

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

**Epidemiologische und klinische
Charakterisierung von
Langzeitüberlebenden mit
hochgradigem Gliom im Kindes- und
Jugendalter**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Antonia Gisela Hunger

aus

Göttingen

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. C. Kramm

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. H.-C. Ludwig

Prüfungskommission

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

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. H.-C. Ludwig

Drittreferent/in: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 13.10.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Epidemiologische und klinische Charakterisierung von Langzeitüberlebenden mit hochgradigen Gliom im Kindes- und Jugendalter" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Tumoren des zentralen Nervensystems	1
1.1.1 Pädiatrische Tumoren des zentralen Nervensystems.....	1
1.2 Epidemiologie – Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter	4
1.2.1 WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems	4
1.3 Hochgradige Gliome	5
1.3.1 Definition, Epidemiologie und Zytogenetik.....	5
1.3.2 HGG in der WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems	6
1.3.3 Häufige Unterarten der pädiatrischen HGG.....	9
1.3.4 Lokalisationen pädiatrischer HGG	13
1.3.5 Molekularbiologie und Pathologie	14
1.3.6 Ätiologie pädiatrischer HGG und Tumorprädispositionssyndrome	17
1.3.7 Klinik pädiatrischer HGG.....	17
1.3.8 Diagnostik pädiatrischer HGG	18
1.3.9 Prognose und Therapie pädiatrischer HGG	20
1.4 Ziel- und Fragestellung	21
2 Material und Methoden	23
2.1 Die HIT-GBM-HIT-HGG-Datenbank	23
2.2 Die HIT-HGG- und HIT-GBM-Studienprotokolle	23
2.2.1 Einschlusskriterien	24
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	25
2.3 Therapieprotokolle der HIT-GBM- und HIT-HGG-Studien	26
2.3.1 HIT-GBM-A-Studie (1995-1997)	26
2.3.2 HIT-GBM-B-Studie (1997-1999).....	27

2.3.3	HIT-GBM-C-Studie (1999-2003).....	27
2.3.4	HIT-GBM-D-Studie (2003-2007).....	27
2.3.5	HIT-HGG-2007-Studie (2007-2013).....	28
2.3.6	HIT-SKK-Therapieempfehlung für Kinder unter drei Jahren (im Rahmen aller genannten Studien).....	28
2.4	Patientenselektionen.....	29
2.5	Wichtige Definitionen.....	31
2.6	Statistische Auswertung.....	34
2.6.1	Deskriptive Statistik.....	34
2.6.2	Überlebenszeitanalyse.....	35
2.6.3	Analyse des Langzeitüberlebens.....	36
3	Auswertungen.....	39
3.1	Patientenkollektiv.....	39
3.2	Tumordiagnosen.....	40
3.3	Tumorlokalisationen.....	42
3.4	Ausmaß der Tumorresektion.....	43
3.5	Univariatanalyse des Gesamtüberlebens (OS).....	44
3.5.1	Gesamtüberleben beider Altersgruppen im Vergleich.....	44
3.5.2	Gesamtüberleben der histologischen Diagnosegruppen.....	46
3.5.3	Gesamtüberleben der Geschlechter.....	50
3.5.4	Gesamtüberleben der Geschlechter innerhalb der histologischen Diagnosegruppen.....	53
3.5.5	Gesamtüberleben der Tumorlokalisationen.....	58
3.5.6	Gesamtüberleben der Tumorlokalisationen innerhalb der histologischen Diagnosegruppen.....	61
3.5.7	Gesamtüberleben nach Ausmaß der Tumorresektion.....	67
3.5.8	Gesamtüberleben nach Ausmaß der Tumorresektion innerhalb der histologischen Diagnosegruppen.....	69
3.6	Histologische Diagnosegruppe als möglicher Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder).....	76

3.7	Multivariatanalyse des Gesamtüberlebens (Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen).....	77
3.8	Analyse des Langzeitüberlebens	80
3.8.1	Charakterisierung von Langzeitüberlebenden und Nicht Langzeitüberlebenden im Rahmen beider Altersgruppen	80
3.8.2	Histologische Diagnosegruppe als möglicher Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben (Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder)	91
3.8.3	Binäre logistische Regressionsanalyse von möglichen Prognosefaktoren für ein Langzeitüberleben (Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen).....	93
4	Diskussion	96
5	Zusammenfassung	114
6	Literaturverzeichnis.....	116

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeiten kindlicher Krebserkrankungen.....	2
Abbildung 2: Häufigkeiten pädiatrischer ZNS-Tumore	3
Abbildung 3: MRT-Bildgebung eines Patienten mit einem Glioblastoma multiforme.....	10
Abbildung 4: MRT-Bildgebung einer Patientin mit einem anaplastischen Astrozytom	11
Abbildung 5: MRT-Bildgebung einer Patientin mit einem diffusen Mittelliniengliom	12
Abbildung 6: Häufigkeiten der Lokalisationen pädiatrischer HGG	13
Abbildung 7: Altersverteilung, genetische Auffälligkeiten und histopathologische Aspekte von hochgradigen Gliomen	14
Abbildung 8: Patientenselektion.....	30
Abbildung 9: Tumordiagnosen des gesamten Patientenkollektivs.....	40
Abbildung 10: Tumordiagnosen beider Altersgruppen im Vergleich.....	41
Abbildung 11: Verteilung der Tumorlokalisationen.....	42
Abbildung 13: OS des gesamten Patientenkollektivs: Vergleich beider Altersgruppen.....	44
Abbildung 14: OS: Histologische Diagnosegruppen (Säuglinge und Kleinkinder)	46
Abbildung 15: OS: Histologische Diagnosegruppen (ältere Kinder und Jugendliche)	48
Abbildung 16: OS: Geschlecht (Säuglinge und Kleinkinder).....	50
Abbildung 17: OS: Geschlecht (ältere Kinder und Jugendliche).....	52
Abbildung 18: OS: Geschlecht („Seltene HGG WHO III“)	53
Abbildung 19: OS: Geschlecht („Anaplastisches Astrozytom WHO III“)	55
Abbildung 20: OS: Geschlecht („HGG WHO IV (Glioblastoma multiforme einschließlich Subtypen)“).....	56
Abbildung 21: OS: Tumorlokalisationen (Säuglinge und Kleinkinder)	58
Abbildung 22: OS: Tumorlokalisationen (ältere Kinder und Jugendliche).....	60
Abbildung 23: OS: Tumorlokalisationen („Seltene HGG WHO III“)	62
Abbildung 24: OS: Tumorlokalisationen („Anaplastisches Astrozytom WHO III“)	63
Abbildung 25: OS: Tumorlokalisationen („HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“).....	65
Abbildung 26: OS: Ausmaß der Tumorresektion (Säuglinge und Kleinkinder).....	67

Abbildung 27: OS: Ausmaß der Tumorresektion (ältere Kinder und Jugendliche)	68
Abbildung 28: OS: Ausmaß der Tumorresektion („Seltene HGG WHO III“).....	70
Abbildung 29: OS: Ausmaß der Tumorresektion („Anaplastisches Astrozytom WHO III“) ..	72
Abbildung 30: OS: Ausmaß der Tumorresektion („HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“).....	74
Abbildung 33: Altersverteilung von langzeitüberlebenden und nicht langzeitüberlebenden Patienten im Vergleich (Säuglinge und Kleinkinder).....	81
Abbildung 34: Altersverteilung von langzeitüberlebenden und nicht langzeitüberlebenden Patienten im Vergleich (ältere Kinder und Jugendliche)	82
Abbildung 35: Geschlechterverteilung für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (Säuglinge und Kleinkinder).....	83
Abbildung 36: Geschlechterverteilung für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (ältere Kinder und Jugendliche)	84
Abbildung 37: Diagnoseverteilung für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (Säuglinge und Kleinkinder).....	85
Abbildung 38: Diagnoseverteilung für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (ältere Kinder und Jugendliche)	86
Abbildung 39: Verteilung der Tumorlokalisationen für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (Säuglinge und Kleinkinder)	87
Abbildung 40: Verteilung der Tumorlokalisationen für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (ältere Kinder und Jugendliche)	89
Abbildung 41: Ausmaß der Tumorresektion für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (Säuglinge und Kleinkinder)	90
Abbildung 42: Ausmaß der Tumorresektion für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (ältere Kinder und Jugendliche)	91

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosen pädiatrischer hochgradiger Gliome (PädHGG) nach der WHO-Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems.....	7
Tabelle 2: Einschlusskriterien	24
Tabelle 3: Ausschlusskriterien.....	25
Tabelle 4: Neurochirurgische Beurteilung des Ausmaßes der Tumorresektion.....	32
Tabelle 5: Neuroradiologische Beurteilung des Ausmaßes der Tumorresektion.....	33
Tabelle 6: Tumorresektionsgrade	33
Tabelle 7: Tumorresektionsausmaß der Gesamtkohorte und der verschiedenen Altersgruppen	43
Tabelle 8: Überlebensraten der Altersgruppen.....	45
Tabelle 9: Überlebensraten der histologischen Diagnosegruppen (Säuglinge und Kleinkinder)	47
Tabelle 10: Überlebensraten der histologischen Diagnosegruppen (ältere Kinder und Jugendliche)	49
Tabelle 11: Überlebensraten der Geschlechter (Säuglinge und Kleinkinder)	51
Tabelle 12: Überlebensraten der Geschlechter (ältere Kinder und Jugendliche)	52
Tabelle 13: Überlebensraten der Geschlechter („Seltene HGG WHO III“)	54
Tabelle 14: Überlebensraten der Geschlechter („Anaplastisches Astrozytom WHO III“).....	56
Tabelle 15: Überlebensraten der Geschlechter („HGG WHO IV (Glioblastoma multiforme einschließlich Subtypen)“)	57
Tabelle 16: Überlebensraten der Tumorlokalisationen (Säuglinge und Kleinkinder).....	59
Tabelle 17: Überlebensraten der Tumorlokalisationen (ältere Kinder und Jugendliche).....	61
Tabelle 18: Überlebensraten der Tumorlokalisationen („Seltene HGG WHO III“)	63
Tabelle 19: Überlebensraten der Tumorlokalisationen („Anaplastisches Astrozytom WHO III“).....	64
Tabelle 20: Überlebensraten der Tumorlokalisationen („HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“)	66
Tabelle 21: Überlebensraten nach Ausmaß der Tumorresektion (Säuglinge und Kleinkinder)	68

Tabelle 22: Überlebensraten nach Ausmaß der Tumorresektion (ältere Kinder und Jugendliche)	69
Tabelle 23: Überlebensraten nach Ausmaß der Tumorresektion („Seltene HGG WHO III“) 71	
Tabelle 24: Überlebensraten nach Ausmaß der Tumorresektion („Anaplastisches Astrozytom WHO III“).....	73
Tabelle 25: Überlebensraten: Ausmaß der Tumorresektion („HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“).....	75
Tabelle 28: Cox-Regressionsanalyse: Histologische Diagnosegruppe als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben.....	76
Tabelle 29: Multivariatanalyse des Gesamtüberlebens (ältere Kinder und Jugendliche).....	79
Tabelle 30: Binäre logistische Regressionsanalyse: Histologische Diagnosegruppe als Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben	92
Tabelle 31: Modellgütetests der binären logistischen Regressionsanalyse (Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder)	92
Tabelle 32: Binäre logistische Regressionsanalyse: Prognosefaktoren für ein Langzeitüberleben	94
Tabelle 33: Modellgütetests der binären logistischen Regressionsanalyse (Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen)	95

Abkürzungsverzeichnis

AA	Anaplastisches Astrozytom
ALK	<i>anaplastic lymphoma kinase</i>
CDKN2A/B	<i>cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B</i>
DIPG	Diffus intrinsisches Pongliom
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> (Desoxyribonucleinsäure)
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
FLAIR	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>
GBM	Glioblastoma multiforme
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Grey
HERBY	<i>HGG efficacy and tolerability research of Bevacizumab in young children and adolescents</i> (Studie pädiatrischer hochgradiger Gliome)
HGG	Hochgradige Gliome
HIT-GBM-A/B/C/D	Hirntumor- Studie- Glioblastom A/B/C/D der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HIT-HGG-2007	Hirntumor-Studie Hochgradiger Gliome 2007 der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HIT-SKK	Hirntumor-Studie für Säuglinge und Kleinkinder der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HR	<i>hazard ratio</i>
IDH	Isocitratdehydrogenase
LTS	<i>long term survival</i> (Langzeitüberleben)
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
NOS	<i>non otherwise specified</i>
NTRK	Neurotrophin-Tyrosin-Rezeptor-Kinase
OR	<i>odds ratio</i>
OS	<i>overall survival</i> (Gesamtüberleben)
P	Signifikanzniveau
PDGFRA	<i>platelet derived growth factor receptor a</i>
PEI	Cisplatin-Etoposid-Ifosfamid (Chemotherapeutika)
ROS	<i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase</i>
SEER	<i>surveillance, epidemiology and end results</i>
SNORD	<i>small nucleolar RNA</i>
TP53	Tumorprotein 53
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit verschiedenen Faktoren, die das Gesamt- und Langzeitüberleben (fünf Jahre oder länger) von Patienten mit hochgradigem Gliom im Kindes- und Jugendalter beeinflussen. Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über die Epidemiologie der Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter und insbesondere der Tumoren des zentralen Nervensystems gegeben. Anschließend soll genauer auf die in dieser Arbeit thematisierte Tumorentität, die hochgradigen Gliome im Kindes- und Jugendalter, eingegangen werden.

1.1 Tumoren des zentralen Nervensystems

Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) treten allgemein selten auf, sind aber mit einer verhältnismäßig hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Die weltweite Inzidenz von Tumoren des zentralen Nervensystems variiert von Land zu Land (Leece et al. 2017). Die weltweite allgemeine Inzidenz von Primärtumoren des Gehirns liegt bei ca. 10,82 in 100 000 Patientenjahren (Robles et al. 2014). Die höchsten Inzidenzraten sind laut Leece et al. (2017) in Nordeuropa und Kanada zu finden. ZNS-Tumoren charakterisieren sich durch verschiedene genetische, biologische und histologische Aspekte und erfordern daher Diagnostik auf diesen unterschiedlichen Ebenen (Fleischhack et al. 2018b). ZNS-Tumoren können maligne, diffus-infiltrierend und metastasierend, oder auch abgegrenzt und nicht maligne wachsen. Da sich diese Arbeit mit den pädiatrischen ZNS-Tumoren beschäftigt, wird im Folgenden auf diese näher eingegangen.

1.1.1 Pädiatrische Tumoren des zentralen Nervensystems

Unter dem Begriff der kindlichen oder pädiatrischen ZNS-Tumoren wird eine inhomogene Gruppe an Neoplasien zusammengefasst; bestehend aus sowohl malignen, als auch benignen Gewebeneubildungen innerhalb des zentralen Nervensystems (Kaatsch et al. 2019). Kindliche Tumoren des ZNS sind die häufigsten soliden Tumoren im Bereich der Pädiatrie (Johnson et al. 2014). Pädiatrische ZNS-Tumoren repräsentierten, wie in Abbildung 1 dargestellt, in den Jahren 2009-2017 mit einem Anteil von 23,8% die am zweithäufigsten an das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) gemeldete Diagnoseentität. Am häufigsten registriert wurden Leukämien, die 30,2% der dort dokumentierten pädiatrischen Krebserkrankungen umfassten. Die dem DKKR am dritthäufigsten gemeldete Hauptdiagnosegruppe waren die Lymphome mit 14,4% (Kaatsch et al. 2019).

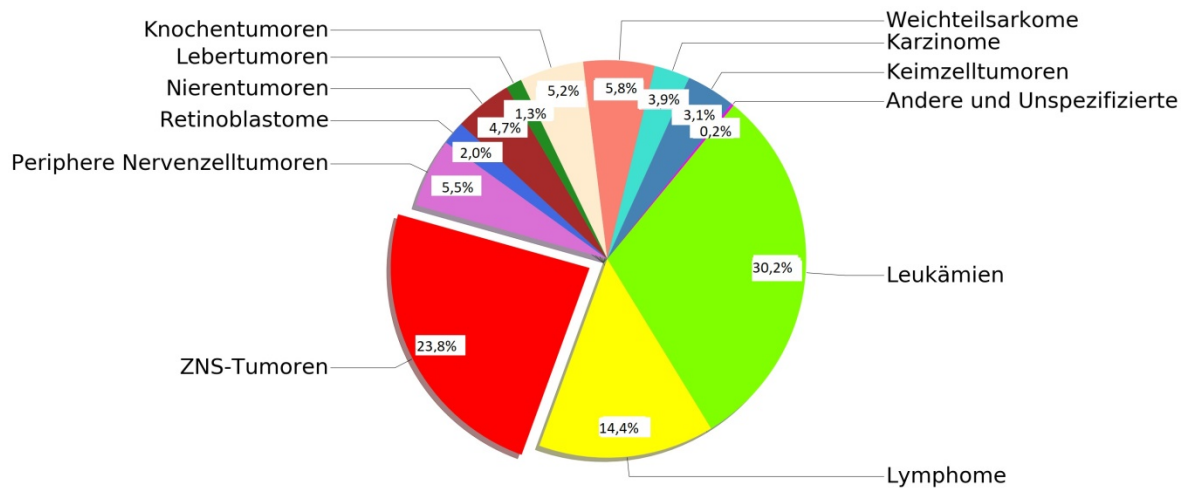


Abbildung 1: Häufigkeiten kindlicher Krebserkrankungen Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der an das DKKR gemeldeten Erkrankungsfälle nach Diagnose-Hauptgruppen. Die Häufigkeitsangaben beziehen sich auf 19254 von 2009 bis 2017 erfasste Patienten im Alter unter 18 Jahren, basierend auf Kaatsch et al. (2019) (Nachdruck, bzw. Vervielfältigung, auch im Auszug, mit Quellenangabe gestattet).

Kindliche ZNS-Tumoren wurden im DKKR in den Jahren 1980-2017 in 13480 Fällen erfasst (Kaatsch et al. 2019). In den letzten 30 Jahren zeigt sich insgesamt eine steigende Inzidenz von 3/100 000 auf 4/100 000, welches auf vermehrte diagnostische Möglichkeiten, eine zunehmend sorgfältigere Meldung der Patienten, sowie eine immer besser werdende interdisziplinäre Zusammenarbeit zurückgeführt wird (Fleischhack et al. 2018a). Im Vergleich sind Jungen etwa 1,2-fach häufiger als Mädchen von ZNS-Tumoren betroffen. Das mediane Erkrankungsalter der dem DKKR gemeldeten ZNS-Tumoren liegt bei sechs Jahren und zehn Monaten. Die beobachtete Fünf-Jahres-Überlebensrate lag in den Jahren 2004-2013 bei 78% (Kaatsch et al. 2019). Insgesamt lässt sich eine Verbesserung in den allgemeinen Überlebenszeiten der pädiatrischen ZNS-Tumoren feststellen. Dies gilt jedoch nicht für bestimmte Patientengruppen (Ward et al. 2014), auf welche in dieser Arbeit später eingegangen wird. Zu differenzieren sind primäre und sekundäre Tumoren des ZNS. Als primäre ZNS-Tumoren werden sowohl Hirntumoren oder „intrakranielle Neubildungen“, als auch „spinale Tumoren“ bezeichnet. Pädiatrische ZNS-Tumoren entstehen häufig als primäre Tumoren in Form von Neoplasmen neuronalen oder glialen Ursprungs. Im Vergleich dazu treten adulte Hirntumoren öfter sekundär, in Form von Metastasen anderer, nicht intrazerebral gelegener Tumoren, oder als Meningeome auf. Hirntumoren können in Bezug auf das umliegende Gewebe abgegrenzt oder infiltrierend sowie auch diffus wachsen (Rutkowski et al. 2016).

Pädiatrische ZNS-Tumoren lassen sich in verschiedene Entitäten unterteilen, welche sich bezüglich ihres prozentualen Anteils an der Gesamtheit von den adulten Patientengruppen unterscheiden. Ein Überblick über die pädiatrischen ZNS-Tumoren findet sich in Abbildung 2, welche sich auf die im Zeitraum von 2009-2017 an das DKKR gemeldeten Fälle bezieht. Dabei werden die Häufigkeiten der jeweiligen Diagnosegruppen im Verhältnis zur Gesamtheit

aller gemeldeten ZNS-Tumoren dargestellt. Einbezogen werden Tumore aller Dignitäten und unterschiedlicher Malignitätsgrade.

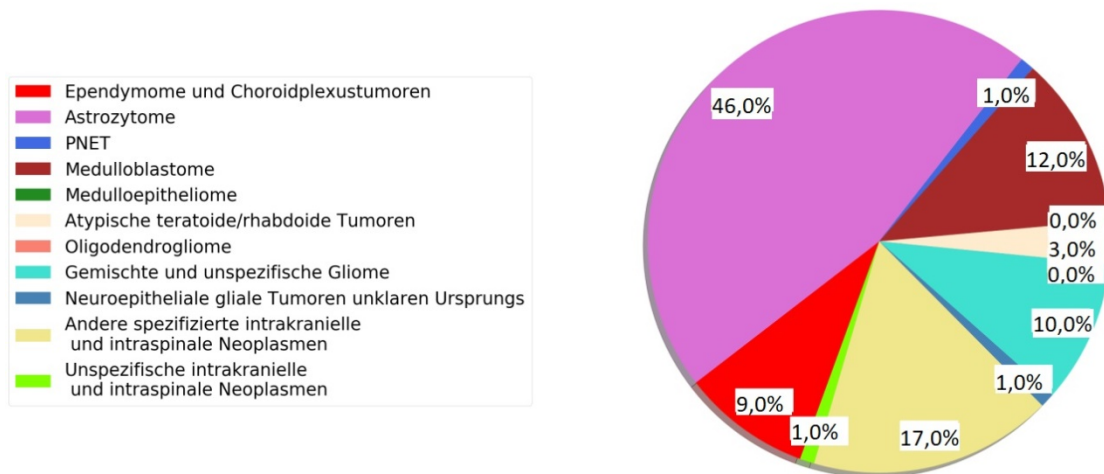


Abbildung 2: Häufigkeiten pädiatrischer ZNS-Tumore Dargestellt sind die Häufigkeiten der jeweiligen Diagnosegruppen der Kinder unter 18 Jahren, im Verhältnis zur Gesamtheit aller an das DKKR gemeldeten ZNS-Tumoren. Die Daten beziehen sich auf die Jahre 2009-2017. Basierend auf (Kaatsch et al. 2019). (Nachdruck, bzw. Vervielfältigung, auch im Auszug, mit Quellenangabe gestattet).

Mit 46% hatten die Astrozytome den größten Anteil an den pädiatrischen ZNS-Tumoren. Am zweithäufigsten traten die Medulloblastome mit einem Anteil von 12% auf, gefolgt von Ependymomen und Choroidplexustumoren (9%). Mit 17% waren andere spezifizierte intrakranielle und intraspinale Neoplasmen vertreten, zu denen unter anderem Hypophysenadenome und -karzinome, Kraniopharyngeome und Meningeome gezählt wurden. Seltener kamen unter anderem Medulloepitheliome (0%) atypische rhabdoide/teratoide Tumoren (3%), Primitiv-Neuroektodermale Tumoren (PNET) (1%), oder auch Oligodendrogliome (0%) vor (Kaatsch et al. 2019).

Zwei Aspekte, anhand derer die pädiatrischen ZNS-Tumoren eingeteilt werden können, sind zum einen ihre Lokalisation und zum anderen histologische Kriterien. Bemerkenswert ist, dass sich bei sehr jungen Kindern (Alter bei Diagnose unter drei Jahren) die Tumorlokalisation und die Inzidenzen der histologischen Tumorentitäten von denen älterer Kinder und Jugendlicher unterscheiden (El-Ayadi et al. 2017).

Die häufigste Lokalisation von Hirntumoren bei Kindern ist in 52% der Fälle infratentoriell, gefolgt von supratentoriellen Tumoren (45%). Intraspinale Tumoren stellen mit 3% eine verhältnismäßig seltene Lokalisation der kindlichen ZNS-Tumoren dar (Rutkowski et al. 2016).

1.2 Epidemiologie – Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Einen umfassenden Überblick über die in Deutschland gemeldeten kindlichen Krebserkrankungen bietet das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR; Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz) innerhalb seines Jahresberichtes. Insgesamt 64246 Krebserkrankungen wurden im Zeitraum von 1980 bis 2017 bei Kindern in Deutschland registriert. 36882 dieser Patienten werden nach dem Stand des Jahresberichtes 2018 des DKKR im Rahmen einer Langzeitnachsbeobachtung betreut. Im Jahr 2017 erfolgten 1839 Neumeldungen von Erkrankungsfällen bei unter 15-jährigen Patienten an das Deutsche Kinderkrebsregister. Die Anzahl der im selben Jahr neu registrierten Krebserkrankungen von 15-18-jährigen Patienten lag bei 377. Bei elf Millionen Kindern in Deutschland, die unter 15 Jahre alt sind, entspricht das einer kumulativen Inzidenz von ca. 0,016% für das Jahr 2017 in dieser Altersgruppe. Hinsichtlich der allgemeinen Prognose kindlicher Krebserkrankungen gibt das DKKR im Jahresbericht von 2017 an, dass 82% der Patienten unter 15 Jahren nach der Diagnose ihrer Erkrankung mindestens 15 Jahre überleben. In einem Überlebenszeitraum von 15 Jahren nach der Diagnose wurden im Durchschnitt 420 Todesfälle in jedem Jahr beobachtet (Kaatsch et al. 2019).

1.2.1 WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems

Die pädiatrischen ZNS-Tumore werden aktuell nach der aktualisierten *World Health Organization/ Welt-Gesundheits-Organisations*(WHO)-Klassifikation von 2016 eingeteilt (Louis et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit werden die Tumordiagnosen nach der WHO-Klassifikation von 2007 betrachtet, da für die retrospektive Datenerhebung der vorliegenden Arbeit nur die Diagnosen entsprechend den Vorgängerklassifikationen, insbesondere der vierten nicht revidierten Auflage von 2007, vorlagen. Damit fehlt zum Beispiel die erst in 2016 in der Revision der vierten Auflage neu eingeführte Entität des Diffusen Mittellinienglioms WHO IV, H3K27 mutiert.

Außerdem entfällt in dieser Arbeit auch die erstmalig in 2016 zusätzlich für Einzelentitäten herangezogene Berücksichtigung von molekularen Parametern neben den histologischen Kriterien.

Molekulare Parameter wären besonders für das diffuse Mittelliniengliom relevant, welches in der vorliegenden Arbeit eher eine untergeordnete Rolle spielt: Die seit 2016 zu den Diffusen Mittelliniengliomen zählenden Diffusen Intrinsischen Ponsgliome wurden initial von der Untersuchung ausgeschlossen. Jedoch können einige der thalamischen und spinalen Tumore der vorliegenden Arbeit durchaus nach heutigen Diagnostikkriterien Diffuse Mittelliniengliome darstellen (Tabelle 1). Allerdings ist diese Tumorentität weniger durch ein Langzeitüberleben, sondern durch eine extrem schlechte Prognose gekennzeichnet (Karremann et al. 2018). Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf den epidemiologischen und klinischen Parametern, die

mit einem Langzeitüberleben assoziiert sind. Daher dürften die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit auch durch die Einführung der Diffusen Mittelliniengliome durch die WHO-Klassifikation von 2016 nicht signifikant beeinträchtigt sein.

Weitere wesentliche Unterschiede für die vorliegende Arbeit ergeben sich aus der Revision der WHO-Klassifikation von 2016 nicht.

Weitgehend durch gemeinsame Berücksichtigung von histologischen Kriterien und dem klinischen Verlauf werden die ZNS-Tumoren auch weiterhin in Malignitätsgrade von I bis IV eingeordnet. Diese gliedern die verschiedenen Tumorarten unter Anderem orientierend am Prozess der Tumorentwicklung, beispielsweise auch im Hinblick auf ihre Proliferations- und Metastasierungsneigung (Pietsch 2018). Eine Einteilung in Grad I entspricht dabei eher einem benignen Tumor, während Grad IV in den meisten Fällen einer bösartigen Neoplasie, häufig mit starker Metastasierungsneigung, entspricht (Rutkowski et al. 2016).

1.3 Hochgradige Gliome

1.3.1 Definition, Epidemiologie und Zytogenetik

Gliome allgemein repräsentieren insgesamt annähernd die Hälfte der kindlichen ZNS-Tumoren (El-Ayadi et al. 2017). Gliome entstehen aus Gliazellen. Zu den Gliazellen gehören die Astrozyten, die Oligodendrozyten und die Mikrogliazellen. Astrozyten tragen zur Bildung der Blut-Hirn-Schranke bei und sind am Stoffwechsel des zentralen Nervensystems, sowie an der Versorgung des Gehirns mit Blut beteiligt. Oligodendrozyten bilden das Myelin, welches für eine schnellere Reizweiterleitung an den Axonen sorgt. Mikrogliazellen hingegen haben eine phagozytierende Funktion bei Verletzungen im zentralen Nervensystem (Mittmann und Sakry 2016).

Da hochgradige Gliome (HGG) ein zentraler Gegenstand dieser Arbeit sind, wird im Folgenden genauer auf diese Erkrankungsgruppe eingegangen.

HGG sind Tumore, die nach der WHO-Klassifikation einem höherem Grad zugeordnet werden (III oder IV), oder mit einer schlechten klinischen Entwicklung einhergehen (Kramm et al. 2008).

Hochgradige Gliome (HGG) des Kindes- und Jugendalters repräsentieren einen Anteil von 8-12% der pädiatrischen ZNS-Tumore. Die im Erwachsenenalter auftretenden hochgradigen Gliome kommen im Verhältnis zu den übrigen ZNS-Tumoren adulter Patienten deutlich häufiger vor (Fangusaro 2012).

HGG können in verschiedenen Altersgruppen auftreten. Beobachtet wurden sie nicht nur bei Jugendlichen und jüngeren Kindern und Säuglingen, sondern auch schon kongenital in utero (Seker und Ozek 2006).

1.3.2 HGG in der WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems

HGG werden innerhalb der WHO-Klassifikation den Tumoren des neuroepithelialen Gewebes zugeordnet (Rutkowski et al. 2016; Louis et al. 2007). In Tabelle 1 werden die verschiedenen Diagnosen der HGG für die WHO-Klassifikationen von 2007 und 2016 miteinander verglichen (Bueren et al. 2017). Seit 2016 werden in die WHO-Klassifikation, wie bereits erwähnt, auch molekulare Kriterien, wie der Isocytatdehydrogenase(*IDH*)-Mutationsstatus, oder die *H3 K27M*-Mutation einbezogen. Wie zuvor angeführt, haben sich auch für hochgradige Gliome des Kindes- und Jugendalters durch die Revision der vierten Ausgabe der WHO-Klassifikation einige Änderungen ergeben, die aber die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit nicht signifikant beeinträchtigen sollten (s. Tabelle 1). Die Gliomatosis cerebri, welche ursprünglich als eigene Tumorentität klassifiziert und zu den HGG gezählt wurde, beschreibt nach der aktuellen, revidierten Klassifikation von 2016 ein Wachstumsmuster, welches bei einigen HGG auftritt (Louis et al. 2016). Dies stellt sich durch den Befall von mehr als zwei Hirnlappen dar (Warmuth-Metz und Bison 2018).

Zu den in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten Tumordiagnosen zählen alle in der Tabelle 1 unter „4. Edition 2007“ genannten Diagnosen, ausgenommen der Tumore, welche nach der WHO-Klassifikation von 2007 als Diffus intrinsisches Pongliom (DIPG) eingeordnet werden.

Tabelle 1: Diagnosen pädiatrischer hochgradiger Gliome (PädHGG) nach der WHO-Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems

4. Edition 2007	Revidierte 4. Edition 2016
PädHGG Diagnose (WHO-Grad)	PädHGG Diagnose (WHO-Grad)
Glioblastom (WHO IV) (bei Mittellinienlokalisation s. unten)	Glioblastom, <i>IDH</i> -Wildtyp (WHO IV)
Riesenzellglioblastom (WHO IV)	Riesenzellglioblastom (WHO IV)
Gliosarkom (WHO IV)	Gliosarkom (WHO IV)
	epitheloides Glioblastom (WHO IV)
	Glioblastom, <i>IDH</i> mutiert (WHO IV)
	Glioblastom, nicht anderweitig klassifiziert (WHO IV)
(z. T.) neuroradiologisch diagnostiziertes DIPG (klinisch analog WHO IV)*	diffuses Mittelliniengliom, <i>H3 K27 M</i> mutiert
(z. T.) Glioblastom (einschließlich Subentitäten) der Mittellinie (Hirnstamm, Thalamusregion, spinal) (WHO IV)	
(z. T.) anaplastisches Astrozytom 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 <i>H3 K27</i> Wildtyp1
anaplastisches Astrozytom der Mittellinie (WHO III) (bei Mittellinienlokalisation s. oben)	anaplastisches Astrozytom, <i>IDH</i> mutiert (WHO III)
	anaplastisches Astrozytom, <i>IDH</i> Wildtyp (WHO III) [wahrscheinlich die bei Kindern vorherrschende Form]
	anaplastisches Astrozytom, nicht anderweitig klassifiziert (WHO III)

4. Edition 2007	Revidierte 4. Edition 2016
PädHGG Diagnose (WHO-Grad)	PädHGG Diagnose (WHO-Grad)
anaplastisches Oligodendrogliom (WHO III)	anaplastisches Oligodendrogliom, <i>IDH</i> mutiert und <i>1p/19q</i> -kodeletiert (WHO III) anaplastisches Oligodendrogliom, nicht anderweitig klassifiziert (WHO III) [anaplastisches Oligodendrogliom, <i>IDH</i> Wildtyp und nicht <i>1p/q19</i> -kodeletiert (WHO III); noch nicht als eigene Entität enthalten, wahrscheinlich aber die bei Kindern vorherrschende Form]
anaplastisches Oligoastrozytom (WHO III)	anaplastisches Oligodendrogliom, <i>IDH</i> mutiert und <i>1p/19q</i> -kodeletiert (WHO III) anaplastisches Oligoastrozytom, nicht anderweitig klassifiziert (WHO III) [anaplastisches Oligodendrogliom, <i>IDH</i> Wildtyp und nicht <i>1p/q19</i> -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 Diagnose-sicherung notwendig!	

Gegenüberstellung der Diagnosen der vierten Edition der WHO-Klassifikation 2007 mit den Diagnosen der vierten revidierten Edition der WHO-Klassifikation von 2016 (Bueren et al. 2017). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlag KG.

1.3.3 Häufige Unterarten der pädiatrischen HGG

Die häufigsten, im Kindesalter vorkommenden HGG werden im Folgenden beschrieben. Die nach der WHO-Klassifikation von 2007 als DIPG bezeichnete Tumorentität hat, gemeinsam mit anderen hochgradigen Hirnstammgliomen, eine Häufigkeit von 36,9%. Die zweithäufigste Entität ist das Glioblastoma multiforme (GBM) mit 29,3%. Ebenfalls häufig ist das anaplastische Astrozytom (AA) mit 22,5% (Kramm et al. 2008).

1.3.3.1 Glioblastoma multiforme (GBM)

Die Glioblastome sind hochgradig maligne Tumore (WHO IV), welche durch ein schnelles Wachstum und einen kurzen klinischen Verlauf mit hoher Letalität gekennzeichnet sind (Grundmann et al. 2008). Aus histologischer Perspektive charakteristisch für das GBM sind Tumorgewebsnekrosen. Die flächigen oder auch strichförmigen Nekrosen sind typischerweise palisadenförmig von einem Randsaum aus Tumorzellen umgeben. Mikrovaskuläre Proliferationen und Einblutungen sind ebenfalls häufig zu finden. Die Tumorzellen können oft noch Differenzierungsmerkmale der Astroglia, wie das in der Immunhistologie darstellbare Gliafaserprotein (GFAP), zeigen. Im Tumor typischerweise vorkommende Zellen sind beispielsweise mehrkernige Riesenzellen, aber das GBM weist auch häufig kleinzellige, spindelförmige oder fibrilläre Anteile auf. Das GBM ist durch zahlreiche Mitosen als Ausdruck einer hohen Proliferationsneigung gekennzeichnet. Insgesamt zeigt das Glioblastom ein vielgestaltiges Erscheinungsbild, worauf die Bezeichnung als „multiforme“ (aus dem Lateinischen „multiformis“, welches übersetzt „vielgestaltig“ bedeutet) Bezug nimmt (Wiestler und Reifenberger 2003). Begleitet wird das GBM meist von einem perifokalen Ödem. Das GBM wächst diffus infiltrierend und kann sich über den Balken in das kontralaterale Hemisphärenmark ausbreiten (Grundmann et al. 2008). In der Bildgebung (s. Abbildung 3) zeigt es teils ringförmige Kontrastmittelanreicherungen (Rutkowski et al. 2016).

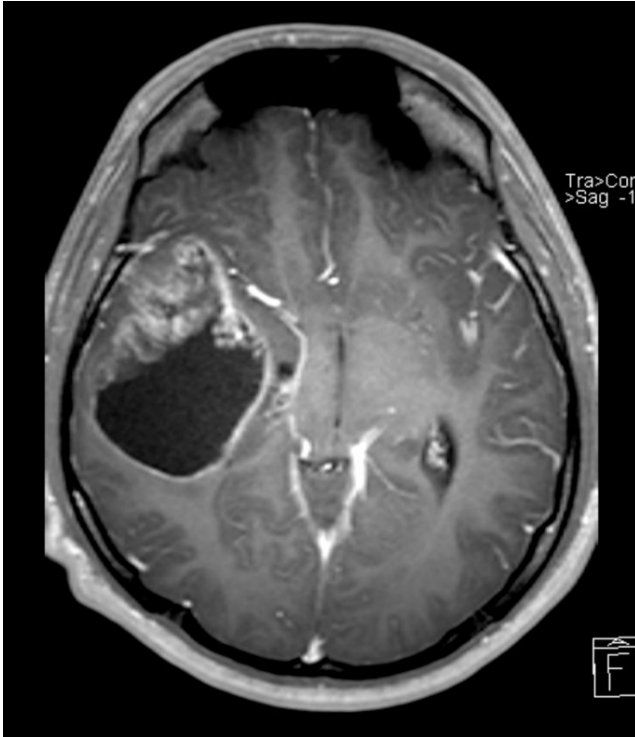


Abbildung 3: MRT-Bildgebung eines Patienten mit einem Glioblastoma multiforme MRT-Bildgebung mit Kontrastmittel in T1-Wichtung, axial, eines 15 Jahre alten männlichen Patienten mit einem Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV) aus der HIT-HGG Datenbank. In der rechten Großhirnhemisphäre zeigt sich eine Raumforderung mit inhomogener, sowohl girlandenartiger als auch ringförmiger Kontrastmittelanreicherung. Auffällig ist zu dem eine Verlagerung der Mittellinie.

1.3.3.2 Anaplastisches Astrozytom (AA)

Das AA wird dem WHO-Grad III zugeordnet und kann sowohl „de novo“, als auch aus Astrozytomen eines niedrigeren Malignitätsgrades entstehen. Im Vergleich zu niedrig malignen Astrozytomen weist es eine höhere Anzahl an Mitosen und eine höhere Zelldichte auf. Es zeigen sich polymorphe Zellen. Das Gesamtbild der Zellen kann unter Anderem einen fibrillären, gemistozytären oder kleinzelligen Charakter haben. Nekrosen und Pseudopalisaden, wie beim Glioblastoma multiforme, sind beim anaplastischen Astrozytom nicht zu finden.

Das AA wächst diffus infiltrierend in das Hirnparenchym ein und ist häufig von einem perifokalen Ödem umgeben (Wiestler und Reifenberger 2003). Eine exemplarische Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung eines anaplastischen Astrozytoms findet sich in Abbildung 4.

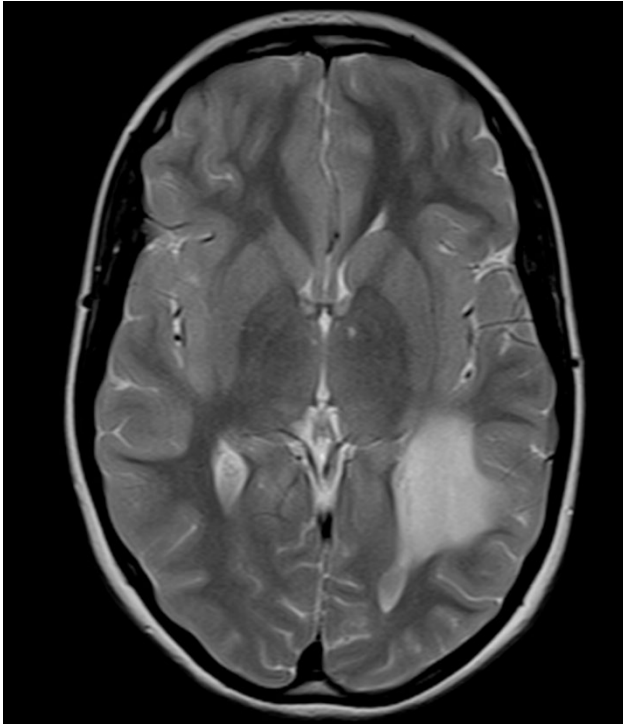


Abbildung 4: MRT-Bildgebung einer Patientin mit einem anaplastischen Astrozytom MRT-Bildgebung in T2-Wichtung, axial, einer 15 Jahre alten, weiblichen Patientin mit einem anaplastischem Astrozytom (WHO Grad III) aus der HIT-HGG-Datenbank. Es zeigt sich eine hyperintense Raumforderung im occipitalen Marklager links.

1.3.3.3 Diffuses Mittelliniengliom, H3 K27-mutiert, in pontiner Lokalisation (ehemals diffus intrinsisches Ponsgliom (DIPG))

Unter der neuropathologischen Diagnose „Diffuses Mittelliniengliom, H3 K27-mutiert“, in pontiner Lokalisation, wird, wie bereits erwähnt nach der aktuellen WHO-Klassifikation größtenteils die neuroradiologisch und klinisch als diffus intrinsisches Ponsgliom (DIPG) diagnostizierte Tumorentität klassifiziert. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich zwar explizit nicht mit dieser Tumorentität, dennoch soll hier ein kurzer Überblick über diesen häufigsten Vertreter der HGG im Kindesalter gegeben werden. DIPG sind aufgrund ihrer Lage im Hirnstamm, speziell der Pons, einer Tumoresektion nicht zugänglich und selbst eine Biopsie kann schwere Folgeschäden mit sich bringen. Für die Diagnosestellung eines DIPG ist, ungeachtet der molekular-neuropathologischen Diagnose eines Diffusen Mittellinienglioms, H3K27M mutiert, auch nach Revision der WHO-Klassifikation weiterhin keine Biopsie nötig. Ausreichend dafür sind immer noch die jahrzehntelang geltenden MRT- und klinischen Kriterien. Im MRT stellt sich das DIPG typischerweise hypointens in der T1- Wichtung und hyperintens in der T2-Wichtung (s. Abbildung 5), jeweils im Vergleich zu gesundem Hirnparenchym, dar. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich beim DIPG meist nur stellenweise eine Anreicherung. Die Prognose ist aufgrund der lokalisationsbedingten Inoperabilität infaust (Kramm und Benesch 2018).



Abbildung 5: MRT-Bildgebung einer Patientin mit einem diffusen Mittelliniengliom MRT-Bildgebung in T2-Wichtung, axial, einer acht Jahre alten, weiblichen Patientin mit diffusem Mittelliniengliom, H3K27-mutiert (WHO Grad IV). Es zeigt sich ein hyperintensives Signal, sowie eine diffuse Auftreibung im Bereich der Pons.

1.3.4 Lokalisationen pädiatrischer HGG

Einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisationen pädiatrischer HGG findet sich in Abbildung 6. Typische Lokalisationen pädiatrischer HGG sind der Hirnstamm und der vierte Ventrikel; dort kommen 39% der HGG vor. Auch das Großhirn (mit Seitenventrikel) ist häufig, in 34% der Fälle, betroffen. Darauf folgen der Thalamus bzw. die Basalganglien mit dem dritten Ventrikel (13%), das Kleinhirn (5%) und spinale Lokalisationen (3%). Das Mittelhirn ist lediglich in 1% der Fälle betroffen (Kramm et al. 2008). Infratentorielle Läsionen, die nicht zum Hirnstamm gehören, werden, im Vergleich zu Jugendlichen und Erwachsenen, häufiger bei jüngeren Kindern gefunden (Fangusaro 2009).

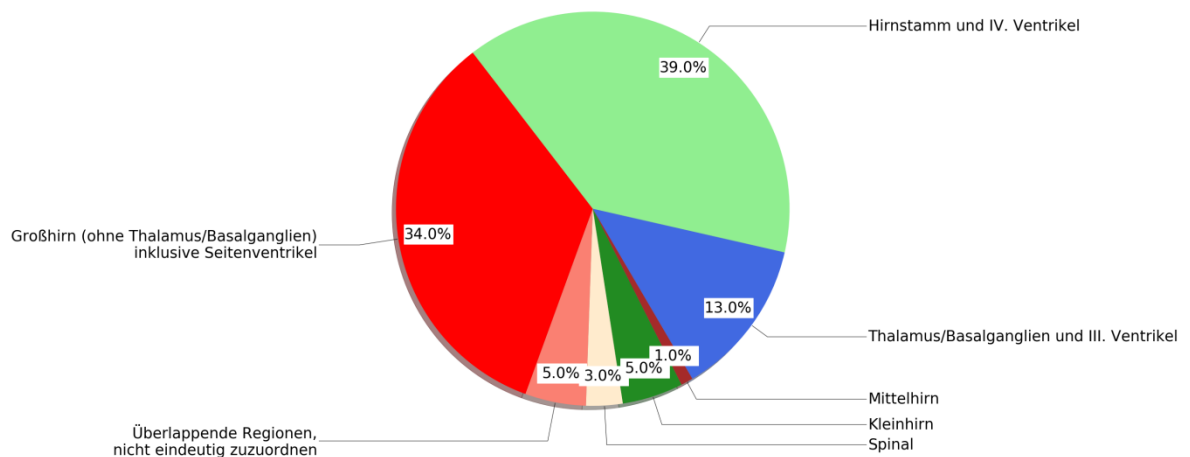


Abbildung 6: Häufigkeiten der Lokalisationen pädiatrischer HGG Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen pädiatrischer HGG. Die Daten für die Grafik basieren auf Kramm et al. (2008).

