

Aus der Abteilung für Neuroradiologie
des Instituts für Röntgendiagnostik
der Universität Würzburg

Leiter: Prof. Dr. med. M. Pham

Prognostische Marker im MRT bei
diffus intrinsischen Ponsgliomen im Kindesalter

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Jennifer Bärwolff
aus Erfurt

Würzburg, Mai 2019

Referentin: Prof. Dr. med. M. Warmuth-Metz

Korreferent: Prof. Dr. med. P.-G. Schlegel

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2019

Die Promovendin ist Ärztin

| | |
|---|----|
| 1. EINLEITUNG | 1 |
| 1.1. Epidemiologie | 1 |
| 1.2. Klassifikationen..... | 2 |
| 1.3. Symptome | 2 |
| 1.4. Diagnose | 3 |
| 1.5. Therapie | 4 |
| 1.5.1. Therapieoptimierungsstudien | 5 |
| 1.5.1.1. HIT-GBM-A..... | 5 |
| 1.5.1.2. HIT-GBM-B..... | 6 |
| 1.5.1.3. HIT-GBM-C | 6 |
| 1.5.1.4. HIT-GBM-D | 6 |
| 1.5.1.5. HIT-HGG | 7 |
| 1.5.1.6. HIT-SKK | 7 |
| 1.6. Prognose | 8 |
| 2. MATERIAL UND METHODEN | 9 |
| 3. ERGEBNISSE | 13 |
| 3.1. Patienten mit mindestens einer MRT-Untersuchung..... | 13 |
| 3.1.1. Anzahl der Patienten und Messungen | 13 |
| 3.1.2. Geschlecht..... | 13 |
| 3.1.3. Alter | 15 |
| 3.1.4. Therapie | 17 |
| 3.1.5. Histologie..... | 22 |
| 3.1.6. Kontrastmittelverhalten..... | 25 |
| 3.1.7. TumorgroÙe..... | 27 |

| | |
|--|-----------|
| 3.1.8. Überlebenszeiten..... | 31 |
| 3.2. Patienten mit mehreren MRT-Untersuchungen..... | 31 |
| 4. DISKUSSION..... | 39 |
| 4.1. Demografische Daten..... | 39 |
| 4.1.1. Geschlecht..... | 39 |
| 4.1.2. Alter..... | 39 |
| 4.2. Therapie..... | 40 |
| 4.3. Histologie..... | 41 |
| 4.4. Kontrastmittelverhalten..... | 42 |
| 4.5. Tumorgröße..... | 43 |
| 4.6. Tumorflächen- und –Volumenänderung..... | 44 |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG..... | 46 |
| 6. LITERATUR-, TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | 48 |
| 6.1. Literaturverzeichnis..... | 48 |
| 6.2. Tabellenverzeichnis..... | 53 |
| 6.3. Abbildungsverzeichnis..... | 54 |

| | |
|-----------------------|---|
| CCNU | Lomustin |
| DIPG | diffus intrinsisches Pongliom |
| EFS | event-free survival |
| EORTEC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| GBM | Glioblastoma multiforme |
| GPOH | Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie |
| Gy | Gray |
| HIT | Hirntumor |
| HIT-GBM-A, -B, -C, -D | Hirntumorstudien der GPOH |
| HIT-HGG | Hirntumorstudie für höhergradige Gliome |
| HIT-SKK | Hirntumorstudie für Säuglinge und Kleinkinder |
| KM | Kontrastmittel |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NOS | not otherwise specified |
| OS | overall survival |
| SIOP-LGG | Societe Internationale d'Oncologie Pediatric - low grade glioma |
| SD | Standardabweichung |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |

1. EINLEITUNG

Die Magnetresonanztomographie hat sich als die aussagekräftigste, bildgebende Untersuchungsmethode zur Diagnosestellung eines diffus intrinsischen Ponglioms etabliert. Mit Hilfe des standardmäßig angewandten Bildgebungsverfahrens kann die Diagnose bei Kindern und Jugendlichen anhand neuroradiologischer Kriterien in Zusammenschau mit den klinischen Beschwerden mit hoher Sicherheit gestellt werden. Allerdings kann keine Aussage bezüglich der individuellen Prognose getroffen werden (12).

In dieser Arbeit wurde eine große Anzahl an MRT-Bildern, inklusive Erstaufnahme und 3 monatiger follow-up-Untersuchungen, die aus den multizentrischen Therapieoptimierungsstudien für höhergradige Gliome (HIT-GBM und -HGG) stammen, im Referenzzentrum der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie in der Neuroradiologie des Universitätsklinikums Würzburg beurteilt und statistisch ausgewertet.

Ziel dieser Arbeit ist es anhand der vorhandenen Daten herauszufinden, ob bildgebende oder epidemiologische Merkmale existieren, die einen Einfluss auf die Überlebenszeiten (EFS, OS) der betroffenen Kinder und Jugendlichen zeigen und infolgedessen klinisch als prognostische Marker genutzt werden können.

1.1. Epidemiologie

Hirntumore stellen nach den Leukämien, die zweithäufigste (20%) maligne Erkrankung im Kinder- und Jugendalter dar (1,7).

Insbesondere das diffus intrinsische Pongliom ist eine für die Kindheit recht spezifische Neoplasie (18), welche typischerweise innerhalb der ersten Lebensdekade auftritt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Erstdiagnose liegt zwischen dem 6.-8. Lebensjahr (3, 14) und die Erkrankung weist keine Geschlechterdominanz auf (2, 21). Diese Tumorentität charakterisiert nahezu 80% aller Hirnstammtumoren (4) und stellt die Haupttodesursache

neoplastischer Genese bei Kindern und Jugendlichen dar (3). Zwischen 20 und 30 Neuerkrankungen werden jedes Jahr im Vereinigten Königreich registriert (3), dies ist vergleichbar mit der jährlichen Inzidenz in Deutschland (1).

1.2. Klassifikationen

Die Weltgesundheitsorganisation veröffentlichte im Jahr 2007 die zum Zeitpunkt der hier vorgestellten Auswertung die aktuellste der immer wieder überarbeiteten, international anerkannten Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems (5). Es werden vier Malignitätsgrade (I-IV), aufgrund des zellulären Ursprungsgewebes und des Wachstumsverhaltens, unterschieden. DIPG entsprechen den histologischen Malignitätsgraden II-IV (6).

1.3. Symptome

Die Dauer zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und Diagnosestellung ist meist kurz, insbesondere bei Neoplasien mit rascher, aggressiver Ausbreitung (7).

Dagegen neigen Tumoren, die bei Diagnosestellung relativ groß sind, vermutlich aufgrund einer abweichenden Tumorbilogie zu einem langsameren Wachstum. Dies impliziert einen weniger aggressiven Tumor (4).

Unterschieden wird zwischen unspezifischen Symptomen (7, 8):

- morgendliches Nüchternbrechen
- Kopfschmerzen
- Wesensveränderungen

und Lokalsymptomen des DIPG (7, 8):

- Hirnnervenparesen
- Ataxie
- Hemiparesen

1.4. Diagnose

Die Diagnosestellung eines diffus intrinsischen Ponsglioms erfolgt aus der Kombination der nicht-invasiven Bildgebung und einer kurzen Anamnese mit charakteristischer klinischer Symptomatik (3, 4, 8, 9). Als Goldstandard hat sich das MRT als strahlenfreie Untersuchungsmethode etabliert (9, 12).

Folgende neuroradiologische Kriterien (4, 12, 21) werden von einem DIPG erfüllt:

- T1-gewichtete Aufnahme: hypointens
- T2-gewichtete Aufnahme: hyperintens
- Hauptmasse liegt im Pons (infiltriert > 50%) mit diffuser Auftreibung

Das Kontrastmittelverhalten bei DIPG ist bei Erstuntersuchung variabel (12). KM-gestützte MRT-Aufnahmen werden standardmäßig angefertigt.

Lange Zeit diente das MRT, wegen seiner hohen Aussagekraft und Zuverlässigkeit, in Verbindung mit der klinischen Symptomatik als ausreichendes Verfahren zur Diagnosestellung. Stereotaktische Biopsien galten bedingt durch die Lage des Tumors als gefährlich (8, 9, 12) und unnötig, da die Bestimmung des histologischen Malignitätsgrades weder Einfluss auf die Therapieart noch auf das Outcome hatte (3, 5, 9). Diese Denkweise beginnt sich zum einen, wegen der bisher unzureichenden Therapieerfolge und zum anderen aufgrund zunehmender komplikationsarmer Durchführung einer Biopsie zu wandeln. Die bioptisch gewonnenen Gewebeproben sollen neben der Histologie dazu dienen mit Hilfe von molekulargenetischen Untersuchungen neue Therapieansätze zu entwickeln (10, 11). Bisher bereits biopsierte Hirnstammgliome zeigten sich histologisch größtenteils zugehörig zu WHO Grad III (anaplastisches Astrozytom) oder Grad IV (Glioblastoma multiforme) (11).

1.5. Therapie

Die Therapie ist bedingt durch die Lage der Tumoren im Hirnstamm und das diffuse Ausbreitungsmuster sehr schwierig. Sie können nicht radikal entfernt werden (2, 5, 16).

Die Art der Therapie hängt in der Regel von verschiedenen Faktoren ab. Je nach Erkrankungszeitpunkt wurde im vorliegenden Kollektiv das je nach aktuell offener Studie empfohlene Therapieregime angewandt. Auch das Alter bei Diagnosestellung spielt eine Rolle, so werden Patienten unter 3 Jahren nach einer gesonderten Studienempfehlung (SKK) behandelt.

Ein großes Problem in der Behandlung eines DIPG stellt das fehlende Ansprechen selbst auf aggressive Therapien dar (6), allein die Radiatio zeigt wirksame Therapieerfolge (10, 13, 15). Sie reduziert das Tumolvolumen, verbessert vorübergehend das klinische Erscheinungsbild und die Lebensqualität (18), durch Minderung der tumorbedingten Nebenwirkungen, ist jedoch nicht kurativ (4, 13).

Die Gesamtüberlebenszeit (OS) kann durch eine Bestrahlung nicht verbessert werden, jedoch zeigt sich ein längeres progressionsfreies Intervall (EFS) (21).

Kontrovers diskutiert wird der Einsatz verschiedenster Chemotherapeutika. Aufgrund ausbleibender Therapieerfolge gab es im Laufe der Zeit verschiedene Studien, die die Wirksamkeit unterschiedlicher Chemotherapeutika vor, simultan oder nach Strahlentherapie untersucht haben, ohne eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zu zeigen (21). Ebenfalls wurde analysiert, ob eine Hyperfraktionierung der Bestrahlung sich positiv auswirken kann. Allerdings konnte keine der genannten Strategien einen vorteiligen Effekt gegenüber der konventionellen Bestrahlung auf das Gesamtüberleben zeigen (3, 4).

1.5.1. Therapieoptimierungsstudien

Kinder und Jugendliche, im Alter von 3-18 Jahren, mit einem neu diagnostizierten diffus intrinsischen Pongliom werden einheitlich, in klinisch kontrollierten Optimierungsstudien der GPOH, behandelt. Bedingt durch kleine Fallzahlen können in Deutschland keine simultan randomisierten Therapiestudien durchgeführt werden. Deshalb wurden verschiedene Therapiestrategien sequenziell angewandt. Diese prospektiven Kohortenstudien testeten mit der Bestrahlung als Basismaßnahme unterschiedliche Chemotherapien (17).

Das Grundprinzip aller Behandlungsprotokolle besteht aus drei aufeinanderfolgenden Schritten. An erster Stelle steht die möglichst radikale Operation, die bei einem DIPG nicht möglich ist und deswegen vernachlässigt werden kann. Anschließend erfolgt eine sechswöchige Induktionsphase, welche aus einer kombinierten Strahlen- und Chemotherapie aufgebaut ist. Fraktioniert bestrahlt wird bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 54 Gy (5 Einzelfractionen a 1,8 Gy jeweils an den Wochentagen; an den Wochenenden wird nicht bestrahlt). Einzige Ausnahme bildet hier die Patientengruppe der unter 3-Jährigen. Chemotherapie erfolgt durchgehend vom ersten bis zum letzten Tag der Bestrahlung (19). Mit der abschließenden Erhaltungstherapie sollen die erzielten Therapieerfolge erhalten werden. Diese Phase dauert in der Regel 1 Jahr.

