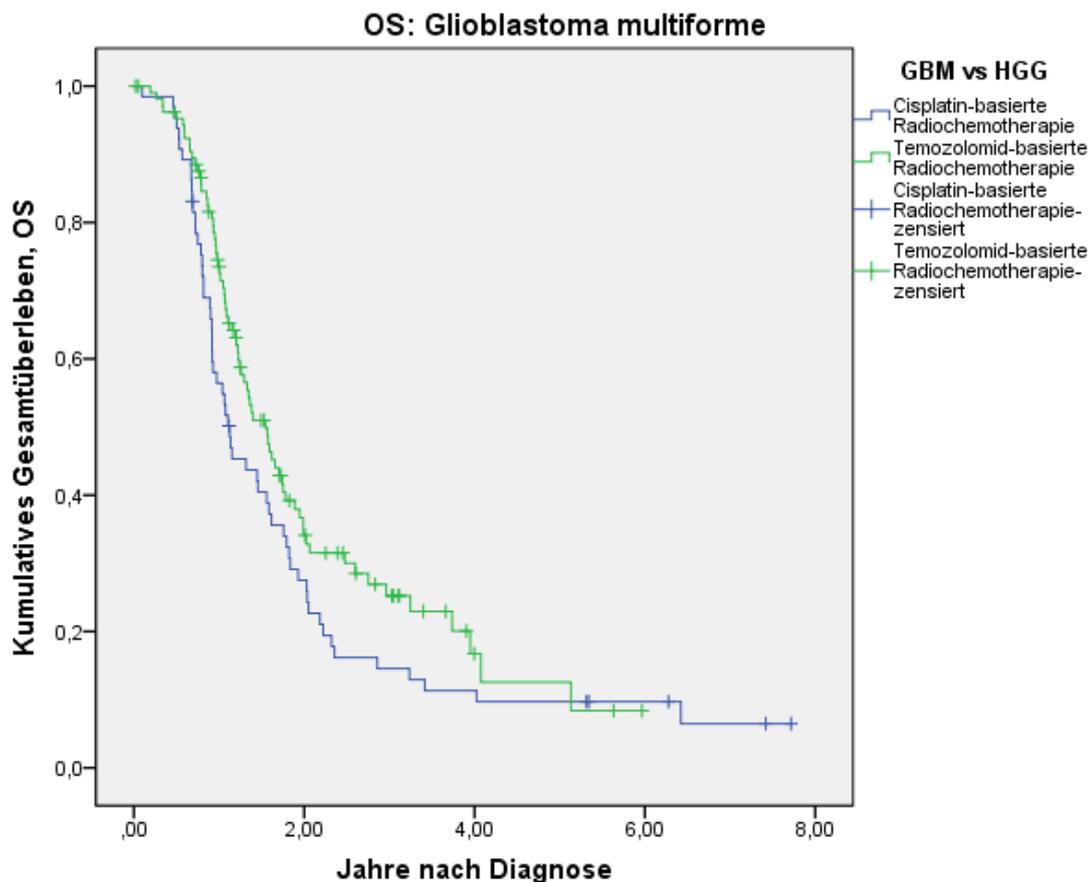


Abbildung 26: Gesamtüberleben von Glioblastompatienten innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen: HIT-GBM-C/-D n = 65, HIT-HGG-2007 n = 107. Auf der Ordinate sind die Jahre nach Diagnosestellung und auf der Abszisse das kumulative overall survival, OS abgebildet.

Tabelle 30: Prozentualer Anteil der Gesamtüberlebenden mit GBM jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.

Patienten mit GBM	HIT-GBM-C/-D	HIT-HGG-2007
OS nach sechs Monaten	95,4 ± 2,6 %	96,2 ± 1,9 %
OS nach einem Jahr	56,4 ± 6,2 %	73,5 ± 4,4 %

HIT-GBM-C/D n = 65, HIT-HGG-2007 n = 107

Das Gesamtüberleben betrug für Glioblastompatienten nach sechs Monaten 95,4 ± 2,6 % in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe (n = 65) und 96,2 ± 1,9 % in der HIT-HGG-2007-Gruppe (n = 107). Nach einem Jahr lag das OS in HIT-GBM-C/-D-Gruppe bei 56,4 ± 6,2 % und in HIT-HGG-2007-Gruppe bei 73,5 ± 4,4 %.

Tabelle 31: Vergleich des Gesamtüberlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit GBM.

Patienten mit GBM	Medianes Gesamtüberleben in Monaten	95% - Konfidenzintervall in Monaten	
		Untergrenze	Obergrenze
HIT-GBM-C/-D	13,5	9,5	17,5
HIT-HGG-2007	18,5	15,1	22,0

HIT-GBM-C/D n = 65, HIT-HGG-2007 n = 107

Das mediane Gesamtüberleben von Glioblastompatienten betrug in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe 13,5 Monate (95 %-Konfidenzintervall 9,5-17,5 Monaten), in der HIT-HGG-2007-Gruppe 18,5 Monate (95 %-Konfidenzintervall 15,1-22,0 Monaten).

Obwohl sich hinsichtlich eines besseren Überlebens in der HIT-HGG-2007-Gruppe ein deutlicher Trend abzuzeichnen scheint, ist bei einem p- Wert von 0,09 der Unterschied (noch) nicht statistisch signifikant.