1.3.5 Molekularbiologie und Pathologie

Pädiatrische Gliome unterscheiden sich, trotz ähnlicher Histologie, in ihrer Tumorbilogie von den Gliomen des Erwachsenenalters. Typisch für pädiatrische HGG sind somatische Histonmutationen wie *K27M* und *G34R/V* Mutationen in den für Histon H3.3- und H3.1 kodierenden Genen (Sturm et al. 2017).

Bei erwachsenen Glioblastom-Patienten hingegen treten häufig genetische Alterationen, wie die *epidermal growth factor receptor* (*EGFR*)-Amplifikation, *cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B* (*CDKN2A/B*) homozygote Deletionen, oder *phosphatase and tensin homolog* (*PTEN*)- Mutationen auf. Diese sind eher selten in pädiatrischen Tumoren zu finden (Korshunov et al. 2015).

Einen Überblick über die Altersverteilungen und genetische Auffälligkeiten, sowie histopathologische Aspekte von HGG bei sehr jungen Kindern, älteren Kindern und Erwachsenen bietet Abbildung 7 (entnommen und modifiziert aus El-Ayadi et al.).

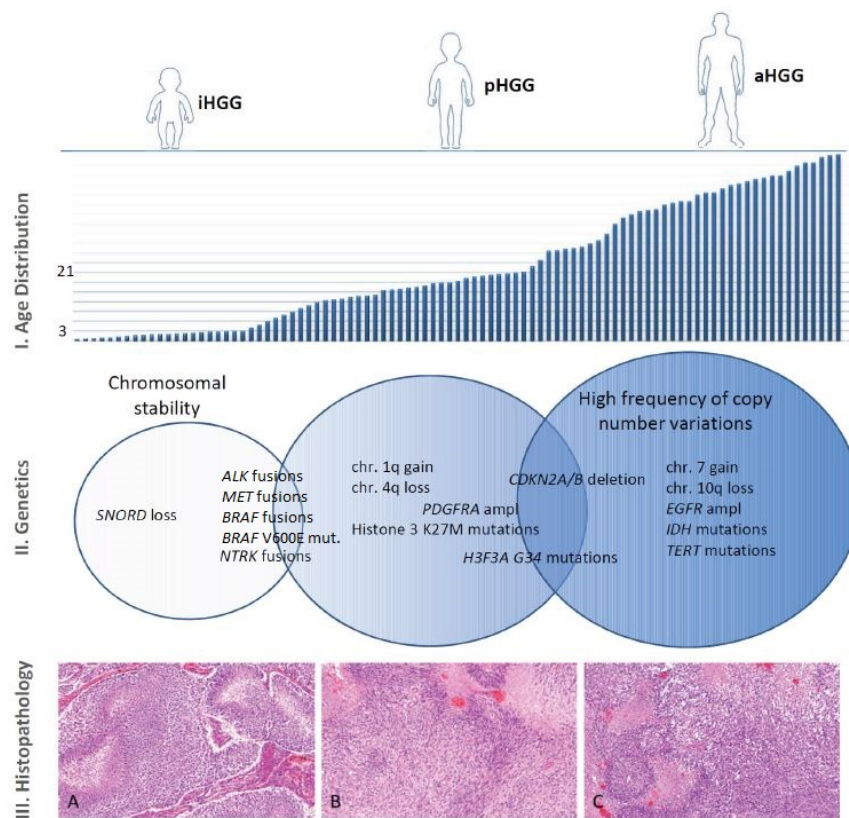


Abbildung 7: Altersverteilung, genetische Auffälligkeiten und histopathologische Aspekte von hochgradigen Gliomen I. Altersverteilung: Das Balkendiagramm zeigt eine steigende Inzidenz von HGG, abhängig vom Alter bei der Diagnose. Anzumerken ist, dass die klinisch definierte Altersobergrenze für HGG bei sehr jungen Kindern (sogenannten „Infant HGG“) zwischen verschiedenen Gruppen variiert (von 2 bis 5 Jahren), aber die meisten pädiatrischen neuroonkologischen Arbeitsgruppen definieren diese bei einem Alter von 3 Jahren. Die Definition der Obergrenze von pädiatrischen HGG variiert ebenfalls zwischen verschiedenen Gruppen und reicht von 16 bis 21 Jahren.

II. Genetik: HGG bei sehr jungen Kindern zeigen eher ein stabiles Genom und wenige zu identifizierende Genalterationen. Die häufigsten molekularen Auffälligkeiten sind dabei der Verlust von *small nucleolar RNAs* (SNORD), Mutationen im *mesenchymal epithelial transition factor*(*c-MET*)-Gen sowie vor allem auch Fusionen unter Beteiligung der *anaplastic lymphoma kinase*(*ALK*)-, *proto-oncogene tyrosine-protein Kinase*(*ROS*)- und Neurotrophin-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(*NTRK*)-Gene (Guerreiro Stucklin et al. 2019; Clarke et al. 2020). HGG bei älteren Kindern werden durch eine steigende Häufigkeit an Aberrationen der Kopienzahl charakterisiert, wie zum Beispiel die *platelet derived growth factor receptor α* (*PDGFR α*)-Amplifikation und *CDKN2A/CDKN2B* -Deletionen und/oder Mutationen des Histon 3 (K27M oder G34 R/V). HGG bei Erwachsenen zeigen häufig Variationen der Kopienzahl, wie den Gewinn von Chromosom 7 und den Verlust von Chromosom 10q, sowie die Amplifikation von *EGFR*, sowie *IDH*- und Telomerase Reverse Transkriptase(*TERT*)-Mutationen.

III. Histopathologie: Glioblastom- Tumorpräparate in H.E.-Färbung von **a.** einem sehr jungen Kind, **b.** einem älteren Kind, **c.** einem erwachsenen Patienten. Alle drei Beispiele haben histologische Merkmale eines hochgradigen Tumors mit zellreichen Tumorarealen, mikrovaskuläre Proliferationen und Nekrosen mit Pseudopalisaden, sowie eine hohe mitotische Aktivität. Eine histologische Untersuchung dieser Tumorpräparate, welche Rückschlüsse auf das Patientenalter zulässt, ist nicht möglich.

Die Grafik, sowie deren Beschreibung wurden entnommen aus (El-Ayadi et al. 2017) und modifiziert. (Lizenz: Creative Commons Attribution 3.0 License (CC BY 3.0))

1.3.5.1 Fokale Aberrationen und Kopienzahlveränderungen

HGG im Kindesalter zeigen seltener als HGG im Erwachsenenalter chromosomale Aberrationen. Am häufigsten ist ein Zugewinn von Chromosom 1q vertreten, seltener kommen ein Zugewinn von Chromosom 7q und ein Verlust von 10q vor (El-Ayadi et al. 2017).

Durch Chromothripsis, bei der es zur Umlagerung zahlreicher *deoxyribonucleic acid* (Desoxyribonukleinsäure)(DNA)-Abschnitte kommt, kann eine Tumorentstehung begünstigt oder sogar verursacht werden. Es wird vermutet, dass die Chromothripsis ursächlich an der Entstehung von Genamplifikationen oder Fusionsgenen beteiligt sein kann (Wu et al. 2014).

Die am häufigsten bei pädiatrischen HGG zu beobachtende Amplifikation ist die von *PDGFR α* (12-39%). Weitere, seltener vorkommende Amplifikationen sind die von *EGFR*, *MYC*, *MYCN* und *murine double minute 4* (*MDM4*) (El-Ayadi et al. 2017).

Als Beispiel für Fusionsgene, die bei pädiatrischen HGG vorkommen, sind die in den *ALK*-, *ROS*- und *NTRK*-Genen zu nennen, welche wiederholt vor allem bei sehr jungen Kindern zu finden waren (s. Abbildung 7) (Clarke et al. 2020; Guerreiro Stucklin et al. 2019; Wu et al. 2014).

Eine Mutation im *IDH1/2* Gen kommt recht selten, vor allem bei älteren Kindern/Jugendlichen, vor (Jones et al. 2016; Korshunov et al. 2015)

Bei sehr jungen Kindern wurde in 27.3% der Fälle ein Verlust von *SNORD*-Genen, welche kleine nukleoläre RNAs (*small nucleolar RNAs*) kodieren, festgestellt (Gielen et al. 2015).

1.3.5.2 Histonmutationen

Histonmutationen im *H3F3A*-Gen, welches für das Histon H3.3 kodiert, stellen ein besonderes Merkmal der pädiatrischen HGG dar. Sie treten in einem Drittel der pädiatrischen HGG als Mutationen einzelner Nucleotide (*single nucleotide variant mutations*), beispielsweise in Form eines Austausches der Aminosäure Lysin 27 durch die Aminosäure Methionin (K27M), oder der Aminosäure Arginin an Stelle der Aminosäure Glycin 34 auf (Schwartzentruber et al. 2012; El-Ayadi et al. 2017). Gleichzeitig auftretend mit einer Mutation im *H3F3A*-Gen wurde wiederholt die Tumorprotein 53 (*TP53*)-Mutation gefunden. Zudem wurde letztere häufig überlappend mit Mutationen im α -Thalassämie/ Mentales Retardierung Syndrom, X-chromosomal(*ATRX*)-Gen und *death-associated protein-6(DAXX)*-Gen beobachtet (Schwartzentruber et al. 2012; Gielen et al. 2015).

1.3.5.3 DNA-Methylierungsanalyse und –klassifikation

Parallel zu histopathologischen Untersuchungen lassen sich ZNS-Tumoren, so auch HGG, durch Methylierungsanalysen im Rahmen eines „*machine learning*“ Ansatzes charakterisieren. Die verschiedenen Methylierungsklassen lassen sich in Kategorien einteilen. Diese stimmen einerseits teilweise mit den WHO-Klassen überein, oder sie bilden Subkategorien innerhalb des WHO-Klassifikationssystems. Andererseits beschreiben sie jedoch auch neue Entitäten, oder ihre Definitionen stimmen nicht mit denen der WHO-Klassen überein (Capper et al. 2018).

Durch genomweite Methylierungsanalysen lassen sich pädiatrische HGG in fünf, in biologischen und klinischen Aspekten unterschiedlichen Subgruppen definieren. Diese Subgruppen lassen sich unter anderem mit bestimmten Altersgruppen, Lokalisationen und typischen onkogenen Treibermutationen assoziieren (Jones et al. 2016). So zum Beispiel zeichnet sich eine recht häufig vorkommende Gruppe (>30% der Fälle) durch eine mögliche Treiber-Genmutation „*H3.3 K27M*“ aus, ist vor allem in der Mittellinie und im Pons lokalisiert, und das Patientenalter liegt am häufigsten zwischen fünf und zehn Jahren. Die Tumoren der Gruppe, der die Treiber-Genmutation „*H3.1 K27M*“ zugeschrieben wird, sind ebenfalls meist im Pons lokalisiert und haben ein ähnliches Altersspektrum wie die erstgenannte Gruppe. Die Treiber-Genmutation „*H3.3 G34 R/V*“ hingegen betrifft vor allem Tumoren, die im Cortex lokalisiert sind und größtenteils im Jugendlichen- und jungen Erwachsenenalter auftreten. Tumoren mit der Treiber-Genmutation „*BRAF V600E*“ sind ebenfalls vordergründig im Cortex lokalisiert und betreffen am häufigsten Kinder im Alter zwischen ca. neun und zwölf Jahren. Die übrigen Tumoren, mit eventuell anderen Treibermutationen, für die betreffend die vier anderen Treibermutationen ein Wildtyp vorliegt, werden in einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst. In dieser Gruppe sind alle Tumorlokalisationen und verschiedene Altersgruppen vom Säuglings-bis zum jugendlichen Alter zu finden (Jones et al. 2016; Bueren et al. 2017).

Ein weiterer, an dieser Stelle zu nennender epigenetischer Aspekt ist die Methylierung der O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT). MGMT trägt als Protein im Rahmen von DNA-Reparaturmechanismen zur Resistenz gegen eine Chemotherapie durch Alkylantien, wie Temozolomid bei. Ist der Promoter von MGMT methyliert, wurde bei adulten Glioblastom-Patienten ein besseres Überleben unter Temozolomid festgestellt (Hegi et al. 2005). Die MGMT-Methylierung hat sich in Untersuchungen von pädiatrischem HGG-Tumormaterial wiederholt mit einer *G34*-Mutation, oder einer *IDH1*-Mutation überschritten, während sie bei *K27*-mutierten Tumoren nicht zu finden war (Korshunov et al. 2015).

1.3.6 Ätiologie pädiatrischer HGG und Tumorprädispositionssyndrome

Die exakte Ätiologie der HGG ist bis heute noch nicht klar verstanden und erfasst. Als Risikofaktor gilt die Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen, beispielsweise im Rahmen der Behandlung einer onkologischen Grunderkrankung wie einer Leukämie. Das Risiko eines HGG in Form einer Zweitmalignomerkrankung ist hier erhöht (Kramm und Benesch 2018). Auch nach einer Chemotherapie mit Antimetaboliten wurde ein vermehrtes Auftreten von Hirntumoren beobachtet (Relling et al. 1999). Basierend auf den Daten der HIT-HGG-Datenbank, wurden HGG als Sekundärmalignome, nach onkologischen Primärerkrankungen in Form von akuten lymphatischen Leukämien (ALL), Non-Hodgkin-Lymphomen, embryonalen ZNS-Tumoren und niedriggradigen Gliomen beobachtet (Kramm et al. 2008).

Phakomatosen, wie beispielsweise die Neurofibromatose Typ I, können, wenn auch sehr viel seltener als bei benignen ZNS-Tumoren, prädisponierend für HGG wirken (Rosenfeld et al. 2010). Das Li-Fraumeni-Syndrom ist als hereditäres Tumorprädispositionssyndrom, durch eine Mutation des *TP53*-Gens mit einem erhöhten Risiko für Malignome, unter anderem HGG, vergesellschaftet (Malmer et al. 2007). Defekte in *DNA-mismatch-repair*-Genen gelten, beispielsweise in Verbindung mit dem Lynch-Syndrom (Therkildsen et al. 2015) oder im Rahmen des Turcot-Syndroms, als Prädispositionsfaktoren (Melean et al. 2004). Die Tuberoöse Sklerose und das von Hippel-Lindau-Syndrom wirken zwar prädisponierend für ZNS-Tumore, jedoch nicht typischerweise für HGG (Fangusaro 2012).

1.3.7 Klinik pädiatrischer HGG

Häufig sind die ersten Symptome von ZNS-Tumoren, so auch bei HGG, relativ uneinheitlich und nicht unbedingt spezifisch. Dieser Umstand sorgt dafür, dass eine Latenzzeit von mehreren Monaten bis zur Diagnosestellung vergehen kann. Für HGG insbesondere liegt die Dauer der akuten Anamnese im Durchschnitt bei 4 Wochen (Kramm und Benesch 2018). Die Symptome lassen sich differenzieren in „unspezifische Fernsymptome“, verursacht durch die tumorbedingte Erhöhung des intrakraniellen Drucks, und „Lokalsymptome“, ausgelöst durch den Tumor selbst und abhängig von dessen Lokalisation (Rutkowski et al. 2016). Der erhöhte intrakranielle Druck wird meist durch das infiltrative Wachstum des Tumors mit begleitendem

Ödem ausgelöst. Ein tumorbedingter Hydrozephalus occlusus kommt ebenfalls, wenn auch weniger häufig vor (Kramm et al. 2008). Durch einen erhöhten intrakraniellen Druck können als „Fernsymptome“ Kopfschmerzen, Erbrechen, Nüchternerebrechen, Nackensteifigkeit, Vigilanzminderung oder auch Wesensveränderungen auftreten. Hirndruck kann sich auch durch eine Stauungspapille äußern, ist aber nicht zwingend damit verbunden. Lokale Hirntumorsymptome äußern sich je nach der Lokalisation des Tumors unterschiedlich (Rutkowski et al. 2016).

So können supratentoriell gelegene Tumoren mit fokalen Symptomen, wie spastischen Mono- oder Hemiparesen, Sprachstörungen, Hemianopsien, oder fokalen zerebralen Anfällen verbunden sein. Supraselläre Tumoren äußern sich durch visuelle oder auch endokrinologische Symptome. Wachstumsstörungen können bei dieser Tumorlokalisation ebenfalls auftreten. Tumoren im Hypothalamus können einhergehen mit einem Abmagerungssyndrom, aber auch mit Essstörungen, Adipositas, Störungen der circadianen Rhythmik, endokrinen Störungen, Einschränkungen der Okulomotorik und des Visus, wenn das Chiasma opticum mitbetroffen ist. Bei Tumoren im kaudalen Hirnstamm können sich Paresen der Hirnnerven IX-XII, seitengekreuzte Ausfälle langer Bahnen und Ataxien zeigen. Ist der Tumor im vierten Ventrikel oder im Bereich des Vermis cerebelli lokalisiert, ist in der Regel eine früh einsetzende Hirndrucksymptomatik durch Störungen der Liquorzirkulation zu erwarten. Dazu gehören beispielsweise Gang- und Rumpfbetonte Ataxie, Nystagmus, oder ein Torticollis. Sind die Kleinhirnhemisphären betroffen, zeigt sich dies häufig durch Ataxie, betont an den Extremitäten, mit Dysmetrie, Dysdiadochokinese und Intentionstremor. Paresen der Hirnnerven können entweder durch lokale Auswirkungen des Tumors, beispielsweise durch Infiltration, oder einen Anstieg des intrakraniellen Drucks verursacht werden (Rutkowski et al. 2016).

1.3.8 Diagnostik pädiatrischer HGG

Bei Tumoren des zentralen Nervensystems, so auch bei HGG, steht die Lokalisationsdiagnostik durch eine MRT des Schädels und des Rückenmarks, nativ und mit Kontrastmittel, im Vordergrund. Als Standard gilt beim MRT des Schädels hier eine T2-Wichtung, zusätzlich werden eine Protonendichte (PD)- oder eine *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR)-Sequenz durchgeführt. Außerdem ist zur Kontrolle des Kontrastverhaltens eine native- und postkontrast-T1-Wichtung empfehlenswert. Die Standardebene ist dabei axial. Spinale MRT-Aufnahmen werden zum einen zur Diagnostik von spinalen Primärtumoren und zum anderen ergänzend, beispielsweise zum Ausschluss einer Streuung des Primärtumors in die Leptomeningen, veranlasst. Standard bei spinalen MRT-Bildern sind T1- und T2-Wichtung in sagittaler Ebene (Rutkowski et al. 2016). Hochgradige Gliome stellen sich in der T1-Wichtung hypointens sowie auch hyperintens und in der T2-Wichtung deutlich hyperintens dar. Die Begrenzung der Raumforderung ist meist unscharf. Begleitend ist häufig ein tumorbedingtes Ödem vorhanden, welches am besten in der FLAIR-Sequenz darstellbar ist (Panigrahy und Blüml

2009). Das Ausmaß der Kontrastmittelaufnahme von HGG ist relativ unterschiedlich, jedoch nehmen ungefähr 90% der HGG Kontrastmittel auf (Kramm und Benesch 2018). Die Menge an aufgenommenem Kontrastmittel korreliert nicht mit der histopathologischen Graduierung (Panigrahy und Blüml 2009). Um eine Dissemination in den Liquorraum auszuschließen, wird eine Liquorpunktion inklusive zytologischer Untersuchung des Liquors empfohlen. Das bei den MRT-Aufnahmen verwendete Kontrastmittel ist in der Regel Gadolinium.

Zusätzlich kann zur Einschätzung der Zelldichte oder zur Darstellung von Verkalkungen eine native kraniale Computertomographie (CCT) gemacht werden.

Postoperativ sollte im Zeitraum von 24 bis maximal 72 Stunden ein MRT zur Kontrolle des Resektionsausmaßes erfolgen. Ergänzend kann ein Perfusions-MRT, zur Beurteilung der Durchblutung der Raumforderung, sowie eine MR-Spektroskopie oder *diffusion weight imaging* (DWI) durchgeführt werden (Rutkowski et al. 2016).

Weitere Diagnostik kann durch verschiedene Fachdisziplinen erfolgen. Seitens der Ophthalmologie kann eine Untersuchung des Augenhintergrundes in Bezug auf eine Stauungspapille zur Beurteilung des Hirndrucks stattfinden. Des Weiteren können Hals-Nasen-Ohren-(HNO-) ärztliche Untersuchungen, endokrinologische, neurophysiologische, neuropsychologische Diagnostik und nicht zuletzt Einschätzungen der Lebensqualität Aufschluss über den Verlauf und die Auswirkungen der Erkrankung geben.

Die Diagnose, inklusive Klassifikation und Graduierung nach der WHO (s.o.), wird meist histopathologisch gestellt. Dazu kann eine offene Probebiopsie oder eine stereotaktische Biopsie erfolgen. Eine Asservierung von Tumormaterial ist natürlich auch im Rahmen einer Tumorresektion möglich.

Ohne eine histopathologische Untersuchung kann die Diagnose nur in Ausnahmefällen gestellt werden. Ein Beispiel für solche Ausnahmefälle stellen maligne, diffus intrinsisch wachsende Ponsgliome dar, bei denen die Diagnose durch ein charakteristisches Erscheinungsbild im MRT, evtl. mit zusätzlicher Magnetresonanztomographie (MRS), und ohne Biopsie erfolgen kann. Maligne sezernierende Keimzelltumoren können ebenfalls ohne Biopsie durch erhöhte Tumormarker in Liquor und/oder Serum diagnostiziert werden.

Außerdem werden immer häufiger, vor allen im Rahmen von Studien, molekularbiologische Parameter, wie die Mutation von *TP53*, oder *β-Catenin*, oder die Amplifikation von *MYC* bestimmt. Dies kann bei einigen Hirntumorarten hilfreich bei der Therapieplanung sein (Rutkowski et al. 2016).

Differentialdiagnostisch zu ZNS-Tumoren allgemein kommen auch Abszesse, Entzündungen und Hämatome in Frage. Spezifisch als Differentialdiagnose zu HGG zu nennen sind außerdem andere maligne neuroepitheliale Tumoren, wie embryonale Tumoren oder anaplastische Ependymome. Im Säuglings- und Kleinkindalter sind auch atypische teratoide/rhabdoide Tumoren Teil der möglichen Differentialdiagnosen (Kramm und Benesch 2018).

1.3.9 Prognose und Therapie pädiatrischer HGG

1.3.9.1 Prognose

Die Prognose pädiatrischer HGG bleibt, trotz der Behandlung durch aggressive Resektion, Chemotherapie und Strahlentherapie weiterhin schlecht. Pädiatrische Gliome bilden die einzige Tumorentität, die insgesamt nicht Fünf-Jahres-Überlebensraten von 55% erreichen oder überschreiten konnte (Pui et al. 2011). Tatsächlich liegen die Fünf-Jahres-Überlebensraten für HGG in verschiedenen Untersuchungen zwischen 15 und 35% (Broniscer und Gajjar 2004), und die große Mehrheit der Patienten verstirbt an dieser Erkrankung (Fangusaro 2012).

Säuglinge und Kleinkinder zeigen im Vergleich zu älteren Kindern nach operativer Tumorresektion und Chemotherapie ein besseres Überleben (Kramm et al. 2008). Der bedeutendste prognostische Parameter ist die möglichst vollständige Tumorresektion (Wisoff et al. 1998; Kramm et al. 2006; Albright et al. 2000).

1.3.9.2 Bestandteile der Therapie

Bei den HGG im Kindesalter wird ein multimodales Therapiekonzept bevorzugt, welches sich gegenüber einer Therapie mit nur einer einzelnen Maßnahme oder einem einzelnen Medikament als vielversprechender erwiesen hat (MacDonald et al. 2011). Die Therapie besteht vordergründig aus der operativen Tumorresektion, gefolgt von einer Chemotherapie und einer begleitenden Strahlentherapie.

Angesichts der prognostischen Relevanz sollte eine möglichst vollständige Resektion angestrebt werden. Dies ist häufig aufgrund der Tumorlokalisation, zum Beispiel in der Mittellinie, oder infratentoriell, wie im Hirnstamm oder im Kleinhirn, nicht möglich. Auch der infiltrative Charakter des Tumorwachstums stellt eine Herausforderung für eine komplette Tumorresektion dar (Fangusaro 2012).

Eine Verbesserung des Resektionsergebnisses mit positiver Auswirkung auf die Überlebenszeit wurde durch eine fluoreszenzgestützte Resektion, zum Beispiel durch Verwendung von 5-ALA-Fluoreszenz, nachgewiesen (Ng et al. 2017; Hong et al. 2019). 5-ALA sammelt sich in den Tumorzellen an, welche dann durch die fluoreszierende Eigenschaft von 5-ALA besser dargestellt werden können.

Im Hinblick auf die Strahlentherapie ist es wichtig, zu erwähnen, dass Säuglinge und Kinder unter 3 Jahren im Vergleich zu älteren Kindern besonders vulnerabel bezüglich der Nebenwirkungen einer Strahlentherapie sind (El-Ayadi et al. 2017). Eine Strahlentherapie wird daher in der Regel nicht bei Kindern, die jünger als drei Jahre sind, durchgeführt (Fangusaro 2012). Bei älteren Kindern mit einem neu diagnostizierten HGG wird eine lokale konformale Strahlentherapie, normalerweise mit einer Strahlendosis von 54,0-59,4 Grey (Gy) in täglichen Einzeldosen von jeweils 1,8 Gy, empfohlen. Bei einer leptomeningealen Streuung des Tumors

wird oft eine kraniospinale Bestrahlung empfohlen, welche eine sorgfältige, an die Patienten angepasste Planung erfordert (Kramm und Benesch 2018).

Die Chemotherapie ist ebenfalls ein Bestandteil der Behandlung. Standard ist bei hochgradigen Gliomen im Erwachsenenalter eine Chemotherapie mit Temozolomid, da diese erwiesenermaßen einen signifikanten Überlebensvorteil in dieser Patientengruppe bringt (Stupp et al. 2005). Im Kindesalter jedoch hat sich bisher bezüglich der Chemotherapie kein solcher Standard etablieren können. Einige Studienergebnisse deuten darauf hin, dass Temozolomid im Kindesalter nicht die gleiche Effektivität wie im Erwachsenenalter haben könnte (Nicholson et al. 2007; Cohen et al. 2011). Allerdings steht dabei eine abschließende Beurteilung noch aus: Hier könnten die Ergebnisse der HIT-HGG-Studie in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die auch in die vorliegende Arbeit mit einfließen, mit der bisher mit Abstand weltweit grössten Temozolomid-Behandlungskohorte bei Kindern mit HGG aufschlussreich sein. Der MGMT-Promoter-Methylierungsstatus scheint bezüglich des Therapieerfolgs insofern eine Rolle zu spielen, dass eine Methylierung des MGMT-Promoters nicht nur bei Temozolomid, sondern auch bei anderen alkylierenden Chemotherapeutika eine bessere Wirkung ermöglicht. Allerdings steht auch eine Bestätigung der Bedeutung des Methylierungsstatus des MGMT-Promoters bei kindlichen HGG noch aus, auch hier könnte die HIT-HGG-2007-Studie für mehr Klarheit sorgen. Es besteht die Möglichkeit, dass Temozolomid trotz aller Vorbehalte bei pädiatrischen Patienten im Rahmen einer Kombinationstherapie aus mehreren Medikamenten weiterhin zum Einsatz kommen könnte (MacDonald et al. 2011).

1.4 Ziel- und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, für Patienten mit einem hochgradigem Gliom im Kindes- und Jugendalter (mit Ausnahme der diffusen Mittelliniengliome in pontiner Lokalisation (ehemals „Diffus intrinsische Ponsgliome“)) die klinischen und epidemiologischen Parameter herauszuarbeiten, welche das Gesamtüberleben beeinflussen.

Ein besonderer Fokus liegt in dieser Arbeit auf der klinischen und epidemiologischen Charakterisierung der Langzeitüberlebenden (definiert als ein Überleben von mindestens fünf Jahren nach der Diagnosestellung) und dem Vergleich mit den nicht langzeitüberlebenden Patienten (definiert als ein Überleben kürzer als fünf Jahre nach der Erstdiagnose).

Insbesondere soll auch die Hypothese diskutiert werden, ob auf Basis der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse der Aufbau eines prognostischen Scores für ein Langzeitüberleben möglich ist.

Die Altersgruppen der Säuglinge und Kleinkinder (0-3 Jahre) und der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre) werden dabei separat betrachtet. Dies wurde als sinnvoll erachtet, da

in der bisherigen Literatur bereits Unterschiede bezüglich klinischer und epidemiologischer Parameter zwischen diesen beiden Altersgruppen bekannt sind.

Grundlage für die Analysen ist die Datenbank der HIT-HGG-Studiengruppe der Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie. In dieser Datenbank sind die prospektiv erhobenen Daten von pädiatrischen Patienten mit HGG der klinischen Studien HIT-SKK, HIT-GBM-A, -B, -C, -D und HIT-HGG-2007 gespeichert.

Im Detail sollen die folgenden Themen und Aspekte untersucht und die nachfolgend genannten Fragen beantwortet werden:

- 1) Wie sind die folgenden klinischen und epidemiologischen Parameter in der Gesamtgruppe, sowie in den beiden Altersgruppen verteilt? Gibt es (signifikante) Unterschiede in der Verteilung der Parameter zwischen den beiden Altersgruppen?

Die hier untersuchten Parameter sind das Alter bei der Diagnosestellung, das Geschlecht, die histologische Diagnosegruppe, die Tumorlokalisierung und das Ausmaß der Tumoresektion.

- 2) Wie stellt sich in den beiden Altersgruppen das kumulative Gesamtüberleben für die Subgruppen der folgenden Parameter dar? Gibt es signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben für die jeweiligen Subgruppen?

Dier hier untersuchten Parameter sind das Geschlecht, die histologische Diagnosegruppe, die Tumorlokalisierung und das Ausmaß der Tumoresektion.

- 3) Welche der unter 2) genannten Parameter können als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben verstanden werden?
- 4) Wie stellt sich für die Gruppe der Langzeitüberlebenden für beide Altersgruppen die Verteilung der folgenden klinischen und epidemiologischen Parameter im Vergleich zu den Nicht Langzeitüberlebenden dar? Gibt es (signifikante) Unterschiede in der Verteilung der Parameter?

Dier hier untersuchten Parameter sind das Geschlecht, die histologische Diagnosegruppe, die Tumorlokalisierung und das Ausmaß der Tumoresektion.

- 5) Können die unter 4) genannten Parameter als unabhängige Prognosefaktoren für ein Langzeitüberleben verstanden werden?
- 6) Sind die Parameter, welche als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben allgemein identifiziert wurden (s. 3) ebenfalls Prognosefaktoren für die Chance auf ein Langzeitüberleben? Ist auf Basis dieser Erkenntnisse die Entwicklung eines prognostischen Scores für ein Langzeitüberleben möglich?

2 Material und Methoden

2.1 Die HIT-GBM-HIT-HGG-Datenbank

Basis für die Untersuchungen bildet die Datenbank der HIT-HGG-Studiengruppe, vormals HIT-GBM-Studiengruppe, der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) in Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz. Seit 1994 ist diese Studiengruppe innerhalb der GPOH für die Durchführung von Studien zur Behandlung hochmaligner Gliome im Kindes- und Jugendalter zuständig (Kramm 2010). Die HIT-HGG-Studienzentrale befindet sich in der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Universitätsmedizin Göttingen.

2.2 Die HIT-HGG- und HIT-GBM-Studienprotokolle

Von 1995 bis 2007 wurden von der HIT-GBM-Studiengruppe die Therapieoptimierungsstudien HIT-GBM-A, HIT-GBM-B, HIT-GBM-C und HIT-GBM-D durchgeführt (Kramm 2010). Von 2009 bis 2016 wurden Patienten in die HIT-HGG 2007-Studie aufgenommen. Die Patienten, deren klinische und molekulare Daten in dieser Arbeit ausgewertet und diskutiert werden, wurden im Rahmen der eben genannten Studien behandelt. Auf diese Studien wird im Verlauf dieses Kapitels näher eingegangen. 2018 wurde die HIT-HGG 2013-Studie eröffnet, deren Patientendaten jedoch nicht Teil der vorliegenden Arbeit sind.

Die oben genannten fünf Therapieoptimierungsstudien greifen im Wesentlichen auf die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien zurück und sind damit in Bezug auf die jeweiligen Studienpatientenpopulationen direkt vergleichbar.

2.2.1 Einschlusskriterien

Tabelle 2: Einschlusskriterien

Kriterium	Erläuterung
Voraussetzung	Bisher nicht behandelter Tumor, der neu diagnostiziert wird
Patientenalter	≥ 3 und < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
Tumorlokalisation	Im Gehirn (inkl. Hirnstamm) oder im Rückenmark
Art der Diagnose (inkl. Diagnosesicherung)	Referenzhistologisch gesicherte Diagnose (hier nach der WHO-Klassifikation von 2007) einer der folgenden Tumorarten: Glioblastoma multiforme (WHO IV) Anaplastisches Astrozytom (WHO III) Anaplastisches Oligodendrogliom (WHO III) Anaplastischem Mischgliom/ anaplastischem Oligoastrozytom (WHO III) Anaplastisches pilozytisches Astrozytom (WHO III) Anaplastisches Gangliogliom (WHO III) Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom Riesenzellglioblastom (WHO IV) Gliosarkom (WHO IV)
	Neu diagnostiziertes, bisher nicht therapiertes, referenzradiologisch gesichertes diffuses intrinsisches Ponsgliom (DIPG) (alle WHO-Grade)
	Neu diagnostizierte, bisher nicht therapierte, referenzhistologisch- und radiologisch gesicherte Gliomatosis cerebri (alle WHO-Grade)
Einwilligung	Schriftliche Einwilligung durch den Patienten oder dessen gesetzlichen Vertreter

Einschlusskriterien der Therapieoptimierungsstudien der HIT-GBM/ HIT-HGG-Studiengruppe. In der Spalte auf der linken Seite sind die Kriterien stichwortartig genannt, in der Spalte auf der rechten Seite werden die Kriterien genauer erläutert.

Für die histologische Referenzbeurteilung war das Deutsche Hirntumorreferenzzentrum des Instituts für Neuropathologie des Universitätsklinikums Bonn zuständig. Die referenzradiolo-

gische Sicherung eines DIPG wurde durch das Neuroradiologische Referenzzentrum für HIT-Studien am Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums Würzburg vorgenommen. In der HIT-GBM-A- und in der HIT-GBM-B-Studie waren diese Referenzbeurteilungen bereits als Empfehlung integriert. In der HIT-GBM-D- und in der HIT-HGG 2007-Studie wurden sie dann als Verpflichtung etabliert.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

Kriterium	Erläuterung
Vorthherapie	Vorbehandlung, welche nicht dem Studienprotokoll entspricht
Allergien/ Überempfindlichkeiten	Allergien/Überempfindlichkeiten gegen im Protokoll verwendete Chemotherapeutika
Einschränkungen durch frühere Therapien	Frühere onkologische Therapien (Chemotherapie, Bestrahlung), welche eine Bestrahlung im Rahmen des Studienprotokolls nicht mehr erlauben
Andere Studien	Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Therapieoptimierungsstudie
Andere Malignome	Andere (simultane) Malignome
Schwangerschaft	Schwangerschaft oder Stillzeit
Ablehnung einer Kontrazeption	Sexuell aktive Patienten, die eine effektive Kontrazeption ablehnen
Begleiterkrankung	Schwere Begleiterkrankung
Klinischer Zustand	Sehr schlechter klinischer Zustand mit entweder kardiorespiratorischer Insuffizienz mit Notwendigkeit einer Beatmung oder intravenöser Katecholamintherapie und/oder schwerster neurologischer Schädigung, vergleichbar mit einem Koma, oder einer Tetraplegie und vollständiger Aufhebung der Kommunikationsfähigkeit (Taubheit, Blindheit und Mutismus)

Ausschlusskriterien der Therapieoptimierungsstudien der HIT-GBM/ HIT-HGG-Studiengruppe. In der Spalte auf der linken Seite sind die Kriterien stichwortartig genannt, in der Spalte auf der rechten Seite werden die Kriterien genauer erläutert.

Das Vorhandensein der vorher genannten Einschlusskriterien, sowie das nicht- Zutreffen der Ausschlusskriterien bildeten die Voraussetzung zur Aufnahme in die jeweilige Studie. Patienten, welche diese Voraussetzungen nicht erfüllen konnten, hatten dennoch die Möglichkeit, als Beobachtungspatienten an der betreffenden Studie teilzunehmen.

Nach der Meldung und Registrierung der Patienten wurden die klinischen Daten und Befunde an die Studienzentrale weitergeleitet. Die Bildgebung und Histologie bekamen eine Referenzbeurteilung in den eben erwähnten Referenzzentren, um die Diagnose zu bestätigen, oder zu reevaluieren.

2.3 Therapieprotokolle der HIT-GBM- und HIT-HGG-Studien

Gemeinsam ist den Studienprotokollen, dass zunächst eine möglichst vollständige Tumorresektion angestrebt wurde. Dies hat, wie bereits in der Einleitung erwähnt, eine hohe prognostische Relevanz. Auch zunächst als nicht operabel eingeschätzte Tumoren, sowie nicht vollständig resezierte Tumoren sollten im Verlauf des Therapieregimes wiederholt mit der Frage einer möglichen Nachresektion reevaluiert werden.

Darauf folgend wurde eine Radiotherapie durchgeführt. Diese hatte eine Gesamtdosis von 54,0 Gy bei Kindern im Alter von drei bis fünf Jahren. Bei Kindern ab sechs Jahren war eine höhere Dosis von 59,4 Gy vorgesehen. Eine Ausnahme bildeten dabei die Hirnstammgliome, bei denen die Zielvolumendosis auf 54,0 Gy begrenzt wurde. Auch bei spinaler Lokalisation der Tumoren musste die Gesamtdosis bei großflächigem Befall auf bis zu 45,0 Gy reduziert werden. Bei geringerem Befall des Spinalkanals konnte, wenn ca. 25% betroffen war, mit einer Zielvolumendosis von bis zu 54,0 Gy bestrahlt werden. Die Gesamtdosis wurde im Rahmen eines regulären Fraktionierungsschemas in fünf einzelnen Dosen pro Woche von jeweils 1,8 Gy appliziert. Im Rahmen dieses Fraktionierungsschemas dauerte die Radiotherapie zwischen sechs und sieben Wochen.

Parallel zur Radiotherapie wurde eine Chemotherapie durchgeführt, welche sich je nach Studie unterschied. Dies wurde als „simultane Radiochemotherapie“ bezeichnet.

2.3.1 HIT-GBM-A-Studie (1995-1997)

Das Studienprotokoll der HIT-GBM-A-Studie sah neben der Tumoroperation und der Strahlentherapie auch eine orale Chemotherapie mit Trofosamid (100 mg/m² pro Tag) und Etoposid (VP-16) (25 mg/m² pro Tag) vor. Für die Dauer der Radiotherapie wurde die Chemotherapie simultan durchgeführt, um danach für die Dauer von insgesamt 13 Zyklen in einem Jahr fortgesetzt zu werden. Ein Zyklus umfasste dabei 21 Tage. Zwischen den Zyklen war eine Pause von einer Woche vorgesehen (Wolff et al. 2000; Wolff et al. 1996).

2.3.2 HIT-GBM-B-Studie (1997-1999)

In der folgenden HIT-GBM-B-Studie war die simultane Radiochemotherapie ebenfalls Bestandteil des Protokolls, jedoch diesmal auch in Form einer Induktionstherapie nach der operativen Tumoresektion. Die Induktionstherapie bestand aus 2 Blöcken. Im ersten Block wurden Cisplatin (20 mg/m^2 pro Tag (Tag eins bis fünf über den Zeitraum von einer Stunde i. v.)), Etoposid (100 mg/m^2 pro Tag, an den Tagen eins bis drei über zwei Stunden i. v.; jeweils im Anschluss an Cisplatin) eingesetzt. Der zweite Block erfolgte mit Cisplatin (20 mg/m^2 pro Tag), Etoposid (100 mg/m^2 pro Tag) und Ifosfamid ($1,5 \text{ g/m}^2$ pro Tag) (PEI-Block). Als Konsolidierungstherapie war die Gabe von Cyclophosphamid in Kombination mit einer Immuntherapie in Form von Interferon γ s. c. über die Dauer von insgesamt einem Jahr vorgesehen. Begonnen wurde mit einer Interferondosierung von $25 \mu\text{g/m}^2$, welche um jeweils $25 \mu\text{g/m}^2$ pro Woche bis zu einer Maximaldosis von $175 \mu\text{g/m}^2$ gesteigert wurde. Sobald diese Maximaldosis erreicht wurde, wurde das Cyclophosphamid in einer Dosierung von 300 mg/m^2 alle 21 Tage über den Zeitraum einer Stunde infundiert (Wolff et al. 2006; Wolff et al. 2002).

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

Durch das HIT-GBM-B-Protokoll konnte ein gutes Ansprechen auf die Induktionstherapie gezeigt werden. Daher wurde in der HIT-GBM-C-Studie diese in Form der simultanen Radiotherapie und den in der HIT-GBM-B-Studie verwendeten Chemotherapeutika unter der Ergänzung von intravenösem Vincristin in der Dosierung von $1,5 \text{ mg/m}^2$ (Maximal 2 mg) ab Tag fünf einmal wöchentlich, fortgeführt. Die Konsolidierungstherapie gestaltete sich im HIT-GBM-C-Protokoll wie folgt: Nach der Radiotherapie erfolgten alle vier Wochen der PEI-Block (in Woche 10, 14, 18, 22, 26 und 30, bis maximal 8 Blöcke) mit Vincristingaben (in Woche 13, 17, 21, 25 und 29). Im Fall einer stabilen Tumorerkrankung wurde Valproinsäure oral in einer Dosierung von zunächst 10 mg/kg pro Tag gegeben. Ab Woche zwei der Valproinsäure-Gabe wurde die Dosierung auf 20 mg/kg pro Tag gesteigert. Danach wurde die Valproinsäurekonzentration im Serum gemessen und die Dosierung bei Bedarf, bis zum Erreichen eines Zielspiegels von $100\text{-}150 \mu\text{g/ml}$, gesteigert (Wolff et al. 2010).

Bei Auftreten eines Rezidivs wurde eine Therapie mit Topotecan begonnen. Die Anfangsdosierung betrug dabei $0,4 \text{ mg/m}^2$, welche in den ersten beiden Wochen um $0,2 \text{ mg/m}^2$ pro Woche gesteigert, und dann $0,1 \text{ mg/m}^2$ pro Woche bis zum Erreichen einer Maximaldosis von $2,0 \text{ mg/m}^2$ erhöht wurde (Wagner et al. 2004).

2.3.4 HIT-GBM-D-Studie (2003-2007)

In der HIT-GBM-D-Studie erfolgte nach der Tumoroperation eine Randomisierung der Patienten in einen „Standard-Therapiearm“ („Arm S“) und einen „Methotrexat-Arm“ („Arm M“). In beiden Armen war eine simultane Radiochemotherapie geplant. Im „Arm M“ wurde aller-

dings vor der simultanen Radiochemotherapie je eine hochdosierte, über 24 Stunden gegebene Methotrexat-Infusion von 5 g/m^2 im Abstand von 14 Tagen (an den Tagen 1 und 15) eingesetzt. Im Arm S wurde direkt mit der simultanen Radiochemotherapie begonnen.

Die danach erfolgende Konsolidierungstherapie setzte sich aus acht Zyklen zusammen, welche alle sechs Wochen gegeben wurden. Dabei eingesetzte Chemotherapeutika waren Prednison (40 mg/m^2 p. o. an Tag 1-11, 10 mg/m^2 p. o. an den Tagen 12-14 und 5 mg/m^2 p. o. an den Tagen 15-17), Chloroethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea/Lomustin (CCNU), in einer Dosierung von 100 mg/m^2 p. o. an Tag 2) und Vincristin ($1,5 \text{ mg/m}^2$ i.v. an Tag 1, 8 und 15). Die gesamte Behandlungsdauer erstreckte sich über 58 Wochen (Wolff et al. 2011).

2.3.5 HIT-HGG-2007-Studie (2007-2013)

Nach der Tumoresektion war im Protokoll dieser Studie eine sechswöchige simultane Radiochemotherapie eingeplant. Dabei wurde das täglich oral gegebene Chemotherapeutikum Temozolomid eingesetzt, basierend auf Erkenntnissen von Untersuchungen mit erwachsenen Gliompatienten. So war Temozolomid in Kombination mit einer Radiotherapie bereits in einer randomisierten, multizentrischen Studie der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) in Kooperation mit dem *National Cancer Institute of Canada* (NCIC), verwendet worden. Dabei konnte für erwachsene Patienten mit Gliom eine vorteilhafte Auswirkung auf das Überleben nachgewiesen werden (Stupp et al. 2005).

Während der simultanen Radiochemotherapie wurde das Temozolomid in einer Dosierung von 75 mg/m^2 pro Tag über einen Zeitraum von maximal 49 Tagen gegeben. Danach wurde die Therapie planmäßig über einen Zeitraum von vier Wochen pausiert. Daran schloss sich die Konsolidierungstherapie an, welche jeweils für fünf Tage Temozolomid oral einplante (die Dosierung lag hier bei ca. 150 mg/m^2 pro Tag), gefolgt von einer 23-tägigen Pause. Insgesamt dauerte ein Temozolomid-Behandlungszyklus 28 Tage. Dieser Zyklus wurde für ein Jahr wiederholt (Kramm 2010; Müller et al. 2014).