1.5.1.1. HIT-GBM-A

- Therapiezeitraum: 1995-1997 (17)
- Induktionsphase (16):
 - o Bestrahlung mit simultaner oraler Chemotherapie: Trophosphamid, Etoposid
- Erhaltungsphase (16):
 - o orale Chemotherapie: Trophosphamid, Etoposid

1.5.1.2. HIT-GBM-B

- Therapiezeitraum: 1997-1999 (17)
- Induktionsphase (16, 18):
 - Bestrahlung mit simultaner intravenöser Chemotherapie: Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid
- Erhaltungsphase (16, 18):
 - Immuntherapie mit Interferon gamma und Cyclophosphamid

1.5.1.3. HIT-GBM-C

- Therapiezeitraum: 1999-2003 (17)
- Induktionsphase (16, 19):
 - Bestrahlung mit simultaner intravenöser Chemotherapie: Vincristin, Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid
- Erhaltungsphase (16, 19):
 - intravenöse Chemotherapie: Vincristin, Cisplatin, Ifosfamid, Etoposid und orale Gabe von Valproinsäure (Histon-Deacetylase-Hemmer)

1.5.1.4. HIT-GBM-D

- Therapiezeitraum: 2003-2007 (17)
- zunächst Randomisierung in zwei Gruppen
 - eine Gruppe erhält vor der Induktionsphase zweimalig (an Tag 1 und 15) Methotrexat (18)
- Induktionsphase (16, 18):
 - Bestrahlung mit simultaner intravenöser Chemotherapie: Vincristin, Cisplatin, Ifosfamid und Etoposid
- Erhaltungsphase (16, 18):

- orale Chemotherapie: Lomustin (CCNU), Vincristin, Prednisolon

1.5.1.5. HIT-HGG

Diese Studie orientiert sich an der EORTC-Studie für adulte Gliompatienten, bei der signifikante Behandlungserfolge unter Radiatio und begleitender Temozolomidgabe verzeichnet wurden (20).

- Therapiezeitraum: 2007-2013 (17)
- Einschlusskriterium
 - Erstdiagnose eines hochmalignen Glioms oder Ponglioms
- Induktionsphase (17):
 - Bestrahlung mit simultaner oraler Chemotherapie: Temozolomid in Tablettenform
- 4 wöchige Behandlungspause
- Erhaltungsphase (17):
 - orale Chemotherapie: Temozolomid

1.5.1.6. HIT-SKK

Einschlusskriterium für die Behandlung nach der HIT-SKK-Studie sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, da diese aufgrund des sich noch entwickelnden Gehirns nicht bestrahlt werden. Eine Bestrahlung des Gehirns bei Kleinkindern kann zu erheblichen neurokognitiven Funktionsstörungen (22, 24) führen. Die Patienten erhalten intravenös 3 Zyklen Chemotherapie (Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat, Carboplatin und Etoposid) und eine intraventrikuläre Methotrexatinjektion (23).

1.6. Prognose

Auch bedingt durch die Lage im Hirnstamm ist das DIPG der Hirntumor bei Kindern, der mit der schlechtesten Prognose einhergeht (13). Trotz stetig überarbeiteter und an den neuesten Wissensstand angepasster Behandlungsstrategien konnte die Prognose in den letzten 30 Jahren nicht nennenswert verbessert werden (3, 6). Ohne Therapie beträgt die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Progression der Krankheit (EFS) in der Regel 3-6 Monate (13). Das mediane Gesamtüberleben (OS) liegt bei 9-12 Monaten (12, 14), 90% versterben innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung (6, 15). Für die Prognose eines DIPG spielt der histologische Malignitätsgrad keine Rolle (8, 14). Lediglich jüngere Kinder < 3 Jahren und Kinder mit einem langen Symptomverlauf bis zur Diagnosestellung zeigen eine bessere Prognose (2, 13). Bei ihnen wird als Arbeitshypothese eine differente Tumorbilogie angenommen (8).

2. MATERIAL UND METHODEN

Die demografischen und Behandlungsdaten für die Erstellung der vorliegenden Arbeit stammen aus der HIT-HGG-Studienzentrale Göttingen (Leiter: Prof. Dr. C. Kramm). Diese erfasst innerhalb der multizentrischen Therapieoptimierungsstudie HIT-HGG 2007 Patienten, bei denen erstmalig die Diagnose eines hochmalignen Glioms oder Ponglioms gestellt worden ist. In der Studienzentrale sind auch die Daten der mittlerweile 4 Vorgängerstudien (HIT-GBM-A, -B, -C und -D) gesammelt. Auch auf diese Daten konnte für die vorliegende Auswertung zurückgegriffen werden. Für die Studien für Kinder mit höhergradigen Gliomen ist wie für alle anderen Studien im HIT-Netzwerk als Referenzzentrum für die Bildbeurteilung nach Studienkriterien die Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Würzburg (Leiterin: Prof. Dr. M. Warmuth-Metz) verantwortlich. Dort sind sowohl die Evaluationsbögen als auch die Bilddateien gespeichert. Zusammen mit der Einwilligung in die Studienteilnahme wurde auch die Einwilligung der Patienten bzw. Erziehungsberechtigten in eine Datenweitergabe und wissenschaftliche Auswertung der Bilddaten erteilt. Die Einwilligungserklärungen liegen in der HIT-HGG-Studienzentrale in Göttingen vor. Voraussetzung für die Teilnahme an unserer Auswertung ist das Vorliegen eines Glioms, mit Lokalisation im Pons. Alle übrigen HIT-HGG 2007-Studienteilnehmer mit abweichender Diagnose wurden vernachlässigt. Es wurden alle Erst-MRT's mit typischer DIPG-Morphologie und soweit vorhanden follow-up-MRT-Untersuchungen bis einschließlich 31. Dezember 2012 in die Studie einbezogen. Die erfassten Bilddaten wurden zusammen mit den demographischen und Behandlungsdaten der HGG-Studienzentrale zunächst tabellarisch mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel erfasst. Im Folgenden fand eine statistische Datenanalyse mit SPSS Version 21 statt. Es handelt sich bei den Überlebenszeiten um rechtszensierte Daten, da aufgrund des gewählten Studienendzeitpunktes noch nicht bei allen untersuchten Personen aus dem Patientenkollektiv der tatsächliche Todeszeitpunkt eingetreten war. Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven wurden Überlebenswahrscheinlichkeiten für die

verschiedenen Patientenkollektive errechnet. Dazu fand zunächst eine Unterteilung anhand des Geschlechtes in „männlich“ und „weiblich“ statt. Neben dem Diagnosedatum, welches meist der Erstuntersuchung entspricht, ist auch das jeweilige Datum der im Behandlungsverlauf durchgeführten Kernspintomographien chronologisch erfasst worden.

Des Weiteren wurden sowohl der Zeitpunkt des Therapiebeginns, sofern dieser bekannt war, als auch die durchgeführte Therapie registriert. Es wurde dabei zwischen den zehn folgenden Behandlungsarten differenziert: „keine Chemotherapie“, „GBM-A“, „GBM-B“, „GBM-C“, „GBM-D“, „SKK“, „HGG“, „SIOP-LGG“, „andere“ und „unknown“. Die Kürzel „GBMA bis GBMD“ stehen für die konsekutiven Behandlungen der jeweiligen Studien GBM-A bis -D. „SKK“ steht für ein Therapieregime, das in der HIT'91-Studie für Kinder aller Altersklassen mit hochmalignen Tumoren des ZNS für die Patientengruppe der unter 3-Jährigen angewandt wurde. „HGG“ entspricht der aktuellen Behandlung der HGG 2007-Studie und „SIOP-LGG“ dem Regime der vor kurzem abgeschlossenen europäischen Studie zur Behandlung niedrigmaligner Gliome im Kindesalter. In der Gruppe „andere“ sind individuelle Therapieformen zusammengefasst und „unknown“ bezeichnet die Gruppe, bei der die jeweilige Behandlung unbekannt ist. Der letztmalig dokumentierte MRT-Untersuchungstermin wurde als letzte Beobachtung eines jeden Studienteilnehmers festgelegt. Aus den vorhandenen Daten konnten Überlebenswahrscheinlichkeiten ermittelt werden. Bestimmt wurden, durch die oben genannte HGG-Studienzentrale, individuell das overall survival und das event-free survival, welche ebenfalls dokumentiert wurden. Die Maßangabe dieser beiden Parameter erfolgt in Jahren. Auf den MRTs, die auf Filmen dokumentiert waren, wurden direkt mittels Lineal und Korrelation zu den Maßstäben auf den Bildern oder bei elektronisch gespeicherten Untersuchungen mit dem in der Computersoftware verfügbaren Meßtool bei multiplanaren T2-gewichteten Aufnahmen direkt die maximalen Durchmesser in axialer, coronarer und sagittaler Raumrichtung vermessen. Lagen T2-Bilder nur in einer Raumrichtung, meist axial, vor, so musste der Durchmesser in Körperlängsachse (craniocaudal) häufig anhand der Bildpositionen geschätzt

werden. Die Tumorausdehnung wurde in Zentimetern angegeben. Aus den gewonnenen Werten konnten wiederum zum einen die Tumorfläche und zum anderen das Tumolvolumen berechnet werden. Die Fläche auf den axialen Bildern, welche in der Einheit cm^2 angegeben wurde, ergab sich aus der Multiplikation des coronaren und sagittalen Messwertes. Hingegen ergab sich die Formel für das Tumolvolumen analog zu einer Annäherung an das Rotationsellipsoid aus der Multiplikation aller drei Werte (axial, coronar und sagittal), welche anschließend noch durch zwei dividiert wurde. Angegeben wurde dieser Wert in der Einheit cm^3 .

Ebenfalls dokumentiert wurde das tumorbedingte Kontrastmittelverhalten. Unter Vernachlässigung der Intensität der Kontrastmittelanreicherung, wurde lediglich zwischen „Kontrastmittel-Aufnahme“, „keine Kontrastmittel-Aufnahme“ und „unknown“ unterschieden. „Unknown“ wurde verwendet wenn keine ausreichende Kontrastmittelapplikation stattgefunden hat. Eine Angabe über die Histologie des Tumors konnte folgende Kategorien aufweisen: „keine Biopsie“, „pilozytisches Astrozytom“, „diffuses Astrozytom“, „anaplastisches Astrozytom“, „Glioblastom“, „not otherwise specified“ und „diffus intrinsisches Ponsgliom“ für nur am typischen MRT diagnostizierte Tumoren.

Am Ende des Studienzeitraumes wurde zusätzlich noch der Vitalstatus, „tot“ oder „lebend“ festgehalten. Anschließend wurden die verschiedenen Gruppen unter Anwendung des Log-Rank-Tests miteinander verglichen. Dies ist ein statistisches Verfahren um Gruppenunterschiede bezüglich der Überlebenszeiten zu ermitteln. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant gewertet. Zusammenhänge zwischen der Tumorgröße oder deren maximaler Flächen- bzw. Volumenänderung und dem EFS bzw. OS wurden mit Hilfe der Pearson- und Spearman-Korrelation untersucht. Ebenfalls statistische Auswertungsverfahren, welche den Zusammenhang zweier Variablen parametrisch bzw. nicht parametrisch analysieren. Voraussetzung für die Spearman-Korrelation sind lediglich ordinalskalierte Variablen, bei denen der Abstand zwischen den einzelnen Rängen vernachlässigt werden kann, wohingegen bei der Pearson-Korrelation die Originaldaten verwendet werden. Die ermittelten Korrelationskoeffizienten können dabei Werte zwischen „-1“ und

„1“ annehmen, was demzufolge einen negativen bzw. positiven linearen Zusammenhang der beiden untersuchten Variablen nachweist. Werte die gegen 0 laufen sprechen gegen eine Korrelation zweier Variablen.

3. ERGEBNISSE

Pro Patient war eine sehr variable Anzahl von MRT-Untersuchungen durchgeführt worden. Deshalb wurden einerseits die Patienten mit mindestens einer, nämlich der Erstuntersuchung zusammengefasst und davon getrennt solche mit Folgeuntersuchungen betrachtet. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 17.02.1998 bis 31.12.2012.

3.1. Patienten mit mindestens einer MRT-Untersuchung

3.1.1. Anzahl der Patienten und Messungen

Die Gesamtzahl aller untersuchten Studienteilnehmer beläuft sich auf 253 Kinder und Jugendliche. Innerhalb des oben genannten Studienzeitraumes konnten insgesamt 753 einzelne Messungen dokumentiert werden.

Das Datum der erstmalig durchgeführten MRT-Untersuchung eines Patienten kann dem Zeitpunkt seiner Diagnosestellung gleichgesetzt werden. Das heißt es sind 253 Studienteilnehmer mit mindestens einer Untersuchung. Die Spanne der Anzahl der durchgeführten Untersuchungen pro Patient erstreckt sich zwischen einem Minimum von genau einer und einem Maximum von 18 Untersuchungen. Durchschnittlich wurden insgesamt 2,97 Untersuchungen pro Studienpatient durchgeführt, wobei 96 Kinder nur eine Untersuchung hatten.

3.1.2. Geschlecht

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 135 männlichen (53%) und 118 (47%) weiblichen Personen zusammen. Mit einer leichten männlichen Dominanz ergibt sich ein relativ ausgewogenes Geschlechterverhältnis von 1,14:1.