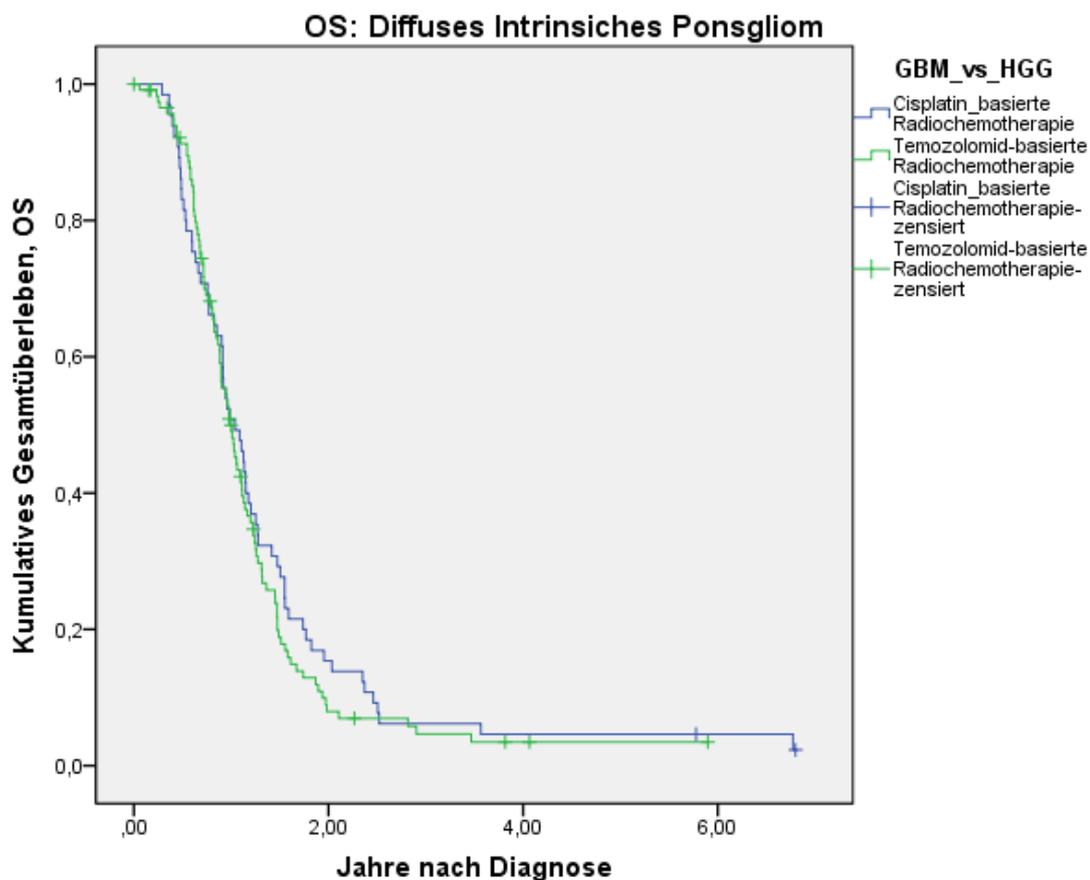


Abbildung 27: Gesamtüberleben von DIPG-Patienten innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen: HIT-GBM-C/-D n = 65, HIT-HGG-2007 n = 118. Auf der Ordinate sind die Jahre nach Diagnosestellung und auf der Abszisse das kumulative overall survival, OS abgebildet.

Tabelle 32: Prozentualer Anteil der Gesamtüberlebenden mit DIPG jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.

Patienten mit DIPG	HIT-GBM-C/-D	HIT-HGG-2007
OS nach sechs Monaten	83,1 ± 4,7 %	91,3 ± 2,6 %
OS nach einem Jahr	50,8 ± 6,2 %	50,0 ± 4,7 %

HIT-GBM-C/D n = 65, HIT-HGG-2007 n = 118

Das Gesamtüberleben betrug für Patienten mit einem DIPG nach sechs Monaten 83,1 ± 4,7 % in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe (n = 65) und 91,3 ± 2,6 % in der HIT-HGG-2007-Gruppe (n = 118). Nach einem Jahr lag das OS in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe bei 50,8 ± 6,2 % und in der HIT-HGG-2007-Gruppe bei 50,0 ± 4,7 %.

Tabelle 33: Vergleich des medianen Gesamtüberlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit DIPG.

Patienten mit DIPG	Medianes Gesamtüberleben in Monaten	95% - Konfidenzintervall in Monaten	
		Untergrenze	Obergrenze
HIT-GBM-C/-D	12,5	9,7	15,2
HIT-HGG-2007	11,8	10,3	13,3

HIT-GBM-C/D n = 65, HIT-HGG-2007 n = 118

Das mediane Gesamtüberleben betrug in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe 12,5 Monate (95 %-Konfidenzintervall 9,7-15,2 Monate), in der HIT-HGG-2007-Gruppe 11,8 Monate (95 %-Konfidenzintervall 10,3-13,3 Monate). Die jeweiligen Unterschiede für das mediane Überleben sind nicht statistisch signifikant ($p = 0,458$).