2.3.6 HIT-SKK-Therapieempfehlung für Kinder unter drei Jahren (im Rahmen aller genannten Studien)

Für Patienten im Alter unter drei Jahren wurde die Empfehlung gegeben, dass diese Patienten analog zu den Behandlungsprotokollen der HIT-SKK-Studien für Medulloblastome behandelt werden sollen (mit der Einschränkung, dass Patienten mit HGG kein intrathekales Methotrexat erhielten). Nach der größtmöglichen Tumorentfernung war hier nach einem Zeitraum von zwei bis vier Wochen postoperativ eine Chemotherapie geplant. Die Patienten sollten primär chemotherapeutisch behandelt werden und nur bei Tumorprogress und/oder -rezidiv eine Strahlentherapie erhalten. Eine Strahlentherapie wurde jedoch nur appliziert, wenn der jeweilige Patient zu diesem Zeitpunkt älter als 18 Monate war (Rutkowski et al. 2009).

Die Chemotherapieempfehlung orientierte sich vor allem an der HIT-SKK-92-Studie. Hier wurde postoperativ eine Chemotherapie mit drei jeweils zwei Monate andauernden Zyklen verabreicht, bestehend aus Cyclophosphamid, Hochdosis-Methotrexat (mit einer *Leucovorin-rescue*-Behandlung), sowie Vincristin, Carboplatin und Etoposid. Die Dosen der Chemotherapeutika wurden altersangepasst verabreicht. Die Behandlung wurde bei Erreichen einer kontinuierlichen Remission nach drei Zyklen Chemotherapie beendet (Rutkowski et al. 2005).

2.4 Patientenselektionen

In der vorliegenden Arbeit sollen Faktoren herausgearbeitet und analysiert werden, welche das Gesamtüberleben (*overall survival* (OS)) und das Langzeitüberleben (*long term survival* (LTS)) von pädiatrischen Patienten mit HGG beeinflussen. Dafür wurden Patientendaten aus der Datenbank der HIT-HGG-Studienzentrale in Göttingen untersucht. Um ein Patientenkollektiv zu erhalten, welches zur Analyse von Einflüssen auf das OS und das LTS möglichst aussagekräftig ist, wurden die Patienten wie folgt selektiert.

Die Studienprotokolle, nach denen die Patienten behandelt wurden, waren die der bereits zuvor erläuterten HIT-GBM-A, -B, -C, -D und HIT-HGG-2007-Studien.

Berücksichtigt wurden für die Auswertung auch Patienten, die als Beobachtungspatienten an der Studie teilnahmen. Bei diesen Patienten war bereits vor Studienteilnahme eine Therapie durchgeführt worden oder der Hirntumor als Zweitmalignomerkrankung aufgetreten.

Der Selektionsprozess (s. Abbildung 8) wurde folgendermaßen vorgenommen:

Von einer ursprünglichen Datenbankkohorte von insgesamt 1733 Patienten wurden diejenigen nicht mit eingeschlossen, welche an den Studien „HIT-Silke“, „SEER“, und HIT 91S“ teilgenommen hatten (163 Patienten).

Patienten mit den Diagnosen „Diffus intrinsisches Pongliom“, „Gliomatosis cerebri“, oder einer Nicht-HGG-Diagnose (z. B. „Ependymom“) (insgesamt 539 Patienten) wurden für die Untersuchungen dieser Arbeit ebenfalls nicht berücksichtigt.

Die histologische Diagnose eines hochgradigen Glioms sollte bei den in die Auswertung eingeschlossenen Patienten gestellt und referenzhistologisch bestätigt sein. Daher wurden Patienten, deren Tumordiagnose in einen Malignitätsgrad < III eingestuft wurde (9 Patienten), sowie Patienten, bei denen keine Referenzhistologie vorlag (177 Patienten), nicht in die Auswertungsgruppe eingeschlossen.

Das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sollte bei den ausgewählten Patienten zwischen 0 und 18 Jahren liegen. Deshalb wurden diejenigen Patienten nicht mit eingeschlossen, die am Diagnosedatum über 18 Jahre alt waren (27 Patienten).

34 Patienten, die keine explizite Studienzuordnung hatten und der Beratungsdatei zugeordnet waren, wurden nicht mit in die Untersuchungen integriert.

Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden 71 Patienten, die nach dem Informationsstand zum Zeitpunkt der Datenerhebung den Vitalstatus „lebend“ hatten und weniger als ein Jahr beobachtet wurden.

Die Gesamtanzahl der schlussendlich in die Auswertung aufgenommenen Patienten beträgt 713.

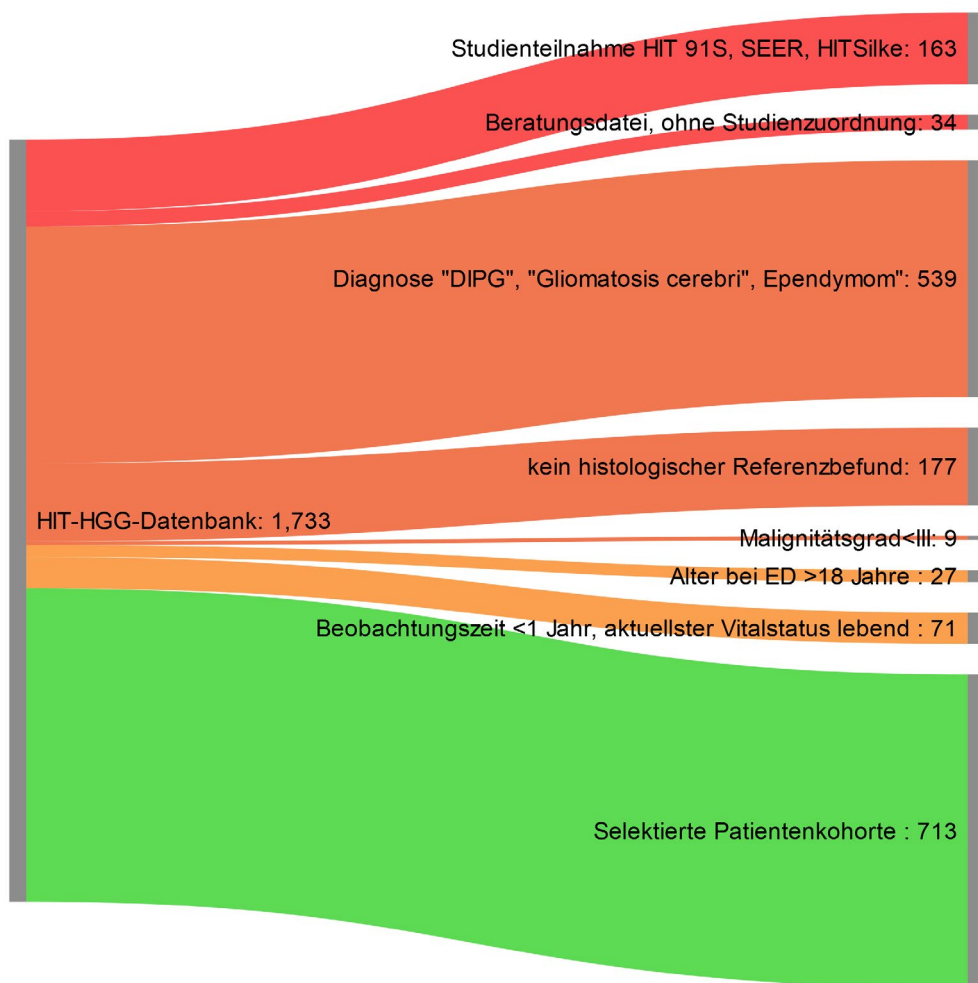


Abbildung 8: Patientenselektion Dargestellt ist die Patientenselektion in der vorliegenden Arbeit. Von 1733 Patienten der HIT-HGG-Datenbank wurden 713 Patienten (in grüner Farbe: „Selektierte Patientenkohorte“) für die Analysen ausgewählt. In roten und orangen Farben sind die Begründungen für den Ausschluss von der Analyse mit der jeweiligen die Patientenanzahl angegeben. Die Reihenfolge der Selektion ist von oben nach unten nachzuvollziehen.

2.5 Wichtige Definitionen

Im Rahmen der statistischen Auswertung in dieser Arbeit wurden einige Begriffe und Bezeichnungen verwendet, die im Folgenden erklärt werden. Diese Begriffe orientieren sich größtenteils an bereits im Rahmen der Studienprotokolle angewandten Definitionen.

Ereignis: Ein „Ereignis“ umfasst in der vorliegenden Arbeit sowohl den Tod (unabhängig von der Todesursache), als auch eine Tumorprogression, ein Tumorrezidiv, oder eine maligne Zweiterkrankung.

Gesamtüberleben (*overall survival/ OS*): Das „Gesamtüberleben“ ist definiert als das zeitliche Intervall zwischen dem Datum der erstmaligen Diagnose der Tumorerkrankung und dem Zeitpunkt des Todes (unabhängig von der Todesursache). Bei Patienten, bei denen der Vitalstatus „lebend“ ist, bezieht sich die Definition auf den Zeitraum vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Datum der letzten, im Rahmen der Studie dokumentierten Beobachtung.

Langzeitüberleben (*long term survival/ LTS*): Als „Langzeitüberleben“ wird ein Überleben länger als fünf Jahre nach dem Zeitpunkt der Erstdiagnose definiert.

Histologische Diagnosegruppen: Unter den „Histologischen Diagnosegruppen“ werden die Patienten in drei Kohorten zusammengefasst, die sich an der WHO-Klassifikation von 2007 orientieren (Louis et al. 2007).

Als „Seltene WHO HGG III“ zusammengefasst sind folgende histologische Diagnosen:

„Anaplastisches pilozytisches Astrozytom (WHO III)“, „Pleomorphes Xanthoastrozytom (WHO III)“, „Anaplastisches Oligodendrogliom (WHO III)“, „Anaplastisches Oligoastrozytom (WHO III)“ und „Anaplastisches Gangliogliom (WHO III)“.

Als „Anaplastisches Astrozytom III“ ist die gleichnamige histologische Diagnose zu verstehen.

Als „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ wurden die folgenden Tumorentitäten zusammengefasst: „Glioblastoma multiforme (WHO IV)“, „Gliosarkom (WHO IV)“ und „Riesenzellglioblastom (WHO IV)“.

Die vorliegende Arbeit berücksichtigt in ihren Analysen nicht die ehemals als „diffus intrinsisches Ponsgliom“ (DIPG) bezeichnete Tumorentität, welche in der WHO-Klassifikation von 2016 größtenteils als „Diffuses Mittelliniengliom, H3 K27-mutiert“, eingestuft wird.

Tumorlokalisationen: Die „Tumorlokalisationen“ wurden in dieser Arbeit in vier Kategorien unterteilt.

Als „Cortex“ wurden die folgenden Tumorlokalisationen zusammengefasst: Zerebrum, Frontallappen, Parietallappen, Temporallappen und Occipitallappen.

Unter der Bezeichnung „Midline“ wurden folgende Tumorlokalisationen zusammengefasst: Seitenventrikel, Dritter Ventrikel, Vierter Ventrikel, Hirnstamm, Thalamus und Basalganglien, Mesencephalon, Pons, Medulla oblongata und Rückenmark.

Mit der Lokalisation „Cerebellum“ wurden die Tumoren, die im Kleinhirn lokalisiert waren, bezeichnet.

Unter dem Begriff „Brain, non otherwise specified (including overlapping lesions) (NOS)“ wurden die folgenden Tumorlokalisationen zusammengefasst: „Gehirn, nicht näher bezeichnet“ und „Gehirn, mehrere Teilbereiche überlappend“.

Resektionsgrad: Der Resektionsgrad wird interdisziplinär durch Neurochirurgen und Neuro-radiologen nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Hirntumore (*Brain Tumor Subcommittee*) der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (*Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique (SIOP)*) beurteilt (Gnekow 1995).

Die Beurteilung des Ausmaßes der Tumorresektion wird demnach durch den operierenden Neurochirurg postoperativ anhand der in Tabelle 4 beschriebener Klassifikation vorgenommen werden.

Tabelle 4: Neurochirurgische Beurteilung des Ausmaßes der Tumorresektion

S1	„total“	Totale Resektion, kein makroskopisch erkennbares Resttumorgewebe
S2	„subtotal“	Volumen des Resttumorgewebes $\leq 1,5 \text{ cm}^3$, mögliche Lokalinfiltration
S3	„partiell“	Resttumorgewebe $\geq 1,5 \text{ cm}^3$
S4	„Biopsie“	Entnahme einer Gewebeprobe

Angegeben ist die neurochirurgische Klassifikation des Ausmaßes der Tumorresektion. Diese wird durch den operierenden Neurochirurgen postoperativ vorgenommen (Gnekow 1995). Die Verwendung dieser Tabelle erfolgt mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons (Verlag).

Das MRT, durch welches seitens der Neuroradiologie das Ausmaß eines Resttumors bewertet werden soll, wird früh postoperativ, das heißt 24-72 Stunden nach der Operation, durchgeführt. Die Einschätzung durch die Neuroradiologie sollte, wie in Tabelle 5 dargestellt, klassifiziert werden.

Tabelle 5: Neuroradiologische Beurteilung des Ausmaßes der Tumorresektion

R1	„total“	Kein Hinweis auf einen Resttumor auf den frühpostoperativen MRT-Aufnahmen, sowohl mit als auch ohne Kontrastmittel
R2	„rim“	Nur randbetonte Kontrastmittelanreicherung im Operationsgebiet, kein ausmessbarer Resttumor
R3	„lump“	In mindestens zwei Diametern ausmessbarer Resttumor
R4	„minimal change“	Keine signifikante Veränderung der Tumorgröße im Vergleich zur präoperativen Tumorgröße

Angegeben ist die neuroradiologische Klassifikation des Ausmaßes der Tumorresektion. Diese wird anhand eines 24-72 Stunden nach der Operation durchgeführten MRT vorgenommen (Gnekow 1995). Die Verwendung dieser Tabelle erfolgt mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons (Verlag).

Werden diese eben genannten Beurteilungen des Ausmaßes der Tumorresektion zusammengeführt, können folgende Resektionsgrade definiert werden:

Tabelle 6: Tumorresektionsgrade

Resektionsgrad	Ausmaß der Tumorresektion	Neuroradiologische Beurteilung	Neurochirurgische Beurteilung
I	Totalresektion	R1	S1
II	Subtotale Resektion	R1/R2	S2
III	Partielle Resektion	R3	S1-S3
IV	Biopsie	R4	S4

Dargestellt sind die Tumorresektionsgrade, welche sich aus den Beurteilungen durch Neurochirurgie und Neuro-radiologie erschließen (Gnekow 1995). Die Verwendung dieser Tabelle erfolgt mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons (Verlag).

Zu I: Eine Totalresektion kann nur dann als solche bezeichnet werden, wenn die neuroradiologische und die neurochirurgische Beurteilung miteinander übereinstimmen.

Zu II: Beim Verbleib von Resttumorgewebe ist eine randbetonte Kontrastmittelanreicherung möglich, aber nicht obligatorisch.

Zu III: Wenn in der postoperativen Bildgebung Tumorreste messbar sind (R3), wird dies, unabhängig von der neurochirurgischen Einschätzung, als partielle Resektion eingestuft.

Zu IV: Wenn lediglich eine Biopsie durchgeführt wurde, sollten die neuroradiologische und die neurochirurgische Beurteilung darin miteinander übereinstimmen (Gnekow 1995).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Resektionsgrade I und II als „Totale/Subtotale Tumorresektion“, und die Resektionsgrade III und IV als „Kein relevantes Tumorbulking oder nur Biopsie“ zusammengefasst.

2.6 Statistische Auswertung

Die in den folgenden Kapiteln dargestellte statistische Auswertung der Patientendaten wurde durchgeführt mit der Software IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) *Statistics*, Version 26 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland).

Die statistischen Untersuchungen wurden für zwei Altersgruppen, die sich nach dem Alter bei der Diagnosestellung richteten („Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre)“ und „Ältere Kinder und Jugendliche (3-18 Jahre)“) durchgeführt.

Für die Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ angewandt (signifikante p-Werte lagen daher bei $p < 0,05$) und ein Konfidenzintervall von 95% festgelegt.

In einigen Fällen erfolgte in dieser Arbeit eine Anpassung des Signifikanzniveaus α : Dies war nötig bei multiplen Vergleichen, bei denen mehrere Hypothesen gleichzeitig an derselben Patientengruppe getestet wurden. Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen (Fehler 1. Art), je mehr Hypothesen gleichzeitig getestet werden (Chen et al. 2017). Begründet ist dies dadurch, dass bei einem gleichzeitigen Test mehrerer Hypothesen die p-Werte der Tests einzeln anhand des ursprünglich festgelegten Signifikanzniveaus α überprüft werden. Da mehrere Hypothesen gleichzeitig überprüft werden, erhöht sich insgesamt die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen (Victor et al. 2010).

Dies kann durch eine Anpassung des Signifikanzniveaus ausgeglichen werden. Diese Anpassung erfolgte in der vorliegenden Arbeit durch die Bonferroni-Korrektur. Hierbei wird das ursprüngliche Signifikanzniveau (α) dividiert durch die Anzahl durchgeführter Tests (m), um ein angepasstes Signifikanzniveau (α') zu errechnen: $\alpha' = \alpha / m$ (Chen et al. 2017).

2.6.1 Deskriptive Statistik

Im Bereich der deskriptiven Statistik wurden zunächst die möglichen Einflussgrößen „Alter bei Erstdiagnose“, „Geschlecht“, „Histologische Diagnosegruppe“, „Tumorlokalisierung“, und „Ausmaß der Tumoresektion“ dargestellt:

Die Häufigkeiten für das „Alter bei Erstdiagnose“ wurden in Form der Angabe von Mittelwert, Median und Spannweite angegeben. Bei den anderen Variablen wurden die absolute Patientenzahl in jeder Gruppe und die relative Prozentzahl im Verhältnis zur jeweiligen Gesamtmenge der betrachteten Patientengruppe beschrieben. Signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der jeweiligen kategorialen Parameter im Rahmen der beiden Altersgruppen wurden mit einem Chi-Quadrat-Test untersucht.

2.6.2 Überlebenszeitanalyse

Im Anschluss erfolgte die Überlebenszeitanalyse in Bezug auf das Gesamtüberleben (*overall survival* (OS)). Analysiert wurde das OS zunächst für beide Altersgruppen im Vergleich. Danach wurde separat für beide Altersgruppen das OS für die Subgruppen der Parameter „Geschlecht“, „Histologische Diagnosegruppe“, „Tumorlokalisation“ und „Ausmaß der Tumorresektion“ betrachtet.

Außerdem wurde das OS für die einzelnen histologischen Diagnosegruppen anhand der Parameter „Geschlecht“, „Tumorlokalisation“ und „Ausmaß der Tumorresektion“ analysiert. Dies war aufgrund der höheren Patientenanzahl nur in der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen durchführbar.

Die Analyse des OS für die eben genannten Parameter wurde zunächst als Univariatanalyse durchgeführt. Diese erfolgte anhand von Kaplan-Meyer-Kurven. Außerdem wurden die mediane Überlebenszeit, sowie die Ein-Jahres- und Fünf-Jahresüberlebensraten für die jeweiligen Subgruppen der Parameter beschrieben.

Die mediane Überlebenszeit ließ sich nicht durchgehend für alle betrachteten Fälle berechnen, da gerade in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder viele Patienten zensiert wurden. Bei mehr als 50% zensierter Patienten ist keine Berechnung des Medianes möglich (Zwiener et al. 2011). In diesen Fällen wurde daher für die betroffene Patientengruppe und die jeweiligen Vergleichsgruppen das 75%-Quantil angegeben.

Zum statistischen Vergleich des OS für die Subgruppen der eben genannten Parameter wurde der Log-Rank-Test angewandt. Hier erfolgte für die Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen („Histologische Diagnosegruppe“ und „Tumorlokalisation“) eine Bonferroni-Korrektur zur Anpassung des Signifikanzniveaus (s. o.).

Im Anschluss an die Univariatanalyse erfolgte die Multivariatanalyse des OS. Dabei wurde für die Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen mit einer Cox-Regressionsanalyse untersucht, inwiefern die Variablen „Geschlecht“, „Histologische Diagnosegruppe“, „Tumorlokalisation“ und „Ausmaß der Tumorresektion“ als unabhängige Prognosefaktoren für das OS verstanden werden können.

Die Auswahl der Parameter für die Cox-Regressionsanalyse erfolgte anhand ihrer Signifikanz im Log-Rank-Test, sowie anhand der in der Literatur bereits bekannten Prognosefaktoren.

Da sich für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder nur der Parameter „Histologische Diagnosegruppe“ als grenzwertig signifikant im Log-Rank-Test präsentierte, wurde ausschließlich für diesen Parameter eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse wurden durch die *hazard ratio* (HR), das 95%-Konfidenzintervall, sowie den jeweiligen Signifikanzwert für die betrachtete Variable dargestellt. Die *hazard ratio* ist dabei zu verstehen als das zu jeder Zeit instantane Risiko einer be-

trachteten Patientengruppe, zu versterben, im Vergleich zu dem zu jeder Zeit instantanen Risiko einer Referenzgruppe, zu versterben. Sie wird folgendermaßen interpretiert: Bei einer *hazard ratio* = 1 ist das instantane Risiko, zu versterben in beiden Gruppen gleich. Ist die *hazard ratio* > 1, ist das instantane Risiko in der betrachteten Patientengruppe, zu versterben, größer. Bei einer *hazard ratio* < 1 ist das instantane Risiko, zu versterben, für die betrachtete Patientengruppe geringer (Zwiener et al. 2011). So lassen sich prognostische Aussagen für die einzelnen Subgruppen der Parameter machen.

Die Modellgüte für die Cox-Regressionsanalyse wurde mit einem *Likelihood-Ratio*-Test untersucht. Ein signifikantes Ergebnis bedeutet, dass das angewandte Cox-Regressionsmodell, welches die oben genannten Variablen (Geschlecht, Histologische Diagnosegruppe etc.) berücksichtigt, eine Verbesserung im Vergleich zu einem Nullmodell (ohne erklärende Variablen) darstellt (Collett 2015).

2.6.3 Analyse des Langzeitüberlebens

Zur Charakterisierung der langzeitüberlebenden Patienten (OS von mehr als fünf Jahren nach der Erstdiagnose eines HGG) gegenüber den nicht langzeitüberlebenden Patienten wurde eine Patientengruppe selektiert: Nicht berücksichtigt wurden dabei diejenigen Patienten, welche ein bisher beobachtetes Gesamtüberleben von einem bis unter fünf Jahren hatten und als aktuellsten Vitalstatus „lebend“ aufwiesen. So wurde sichergestellt, dass die Patienten in der nicht langzeitüberlebenden Gruppe tatsächlich einen OS geringer als fünf Jahre aufwiesen.

Die selektierten Patienten wurden in zwei Überlebensgruppen unterteilt. Die Gruppe „LTS \geq 5 Jahre“, schloss diejenigen Patienten ein, welche, unabhängig vom Vitalstatus, einen OS von fünf Jahren oder mehr zeigten. Die Patientengruppe „Kein LTS \geq 5 Jahre“ umfasste die Patienten, welche einen OS geringer als fünf Jahre hatten und den Vitalstatus „verstorben“ aufwiesen.

Auch für die Untersuchung des Langzeitüberlebens wurden die beiden Altersgruppen getrennt voneinander analysiert.

Die deskriptive Statistik für beide Überlebensgruppen wurde nach dem gleichen Schema, wie zuvor unter 3.6.1 beschrieben, durchgeführt. Dabei wurden die Variablen „Alter bei Erstdiagnose“, „Geschlecht“, „Tumorlokalisation“, „Histologische Diagnosegruppe“ und „Tumorresektionsstatus“ betrachtet. Die Signifikanz der Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen den beiden Überlebensgruppen wurde mit dem „Chi-Quadrat-Test“ beurteilt.

Für die Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen („Histologische Diagnosegruppe“ und „Tumorlokalisation“) wurde eine Bonferroni-Korrektur zur Anpassung des Signifikanzniveaus (s.o.) durchgeführt.

Zudem wurden für die metrische Variable „Alter nach Erstdiagnose“ mithilfe des T-Testes die Mittelwerte der beiden Überlebensgruppen verglichen.

Anschließend wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um herauszufinden, welche Variablen als unabhängige Prognosefaktoren für ein Langzeitüberleben verstanden werden können.

Für die Logistische Regressionsanalyse wurden diejenigen Variablen ausgewählt, die sich zuvor im Chi-Quadrat-Test (kategoriale Variablen) oder im T-Test (metrische Variable) als signifikant herausstellten.

Für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder war im Chi-Quadrat-Test nur die Variable „Histologische Diagnosegruppe“ signifikant, mit der eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt wurde. Für die Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen waren im Chi-Quadrat-Test die Variablen „Geschlecht“, „Histologische Diagnosegruppe“, „Tumorklassifikation“ und „Tumorresektion“ signifikant, welche in der logistischen Regressionsanalyse untersucht wurden.

Die logistische Regressionsanalyse wurde wie folgt ausgewertet: Anhand der Signifikanz im Wald-Test wurde zunächst festgestellt, ob die jeweiligen Variablen als unabhängige Prognosefaktoren für die Chance auf ein Langzeitüberleben verstanden werden können.

Danach wurden die „odds ratios“ ausgewertet, welche in diesem Zusammenhang die Chance einer Patientengruppe auf ein Langzeitüberleben im Vergleich zu der Chance einer Referenzgruppe auf ein Langzeitüberleben darstellen. Die *odds ratio* (OR) kann Werte von null bis unendlich einnehmen (Sperandei 2014). Dabei bedeutet für die vorliegende Untersuchung eine *odds ratio* = 1, dass die Chancen auf ein Langzeitüberleben für die betrachtete Patientengruppe und die jeweilige Referenzgruppe gleich sind. Eine *odds ratio* > 1 bedeutet, dass die betrachtete Gruppe eine höhere Chance auf ein Langzeitüberleben hat als die Referenzgruppe. Eine *odds ratio* < 1 bedeutet, dass die betrachtete Gruppe eine geringere Chance auf ein Langzeitüberleben hat als die Referenzgruppe (McHugh 2009).

Um die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse qualitativ einzuordnen, wurde die Modellgüte überprüft. Dies wurde von zum einen mit dem *Likelihood-Ratio*-Test und zum anderen mit einem Pseudo-R-Quadrat-Test durchgeführt.

Der *Likelihood-Ratio*-Test untersucht, ob sich das logistische Regressionsmodell durch die Einbringung der o.g. Variablen als Vorhersageparameter besser zur Untersuchung der Daten (hier: die Chance auf das Erreichen eines Langzeitüberlebens) eignet als ein Modell, welches diese Variablen nicht in die Untersuchung miteinbezieht (auch: Nullmodell). Die dabei resultierende Teststatistik wird durch einen Chi-Quadrat-Test überprüft. Bei einem signifikanten Ergebnis eignet sich das Modell mit den erklärenden Variablen besser zur Untersuchung der Daten als das Nullmodell (Urban und Mayerl 2011). Die Modellgüte des Regressionsmodells wurde zudem mit einem Pseudo-R-Quadrat-Test, genauer mit dem Nagelkerke-R-Quadrat beurteilt. Dieses beschreibt den prozentualen Anteil der Verbesserung des „Schätzerfolges“ des vorliegenden Regressionsmodells mit erklärenden Variablen im Vergleich zu einem Null-

modell ohne erklärende Variablen. Das Nagelkerke R-Quadrat kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen (Urban und Mayerl 2011). Generell gilt, dass ein höherer Wert des R-Quadrats eine gute Anpassung des Modells an die gegebenen Daten darstellt (Schwarz und Bruderer Enzler 2018).

3 Auswertungen

3.1 Patientenkollektiv

Zunächst wird das wie oben erläutert selektierte Patientenkollektiv näher beschrieben.

Aus der HIT-HGG-Datenbank wurden insgesamt 713 Patienten in die Auswertung eingeschlossen.

Die gesamte Patientengruppe bestand aus 409 (57,4%) männlichen und 304 (42,6%) weiblichen Patienten.

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei der Gesamtheit aller eingeschlossenen Patienten bei 10,5 Jahren, der Median lag bei 11,3 Jahren. Die Spannweite befand sich im Bereich von 0,1-18,0 Jahren.

Insbesondere für die Analyse der Überlebenszeit wurden Säuglinge und Kleinkinder in einem Alter von 0 bis jünger als 3 Jahren von älteren Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren getrennt betrachtet. Die Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder umfasste 54 Patienten. Sie setzte sich zusammen aus 34 männlichen (63,0%) und 20 weiblichen (37,0%) Patienten. Das durchschnittliche Alter lag hier bei 1,2 Jahren, der Median betrug 0,9 Jahre, und die Spannweite reichte von 0,1-2,9 Jahren.

Die Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen bestand aus 659 Patienten. Darunter befanden sich 375 männliche (56,9%) und 284 (53,1%) weibliche Patienten. Der Mittelwert für das Alter lag bei 11,3 Jahren, während sich der Median bei 11,7 Jahren befand; die Spannweite reichte von 3,0-18,0 Jahren.

Die Geschlechterverteilung wies zwischen den beiden Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede auf.

3.2 Tumordiagnosen

In der Gesamtgruppe der selektierten 713 Patienten hatten, wie auch in Abbildung 9 ersichtlich, 376 Patienten (52,7%) die Diagnose eines „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“. 255 Patienten (35,8%) erhielten die Diagnose eines „Anaplastischen Astrozytoms“. Als „Seltene WHO HGG III“ wurden 82 Patienten (11,5%) eingeordnet.

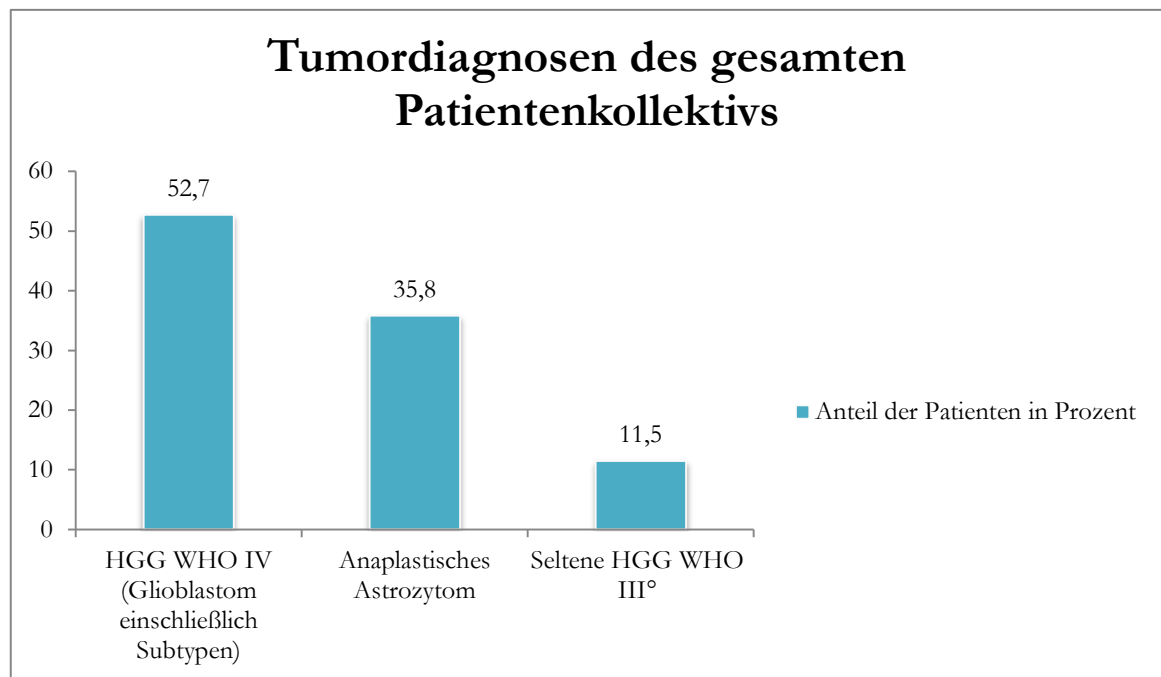


Abbildung 9: Tumordiagnosen des gesamten Patientenkollektivs Auf der Abszisse sind die verschiedenen Tumorentitäten, auf der Ordinate der Anteil der Patienten in Prozent dargestellt. HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen) (52,7%; n = 376), Anaplastisches Astrozytom (35,0%; n = 255), Seltene HGG WHO III (11,5%; n = 82).

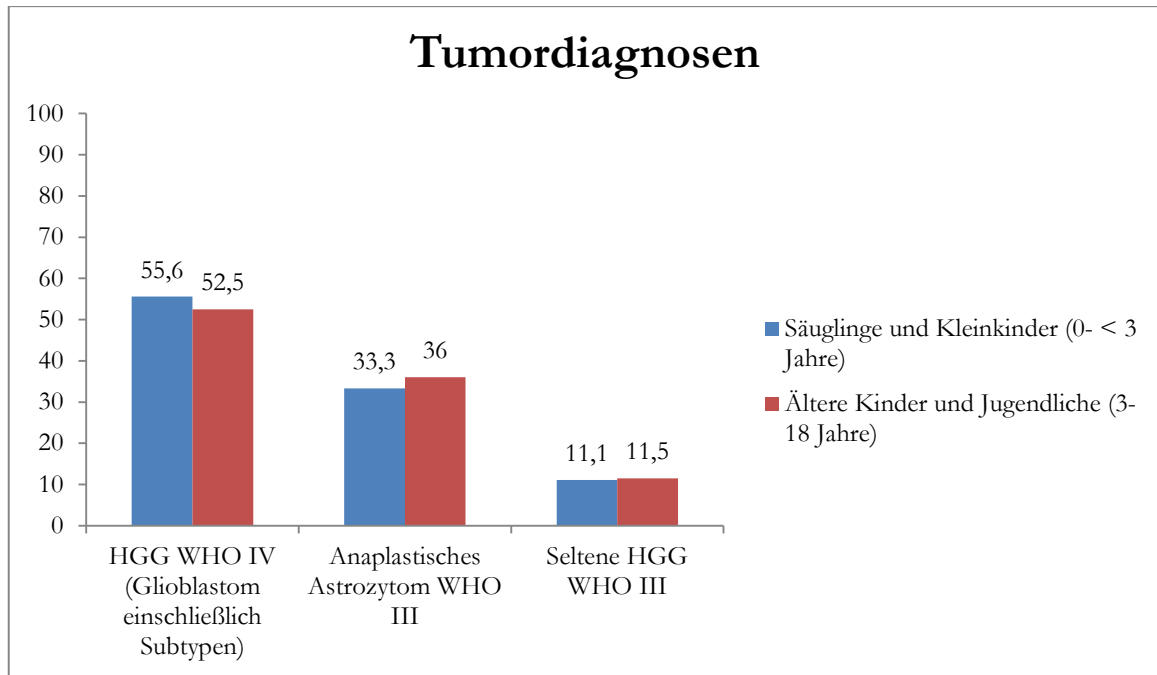


Abbildung 10: Tumordiagnosen beider Altersgruppen im Vergleich Auf der Abszisse sind die verschiedenen Tumorentitäten angegeben. Auf der Ordinate ist der prozentuale Anteil der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe dargestellt. Für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder: „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ (55,6%; n = 30); „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ (33,3%;n = 18); „Seltene HGG WHO III“ (11,1%;n = 6). Für die Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen: „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ (52,5%; n = 346); „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ (36,0%; n = 237); „Seltene HGG WHO III“ (11,5%;n = 76).

In der Gruppe Säuglinge und Kleinkinder wurde mit 30 Patienten (55,6%) am häufigsten ein „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ diagnostiziert, gefolgt vom „Anaplastischen Astrozytom WHO III“, welches bei 18 (33,3%) der Säuglinge und Kleinkinder vorkam. Am seltensten kam in dieser Altersgruppe „Seltene HGG WHO III“ vor, welche bei 6 Patienten (11,1%) diagnostiziert wurden.

Bei den älteren Kindern und Jugendlichen waren die am häufigsten diagnostizierten Tumorentitäten ebenfalls „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ mit 346 Patienten (52,5%). Am zweithäufigsten war auch in dieser Gruppe die Diagnose „Anaplastisches Astrozytom“ mit 237 Patienten (36,0%). Am seltensten kamen „Seltene HGG WHO III“, bei 76 Patienten (11,5%) vor.

Bezüglich der Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten konnten sich, trotz leichter Unterschiede (s. Abbildung 10), zwischen beiden Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede nachweisen lassen.

3.3 Tumorlokalisationen

In der Gesamtgruppe der Patienten war die Tumorlokalisation „Midline“ am häufigsten, bei insgesamt 281 Patienten (39,4%), zu finden. An zweiter Stelle stand die Lokalisation „Cortex“, welche bei 226 Patienten (31,7%) vorkam, gefolgt von der Kategorie „Brain, NOS“, in die 166 Patienten (23,3%) eingeteilt wurden. Am seltensten war die Lokalisation „Cerebellum“ mit 40 Patienten (5,6%) zu finden. In der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder war, anders als bei Betrachtung des gesamten Patientenpools, die Tumorlokalisation „Cortex“ am häufigsten zu finden, hier waren 20 Kinder (37,0%) betroffen. Mit jeweils 15 Patienten (jeweils 27,8%) kamen am zweithäufigsten sowohl die Tumorlokalisation „Midline“, als auch die Tumorlokalisation „Brain, NOS“ vor. Am seltensten zeigte sich in dieser Gruppe die Lokalisation „Cerebellum“ mit 4 Patienten (7,4%). In der Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen hingegen war die am häufigsten vorkommende Tumorlokalisation „Midline“ mit 266 Patienten (40,4%). Mit 206 Patienten (31,3%) war die am zweithäufigsten auftretende Tumorlokalisation „Cortex“, gefolgt von der Lokalisation „Brain, NOS“, mit 151 Patienten (22,9%). Am seltensten kam, wie auch in der Altersgruppe der jüngeren Kinder, die Lokalisation „Cerebellum“ vor, mit 36 Patienten (5,5%).

Hinsichtlich der Verteilung der Tumorlokalisationen unterschieden sich die beiden Altersgruppen nicht signifikant.

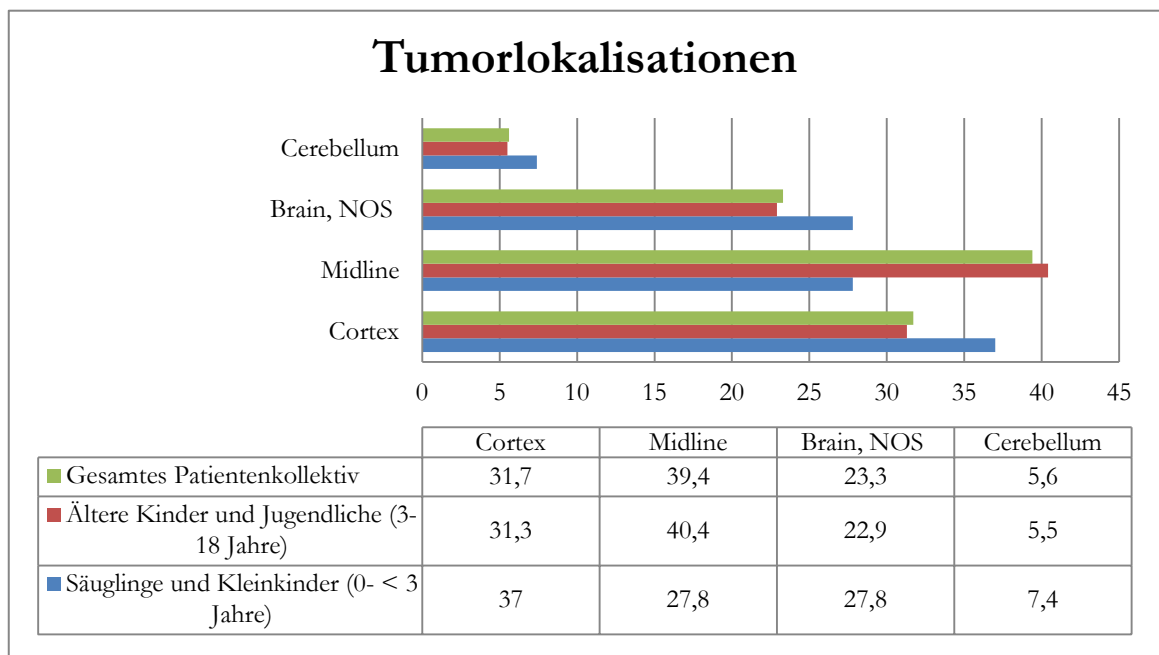


Abbildung 11: Verteilung der Tumorlokalisationen Verteilung der Tumorlokalisationen im gesamten Patientenkollektiv und in den verschiedenen Altersgruppen. Oben: Auf der Abszisse der Grafik ist der prozentuale Anteil der Patienten in Bezug auf die jeweilige Gruppe (Gesamtgruppe, Säuglinge und Kleinkinder, Ältere Kinder und Jugendliche), auf der Ordinate die verschiedenen Tumorlokalisationen angegeben. Unten: Angabe der prozentualen Anteile der Tumorlokalisationen innerhalb der einzelnen Gruppen.

3.4 Ausmaß der Tumorresektion

Das Ausmaß der Tumorresektion wurde unterteilt in „Totale/Subtotale Tumorresektion“ und „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“. Bei den Patienten, welche eine totale oder subtotale Tumorresektion erhalten konnten, liegt somit, wie zuvor bereits erläutert, ein Resektionsgrad I oder II vor. Patienten, welche in die Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ eingeordnet wurden, waren vom Resektionsgrad daher in Grad III oder IV einzuordnen. Bei 28 der insgesamt 713 Patienten lagen keine Informationen zum Ausmaß der Tumorresektion vor. Einen Überblick über das Ausmaß der Tumorresektion bietet Tabelle 7. Von insgesamt 685 Patienten erhielten 313 (45,7%) eine „Totale/Subtotale Tumorresektion“. Knapp über die Hälfte aller Patienten ($n = 372$; 54,3%) wurden in die Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ eingeordnet.

Im Rahmen der betrachteten Altersgruppen befanden sich unter den Säuglingen und Kleinkindern 28 Patienten (54,9%), bei welchen eine „Totale/Subtotale Tumorresektion“ vorgenommen werden konnte, und 23 Patienten (45,1%), welche der Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ zugeordnet wurden.

Unter den älteren Kindern und Jugendlichen erhielten 285 Patienten (45,0%) eine „Totale/Subtotale Tumorresektion“ und 349 Patienten (55,0%) „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“.

Die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung des Tumorresektionsausmaßes zwischen den beiden Altersgruppen wiesen keine statistische Signifikanz auf.

Tabelle 7: Tumorresektionsausmaß der Gesamtkohorte und der verschiedenen Altersgruppen

Patientengruppe	Totale/Subtotale Tumorresektion	Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie
Gesamtes Patientenkollektiv	313 (45,7%)	372 (54,3%)
Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre)	28 (54,9%)	23 (45,1%)
Ältere Kinder und Jugendliche (3- 18 Jahre)“	285 (45,0%)	349 (55,0%)

Angegeben sind die absoluten Patientenzahlen und prozentualen Anteile des Tumorresektionsausmaßes bezogen auf die Gesamtkohorte oder die jeweilige Altersgruppe.

3.5 Univariatanalyse des Gesamtüberlebens (OS)

3.5.1 Gesamtüberleben beider Altersgruppen im Vergleich

In der Folge soll nun das Gesamtüberleben (OS) dargestellt werden. Zunächst wird ein Überblick über das OS allgemein für die jeweilige Altersgruppe gegeben. Danach erfolgt eine Darstellung des OS, getrennt nach Altersgruppen, in Abhängigkeit von verschiedenen möglichen Einflussfaktoren. Dazu gehören das „Geschlecht“, die „Tumordiagnose“, die „Tumorlokalisation“, sowie der „Tumorresektionsstatus“.

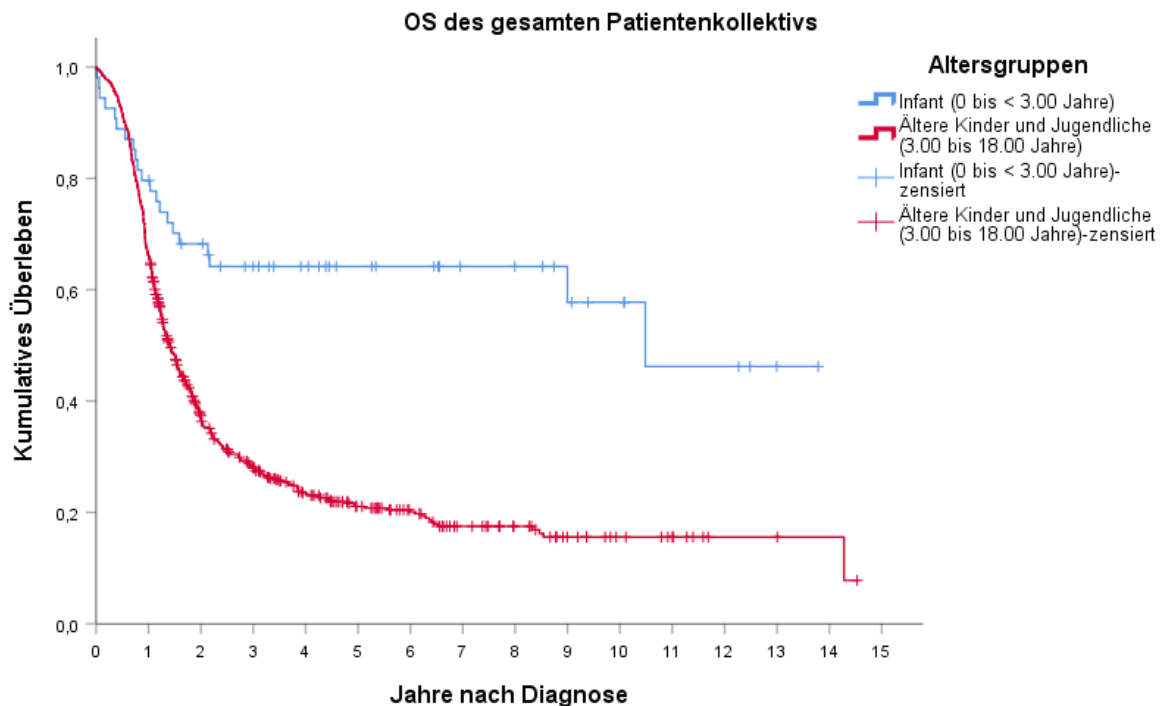


Abbildung 12: OS des gesamten Patientenkollektivs: Vergleich beider Altersgruppen Das Gesamtüberleben wird hier, getrennt nach Altersgruppen (Säuglinge und Kleinkinder (Infant) (0- < 3 Jahre): n = 54); Ältere Kinder und Jugendliche (3-18 Jahre): n = 659) in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach der Diagnose gezeigt.