Geschlechterspezifisch bestimmt wurden jeweils die Mittelwerte und Mediane für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben (Tab.: 1 und 2).

Tabelle 1: Korrelation Geschlechter und OS

| Geschlecht | Mittelwert | SD | Median | SD |
|------------|------------|-----------|--------|-----------|
| männlich | 1,230 | + - 0,207 | 0,900 | + - 0,095 |
| weiblich | 1,534 | + - 0,406 | 1,040 | + - 0,128 |

Tab. 1: Mittelwerte und Mediane für das OS getrennt nach Geschlechtern

Tabelle 2: Korrelation Geschlechter und EFS

| Geschlecht | Mittelwert | SD | Median | SD |
|------------|------------|-----------|--------|-----------|
| männlich | 0,764 | + - 0,128 | 0,560 | + - 0,076 |
| weiblich | 0,846 | + - 0,264 | 0,550 | + - 0,041 |

Tab. 2: Mittelwerte und Mediane für das EFS getrennt nach Geschlechtern

Anhand des Log-Rank-Tests konnte für das OS ($p=0,428$) und für das EFS ($p=0,781$) kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern nachgewiesen werden (Abb.: 1 und 2).

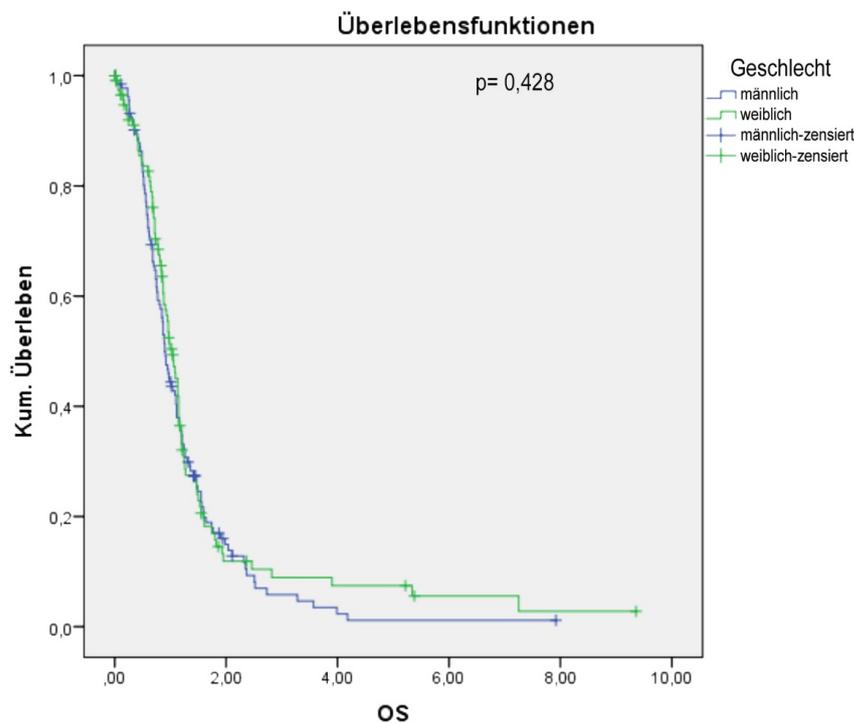


Abb.1: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für das OS (in Jahren) getrennt nach Geschlechtern

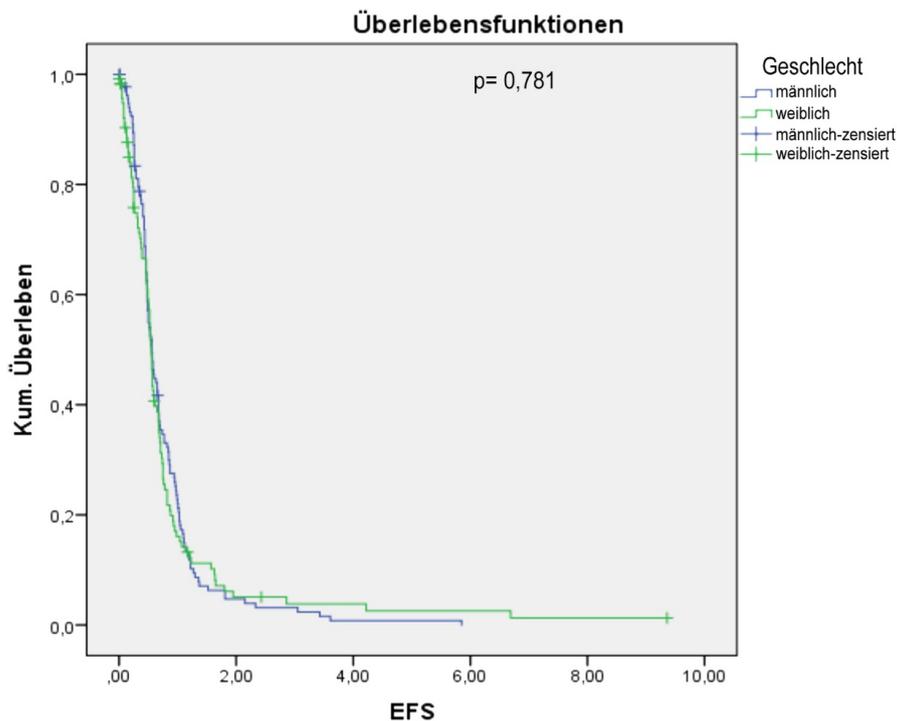


Abb.2: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für das EFS (in Jahren) getrennt nach Geschlechtern

3.1.3. Alter

Der jüngste Patient in unserer Auswertung war bei Diagnosestellung 1,3 Jahre alt. Der Älteste im untersuchten Kollektiv erkrankte im Alter von 18,6 Jahren. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei 7,97 Jahren.

Wegen der unterschiedlichen Therapien abhängig vom Lebensalter der Kinder ergab sich eine Zweiteilung des Kollektivs. Unterschieden wurden Patienten, die bei Diagnosestellung jünger als 3 Jahre waren von denen die genau 3 Jahre oder älter waren. Die Mehrzahl, nämlich 243 (96%), war bei Erstdiagnose 3 Jahre und älter. Es konnten lediglich 10 (4%) Studienteilnehmer gefunden werden, die jünger als 3 Jahre waren. Die Mittelwerte und Mediane für das OS und EFS der Kinder über und unter 3 Jahren sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst (Tab.: 3 und 4).

Tabelle 3: Korrelation Alter und OS

| Alter | Mittelwert | SD | Median | SD |
|-----------|------------|-----------|--------|-----------|
| ≥ 3 Jahre | 1,237 | + - 0,162 | 0,950 | + - 0,112 |
| < 3 Jahre | 3,778 | + - 2,371 | 1,040 | + - 0,232 |

Tab. 3: Mittelwerte und Mediane des OS abhängig vom Alter

Tabelle 4: Korrelation Alter und EFS

| Alter | Mittelwert | SD | Median | SD |
|-----------|------------|-----------|--------|-----------|
| ≥ 3 Jahre | 0,712 | + - 0,091 | 0,550 | + - 0,043 |
| < 3 Jahre | 2,477 | + - 1,894 | 0,700 | + - 0,604 |

Tab. 4: Mittelwerte und Mediane des EFS abhängig vom Alter

Ein signifikanter Unterschied der Altersgruppen konnte im Log-Rank-Test für das OS ($p=0,017$) und das EFS ($p=0,004$) festgestellt werden (Abb.: 3 und 4).

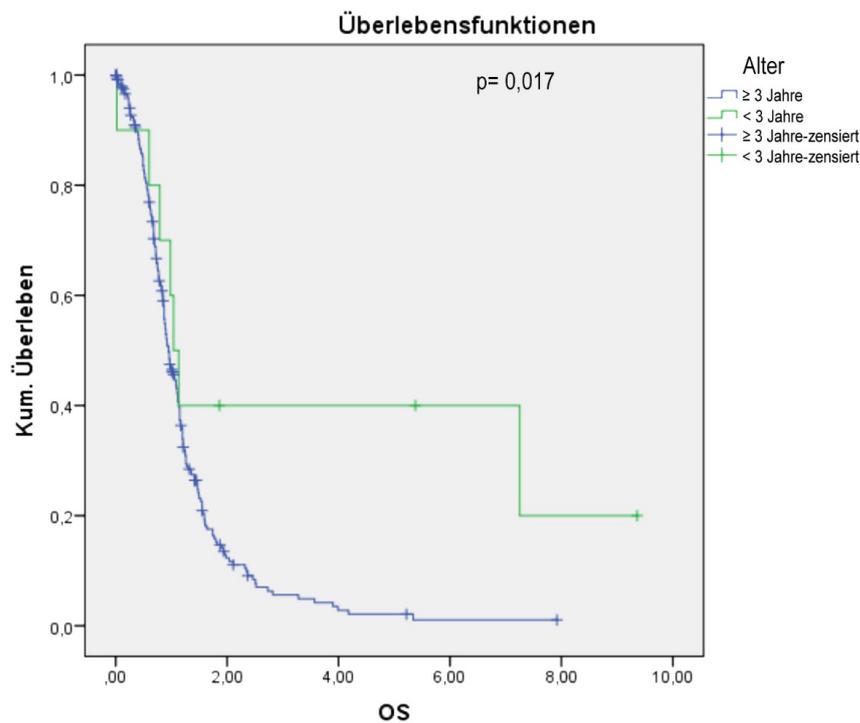


Abb. 3: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Alter für das OS (in Jahren)

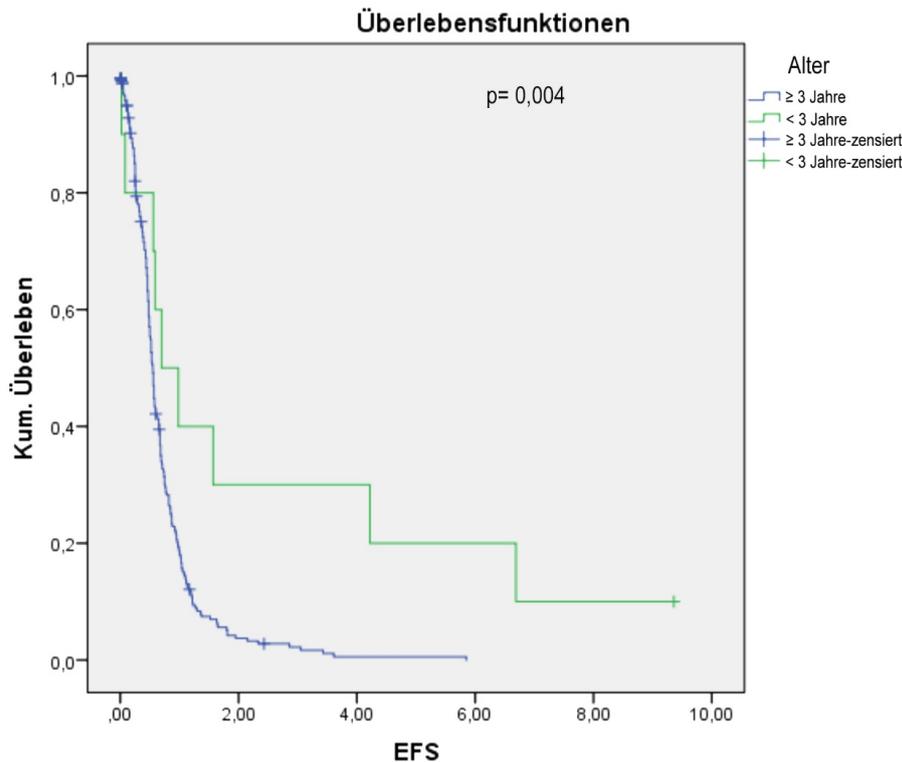


Abb. 4: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Alter für das EFS (in Jahren)

3.1.4. Therapie

Da sich die Prognose eines Ponglioms in der Vergangenheit trotz verschiedener Therapien kaum verbessert hat, wurde immer wieder versucht diese zu optimieren. Dadurch mussten in unserer Auswertung eine Reihe von Therapieansätzen unterschieden werden. Die Zuteilung zur Therapie fand entsprechend der jeweiligen zu der Zeit empfohlenen Leitlinie statt. Eine Ausnahme stellten nur die Patienten dar, die bei Diagnosestellung jünger als 3 Jahre waren. Diese sollten einheitlich nach den Vorgaben der SKK-Studie behandelt werden.