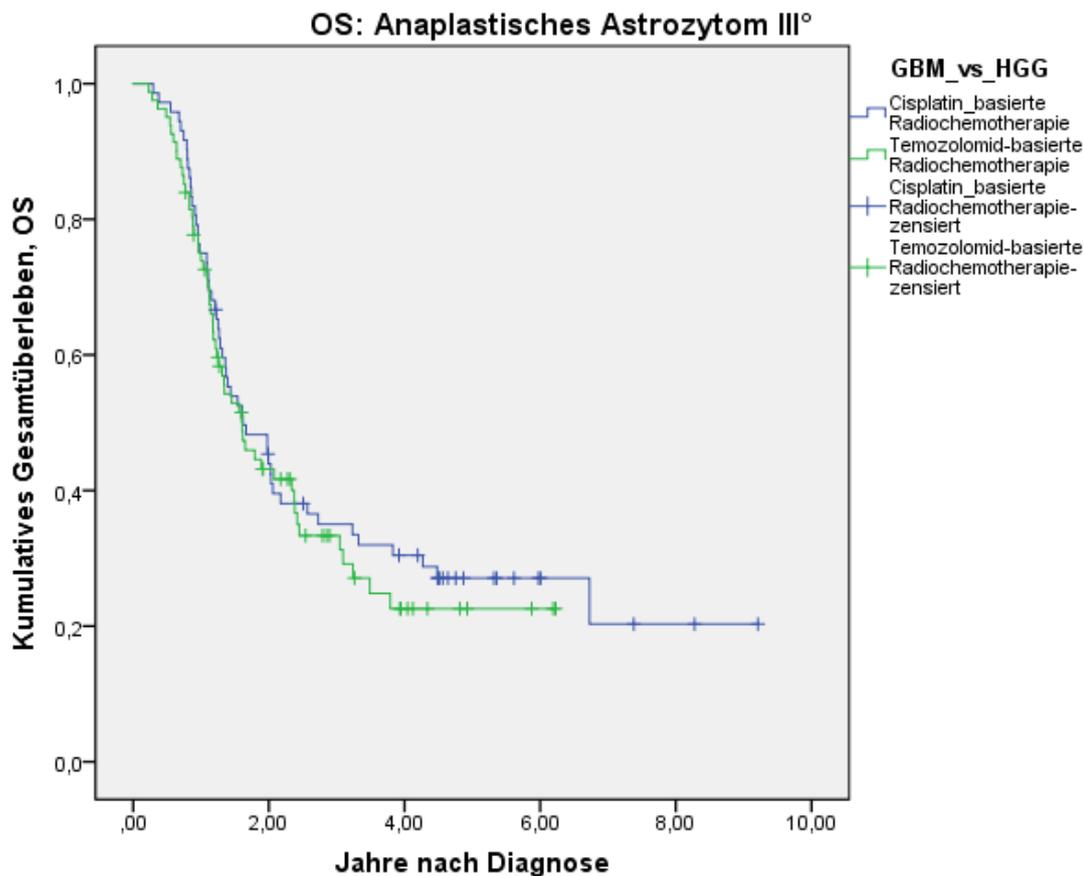


Abbildung 28: Gesamtüberleben von Patienten mit AA III° innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen: HIT-GBM-C/-D n = 72, HIT-HGG-2007 n = 81. Auf der Ordinate sind die Jahre nach Diagnosestellung und auf der Abszisse das kumulative overall survival, OS abgebildet.

Tabelle 34: Prozentualer Anteil der Gesamtüberlebenden mit AA III° jeweils sechs Monate und ein Jahr nach Diagnosestellung für beide Untersuchungsgruppen.

Patienten mit AA III°	HIT-GBM-C/-D	HIT-HGG-2007
OS nach sechs Monaten	97,2 ± 1,9 %	95,1 ± 2,4 %
OS nach einem Jahr	75,0 ± 5,1 %	75,1 ± 4,8 %

HIT-GBM-C/D n = 72, HIT-HGG-2007 n = 81

Das Gesamtüberleben betrug für Patienten mit AA III° nach sechs Monaten 97,2 ± 1,9 % in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe und 95,1 ± 2,4 % in der HIT-HGG-2007-Gruppe. Nach einem Jahr lag das OS in HIT-GBM-C/-D bei 75,0 ± 5,1 % und in HIT-HGG-2007 bei 75,1 ± 4,8 %.

Tabelle 35: Vergleich des medianen Gesamtüberlebens innerhalb der HIT-GBM-C/-D- und HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppen für Patienten mit AA III°.

Patienten mit AA III°	Medianes Gesamtüberleben in Monaten	95 % - Konfidenzintervall in Monaten	
		Untergrenze	Obergrenze
HIT-GBM-C/-D	19,4	12,0	26,8
HIT-HGG-2007	19,3	13,7	24,8

HIT-GBM-C/D n = 72, HIT-HGG-2007 n = 81

Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit AA III° betrug in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe 19,4 Monate (95 %-Konfidenzintervall 12,0-26,8 Monate) und in der HIT-HGG-2007-Gruppe 19,3 Monate (95 %-Konfidenzintervall 13,7-24,8 Monate). Die jeweiligen Unterschiede für das mediane Überleben sind nicht statistisch signifikant ($p = 0,535$).

3.7 Remissionsstatus nach Radiochemotherapie

Zusätzlich zu den Überlebensdaten wurde auch der Remissionsstatus bzw. das Therapieansprechen nach Beendigung der simultanen Radiochemotherapie für die jeweiligen Untersuchungsgruppen ausgewertet. Im Gegensatz zu den Überlebensdaten, die durch die Erhaltungstherapie und im Falle des Gesamtüberlebens auch noch durch eventuelle Rezidivtherapien beeinflusst werden, fließt in die Beurteilung des Therapieansprechens nach Beendigung der simultanen Radiochemotherapie nur deren Therapieeffekt ein.

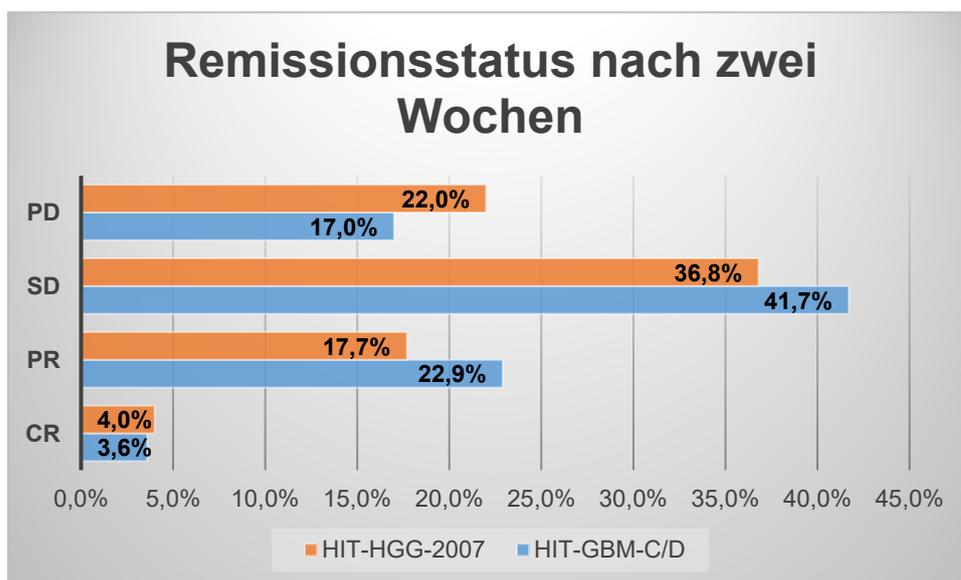


Abbildung 29: Darstellung des prozentualen Therapieansprechens in der Kernspintomographie zwei Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie, aufgeführt für die HIT-GBM-C/-D-Untersuchungsgruppe (n = 223) und die HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppe (n = 299: CR, PR, SD, n = 300: PD) CR: complete response, PR: partielle response, SD: stable disease, PD: progress disease.