Wie in Abbildung 12 dargestellt, zeigen die beiden Altersgruppen ein deutlich unterschiedliches kumulatives Überleben: Ein Jahr nach der Diagnose ist das kumulierte Überleben in der Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder höher, als in der Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen. Dieser Trend setzt sich kontinuierlich fort, auch wenn man das kumulative Überleben zu einem späteren Zeitpunkt, etwa fünf Jahre nach der Diagnose, betrachtet.

Dies lässt sich auch in Tabelle 8 nachvollziehen: Nach einem Jahr zeigt sich in der Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder ein prozentualer Anteil Überlebender von $79,6\% \pm 5,5\%$, während

dieser in der Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen zu diesem Zeitpunkt deutlich niedriger, bei $66,0\% \pm 1,8\%$ liegt. Nach fünf Jahren ist der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen noch deutlicher zu erkennen: Zu diesem Zeitpunkt lag der kumulierte Anteil der überlebenden Patienten in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder bei $64,2\% \pm 6,6\%$. Im Vergleich dazu war der kumulierte Anteil Überlebender in der Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen um mehr als 40% niedriger, er betrug $21,1\% \pm 1,8\%$.

Tabelle 8: Überlebensraten der Altersgruppen

Gesamtüberleben (OS)	Säuglinge und Kleinkinder	Ältere Kinder und Jugendliche
OS nach einem Jahr	$79,6\% \pm 5,5\%$	$66,0\% \pm 1,8\%$
OS nach fünf Jahren	$64,2\% \pm 6,6\%$	$21,1\% \pm 1,8\%$

Aufgeteilt nach Altersgruppen, wird der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt nach der Diagnose (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben.

Der Median für die Überlebenszeit ließ sich für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder nicht berechnen, da ein Ereignis (hier definiert als das Versterben) für weniger als 50% der Patienten (21 Ereignisse bei 54 Patienten) eingetreten war.

In der Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen lag der Median für die Überlebenszeit bei 1,4 Jahren, mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,3-1,6 Jahren.

Das 75%-Quantil lag in der Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder bei 1,2 Jahren und in der Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen bei 0,9 Jahren.

Der beschriebene Unterschied im Gesamtüberleben für die beiden Altersgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

3.5.2 Gesamtüberleben der histologischen Diagnosegruppen

3.5.2.1 Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre)

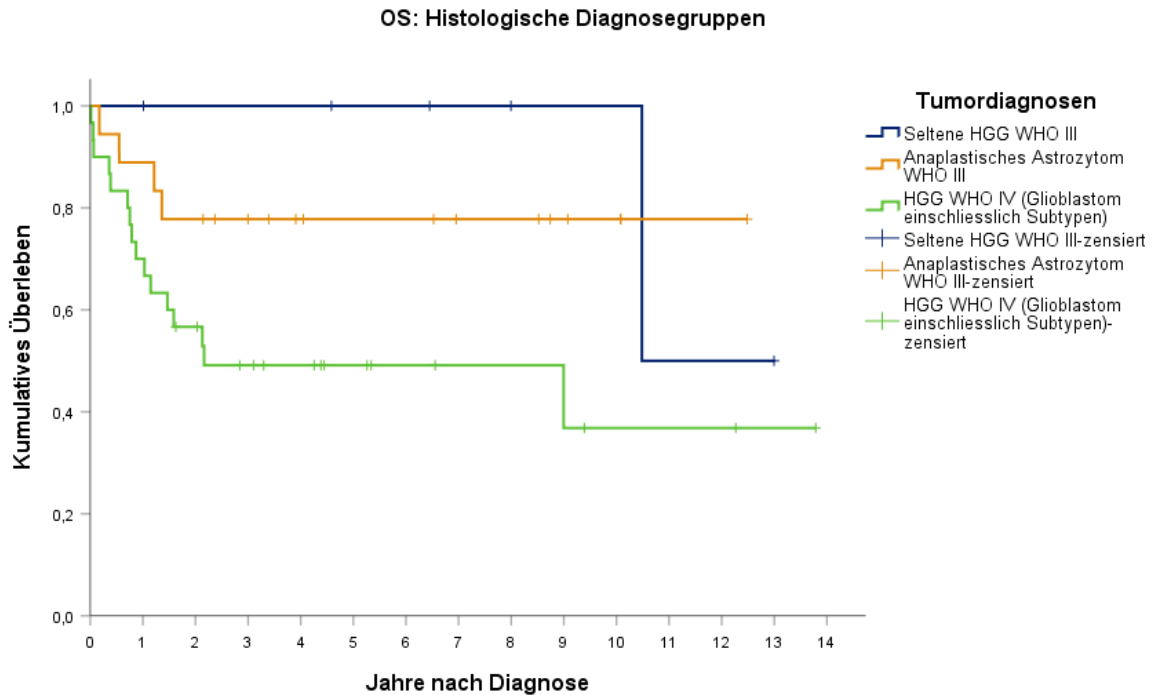


Abbildung 13: OS: Histologische Diagnosegruppen (Säuglinge und Kleinkinder) Das Gesamtüberleben der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre) ist in der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt anhand der histologischen Tumordiagnosen: Seltene HGG WHO III (n = 6), Anaplastisches Astrozytom WHO III (n = 18), HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen) (n = 30). Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt.

In der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder ließ sich das Gesamtüberleben, aufgeteilt nach den histologischen Diagnosegruppen, folgendermaßen betrachten (s. Tabelle 9):

Zunächst ist zu bemerken, dass in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ nur für einen von sechs Patienten im Beobachtungszeitraum ein Ereignis (Versterben) eingetreten ist. Die übrigen fünf Kinder wurden im Verlauf der Beobachtungszeit zensiert. Daher betrug das Gesamtüberleben sowohl nach einem Jahr, als auch nach fünf Jahren $100,0\% \pm 0,0\%$.

Für die Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ lag das Gesamtüberleben nach einem Jahr höher ($88,9\% \pm 7,4\%$) als in der „HGG WHO IV“-Gruppe ($66,7\% \pm 8,6\%$). Nach fünf Jahren war das Gesamtüberleben ebenfalls höher in der Gruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ ($77,8\% \pm 9,8\%$), während es sich in der Gruppe „HGG WHO IV“ zu diesem Zeitpunkt wesentlich niedriger ($49,1\% \pm 9,3\%$) darstellte. Dies lässt sich auch anhand der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 13 nachvollziehen.

Tabelle 9: Überlebensraten der histologischen Diagnosegruppen (Säuglinge und Kleinkinder)

Gesamtüberleben (OS)	Seltene HGG WHO III	Anaplastisches Astrozytom WHO III	HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)
OS nach einem Jahr	100,0% ± 0,0%	88,9% ± 7,4%	66,7% ± 8,6%
OS nach fünf Jahren	100,0% ± 0,0%	77,8% ± 9,8%	49,1% ± 9,3%

Aufgeteilt nach den Tumordiagnosegruppen (Seltene HGG WHO III (n = 6), Anaplastisches Astrozytom WHO III (n = 18), HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen) (n = 30)) wird der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der Säuglinge und Kleinkinder.

Der Median für die Überlebenszeit betrug in der Diagnosegruppe „HGG WHO IV“ 2,2 Jahre (95%-Konfidenzintervall 0,0-9,0 Jahre). Der Median für die Überlebenszeit konnte für die Diagnosegruppen „Seltene HGG WHO III“ und „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ nicht errechnet werden.

Das 75%-Quantil lag für „HGG WHO IV“ bei 0,8 Jahren, für „Seltene HGG WHO III“ und für „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ konnte es nicht errechnet werden.

Dass für die Gruppen „Seltene HGG WHO III“ und „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ weder der Median, noch das 75%-Quantil errechnet werden konnte, lässt sich darauf zurückführen, dass in diesen Gruppen nur 1 von 6 Patienten („Seltene HGG WHO III“), bzw. nur für 4 von 18 Patienten („Anaplastisches Astrozytom WHO III“) ein Ereignis (Versterben) eintrat.

Insgesamt stellten sich die beobachteten Unterschiede für das Gesamtüberleben als knapp signifikant dar ($p = 0,049$). Nach einer Bonferroni-Korrektur mit einem angepassten Signifikanzniveau von 1,7% ergaben sich jedoch keine konkreten signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosegruppen.

3.5.2.2 Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre)

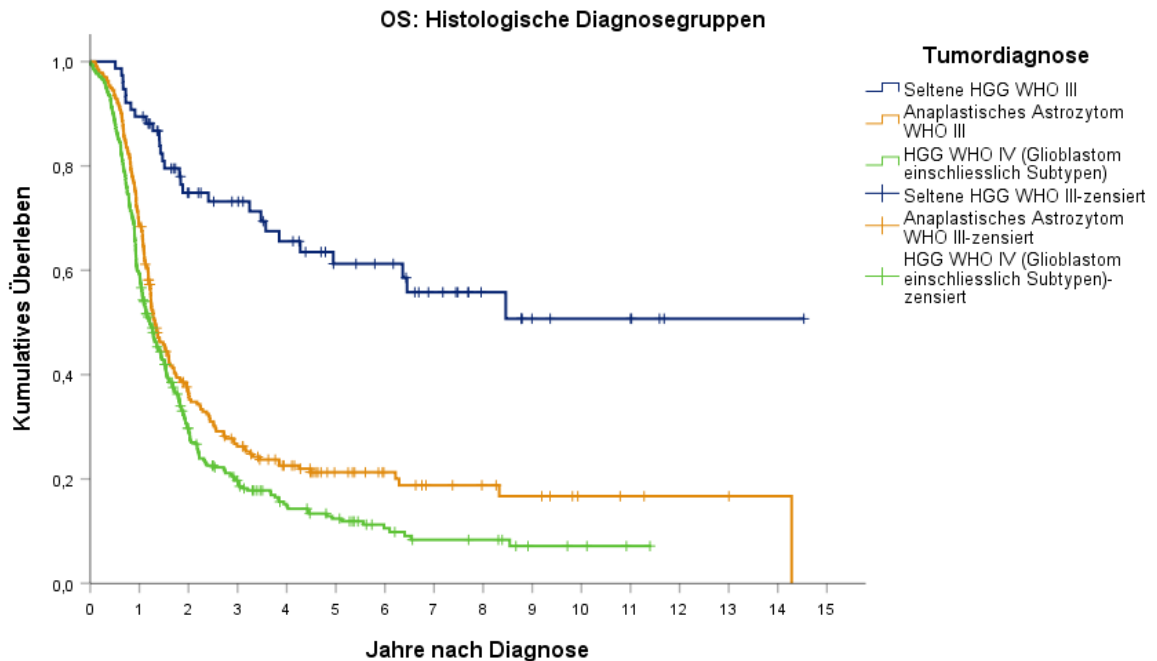


Abbildung 14: OS: Histologische Diagnosegruppen (ältere Kinder und Jugendliche) Das Gesamtüberleben der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre), wird in der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt anhand der histologischen Diagnosegruppen: Seltene HGG WHO III ($n = 76$), Anaplastisches Astrozytom WHO III ($n = 237$), HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen) ($n = 346$). Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt.

In Abbildung 14 und in Tabelle 10 ist zu erkennen, dass das Gesamtüberleben nach einem Jahr in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ am höchsten ($89,5\% \pm 3,5\%$) war, deutlich niedriger in der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ ($68,4\% \pm 3,0\%$) und am niedrigsten in der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ($59,0\% \pm 2,6\%$).

Nach fünf Jahren bestand die eben genannte Rangfolge weiterhin, mit dem höchsten Gesamtüberleben in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ ($61,2\% \pm 6,3\%$), gefolgt von der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ ($21,3\% \pm 2,8\%$) und der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ($12,4\% \pm 2,0\%$).

Tabelle 10: Überlebensraten der histologischen Diagnosegruppen (ältere Kinder und Jugendliche)

Gesamtüberleben (OS)	Seltene HGG WHO III	Anaplastisches Astrozytom WHO III	HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)
OS nach einem Jahr	89,5% ± 3,5%	68,4% ± 3,0%	59,0% ± 2,6%
OS nach fünf Jahren	61,2% ± 6,3%	21,3% ± 2,8%	12,4% ± 2,0%

Aufgeteilt nach den Tumordiagnosegruppen (Seltene HGG WHO III (n = 76), Anaplastisches Astrozytom WHO III (n = 237), HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen) (n = 346)) wird der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendliche (3-18 Jahre).

Das mediane Gesamtüberleben war in der Gruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ mit 1,3 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,1-1,5 Jahre) etwas höher als in der Gruppe „HGG WHO IV“, wo es bei 1,2 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,0-1,4 Jahre) lag. Für die Gruppe „Seltene HGG WHO III“ ließ sich der Median nicht errechnen.

Das 75%-Quantil lag am höchsten für „Seltene HGG WHO III“ bei 1,9 Jahren. Deutlich niedriger lag es für „Anaplastische Astrozytome WHO III“ bei 0,9 Jahren und für „HGG WHO IV“ bei 0,7 Jahren.

Durch eine Bonferroni-Korrektur wurde das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests auf 1,7% angepasst.

Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede für das Gesamtüberleben: Das kumulative Gesamtüberleben für die Tumordiagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ war signifikant höher als das der beiden anderen Diagnosegruppen (jeweils $p < 0,001$). Das kumulative Gesamtüberleben der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ war außerdem signifikant höher als das der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ($p = 0,006$).

3.5.3 Gesamtüberleben der Geschlechter

3.5.3.1 Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre)

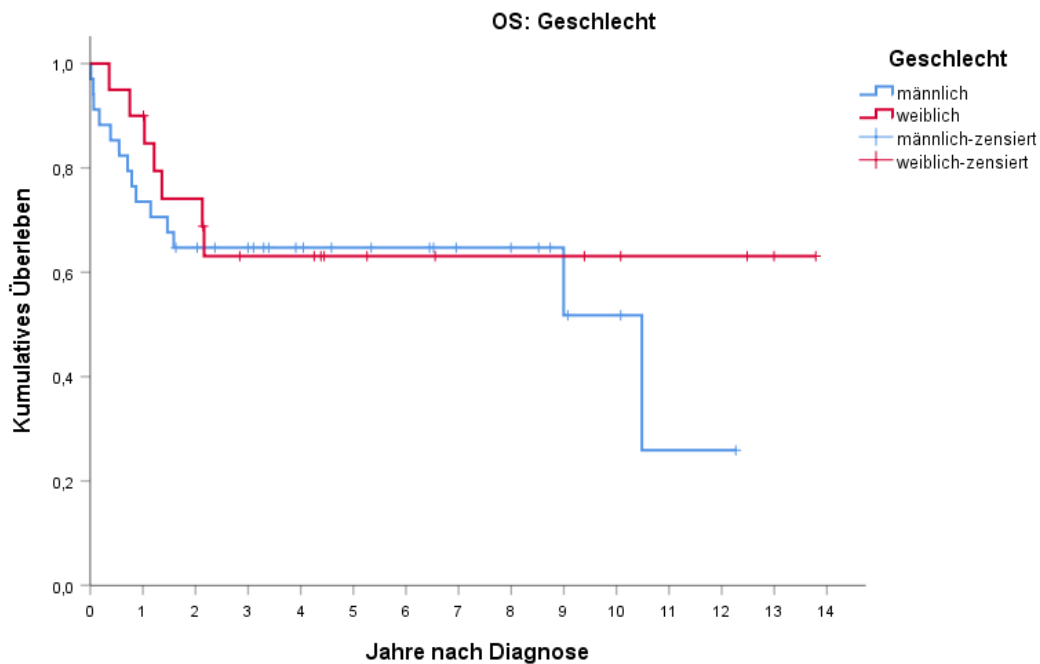


Abbildung 15: OS: Geschlecht (Säuglinge und Kleinkinder) Das Gesamtüberleben der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre) wird dargestellt getrennt nach weiblichen ($n = 20$) und männlichen Patienten ($n = 34$) in einer Kaplan-Meier-Kurve. Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt.

Wie in Abbildung 15 zu erkennen ist, war das kumulative Überleben in der weiblichen Gruppe zunächst höher als in der männlichen Gruppe. Dies änderte sich allerdings ungefähr zwei Jahre nach Diagnosestellung. Ab diesem Zeitpunkt sank die Überlebenskurve der weiblichen Patienten unter die der männlichen Patienten. Dies lässt sich auch anhand der Tabelle 11 nachvollziehen: Während nach einem Jahr der Anteil kumulierter weiblicher Überlebender mit $90\% \pm 6,7\%$ noch deutlich über dem Anteil kumulierter männlicher Überlebender ($73,5\% \pm 7,6\%$) lag, stellt sich diese Differenz fünf Jahre nach der Diagnose nicht mehr dar. Zu diesem Zeitpunkt lag das Gesamtüberleben der weiblichen Patientengruppe bei $63,1 \pm 11,1\%$ und in der männlichen Patientengruppe bei $64,7\% \pm 8,2\%$.

Tabelle 11: Überlebensraten der Geschlechter (Säuglinge und Kleinkinder)

Gesamtüberleben (OS)	Weiblich	Männlich
OS nach einem Jahr	90,0% ± 6,7%	73,5% ± 7,6%
OS nach 5 Jahren	63,1% ± 11,1%	64,7% ± 8,2%

Aufgeteilt nach den Geschlechtern, wird der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre).

Das mediane Gesamtüberleben lag in der männlichen Patientengruppe der Säuglinge und Kleinkinder bei 10,5 Jahren mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,7-19,2 Jahren.

Der Median für die Überlebenszeit der weiblichen Patienten konnte in dieser Altersgruppe nicht berechnet werden.

Das 75%-Quantil lag für die männlichen Patienten bei 0,9 Jahren und für die weiblichen Patienten höher, nämlich bei 1,4 Jahren.

Die beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen männlichen und weiblichen Patienten in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder zeigten sich als statistisch nicht signifikant ($p = 0,489$).

3.5.3.2 Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre)

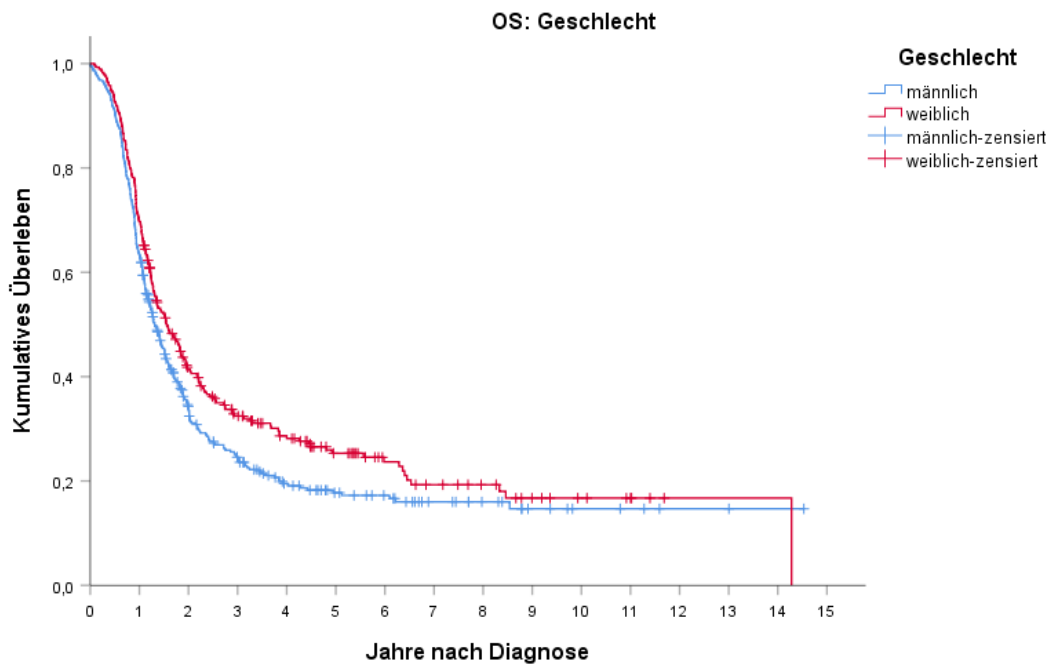


Abbildung 16: OS: Geschlecht (ältere Kinder und Jugendliche) Dargestellt wird das Gesamtüberleben der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen, für die weiblichen ($n = 284$) und männlichen Patienten ($n = 375$) in einer Kaplan-Meier-Kurve. Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach der Diagnose gezeigt.

In der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen zeigte sich ein höheres Gesamtüberleben für die weiblichen Patienten im Vergleich zu den männlichen Patienten: Wie in Abbildung 16 und Tabelle 12 zu sehen, zeigte sich nach einem Jahr ein Gesamtüberleben von $69,4\% \pm 2,7\%$ bei den weiblichen Patienten und von $63,5\% \pm 2,5\%$ bei den männlichen Patienten. Nach fünf Jahren lag das Gesamtüberleben der weiblichen Patienten bei $25,3\% \pm 2,8\%$ und das der männlichen Patienten bei $17,7\% \pm 2,2\%$.

Tabelle 12: Überlebensraten der Geschlechter (ältere Kinder und Jugendliche)

Gesamtüberleben (OS)	Weiblich	Männlich
OS nach einem Jahr	$69,4\% \pm 2,7\%$	$63,5\% \pm 2,5\%$
OS nach 5 Jahren	$25,3\% \pm 2,8\%$	$17,7\% \pm 2,2\%$

Aufgeteilt nach den Geschlechtern, wird der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Anhand der Mediane für das Gesamtüberleben lässt sich dies ebenfalls nachvollziehen: Das mediane Gesamtüberleben für die weiblichen Patienten lag bei 1,5 Jahren (95%-

Konfidenzintervall 1,3-1,8 Jahre) und für die männlichen Patienten bei 1,3 Jahren (95%-Konfidenzintervall 1,1-1,5 Jahre).

Die Unterschiede im Gesamtüberleben für männliche und weibliche Patienten in der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen zeigten sich statistisch signifikant ($p = 0,027$).

3.5.4 Gesamtüberleben der Geschlechter innerhalb der histologischen Diagnosegruppen

Im Folgenden soll auf das Gesamtüberleben der drei Tumordiagnosegruppen, aufgeteilt nach Geschlechtergruppen, näher eingegangen werden. Die hier dargestellte Altersgruppe ist ausschließlich die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre), da die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder für eine derartig differenzierte Analyse eine zu geringe Fallzahl aufwies.

3.5.4.1 Seltene HGG WHO III

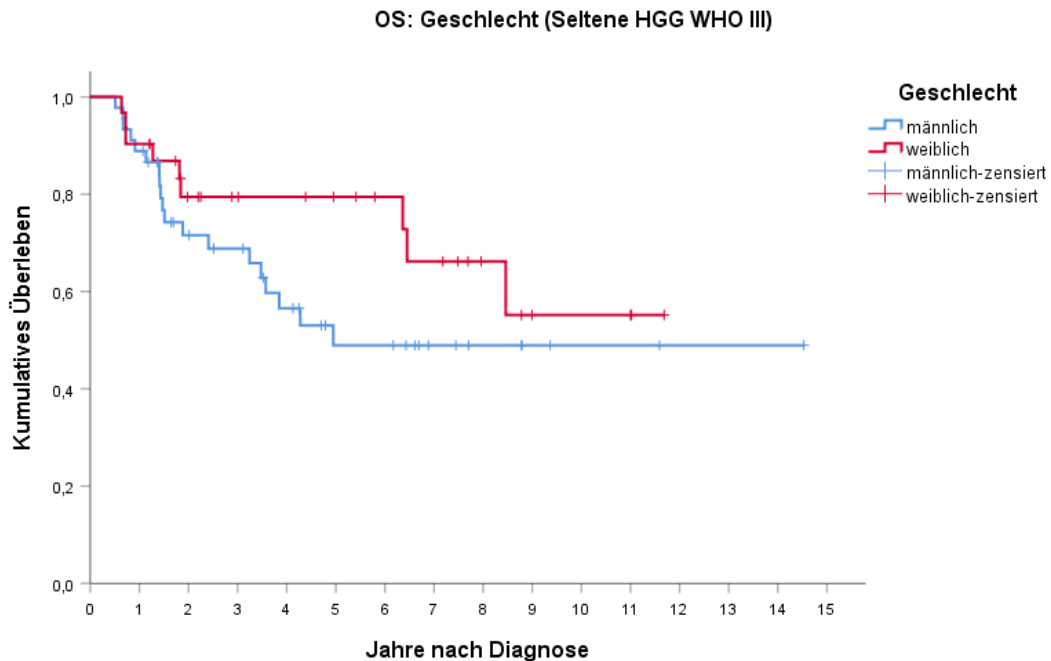


Abbildung 17: OS: Geschlecht („Seltene HGG WHO III“) Dargestellt ist das Gesamtüberleben der Patienten der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ anhand der Geschlechtergruppen „männlich“ ($n = 45$) und „weiblich“ ($n = 31$) in einer Kaplan-Meier-Kurve. Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach der Diagnose gezeigt. Die Altersgruppe der Patienten ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Innerhalb der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ zeigten die weiblichen Patienten ein höheres kumulatives Gesamtüberleben als die männlichen Patienten (vgl. Abbildung 17 und Tabelle 13). Ausgenommen davon waren einige Überschneidungen im ersten Beobachtungsjahr nach der Diagnose.

Das Ein-Jahres-Überleben für die weiblichen Patienten lag bei $90,3\% \pm 5,3\%$, während das der männlichen Patienten zu diesem Zeitpunkt $88,9\% \pm 4,7\%$ bezifferte. Das Fünf-Jahres-Überleben betrug $79,4\% \pm 7,5\%$ für die weiblichen Patienten. Für die männlichen Patienten lag es bei einem deutlich niedrigeren Wert, bei $48,9\% \pm 8,7\%$.

Tabelle 13: Überlebensraten der Geschlechter („Seltene HGG WHO III“)

Gesamtüberleben (OS)	Weiblich	Männlich
OS nach einem Jahr	$90,3\% \pm 5,3\%$	$88,9\% \pm 4,7\%$
OS nach 5 Jahren	$79,4\% \pm 7,5\%$	$48,9\% \pm 8,7\%$

Für die Tumordiagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ wird, aufgetrennt nach Geschlechtern (männlich ($n = 45$), weiblich ($n = 31$)), der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen.

Der Median ließ sich in der Gruppe „Seltene HGG WHO III“ nur für die männlichen Patienten berechnen. Für diese betrug er 4,9 Jahre (das 95%-Konfidenzintervall ließ sich nicht berechnen). Das 75%-Quantil lag für die männlichen Patienten bei 1,5 Jahren und für die weiblichen Patienten bei 6,4 Jahren.

Die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in der hier betrachteten Diagnosegruppe erwiesen sich als statistisch nicht signifikant ($p = 0,200$).

3.5.4.2 Anaplastisches Astrozytom WHO III

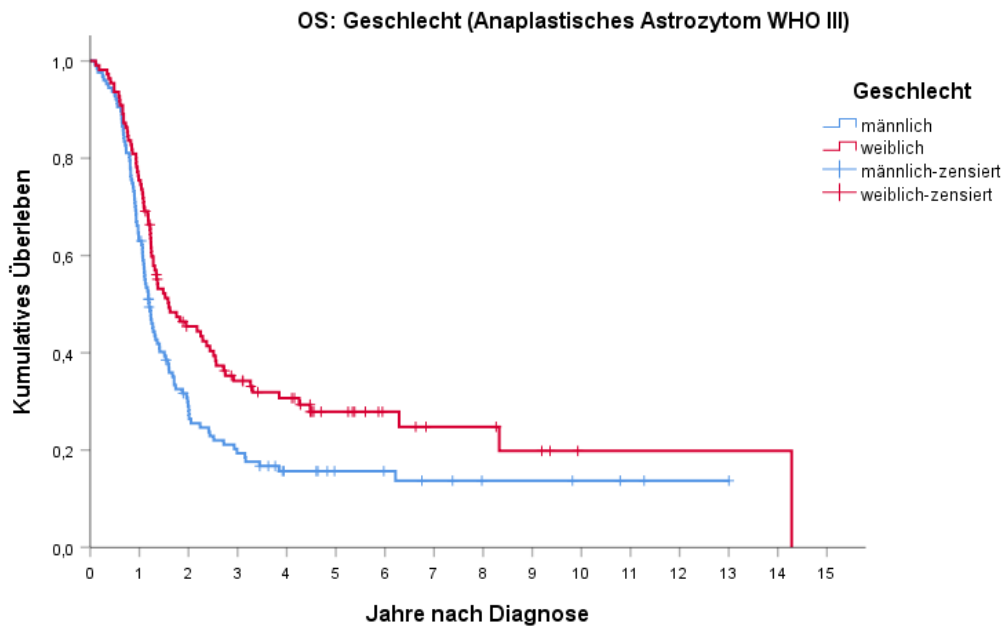


Abbildung 18: OS: Geschlecht („Anaplastisches Astrozytom WHO III“) Dargestellt ist das Gesamtüberleben der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ für die Geschlechtergruppen „männlich“ ($n = 127$) und „weiblich“ ($n = 110$) in einer Kaplan-Meier-Kurve. Die Altersgruppe der Patienten ist die der älteren Kinder und Jugendlichen. Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach der Diagnose gezeigt. Die Altersgruppe der Patienten ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Die weiblichen Patienten zeigten in dieser Diagnosegruppe ein höheres kumulatives Gesamtüberleben als die männlichen Patienten. Dies ist auch in Abbildung 18 und Tabelle 14 nachvollziehbar. Innerhalb der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ war das Gesamtüberleben der weiblichen Patienten ein Jahr nach der Erstdiagnose mit $74,5\% \pm 4,2\%$ höher als das Gesamtüberleben der männlichen Patienten, welches bei $63,0\% \pm 4,3\%$ lag. Dieser Trend setzt sich kontinuierlich fort: Fünf Jahre nach der Erstdiagnose lag das kumulative Gesamtüberleben der weiblichen Patientengruppe bei $27,9\% \pm 4,6\%$, während es für die männliche Patientengruppe bei $15,7\% \pm 3,4\%$ lag.

Tabelle 14: Überlebensraten der Geschlechter („Anaplastisches Astrozytom WHO III“)

Gesamtüberleben (OS)	Weiblich	Männlich
OS nach einem Jahr	74,5% ± 4,2%	63,0% ± 4,3%
OS nach 5 Jahren	27,9% ± 4,6%	15,7% ± 3,4%

Für die Tumordiagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ wird, aufgetrennt nach Geschlechtern (männlich (n = 127) und weiblich (n = 110)), der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen.

Das mediane Gesamtüberleben in der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ betrug für die weiblichen Patienten 1,6 Jahre (96%-Konfidenzintervall 0,9-2,3 Jahre)

und für die männlichen Patienten 1,2 Jahre (95%-Konfidenzintervall 1,1-1,3 Jahre).

Somit war das mediane Gesamtüberleben für die weiblichen Patienten in dieser Diagnosegruppe höher. Diese festgestellten Unterschiede im Gesamtüberleben der beiden Geschlechtergruppen stellte sich als statistisch signifikant heraus ($p = 0,008$).

3.5.4.3 HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)

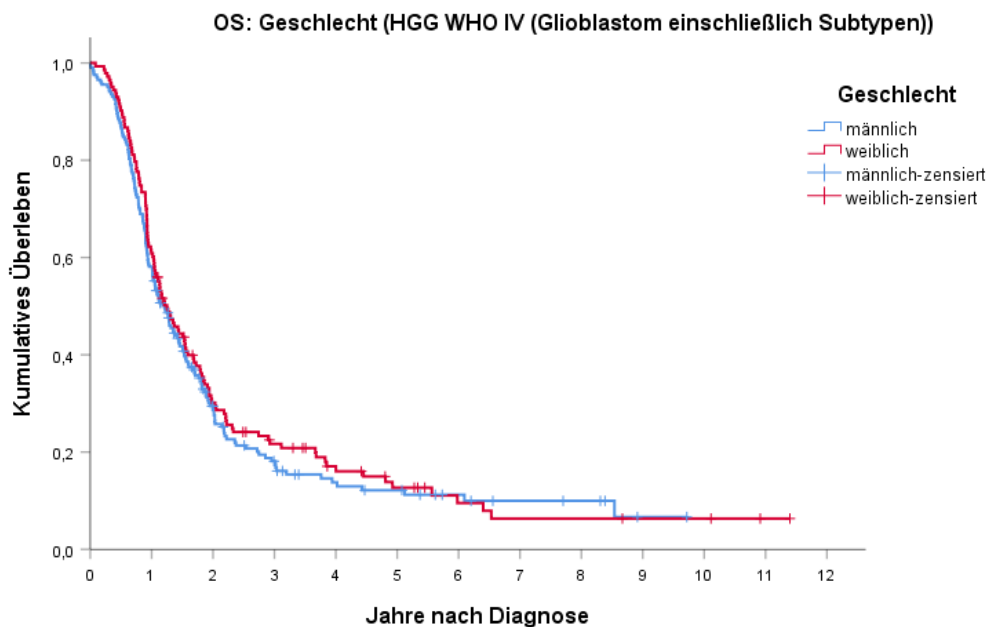


Abbildung 19: OS: Geschlecht („HGG WHO IV (Glioblastoma multiforme einschließlich Subtypen)“)

Dargestellt ist das Gesamtüberleben der Patienten der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ getrennt nach Geschlechtergruppen „männlich“ (n = 203) und „weiblich“ (n = 143). Die Altersgruppe der Patienten ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Das Gesamtüberleben der Geschlechter in der Tumordiagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ist in Abbildung 19 und Tabelle 15 dargestellt. Das kumulative Gesamtüberleben betrug ein Jahr nach Diagnose für die weibliche Patientengruppe $60,1\% \pm 4,1\%$ und für die männliche Patientengruppe $57,6\% \pm 3,5\%$. Nach fünf Jahren war ein kumulatives Gesamtüberleben von $12,7\% \pm 3,1\%$ für die weiblichen Patienten und von $12,1\% \pm 2,6\%$ für die männlichen Patienten zu erkennen.

Tabelle 15: Überlebensraten der Geschlechter („HGG WHO IV (Glioblastoma multiforme einschließlich Subtypen)“)

Gesamtüberleben (OS)	Weiblich	Männlich
OS nach einem Jahr	$60,1\% \pm 4,1\%$	$57,6\% \pm 3,5\%$
OS nach 5 Jahren	$12,7\% \pm 3,1\%$	$12,1\% \pm 2,6\%$

Für die Tumordiagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastoma multiforme einschließlich Subtypen)“ wird, aufgetrennt nach Geschlechtern (männlich (n = 203), weiblich (n = 143)), der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen.

Das mediane Gesamtüberleben lag für die weiblichen Patienten bei 1,2 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,0-1,5 Jahre) und für die männlichen Patienten ebenfalls bei 1,2 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,0-1,4 Jahre).

Insgesamt waren die festgestellten, teilweise sehr geringen Unterschiede im Gesamtüberleben für beide Geschlechtergruppen nicht statistisch signifikant ($p = 0,504$).

3.5.5 Gesamtüberleben der Tumorlokalisationen

3.5.5.1 Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre)

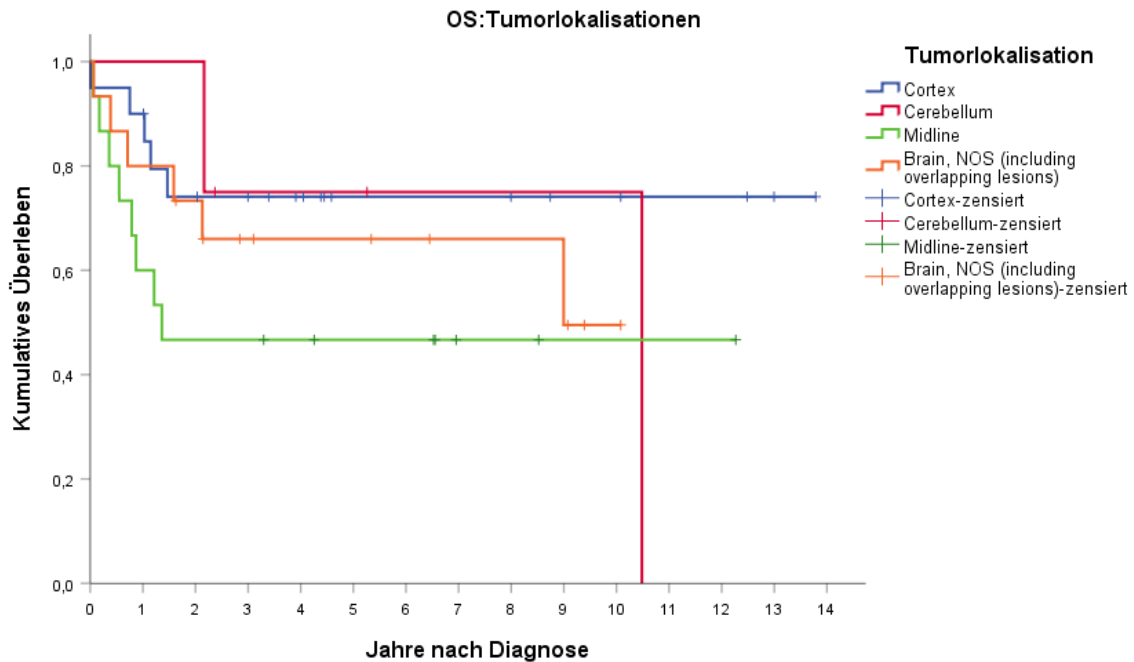


Abbildung 20: OS: Tumorlokalisationen (Säuglinge und Kleinkinder) Gesamtüberleben der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre), dargestellt anhand der Tumorlokalisationen: Cortex (n = 20), Cerebellum (n = 4), Midline (n = 15), Brain, NOS (n = 15). Auf der Ordinate wird das Kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt.

Abbildung 20, sowie Tabelle 16 stellen das Gesamtüberleben nach Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation dar. Das Gesamtüberleben nach einem Jahr war bei der Tumorlokalisation „Cortex“ am höchsten, nämlich bei $90,0\% \pm 6,7\%$. Für die Tumorlokalisation „Brain, NOS“ lag es deutlich niedriger, bei $80,0\% \pm 10,3\%$, gefolgt von der Tumorlokalisation „Cerebellum“ auf $75,0\% \pm 21,7\%$. Am niedrigsten lag das Gesamtüberleben nach einem Jahr bei der Tumorlokalisation „Midline“, nämlich bei $60,0\% \pm 12,6\%$. Nach fünf Jahren betrug das Gesamtüberleben bei der Tumorlokalisation „Cerebellum“ unverändert $75,0\% \pm 21,7\%$, bei der Tumorlokalisation „Cortex“ $74,1\% \pm 10\%$, bei der Tumorlokalisation „Brain, NOS“ $66,0\% \pm 12,4\%$ und bei der Tumorlokalisation „Midline“ $46,7\% \pm 12,9\%$.

Die gleichen Werte der Überlebensraten für die Tumorlokalisation „Cerebellum“ entstanden dadurch, dass bei einer Anzahl von 4 Fällen nur 2 Ereignisse (Versterben) eingetreten waren.

Tabelle 16: Überlebensraten der Tumorlokalisationen (Säuglinge und Kleinkinder)

Gesamtüberleben (OS)	Cortex	Cerebellum	Midline	Brain, NOS
OS nach einem Jahr	90,0% ± 6,7%	75,0% ± 21,7%	60,0% ± 12,6%	80,0% ± 10,3%
OS nach 5 Jahren	74,1% ± 10%	75,0% ± 21,7%	46,7% ± 12,9%	66,0% ± 12,4%

Aufgeteilt nach den Tumorlokalisationen wird der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der Säuglinge und Kleinkinder.

Für die Lokalisationsgruppe „Cortex“ ließ sich der Median nicht errechnen. Für die übrigen Lokalisationsgruppen ließen sich die Mediane, aber nicht die 95%-Konfidenzintervalle errechnen. Der Median der Lokalisation „Cerebellum“ lag am höchsten, nämlich bei 10,5 Jahren. Für die Lokalisation „Brain, NOS“ lag er mit 9,0 Jahren niedriger und für die Lokalisation „Midline“ betrug er nur 1,4 Jahre.

Das 75%-Quantil betrug in absteigender Reihenfolge für die Gruppe „Cerebellum“ 2,2 Jahre, für die Gruppe „Cortex“ 1,5 Jahre, für die Gruppe „Brain, NOS“ 1,6 Jahre und für die Gruppe „Midline“ 0,5 Jahre.

Für die Lokalisationsgruppen ließen sich bezüglich des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede feststellen ($p = 0,309$).

3.5.5.2 Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre)

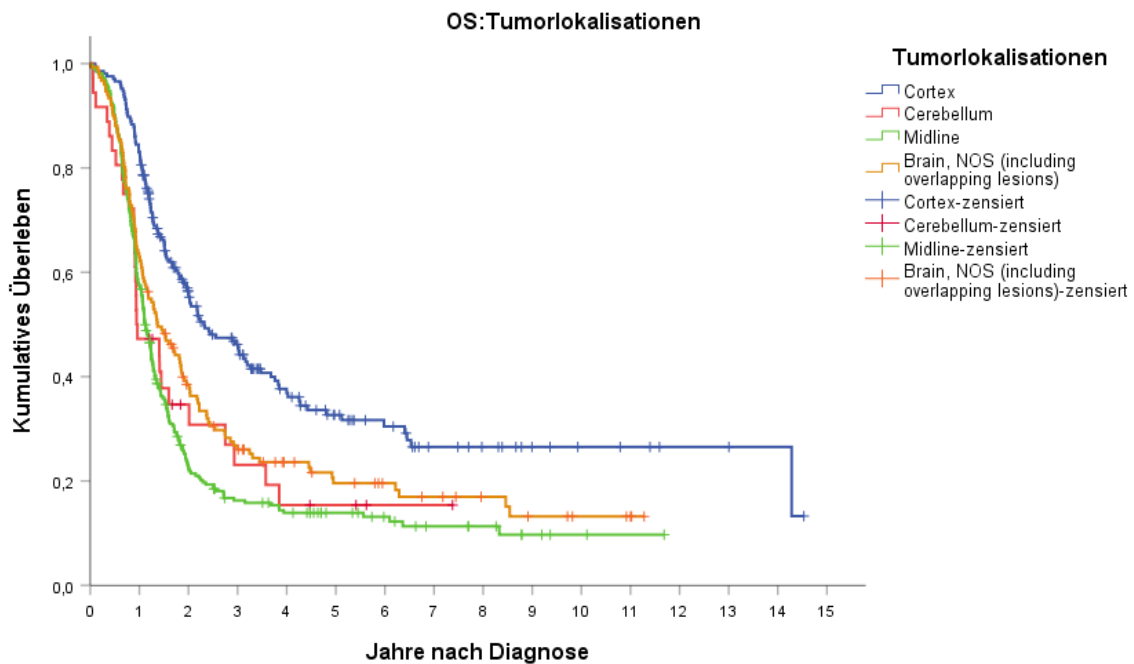


Abbildung 21: OS: Tumorlokalisationen (ältere Kinder und Jugendliche) Das Gesamtüberleben der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen wird in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt anhand der Tumorlokalisationen: Cortex ($n = 206$), Cerebellum ($n = 36$), Midline ($n = 266$), Brain, NOS ($n = 151$). Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt.

Wie anhand der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 21 und in Tabelle 17 ersichtlich, stellt sich das Gesamtüberleben für die verschiedenen Tumorlokalisationen unterschiedlich dar. So zeichnet sich für die Lokalisation „Cortex“ ein höheres Gesamtüberleben als für die anderen Lokalisationen ab. Nach einem Jahr hatte die Lokalisation „Cortex“ ein Gesamtüberleben von $82,5\% \pm 2,6\%$. In absteigender Reihenfolge lag das Gesamtüberleben für die anderen Lokalisationen deutlich niedriger: Es betrug für die Lokalisation „Brain, NOS“ $62,3\% \pm 3,9\%$, für die Lokalisation „Midline“ $57,1\% \pm 3,0\%$ und für die Lokalisation „Cerebellum“ $47,2\% \pm 8,3\%$.

Fünf Jahre nach Diagnose lag das Gesamtüberleben für die Lokalisation „Cortex“ weiterhin am höchsten, bei $32,7\% \pm 3,8\%$. Für die Lokalisation „Brain, NOS“ lag es bei $19,6\% \pm 3,5\%$, für die Lokalisation „Cerebellum“ war es mit $15,4\% \pm 6,8\%$ niedriger, und für die Lokalisation „Midline“ bei $13,9\% \pm 2,2\%$ am niedrigsten. Der Trend hatte sich hier insofern geändert, als dass das geringste Gesamtüberleben nach fünf Jahren bei der Lokalisation „Midline“ lag und nicht, wie nach einem Jahr nach der Erstdiagnose, bei der Lokalisation „Cerebellum“.

Tabelle 17: Überlebensraten der Tumorlokalisationen (ältere Kinder und Jugendliche)

Gesamtüberleben (OS)	Cortex	Cerebellum	Midline	Brain, NOS
OS nach einem Jahr	82,5% ± 2,6%	47,2% ± 8,3%	57,1% ± 3,0%	62,3% ± 3,9%
OS nach 5 Jahren	32,7% ± 3,8%	15,4% ± 6,8%	13,9% ± 2,2%	19,6% ± 3,5%

Aufgeteilt nach den Tumorlokalisationen wird der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Der Median für die Überlebenszeit war für die Lokalisation „Cortex“ mit 2,3 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,6-3,0 Jahre) am höchsten. Niedriger lag er für die Lokalisation „Brain, NOS“, bei 1,4 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,0-1,7 Jahre), für die Lokalisation „Midline“, bei 1,1 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,0-1,2 Jahre) und für die Lokalisation „Cerebellum“, bei 0,9 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 0,3-1,6 Jahre).