Differenziert wurden 10 Behandlungsarten. 29 der Pongliome erhielten „keine Chemotherapie“ (12%). 3 Kinder wurden nach „GBM-A“ (1%), 8 nach „GBM-B“ (3%), 22 nach „GBM-C“ (8%) und 75 nach „GMB-D“ (29,6%) therapiert. Des Weiteren erhielten 7 Kinder eine Therapie nach „SKK“ (3%), 45 nach „HGG“ (18%) und 1 nach dem „SIOP-LGG“ (0,4%) Protokoll. Bei 50 Gliomen wurden individuell gewählte abweichende Therapien durchgeführt, sie wurden aufgrund

dessen unter der Rubrik „andere“ (20%) zusammengefasst. Von 13 Kindern lagen keine Informationen bezüglich der erhaltenen Therapie vor, deswegen erfolgte hier die Einstufung als „unknown“ (5%).

7 der 10 unter 3 Jährigen Kinder wurden nach SKK-Therapie behandelt, die anderen erhielten Therapien nach „GBM-B“, „GBM-D“ bzw. „keine Chemotherapie“.

Beim Vergleich der verschiedenen Therapieregime, konnten aufgrund der stark ungleichen Verteilung von zensierten Patienten innerhalb der Behandlungsgruppen keine Mittelwerte und Mediane bestimmt werden.

Für das OS ($p=0,004$) und das EFS ($p=0,004$) konnten im Log-Rank-Test hoch signifikante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden (Abb.: 5 und 6). Dieses hoch signifikante Ergebnis ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die in die Berechnung eingeschlossene Gruppe, „Therapie nach SKK“, zurückzuführen. In der grafischen Darstellung anhand von Kaplan-Meier-Kurven wiesen diese Ponsgliome im Gesamtvergleich eine deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit auf.

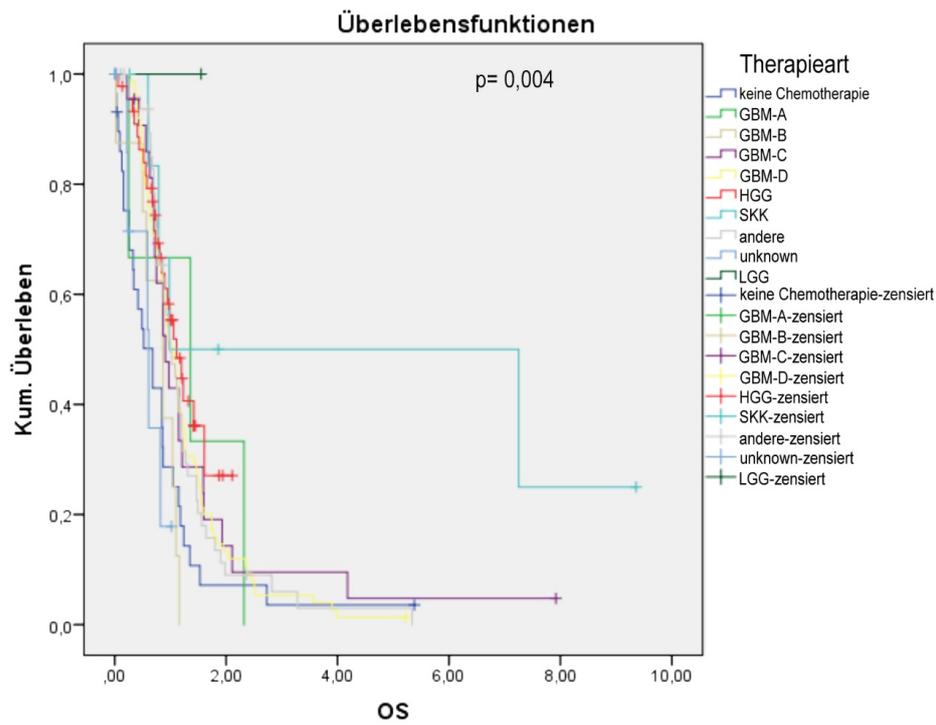


Abb. 5: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig von der Therapie für das OS (in Jahren)

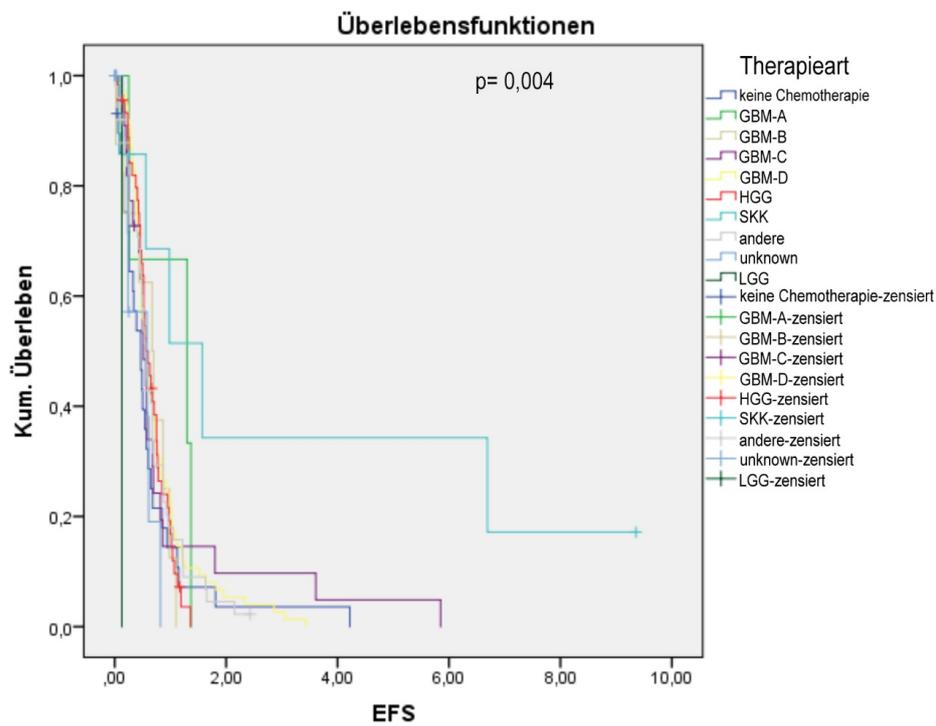


Abb. 6: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig von der Therapie für das EFS (in Jahren)

Daraufhin wurde eine Zweiteilung des Kollektivs in „Therapie nach SKK“ (3%) und „Therapien ohne SKK“ (97%) vorgenommen. Die 7 Kinder, die nach SKK therapiert wurden, standen 246 anders Therapierten gegenüber. Die jeweiligen Mittelwerte und Mediane für das OS und EFS können den beiden folgenden Tabellen entnommen werden (Tab.: 5 und 6).

Tabelle 5: Korrelation Therapie und OS

| Einteilung | Mittelwert | SD | Median | SD |
|--------------------|------------|-----------|--------|-----------|
| Therapie nach SKK | 4,547 | +/- 3,095 | 0,980 | +/- 6,203 |
| Therapien ohne SKK | 1,274 | +/- 0,179 | 0,960 | +/- 0,112 |

Tab. 5: Mittelwerte und Mediane des OS in Jahren bezogen auf die Therapie

Tabelle 6: Korrelation Therapie und EFS

| Einteilung | Mittelwert | SD | Median | SD |
|--------------------|------------|-----------|--------|-----------|
| Therapie nach SKK | 3,296 | +/- 2,832 | 1,570 | +/- 1,126 |
| Therapien ohne SKK | 0,724 | +/- 0,095 | 0,550 | +/- 0,040 |

Tab. 6: Mittelwerte und Mediane des EFS in Jahren bezogen auf die Therapie

Für das progressionsfreie ($p=0,004$) und das Gesamtüberleben ($p=0,028$) konnte im Log-Rank-Test ein signifikanter Gruppenunterschied, Therapie nach SKK vs. Therapien ohne SKK, festgestellt werden (Abb.: 7 und 8).

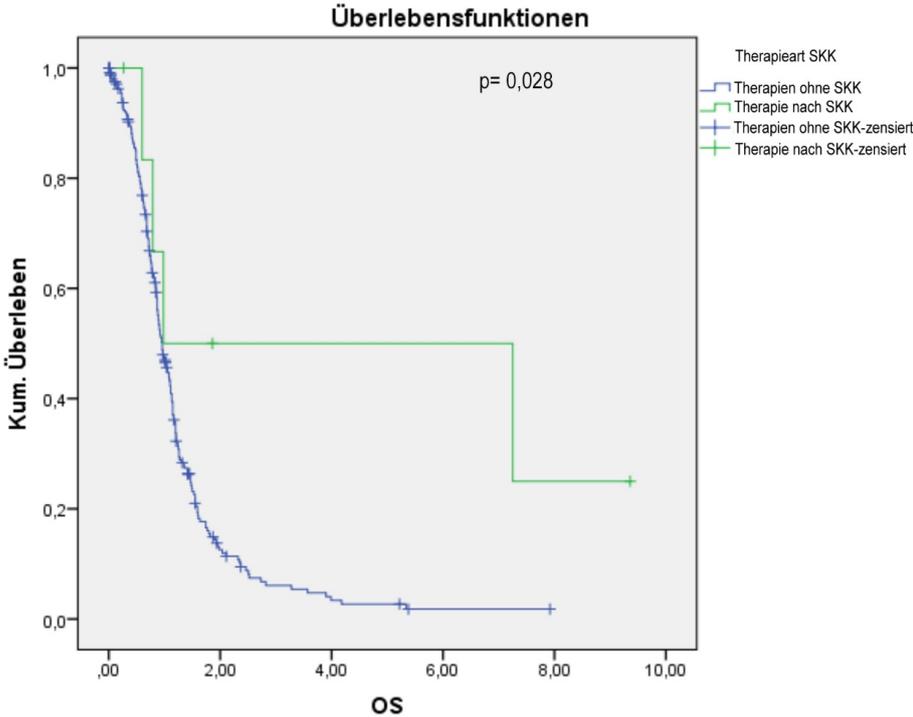


Abb. 7: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier im Gruppenvergleich bezogen auf die Therapie (nach SKK vs. nicht SKK) für das OS (in Jahren)

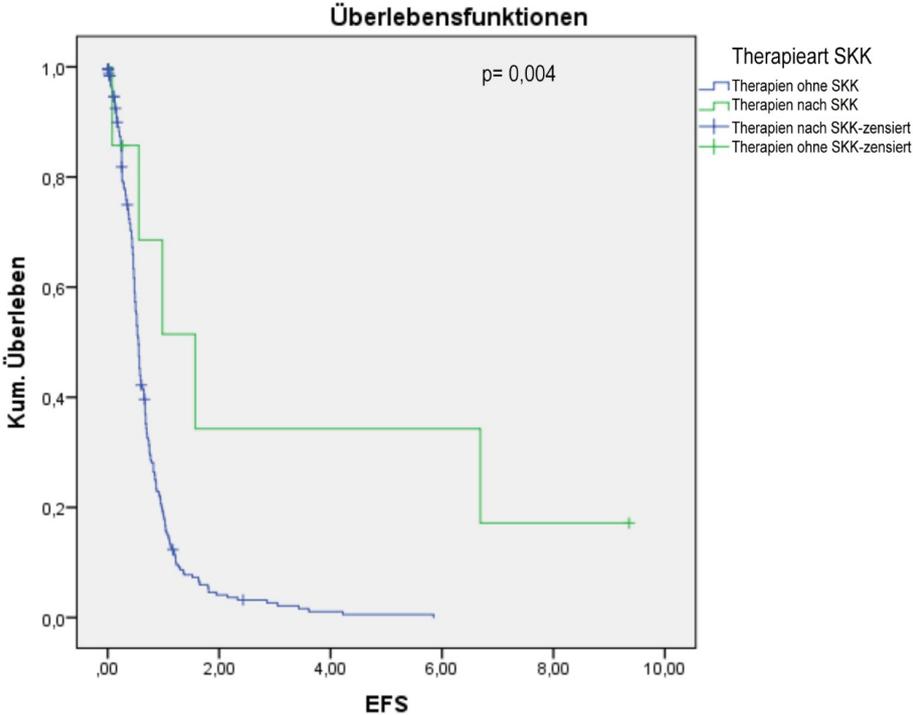


Abb. 8: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier im Gruppenvergleich bezogen auf die Therapie (nach SKK vs. nicht SKK) für das EFS (in Jahren)

3.1.5. Histologie

Obwohl eine Biopsie für die Festlegung der Diagnose DIPG nicht erforderlich ist, lag bei 68 (27%) Kindern eine Histologie des Tumors vor. Bei einem Patienten fand sich ein „pilozytisches Astrozytom“ (0,4%). 13 hatten ein „diffuses Astrozytom“ (5%), 29 (12%) ein „anaplastisches Astrozytom“ und 16 (6%) ein „Glioblastom“. 5 (2%) wurden unter dem nicht einem bestimmten Tumorgrading zugeordneten Begriff eines „diffusen Ponsglioms“ eingeordnet und 4 (1,6%) Gliome nicht näher klassifiziert und als „Astrocytoma not otherwise specified“ bezeichnet.

Bei den restlichen 185 Kindern waren keine Biopsien durchgeführt worden.