In diesem Balkendiagramm der Abbildung 29 ist das Therapieansprechen zwei Wochen nach Beendigung der simultanen Radiochemotherapie dargestellt. Die jeweiligen Angaben von absoluten Zahlen beziehen sich auf die zur Verfügung stehende entsprechende Dokumentation von Patienten der beiden Untersuchungsgruppen. Ebenso nochmal in tabellarischer Form in Tabelle 36 und 37.

HIT-GBM-C/-D-Kohorte:

Tabelle 36: Remissionsstatus zwei Wochen nach simultaner Therapie in der HIT- GBM-C/D-Kohorte

CR	acht Patienten (3,6 %), fehlende CR bei 211 Patienten (94,6 %), unbekannt bei vier Patienten (1,8 %).
PR	51 Patienten (22,9 %), fehlende PR bei 166 (74,4 %), unbekannt bei sechs Patienten (2,7 %).
SD	93 Patienten (41,7 %), fehlende SD bei 125 Patienten (56,1 %), unbekannt bei fünf Patienten (2,2 %).
PD	38 Patienten (17,0 %), fehlende PD bei 176 Patienten (78,9 %), unbekannt bei neun Patienten (4,0 %).

HIT-HGG-2007-Kohorte:

Tabelle 37: Remissionsstatus zwei Wochen nach simultaner Therapie in der HIT-HGG-2007-Kohorte

CR	zwölf Patienten (4,0 %), fehlende CR bei 270 Patienten (90,3 %), unbekannt 17 Patienten (5,7 %).
PR	53 Patienten (17,7 %), fehlende PR bei 223 Patienten (74,6 %), unbekannt bei 23 Patienten (7,7 %).
SD	110 Kindern (36,8 %), fehlende SD bei 164 Patienten (54,8 %), unbekannt bei 25 Patienten (8,4 %).
PD	66 Patienten (22,0 %), fehlende PD bei 214 Kinder (71,3 %), unbekannt bei 20 Patienten (6,7 %).

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob der simultane Einsatz von Bestrahlung und Temozolomid bei pädiatrischen HGG besser verträglich ist und dabei vielleicht auch einen zusätzlichen Überlebensvorteil bietet im Vergleich zur simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin und anderen Chemotherapeutika. Da die Prognose bei kindlichen HGG unabhängig vom verwendeten Behandlungsansatz immer noch gleichbleibend schlecht ist, spielt die Verträglichkeit einer Therapie eine noch größere Rolle als bei prognostisch günstigeren Erkrankungen, bei denen man für einen signifikanten Überlebensvorteil durchaus ein hochtoxisches Therapieregime in Kauf nimmt. Wenn die Prognose schlecht ist und durch eine intensivere Therapiestrategie nicht signifikant verbessert werden kann, spielt die Lebensqualität unter onkologischer Therapie die entscheidende Rolle. Und die Lebensqualität wird von Faktoren wie Verträglichkeit sowie Nebenwirkungen und natürlich stationären Aufenthalten bei einer bestimmten Therapie beeinflusst.

Zur Verträglichkeit und auch direkten Effizienz einer simultanen Radiochemotherapie gibt es keine weiterführenden Untersuchungen. Das Konzept der simultanen Radiochemotherapie wurde in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts in die Behandlung von hochgradigen Gliomen bei Kindern eingeführt und dann nachträglich durch die positiven Ergebnisse der bei erwachsenen Glioblastompatienten untersuchten Radiochemotherapie mit Temozolomid (Stupp et al. 2005) unterstützt. Bei der Glioblastom-Studie der Erwachsenen zur Radiochemotherapie mit Temozolomid wurde aber lediglich ein Vergleich mit einer Patientenkohorte durchgeführt, die Radiotherapie alleine ohne jegliche Chemotherapie erhielt. Auch ist in dieser Studie nicht die simultane Radiochemotherapie alleine ausreichend zu beurteilen, da sich hieran eine Chemoerhaltungstherapie mit Temozolomid anschloss. Für pädiatrische Patienten mit hochgradigen Gliomen gibt es keine aussagekräftigen Daten zur Verträglichkeit und therapeutischen Effizienz der simultanen Radiochemotherapie, da es weltweit schon seit Ende der 1980er Jahre keine „Alleinige-Radiotherapie“-Kontrollgruppe mehr gibt und die therapeutische Effizienz der Radiochemotherapie immer durch den Therapieeffekt der immer nachfolgenden Chemoerhaltungstherapie schwer einschätzbar ist.

Wir haben versucht, diese Situation so aussagekräftig wie möglich zu lösen, indem wir zwei große Patientenkohorten aus drei aufeinanderfolgenden klinischen Studien der HIT-HGG-

Studiengruppe gebildet haben. In den HIT-GBM-C und -D-Studien haben pädiatrische Patienten mit hochgradigem Gliom ein Cisplatin-basiertes intravenöses Chemotherapieregime parallel zur Radiotherapie erhalten, in der klinischen Studie HIT-HGG-2007 dagegen eine simultane Radiochemotherapie mit oralem Temozolomid. Wir haben dabei die Ein- und Ausschlusskriterien der aktuellen Untersuchung so gewählt, dass beide Patientenkohorten in ihrer Zusammensetzung bezüglich Tumorentitäten, Alter und Geschlecht vergleichbar waren. Explizite Daten zur Lebensqualität lagen uns nicht vor, diese wurden, wenn überhaupt, nur sporadisch in der klinischen Studie HIT-HGG-2007 erhoben. Dazu ist zu vermerken, dass eine Lebensqualitätserfassung im direkten Vergleich zwischen HIT-GBM-C/-D und HIT-HGG-2007 von vornherein durch einen Bias sehr eingeschränkt gewesen wäre: Die intravenöse Chemotherapie in der HIT-GBM-C/-D-Studie führt zwangsläufig zu stationären Aufenthalten, während die orale Temozolomid-Chemotherapie in der HIT-HGG-2007-Studie prinzipiell rein ambulant durchzuführen ist. Somit wäre die Lebensqualität wegen der Vermeidung von stationären Aufenthalten wahrscheinlich besser in der HIT-HGG-2007-Studie beurteilt worden.