Folgende signifikante Unterschiede im kumulativen Gesamtüberleben ergaben sich nach einer Bonferroni-Korrektur mit einem angepassten Signifikanzniveau von 0,83%:

Das kumulative Gesamtüberleben für die Lokalisation „Cortex“ war signifikant höher als das der Lokalisation „Cerebellum“ ($p = 0,001$). Das kumulative Gesamtüberleben der Lokalisation „Cortex“ war außerdem signifikant höher als das der Lokalisation „Midline“ und als das der Lokalisation „Brain, NOS“ (jeweils $p < 0,001$).

3.5.6 Gesamtüberleben der Tumorlokalisationen innerhalb der histologischen Diagnosegruppen

Im Folgenden soll auf das Gesamtüberleben der drei Tumordiagnosegruppen, differenziert nach Tumorlokalisationsgruppen, näher eingegangen werden. Die hier dargestellte Altersgruppe ist ausschließlich die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre), da die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinde für eine derartig differenzierte Analyse eine zu geringe Fallzahl aufwies.

3.5.6.1 Seltene HGG WHO III

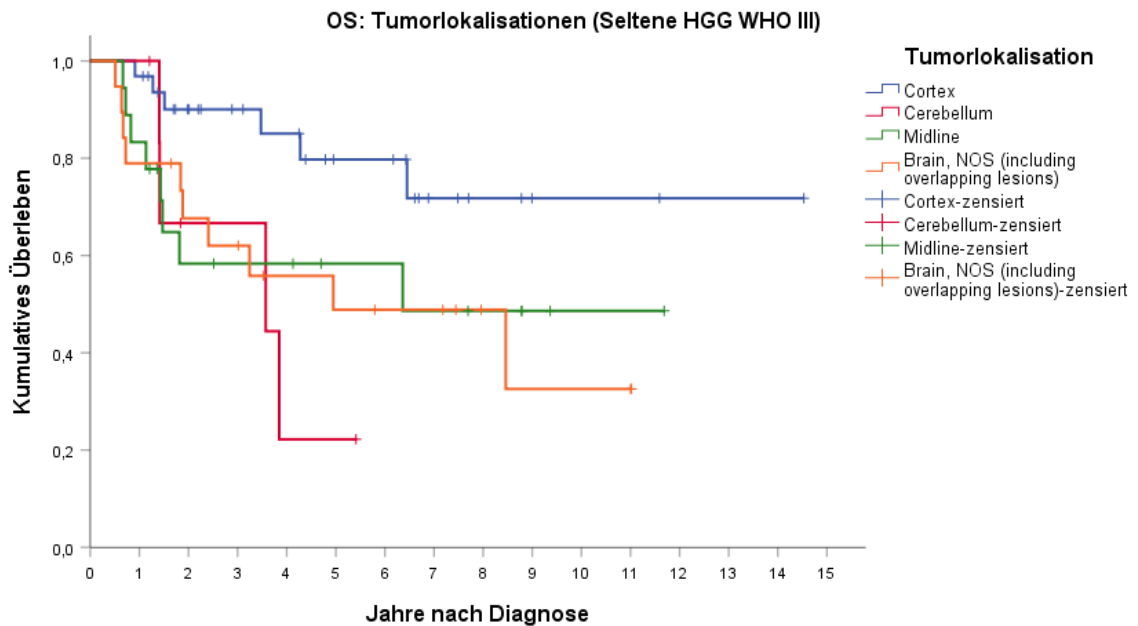


Abbildung 22: OS: Tumorlokalisationen („Seltene HGG WHO III“) Abgebildet ist das Gesamtüberleben der Patienten der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ in einer Kaplan-Meier-Kurve. Dargestellt sind die Tumorlokalisationsgruppen: Cortex (n = 32), Cerebellum (n = 7), Midline (n = 18), Brain, NOS (n = 19). Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt. Die Altersgruppe der Patienten ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Das kumulative Gesamtüberleben der Patienten innerhalb der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ lässt sich in Abbildung 22 und Tabelle 18 nachvollziehen. Es betrug nach einem Jahr für die Lokalisation „Cerebellum“ $100\% \pm 0,0\%$, für die Lokalisation „Cortex“ $96,9\% \pm 3,1\%$, für die Lokalisation „Midline“ $83,3\% \pm 8,8\%$ und für die Lokalisation „Brain NOS“ $78,9\% \pm 9,4\%$. Nach fünf Jahren stellte sich das kumulative Gesamtüberleben wie folgt dar: Für die Lokalisation „Cortex“ hatte es den höchsten Wert ($79,7\% \pm 8,4\%$), gefolgt von der Lokalisation „Midline“ ($58,3\% \pm 12,2\%$), der Lokalisation „Brain, NOS“ ($48,8\% \pm 12,2\%$) und dem niedrigsten Wert für die Lokalisation „Cerebellum“ ($22,2\% \pm 19,2\%$).

Tabelle 18: Überlebensraten der Tumorlokalisationen („Seltene HGG WHO III“)

Gesamtüberleben (OS)	Cortex	Cerebellum	Midline	Brain, NOS
OS nach einem Jahr	96,9% ± 3,1%	100% ± 0,0%	83,3% ± 8,8%	78,9% ± 9,4%
OS nach 5 Jahren	79,7% ± 8,4%	22,2% ± 19,2%	58,3% ± 12,2%	48,8% ± 12,2%

Für die Tumordiagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ wird für die Tumorlokalisationen (Cortex (n = 32), Cerebellum (n = 7), Midline (n = 18), Brain, NOS (n = 19)) der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen.

Der Median lag für die Lokalisation „Cortex“ am höchsten, nämlich bei 11,5 Jahren, gefolgt von der Lokalisation „Midline“ (6,4 Jahre (das 95%-Konfidenzintervall ließ sich hier nicht berechnen)), der Lokalisation „Brain, NOS“ (4,9 Jahre (95%-Konfidenzintervall: 0,0-10,3 Jahre)) und der Lokalisation „Cerebellum“ (3,6 Jahre (95%-Konfidenzintervall: 0,0-7,8)).

Signifikante Unterschiede im kumulativen Gesamtüberleben ergaben sich im Rahmen der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ für die verschiedenen Tumorlokalisationen nicht ($p = 0,057$).

3.5.6.2 Anaplastisches Astrozytom WHO III

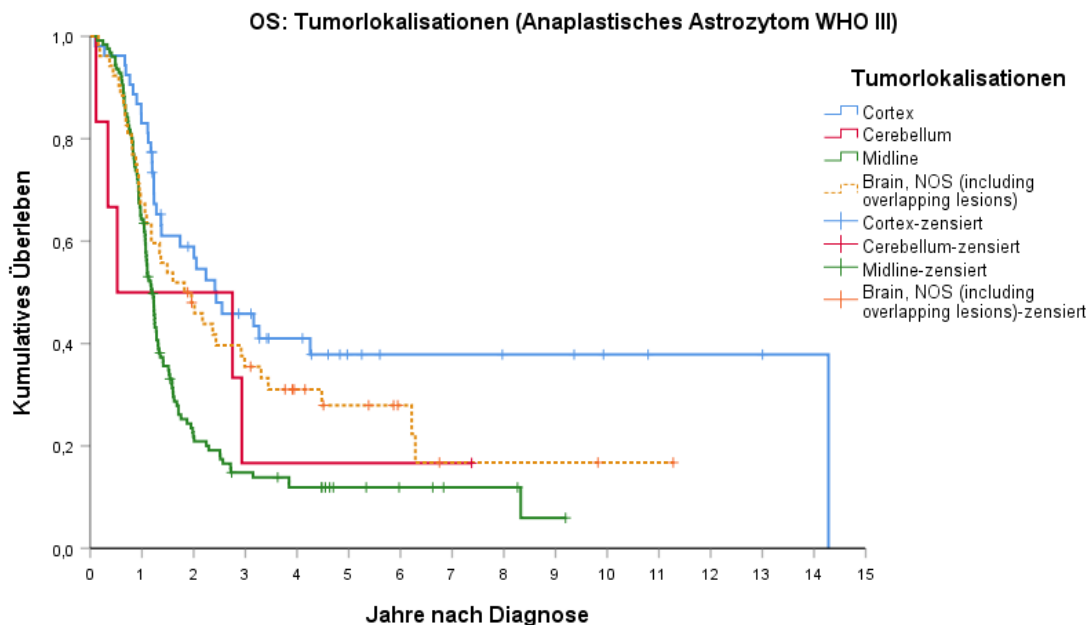


Abbildung 23: OS: Tumorlokalisationen („Anaplastisches Astrozytom WHO III“) Abgebildet ist das Gesamtüberleben der Patienten der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ in einer Kaplan-Meier-Kurve. Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagno-

se gezeigt. Dargestellt sind die Tumorlokalisationsgruppen: Cortex (n = 53), Cerebellum (n = 6), Midline (n = 126), Brain, NOS (n = 52). Die Altersgruppe der Patienten ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

In der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ zeigte sich ein Jahr nach Erstdiagnose das höchste Gesamtüberleben von $83,0\% \pm 5,2\%$ für die Lokalisation „Cortex“. In absteigender Reihenfolge zeigte sich ein Jahr nach Erstdiagnose ein kumulatives Gesamtüberleben von $67,3\% \pm 6,5\%$ für die Lokalisation „Brain, NOS“, von $63,5\% \pm 4,3\%$ für die Lokalisation „Midline“ und von $50,0\% \pm 20,4\%$ für die Lokalisation „Cerebellum“.

Fünf Jahre nach Erstdiagnose zeigte sich das höchste Gesamtüberleben erneut für die Lokalisation „Cortex“ ($37,9\% \pm 7,3\%$). In absteigender Reihenfolge betrug das Gesamtüberleben für die Lokalisation „Brain, NOS“ $27,9\% \pm 6,6\%$, für die Lokalisation „Cerebellum“ $16,7\% \pm 15,2\%$ und für die Lokalisation „Midline“ $11,9\% \pm 3,0\%$.

Tabelle 19: Überlebensraten der Tumorlokalisationen („Anaplastisches Astrozytom WHO III“)

Gesamtüberleben (OS)	Cortex	Cerebellum	Midline	Brain, NOS
OS nach einem Jahr	$83,0\% \pm 5,2\%$	$50,0\% \pm 20,4\%$	$63,5\% \pm 4,3\%$	$67,3\% \pm 6,5\%$
OS nach 5 Jahren	$37,9\% \pm 7,3\%$	$16,7\% \pm 15,2\%$	$11,9\% \pm 3,0\%$	$27,9\% \pm 6,6\%$

Für die Tumordiagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ wird aufgetrennt nach Tumorlokalisationsgruppen (Cortex (n = 53), Cerebellum (n = 6), Midline (n = 126), Brain, NOS (n = 52)) der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Das mediane Gesamtüberleben lag für die Lokalisation „Cortex“ am höchsten, nämlich bei 2,4 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,2-3,6 Jahre). Niedriger lag es für die Lokalisation „Brain, NOS“, nämlich bei 1,8 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 0,9-2,7 Jahre) für die Lokalisation „Midline“ bei 1,2 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,1-1,3 Jahre) und für die Lokalisation „Cerebellum“ bei 0,5 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 0,0-3,4 Jahre).

Folgende signifikante Unterschiede im kumulativen Gesamtüberleben ergaben sich nach einer Bonferroni-Korrektur mit einem angepassten Signifikanzniveau von 0,83%: Das kumulative Gesamtüberleben für die Lokalisation „Cortex“ war signifikant höher als das der Lokalisation „Midline“ ($p < 0,001$).

3.5.6.3 HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)

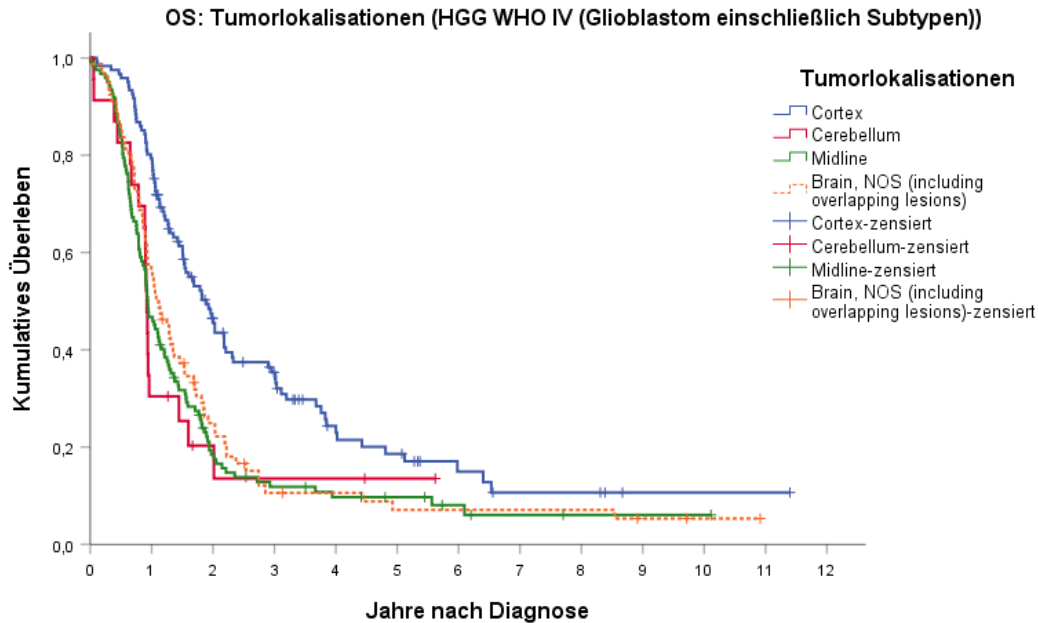


Abbildung 24: OS: Tumorlokalisationen („HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“)

Abgebildet ist das Gesamtüberleben der Patienten der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ in einer Kaplan-Meier-Kurve. Dargestellt sind die Tumorlokalisationsgruppen: Cortex ($n = 121$), Cerebellum ($n = 23$), Midline ($n = 122$), Brain, NOS ($n = 80$). Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt. Die Altersgruppe der Patienten ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Abbildung 24 und Tabelle 20 stellen das Gesamtüberleben der Tumorlokalisationen in der Tumordiagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ dar. Dabei zeigte sich nach einem Jahr das höchste kumulative Gesamtüberleben von $78,5\% \pm 3,7\%$ für die Lokalisation „Cortex“. Des Weiteren betrug das Gesamtüberleben nach einem Jahr in absteigender Reihenfolge $55,0\% \pm 5,6\%$ für die Lokalisation „Brain, NOS“, $45,9\% \pm 4,5\%$ für die Lokalisation „Midline“ und $30,4\% \pm 9,6\%$ für die Lokalisation „Cerebellum“.

Nach fünf Jahren zeigte sich das höchste kumulative Gesamtüberleben von $18,6\% \pm 4,2\%$ für die Lokalisation „Cortex“. Zu diesem Zeitpunkt betrug das kumulative Gesamtüberleben in absteigender Reihenfolge $13,5\% \pm 8,0\%$ für die Lokalisation „Cerebellum“, $9,7\% \pm 2,9\%$ für die Lokalisation „Midline“ und $7,1\% \pm 3,2\%$ für die Lokalisation „Brain, NOS“.

Tabelle 20: Überlebensraten der Tumorlokalisationen („HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“)

Gesamtüberleben (OS)	Cortex	Cerebellum	Midline	Brain, NOS
OS nach einem Jahr	78,5% ± 3,7%	30,4% ± 9,6%	45,9% ± 4,5%	55,0% ± 5,6%
OS nach 5 Jahren	18,6% ± 4,2%	13,5% ± 8,0%	9,7% ± 2,9%	7,1% ± 3,2%

Für die Tumordiagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ wird, aufgetrennt nach Tumorlokalisationsgruppen (Cortex (n = 121), Cerebellum (n = 23), Midline (n = 122), Brain, NOS (n = 80)), der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Das mediane Gesamtüberleben war im Rahmen der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ am höchsten für die Lokalisation „Cortex“ (1,9 Jahre (95%-Konfidenzintervall: 1,5-2,2 Jahre)). Weniger betrug es in absteigender Reihenfolge für die Lokalisation „Cerebellum“ (0,9 Jahre (95%-Konfidenzintervall: 0,9-1,0 Jahre)), für die Lokalisation „Midline“ (0,9 Jahre (95%-Konfidenzintervall: 0,8-1,1 Jahre)) und für die Lokalisation „Brain, NOS“ (1,1 Jahre (95%-Konfidenzintervall: 0,8-1,3 Jahre)).

Folgende signifikante Unterschiede im kumulativen Gesamtüberleben ergaben sich nach einer Bonferroni-Korrektur mit einem angepassten Signifikanzniveau von 0,83%:

Für die Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ergab sich für die Lokalisation „Cortex“ ein höheres Gesamtüberleben als für die Lokalisationen „Cerebellum“ (p = 0,002), „Midline“ (p < 0,001), sowie „Brain, NOS“ (p < 0,001).

3.5.7 Gesamtüberleben nach Ausmaß der Tumorresektion

3.5.7.1 Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre)

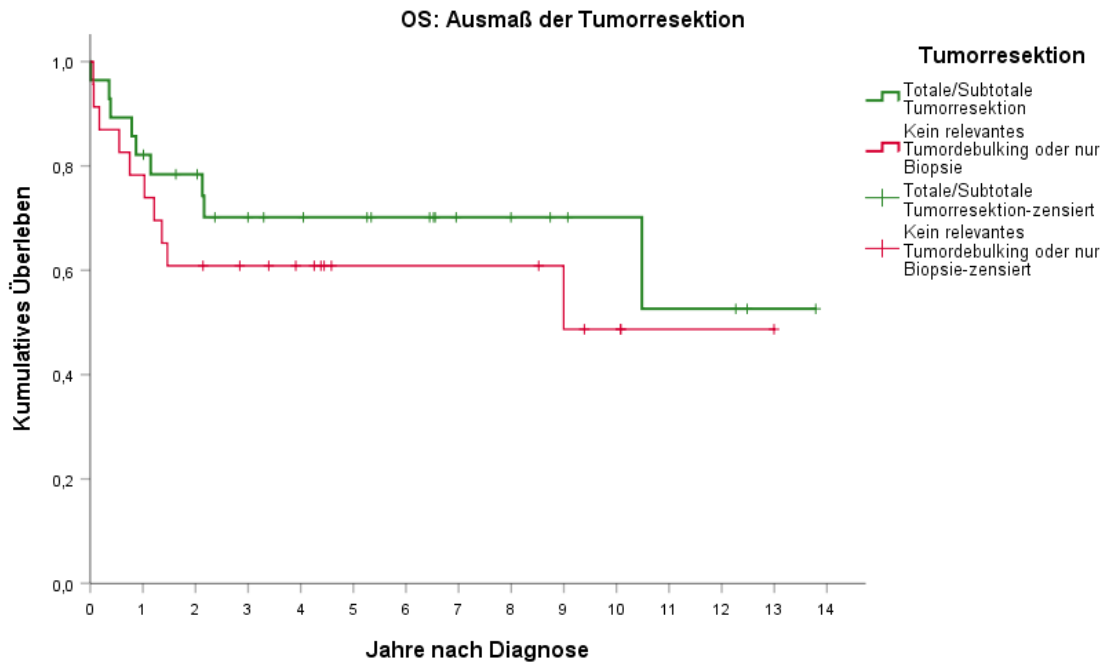


Abbildung 25: OS: Ausmaß der Tumorresektion (Säuglinge und Kleinkinder) Dargestellt ist das Gesamtüberleben der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre), anhand des Tumorresektionsausmaßes: Totale/Subtotale Tumorresektion (n = 28), Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie (n = 23) in einer Kaplan-Meier-Kurve. Auf der Ordinate wird das Kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt.

Wie in Abbildung 25 zu erkennen ist, verläuft die Überlebenskurve der Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ meist durchgehend oberhalb der Überlebenskurve der Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“. Somit zeigte sich ein höheres Gesamtüberleben für die Patienten, die eine „Totale/Subtotale Tumorresektion“ erhielten, im Vergleich zu den Patienten, für die „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ zutraf. Dies lässt sich auch anhand des Gesamtüberlebens nach einem Jahr nach Erstdiagnose nachvollziehen (Tabelle 21), welches für die Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ $82,1\% \pm 7,2\%$ betrug. In der Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein geringeres Gesamtüberleben von $73,9\% \pm 9,2\%$.

Dieser Trend setzte sich auch zum Beobachtungszeitpunkt fünf Jahre nach der Erstdiagnose fort. Da betrug das Gesamtüberleben der Patienten mit „Totale(r)/subtotale(r) Tumorresektion“ $70,2\% \pm 8,9\%$. Bei den Patienten, die „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ erhielten, zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein Gesamtüberleben von $60,9\% \pm 10,2\%$.

Tabelle 21: Überlebensraten nach Ausmaß der Tumorresektion (Säuglinge und Kleinkinder)

Gesamtüberleben (OS)	Totale/Subtotale Tumorresektion	Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie
OS nach einem Jahr	82,1% ± 7,2%	73,9% ± 9,2%
OS nach 5 Jahren	70,2% ± 8,9%	60,9% ± 10,2%

Aufgeteilt nach dem Ausmaß der Tumorresektion, wird der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre).

Der Median für das Gesamtüberleben ließ sich für die Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ nicht berechnen. In der Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ lag das mediane Gesamtüberleben bei 9,0 Jahren. Hier ließ sich jedoch kein 95%-Konfidenzintervall berechnen. Das 75%-Quantil lag für die Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ höher (2,1 Jahre), als für das der Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ (1,0 Jahr).

Die Unterschiede im Gesamtüberleben für die beiden Resektionsgruppen erwiesen sich für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder als nicht signifikant ($p = 0,377$).

3.5.7.2 Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre)

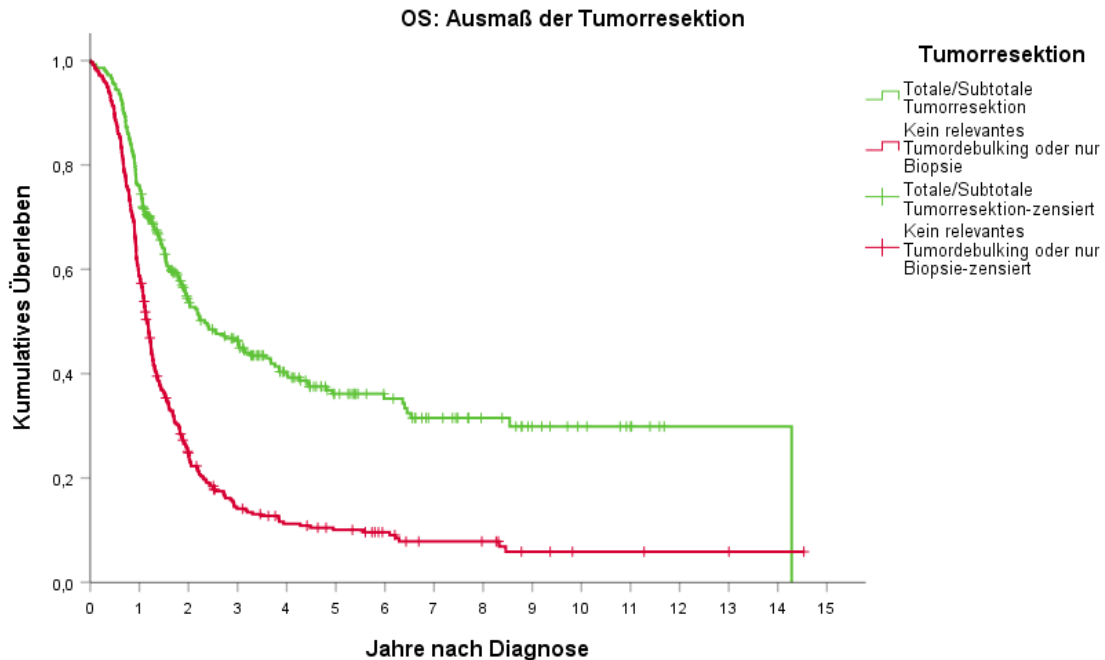


Abbildung 26: OS: Ausmaß der Tumorresektion (ältere Kinder und Jugendliche) Gesamtüberleben der älteren Kinder und Jugendlichen, dargestellt anhand des Tumorresektionsausmaßes: Totale/Subtotale Tumorresektion ($n = 285$), Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie ($n = 349$). Auf der Ordinate wird das Kummulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt.

Ähnlich wie in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre) stellt sich auch in der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre) ein höheres kumulatives Überleben der Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ im Vergleich zur Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ dar. Dies ist anhand der Abbildung 26 und Tabelle 22 nachzuvollziehen. So betrug das Gesamtüberleben nach einem Jahr in der Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ $75,4\% \pm 2,5\%$, während es für die Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ bei $58,5\% \pm 2,6\%$ lag.

Fünf Jahre nach der Erstdiagnose lag das Gesamtüberleben in der Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ bei $36,1\% \pm 3,2\%$ und in der Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ niedriger, nämlich bei $10\% \pm 1,7\%$.

Tabelle 22: Überlebensraten nach Ausmaß der Tumorresektion (ältere Kinder und Jugendliche)

Gesamtüberleben (OS)	Totale/Subtotale Tumorresektion	Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie
OS nach einem Jahr	$75,4\% \pm 2,5\%$	$58,5\% \pm 2,6\%$
OS nach 5 Jahren	$36,1\% \pm 3,2\%$	$10\% \pm 1,7\%$

Aufgeteilt nach dem Ausmaß der Tumorresektion wird der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Der Median für die Patientengruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ lag bei 2,3 Jahren (95%-Konfidenzintervall 1,7-3,0 Jahre) und damit deutlich höher als der für die Patientengruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“, bei 1,2 Jahren (95%-Konfidenzintervall 1,1-1,2 Jahre).

Insgesamt war das Gesamtüberleben für Patienten mit einer totalen oder subtotalen Tumorresektion statistisch signifikant ($p < 0,001$) höher, als das für Patienten, die kein relevantes Tumordebülking oder nur eine Biopsie erhalten hatten.

3.5.8 Gesamtüberleben nach Ausmaß der Tumorresektion innerhalb der histologischen Diagnosegruppen

Im Folgenden soll auf das Gesamtüberleben der drei Tumordiagnosegruppen, differenziert nach Tumorresektionsgruppen näher eingegangen werden. Die hier dargestellte Altersgruppe ist ausschließlich die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre), da die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder für eine derartig differenzierte Analyse eine zu geringe Fallzahl aufwies.

3.5.8.1 Seltene HGG WHO III

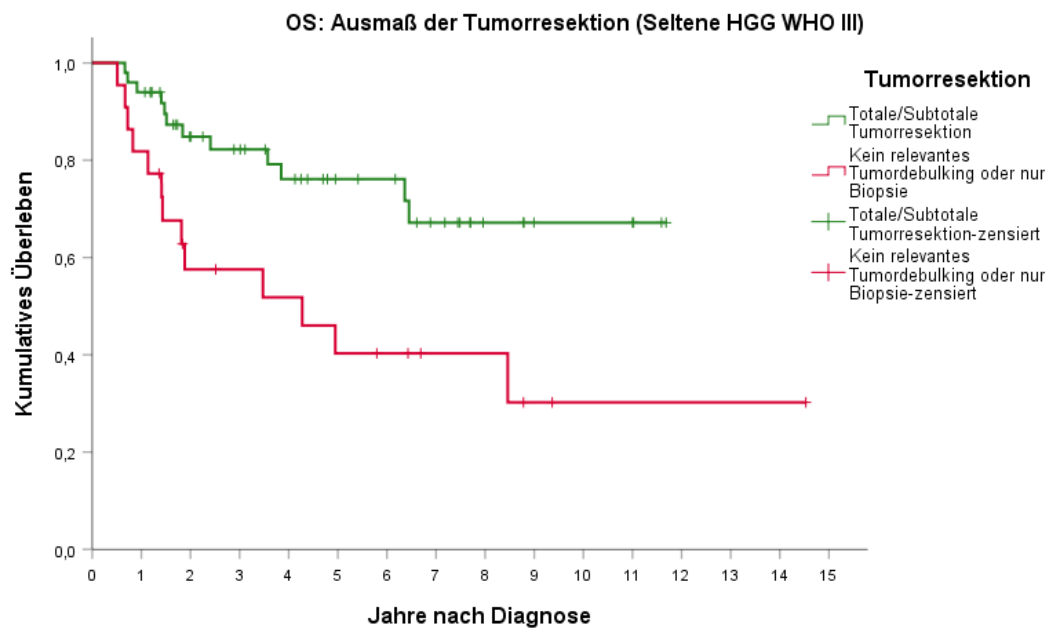


Abbildung 27: OS: Ausmaß der Tumorresektion („Seltene HGG WHO III“) Das Gesamtüberleben der Patienten der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ ist in einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet. Dargestellt sind die Tumorresektionsgruppen: „Totale/Subtotale Tumorresektion“ ($n = 50$) und „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ ($n = 22$). Auf der Ordinate wird das kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt. Die Altersgruppe der Patienten ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Das Gesamtüberleben für die Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ ist in Abbildung 27 und Tabelle 23 dargestellt. Das kumulative Gesamtüberleben war ein Jahr nach der Diagnose höher für die Resektionsgruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ ($94,0\% \pm 3,4\%$) als für die Resektionsgruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ ($81,8\% \pm 8,2\%$). Fünf Jahre nach der Diagnose war das kumulative Gesamtüberleben für die Resektionsgruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ mit $76,1\% \pm 6,8\%$, ebenfalls deutlich höher als in der Resektionsgruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“, mit $40,3\% \pm 11,3\%$.

Tabelle 23: Überlebensraten nach Ausmaß der Tumorresektion („Seltene HGG WHO III“)

Gesamtüberleben (OS)	Totale/Subtotale Tumorresektion	Kein relevantes Tumordebulking oder nur Biopsie
OS nach einem Jahr	94,0% ± 3,4%	81,8% ± 8,2%
OS nach 5 Jahren	76,1% ± 6,8%	40,3% ± 11,3%

Für die Tumordiagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ wird, aufgetrennt nach den Resektionsgruppen („Totale/Subtotale Tumorresektion“ (n = 50) und „Kein relevantes Tumordebulking oder nur Biopsie“ (n = 22)), der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

Der Median für das Gesamtüberleben konnte für die Resektionsgruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ nicht berechnet werden. Für die Resektionsgruppe „Kein relevantes Tumordebulking oder nur Biopsie“ lag der Median bei 4,2 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 0,3-8,2 Jahre). Das 75%-Quantil lag für die Resektionsgruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ mit 6,4 Jahren deutlich höher als für die Resektionsgruppe „Kein relevantes Tumordebulking oder nur Biopsie“ mit 1,4 Jahren.

Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Resektionsgruppen ergab sich als statistisch signifikant ($p = 0,006$).

3.5.8.2 Anaplastisches Astrozytom, WHO III

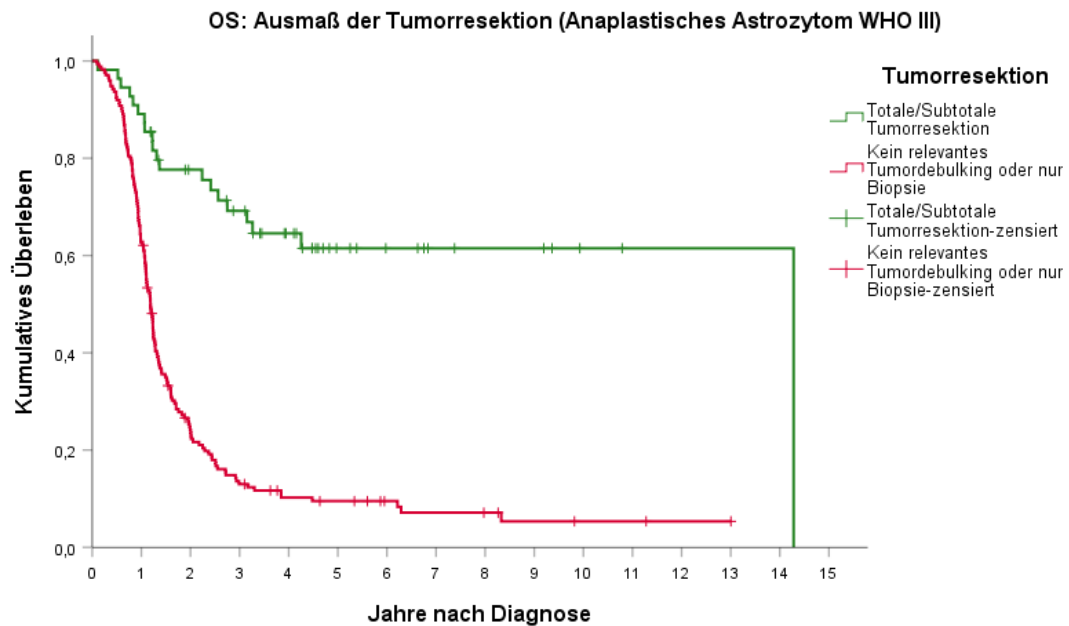


Abbildung 28: OS: Ausmaß der Tumorresektion („Anaplastisches Astrozytom WHO III“) Abgebildet ist das Gesamtüberleben der Patienten der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ in einer Kaplan-Meier-Kurve. Dargestellt sind die Tumorresektionsgruppen: „Totale/Subtotale Tumorresektion“ (n = 55) und „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ (n = 174). Auf der Ordinate wird das Kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt. Die Altersgruppe der Patienten ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

In der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ war das Gesamtüberleben ein Jahr nach der Diagnose für die Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ deutlich höher, mit $89,1\% \pm 4,2\%$, als für die Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“, mit $62,6\% \pm 3,7\%$. Nach fünf Jahren stellte sich dieser Unterschied noch deutlicher dar. Das Gesamtüberleben lag hier für die Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ bei $62,1\% \pm 7,1\%$, und für die Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ lag es bei $9,5\% \pm 2,3\%$ (vgl. Abbildung 28 und Tabelle 24).

Tabelle 24: Überlebensraten nach Ausmaß der Tumorresektion („Anaplastisches Astrozytom WHO III“)

Gesamtüberleben (OS)	Totale/Subtotale Tumorresektion	Tu-	Kein relevantes Tumordebuling oder nur Biopsie
OS nach einem Jahr	89,1% ± 4,2%		62,1% ± 3,7%
OS nach 5 Jahren	61,5% ± 7,1%		9,5% ± 2,3%

Für die Tumordiagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom III“ wird, aufgetrennt nach den Tumorresektionsgruppen („Totale/Subtotale Tumorresektion“ (n = 55) und „Kein relevantes Tumordebuling oder nur Biopsie“ (n = 174)), der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen.

Der Median für das Gesamtüberleben lag im Rahmen der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III in der Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ bei 14,3 Jahren (ein 95%-Konfidenzintervall konnte hier nicht berechnet werden). Für die Gruppe „Kein relevantes Tumordebuling oder nur Biopsie“ lag der Median für das Gesamtüberleben bei nur 1,2 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,1-1,3 Jahre).

Insgesamt war das Gesamtüberleben für Patienten mit „Anaplastischem Astrozytom WHO III“, die eine totale oder subtotale Tumorresektion erhalten hatten, signifikant höher ($p < 0,001$), als für Patienten, bei denen kein relevantes Tumordebuling oder nur eine Biopsie durchgeführt wurde.

3.5.8.3 HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)

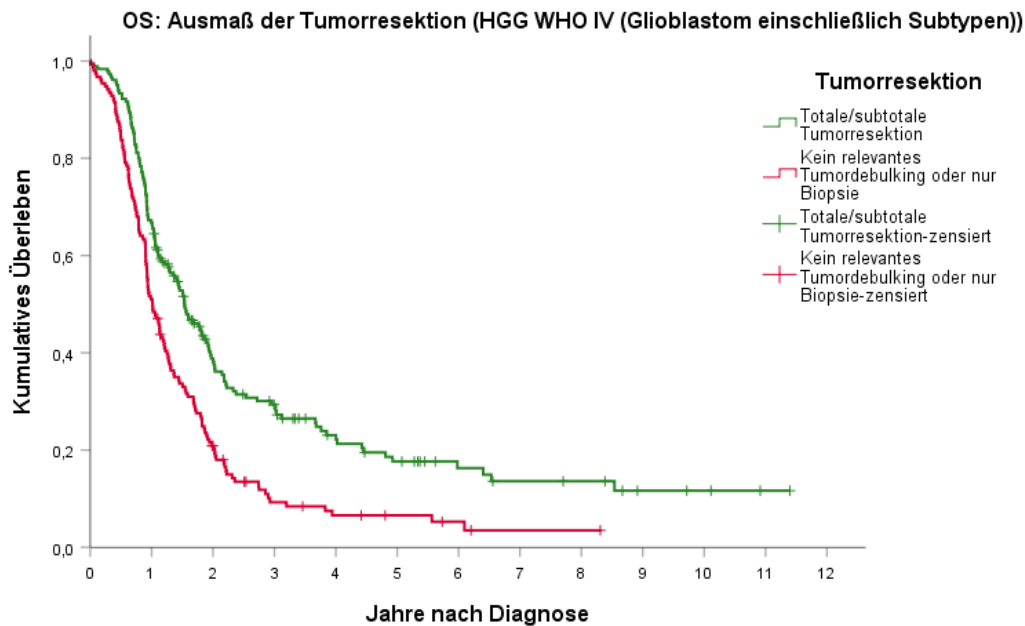


Abbildung 29: OS: Ausmaß der Tumorresektion („HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“) Gesamtüberleben der Patienten der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“. Dargestellt sind die Tumorresektionsgruppen: „Totale/Subtotale Tumorresektion“ (n = 180) und „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ (n = 153). Auf der Ordinate wird das Kumulative Überleben, auf der Abszisse werden die Jahre nach Diagnose gezeigt. Die Altersgruppe der Patienten ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre).

In der Tumordiagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ lag das kumulative Gesamtüberleben nach einem Jahr für die Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ höher, bei $66,1\% \pm 3,5\%$, als für die Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“, mit $50,3\% \pm 4,0\%$.

Nach fünf Jahren lag das kumulative Gesamtüberleben in der Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ immer noch höher, nämlich bei $17,7\% \pm 3,3\%$ als für die Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“, die bei $6,6\% \pm 2,2\%$ lag (s. Abbildung 29 und Tabelle 25).

Tabelle 25: Überlebensraten: Ausmaß der Tumorresektion („HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“)

Gesamtüberleben (OS)	Totale/Subtotale Tumorresektion	Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie
OS nach einem Jahr	66,1% ± 3,5%	50,3% ± 4,0%
OS nach 5 Jahren	17,7% ± 3,3%	6,6% ± 2,2%

Für die Tumordiagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ wird, aufgetrennt nach Resektionsgruppen („Totale/Subtotale Tumorresektion“ (n = 180) und „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ (n = 153)), der kumulierte Anteil der Überlebenden in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt (nach einem Jahr/nach fünf Jahren) angegeben. Die dargestellte Patientengruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen.

Der Median für das Gesamtüberleben lag in der Gruppe „Totale/Subtotale Tumorresektion“ mit 1,5 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,2-1,8 Jahre) höher als in der Gruppe „Kein relevantes Tumordebülking oder nur Biopsie“ mit 1,0 Jahr (95%-Konfidenzintervall: 0,9-1,2 Jahre).

Insgesamt war das Gesamtüberleben für Patienten mit HGG WHO IV, die eine totale oder subtotale Tumorresektion erhalten hatten, signifikant höher ($p < 0,001$), als für Patienten, bei denen kein relevantes Tumordebülking oder nur eine Biopsie durchgeführt wurde.

3.6 Histologische Diagnosegruppe als möglicher Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder)

Im Folgenden soll durch eine Cox-Regressionsanalyse der mögliche Einfluss des Faktors „Histologische Diagnosegruppe“ auf das Gesamtüberleben in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder überprüft werden. Die Auswahl des Faktors erfolgte aufgrund seiner Signifikanz im Log-Rank-Test, welche zuvor in der Univariateanalyse des Gesamtüberlebens gemeinsam mit der Kaplan-Meyer-Kurve beschrieben wurde (s. 4.6.2.1).

In der Cox-Regressionsanalyse erwies sich der Faktor „Histologische Diagnosegruppe“ als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben als nicht signifikant ($p = 0,070$).

Auch zu den einzelnen Subgruppen „Seltene HGG WHO III“ ($p = 0,134$) und „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ ($p = 0,057$) konnten im Vergleich zur Referenzgruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ keine signifikanten Aussagen gemacht werden (s. Tabelle 26).

Der *Likelihood-Ratio*-Test zur Modellgüte dieses Cox-Regressionsmodells hatte ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,040$). Somit stellt das vorliegende Regressionsmodell (mit der erklärenden Variable „Histologische Diagnosegruppe“) eine Verbesserung der Anpassung an die Daten im Vergleich zum Nullmodell (ohne erklärende Variable) dar.

Tabelle 26: Cox-Regressionsanalyse: Histologische Diagnosegruppe als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben

Variable	Fallzahl	<i>hazard ratio</i> (HR)	95%-Konfidenzintervall (für HR)	Signifikanzniveau (p)
<i>Histologische Diagnosegruppe</i>				0,070
Seltene HGG WHO III	6	0,211	0,028-1,612	0,134
Anaplastisches Astrozytom WHO III	18	0,345	0,115-1,034	0,057
HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)	30	-	-	-

Dargestellt sind die Ergebnisse einer Cox-Regressionsanalyse der Variable „Histologische Diagnosegruppe“ als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ($n = 54$; verwendete Fälle: 54, Fälle mit fehlenden Werten: 0). Angegeben sind die Fallzahl, die jeweilige *hazard ratio*, das 95%-Konfidenzintervall für die HR und das jeweilige Signifikanzniveau (p). Für die Referenzgruppe als Bezugsgröße sind bis auf die Fallzahl keine Werte angegeben (-).

3.7 Multivariatanalyse des Gesamtüberlebens (Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen)

In dieser Multivariatanalyse wird die Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre) betrachtet.

Durch eine Cox-Regressionsanalyse wurde der mögliche Einfluss verschiedener Faktoren (Geschlecht, Histologische Diagnosegruppe, Tumorlokalisierung, Tumorresektionsstatus) gleichzeitig auf das Gesamtüberleben überprüft. Die Auswahl der Faktoren erfolgte aufgrund der Signifikanz im Log-Rank-Test, dessen Ergebnisse gemeinsam mit den Kaplan-Meier-Kurven im vorherigen Abschnitt berichtet wurden (s. 4.6).

Zusammengefasst kann man sagen, dass die Variablen „Geschlecht“, „Histologische Diagnosegruppe“, „Tumorlokalisierung“ und „Tumorresektionsstatus“ unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben (OS) darstellen, da sie in der vorliegenden Cox-Regressionsanalyse statistisch signifikant ($p < 0,05$) waren (siehe Tabelle 27).

Anhand der vorliegenden Cox-Regressionsanalyse, insbesondere durch die *hazard ratios*, lassen sich bezüglich der verschiedenen prognostischen Faktoren detaillierte Aussagen machen:

In Bezug auf den Prognosefaktor „Geschlecht“, hatten die männlichen Patienten zu jeder Zeit ein um 24,0% höheres instantanes Risiko (HR: 1,240) zu versterben, als die weiblichen Patienten.

Betreffend den Prognosefaktor „Histologische Diagnosegruppe“, lassen sich die folgenden Aussagen machen: Die Patienten der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ hatten im Vergleich zur Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ein zu jeder Zeit um 77,9% niedrigeres instantanes Risiko (HR: 0,221) zu versterben.

Die Patienten der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ hatten im Vergleich zur Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ein zu jeder Zeit um 38,0% niedrigeres instantanes Risiko (HR: 0,620) zu versterben.

Bezüglich des Prognosefaktors „Tumorlokalisierung“, hatten Patienten mit der Tumorlokalisierung „Cortex“ im Vergleich zur Tumorlokalisierung „Brain, NOS“ ein zu jeder Zeit um 25,9% niedrigeres instantanes Risiko (HR: 0,741) zu versterben.

Patienten mit der Tumorlokalisierung „Cerebellum“ hatten im Vergleich zur Tumorlokalisierung „Brain, NOS“ ein zu jeder Zeit um 67,9% höheres instantanes Risiko (HR: 1,679) zu versterben.

Patienten mit der Tumorlokalisation „Midline“ hatten im Vergleich zur Tumorlokalisation „Brain, NOS“ ein jederzeit um 28,1% höheres instantanes Risiko (HR: 1,281), zu versterben.

Betreffend den Prognosefaktor „Tumorresektionsstatus“ hatten Patienten, die eine Totale oder subtotale Tumorresektion erhielten, im Vergleich zu den Patienten, bei denen kein relevantes Tumordebülking oder nur eine Biopsie durchgeführt wurde ein zu jeder Zeit um 50,8% niedrigeres instantanes Risiko (HR: 0,492), zu versterben.

Die Modellgüte dieser Cox-Regressionsanalyse wurde durch den *Likelihood-Ratio*-Test überprüft. Er ergab eine signifikante ($p < 0,000$) Verbesserung der Modellanpassung an die Daten durch das vorliegende Cox- Regressionsmodell (mit den erklärenden Faktoren) im Vergleich zu einem Nullmodell (ohne erklärende Faktoren). Somit ist dieses Cox-Regressionsmodell geeignet, um die Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben zu untersuchen.