Die jeweiligen Mittelwerte und Mediane für das OS und EFS aufgeteilt nach den genannten Entitäten sind in den zwei folgenden Tabellen (Tab.: 7 und 8) zusammengefasst.

Tabelle 7: Korrelation Histologie und OS

| Histologie | Mittelwert | SD | Median | SD |
|---------------------------|------------|-----------|--------|-----------|
| keine Biopsie | 1,368 | +/- 0,239 | 0,990 | +/- 0,142 |
| pilozytisches Astrozytom | 1,740 | +/- 0,000 | 1,740 | +/- 0,000 |
| diffuses Astrozytom | 1,457 | +/- 0,831 | 0,870 | +/- 0,352 |
| anaplastisches Astrozytom | 1,429 | +/- 0,826 | 0,900 | +/- 0,102 |
| Glioblastom | 1,182 | +/- 0,399 | 0,840 | +/- 0,314 |
| diffuses Ponsgliom | 0,814 | +/- 0,134 | 0,700 | +/- 0,451 |
| NOS | 1,193 | +/- 0,513 | 1,420 | +/- 1,088 |

Tab. 7: Mittelwerte und Mediane für das OS bezogen auf die histologischen Tumorentitäten

Tabelle 8: Korrelation Histologie und EFS

| Histologie | Mittelwert | SD | Median | SD |
|------------------------------|------------|-----------|--------|-----------|
| keine Biopsie | 0,800 | + - 0,137 | 0,580 | + - 0,074 |
| pilozytisches Astrozytom | 0,530 | + - 0,000 | 0,530 | + - 0,000 |
| diffuses Astrozytom | 0,898 | + - 0,642 | 0,490 | + - 0,141 |
| anaplastisches Astrozytom | 0,912 | + - 0,666 | 0,450 | + - 0,253 |
| Glioblastom | 0,589 | + - 0,186 | 0,490 | + - 0,098 |
| diffuses Ponsgliom | 0,350 | + - 0,115 | 0,360 | + - 0,215 |
| NOS | 0,738 | + - 0,284 | 0,600 | + - 0,294 |

Tab. 8: Mittelwerte und Mediane für das EFS bezogen auf die histologischen Tumorentitäten

Es konnte kein bedeutender Unterschied der verschiedenen histologischen Entitäten im Log-Rank-Test für das OS ($p=0,770$) oder für das EFS ($p=0,165$) nachgewiesen werden (Abb.: 9 und 10).

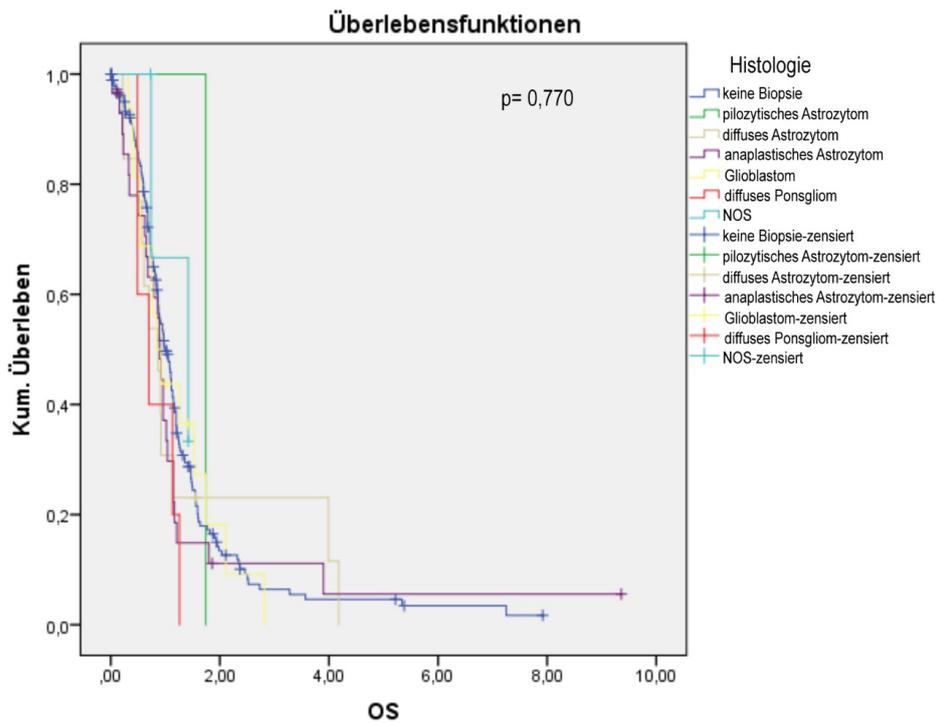


Abb.9: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bezogen auf die histologischen Tumorentitäten für das OS (in Jahren)

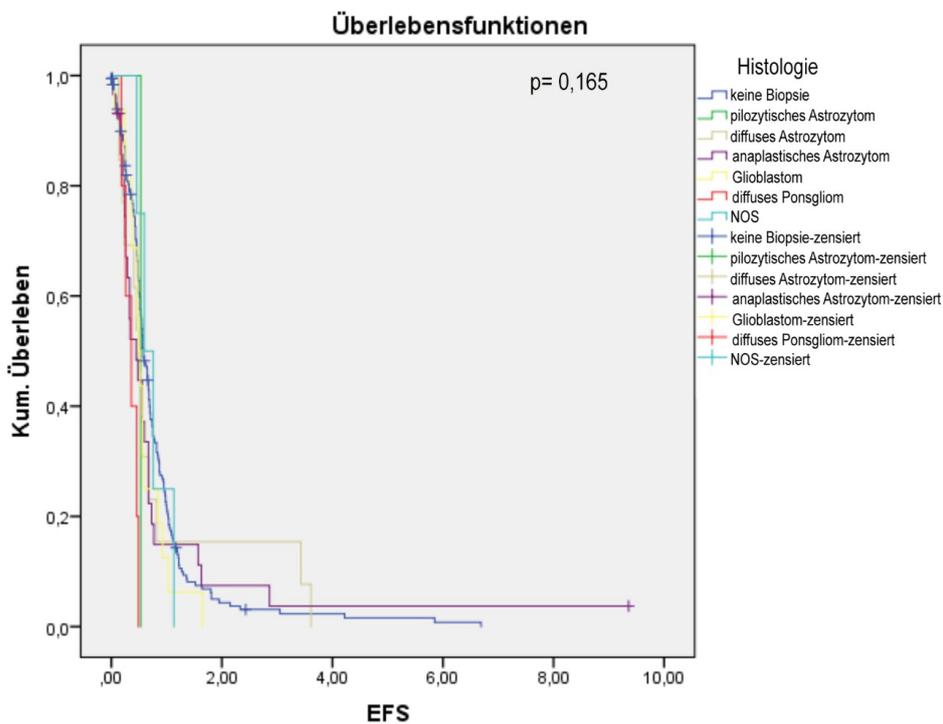


Abb.10: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bezogen auf die histologischen Tumorentitäten für das EFS (in Jahren)

3.1.6. Kontrastmittelverhalten

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde das Kontrastmittelverhalten dokumentiert. Bei der Mehrzahl von 138 (54,5%) der insgesamt 253 Tumore konnte eine Anreicherung auf den kontrastmittelgestützten MRT-Bildern nachgewiesen werden. 100 (39,5%) nahmen hingegen kein Kontrastmittel auf und bei 15 (6%) pontinen Neoplasien konnte keine Aussage bezüglich des KM-Verhaltens getroffen werden, weil entweder kein Kontrastmittel gegeben worden war oder weil z.B. Bilder fehlten oder aus anderen Gründen nicht auswertbar waren.

Folgende Werte ergaben sich bezüglich des Kontrastmittelverhaltens für das OS und EFS (Tab.: 9 und 10).

Tabelle 9: Korrelation KM-Verhalten und OS

| Kontrastmittelverhalten | Mittelwert | SD | Median | SD |
|--------------------------------|------------|-----------|--------|-----------|
| KM-Aufnahme | 1,160 | + - 0,218 | 0,880 | + - 0,067 |
| keine KM-Aufnahme | 1,756 | + - 0,468 | 1,090 | + - 0,132 |
| unknown | 0,945 | + - 0,390 | 0,680 | + - 0,535 |

Tab. 9: Mittelwerte und Mediane für das OS abhängig vom Kontrastmittelverhalten

Tabelle 10: Korrelation KM-Verhalten und EFS

| Kontrastmittelverhalten | Mittelwert | SD | Median | SD |
|--------------------------------|------------|-----------|--------|-----------|
| KM-Aufnahme | 0,635 | + - 0,124 | 0,510 | + - 0,035 |
| keine KM-Aufnahme | 1,047 | + - 0,276 | 0,690 | + - 0,093 |
| unknown | 0,547 | + - 0,307 | 0,430 | + - 0,110 |

Tab. 10: Mittelwerte und Mediane für das EFS abhängig vom Kontrastmittelverhalten

Im Log-Rank-Test lagen sowohl für das OS ($p=0,020$) als auch für das EFS ($p=0,001$) signifikante Gruppenunterschiede vor (Abb.: 11 und 12).

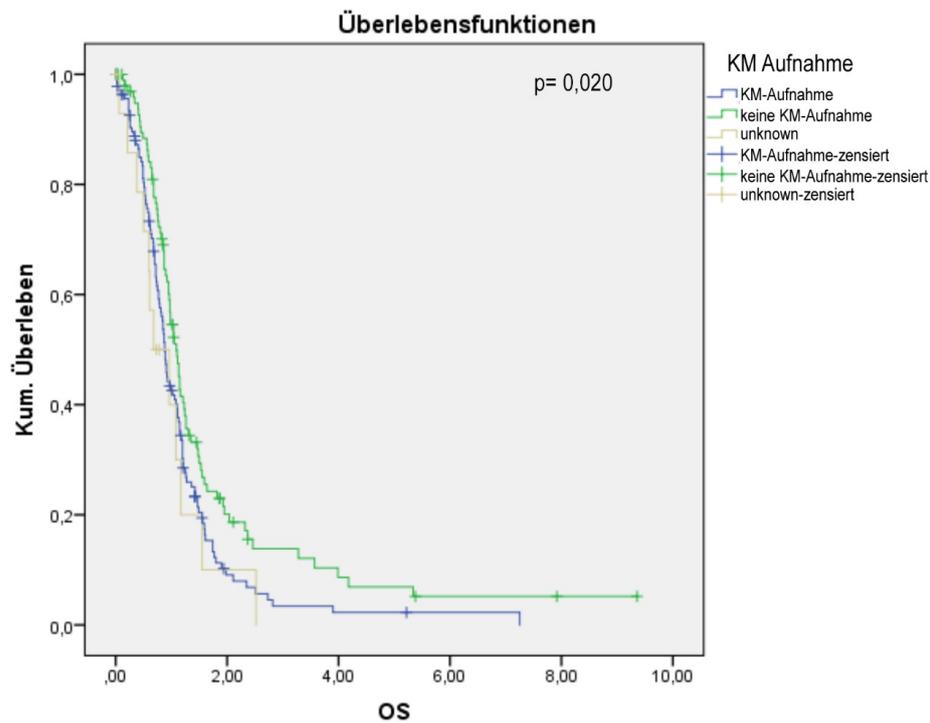


Abb.11: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Kontrastmittelverhalten für das OS (in Jahren)

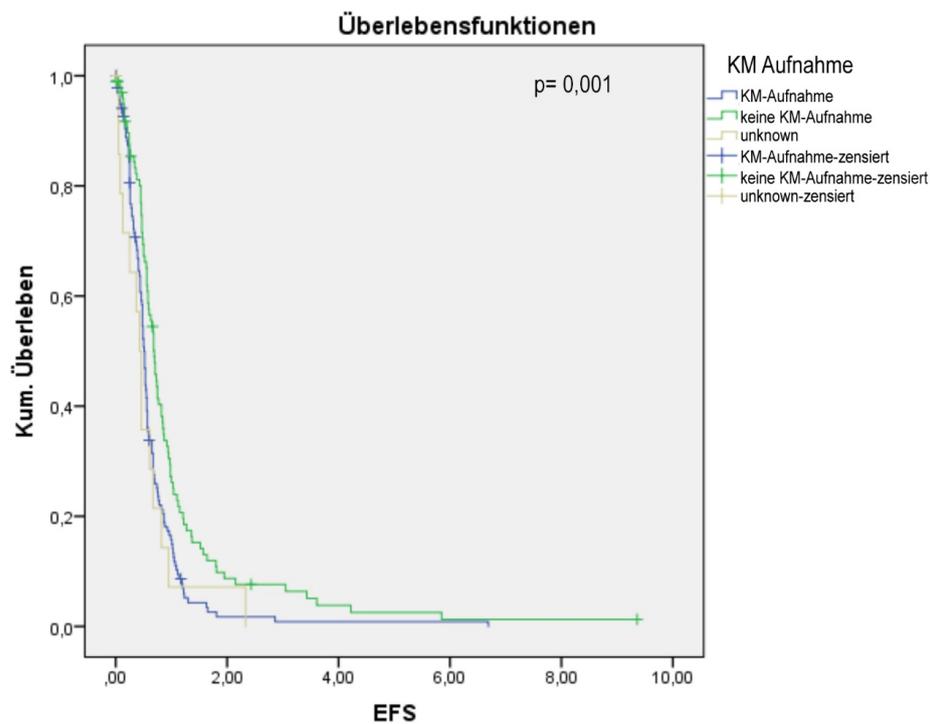


Abb.12: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Kontrastmittelverhalten für das EFS (in Jahren)

3.1.7. Tumorgröße

Mittelwert bzw. Median der Tumorfläche lag bei 16,70 cm² bzw. 16,45 cm². Für das Tumolvolumen ergab sich ein Mittelwert von 38,361 cm³ und ein Median von 35,190 cm³. Beide Parameter wurden mit Hilfe von deskriptiven statistischen Verfahren analysiert. Die Tumorfläche korrelierte signifikant mit dem EFS (p=0,040; Korrelationskoeffizient nach Pearson: -0,129), für das Tumolvolumen konnte lediglich eine negative Tendenz (p=0,078; Korrelationskoeffizient nach Pearson: -0,111) nachgewiesen werden. Weder die Tumorfläche (p=0,483; Korrelationskoeffizient nach Pearson: -0,044) noch das Tumolvolumen (p=0,623; Korrelationskoeffizient nach Pearson: -0,031) korrelierten mit dem OS.