Wir haben dafür die akuten und späten Nebenwirkungen der beiden verschiedenen Strategien zur simultanen Radiochemotherapie miteinander verglichen, um somit über die Verträglichkeit einen indirekten Parameter für die Lebensqualität der Behandlung zu bekommen.

Bezüglich des Vergleiches der therapeutischen Effizienzen der beiden simultanen Radiochemotherapiestrategien haben wir aber immer noch die Einschränkung, dass z. B. das Überleben als wichtigster Parameter des Therapieansprechens nicht nur durch die simultane Radiochemotherapie bestimmt wird, sondern auch durch die Erhaltungstherapie, die in beiden Vergleichsgruppen aber leider auch unterschiedlich war. Wir haben versucht, eine selektivere Aussage zur therapeutischen Bedeutung der Radiochemotherapie dadurch zu bekommen, dass wir das Therapieansprechen des Tumors in der ersten Bildgebung nach Radiochemotherapie und vor Beginn der Erhaltungstherapie miteinander verglichen haben. Letztere Daten lagen nur für einen geringen und somit nicht signifikant auswertbaren Teil der Patienten vor, sodass die Auswertungen keine relevanten Ergebnisse zeigten. Trotzdem nehmen wir an, dass die Kombination der Auswertung des Therapieansprechens früh nach simultaner Radiochemotherapie und der Überlebensdaten einen guten Überblick über die tatsächliche therapeutische Wirksamkeit beider simultaner Radiochemotherapiestrategien geben kann.

Zunächst haben wir erst einmal auf die Verteilung epidemiologischer und klinischer Parameter insgesamt und dann auch in beiden Gruppen geschaut. Die epidemiologischen und klinischen Charakteristika der Tumorerkrankungen entsprachen dabei für die Gesamtgruppe aus allen drei Studien denen aus der Literatur für Kinder und Jugendliche mit hochgradigem Gliom bekannten Verteilungen bezüglich Geschlecht, Tumorlokalisation, Alter und dem Nachweis einer initialen Metastasierung. Es waren auch bei unseren Analysen in einem Verhältnis von 1,2 : 1 mehr Jungen als Mädchen betroffen, der Hirnstamm sowie das Großhirn zeigten sich am häufigsten befallen, das mittlere Erkrankungsalter lag bei zehn Jahren, und initiale Metastasen waren bei fast 90 % (89,9 %) der Patienten nicht nachweisbar. Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen HIT-GBM-C/-D und HIT-HGG-2007 gab es ebenso keinen Unterschied bezüglich der verschiedenen epidemiologischen Parameter einschließlich der Verteilung der verschiedenen histologischen Subgruppen, so dass die Gruppen ähnliche epidemiologische und klinische Charakteristika aufwiesen.

Für Therapietoxizität und Therapieeffizienz der beiden verschiedenen Chemotherapieregimes (simultane Radiochemotherapie: Cisplatin-basiertes Regime versus Temozolomid-basiertes Regime) ergab die aktuelle Untersuchung viele bedeutende Ergebnisse. So zeigte die tägliche orale Temozolomid-Gabe in niedriger Dosierung (75 mg/m²/d; metronomisches Regime) im Vergleich zu der vor allem am Anfang und Ende der Radiotherapie als Behandlungsblock applizierten Cisplatin-basierten intravenösen Polychemotherapie (Blockchemotherapie) deutlich weniger Hämatotoxizität. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Induktion einer mäßiggradigen bis schweren Leukopenie (CTC-Grad 3 und 4). In der HIT-GBM-C/-D-Gruppe gab es diese sichtlich häufiger als in der HIT-HGG-2007-Gruppe. Dies korreliert auch mit einer deutlich höheren Infektionsrate in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe. Ebenso fanden sich relevante Thrombopenien (CTC-Grade 3 und 4) beträchtlich seltener in der HIT-HGG-2007-Gruppe als in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe ($p < 0,001$). Dies korrelierte signifikant mit der Transfusionsbedürftigkeit für Thrombozytenkonzentrate, die ebenfalls in der HIT-GBM-C/-D-Gruppe eindeutig höher war als in der HIT-HGG-2007-Gruppe (18,6 % zu 5,1 %, $p < 0,001$). Alle diese Ergebnisse erscheinen ähnlich zu den entsprechenden Daten aus Studien mit Temozolomid (75 mg/m²) bei adulten hochgradigen Gliomen: In Stupp et al. (2005) wurden Leukopenien von 6 % und Thrombopenien von 3 % ermittelt und in 2014 beschreibt Stupp et al. in einer anderen großen Temozolomid-Kohorte die Leukopenierate mit 8 % und die Thrombopenierate mit 18 %. Auch bei Eberlein et al. (2006) zeigt sich bei adulten HGG-Patienten unter Radiochemotherapie mit Temozolomid eine Leukopenierate von 5,8 % und eine Thrombopenierate von 9,6 %.

In einer der HIT-HGG-2007 ähnlichen amerikanischen Studie (Cohen et al. 2011a; Cohen et al. 2011b) traten bei Kindern und Jugendlichen bei hochgradigen Gliomen über den gesamten Behandlungszeitraum, also während simultaner Radiochemotherapie mit Temozolomid (90 mg/m^2) und anschließender Temozolomid-Erhaltungstherapie eine Leukopenie Grad 3/4 bei HGG in 13 % und bei DIPG in 17 % aller Patienten auf. Eine Thrombopenie Grad 3/4 ließen sich beim HGG in 8 % und beim DIPG in 16 % aller Fälle nachweisen. Unsere Untersuchungsergebnisse zur simultanen Radiochemotherapie mit Temozolomid in einer Dosis von (75 mg/m^2) lieferten vergleichsweise günstigere Ergebnisse. Dieses könnte durchaus daran liegen, dass wir in unserer Untersuchung lediglich die Hämatotoxizität während der simultanen Radiochemotherapie und nicht im gesamten Therapieverlauf einschließlich simultaner Radiochemotherapie und Erhaltungstherapie beobachtet haben. Allerdings tritt in der Regel vergleichsweise wenig Hämatotoxizität während der Erhaltungstherapie mit ihren vierwöchigen Zyklen auf, während denen nur an 5 Tagen Temozolomid in einer Dosis von ($150\text{-}200 \text{ mg/m}^2$) gegeben wird. Somit ist nicht auszuschließen, dass die geringere Hämatotoxizitätsrate in der von uns untersuchten Temozolomid-Gruppe doch eher an der niedrigeren täglichen Temozolomiddosis von (75 mg/m^2) zu (90 mg/m^2) über sechs bis sieben Wochen liegt.