Tabelle 27: Multivariatanalyse des Gesamtüberlebens (ältere Kinder und Jugendliche)

Variable	Fallzahl	<i>hazard ratio</i> (HR)	95%-Konfidenzintervall (für HR)	Signifikanzniveau (p)
<i>Geschlecht</i>				
Männlich	363	1,240	1,032-1,491	0,022
Weiblich	271	-	-	-
<i>Histologische Diagnosegruppe</i>				p < 0,001
Seltene HGG WHO III	72	0,221	0,146-0,335	p < 0,001
Anaplastisches Astrozytom WHO III	229	0,620	0,509-0,754	p < 0,001
HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)	333	-	-	-
<i>Tumorlokalisation</i>				p < 0,001
Cortex	200	0,741	0,568-0,968	0,028
Cerebellum	36	1,679	1,094-2,575	0,018
Midline	263	1,281	1,014-1,618	0,038
Brain, NOS (including overlapping lesions)	135	-	-	-
<i>Tumorresektionsstatus</i>				
Totale/Subtotale Tumorresektion	285	0,492	0,400-0,605	p < 0,001
Kein relevantes Tumordebulking oder nur Biopsie	349	-	-	-

Dargestellt sind die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse verschiedener Faktoren mit möglichem Einfluss auf das Gesamtüberleben (n = 659; verwendete Fälle: 634, Fälle mit fehlenden Werten: 25). Angegeben sind die Fallzahl, die jeweilige *hazard ratio*, das 95%-Konfidenzintervall für die HR und das jeweilige Signifikanzniveau (p). Für die Referenzgruppen als Bezugsgrößen sind bis auf die Fallzahl keine Werte angegeben (-).

3.8 Analyse des Langzeitüberlebens

3.8.1 Charakterisierung von Langzeitüberlebenden und nicht Langzeitüberlebenden im Rahmen beider Altersgruppen

Im Folgenden werden die Patienten mit Langzeitüberleben (*long term survival* (LTS)) im Vergleich zu den Patienten ohne Langzeitüberleben (Kein LTS) Patienten charakterisiert. Ein Langzeitüberleben ist hier definiert als ein Überleben fünf Jahre nach der Erstdiagnose. Es wurden erneut beide Altersgruppen getrennt betrachtet.

Für die Analyse des Langzeitüberlebens wurden insgesamt 598 Patienten aus dem gesamten Patientenkollektiv selektiert. Nicht berücksichtigt wurden dabei diejenigen Patienten, welche ein bisher beobachtetes Gesamtüberleben zwischen einem und weniger als fünf Jahren hatten und als aktuellsten Vitalstatus „lebend“ aufwiesen.

Die 598 selektierten Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe, bezeichnet als „LTS \geq 5 Jahre“, schloss diejenigen 94 Patienten ein, welche, unabhängig vom Vitalstatus, ein Gesamtüberleben von 5 Jahren oder mehr zeigten. Die Patientengruppe „Kein LTS \geq 5 Jahre“ umfasste 504 Patienten, welche ein Gesamtüberleben kürzer als 5 Jahre hatten und den Vitalstatus „verstorben“ aufwiesen.

Getrennt betrachtet nach Altersgruppen wiesen in der Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder 50,0% der Patienten (n=19) ein Langzeitüberleben auf („LTS \geq 5 Jahre“). 50,0% der Patienten (n=19) hatte kein Langzeitüberleben („Kein LTS \geq 5 Jahre“).

In der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen hingegen wiesen nur 13,4% (75 Patienten) ein Langzeitüberleben („LTS \geq 5 Jahre“) auf, während die große Mehrheit von 86,6% (485 Patienten) kein Langzeitüberleben („Kein LTS \geq 5 Jahre“) hatte. Dieser deutliche Unterschied im Anteil der langzeitüberlebenden Patienten zwischen den Altersgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,000$).

3.8.1.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung der Gruppe der Langzeitüberlebenden („LTS \geq 5 Jahre“) und nicht Langzeitüberlebenden („Kein LTS \geq 5 Jahre“) soll im Folgenden, jeweils separat für die beiden Altersgruppen, dargestellt werden.

In der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder ergab sich, wie in Abbildung 30 zu sehen ist, für die langzeitüberlebenden Patienten („LTS \geq 5 Jahre“) ein Altersmedian von 0,8 Jahre und ein Mittelwert für das Alter von 1,1 Jahren sowie eine Spannweite des Alters von 0,1-2,5 Jahren.

In der Gruppe der nicht langzeitüberlebenden Patienten („Kein LTS \geq 5 Jahre“) lag der Altersmedian bei 0,6 Jahr, ein Mittelwert für das Alter von 1,0 Jahren und eine Spannweite des Alters von 0,1-2,9 Jahren.

Insgesamt stellte sich für die Säuglinge und Kleinkinder der Altersmedian und der Altersmittelwert etwas höher für die langzeitüberlebenden, als für die nicht langzeitüberlebenden Patienten dar. Trotzdem war der Unterschied zwischen den Mittelwerten für das Alter nicht statistisch signifikant ($p = 0,934$).

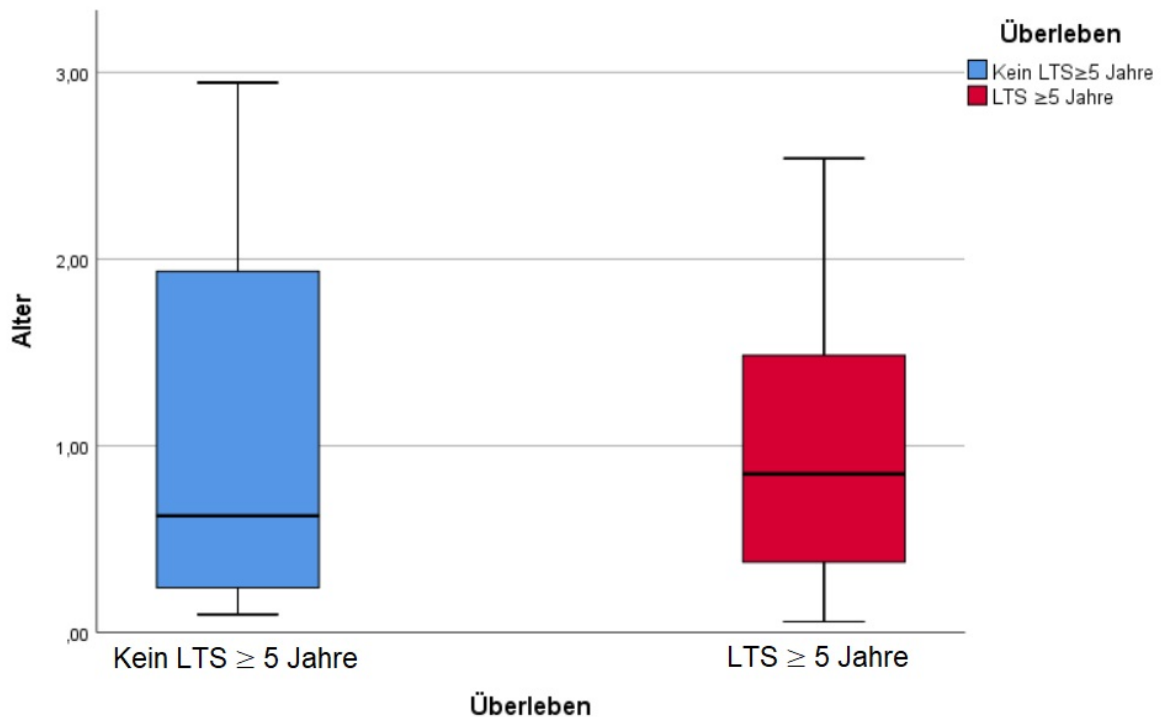


Abbildung 30: Altersverteilung von langzeitüberlebenden und nicht langzeitüberlebenden Patienten im Vergleich (Säuglinge und Kleinkinder) Dargestellt ist die Altersverteilung in der Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre) ($n = 38$), die differenziert wurde nach Langzeitüberleben („LTS \geq 5 Jahre“ ($n = 19$)) und kein Langzeitüberleben („Kein LTS \geq 5 Jahre“ ($n = 19$)). Die Darstellung erfolgte durch Box-Plots mit Abgrenzung von oberem und unterem Quartil, dem Median, sowie dem minimalen und maximalen Alter bei der Diagnosestellung. Auf der Ordinate ist das Alter in Jahren, und auf der Abszisse die jeweilige LTS-Gruppe dargestellt.

In der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen lag, wie auch in Abbildung 31 ersichtlich, in der Gruppe der Langzeitüberlebenden („LTS \geq 5 Jahre“) der Altersmedian bei 11,4 Jahren und der Mittelwert für das Alter bei 11,0 Jahren. Die Spannweite für das Alter reichte von 3,2-17,9 Jahren.

In der nicht langzeitüberlebenden Gruppe („Kein LTS \geq 5 Jahre“) betrug der Altersmedian 11,7 Jahre und der Altersmittelwert 11,2 Jahre. Die Spannweite reichte hier von 3,2-18,0 Jahren.

Insgesamt war in der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen sowohl der Altersmedian, als auch der Altersmittelwert für die langzeitüberlebenden Patienten geringfügig niedriger als für die nicht langzeitüberlebenden Patienten. Trotzdem unterschieden sich die Mittelwerte für das Alter nicht signifikant ($p = 0,626$).

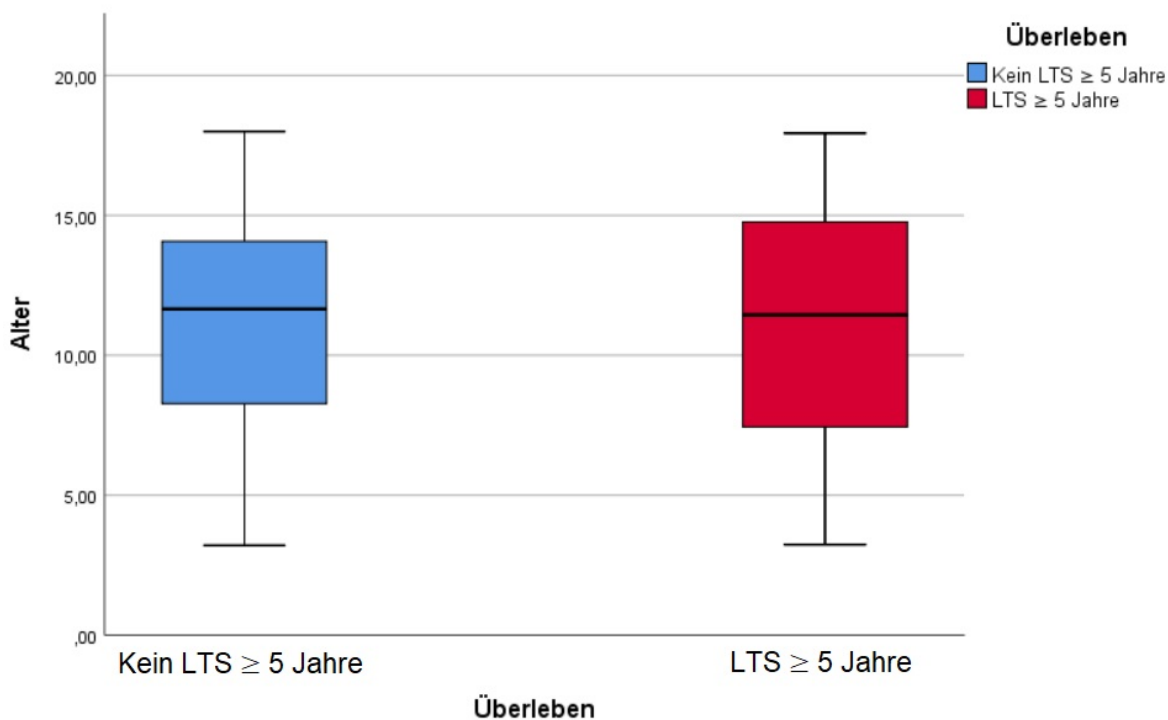


Abbildung 31: Altersverteilung von langzeitüberlebenden und nicht langzeitüberlebenden Patienten im Vergleich (ältere Kinder und Jugendliche) Dargestellt ist die Altersverteilung in der Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre) ($n = 560$), die differenziert wurde nach Langzeitüberleben („LTS ≥ 5 Jahre“ ($n=75$)) und kein Langzeitüberleben („Kein LTS ≥ 5 Jahre“ ($n = 485$)). Die Darstellung erfolgte durch Box-Plots mit Abgrenzung von oberem und unterem Quartil, dem Median, sowie dem minimalen und maximalen Alter bei der Diagnosestellung. Auf der Ordinate ist das Alter in Jahren, und auf der Abszisse die jeweilige LTS-Gruppe dargestellt.

3.8.1.2 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung bei langzeitüberlebenden und nicht langzeitüberlebenden Patienten stellt sich im Rahmen der beiden Altersgruppen wie folgt dar:

In der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder zeigte sich die Geschlechterverteilung für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten gleich, jeweils für die weiblichen Patienten bei 36,8% ($n = 7$) und für die männlichen Patienten bei 63,2% ($n = 12$). Dargestellt ist diese Verteilung auch in Abbildung 32.

Dementsprechend waren für die Säuglinge und Kleinkinder keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Überlebensgruppen feststellbar ($p = 1,000$).

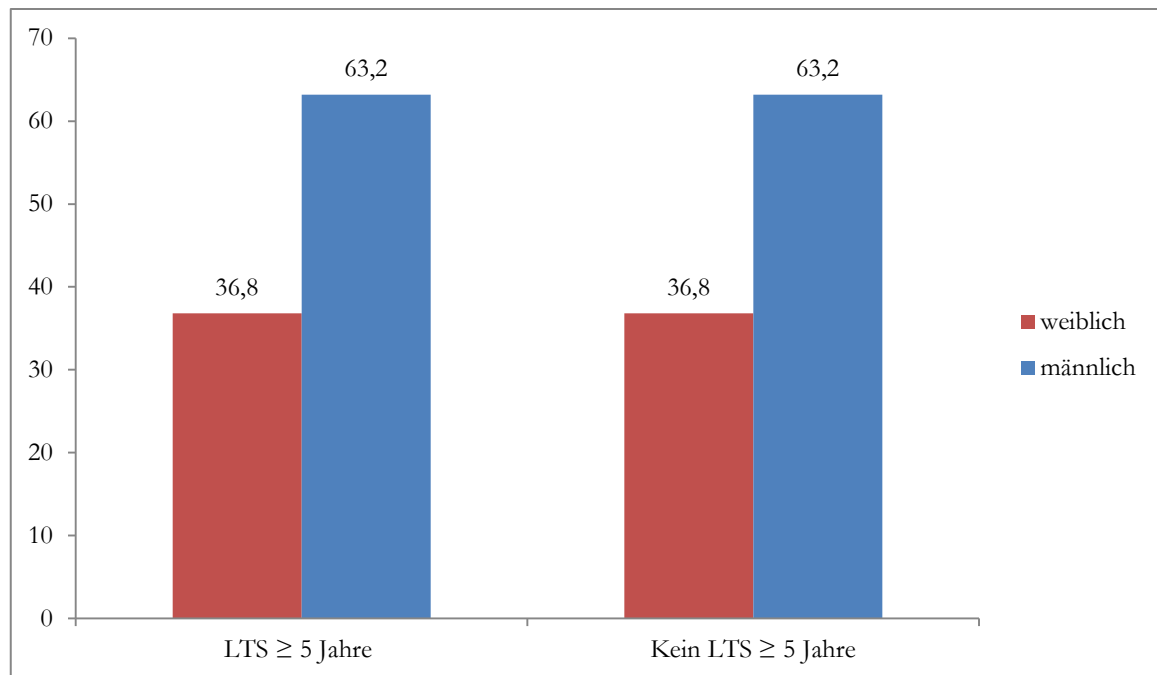


Abbildung 32: Geschlechterverteilung für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (Säuglinge und Kleinkinder) Dargestellt ist für die Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre) die Geschlechterverteilung in Prozent: In der Patientengruppe, die ein Langzeitüberleben („LTS ≥ 5 Jahre“) aufwies gab es 7 weibliche (36,8%) und 12 männliche (63,2%) Patienten. In der Patientengruppe, die kein Langzeitüberleben zeigte („Kein LTS ≥ 5 Jahre“) gab es ebenfalls 7 weibliche (36,8%) und 12 männliche Patienten (63,2%).

In der Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen zeigte sich, wie auch in Abbildung 33 zu sehen, folgende Geschlechterverteilung innerhalb der Überlebensgruppen:

In der langzeitüberlebenden Gruppe „LTS ≥ 5 Jahre“ war der Anteil weiblicher Patienten mit 53,3% (n = 40) größer als der der männlichen Patienten mit 46,7% (n = 35).

In der nicht langzeitüberlebenden Gruppe „Kein LTS ≥ 5 Jahre“ hingegen war der Anteil der männlichen Patienten mit 59,2% (n = 287) größer, als der der weiblichen Patienten, welcher bei 40,8% (n = 198) lag.

Insgesamt gab es also mehr weibliche Patienten als männliche Patienten, die ein Langzeitüberleben aufwiesen. Außerdem gab es mehr männliche als weibliche Patienten, die kein Langzeitüberleben aufwiesen. Diese Unterschiede in der Geschlechterverteilung waren statistisch signifikant ($p = 0,041$).

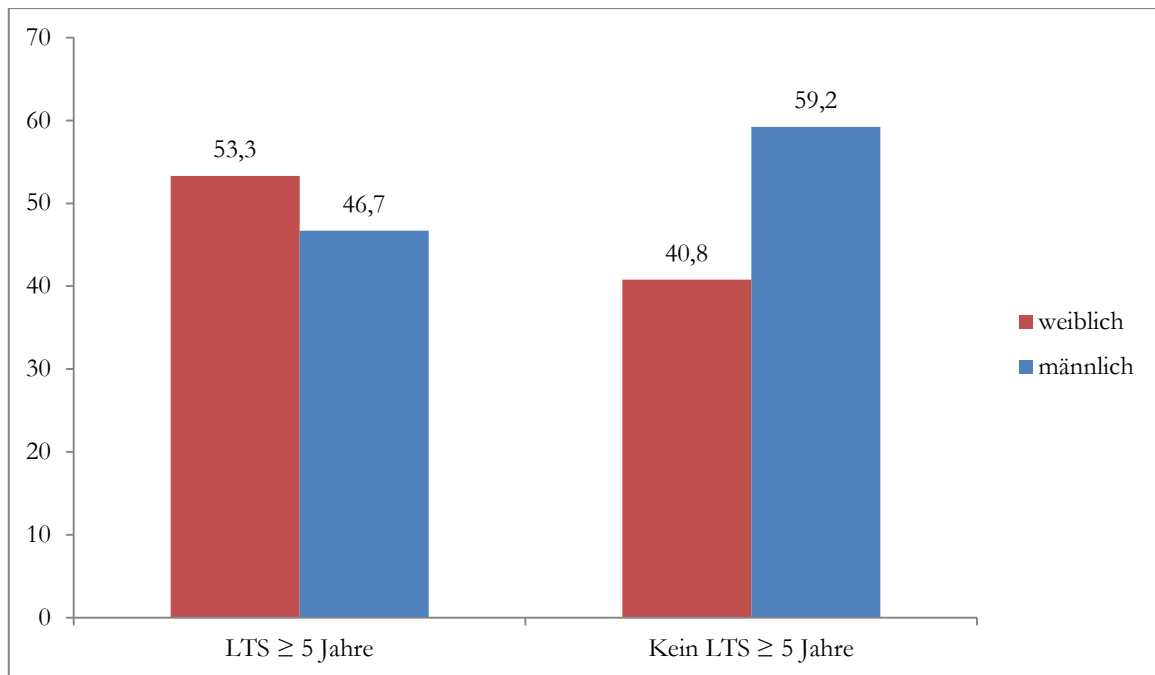


Abbildung 33: Geschlechterverteilung für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (ältere Kinder und Jugendliche)

Dargestellt ist für die Gruppe der älteren Kinder und Jugendliche (3-18 Jahre) die Geschlechterverteilung in Prozent: In der Patientengruppe, die ein Langzeitüberleben (LTS \geq 5 Jahre) aufwies, gab es 40 weibliche (53,3%) und 35 männliche (46,7%) Patienten. In der Patientengruppe, die kein Langzeitüberleben zeigte (Kein LTS \geq 5 Jahre), gab es 198 weibliche (40,8%) und 287 männliche Patienten (59,2%).

3.8.1.3 Verteilung der Tumordiagnosen

In der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder stellte sich die Verteilung der Tumordiagnosegruppen, wie in Abbildung 34 nachzuvollziehen, dar:

Unter den langzeitüberlebenden Patienten („LTS \geq 5 Jahre“) befanden sich die meisten Patienten in den Diagnosegruppen „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ (8 Patienten (42,1%)) und „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ (7 Patienten (36,8%)). Die wenigsten Patienten fanden sich in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ (4 Patienten (21,1%)).

An der Gruppe der nicht langzeitüberlebenden Patienten („Kein LTS \geq 5 Jahre“) hatte die Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ den größten Anteil, (15 Patienten (78,9%)). Deutlich weniger Patienten waren in der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ (4 Patienten (21,1%)). Unter den nicht langzeitüberlebenden Patienten und keine Patienten waren keine mit einem „Seltene HGG WHO III“.

Durch die Anwendung der Bonferroni-Korrektur wurde das Signifikanzniveau auf 1,7% angepasst. Signifikante Unterschiede in der Diagnoseverteilung auf langzeitüberlebende und nicht

langzeitüberlebende Patienten gab es zwischen den Diagnosen „Seltene HGG WHO III“ und „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ($p = 0,011$).

Diese signifikanten Unterschiede zeigten sich vor allem darin, dass alle Patienten mit einem seltenen HGG WHO III ein Langzeitüberleben aufwiesen, während der Großteil der Patienten mit einem HGG WHO IV zu den nicht langzeitüberlebenden Patienten gehörte und in dieser Überlebensgruppe auch die deutliche Mehrheit der Patienten ausmachte.

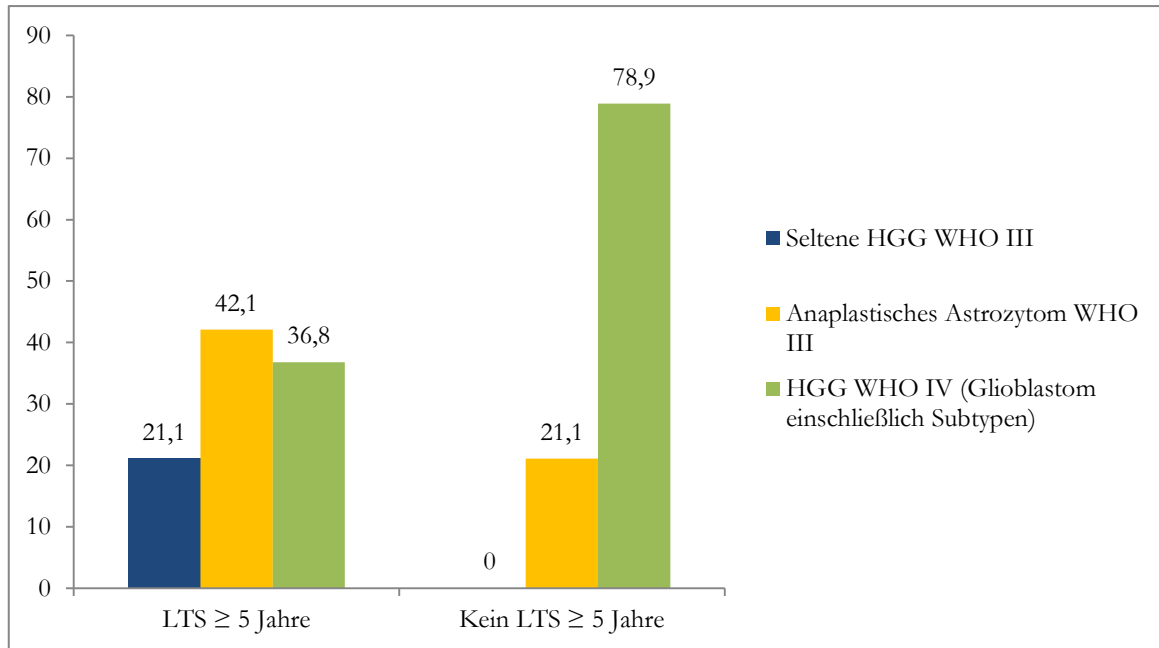


Abbildung 34: Diagnoseverteilung für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (Säuglinge und Kleinkinder) Dargestellt ist für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre) die Verteilung der Tumordiagnosen in Prozent: In der Patientengruppe, die ein Langzeitüberleben („LTS ≥ 5 Jahre“) aufwies, gab es 4 Patienten (21,1%) in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“, 8 Patienten (42,1%) in der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ und 7 Patienten (36,8%) in der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“. In der Patientengruppe, die kein Langzeitüberleben zeigte („Kein LTS ≥ 5 Jahre“), gab es keine Patienten (0%) in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“, 4 Patienten (21,1%) in der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ und 15 Patienten (78,9%) in der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“.

Die Diagnoseverteilung in den Überlebensgruppen stellte sich bei den älteren Kindern und Jugendlichen wie in Abbildung 35 zu erkennen dar:

In der langzeitüberlebenden Patientengruppe („LTS ≥ 5 Jahre“) war die Verteilung der Diagnosen relativ ausgeglichen mit 26 Patienten (34,7%) in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“, 25 Patienten (33,3%) in der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ und 24 Patienten (32,0%) in der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“.

In der nicht langzeitüberlebenden Patientengruppe „Kein LTS \geq 5 Jahre“ waren die meisten Patienten ($n=282$ (58,1%)) in der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“, gefolgt von 178 Patienten (36,7%) in der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III und 25 Patienten (5,2%) in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“.

Durch die Anwendung der Bonferroni-Korrektur wurde das Signifikanzniveau auf 1,7% angepasst. Signifikante Unterschiede in der Diagnoseverteilung auf langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten ergaben sich sowohl zwischen den Diagnosegruppen „Seltene HGG WHO III“ und „Anaplastisches Astrozytom WHO III“, als auch zwischen den Diagnosegruppen „Seltene HGG WHO III“ und „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ (jeweils $p < 0,001$): Diese signifikanten Unterschiede verdeutlichten sich darin, dass Patienten mit einem „Seltene HGG WHO III“ einen geringfügig höheren Anteil an den langzeitüberlebenden Patienten hatten, als die beiden anderen Diagnosegruppen. In der Gruppe der nicht langzeitüberlebenden Patienten fanden sich jedoch deutlich mehr Patienten mit einem „Anaplastischem Astrozytom“ und noch mehr Patienten mit einem „HGG WHO IV“ als mit einem „Seltene HGG WHO III“.

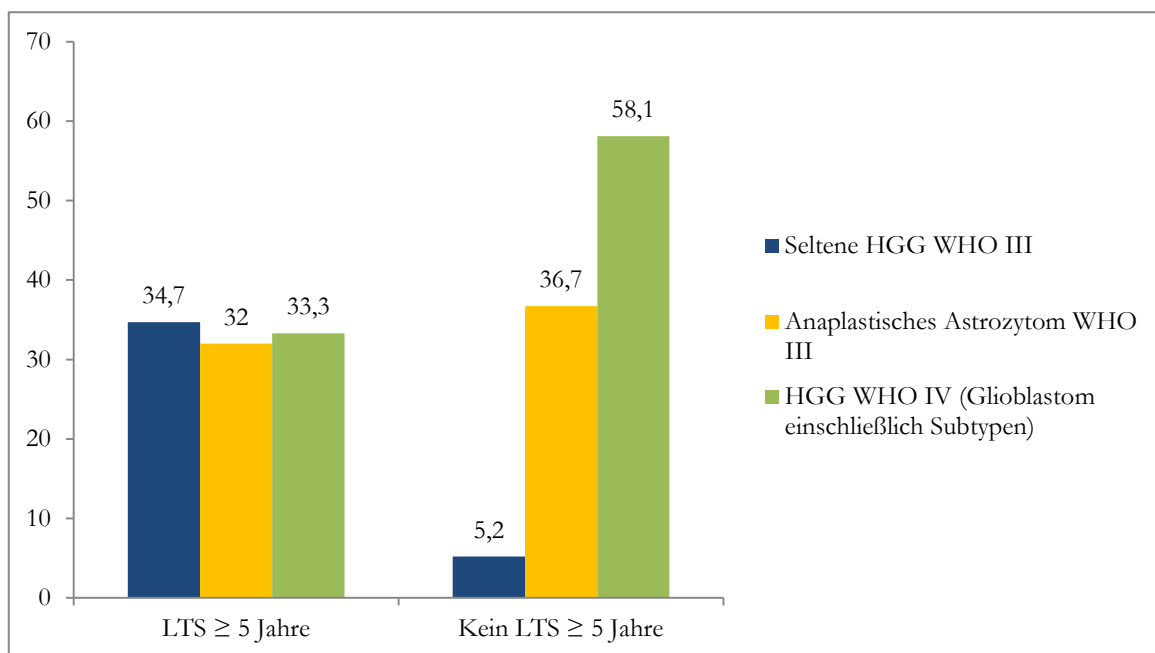


Abbildung 35: Diagnoseverteilung für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (ältere Kinder und Jugendliche) Dargestellt ist für die Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre) die Verteilung der Tumordiagnosen in Prozent: In der Patientengruppe, die ein Langzeitüberleben („LTS \geq 5 Jahre“) aufwies, gab es 26 Patienten (34,7%) in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“, 24 Patienten (32,0%) in der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ und 25 Patienten (33,3%) in der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“. In der Patientengruppe, die kein Langzeitüberleben zeigte („Kein LTS \geq 5 Jahre“), gab es 25 Patienten (5,2%) in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“, 178 Patienten (36,7%) in der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ und 282 (58,1%) in der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“.

3.8.1.4 Verteilung der Tumorlokalisationen

Die Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisationen im Rahmen der beiden Überlebensgruppen für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder ist in Abbildung 36 nachzuvollziehen. In der langzeitüberlebenden Gruppe „LTS \geq 5 Jahre“ waren die häufigsten Lokalisationen „Cortex“ und „Brain, NOS“ mit einem Anteil von jeweils 31,6% (jeweils $n = 6$). Die Lokalisation „Midline“ hatte einen Anteil von 26,3% ($n=5$), während der geringste Anteil bei der Lokalisation „Cerebellum“ mit 10,5% ($n = 2$) lag.

In der Gruppe „Kein LTS \geq 5 Jahre“ war die häufigste Lokalisation „Midline“ mit einem Anteil von 42,1% ($n = 8$), gefolgt von den Lokalisationen „Cortex“ und „Brain, NOS“ mit einem Anteil von jeweils 26,3% ($n = 5$). Den geringsten Anteil hatte auch hier die Lokalisation „Cerebellum“ mit 5,3% ($n = 1$).

Es ließen sich für die betrachtete Altersgruppe nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur und Anpassung des Signifikanzniveaus auf 0,83% keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Tumorlokalisationen auf die beiden Überlebensgruppen feststellen ($p = 0,751$).

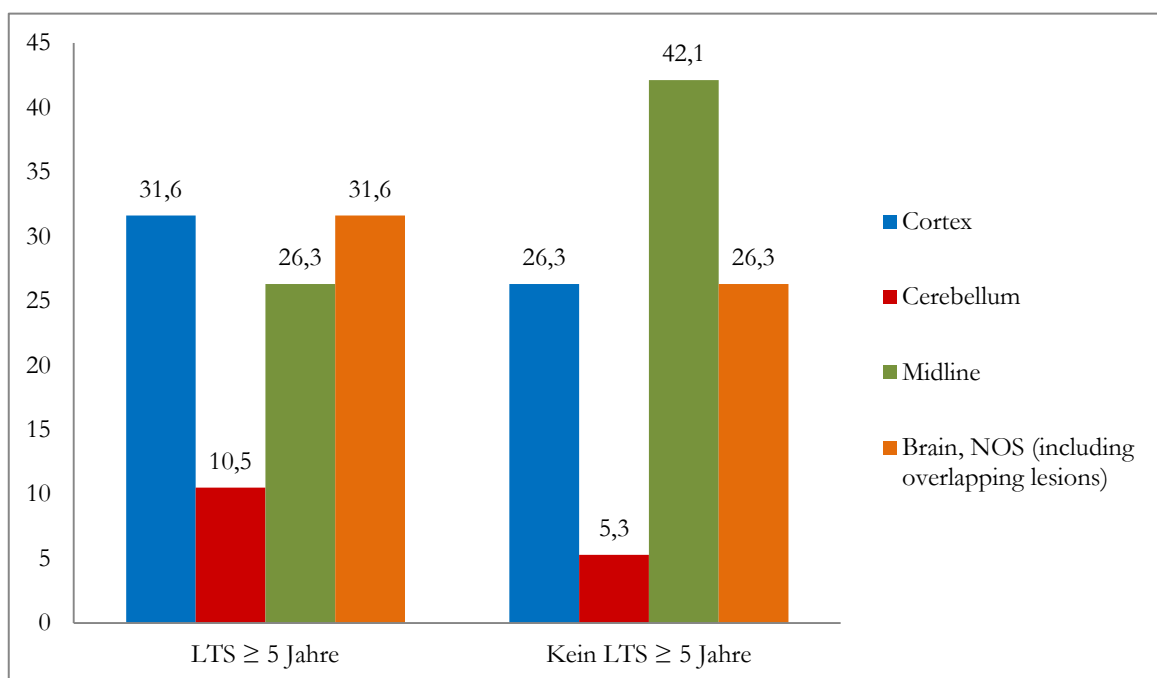


Abbildung 36: Verteilung der Tumorlokalisationen für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (Säuglinge und Kleinkinder) Dargestellt ist für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre) die Verteilung der Tumorlokalisationen in Prozent: Die Patientengruppe, die ein Langzeitüberleben („LTS \geq 5 Jahre“) aufwies, umfasste 6 Patienten (31,6%) mit der Lokalisation „Cortex“, 2 Patienten (10,5%) mit der Lokalisation „Cerebellum“, 5 Patienten (26,3%) mit der Lokalisation „Midline“ und 6 Patienten (31,6%) mit der Lokalisation „Brain, NOS (including overlapping lesions)“. Die Patientengruppe, die kein Langzeitüberleben zeigte („Kein LTS \geq 5 Jahre“) umfasste 5 Patienten (26,3%) mit der Lokalisation „Cortex“, einen Patienten (5,3%) mit der Lokalisation „Cerebellum“, 8 Patienten (42,1%) mit der Lokalisation „Midline“ und 5 Patienten (26,3%) mit der Lokalisation „Brain, NOS (including overlapping lesions)“.

In der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen verteilten sich die Lokalisationen folgendermaßen auf die Überlebensgruppen (s. Abbildung 37):

In der Gruppe der langzeitüberlebenden Patienten „LTS \geq 5 Jahre“ hatte die Tumorlokalisierung „Cortex“ den höchsten Anteil mit 44,0% (n = 33). Einen Anteil von 26,7% (n = 20) hatte die Lokalisation „Midline“, während die Lokalisation „Brain, NOS“ 25,3% (n = 19) der Patienten ausmachte. Den geringsten Anteil hatte die Lokalisation „Cerebellum“ mit 4,0% (n = 3).

In der Gruppe der nicht langzeitüberlebenden Patienten „Kein LTS \geq 5 Jahre“ war die häufigste Tumorlokalisierung „Midline“ mit 45,6% (n = 221), gefolgt von der Lokalisation „Cortex“ mit 24,9% (n = 121) und der Lokalisation „Brain, NOS“ mit einem Anteil von 23,7% (n = 115). Den geringsten Anteil hatte auch hier die Lokalisation „Cerebellum“ mit 5,8% (n = 28).

Es erfolgte eine Anpassung des Signifikanzniveaus auf 0,83% durch eine Bonferroni-Korrektur.

Signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisationen im Rahmen der beiden Überlebensgruppen fanden sich für die Lokalisation „Cortex“ und die Lokalisation „Midline“ ($p < 0,001$):

Diese signifikanten Unterschiede zeigen sich darin, dass die Lokalisation „Cortex“ im Vergleich zur Lokalisation „Midline“ einen deutlich höheren Anteil an den Patienten in der langzeitüberlebenden Gruppe hatte. Die Lokalisation „Midline“ hingegen hatte einen höheren Anteil an den Patienten der nicht langzeitüberlebenden Gruppe, als die Lokalisation „Cortex“.

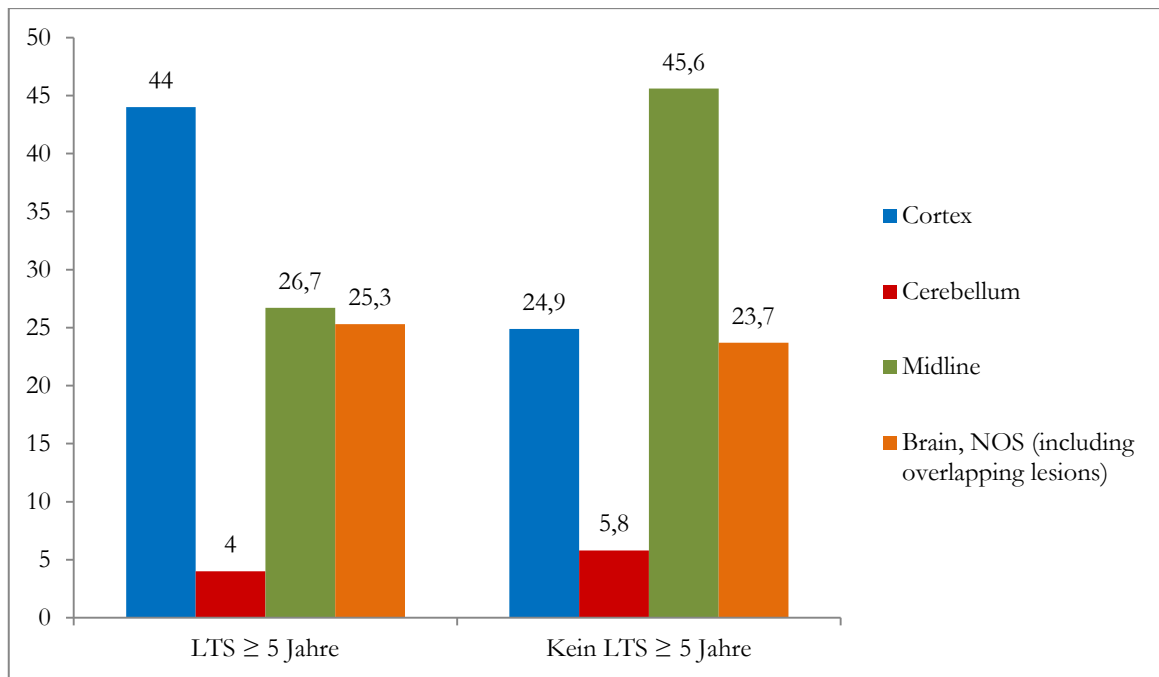


Abbildung 37: Verteilung der Tumorlokalisationen für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (ältere Kinder und Jugendliche) Dargestellt ist für die Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre) die Verteilung der Tumorlokalisationen in Prozent: Die Patientengruppe, die ein Langzeitüberleben („LTS ≥ 5 Jahre“) aufwies, umfasste 33 Patienten (44,0%) mit der Lokalisation „Cortex“, 3 Patienten (4,0%) mit der Lokalisation „Cerebellum“, 20 Patienten (26,7%) mit der Lokalisation „Midline“ und 19 Patienten (25,3%) mit der Lokalisation „Brain, NOS (including overlapping lesions)“. Die Patientengruppe, die kein Langzeitüberleben zeigte („Kein LTS ≥ 5 Jahre“), umfasste 121 Patienten (24,9%) mit der Lokalisation „Cortex“, 28 Patienten (5,8%) mit der Lokalisation „Cerebellum“, 221 Patienten (45,6%) mit der Lokalisation „Midline“ und 115 Patienten (23,7%) mit der Lokalisation „Brain, NOS (including overlapping lesions)“.

3.8.1.5 Verteilung des Tumorresektionsstatus

In der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder stellte sich der Tumorresektionsstatus für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten, wie auch in Abbildung 38 nachzuvollziehen, dar.

In der langzeitüberlebenden Gruppe „LTS ≥ 5 Jahre“ hatte mit 68,4% (13 Patienten) die deutliche Mehrheit der Patienten eine totale oder subtotale Tumorresektion erhalten, während nur 31,6% (6 Patienten) kein relevantes Tumordebülking oder nur eine Biopsie bekommen hatten.

In der nicht langzeitüberlebenden Gruppe „Kein LTS ≥ 5 Jahre“ hingegen hatte mit 9 Patienten (52,9%) die knappe Mehrheit der Patienten kein relevantes Tumordebülking oder nur eine Biopsie erhalten, während bei 8 Patienten (47,1%) eine totale oder subtotale Tumorresektion vorgenommen wurde.

Die beobachteten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung des Tumorresektionsstatus in den beiden Überlebensgruppen waren für diese Altersgruppe nicht statistisch signifikant. ($p = 0,194$).

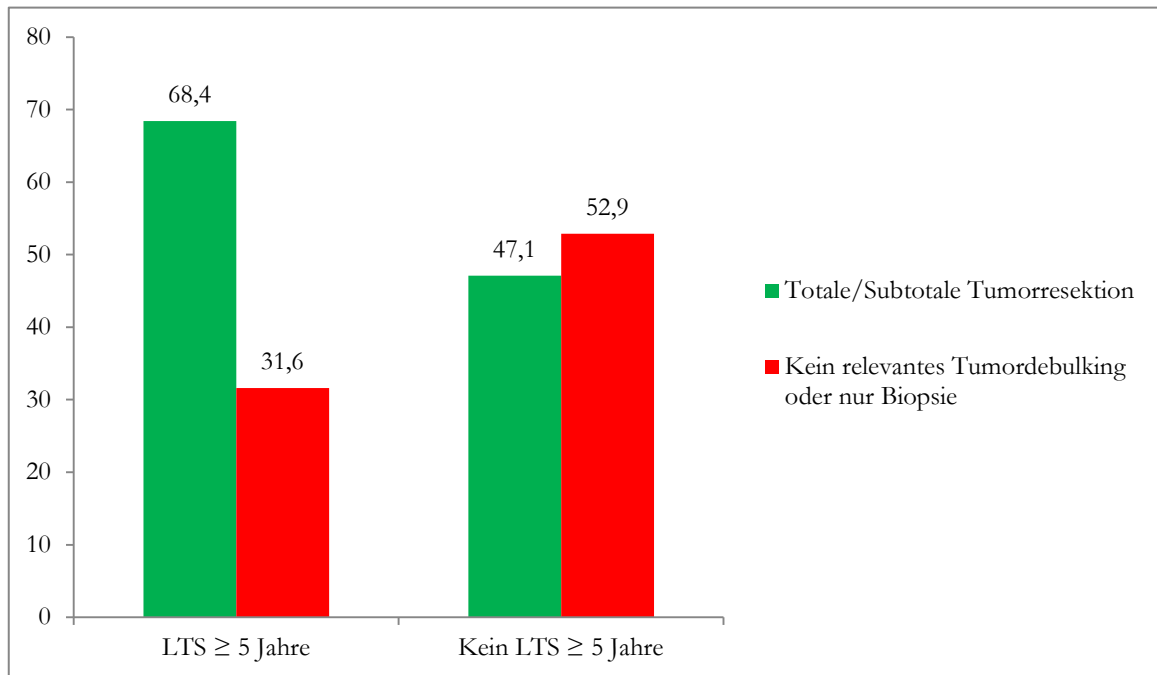


Abbildung 38: Ausmaß der Tumorresektion für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (Säuglinge und Kleinkinder) Dargestellt ist für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre) der Tumorresektionsstatus in Prozent: In der Patientengruppe, die ein Langzeitüberleben („LTS ≥ 5 Jahre“) aufwies, gab es 13 Patienten (68,4%), die eine „Totale/Subtotale Tumorresektion“ erhielten und 6 Patienten (31,6%), die „Kein relevantes Tumordebülking oder nur eine Biopsie“ bekommen hatten. In der Patientengruppe, die kein Langzeitüberleben zeigte („Kein LTS ≥ 5 Jahre“), gab es 8 Patienten (47,1%), welche eine „Totale/Subtotale Tumorresektion“ erhielten und 9 Patienten (52,9%), bei denen „Kein relevantes Tumordebülking oder nur [eine] Biopsie“ vorgenommen wurde.

In der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen war der Tumorresektionsstatus, wie in Abbildung 39 zu erkennen, auf die Überlebensgruppen verteilt:

In der langzeitüberlebenden Gruppe „LTS ≥ 5 Jahre“ hatte mit 67,6% (50 Patienten) der Großteil der Patienten eine totale oder subtotale Tumorresektion erhalten. Bei nur 32,4% (24 Patienten) wurde kein relevantes Tumordebülking oder nur eine Biopsie vorgenommen.

In der nicht langzeitüberlebenden Gruppe „Kein LTS ≥ 5 Jahre“ hingegen wurde mit 65,0% (303 Patienten) bei einem Großteil der Gruppe kein relevantes Tumordebülking oder nur eine Biopsie durchgeführt, während bei den übrigen 35,0% (163 Patienten) eine totale oder subtotale Tumorresektion vorgenommen wurde.

Die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung des Tumorresektionsstatus auf beide Überlebensgruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$). Diese signifikanten Unterschiede zeig-

ten sich vor allem darin, dass die Mehrheit der langzeitüberlebenden Patienten eine totale oder subtotale Tumorresektion erhalten hatten, während bei der Mehrheit der nicht langzeitüberlebenden Patienten kein relevantes Tumordebulking oder nur eine Biopsie vorgenommen wurde.