Anschließend fand eine Unterteilung des Patientenkollektivs in solche mit großer und kleiner Tumorfläche bzw. -volumen anhand des Medians der Fläche (Tab.: 11 und 12), bzw. des Volumens statt (Tab. 13 und 14). Kinder deren Tumolvolumen (bzw. Fläche) ≥ des Medians lag wurden der Gruppe großer Tumore zugeteilt und umgekehrt. Im gesamten Kollektiv (n=253) hatten 129 Patienten (51%) eine Tumorfläche ≥ 16,45 cm². Bei 125 Patienten (49%) war das Tumolvolumen ≥ 35,190 cm³.

Tabelle 11: Korrelation Tumorfläche und OS

| Tumorfläche | Mittelwert | SD | Median | SD |
|-------------------------|------------|-----------|--------|-----------|
| ≥ 16,45 cm ² | 1,463 | + - 0,348 | 0,900 | + - 0,142 |
| < 16,45 cm ² | 1,231 | + - 0,204 | 0,970 | + - 0,109 |

Tab. 11: Mittelwerte und Mediane für das OS abhängig vom Median der Fläche

Tabelle 12: Korrelation Tumorfläche und EFS

| Tumorfläche | Mittelwert | SD | Median | SD |
|-------------------------|------------|-----------|--------|-----------|
| ≥ 16,45 cm ² | 0,953 | + - 0,251 | 0,590 | + - 0,091 |
| < 16,45 cm ² | 0,639 | + - 0,082 | 0,530 | + - 0,049 |

Tab. 12: Mittelwerte und Mediane für das EFS abhängig vom Median der Fläche

Tabelle 13: Korrelation Tumolvolumen und OS

| Tumolvolumen | Mittelwert | SD | Median | SD |
|----------------------------|------------|---------|--------|---------|
| $\geq 35,190 \text{ cm}^3$ | 1,529 | + 0,373 | 0,980 | + 0,176 |
| $< 35,190 \text{ cm}^3$ | 1,193 | + 0,196 | 0,960 | + 0,069 |

Tab. 13: Mittelwerte und Mediane für das OS abhängig vom Median des Volumens

Tabelle 14: Korrelation Tumolvolumen und EFS

| Tumolvolumen | Mittelwert | SD | Median | SD |
|----------------------------|------------|---------|--------|---------|
| $\geq 35,190 \text{ cm}^3$ | 0,950 | + 0,254 | 0,570 | + 0,084 |
| $< 35,190 \text{ cm}^3$ | 0,650 | + 0,090 | 0,530 | + 0,054 |

Tab. 14: Mittelwerte und Mediane für das EFS abhängig vom Median des Volumens

Im Log-Rank-Test fand sich eine statistisch signifikante Differenz für das progressionsfreie Überleben für die Tumorfläche ($p=0,036$), jedoch nicht für das -volumen ($p=0,059$). Dieser Vergleich zeigt lediglich die deutliche Tendenz zu einem längeren EFS der größeren Tumoren. Beide Parameter zeigten allerdings keine Korrelation für das Gesamtüberleben (Fläche: $p=0,779$; Volumen: $p=0,329$), (Abb.: 13-16).

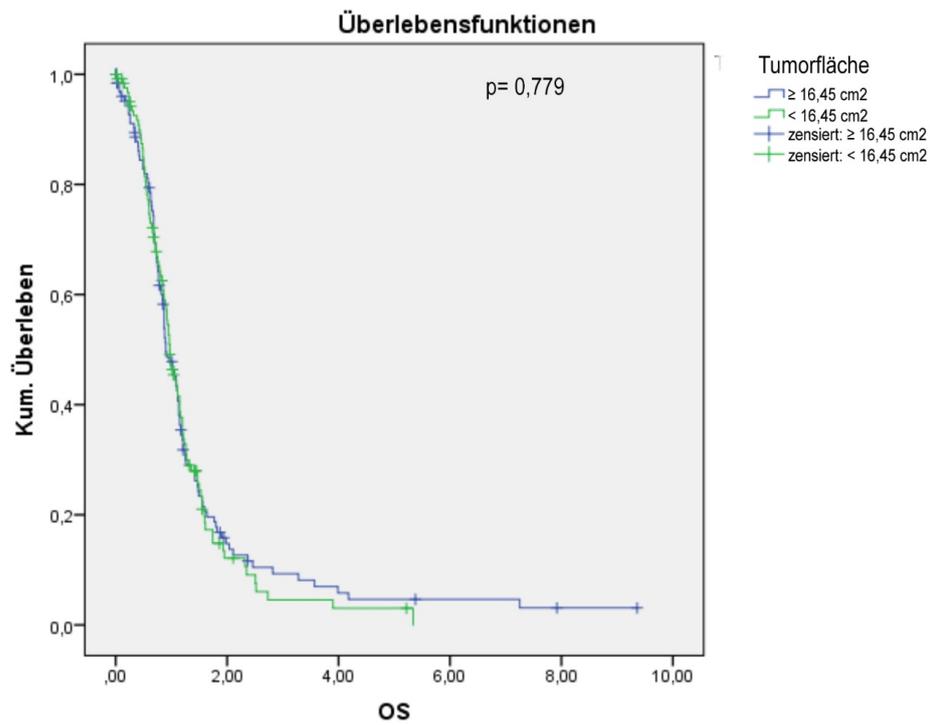


Abb. 13: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Median der Fläche für das OS (in Jahren)

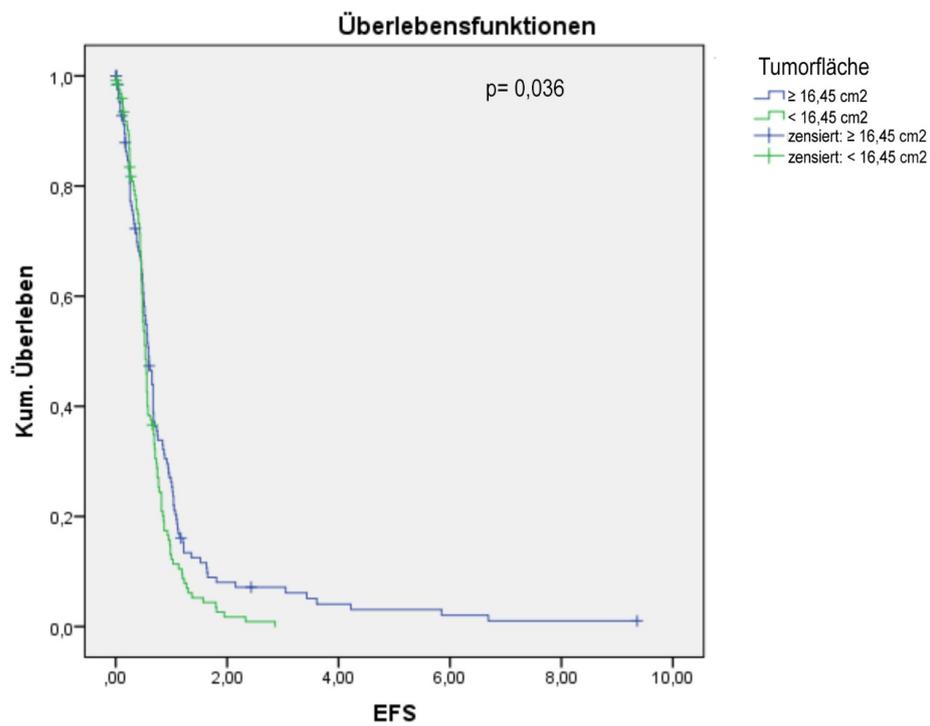


Abb. 14: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier anhängig vom Median der Fläche für das EFS (in Jahren)

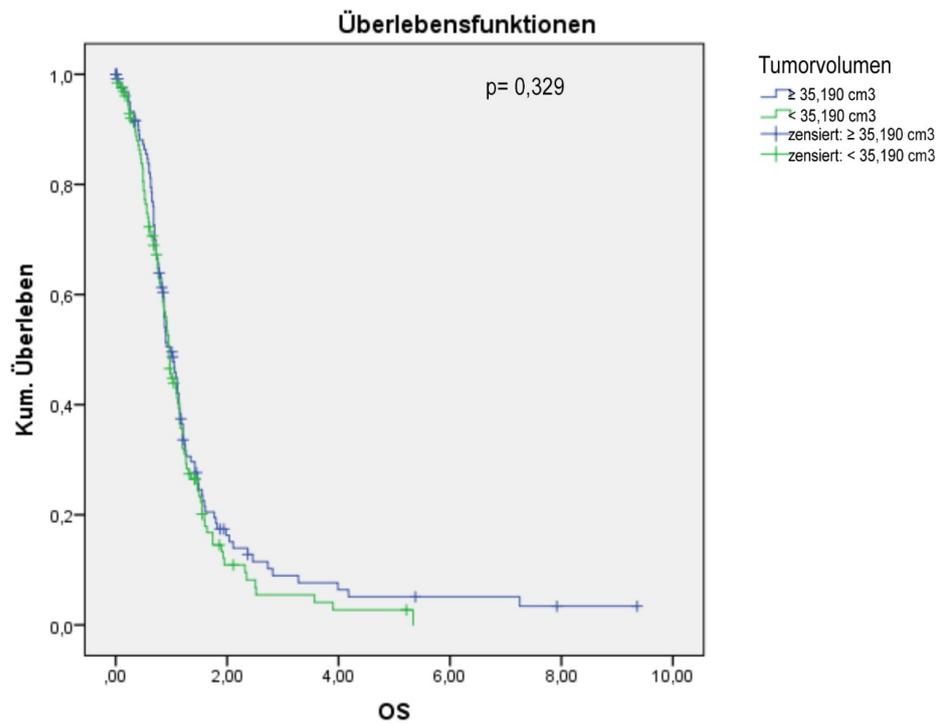


Abb. 15: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Median des Volumens für das OS (in Jahren)

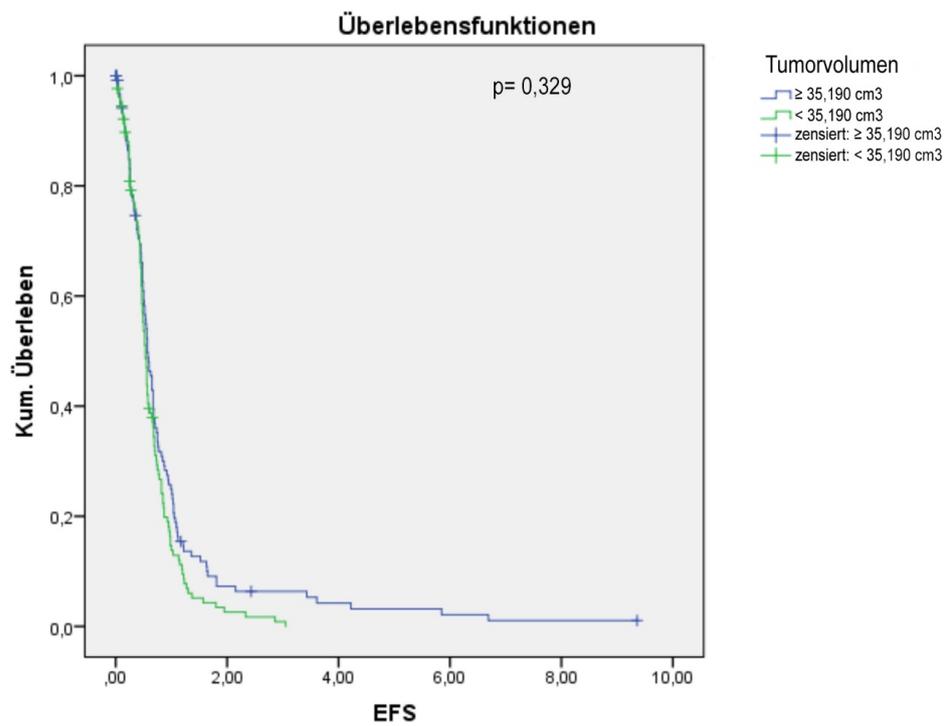


Abb. 16: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Median des Volumens für das EFS (in Jahren)

3.1.8. Überlebenszeiten

Das mediane Gesamtüberleben lag bei 0,880 Jahren und das ereignisfreie Überleben bei 0,530 Jahren. Zum Ende des Studienzeitraumes waren noch 44 (17%) Kinder am Leben und 209 (83%) bereits verstorben.