Zusammenfassend zeigt also in der aktuellen Untersuchung die Temozolomidgruppe deutlich weniger Hämatotoxizität als die Cisplatin-Gruppe. Auch andere Nebenwirkungen wie Übelkeit, sonstige Infektionen oder Mukositiden traten weitaus weniger unter Temozolomid auf. Dementsprechend lässt sich wahrscheinlich auch die deutliche geringere Therapieunterbrechungsquote erklären: Therapieunterbrechungen erfolgten nur zu 11,9 % in der HIT-HGG-2007-Untersuchungsgruppe und zu 28,3 % in der HIT-GBM-C/-D-Untersuchungsgruppe.

Zu Spätfolgen unter Temozolomid gibt es kaum Auswertungen, so dass die aktuelle Untersuchung hier relatives Neuland betrat. Allerdings ist anzumerken, dass die Spätfolgen auch in starkem Maße, wahrscheinlich sogar in stärkerem Maße durch die Radiotherapie als durch die Chemotherapie geprägt sind. Auch sind bei dieser Auswertung die eingeschränkten Fallzahlen von den erfassten Spätnebenwirkungen durch die schlechte Prognose der Tumorerkrankung zu bedenken. Ebenso fließt bei den Spätnebenwirkungen nicht nur die Chemotherapie während der Bestrahlung, sondern auch die Erhaltungstherapie mit ein. So hat ebenfalls Vern-Gross et al. (2014) die Problematik der Spätfolgenerfassung bei hochgradigen Gliomen im Kindesalter dahingehend zusammengefasst, dass außer dem wesentlichen Einfluss der Radiatio ebenso die vorrangigere Operation sowie das gene-

relle Tumorwachstum und die Lokalisation eine entscheidende Rolle für das spätere Toxizitätsprofil spielen.

Als signifikantes Ergebnis bei der Auswertung der möglichen Spättoxizitäten der simultanen Radiochemotherapie stachen die mit Temozolomid behandelten Patienten mit einer signifikant geringeren oto- und neurotoxische Nebenwirkungsrate heraus im Vergleich zu denjenigen, die mit Cisplatin behandelt wurden. Dies liegt mutmaßlich daran, dass natürlich vor allem bei Cisplatin als eine der Hauptnebenwirkung eine starke Ototoxizität bekannt ist. Die Cisplatin-bedingte Ototoxizität kann dabei in Verbindung mit anderen Arzneimitteln, beispielsweise Ifosfamid, welches auch bei der HIT-GBM-C/-D-Behandlung appliziert wurde, oder vor allem auch mit Bestrahlung noch einmal deutlich verstärkt sein. Von Temozolomid ist eine ausgeprägte Ototoxizität eher nicht bekannt.

Die sonstigen Spätfolgen sechs und zwölf Monate nach Radiochemotherapie zeigten keinen Vorteil für die Therapie mit Temozolomid. Bei diesen sonstigen Spätfolgen handelte es sich in unserer Auswertung um Pigmentierungsstörungen, Fibrosen und Narben, die Entstehung von strahleninduzierten Ulzera und Nekrosen sowie Dysphagie und Teleangiectasien. Alle diese Nebenwirkungen sind in den entsprechenden Fachinformationen sowohl für Temozolomid als auch Cisplatin gleichermaßen beschrieben, so dass die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung auch in dieser Hinsicht plausibel erscheinen.

Neben der Erfassung und dem Vergleich der möglichen Akut- und Spättoxizitäten ist der weitere Hauptaspekt der vorliegenden Arbeit der Vergleich der Therapieeffizienz der Temozolomid- und Cisplatin-basierten simultanen Radiotherapieregimes. Unsere Hypothese war dabei, dass Temozolomid neben der besseren Verträglichkeit auch einen positiven Einfluss auf die Progressfreiheit und das Gesamtüberleben der pädiatrischen Patienten mit hochgradigem Gliom hat und somit auch in dieser Hinsicht der Cisplatin-basierten Therapie überlegen ist. Hierzu haben wir Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und wollen die Ergebnisse nun mit anderen Studien vergleichen.

Insgesamt zeigte sich bezüglich der Therapieeffizienz folgendes Bild zwischen den HIT-HGG-2007- und HIT-GBM-C/-D-Gruppen:

Generell gab es keinen signifikanten Überlebensunterschied sowohl zwischen den Gesamtgruppen als auch im Vergleich der beiden Gruppen, wenn man nur die Tumorentitäten GBM, AA III^o und DIPG betrachtet. Allerdings zeigte sich zwar beim DIPG kein Unterschied im medianen Gesamtüberleben, aber im medianen ereignisfreien Überleben (7,9 vs. 6,8 Monate), ereignisfreiem Überleben nach sechs Monaten (64,5 % vs. 52,3 %) und beim Gesamtüberleben nach sechs Monaten (91,3 % vs. 83,1 %)

ein angedeuteter kurzfristiger Überlebensvorteil jeweils zu Gunsten der Temozolomid-HIT-HGG-2007-Gruppe. Gerade bei den sehr schlechten und kurzen Überlebenszeiten von DIPG könnte dies doch ein Hinweis sein, dass die simultane Radiochemotherapie mit Temozolomid bei pädiatrischen Patienten mit DIPG etwas besser wirken könnte als die Cisplatin-basierte simultane Radiochemotherapie, auch wenn keine signifikante Überlebensverbesserung durch Temozolomid insgesamt erreicht wurde.