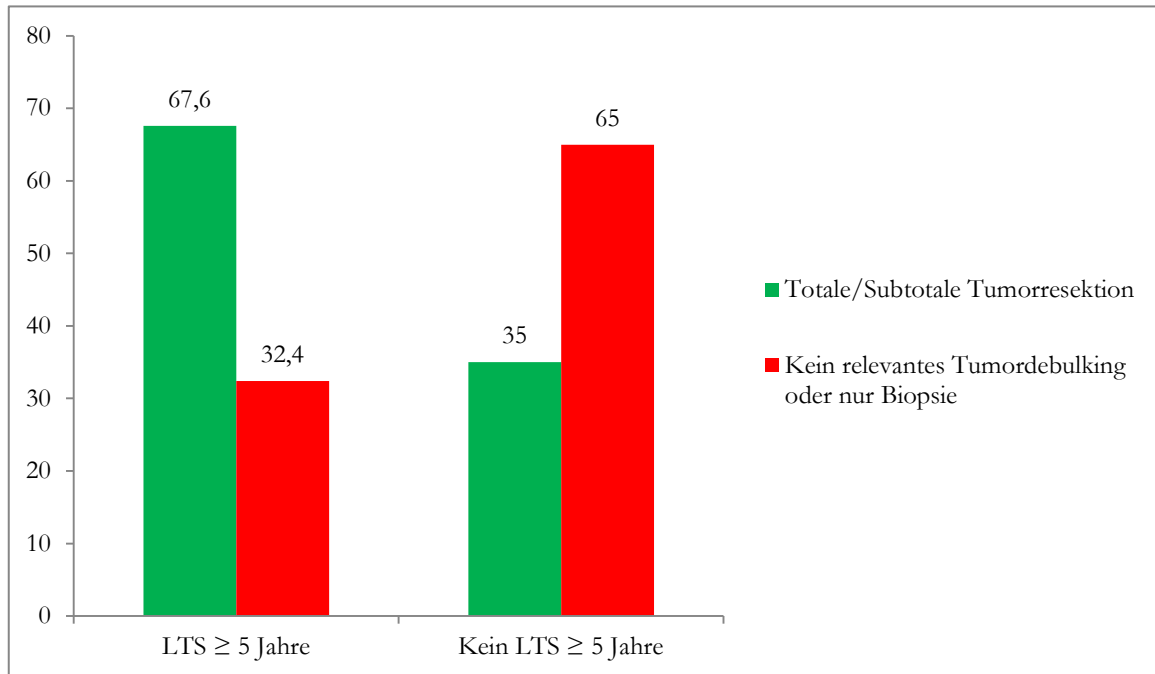


Abbildung 39: Ausmaß der Tumorresektion für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten im Vergleich (ältere Kinder und Jugendliche) Dargestellt ist für die Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre) der Tumorresektionsstatus in Prozent: In der Patientengruppe, die ein Langzeitüberleben („LTS ≥ 5 Jahre“) aufwies, gab es 50 Patienten (67,6%), die eine „Totale/Subtotale Tumorresektion“ erhielten und 24 Patienten (32,4%), die „Kein relevantes Tumordebulking oder nur [eine] Biopsie“ bekommen hatten. In der Patientengruppe, die kein Langzeitüberleben zeigte („Kein LTS ≥ 5 Jahre“), gab es 163 Patienten (35,0%), welche eine „Totale/Subtotale Tumorresektion“ erhielten und 303 Patienten (65,0%), bei denen „Kein relevantes Tumordebulking oder nur [eine] Biopsie“ vorgenommen wurde.

3.8.2 Histologische Diagnosegruppe als möglicher Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben (Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder)

Die betrachtete Altersgruppe ist die der Säuglinge und Kleinkinder. Durch eine binäre logistische Regressionsanalyse wurde die Variable „Histologische Diagnosegruppe“ als möglicher unabhängiger Prognosefaktoren für die Chance auf ein Langzeitüberleben (gleich oder länger als fünf Jahre nach der Erstdiagnose) untersucht.

Zusammengefasst kann man sagen, dass die Variable „Histologische Diagnosegruppe“ anhand dieser logistischen Regressionsanalyse nicht als unabhängiger Prognosefaktor für die Chance auf ein Langzeitüberleben verstanden werden kann, da der Wald-Test für diese Variable nicht signifikant war (s. Tabelle 28, $p = 0,163$). Dementsprechend kann auch zu den Chancen der verschiedenen Diagnoseentitäten auf ein Langzeitüberleben keine Aussage gemacht werden.

Tabelle 28: Binäre logistische Regressionsanalyse: Histologische Diagnosegruppe als Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben

Variable	Fallzahl	Regressionskoeffizient B	odds ratio (OR)	95%-Konfidenzintervall (für OR)	Signifikanzniveau (p)
<i>Histologische Diagnosegruppe</i>					0,163
Seltene HGG WHO III	48	21,965	3461731806	Unterer Wert: 0,000, oberer Wert: nicht berechenbar	0,999
Anaplastisches Astrozytom WHO III	196	1,455	4,286	0,958-19,178	0,057
HGG WHO IV°(Glioblastom einschließlich Subtypen)	296	-	-	-	-

Analyse der Variable „Histologische Diagnosegruppe“ als Prognosefaktor für die Chance auf ein Langzeitüberleben (≥ 5 Jahre) für Säuglinge und Kleinkinder ($n = 54$; einbezogene Fälle in die Analyse: 38, fehlende Fälle: 16). Angegeben sind die Fallzahl, die jeweilige *odds ratio* (OR), das 95%-Konfidenzintervall für die OR und das Signifikanzniveau (p). Für die Referenzgruppen als Bezugsgrößen sind bis auf die Fallzahl keine Werte angegeben (-).

Tabelle 29: Modellgütetests der binären logistischen Regressionsanalyse (Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder)

Likelihood-Ratio-Test (Signifikanz)	Pseudo-R ² (Nagelkerke-R ²)
0,007	0,305

Dargestellt sind die Signifikanz im *Likelihood-Ratio*-Test sowie das Nagelkerke-R², welches zu den Pseudo-R²-Tests gehört. Ein signifikanter *Likelihood-Ratio*-Test bedeutet, dass das vorliegende Regressionsmodell eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Nullmodell darstellt. Das Nagelkerke-R² stellt die Verbesserung des Schätzerfolges des vorliegenden Regressionsmodells im Vergleich zum Nullmodell dar (siehe auch 3.6.3).

Die Modellgüte für das vorliegende Regressionsmodell lässt sich nach Tabelle 29 wie folgt beurteilen: Das Modell als Ganzes erwies sich im *Likelihood-Ratio*-Test als signifikant ($p = 0,007$). Ein Nagelkerke-R² von 0,305 zeigte eine prozentuale Verbesserung des Schätzerfolgs von 30,5% durch das Regressionsmodell mit den erklärenden Variablen im Vergleich zum Schätzerfolg des Nullmodells (Urban und Mayerl 2011). Für Pseudo-R²-Statistiken werden bereits Werte zwischen 0,2 und 0,4 im Sinne einer guten Anpassung des Modells interpretiert (Backhaus et al. 2018). Daher weist das vorliegende logistische Regressionsmodell mit

einem Nagelkerke- R^2 von 0,305 eine gute Modellanpassung auf und ist grundsätzlich geeignet, die Chance auf ein Langzeitüberleben zu erklären.

3.8.3 Binäre logistische Regressionsanalyse von möglichen Prognosefaktoren für ein Langzeitüberleben (Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen)

Die betrachtete Altersgruppe ist die der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre). Durch eine binäre logistische Regressionsanalyse wurde der Einfluss verschiedener Variablen (Geschlecht, Histologische Diagnosegruppe, Tumorlokalisierung, Tumorresektionsausmaß) als mögliche unabhängige Prognosefaktoren für ein Langzeitüberleben (gleich oder länger als fünf Jahre nach der Erstdiagnose) untersucht.

Zusammengefasst kann man sagen, dass die Variablen „Geschlecht“, „Histologische Diagnosegruppe“ und „Tumorresektionsstatus“ unabhängige Prognosefaktoren für ein Langzeitüberleben sind, da sie sich in der vorliegenden Logistischen Regressionsanalyse statistisch signifikant ($p < 0,05$) zeigten. Auch die Variable „Tumorlokalisierung“ lässt sich hier als unabhängiger Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben einstufen ($p = 0,046$). Zu den einzelnen Lokalisationsgruppen lassen sich jedoch in Bezug auf die genaue Wahrscheinlichkeit eines Langzeitüberlebens im Bezug zur Referenzgruppe „Brain, NOS“ keine statistisch signifikanten Aussagen machen (siehe Tabelle 30).

Anhand der vorliegenden Logistischen Regressionsanalyse lassen sich bezüglich der verschiedenen prognostischen Faktoren folgende Aussagen machen:

In Bezug auf den Prognosefaktor Geschlecht hatten die männlichen Patienten eine um 46,8% geringere Chance (OR: 0,532) auf ein Langzeitüberleben als die weiblichen Patienten.

Betreffend den Prognosefaktor histologische Diagnosegruppe hatten die Patienten der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ im Vergleich zur Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ eine 17,8-mal so hohe Chance (OR: 17,813; um 1681,3% höhere Chance) auf ein Langzeitüberleben.

Die Patienten der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ hatten im Vergleich zur Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ eine 3,3-mal so hohe Chance (OR: 3,333; um 233,3% höhere Chance) auf ein Langzeitüberleben.

In Bezug auf den Prognosefaktor Tumorresektionsausmaß hatten Patienten, die eine totale oder subtotale Tumorresektion erhielten, im Vergleich zu den Patienten, bei denen kein relevantes Tumorbulking oder nur eine Biopsie durchgeführt wurde eine 4,4-mal so hohe Chance (OR: 4,400; um 340% höhere Chance) auf ein Langzeitüberleben.

Tabelle 30: Binäre logistische Regressionsanalyse: Prognosefaktoren für ein Langzeitüberleben

Variable	Fallzahl	Regressionskoeffizient B	odds ratio (OR)	95%-Konfidenzintervall (für OR)	Signifikanzniveau (p)
<i>Geschlecht</i>					
Männlich	310	-0,631	0,532	0,300-0,942	0,031
Weiblich	230	-	-	-	-
<i>Histologische Diagnosegruppe</i>					p < 0,001
Seltene HGG WHO III	48	2,880	17,813	8,054-39,398	p < 0,001
Anaplastisches Astrozytom WHO III	196	1,204	3,333	1,653-6,718	0,001
HGG WHO IV°(Glioblastom einschließlich Subtypen)	296	-	-	-	-
<i>Tumorlokalisation</i>					0,046
Cortex	150	0,320	1,376	0,658-2,879	0,396
Cerebellum	31	-1,176	0,309	0,069-1,370	0,122
Midline	238	-0,499	0,607	0,284-1,300	0,199
Brain, NOS (including overlapping lesions)	121	-	-	-	-
<i>Tumorresektionsausmaß</i>					
Totale/Subtotale Tumorresektion	213	1,481	4,400	2,283-8,478	0,001
Kein relevantes Tumorbulking oder nur Biopsie	327	-	-	-	-

Dargestellt sind die Ergebnisse der logistische Regressionsanalyse für die Patienten aus der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (n = 659; einbezogene Fälle in die Analyse: 540, fehlende Fälle: 119). Angegeben sind die Fallzahl, die jeweilige *odds ratio* (OR), das 95%-Konfidenzintervall für die OR und das jeweilige Signifikanzniveau (p). Für die Referenzgruppen als Bezugsgrößen sind bis auf die Fallzahl keine Werte angegeben (-).

Tabelle 31: Modellgütetests der binären logistischen Regressionsanalyse (Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen)

Likelihood-Ratio-Test (Signifikanz)	Pseudo-R² (Nagelkerke-R²)
p < 0,001	0,294

Dargestellt sind die Signifikanz im *Likelihood-Ratio*-Test sowie das Nagelkerke-R², welches zu den Pseudo-R²-Tests gehört. Ein signifikanter *Likelihood-Ratio*-Test bedeutet, dass das vorliegende Regressionsmodell eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Nullmodell darstellt. Das Nagelkerke-R² stellt die Verbesserung des Schätzerfolges des vorliegenden Regressionsmodells im Vergleich zum Nullmodell dar (siehe auch 3.6.3).

Die Modellgüte für das vorliegende Regressionsmodell lässt sich anhand von Tabelle 31 wie folgt beurteilen: Das Modell als Ganzes erweist sich im *Likelihood-Ratio*-Test als signifikant ($p < 0,001$). Ein Nagelkerke-R² von 0,294 zeigte eine prozentuale Verbesserung des Schätzerfolgs von 29,4% durch das Regressionsmodell mit den erklärenden Variablen im Vergleich zum Schätzerfolg des Nullmodells (Urban und Mayerl 2011). Für Pseudo-R²-Statistiken werden bereits Werte zwischen 0,2 und 0,4 im Sinne einer guten Anpassung des Modells interpretiert (Backhaus et al. 2018). Daher weist das vorliegende logistische Regressionsmodell mit einem Nagelkerke-R² von 0,294 eine gute Modellanpassung auf und ist geeignet, die Chance auf ein Langzeitüberleben zu erklären.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollten klinische und epidemiologische Parameter analysiert werden, welche das Gesamtüberleben von Patienten mit pädiatrischen hochgradigen Gliomen (mit Ausnahme von diffus intrinsischen Ponsgliomen) beeinflussen. Es sollte herausgefunden werden, inwiefern diese Parameter als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben verstanden werden können.

Des Weiteren war das Ziel dieser Arbeit zu analysieren, welche Ausprägungen der untersuchten Parameter charakteristisch für langzeitüberlebende Patienten sind. Außerdem sollte untersucht werden, inwiefern diese Parameter als unabhängige Prognosefaktoren für ein Langzeitüberleben betrachtet werden können.

Weitergehend sollte die Frage diskutiert werden, ob auf Basis dieser Erkenntnisse die Entwicklung eines prognostischen Scores für das Gesamtüberleben und insbesondere für die Chance auf ein Langzeitüberleben möglich ist.

Die Prognose von hochgradigen Gliomen bei pädiatrischen Patienten ist heutzutage immer noch schlecht. Ein Langzeitüberleben von mindestens fünf Jahren nach Diagnose wird nur sporadisch erreicht. Hochgradige Gliome stellen eine der häufigsten Ursachen für ein Versterben im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung im Kindesalter dar. Eine Metaanalyse verschiedener Studien, welche das Gesamtüberleben von Patienten mit hochgradigem Gliom in Kindes- und Jugendalter während der letzten 20 Jahre untersucht hatten, ergab, dass das Gesamtüberleben für diese Patienten unabhängig von der Therapie schlecht ist. Lediglich in den letzten 10 Jahren sei möglicherweise ein Trend zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens festzustellen (Kline et al. 2017).

Die relativ große Anzahl an Patienten ermöglichte es in der vorliegenden Arbeit, differenzierte Analysen durchzuführen und signifikante Ergebnisse zu erhalten. Diese wären bei einer kleineren Patientengruppe so wahrscheinlich nicht erreicht worden. Durch den Ausschluss der Patienten mit diffus intrinsischen Ponsgliomen (DIPG) lag für jeden Patienten eine histologisch gestellte Diagnose vor. Eine referenzhistologische Bestätigung der Diagnose war eine Voraussetzung zur Aufnahme in das vorliegende Patientenkollektiv. Eine referenzhistologische Bestätigung der Diagnose ist in vielen anderen bisherigen Untersuchungen nicht bei allen Patienten vorhanden. Eine Referenzbeurteilung ist insofern von Vorteil, da ohne sie irrtümlich als HGG klassifizierte niedriggradige Gliome mit in die Untersuchungen eingeschlossen werden könnten. Das würde wiederum die Beurteilbarkeit der Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse begrenzen, da niedriggradige Gliome häufig ein besseres Gesamtüberleben zeigen (Qadoumi et al. 2009; Fouladi et al. 2003). Durch die Referenzbegutachtung wird somit die Datenqualität deutlich erhöht.

Zunächst sollen die Ergebnisse der deskriptiven Analyse (siehe 4.1-4.5) diskutiert werden:

Hinsichtlich der Epidemiologie ließ sich in der vorliegenden Arbeit überwiegend die bereits aus der Literatur bekannte Datenlage bestätigen: Der Altersmedian bei der Erstdiagnose lag für die Gesamtpatientengruppe bei 11,7 Jahren. Dieser liegt im Vergleich zum Altersmedian, den der deutsche Kinderkrebsreport für alle ZNS-Tumoren berichtete (6 Jahre und 10 Monate) (Kaatsch et al. 2019), deutlich höher. Zu beachten ist bei diesem Vergleich jedoch zum einen, dass dort nicht nur HGG, sondern auch andere ZNS-Tumoren erfasst wurden und zum anderen, dass im Bericht des deutschen Kinderkrebsreportes die Spannweite des Alters von 0-15 Jahre reichte, während sie in dieser Arbeit von 0-18 Jahren reicht. Eine Studie mit einer Patientenkohorte, welche ein mit der vorliegenden Arbeit eher vergleichbares Diagnose-spektrum mit anaplastischen Astrozytomen und Glioblastoma multiforme, sowie eine Alters-spannweite von 0-22 Jahren aufwies, berichtete über einen Median des Erkrankungsalters von 13 Jahren (Boudaouara et al. 2019).

Die Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit ist weitestgehend mit den Daten aus dem deutschen Kinderkrebsreport vereinbar: Etwas mehr als die Hälfte der hier betrachteten Patienten (57,4%) war männlich, mit einem Geschlechterverhältnis von 1,3:1 (m/w), während es für alle ZNS-Tumoren im deutschen Kinderkrebsreport bei 1,2:1 lag. Andere Studien berichten ebenfalls über ein relativ ausgeglichenes Geschlechterverhältnis der pädiatrischen Patienten mit HGG (Fangusaro 2012; Ostrom et al. 2019).

Die häufigsten Tumorlokalisationen in dieser Arbeit waren „Cortex“ (31,7%) und „Midline“ (39,4 %), welche entsprechend einer Lokalisation im Großhirn oder im Hirnstamm zu verstehen sind. Die häufigsten Diagnosegruppen im betrachteten Patientenkollektiv waren „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ und „Anaplastisches Astrozytom WHO III“. Das ist, unter Beachtung der Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit keine Patienten mit DIPG berücksichtigt wurden, mit bereits bekannten Daten bezüglich der Lokalisation und den häufigsten histologischen Diagnosen von pädiatrischen HGG aus der Literatur vereinbar (Fangusaro 2012; Cage et al. 2012; Qaddoumi et al. 2009; Coleman et al. 2020).

Der Vergleich des Tumorresektionsstatus mit anderen Studien, die sich mit pädiatrischen Patienten mit hochgradigem Gliom beschäftigt hatten, zeigte leichte Unterschiede. Beim Vergleich muss beachtet werden, dass in der vorliegenden Arbeit die totale und subtotale Resektion in einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst wurden. Der prozentuale Anteil der Patienten mit totalen und subtotalen Resektionen ist daher in der vorliegenden Arbeit recht hoch (45,7%). Das wird auch beim Vergleich mit anderen Studien deutlich, die zwischen totaler und subtotaler Tumorresektion differenzieren: In der *Children's Cancer Group*(CCG)-945-Studie mit 131 Patienten mit HGG wurde eine vollständige Tumorresektion (>90%) bei 37% der Kinder erreicht (Wisoff et al. 1998). Eine weitere Studie mit 51 Patienten mit HGG (unter Ausschluss von Hirnstammgliomen ohne histologische Diagnose) berichtete über das Erreichen einer

totalen Tumorresektion in 23% der Fälle und einer subtotalen Resektion in 59% der Fälle (Walston et al. 2015).

Die Altersgruppen „Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre)“ und „Ältere Kinder und Jugendliche (3-18 Jahre)“ unterschieden sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung, der Tumorlokalisation und der histologischen Diagnosegruppe, sowie auch bezüglich des Tumorresektionsstatus in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant voneinander.

Daher konnten bisherige Erkenntnisse bezüglich der Tumorlokalisationen bei Säuglingen und Kleinkindern durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden: In verschiedenen Studien, die sich unter anderem mit pädiatrischen hochgradigen Gliomen im Säuglings- und Kleinkindalter befassten, war eine Lokalisation in den Großhirnhemisphären für diese Altersgruppe als besonders häufig berichtet worden (El-Ayadi et al. 2017).

Trotz fehlender signifikanter Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Parameter wurden beide Altersgruppen für die weiteren Überlebenszeitanalysen getrennt betrachtet. Dies geschah zum einen, weil die beiden Altersgruppen in der hier durchgeführten Überlebenszeitanalyse ein signifikant unterschiedliches Gesamtüberleben zeigten (s. u.). Zum anderen erschien eine separate Analyse der Altersgruppen im Anbetracht der „infant HGGs“ als einer bereits vermuteten eigenständigen genetischen Entität, mit einer eigenen Pathogenese und einem eigenen biologischen Verhalten (Gielen et al. 2015), sinnvoll.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Analyse des Gesamtüberlebens (OS) (siehe 4.6-4.8) diskutiert werden: In dieser Arbeit wurde das Gesamtüberleben der Patienten in Bezug auf die zuvor beschriebenen Parameter (Altersgruppen, Histologische Diagnosegruppen, Geschlecht, Tumorlokalisationen, Ausmaß der Tumorresektion) untersucht. Zunächst sollte in einer Univariateanalyse mittels der Kaplan-Meier-Kurve und einem anschließenden Logrank-Test herausgefunden werden, ob die Subgruppen der eben genannten Parameter signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zeigen. Im Anschluss wurde mittels einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht, welche Parameter als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben identifiziert werden können.

In der Univariateanalyse des Gesamtüberlebens wurde zuerst das Gesamtüberleben der beiden Altersgruppen miteinander verglichen. Es zeigte sich für die Altersgruppe der „Säuglinge und Kleinkinder“ ein signifikant besseres Gesamtüberleben, als für die Altersgruppe der „Älteren Kinder und Jugendlichen“. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bereits bei einer vorherigen Analyse einer Patientenkohorte aus der HIT-HGG-Datenbank (Kramm et al. 2008). Darüber hinaus kann dies durch verschiedene Veröffentlichungen bestätigt werden: So berichteten andere Analysen über ein im Vergleich zu älteren Kindern besseres Gesamtüberleben von HGG-Patienten, welche jünger als drei Jahre (Sanders et al. 2007; Grundy et al. 2010), bzw. jünger als 2 Jahre (Dufour et al. 2006) alt waren. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für das Ge-

samtüberleben lag in der vorliegenden Analyse für die „Säuglinge und Kleinkinder“ bei $64,2 \pm 6,6\%$. Im Vergleich dazu lag in einer Studie mit 16 Kindern unter drei Jahren mit HGG die Fünf-Jahres-Überlebensrate nur wenig höher, bei $66,3\%$. (Sanders et al. 2007). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen lag in der vorliegenden Analyse bei $21,1\% \pm 1,8\%$ und befindet sich damit in dem Bereich zwischen 15% und 35% , in dem das 5-Jahres-Überleben allgemein für pädiatrische HGG nach bisherigen Metaanalysen der Literatur liegt (Fangusaro 2012).

Im Hinblick auf die histologischen Tumordiagnosegruppen stellte sich das Gesamtüberleben in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder als grenzwertig signifikant unterschiedlich dar ($p = 0,049$). Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tumordiagnosegruppen konnten allerdings nicht angegeben werden. Bei nur einem eingetretenen Ereignis und fünf zensierten Patienten von sechs Patienten in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ betrug das Gesamtüberleben nach fünf Jahren $100,0\% \pm 0,0\%$. Dieser Wert ist daher mit Vorsicht und nur begrenzt zu interpretieren. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag für die Patienten mit Anaplastischem Astrozytom bei $77,8\% \pm 9,8\%$, während sie für die Patienten mit einem HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen) bei $49,1\% \pm 9,3\%$ lag.

In einer anderen Analyse der gleichen Altersgruppe lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Anaplastischem Astrozytom ($n = 9$) bei $77,8\% \pm 13,9\%$ (Sanders et al. 2007). Diese stimmte recht genau mit der Fünf-Jahres-Überlebensrate dieser Diagnoseentität in der vorliegenden Arbeit überein (s. o.). Für die Diagnosegruppe des Glioblastoma multiforme ergab sich dort jedoch eine deutlich höhere Fünf-Jahres-Überlebensrate ($80,0\% \pm 17,9\%$) als in der vorliegenden Arbeit. Dies könnte möglicherweise dadurch bedingt sein, dass bei Sanders et al. nur fünf Patienten mit einem GBM betrachtet wurden, während in der vergleichbaren Diagnosegruppe der vorliegenden Arbeit 30 Patienten untersucht wurden.

In der Multivariatanalyse des Gesamtüberlebens dieser Arbeit ließ sich die histologische Diagnosegruppe nicht als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder bestätigen ($p = 0,070$). In anderen Studien, welche sich mit der gleichen Altersgruppe beschäftigten, konnte durch die histologischen Diagnosegruppen (Duffner et al. 1996; Sanders et al. 2007), oder auch durch die histologischen Gradeinteilungen (Dufour et al. 2006) ebenfalls keine signifikante Vorhersage für das Überleben gemacht werden. Zwar wurden die Tumorgrade in der vorliegenden Arbeit nicht explizit untersucht, jedoch waren die Histologischen Diagnosegruppen auch nach den WHO-Graden zusammengefasst.

Die fehlende Signifikanz der histologischen Diagnosegruppen bezüglich einer Vorhersage für das Gesamtüberleben wurde von Duffner et al. beispielsweise auf die geringe Patientenzahl der Analysen zurückgeführt (Duffner et al. 1996). Das könnte auch in der vorliegenden Arbeit ein Grund für die sehr knappe Signifikanz der Ergebnisse in der Univariatanalyse sein.

Die Analyse des Gesamtüberlebens der histologischen Diagnosegruppen ergab in der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen signifikante Unterschiede: Es konnte ein signifikant höheres Gesamtüberleben für die Tumordiagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ im Vergleich zu den beiden anderen Diagnosegruppen festgestellt werden (jeweils $p < 0,001$). Zudem war das Gesamtüberleben der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ signifikant höher als das Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ($p = 0.006$).

In einer anderen Analyse, welche die Chemotherapieregime verschiedener CCG-Studien verglich, ergaben sich bei einer vergleichbaren Einteilung der Tumordiagnosegruppen ebenfalls ähnliche signifikante Unterschiede für das Gesamtüberleben, wie in der vorliegenden Arbeit: HGG-Patienten mit „Anderen Diagnosen“ (u. A. anaplastische Gangliogliome, anaplastische Oligodendrogliome, gemischte maligne Gliome) hatten ebenfalls ein höheres Gesamtüberleben als Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom oder einem Glioblastoma multiforme. Das Gesamtüberleben für Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom war wiederum höher als für Patienten mit einem Glioblastoma multiforme (Finlay et al. 1995). Die genauen Werte der Überlebensraten von Finlay et al. können leider nicht mit denen unserer Analyse verglichen werden. Durch eine weitere neuropathologische Revision der von Finlay et al. untersuchten Tumordiagnosen stellten sich mehrere, zunächst als hochgradig klassifizierte Gliome als niedriggradige Gliome heraus. Durch den Anteil der niedriggradigen Gliome ergaben sich dementsprechend bei Finlay et al. höhere Werte für die Überlebensraten, auch wenn sich an den prognostischen Ergebnissen grundsätzlich nichts änderte (Pollack et al. 2003).

Zusammenfassend lassen sich also dadurch die prognostischen Ergebnisse dieser Arbeit im Hinblick auf ein besseres Gesamtüberleben der Patienten mit „Seltene HGG WHO III“ im Vergleich zu denen mit „Anaplastischen Astrozytomen WHO III“ oder einem „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ bestätigen. Auch das bessere Gesamtüberleben von Patienten mit „Anaplastischem Astrozytom WHO III“ im Vergleich zu Patienten mit einem „HGG WHO IV“ erscheint durch die eben genannte Quelle (Finlay et al. 1995; Pollack et al. 2003) und andere Analysen (Sposto et al. 1989) plausibel. Zu einem Vergleich der Überlebensraten müssen jedoch weitere Quellen herangezogen werden:

In der vorliegenden Arbeit betrug für Patienten der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ die Fünf-Jahres Überlebensrate $61,2\% \pm 6,3\%$. Geeignete Vergleichswerte für die Überlebenszeiten der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ in der Literatur zu finden, gestaltete sich aufgrund der Seltenheit der dort zusammengefassten Tumorentitäten herausfordernd. Diese Tumorentitäten waren unter anderem das anaplastische Gangliogliom, oder das anaplastische Oligodendrogliom. Eine Analyse der *Surveillance, epidemiology and end results*(SEER)-Datenbank ergab für anaplastischen Gangliogliome eine 5-Jahres-Überlebensrate von 63% (Selvanathan et al. 2011). Diese Überlebensrate ist der in der vorliegenden Arbeit zwar sehr ähnlich, jedoch beschränkte sich die Analyse nicht auf die pädiatrische Population. In einer

Veröffentlichung, welche Oligodendrogliome bei pädiatrischen Patienten aus der SEER-Datenbank auswertete, zeigte sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 85% (Goel et al. 2018). Der im Vergleich zu der 5-Jahres-Überlebensrate der vorliegenden Arbeit deutlich höhere Wert erklärt sich höchstwahrscheinlich dadurch, dass bei Goel et al. auch niedriggradige Oligodendrogliome berücksichtigt wurden.

In der vorliegenden Arbeit lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen) bei $12,4\% \pm 2,0\%$. Eine damit vergleichbare Fünf-Jahres-Überlebensrate ergab sich in einer Studie mit 1173 Patienten mit Glioblastoma multiforme zwischen 0 und 19 Jahren, diese lag dort bei 17% (Liu et al. 2018). Dass diese leicht höher ausfiel als die der vorliegenden Analyse, könnte daran liegen, dass bei Liu et al. auch sehr junge Patienten berücksichtigt wurden, während beim Vergleichswert der vorliegenden Analyse der Fokus auf den älteren Kindern und Jugendlichen lag.

In der Multivariatanalyse der vorliegenden Arbeit ergaben sich die Histologischen Diagnosegruppen mit Grad-III-Tumoren, „Seltene HGG WHO III“ ($p < 0,001$) und „Anaplastisches Astrozytom III“ ($p < 0,001$) als signifikant unabhängige Prognosefaktoren für ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich mit der Gruppe mit Grad-IV-Tumoren „HGG WHO IV“. In der Literatur stellte sich dies ähnlich dar: In anderen Analysen war der Tumorgrad IV ein unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zum Tumorgrad III (Qaddoumi et al. 2009; Muhammed et al. 2019). In einer vorherigen Analyse der HIT-HGG-Datenbank stellte sich der histologische Tumorgrad ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben dar ($p = 0,025$) (Kramm et al. 2006). Zwar wurden die Tumorgrade in der vorliegenden Arbeit nicht explizit untersucht, jedoch waren die Histologischen Diagnosegruppen auch nach den WHO-Graden zusammengefasst.

Im Gegensatz dazu konnte in der Auswertung der pädiatrischen HGG-Studie „*HGG efficacy and tolerability research of Bevacizumab in young children and adolescents (HERBY)*“ der WHO-Grad nicht als signifikant unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bestätigt werden ($p = 0,96$ in der Multivariatanalyse) (Varlet et al. 2020). Ein Grund für die fehlende Signifikanz des WHO-Grades als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben könnte, wie von Varlet et al. erwähnt, die auf 174 begrenzte Anzahl an Patienten sein. In der vorliegenden Arbeit hingegen konnten mit 634 Patienten wesentlich mehr Fälle in die Multivariatanalyse der Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens einbezogen werden und signifikante Ergebnisse erreicht werden.

Das Gesamtüberleben der Geschlechter unterschied sich in dieser Arbeit zwar nicht signifikant in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder, dafür aber in der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen. Die weiblichen Patienten zeigten dort ein signifikant besseres Gesamtüberleben als die männlichen Patienten ($p = 0,027$): Das mediane OS für die weiblichen Patienten lag bei 1,5 Jahren (95%-Konfidenzintervall 1,3-1,8 Jahre) und für die männlichen Patienten bei 1,3 Jahren (95%-Konfidenzintervall 1,6-1,5 Jahre). Innerhalb der histologi-

schen Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom“ konnte ebenfalls ein signifikant besseres Gesamtüberleben für die weiblichen Patienten ($p = 0,008$) festgestellt werden.

Im Vergleich dazu wird in einer Analyse, welche 97 Patienten unter 21 Jahren mit HGG (inklusive Hirnstammgliome) untersuchte, ebenfalls über ein besseres Gesamtüberleben der weiblichen Patienten berichtet: Die weiblichen Patienten zeigten dabei ein medianes OS von 2,4 Jahren, während das mediane OS der männlichen Patienten bei 1,4 Jahren lag (McCrea et al. 2015). Dieser im Vergleich zur vorliegenden Analyse größere Unterschied im OS zwischen den Geschlechtern lässt sich möglicherweise durch die unterschiedlich großen Patientenkohorten erklären. Zudem ist beim Vergleich der Patientenkohorten zu beachten, dass bei eben genannter Untersuchung, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, jegliche Hirnstammgliome miteinbezogen wurden, sofern eine histologische Diagnose vorlag.

In der vorliegenden Arbeit wurde für die Altersgruppe der 3-18-jährigen Patienten der Parameter „Geschlecht“ als unabhängiger Prognosefaktor ($p = 0,022$) mit einem Überlebensvorteil für das weibliche Geschlecht identifiziert (HR für männliche Patienten: 1,240).

In (McCrea et al. 2015) stellte sich dies ähnlich dar, dort konnte die Variable „Geschlecht“ ebenfalls als signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ($p < 0,001$) bestätigt werden, mit einem noch deutlicheren Überlebensvorteil für weibliche Patienten (HR: 0,4 für weibliche Patienten).

Das Gesamtüberleben für die Tumorlokalisationen unterschied sich in dieser Arbeit nicht signifikant in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder.

Für die Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen konnte ein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens für die Tumorlokalisationen festgestellt werden: Insbesondere die Lokalisation „Cortex“ (medianes OS: 2,3 Jahre) hatte ein signifikant höheres kumulatives Gesamtüberleben als die Lokalisationen „Brain, NOS“ (medianes OS: 1,4 Jahr), „Midline“ (medianes OS: 1,1 Jahr) und „Cerebellum“ (medianes OS: 0,9 Jahr). Auch innerhalb der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ stellte sich für die Lokalisation „Cortex“ ein signifikant höheres OS als für die Lokalisation „Cerebellum“ ($p = 0,002$) und die übrigen Lokalisationen (jeweils $p < 0,001$) dar. In der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ lag das OS für die Lokalisation „Cortex“ signifikant höher als für die Lokalisation „Midline“ ($p < 0,001$).

Im Vergleich dazu stellten sich in der Analyse pädiatrischer HGG von (McCrea et al. 2015) die Tumorlokalisationen ebenfalls als signifikant mit der Länge des Gesamtüberleben assoziiert heraus: Kinder mit supratentoriellen Tumoren hatten ein medianes OS von 2,4 Jahren, während das mediane OS für Kinder mit cerebellären Tumoren 1,9 Jahre, für Kinder mit Tumoren im Thalamus 1,3 Jahre und für Kinder mit Tumoren im Hirnstamm 1,0 Jahr betrug (McCrea et al. 2015). Auch wenn in dieser Analyse die Tumorlokalisationen etwas anders un-

terteilt wurden, als in der vorliegenden Arbeit, so lassen sich in diesem Fall grob die Lokalisationen „Cortex“ mit „Supratentoriell“, „Midline“ mit „Hirnstamm“ und „Thalamus“, sowie „Cerebellum“ mit „Cerebellum“ vergleichen und jeweils überwiegend ähnliche Werte für das mediane OS (s. oben) feststellen. Eine Ausnahme bildet das mediane OS der cerebellären Tumoren, der für die Patienten der HIT-HGG-Datenbank in der vorliegenden Arbeit deutlich niedriger als bei McCrea et al. war. Ein Grund dafür könnten die unterschiedlich großen Patientengruppen mit einer Tumorlokalisierung im Cerebellum sein: Mit 6 Patienten bei McCrea et al. und 36 Patienten in der vorliegenden Arbeit wäre es plausibel, dass sich ein so deutlicher Unterschied im medianen OS dieser Patientengruppen zeigt. In einer anderen Analyse von Patienten der HIT-HGG-Datenbank wurde ein ähnlich niedriges medianes OS von 0,92 Jahren für cerebellär gelegene Tumoren, wie in der vorliegenden Arbeit, festgestellt. (Karremann et al. 2013). Zudem gab es trotz der Unterschiede im medianen OS für die Tumorlokalisierung im Cerebellum Überschneidungen der 95%-Konfidenzintervalle (0,3-1,6 Jahre in der vorliegenden Arbeit; 1,0-6,1 Jahre bei (McCrea et al. 2015)).

Für pädiatrische Patienten mit einem Glioblastoma multiforme wurde in einer Analyse der *National Cancer Database* (USA), ähnlich wie für die Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ in der vorliegenden Arbeit, ein signifikant schlechteres OS für Patienten mit zentral gelegenen Tumoren (vergleichbar mit der Lokalisation „Midline“), als für Patienten mit hemisphärisch gelegenen Tumoren (vergleichbar mit der Lokalisation „Cortex“), festgestellt (Liu et al. 2018). Dieses schlechtere Gesamtüberleben von Patienten mit „HGG WHO IV“ in zentraler Lokalisation lässt sich möglicherweise auch durch die 2016 bei der Revision der 4. Auflage der WHO-Klassifikation für Hirntumore neu eingeführten Tumorentität des „Diffusen Mittellinienglioms WHO IV, H3K27M mutiert“, erklären: Für diese Tumorentität wurde bereits eine eher ungünstige Prognose, auch unabhängig von der Tumorlokalisierung, festgestellt (Karremann et al. 2018). Sie rekrutiert sich höchstwahrscheinlich in thalamischer und spinaler Lokalisation aus bisher als „Glioblastom“ oder „Anaplastisches Astrozytom“ klassifizierten Tumoren. Für die Patientenkohorte der vorliegenden Arbeit konnte der H3K27-Status erst retrospektiv bestimmt werden. Daher sind vor allem in Midline-Lokalisation Überschneidungen der in der vorliegenden Arbeit betrachteten Diagnosegruppen mit „Diffusen Mittelliniengliomen WHO IV, H3K27M mutiert“ möglich.

In der Multivariatanalyse der vorliegenden Arbeit konnte die Tumorlokalisierung als signifikanter unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden, wobei die folgenden signifikanten Aussagen gemacht werden konnten: Für die Lokalisation „Cortex“ (HR: 0,741) bestand im Vergleich zur Referenzlokalisierung „Brain, NOS“ ein jederzeit um 25,9% geringeres instantanes Risiko zu versterben. Patienten mit der Tumorlokalisierung „Midline“ (HR: 1,281) hatten im Vergleich zur Referenzlokalisierung „Brain, NOS“ ein jederzeit um 28,1% höheres instantanes Risiko zu versterben. Ein noch höheres instantanes Risiko, jederzeit zu versterben, zeigten Patienten mit der Tumorlokalisierung „Cerebellum“ (HR: 1,679):

Hier lag dieses, im Vergleich zur Referenzlokalisierung „Brain, NOS“, um 67,9% höher. Diesen Tumorlokalisationen wird, nach der vorliegenden Analyse, eine unabhängige prognostische Bedeutung zuteil, die sich nicht vollständig durch die anderen in der Multivariatanalyse untersuchten Variablen erklären lässt. So zum Beispiel ist bei HGG, die im Cerebellum oder der Midline lokalisiert sind, häufig keine vollständige Tumorresektion möglich (Fangusaro 2012). Trotzdem haben diese Lokalisationen, unabhängig vom Ausmaß der Tumorresektion, eine ungünstige prognostische Bedeutung.

Die Tumorlokalisation als unabhängiger Prognosefaktor für das OS wurde auch in anderen Analysen thematisiert: In einer Studie, welche das Überleben von 51 pädiatrischen Patienten (jünger als 21 Jahre) mit HGG (unter Ausschluss von Hirnstammgliomen) untersuchte, stellte sich die Tumorlokalisation nur in der Univariatanalyse als signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben heraus. In der Multivariatanalyse ließ sich dies, anders als in der vorliegenden Arbeit, jedoch nicht bestätigen (Walston et al. 2015). In einer weiteren Studie, welche 6212 Patienten unter 20 Jahren mit Gliomen untersuchte, stellte sich in der Multivariatanalyse die Tumorlokalisation im Hirnstamm, ähnlich wie die Lokalisation „Midline“ in der vorliegenden Arbeit, als ungünstiger Prognosefaktor heraus (Qaddoumi et al. 2009). Allerdings lässt sich dieses Ergebnis mit der vorliegenden Arbeit nicht unmittelbar vergleichen, da Qaddoumi et al., im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, DIPG/diffuse Mittelliniengliome und niedriggradige Gliome in seine Analysen einschloss. Die Tumorlokalisation „Cerebellum“ zeigte sich bereits in einer vorherigen Analyse der HIT-HGG-Datenbank im Vergleich zu der Tumorlokalisation „Cortex“ als ungünstiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Als eine mögliche Erklärung dafür wurde dort eine, mit der Tumorlokalisation assoziierte, unterschiedliche Tumorbiologie vermutet (Karremann et al. 2013). Eine molekularpathologische Evaluation cerebellärer HGGs könnte hier möglicherweise weitere Erkenntnisse liefern.

Das Gesamtüberleben, betrachtet anhand des Ausmaßes der Tumorresektion, stellte sich in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder nicht als signifikant unterschiedlich im Log-Rank-Test heraus. Trotzdem ließ sich, beispielsweise bei Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensraten (Totale/Subtotale Tumorresektion: 70,2% ± 8,9%; Kein relevantes Tumordebulking oder nur Biopsie: 60,9% ± 10,2%) und anhand der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 25), ein höheres Gesamtüberleben für die Patientengruppe, welche eine totale oder subtotale Tumorresektion erhalten hatte, erkennen. In einer Analyse der gleichen Altersgruppe von 16 Patienten mit histologisch diagnostizierten HGG zeigte sich ein Trend zu einem besseren Gesamtüberleben für Patienten, bei denen eine totale Tumorresektion durchgeführt wurde („Gross total resection“). Dabei waren die Fünf-Jahres-Überlebensraten denen in der vorliegenden Arbeit sehr ähnlich: Sie lagen bei 70,0% ± 13,6% für die Patienten, welche eine totale Tumorresektion bzw. eine subtotale Tumorresektion erhalten hatten und bei 60,0% ± 21,9% für die Patienten, bei denen eine andere Resektion oder Biopsie durchgeführt wurde (Sanders et al. 2007). In einer Studie, welche 21 Kinder unter fünf Jahren mit hochgra-

digem Gliom, behandelt nach dem *Baby Brain Societe Française d'Oncologie Pediatrique* (BBSFOP)-Protokoll, untersuchte, konnte, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, kein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens anhand des Tumorresektionsausmaßes herausgefunden werden (Dufour et al. 2006). Die fehlende Signifikanz lag möglicherweise, wie auch durch Dufour et al. 2006 vermutet, an der geringen Patientenanzahl in dieser Altersgruppe. Das könnte auch in der vorliegenden Arbeit ein Grund für die fehlende Signifikanz der Unterschiede im Gesamtüberleben bezüglich des Ausmaßes der Tumorresektion sein.

In der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre) hingegen stellte sich ein signifikant längeres Gesamtüberleben für die Patienten, bei denen eine totale oder subtotale Tumorresektion durchgeführt wurde, dar: Das mediane Gesamtüberleben betrug für die Patienten, welche eine totale oder subtotale Tumorresektion erhalten hatten, 2,3 Jahre, während es für die Patienten, bei denen kein relevantes Tumordebulking oder nur eine Biopsie durchgeführt wurde, deutlich niedriger, nämlich bei 1,2 Jahren lag. Das Ein-Jahres-Überleben lag für eine totale oder subtotale Tumorresektion bei $75,4\% \pm 2,5\%$, während es bei keinem relevanten Tumordebulking oder nur einer Biopsie deutlich niedriger, bei $58,5\% \pm 2,6\%$ lag.

Dieses Ergebnis wird bestätigt durch vorherige Auswertungen der HIT-HGG-Datenbank: Dort lag das Ein-Jahres-Überleben für Patienten mit einer vollständigen Tumorresektion bei $73,1\% \pm 9,5\%$, während es bei einer nicht vollständigen Resektion $55,4\% \pm 7,07\%$ betrug (Kramm et al. 2006).

Innerhalb der Tumordiagnosegruppen stellte sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls ein signifikant besseres OS für Patienten mit einer totalen oder subtotale Tumorresektion, im Vergleich zu den Patienten, welche kein relevantes Tumordebulking oder nur eine Biopsie erhalten hatten, dar: Dies traf für alle Diagnosegruppen („Seltene HGG WHO III“ ($p=0,006$), „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ ($p < 0,001$) und „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ($p < 0,001$)) zu. So betrug zum Beispiel in der Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ das mediane OS für die Patienten mit totaler und subtotaler Tumorresektion 1,5 Jahre und für die Patienten, bei denen kein relevantes Tumordebulking oder nur eine Biopsie durchgeführt wurde, 1,0 Jahr.

Mit dem medianen OS für die Resektionsgruppen der Diagnosegruppe „HGG WHO IV“ vergleichbare Werte fanden sich in einer anderen Studie, welche sich mit pädiatrischen Patienten mit Glioblastoma multiforme beschäftigte: Dabei lag das mediane OS signifikant höher für Patienten mit totaler Resektion, nämlich bei 18 Monaten (1,5 Jahren), als für Patienten mit partieller Resektion (12 Monate (1 Jahr)), und als für Patienten mit einer Biopsie (11 Monate) (Adams et al. 2016).

In der Literatur lassen sich auch für die Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ die eben genannten signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben der beiden Resektionsgruppen bestätigen: Bereits in früheren Analysen stellte sich heraus, dass pädiatrische Pati-

enten mit hochgradigem Astrozytom, die nur eine Biopsie erhielten, ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen, als Patienten mit einem größeren Tumorresektionsausmaß (Spoto et al. 1989). Des Weiteren wurde eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei einer totalen Tumorresektion für die Diagnosen Anaplastisches Astrozytom und Glioblastoma multiforme auch in einer Analyse von 97 pädiatrischen Patienten mit HGG nachgewiesen (McCrea et al. 2015).