3.2. Patienten mit mehreren MRT-Untersuchungen

Insgesamt erhielten 157 Patienten mehr als eine MRT-Untersuchung. 36 Kinder erhielten zwei, 37 drei, 32 vier und 17 fünf, 18 sechs, 7 sieben, 2 acht, 3 neun und 2 zehn Untersuchungen. Jeweils 1 Studienteilnehmer erhielt 11, 12 und 18 MRTs.

Eine Korrelationsanalyse mit dem Spearmans-Rho Test zeigte folgende Ergebnisse: Es korrelierten die maximale Flächen- (Korrelationskoeffizient: -0,235; $p=0,003$) und Volumenänderung (Korrelationskoeffizient: -0,217; $p=0,007$) mit dem EFS. Dagegen konnte für die Flächen- (Korrelationskoeffizient: -0,155; $p=0,054$) und Volumenänderung (Korrelationskoeffizient: -0,134; $p=0,097$) für das OS keine signifikante Korrelation sondern nur eine Tendenz nachgewiesen werden. Betrachtet wurden sowohl die positive, als auch die negative Größenänderung.

Da der individuelle Therapiebeginn nicht bekannt war wurden die Patienten ausgewählt, bei denen bis zu vier Verlaufsuntersuchungen vorlagen. Es wurde jeweils die Fläche in der axialen Ebene und das Volumen des Tumors zur jeweiligen MRT-Untersuchung berechnet. Danach wurde die prozentuale Größenänderung zwischen jeder einzelnen Untersuchung und der Baseline bestimmt, anschließend die maximale Änderung aller Untersuchungen eines Patienten ausgewählt und der Median der maximalen Änderungen bestimmt. Die Mediane (Mittelwerte) für die maximale Flächen- und Volumenänderung lagen bei -17% (-9,43%) bzw. -26% (-5,57%).

Die Patienten wurden anhand des Medians der maximalen Flächenänderung (-17%) in drei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe „hoch“ wurde definiert als eine Flächenabnahme von $\geq 17\%$ (77 Patienten, 30,5%) und „niedrig“ (78 Patienten,

30,8%) als Flächenabnahme von < 17% oder Zunahme. Unter „fehlend“ wurden die Patienten (98 Patienten, 38,7%) zusammengefasst, bei denen keine Verlaufsuntersuchungen vorlag. Die gruppenspezifischen Mittelwerte und Mediane für das OS und EFS sind in den folgenden Tabellen (Tab.: 15 und 16) zusammengefasst.

Tabelle 15: Korrelation max. Tumorflächenänderung und OS

| OS | Mittelwert | SD | Median | SD |
|-----------|------------|-----------|--------|-----------|
| Hoch | 1,755 | + - 0,489 | 1,130 | + - 0,108 |
| niedrig | 1,336 | + - 0,263 | 0,980 | + - 0,132 |
| Fehlend | 1,038 | + - 0,294 | 0,790 | + - 0,190 |

Tab. 15: Mittelwerte und Mediane für das OS bei einer Gruppeneinteilung anhand des Medians der maximalen Flächenänderung in die Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“

Tabelle 16: Korrelation max. Tumorflächenänderung und EFS

| EFS | Mittelwert | SD | Median | SD |
|------------|------------|-----------|--------|-----------|
| hoch | 0,970 | + - 0,298 | 0,650 | + - 0,120 |
| niedrig | 0,777 | + - 0,189 | 0,530 | + - 0,094 |
| fehlend | 0,667 | + - 0,186 | 0,490 | + - 0,049 |

Tab. 16: Mittelwerte und Mediane für das EFS bei einer Gruppeneinteilung anhand des Medians der maximalen Flächenänderung in die Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“

Im Log-Rank-Test konnte für das OS ($p=0,001$) und für das EFS ($p=0,030$) ein hoch signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden (Abb.: 17 und 18).

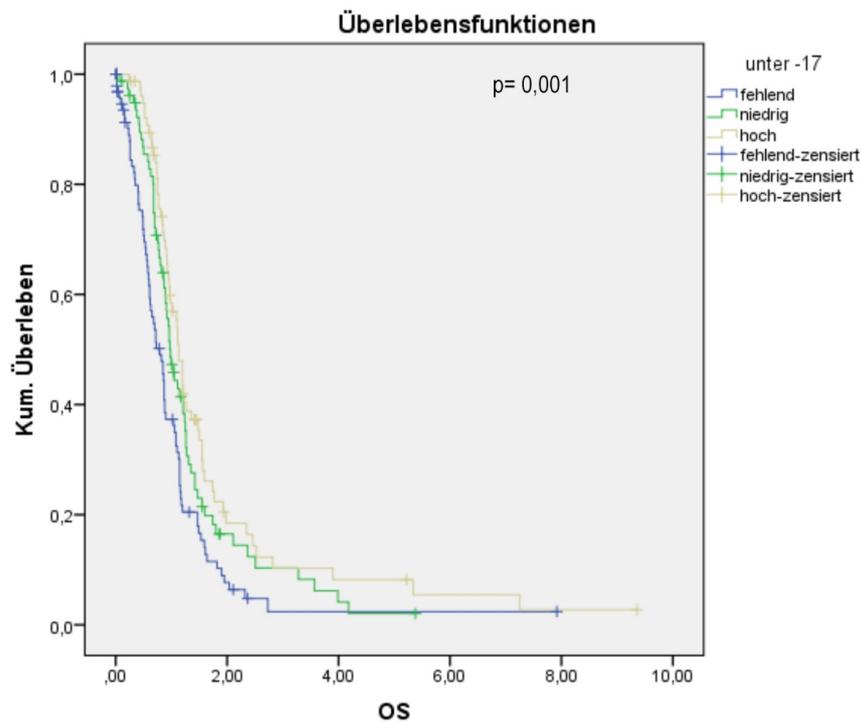


Abb. 17: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“ abhängig vom Median der maximalen Flächenänderung für das OS (in Jahren)

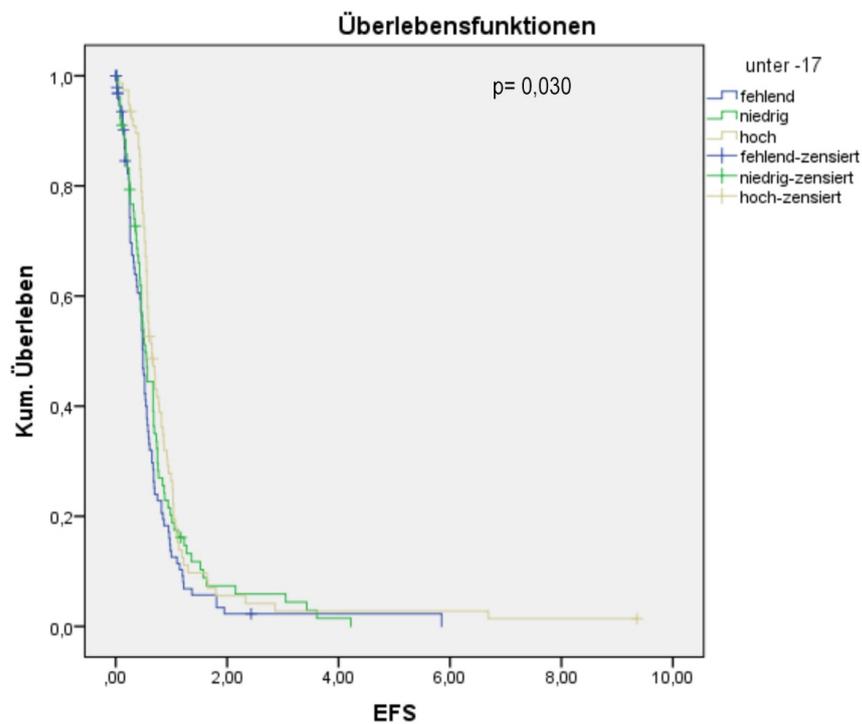


Abb. 18: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“ abhängig vom Median der maximalen Flächenänderung für das EFS (in Jahren)

Anhand des Medians der maximalen Volumenänderung (-26%) fand ebenfalls eine Unterteilung in drei Gruppen statt. Die Gruppe „hoch“ wurde definiert als Volumenabnahme $\geq 26\%$ (75 Patienten, 29,7%) und „niedrig“ (80 Patienten, 31,6%) als Volumenabnahme $< 26\%$ oder Zunahme. Unter „fehlend“ wurden die Patienten (98 Patienten, 38,7%) zusammengefasst, bei denen keine Verlaufsuntersuchungen vorlagen.

Die gruppenspezifischen Mittelwerte und Mediane für das OS und EFS sind in den zwei folgenden Tabellen (Tab.: 17 und 18) zusammengefasst.

Tabelle 17: Korrelation max. Tumolvolumenänderung und OS

| OS | Mittelwert | SD | Median | SD |
|-----------|------------|-----------|--------|-----------|
| hoch | 1,728 | + - 0,485 | 1,130 | + - 0,118 |
| niedrig | 1,413 | + - 0,350 | 0,980 | + - 0,145 |
| fehlend | 1,038 | + - 0,294 | 0,790 | + - 0,190 |

Tab. 17: Mittelwerte und Mediane für das OS bei einer Gruppeneinteilung anhand des Medians der maximalen Volumenänderung in die Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“

Tabelle 18: Korrelation max. Tumolvolumenänderung und EFS

| EFS | Mittelwert | SD | Median | SD |
|------------|------------|-----------|--------|-----------|
| hoch | 0,929 | + - 0,267 | 0,670 | + - 0,112 |
| niedrig | 0,821 | + - 0,238 | 0,510 | + - 0,104 |
| fehlend | 0,667 | + - 0,186 | 0,490 | + - 0,049 |

Tab. 18: Mittelwerte und Mediane für das EFS bei einer Gruppeneinteilung anhand des Medians der maximalen Volumenänderung in die Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“

Im Log-Rank-Test konnte für das OS ($p=0,001$) und für das EFS ($p=0,034$) ein hoch signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden (Abb.: 19 und 20).