Beim GBM deutete sich ebenfalls in der aktuellen Untersuchung eine möglicherweise verbesserte therapeutische Wirksamkeit in der Temozolomid-Gruppe im Vergleich zur Cisplatingruppe an. Hier waren sowohl das mediane ereignisfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben in der Temozolomidgruppe besser. Vor allem das mediane Gesamtüberleben war mit 18,5 Monaten versus 13,5 Monaten schon wesentlich verlängert bei der Temozolomidbehandlungsgruppe, auch wenn bei einem $p = 0,09$ keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Das ereignisfreie Überleben nach sechs Monaten war ebenso besser (74,5 % vs. 64,6 %), ebenso das Gesamtüberleben nach einem Jahr (73,5 % vs. 56,4 %). Auch wenn keine eindeutige statistische Signifikanz bei keinem der Überlebens- und Therapie-Response-Analysen gefunden werden konnte, kann man trotzdem konstatieren, dass für die simultane Radiochemotherapie mit Temozolomid bei weitem kein Überlebensnachteil bei insgesamt deutlich besserer Nebenwirkungsrate im Vergleich zur simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin nachgewiesen werden konnte. Wir haben auch versucht, die von uns gefundenen Überlebensdaten mit den Überlebensdaten aus anderen Studien zu vergleichen, jedoch gestaltete sich dies als sehr schwierig. In möglichen Vergleichsstudien waren die entsprechenden Patientenkohorten z. T. sehr unterschiedlich zu den Behandlungsgruppen der vorliegenden Arbeit und damit die berichteten Überlebenszahlen nicht ohne Weiteres übertragbar und direkt vergleichbar. Trotzdem konnten wir zumindest einen direkten Überlebensvergleich der in HIT-HGG-2007 mit Temozolomid behandelten DIPG-Patienten mit den ebenfalls mit Temozolomid behandelten DIPG-Patienten aus der bereits oben erwähnten amerikanischen Phase-II-Studie durchführen: (Cohen et al. 2011b): Während in unserer Auswertung 24,1 % der HGG-2007-DIPG-Patienten nach einem Jahr keinen Progress/kein Rezidiv zeigten, waren dies in der amerikanischen Studie nur 14,1 % der DIPG-Patienten. Auch beim Gesamtüberleben fanden sich Unterschiede. Nach einem Jahr lebten in der amerikanischen Studie 40 %, in der HIT-HGG-2007-Studie dagegen noch 50 % der DIPG-Patienten. Im direkten Vergleich scheinen unsere Überlebenszahlen etwas besser zu sein. Woran das liegen könnte, lässt sich nicht sicher eruieren, zumal das Grundbehandlungskonzept in beiden Studien ähnlich war und lediglich in der amerikani-

schen Studie eine etwas höhere tägliche Temozolomidosis (90 mg/m² vs. 75 mg/m² in HIT-HGG-2007) parallel zur Radiochemotherapie gegeben wurde.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die simultane Radiochemotherapie mit Temozolomid bei Kindern und Jugendlichen mit einem neudiagnostizierten hochgradigen Gliom insgesamt deutlich besser verträglich erscheint als eine simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin. Die bessere Verträglichkeit geht offensichtlich nicht auf Kosten der Therapieeffizienz, da die Überlebensdaten nach Temozolomid- und Cisplatin-Behandlung nicht signifikant unterschiedlich waren. Im Gegenteil erschien das Überleben nach Temozolomid-Behandlung sogar für bestimmte Tumorentitäten wie GBM und DIPG tendenziell besser.

Nichtsdestotrotz bleibt die Gesamtprognose für hochgradige Gliome im Kindes- und Jugendalter infaust, so dass ein gleichbleibend hoher therapeutischer Verbesserungsbedarf fortbesteht. Die vorliegende Untersuchung bestätigt das Vorgehen der HIT-HGG-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, die Radiochemotherapie mit Temozolomid als therapeutisches Grundgerüst zu verwenden, um hierauf als sogenannte Add-ons neue Therapiestrategien systematisch in klinischen Studien zu prüfen. In der aktuellen Behandlungsstudie HIT-HGG-2013 (EudraCT-No.: 2013-004187-56) für Kinder und Jugendliche mit hochgradigen Gliomen wird parallel zur Radiochemotherapie mit Temozolomid Therapieeffizienz und Toxizität einer Histondeacetylase-Inhibitor-Behandlung mit Valproat randomisiert gegen eine Autophagie-Inhibitor-Behandlung mit Chloroquin geprüft.

5 Zusammenfassung

Mit ca. 25 % stellen die Hirntumoren die größte Gruppe solider Tumoren im Kindes- und Jugendalter dar. Seit Jahren werden diese in sogenannte Therapieoptimierungsstudien mit diagnostischen und therapieplanerischen Referenzbeurteilungen behandelt, um eine qualitativ hochwertige diagnostische und therapeutische Betreuung sicherzustellen. In den Therapieoptimierungsstudien wird neben dem Beitrag zur Qualitätssicherung der medizinischen Betreuung auch gleichzeitig ein wissenschaftlicher Beitrag zur kontinuierlichen Verbesserung der Therapie geleistet. Für hochgradige Gliome des Kindes- und Jugendalters, die meist mit einer schlechten Prognose einhergehen, hat sich so über mehrere Therapieoptimierungsstudien hinweg ein therapeutisches Vorgehen etabliert, das eine möglichst komplette Tumoresektion, eine Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie und schließlich eine Erhaltungskemotherapie vorsieht. Basierend auf positiven Ergebnissen bei erwachsenen Patienten mit GBM wurde in der Therapieoptimierungsstudie HIT-HGG-2007 von einer Cisplatin-basierten simultanen Radiochemotherapie, die in den vorhergehenden Studien HIT-GBM-C und HIT-GBM-D angewandt wurde, auf eine simultane Radiochemotherapie mit Temozolomid umgestellt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun zu untersuchen, ob die simultane Radiochemotherapie mit Temozolomid besser verträglich ist als die Cisplatin-basierte Radiochemotherapie und ob sich vielleicht auch ein Überlebensvorteil bzw. zumindest kein Überlebensnachteil hierbei zeigt.

Dabei konnten wir Toxizität und Verlauf bei $n = 231$ pädiatrischen Patienten mit hochgradigem Gliom, die in den klinischen Studien HIT-GBM-C und -D mit Cisplatin-basierter simultaner Radiochemotherapie behandelt wurden, und $n = 344$ Patienten, die in der klinischen Studie HIT-HGG-2007 mit Temozolomid im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie behandelt wurden, auswerten und miteinander vergleichen.