Vergleichswerte für die signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben beider Resektionsgruppen im Rahmen der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ in der Literatur zu finden, gestaltete sich nicht einfach. Zum einen lagen für die in dieser Diagnosegruppe zusammengefassten seltenen Tumorentitäten häufig Untersuchungen mit geringen Patientenzahlen vor, zum anderen wurde oft eine gemeinsame Betrachtung mit niedriggradigen Tumoren der jeweiligen Entität vorgenommen. So waren zum Beispiel in der eben genannten Studie (McCrea et al. 2015) nicht genug Patienten mit hochgradigem Oligoastrozytom und hochgradigem Oligodendrogliom (welche in der vorliegenden Arbeit in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ erfasst wurden) für eine Analyse des OS bezüglich des Ausmaßes der Tumorresektion vorhanden. Eine Literaturanalyse zu anaplastischen Gangliogliomen im Kindesalter konnte zumindest für diese Subgruppe der „Seltene HGG WHO III“ eine Verbesserung des OS bei einer totalen Tumorresektion bestätigen (Scocianti et al. 2012).

In der vorliegenden Arbeit konnte zudem das Ausmaß der Tumorresektion als signifikanter unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden, mit einem jederzeit um 50,8% geringerem instantanen Risiko, zu versterben (HR: 0,492, $p < 0,001$) für die Patienten, die eine totale oder subtotale Tumorresektion erhielten, im Vergleich zu den Patienten, welche kein relevantes Tumordebulking, oder nur eine Biopsie erhielten.

Dieses Ergebnis wird bestätigt durch Erkenntnisse aus weiteren Analysen und Studien: In einer vorherigen Auswertung der HIT-HGG-Datenbank konnte ebenfalls die vollständige Tumorresektion als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bestätigt werden ($p = 0,016$) (Kramm et al. 2006). Eine andere Analyse von 51 Patienten zwischen 0 und 21 Jahren mit HGG (unter Ausschluss von Hirnstammgliomen ohne histologische Diagnose) identifizierte in einer Multivariatanalyse eine vollständige Tumorresektion ebenfalls als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (HR 0,20) (Walston et al. 2015). Hier zeigt sich im Vergleich mit der HR der vorliegenden Arbeit ein noch geringeres instantanes Risiko, im Falle einer vollständigen Tumorresektion zu versterben. Das erklärt sich eventuell dadurch, dass in der vorliegenden Arbeit die totale und subtotale Tumorresektion in einer Gruppe zusammengefasst wurde. Somit fällt die HR möglicherweise höher aus, als wenn man, wie in Walston et al., ausschließlich die totale Tumorresektion in einer eigenen Gruppe betrachtet. Weitere Studien und Metaanalysen ergaben ebenfalls, dass das Ausmaß Tumorresektion als unabhängiger Prognosefaktor für pädiatrische Patienten mit HGG eingeordnet werden kann (Fangusaro 2012; Adamski et al. 2014).

Ein wichtiges Ziel dieser Arbeit war es, Parameter herauszuarbeiten, welche ein Langzeitüberleben (gleich oder mehr als fünf Jahre nach Erstdiagnose) begünstigen, und damit auch die Parameterausprägungen zu identifizieren, welche einen Großteil der langzeitüberlebenden Patienten charakterisieren. Ausgewählt wurden dafür die Parameter, die zuvor in dieser Arbeit in Bezug auf ihre Auswirkungen auf das Gesamtüberleben analysiert wurden. Genauer waren dies das Patientenalter, das Geschlecht, die histologische Diagnosegruppe, die Tumorlokalisation und das Ausmaß der Tumoresektion. Außerdem sollte durch eine logistische Regressionsanalyse untersucht werden, inwiefern diese Parameter als unabhängige Prognosefaktoren für die Chance auf ein Langzeitüberleben betrachtet werden können.

Weitergehend sollte herausgefunden werden, ob die Parameter, welche sich zuvor als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben identifizieren ließen, insbesondere auch als prognostische Faktoren für ein Langzeitüberleben verstanden werden können. Im Rahmen dieser Analyse sollte die Frage diskutiert werden, ob auf Basis dieser Erkenntnisse die Entwicklung eines prognostischen Scores für das Gesamtüberleben und insbesondere für die Chance auf ein Langzeitüberleben möglich ist.

Vergleichbare Analysen, die sich auf prognostische Faktoren speziell für ein Langzeitüberleben bei pädiatrischen Patienten mit HGG fokussieren, sind selten. In einigen Analysen, die sich mit dem Langzeitüberleben beschäftigen, werden dabei eher die neuropsychologischen Folgen der Therapie thematisiert (Sands et al. 2012; Suc et al. 1990; Batra et al. 2014). In den meisten Veröffentlichungen, welche sich mit Überlebenszeitanalysen von pädiatrischen Patienten mit HGG beschäftigen, wird das OS und PFS in verschiedenen Stratifizierungen dargestellt. In der vorliegenden Arbeit wurde bereits das OS analysiert und in der bisherigen Diskussion mit verschiedenen Ergebnissen aus der Literatur verglichen. Daher würde ein erneuter Vergleich mit den Überlebenszeitanalysen in der Literatur an dieser Stelle zahlreiche inhaltliche Wiederholungen mit sich bringen. Um dies zu vermeiden, beschränkt sich dieser Teil der Diskussion vorrangig auf die Erläuterung der Analyseergebnisse, sowie deren Vergleich mit den Ergebnissen der zuvor diskutierten Analyse des Gesamtüberlebens.

Die Analyse der Patienten erfolgte erneut getrennt für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre) und die Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen (3-18 Jahre). Zunächst ist zu bemerken, dass der Anteil der langzeitüberlebenden Patienten in der Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder bei 50% lag, während er in der Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen nur 13,4% betrug. Dieser deutliche Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,000$). Bereits vorhandene metaanalytische Erkenntnisse der Literatur besagen, dass sehr junge Kinder (unter drei Jahren) mit einem HGG eine bessere Prognose als ältere Kinder mit einem HGG haben (El-Ayadi et al. 2017). Dies wird in der vorliegenden Arbeit durch den vergleichsweise hohen Anteil der Langzeitüberlebenden in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder bestätigt.

Innerhalb der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder gab es zwischen den langzeitüberlebenden und nicht langzeitüberlebenden Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung. Die Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung zwischen den langzeitüberlebenden und nicht langzeitüberlebenden Patienten.

Die Geschlechterverteilung zeigte für langzeitüberlebende und nicht langzeitüberlebende Patienten in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder keine Unterschiede (in beiden Überlebensgruppen war der Anteil der männlichen Patienten mit 63,2% größer als der der weiblichen Patienten mit 36,8%). Da beide Überlebensgruppen die gleiche Geschlechterverteilung aufwiesen, gab es dementsprechend keine signifikanten Unterschiede.

In der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen zeigte sich höherer Anteil von weiblichen Patienten (53,3%) bei den langzeitüberlebenden Patienten, während die männlichen Patienten 46,7% der langzeitüberlebenden Patienten ausmachten. Die Mehrheit der nicht langzeitüberlebenden Patienten war männlich (59,2%), während die weiblichen Patienten hier einen Anteil von 40,8% repräsentierten. Diese Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung waren statistisch signifikant ($p = 0,041$). Eine mögliche Schlussfolgerung aus diesem Ergebnis ist, dass mehr weibliche Patienten ein Langzeitüberleben erreichen. Diese Schlussfolgerung wird unterstützt durch das Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse: Dabei ergab sich das Geschlecht als signifikant unabhängiger Prognosefaktor für die Chance auf ein Langzeitüberleben ($p = 0,031$). Für männliche Patienten ergab sich dabei im Vergleich zu weiblichen Patienten eine um 46,8% geringere Chance (OR: 0,532) auf ein Langzeitüberleben.

Dies erscheint plausibel im Vergleich mit den Ergebnissen der zuvor in dieser Arbeit durchgeführten Analyse des Gesamtüberlebens der Geschlechter: Dort ergab sich der Parameter „Geschlecht“ als signifikant unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Für männliche Patienten bestand dabei im Vergleich zu den weiblichen Patienten ein jederzeit um 24,3% höheres instantanes Risiko, zu versterben. Somit wäre die Schlussfolgerung, dass weibliche Patienten eine höhere Chance als männliche Patienten auf ein Langzeitüberleben haben, mit den bisherigen, bereits diskutierten Ergebnissen der Überlebenszeitanalyse vereinbar.

Die Verteilung der histologischen Diagnosegruppen auf die Überlebensgruppen zeigten in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder folgende signifikante Unterschiede ($p = 0,011$): Die Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ machte 21,1% der langzeitüberlebenden Patienten aus, während sie bei den nicht langzeitüberlebenden Patienten gar nicht vertreten war. Die Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ vertrat die deutliche Mehrheit der Patienten in der nicht langzeitüberlebenden Gruppe (78,9%), während sie nur etwas über ein Drittel der langzeitüberlebenden Patientengruppe (36,8%) ausmachte. Somit könnte man vermuten, dass Patienten mit einem „Seltene HGG WHO III“ häufiger

ein Langzeitüberleben erreichen, als Patienten mit einem „HGG WHO IV“. Diese Vermutung ließ sich allerdings durch die logistische Regressionsanalyse nicht unterstützen: Für die Säuglinge und Kleinkinder konnte die histologische Diagnosegruppe nicht als signifikant unabhängiger Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben identifiziert werden ($p = 0,163$). Dies ist vereinbar mit den zuvor diskutierten Ergebnissen der Analyse des Gesamtüberlebens der histologischen Diagnosegruppen. Dabei ließ sich die histologische Diagnosegruppe nicht als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder bestätigen. Ob und inwiefern die Tumorentitäten in der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ im Rahmen dieser Altersgruppe als Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben verstanden werden können, ließe sich möglicherweise mit einer größeren Patientenzahl und differenzierterer Diagnostik, beispielsweise auch im molekularen Bereich, genauer beurteilen.

In der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen ließen sich folgende signifikante Unterschiede der Verteilung der histologischen Diagnosegruppen auf die Überlebensgruppen darstellen: „Seltene HGG WHO III“ hatten einen höheren Anteil (34,7%) an der Gruppe der langzeitüberlebenden Patienten, während sie nur geringfügig (5,2%) in der Gruppe der nicht langzeitüberlebenden Patienten vertreten waren. Eine dazu entgegengesetzte Verteilung stellte sich für Patienten mit einem „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ dar: Sie machten über die Hälfte der nicht langzeitüberlebenden Patienten (58,1%) aus, während sie in der langzeitüberlebenden Gruppe bei lediglich bei einem Drittel (33,3%) vertreten waren. Im Vergleich zur Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ zeigte sich für die Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ eine ausgeglichene Verteilung auf die Überlebensgruppen: Sie repräsentierten in der langzeitüberlebenden und nicht langzeitüberlebenden Gruppe jeweils ungefähr ein Drittel der Patienten.

Eine mögliche Schlussfolgerung aus diesen Analyseergebnissen wäre, dass Patienten mit „Seltene HGG WHO III“ eine größere Chance auf ein Langzeitüberleben haben, als Patienten mit einem „HGG WHO IV“ oder mit einem „Anaplastischen Astrozytom WHO III“. Diese Schlussfolgerung wird unterstützt durch die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse, in der die histologische Diagnosegruppe als signifikant unabhängiger Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben identifiziert werden konnte ($p < 0,001$). Dabei konnte für die Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ eine 17,8-mal höhere Chance (OR: 17,8) auf ein Langzeitüberleben im Vergleich zur Diagnosegruppe „HGG WHO IV“ festgestellt werden. Für die Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ ergab sich im Vergleich zur Diagnosegruppe „HGG WHO IV“ eine 3,3-mal höhere Chance (OR: 3,3) auf ein Langzeitüberleben. Hier ist eine Abstufung zwischen den beiden Grad-III-Tumordiagnosegruppen erkennbar, welche eine noch höhere Chance für Patienten mit einem „Seltene HGG WHO III“ auf ein Langzeitüberleben abbildet. Diese Abstufung spiegelte sich in ähnlicher Form auch in den Ergebnissen der Multivariatanalyse des Gesamtüberlebens im vorherigen Teil der Arbeit wie-

der: Dabei hatten die Patienten der Diagnosegruppe „Seltene HGG WHO III“ im Vergleich zur Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ein jederzeit um 78,3% (HR:0,217) niedrigeres instantanes Risiko zu versterben. Die Patienten der Diagnosegruppe „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ hatten im Vergleich zur Diagnosegruppe „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“ ein jederzeit um 37,9% (HR: 0,621) niedrigeres instantanes Risiko zu versterben.

Insgesamt betrachtet kann aus diesem Vergleich die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Patienten der Diagnosegruppen „Seltene HGG WHO III“ und „Anaplastisches Astrozytom WHO III“ eine höhere Chance auf ein Langzeitüberleben haben als Patienten mit einem „HGG WHO IV (Glioblastom einschließlich Subtypen)“. Eine andere Schlussfolgerung ist, dass die Chance auf ein Langzeitüberleben für Patienten mit einem seltenen WHO III-HGG höher liegt, als für Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom.

Bezüglich der Tumorlokalisierung ließen sich in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder keine signifikanten Unterschiede der Verteilung auf die Überlebensgruppen feststellen.

In der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen ließen sich signifikante Unterschiede in der Verteilung auf die Überlebensgruppen zwischen den Lokalisationen „Cortex“ und „Midline“ feststellen ($p < 0,001$): Während die Lokalisation Cortex mit 44% einen relativ hohen Anteil der langzeitüberlebenden Patienten betraf, repräsentierte sie mit 24,9% einen im Vergleich geringeren Anteil der nicht langzeitüberlebenden Patienten. Die Lokalisation „Midline“ hingegen wiesen nahezu die Hälfte (45,6%) aller nicht langzeitüberlebenden Patienten auf, während sie unter den langzeitüberlebenden Patienten einen im Vergleich geringeren Anteil, von 26,7% repräsentierte. Aufgrund dieses Ergebnisses lässt sich vermuten, dass Patienten mit der Lokalisation „Cortex“ eine höhere Chance auf ein Langzeitüberleben haben, als solche mit der Lokalisation „Midline“.

Für diese Vermutung sprechen die Ergebnisse der zuvor durchgeführten Multivariatanalyse des Gesamtüberlebens, bei der die Tumorlokalisierung als signifikant unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben identifiziert wurde: Dort bestand für die Lokalisation „Cortex“ im Vergleich zur Referenzlokalisierung „Brain, NOS“ ein jederzeit um 24,4% (HR: 0,756) geringeres instantanes Risiko zu Versterben. Patienten mit der Tumorlokalisierung „Midline“ (HR: 1,282) hingegen hatten ein jederzeit um 28,2% höheres instantanes Risiko zu versterben im Vergleich zur Referenzlokalisierung „Brain, NOS“.

Jedoch konnte die eben genannte Vermutung, eine Tumorlokalisierung im „Cortex“ könnte eine höhere Chance auf ein Langzeitüberleben zur Folge haben, als eine als „Midline“ eingestufte Tumorlokalisierung, so nicht bestätigt werden. Die Tumorlokalisierung an sich konnte zwar als signifikant unabhängiger Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben identifiziert werden ($p = 0,046$), trotzdem konnten keine signifikanten Aussagen für die einzelnen Lokalisati-

onsgruppen gemacht werden. Hier könnte zukünftig eine anders gegliederte Betrachtung der Lokalisationen, beispielsweise orientierend an molekularen Subgruppen, sinnvoll sein. Verschiedene molekulare Subgruppen pädiatrischer HGG unterschieden sich, wie bereits in anderen Analysen berichtet, in Lokalisation und Gesamtüberleben (Mackay et al. 2017) und könnten vielleicht auch bezüglich der Chance auf ein Langzeitüberleben besser abgrenzbare Unterschiede aufweisen.

Das Ausmaß der Tumorresektion betreffend, konnte für die Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder keine signifikante Aussage über Unterschiede in der langzeitüberlebenden und nicht langzeitüberlebenden Patientengruppe gemacht werden. Auffallend war nichtsdestotrotz, dass bei einem Großteil der langzeitüberlebenden Patienten (68,4%) eine totale oder subtotale Tumorresektion durchgeführt worden war. Bei den nicht langzeitüberlebenden Patienten hingegen hatte etwas weniger als die Hälfte (47,1%) eine totale oder subtotale Tumorresektion erhalten. Kein relevantes Tumordebulking oder nur eine Biopsie hatten dementsprechend knapp über die Hälfte der nicht langzeitüberlebenden Patienten und nur 31,6% der langzeitüberlebenden Patienten erhalten. Die fehlende Signifikanz dieser Unterschiede könnte, wie bereits zuvor in der Diskussion der Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse erwähnt, auf die geringe Patientenanzahl in dieser Altersgruppe zurückzuführen sein.

In der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen wurde bei einem Großteil der langzeitüberlebenden Patienten (67,6%) eine totale oder subtotale Tumorresektion durchgeführt. Der Anteil der Patienten mit totaler Tumorresektion bei den nicht langzeitüberlebenden Patienten fiel im Vergleich geringer aus (35,0%). Bei der Mehrheit der nicht langzeitüberlebenden Patienten (65,0%) und bei nur ungefähr einem Drittel (32,4%) der langzeitüberlebenden Patienten wurde somit kein relevantes Tumordebulking oder nur eine Biopsie durchgeführt.

Daraus könnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine totale oder subtotale Tumorresektion die Chance auf ein Langzeitüberleben erhöht, im Vergleich zu keinem relevanten Tumordebulking oder nur einer Biopsie. Diese Schlussfolgerung wird unterstützt durch das Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, welches den Tumorresektionsstatus als signifikant unabhängigen Prognosefaktor ($p = 0,001$) für die Chance auf ein Langzeitüberleben bestätigte. Insbesondere ergab sich für Patienten, bei denen eine totale oder subtotale Tumorresektion durchgeführt wurde, eine 4,4-mal höhere Chance (OR: 4,4) auf ein Langzeitüberleben, als für Patienten, die kein relevantes Tumordebulking, oder nur eine Biopsie erhielten. Dies ist vereinbar mit den bisherigen Erkenntnissen der Überlebenszeitanalyse: In der zuvor diskutierten Multivariatanalyse des Gesamtüberlebens zeigte sich für Patienten mit einer totalen oder subtotalen Tumorresektion im Vergleich zu Patienten, bei denen eine kein relevantes Tumordebulking oder nur eine Biopsie durchgeführt wurde, ein jederzeit um 50,1% niedrigeres instantanes Risiko (HR: 0,499) zu versterben. Insgesamt kann daher angenommen werden, dass eine totale oder subtotale Tumorresektion als positiver unabhängiger Prognosefaktor für die

Chance auf ein Langzeitüberleben gewertet werden kann, verglichen mit der Situation, in der kein relevantes Tumordebülking oder nur eine Biopsie vorgenommen werden kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für die Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen sowohl das weibliche Geschlecht, als auch die Diagnosegruppen „Seltene HGG WHO III“ und „Anaplastisches Astrozytom WHO III“, als auch eine totale oder subtotale Tumorresektion nicht nur für das Gesamtüberleben, sondern auch für ein Langzeitüberleben prognostisch positiv bedeutsam sind.

Für das Gesamtüberleben allein stellten sich die Tumorlokalisation „Cortex“ als positiv und die Tumorlokalisation „Midline“ als negativ prognostisch bedeutsam heraus.

Jeder der eben genannten Parameter war zudem „unabhängig“ von den anderen untersuchten Variablen prognostisch bedeutsam. Das heißt, die jeweilige prognostische Relevanz erklärt sich nicht nur durch den Einfluss der anderen Parameter.

Diese Ergebnisse könnten daher dazu beitragen, relevante Prognosefaktoren für die Überlebenszeit bei pädiatrischen hochgradigen Gliomen zu identifizieren. Auf Basis der Erkenntnisse dieser Arbeit wäre möglicherweise auch die Entwicklung eines prognostischen Scores für pädiatrische Patienten mit hochgradigen Gliomen denkbar. Dieser könnte neben einer Einschätzung der individuellen Prognose eines Patienten auch bei der Einteilung von Patientenkollektiven helfen, die sich prognostisch unterscheiden. Dies wäre eventuell bei der Auswertung von Therapiestudien hilfreich, um zu differenzieren, ob ein längeres Gesamtüberleben durch einen prognostischen Vorteil mitbedingt ist oder als Effekt der Therapie betrachtet werden kann. Ein Risikoscore für pädiatrische hochgradige Gliome wurde in anderer Form beispielsweise in der Analyse von (Muhammed et al. 2019) auf der Basis von einer mit der vorliegenden Arbeit verglichenen kleineren Patientenanzahl von 59 Patienten entwickelt. Dabei wurden andere Risikofaktoren für das Gesamtüberleben als in der vorliegenden Arbeit (WHO-Grad IV, eine thalamische Infiltration, der Performance-Status ≥ 60 und das maximale Tumolvolumen $> 3,3\text{cm}$) identifiziert.

Zu beachten ist allerdings, dass noch mehr Faktoren, als die, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, Auswirkungen auf das Gesamt- und Langzeitüberleben haben können. In dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurde beispielsweise ein wichtiger therapeutischer Aspekt, die Chemotherapie. Diese und deren Auswirkung auf das Gesamtüberleben werden anhand von Patienten der HIT-HGG-Datenbank in einer anderen Dissertation thematisiert. Auch auf eine mögliche (primäre oder sekundäre) Dissemination der Tumore wurde hier nicht eingegangen, obwohl im Fall einer sekundären Dissemination bereits ein Zusammenhang mit einem kürzeren Gesamtüberleben nachgewiesen wurde (Wagner et al. 2006). Ebenfalls nicht berücksichtigt wurde beispielsweise das Tumolvolumen.

Des Weiteren stellt eine Begrenzung der vorliegenden Untersuchung der fehlende Einbezug von molekularen Aspekten, auch anhand der WHO-Klassifikation von 2016, dar. Für die vor-

liegende Patientenkohorte lagen aufgrund der großen Patientenzahl zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine nach der WHO-Klassifikation von 2016 aktualisierten Diagnosen vor. In der WHO-Klassifikation von 2016 werden, wie bereits erwähnt, auch molekulare Aspekte berücksichtigt. Diese stehen häufig in Zusammenhang mit den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parametern, wie beispielsweise dem Gesamtüberleben, der Tumorlokalisierung, dem Geschlecht oder auch dem Patientenalter (Jones et al. 2016). Im Rahmen der HERBY-Studie wurden molekulare Aspekte beispielsweise in die Analyse der Überlebenszeit integriert durch eine Aufteilung der Patienten nach molekularen Subgruppen. Die sechs molekularen Subgruppen „H3K27M“, „IDH-1“, *Pleomorphic Xanthoastrocytoma*(PXA)-like“, „LGG-like“, „H3G34R/V“ und andere („HGG-WT“) wiesen teilweise signifikante Unterschiede im *event free survival* (EFS) und OS auf (Mackay et al. 2017). Einen Überblick über verschiedene Studien, die sich mit unterschiedlichen Vertretern von molekularen Subgruppen pädiatrischer HGG (mit Ausnahme von Hirnstammgliomen) beschäftigen, bietet die Metaanalyse von (Coleman et al. 2020).

Eine weitere Möglichkeit, diagnostische und prognostische Aussagen über pädiatrische hochgradige Gliome zu machen, zeigen Entwicklungen in der Bildgebung: Durch MRT-Perfusionssequenzen könnten zukünftig Änderungen in der mikrovaskulären Proliferation evaluiert werden, die eine Differenzierung zwischen niedrig- und hochgradigen Gliomen erlauben. Weitere Forschungsgebiete sind beispielsweise auch radiogenomische Analysen, die tumorbezogene Signalintensität und Lokalisation in Beziehung zu genomischen Markern setzen und somit Tumoren einer molekularen Subgruppe zuordnen können. Auch das Gebiet der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bietet mithilfe von Tracern, wie 18-F-Fluordesoxyglucose (FDG), oder Aminosäure-PET-Tracern, eine Option, Tumoren nach metabolischen Aspekten zu differenzieren und prognostisch einzuordnen (Coleman et al. 2020).

5 Zusammenfassung

Pädiatrische hochgradige Gliome haben einen Anteil von 8-12% an den primären Tumoren des zentralen Nervensystems im Kindesalter. Die Prognose ist aktuell immer noch schlecht. Nur ungefähr 10% der Patienten erreichen ein Langzeitüberleben. Daher war das Ziel der vorliegenden Arbeit, herauszufinden, in welcher Hinsicht bestimmte Parameter das Gesamtüberleben nach der Erstdiagnose beeinflussen und inwiefern dabei als positiv identifizierte Prognosefaktoren auch das Erreichen eines Langzeitüberlebens begünstigen. Die Analyse erfolgte aufgeteilt in zwei Altersgruppen: Säuglinge und Kleinkinder (0- < 3 Jahre) und ältere Kinder und Jugendliche (3-18 Jahre). Begründet wurde diese Aufteilung zum einen dadurch, dass diese Altersgruppen in der Literatur und in der betrachteten Patientenkohorte ein signifikant unterschiedliches Gesamtüberleben zeigten und zum anderen, dass besonders hochgradigen Gliomen im Säuglings- und Kleinkindalter eine Pathogenese und biologisches Verhalten zugeordnet wird, welche sich von der bei hochgradigen Gliomen im älteren Kindes- und Jugendalter unterscheidet.

Insgesamt wurde eine relativ große Patientengruppe von 713 Patienten aus der HIT-HGG-Datenbank analysiert. Dabei waren 659 Patienten in der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen und 54 Patienten in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder. Beide Altersgruppen unterschieden sich bei Betrachtung der Verteilung von Geschlecht, Histologischen Diagnosegruppen, Tumorlokalisationen und dem Ausmaß der Tumorresektion nicht signifikant.

Signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zeigten sich in der Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder nur für die histologischen Diagnosegruppen. Allerdings konnten keine genaueren Angaben zu signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Diagnosegruppen gemacht werden. In dieser Altersgruppe stellten sich zudem signifikant mehr seltene hochgradige Gliome vom WHO-Grad III und signifikant weniger Hochgradige Gliome vom WHO-Grad IV in der langzeitüberlebenden Gruppe als in der nicht langzeitüberlebenden Gruppe, dar.

Wichtige Erkenntnisse ergab diese Arbeit in der Altersgruppe der älteren Kinder und Jugendlichen: Sowohl das weibliche Geschlecht, als auch die Diagnosegruppen „Seltene HGG WHO III“ und „Anaplastisches Astrozytom WHO III“, sowie eine totale oder subtotale Tumorresektion waren im Vergleich mit den jeweiligen Referenzgruppen signifikant mit einem höheren Gesamtüberleben assoziiert. Zudem waren die eben genannten Ausprägungen der einzelnen Parameter in der Multivariatanalyse nicht nur für das Gesamtüberleben, sondern auch für ein Langzeitüberleben prognostisch signifikant positiv bedeutsam. Diese signifikanten Ergebnisse könnten als Basis eines prognostischen Scores für pädiatrische Patienten mit hochgradigem

Gliom dienen. Zusätzlich würde sich eine detailliertere Evaluation der Ergebnisse, beispielsweise auch im molekularpathologischen Bereich, anbieten.

6 Literaturverzeichnis

- Adams H, Adams HHH, Jackson C, Rincon-Torroella J, Jallo GI, Quiñones-Hinojosa A (2016): Evaluating extent of resection in pediatric glioblastoma: a multiple propensity score-adjusted population-based analysis. *Childs Nerv Syst* **32**, 493–503
- Adamski J, Tabori U, Bouffet E (2014): Advances in the management of paediatric high-grade glioma. *Curr Oncol Rep* **16**, 414
- Albright AL, Sposto R, Holmes E, Zeltzer PM, Finlay JL, Wisoff JH, Berger MS, Packer RJ, Pollack IF (2000): Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery* **47**, 879–887
- Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R: *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*, 15., vollständig überarbeitete Auflage; Springer Gabler, Berlin 2018
- Batra V, Sands SA, Holmes E, Geyer JR, Yates A, Becker L, Burger P, Gilles F, Wisoff J, Allen JC et al. (2014): Long-term survival of children less than six years of age enrolled on the CCG-945 phase III trial for newly-diagnosed high-grade glioma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* **61**, 151–157
- Boudaouara O, Charfi S, Bahri M, Daoud J, Boudawara MZ, Gouiaa N, Sellami Boudawara T (2019): Pediatric high grade gliomas: Clinico-pathological profile, therapeutic approaches and factors affecting overall survival. *Neurochirurgie* **65**, 63–68
- Broniscer A, Gajjar A (2004): Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *Oncologist* **9**, 197–206
- Cage TA, Mueller S, Haas-Kogan D, Gupta N (2012): High-grade gliomas in children. *Neurosurg Clin N Am* **23**, 515–523
- Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, Sahm F, Chavez L, Reuss DE et al. (2018): DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* **555**, 469–474
- Chen SY, Feng Z, Yi X (2017): A general introduction to adjustment for multiple comparisons. *J Thorac Dis* **9**, 1725–1729
- Clarke M, Mackay A, Ismer B, Pickles JC, Tatevossian RG, Newman S, Bale TA, Stoler I, Izquierdo E, Temelso S et al. (2020): Infant high-grade gliomas comprise multiple subgroups characterized by novel targetable gene fusions and favorable outcomes. *Cancer Discov* **10**, 942–963
- Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, Brat DJ, Rosenblum MK, Hamilton RL, Lavey RS et al. (2011): Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol* **13**, 317–323

- Coleman C, Stoller S, Grotzer M, Stucklin AG, Nazarian J, Mueller S (2020): Pediatric hemispheric high-grade glioma: targeting the future. *Cancer Metastasis Rev* 39, 245-260
- Collett D: *Modelling survival data in medical research (texts in statistical science)*, 3. Auflage; CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton 2015
- Duffner PK, Krischer JP, Burger PC, Cohen ME, Backstrom JW, Horowitz ME, Sanford RA, Friedman HS, Kun LE (1996): Treatment of infants with malignant gliomas: the Pediatric Oncology Group experience. *J Neurooncol* 28, 245–256
- Dufour C, Grill J, Lellouch-Tubiana A, Puget S, Chastagner P, Frappaz D, Doz F, Pichon F, Plantaz D, Gentet JC et al. (2006): High-grade glioma in children under 5 years of age: a chemotherapy only approach with the BBSFOP protocol. *Eur J Cancer* 42, 2939–2945
- El-Ayadi M, Ansari M, Sturm D, Gielen GH, Warmuth-Metz M, Kramm CM, von Bueren AO (2017): High-grade glioma in very young children: a rare and particular patient population. *Oncotarget* 8, 64564–64578
- Fangusaro J (2009): Pediatric high-grade gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Child Neurol* 24, 1409–1417
- Fangusaro J (2012): Pediatric high grade glioma (HGG): A review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front Oncol*, 2, 105
- Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, Wisoff JH, Milstein JM, Geyer JR, Bertolone SJ, McGuire P, Cherlow JM, Tefft M (1995): Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. *Children's Cancer Group. J Clin Oncol* 13, 112–123
- Fleischhack G, Rutkowski S, Pfister SM: ZNS-Tumoren: Epidemiologie und Ätiologie. In: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin 2018a, 361
- Fleischhack G, Rutkowski S, Pfister SM: ZNS-Tumoren: Einführung. In: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin 2018b, 361
- Fouladi M, Hunt DL, Pollack IF, Dueckers G, Burger PC, Becker LE, Yates AJ, Gilles FH, Davis RL, Boyett JM et al. (2003): Outcome of children with centrally reviewed low-grade gliomas treated with chemotherapy with or without radiotherapy on Children's Cancer Group high-grade glioma study CCG-945. *Cancer* 98, 1243–1252
- Gielen GH, Gessi M, Buttarelli FR, Baldi C, Hammes J, Zur Muehlen A, Doerner E, Denkhaus D, Warmuth-Metz M, Giangaspero F et al. (2015): Genetic analysis of diffuse high-grade astrocytomas in infancy defines a novel molecular entity. *Brain Pathol* 25, 409–417
- Gnekow AK (1995): Recommendations of the Brain Tumor Subcommittee for the reporting of trials. SIOP Brain Tumor Subcommittee. *International Society of Pediatric Oncology. Med Pediatr Oncol* 24, 104–108
- Goel NJ, Abdullah KG, Lang S-S (2018): Outcomes and prognostic factors in pediatric oligodendroglioma: A population-based study. *Pediatr Neurosurg* 53, 24–35

- Grundmann, E., Roessner, A., Pfeifer, U., Müller-Hermelink, H. K. (Hrsg.): Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie; Elsevier (Urban & Fischer), München, Jena 2008
- Grundy RG, Wilne SH, Robinson KJ, Ironside JW, Cox T, Chong WK, Michalski A, Campbell RHA, Bailey CC, Thorp N et al. (2010): Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for treatment of brain tumours other than ependymoma in children under 3 years: results of the first UKCCSG/SIOP CNS 9204 trial. *Eur J Cancer* 46, 120–133
- Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, Zapotocky M, Lassaletta A, Li C, Bridge T, Kim B, Arnoldo A, Kowalski PE et al. (2019): Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun* 10, 43
- Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, Tribolet N de, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L et al. (2005): MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 997–1003
- Hong J, Chen B, Yao X, Yang Y (2019): Outcome comparisons of high-grade glioma resection with or without fluorescein sodium-guidance. *Curr Probl Cancer* 43, 236–244
- Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, McKean-Cowdin R, Fisher JL, Lupo PJ, Partap S et al. (2014): Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23, 2716–2736
- Jones C, Karajannis MA, Jones DTW, Kieran MW, Monje M, Baker SJ, Becher OJ, Cho Y-J, Gupta N, Hawkins C et al. (2016): Pediatric high-grade glioma: biologically and clinically in need of new thinking. *Neuro Oncol* 19, 153–161
- Kaatsch P, Grabow D, Spix C (2019): German Childhood Cancer Registry-Annual Report 2018 (1980-2017). <https://www.kinderkrebsregister.de/dkkr-gb/latest-publications/annual-reports.html?L=1abgerufen am: 15.09.2019>
- Karremann M, Rausche U, Roth D, Kuhn A, Pietsch T, Gielen GH, Warmuth-Metz M, Kortmann R-D, Straeter R, Gnekow A et al. (2013): Cerebellar location may predict an unfavourable prognosis in paediatric high-grade glioma. *Br J Cancer* 109, 844–851
- Karremann M, Gielen GH, Hoffmann M, Wiese M, Colditz N, Warmuth-Metz M, Bison B, Claviez A, van Vuurden DG, Bueren AO von et al. (2018): Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. *Neuro Oncol* 20, 123-131
- Kline C, Felton E, Allen IE, Tahir P, Mueller S (2017): Survival outcomes in pediatric recurrent high-grade glioma: results of a 20-year systematic review and meta-analysis. *J Neuro-oncol* 137, 103–110
- Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, Bender S, Sturm D, Capper D, Meyer J, Schrimpf D, Kool M, Northcott PA et al. (2015): Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 129, 669–678
- Kramm C (2010): Die HIT-HGG Studiengruppe-Beratung und Protokolle für alle Behandlungssituationen bei hochmalignen Gliomen im Kindes- und Jugendalter. *WiR* 1, 30–32
- Kramm C, Benesch M: Gliome mit hoher Malignität und diffus intrinsische Pongliome. In: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Berlin 2018, 388–392

- Kramm CM, Wagner S, van Gool S, Schmid H, Strater 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 Kinderh* 156, 1201–1207
- Leece R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2017): Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol* 19, 1553–1564
- Liu M, Thakkar JP, Garcia CR, Dolecek TA, Wagner LM, van Dressler EM, Villano JL (2018): National cancer database analysis of outcomes in pediatric glioblastoma. *Cancer Med* 7, 1151–1159
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007): The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114, 97–109
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A von, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016): The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131, 803–820
- MacDonald TJ, Aguilera D, Kramm CM (2011): Treatment of high-grade glioma in children and adolescents. *Neuro Oncol* 13, 1049–1058
- Mackay A, Burford A, Carvalho D, Izquierdo E, Fazal-Salom J, Taylor KR, Bjerke L, Clarke M, Vinci M, Nandhabalan M et al. (2017): Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell* 32, 520-537
- Malmer B, Adatto P, Armstrong G, Barnholtz-Sloan J, Bernstein JL, Claus E, Davis F, Houlston R, Il'yasova D, Jenkins R et al. (2007): GLIOGENE an international consortium to understand familial glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16, 1730–1734
- McCrea HJ, Bander ED, Venn RA, Reiner AS, Iorgulescu JB, Puchi LA, Schaefer PM, Cederquist G, Greenfield JP (2015): Sex, age, anatomic location, and extent of resection influence outcomes in children with high-grade glioma. *Neurosurgery* 77, 443-452; discussion 452-453
- McHugh M (2009): The odds ratio: calculation, usage, and interpretation. *Biochem Medica* 19, 120–126
- Melean G, Sestini R, Ammannati F, Papi L (2004): Genetic insights into familial tumors of the nervous system. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 129C, 74–84
- Mittmann T, Sakry D (2016): Gliazellen: Unterschätzte Gehirnzellen.
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/175991/Gliazellen-Unterschaeztzte-Gehirnzellen>, abgerufen am: 13.08.2019
- Muhammed A, Gaber MS, Elbeltagy M, El Hemaly A, Taha H, Refaat A, Zaghloul MS (2019): Risk stratification of pediatric high-grade glioma: a newly proposed prognostic score. *Childs Nerv Syst* 35, 2355–2362

- Müller K, Schlamann A, Guckenberger M, Warmuth-Metz M, Glück A, Pietschmann S, Wawer A, Kortmann R-D, Kramm C, Bueren AO von (2014): Craniospinal irradiation with concurrent temozolomide for primary metastatic pediatric high-grade or diffuse intrinsic pontine gliomas. A first report from the GPOH-HIT-HGG Study Group. *Strahlenther Onkol* 190, 377–381
- Ng WP, Liew BS, Idris Z, Rosman AK (2017): Fluorescence-guided versus conventional surgical resection of high grade glioma: A single-centre, 7-year, comparative effectiveness study. *Malays J Med Sci* 24, 78–86
- Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, Bernstein M, Kadota R, Fort D, Friedman H, Harris MB, Tedeschi-Blok N, Mazewski C et al. (2007): Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 110, 1542–1550
- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2019): CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol* 21, v1-v100
- Panigrahy A, Blüml S (2009): Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). *J Child Neurol* 24, 1343–1365
- Pietsch T: ZNS-Tumoren: Klassifikation, Pathogenese und Molekularbiologie. Klassifikation. In: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin 2018, 361
- Pollack IF, Boyett JM, Yates AJ, Burger PC, Gilles FH, Davis RL, Finlay JL (2003): The influence of central review on outcome associations in childhood malignant gliomas: results from the CCG-945 experience. *Neuro Oncol* 5, 197–207
- Pui C-H, Gajjar AJ, Kane JR, Qaddoumi IA, Pappo AS (2011): Challenging issues in pediatric oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 8, 540–549
- Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A (2009): Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: a review of 6212 cases from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *Cancer* 115, 5761–5770
- Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA, Kun LE, Walter AW, Evans WE, Pui CH (1999): High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 354, 34–39
- Robles P de, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St. Germaine-Smith C, Day L, Lam D, Jette N (2014): The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 17, 776–783
- Rosenfeld A, Listernick R, Charrow J, Goldman S (2010): Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system. *Childs Nerv Syst* 26, 663–667
- Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JEA et al. (2005): Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 352, 978–986

- Rutkowski S, Gerber NU, Hoff K von, Gnekow A, Bode U, Graf N, Berthold F, Henze G, Wolff JEA, Warmuth-Metz M et al. (2009): Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro Oncol* 11, 201–210
- Rutkowski S, Trollmann R, Korinthenberg R, Warmuth-Metz M, Weckesser M, Krauss J, Pietsch T (2016): Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter: (Gemeinsame Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-022l_S1_ZNS-Tumoren_Kinder_Jugendliche_2016-09.pdf, abgerufen am 15.03.2020
- Sanders RP, Kocak M, Burger PC, Merchant TE, Gajjar A, Broniscer A (2007): High-grade astrocytoma in very young children. *Pediatr Blood Cancer* 49, 888–893
- Sands SA, Zhou T, O'Neil SH, Patel SK, Allen J, McGuire Cullen P, Kaleita TA, Noll R, Sklar C, Finlay JL (2012): Long-term follow-up of children treated for high-grade gliomas: children's oncology group L991 final study report. *J Clin Oncol* 30, 943–949
- Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, 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
- Schwarz J, Bruderer Enzler H (2018): Logistische Regressionsanalyse. https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/lreg.html, abgerufen am: 23.01.2019
- Scoccianti S, Giordano F, Agresti B, Detti B, Cipressi S, Franceschini D, Greto D, Mussa F, Sardi I, Buccoliero A et al. (2012): Pediatric primary anaplastic ganglioglioma: a case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 48, 35–41
- Seker A, Ozek MM (2006): Congenital glioblastoma multiforme. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 105, 473–479
- Selvanathan SK, Hammouche S, Salminen HJ, Jenkinson MD (2011): Outcome and prognostic features in anaplastic ganglioglioma: analysis of cases from the SEER database. *J Neuro-oncol* 105, 539–545
- Sperandei S (2014): Understanding logistic regression analysis. *Biochem Medica* 24, 12–18
- Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD, Boesel CP, Venes JL, Ortega JA, Evans AE, Wara W, Hammond D (1989): The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Neurooncol* 7, 165–177
- Stupp R, Mason WP, van den Bent, Martin J, 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
- Sturm D, Pfister SM, Jones DTW (2017): Pediatric gliomas: Current concepts on diagnosis, biology, and clinical management. *J Clin Oncol* 35, 2370–2377

- Suc E, Kalifa C, Brauner R, Habrand JL, Terrier-Lacombe MJ, Vassal G, Lemerle J (1990): Brain tumours under the age of three. The price of survival. A retrospective study of 20 long-term survivors. *Acta Neurochir (Wien)* 106, 93–98
- Therkildsen C, Ladelund S, Rambech E, Persson A, Petersen A, Nilbert M (2015): Glioblastomas, astrocytomas and oligodendrogliomas linked to Lynch syndrome. *Eur J Neurol* 22, 717–724
- Urban D, Mayerl J: *Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Anwendung*, 4. überarbeitete und erweiterte Auflage; VS Verlag für Sozialwissenschaften | Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, Wiesbaden 2011
- Varlet P, Le Teuff G, Le Deley M-C, Giangaspero F, Haberler C, Jacques TS, Figarella-Branger D, Pietsch T, Andreiuolo F, Deroulers C et al. (2020): WHO grade has no prognostic value in the pediatric high-grade glioma included in the HERBY trial. *Neuro Oncol* 22, 116–127
- Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M (2010): Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing-part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 107, 50–56
- von Bueren A, Wiese M, Gielen G, Kramm C (2017): Maligne Gliome: Therapieoptionen bei Kindern und Jugendlichen. *TumorDiagn Ther* 38, 172–177
- Wagner S, Erdlenbruch B, Längler A, Gnekow A, Kühl J, Albani M, Völpel S, Bucsky P, Emser A, Peters O et al. (2004): Oral topotecan in children with recurrent or progressive high-grade glioma: a Phase I/II study by the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Cancer* 100, 1750–1757
- Wagner S, Benesch M, Berthold F, Gnekow AK, Rutkowski S, Sträter R, Warmuth-Metz M, Kortmann R-D, Pietsch T, Wolff JEA (2006): Secondary dissemination in children with high-grade malignant gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *Br J Cancer* 95, 991–997
- Walston S, Hamstra DA, Oh K, Woods G, Guiou M, Olshefski RS, Chakravarti A, Williams TM (2015): A multi-institutional experience in pediatric high-grade glioma. *Front Oncol* 5, 28
- Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A (2014): Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64, 83–103
- Warmuth-Metz M, Bison B: ZNS-Tumoren: Diagnostik. Bildgebende Diagnostik. In: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin 2018, 369–376
- Wiestler OD, Reifenberger G: Pathologische Anatomie und WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems: Neuroepitheliale Tumoren. Gliome. In: Schlegel U, Weller M, Westphal M (Hrsg.): *Neuroonkologie*. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York 2003, 12–16
- 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 JE, Boos J, Kühl J (1996): HIT-GBM: Multizentrische Studie zur Behandlung von Kindern mit malignen Gliomen. *Klin Padiatr* 208, 193–196

- Wolff JE, Mölenkamp G, Westphal S, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD, Kuehl J (2000): Oral trofosfamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 89, 2131–2137
- Wolff JEA, 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, Wagner S, Reinert C, Gnekow A, Kortmann R-D, Kühl J, van Gool SW (2006): Maintenance treatment with interferon-gamma and low-dose cyclophosphamide for pediatric high-grade glioma. *J Neurooncol* 79, 315–321
- 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
- Wu G, Diaz AK, Paugh BS, Rankin SL, Ju B, Li Y, Zhu X, Qu C, Chen X, Zhang J et al. (2014): The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet* 46, 444–450
- Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011): Survival analysis: Part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 108, 163-169

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, Univ.-Prof. Dr. med. Christof Kramm, für die freundliche Betreuung dieser Doktorarbeit danken. Insbesondere die regelmäßigen und konstruktiven Gespräche zur wissenschaftlichen und methodischen Unterstützung der Dissertation waren stets eine große Hilfe und Bereicherung für mich.

Auch danke ich Prof. Dr. med. Hans-Christoph Ludwig, der diese Doktorarbeit als Zweitgutachter besonders im Rahmen der Fortschrittsberichte zielführend wissenschaftlich unterstützt hat.

Dr. rer. nat. Marion Hoffmann danke ich für die zahlreichen fachlichen Gespräche, Ratschläge und Anmerkungen, mit denen sie mich als Betreuerin über die gesamte Zeit der Anfertigung dieser Arbeit hilfreich begleitet hat.

Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der HIT-HGG-Studienzentrale und der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin für die angenehme und hilfsbereite Atmosphäre und Zusammenarbeit bedanken, insbesondere bei Brigitte Troppenhagen und Claudia Nörthemann.

Außerdem bedanke ich mich bei der Studienstiftung des Deutschen Volkes, die die Arbeit an dieser Dissertation durch finanzielle und ideelle Förderung, nicht nur während des gesamten Studiums sondern auch während eines zusätzlichen Semesters, welches der wissenschaftlichen Arbeit an dieser Dissertation gewidmet war, unterstützt hat.