Bezüglich der Auswertung der Toxizitätsprofile zeigte sich in der Temozolomidgruppe vor allem eine deutlich geringere Hämatotoxizität, die sich in weniger ausgeprägten Nadir von Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sowie einer geringeren Transfusionsbedürftigkeit und einer geringeren Infektionsrate ausdrückte.

Die bessere Verträglichkeit geht offensichtlich aber nicht auf Kosten der Therapieeffizienz, da die Überlebensdaten nach Temozolomid- und Cisplatin-Behandlung nicht signifikant unterschiedlich waren. Im Gegenteil erschien das Überleben nach Temozolomid-Behandlung für bestimmte Tumorentitäten wie GBM und DIPG tendenziell sogar besser.

Dennoch ist und bleibt die Gesamtprognose für die in der Dissertation bearbeiteten Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter sehr ungünstig. Auch in der Zukunft besteht ein erhöhter Bedarf an Verbesserungskonzepten sowohl in der konservativen als auch in der apparativen Therapie. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen jedoch den Erhalt der simultanen Radiochemotherapie mit Temozolomid als medikamentöses Chemotherapeutikum. Hierauf wird bereits und sollte auch weiterhin in Zukunft mit anderen Therapiemöglichkeiten gebaut werden, um die Prognose deutlich zu optimieren.

6 Literaturverzeichnis

- Von Bueren AO, Wiese M, Gielen G, Kramm C (2017): Maligne Gliome: Therapieoptionen bei Kindern und Jugendlichen. *Tumordiagn Ther* **38**, 172–177
- Cohen KJ, Broniscer A, Glod J (2001): Pediatric glial tumors. *Curr Treat Options Oncol* **2**, 529–536
- Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, Brat DJ, Rosenblum MK, Hamilton RL, Lavey RS, Heideman RL (2011a): Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children’s Oncology Group. *Neuro -Oncol* **13**, 317–323
- Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, Holmes EJ, Lavey RS, Bouffet E, Pollack IF (2011b): Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children’s Oncology Group. *Neuro -Oncol* **13**, 410–416
- Eberlein KH, Nagel B, Franz K, Imhoff D, Seifert V, Boettcher HD, Mose S (2006): Concomitant Radiochemotherapy with Temozolomide in Non-selected Patients with Newly Diagnosed High-grade Gliomas. *Anticancer Res* **26**, 4959–4964
- El-Ayadi M, Ansari M, Sturm D, Gielen GH, Warmuth-Metz M, Kramm C, Bueren AO von, El-Ayadi M, Ansari M, Sturm D, et al. (2017): High-grade glioma in very young children: a rare and particular patient population. *Oncotarget* **8**, 64564–64578
- Gielen GH, Gessi M, Hammes J, Kramm C, Waha A, Pietsch T (2013): H3F3A K27M mutation in pediatric CNS tumors: a marker for diffuse high-grade Astrozytomas. *Am J Clin Pathol* **139**, 345–349
- Gnekow A (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
- Imbach P: Einleitung und Hirntumoren. In: Imbach P, Kühne T, Arceci RJ (Hrsg): *Kompodium Kinderonkologie*. 3. Auflage; Springer, Berlin 2014, 2;129-156
- Kaatsch P, Spix C, Michaelis J, German Childhood Cancer Registry- Annual Report 2002 (1980-2000). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2002
- Kaatsch P, Spix C, German Childhood Cancer Registry- Annual Report 2015 (1980-2014). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2015

- Karremann M, Pietsch T, Janssen G, Kramm C, Wolff JEA (2009): Anaplastic ganglioglioma in children. *J Neurooncol* 92, 157–163
- Klimo P, Nesvick CL, Broniscer A, Orr BA, Choudhri AF (2015): Malignant brainstem tumors in children, excluding diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Neurosurg Pediatr* 17, 57–65
- Kramm C, Wagner S, Gool SV, 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
- 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
- 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 (Berl)* 114, 97–109
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, 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 (Berl)* 131, 803–820
- Rutkowski S, Fleischhack G, Gnekow A, Kramm C, Müller H, Calaminus G, Wrede B, Frühwald M, Krauss J, Faldum A, et al (2008): Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen: Leitsymptome und diagnostische Standards. *Monatsschr Kinderheilkd* 156, 1165–1172
- Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu X-Y, Jones DTW, Pfaff E, Jacob K, Sturm D, Fontebasso AM, Quang D-AK, Tönjes M, et al. (2012): Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 482, 226–231
- 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
- Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong YK, Aldape KD, Lhermitte B, Pietsch T, Grujcic D, et al. (2014): Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15, 1100–1108
- Vern-Gross TZ, Schreiber JE, Broniscer A, Wu S, Xiong X, Merchant TE (2014): Prospective evaluation of local control and late effects of conformal radiation therapy in children, adolescents, and young adults with high-grade glioma. *Neuro-Oncol* 16, 1652–1660
- Wagner S, Erdlenbruch B, Längler A, Gnekow A, Kühl J, Albani M, Völpel S, Bucsky P, Emser A, Peters O, Wolff JEA (2004): Oral topotecan in children with recurrent or progressive high-grade glioma. *Cancer* 100, 1750–1757

- Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, Brant C, Li H, Yates AJ, McGuire-Cullen P, Turski PA, Sutton LN, Allen JC, et al. (1998): Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group Trial No. CCG-945. *J Neurosurg* 89, 52–59
- Wolff JEA, Wagner S, Sindichakis M, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann R-D, Sträter R, Kuehl J (2002): Simultaneous radiochemotherapy in pediatric patients with high-grade glioma: a phase I study. *Anticancer Res* 22, 3569–3572
- Wolff JEA, Kramm C, Kortmann R-D, Pietsch T, Rutkowski S, Jorch N, Gnekow A, Driever PH (2008): Valproic acid was well tolerated in heavily pretreated pediatric patients with high-grade glioma. *J Neurooncol* 90, 309–314
- 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 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
- World Health Organisation. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO, Genf 1979