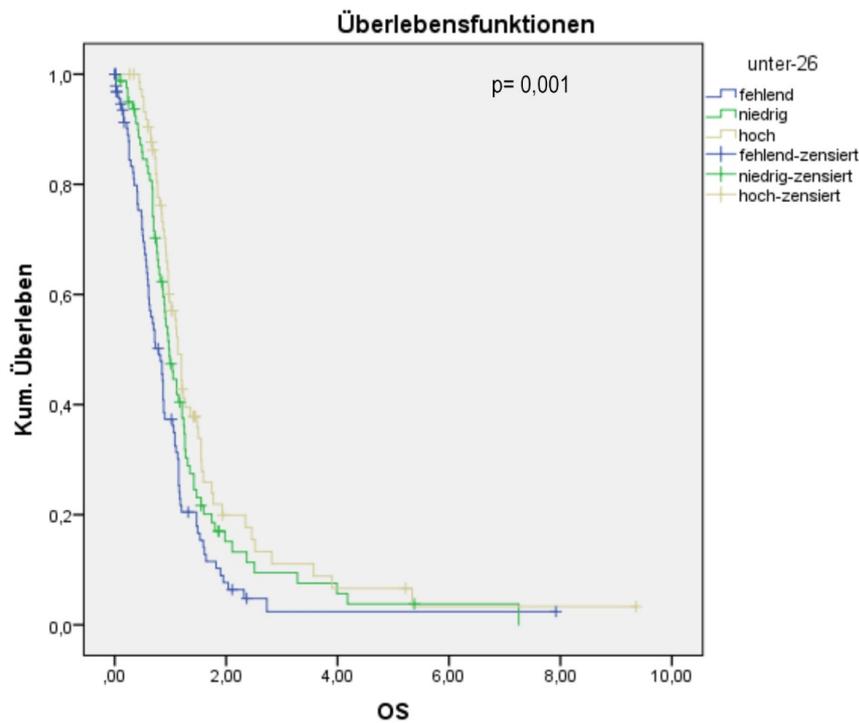


Abb. 19: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“ abhängig vom Median der maximalen Volumenänderung für das OS (in Jahren)

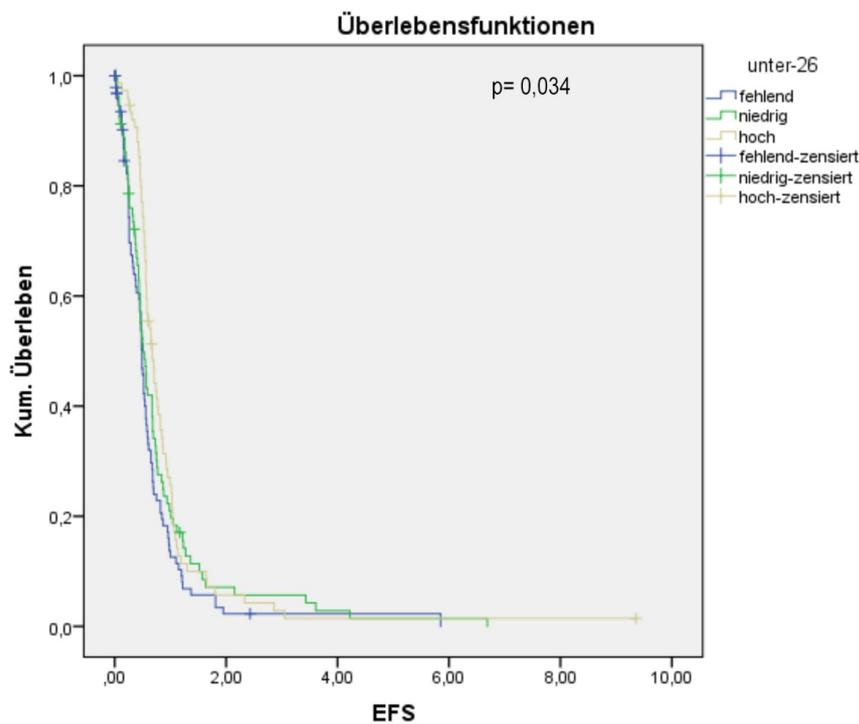


Abb. 20: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“ abhängig vom Median der maximalen Volumenänderung für das EFS (in Jahren)

Die optische Beurteilung der 4 Kaplan-Meier-Kurven für eine große Flächen- bzw. Volumenänderung und solche mit fehlendem follow-up ließ jedoch den Verdacht aufkommen, dass die signifikanten Unterschiede im OS und EFS durch den Vergleich mit der Gruppe der fehlenden Werte, die durchweg die schlechtesten Ergebnisse für das Gesamt- und ereignisfreie Überleben aufwies, zustande gekommen ist. Deswegen wurde anschließend das Kollektiv von dieser Gruppe fehlender Werte bereinigt und nur noch die beiden Gruppen mit einer hohen („hoch“) Flächen- bzw. Volumenreduktion und einer geringeren („niedrig“) Reduktion oder sogar Zunahme miteinander verglichen. Hier zeigte sich im Log-Rank-Test bezüglich der Überlebenszeiten sowohl für die maximale Flächenänderung (OS: $p=0,174$; EFS: $p=0,250$) als auch für die maximale Volumenänderung (OS: $p=0,164$; EFS: $p=0,245$) kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen „hoch“ und „niedrig“ (Abb.: 21 - 24).

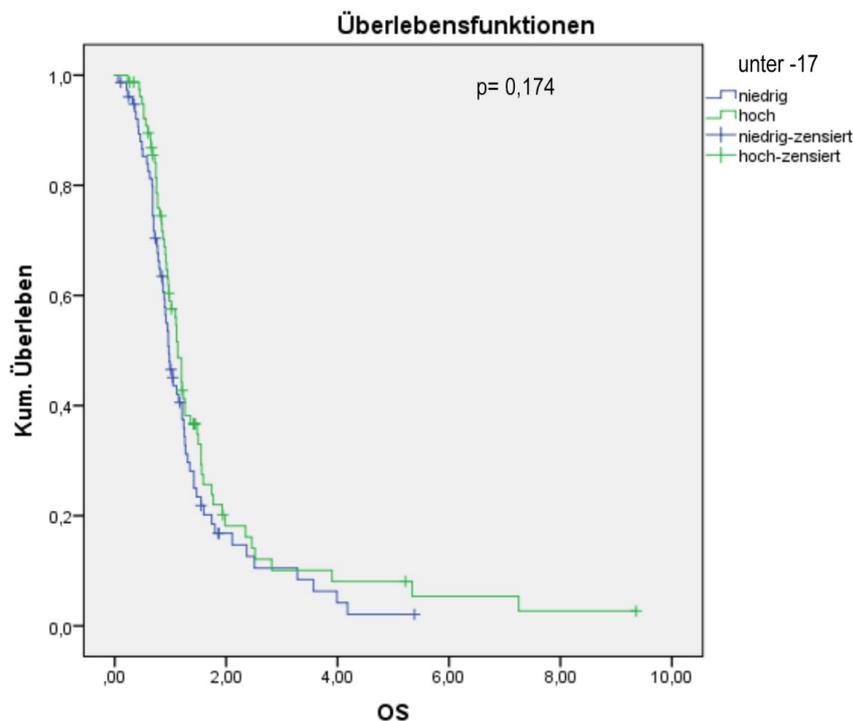


Abb. 21: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“ und „niedrig“ abhängig vom Median der maximalen Flächenänderung für das OS (in Jahren)

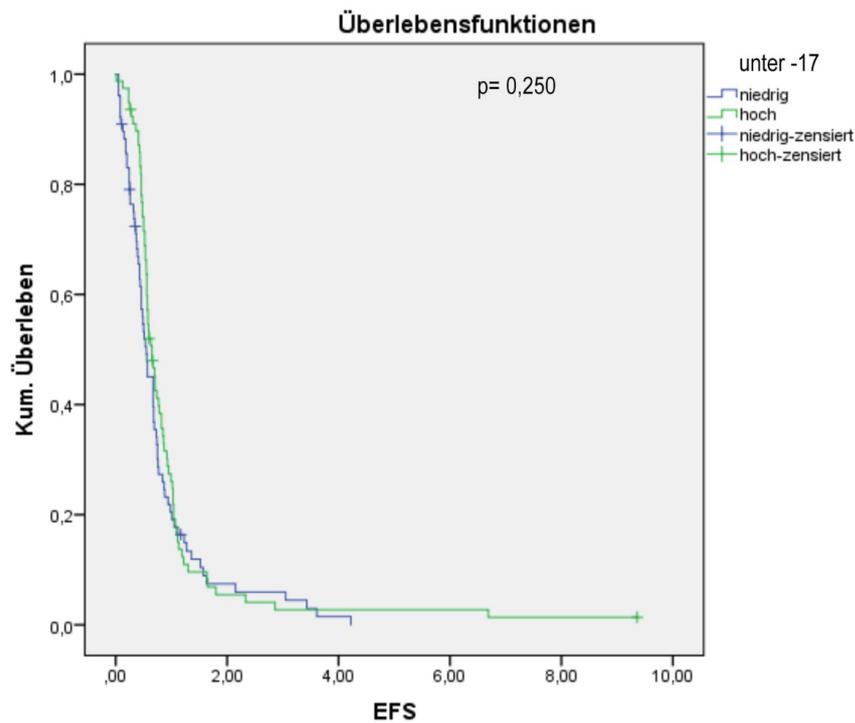


Abb. 22: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“ und „niedrig“ abhängig vom Median der maximalen Flächenänderung für das EFS (in Jahren)

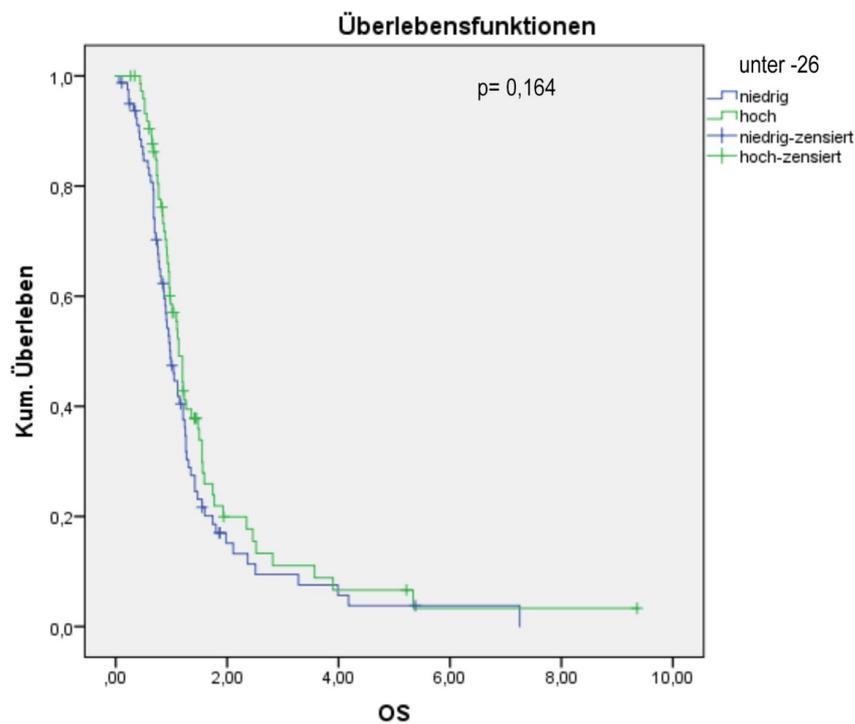


Abb. 23: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“ und „niedrig“ abhängig vom Median der maximalen Volumenänderung für das OS (in Jahren)

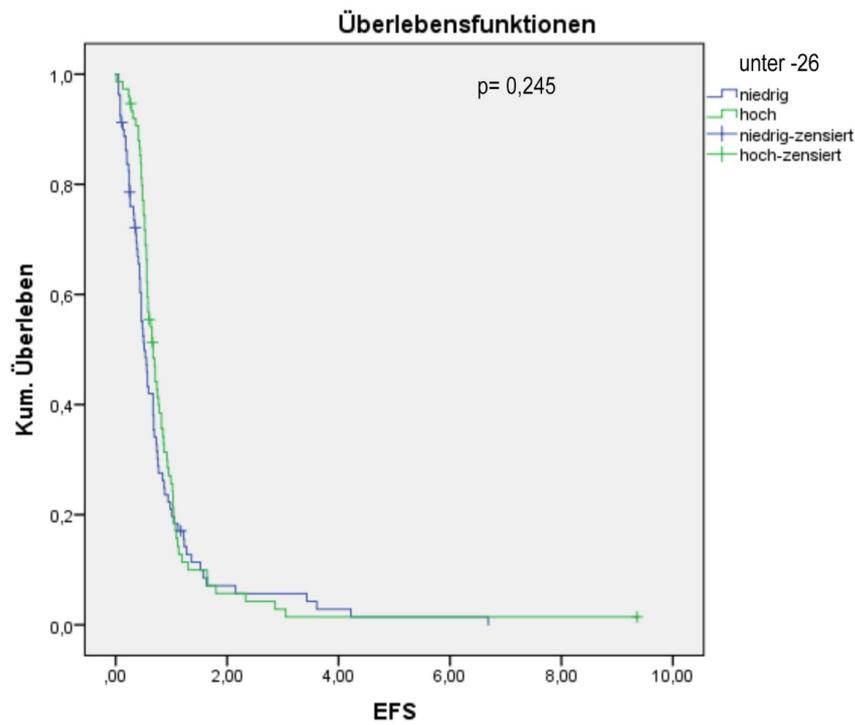


Abb. 24: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“ und „niedrig“ abhängig vom Median der maximalen Volumenänderung für das EFS (in Jahren)

4. DISKUSSION

Trotz vieler Versuche mit unterschiedlichen Therapien das Überleben von Kindern mit diffus intrinsischen Pongliomen zu verbessern verstirbt ein Großteil (90%) der Kinder innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung (15). Das mediane Gesamtüberleben liegt bei 9-12 Monaten (12). Bei Diagnosestellung ist nicht klar, wie ein einzelner Patient auf die Therapie reagieren wird und von welcher er individuell am meisten profitieren kann. In dieser retrospektiven Studie, die alle Pongliome aus den HIT-GBM und -HGG Studien zwischen 1998 und 2012 mit auswertbarer Bildgebung einschloss, wurde versucht anhand von MRT-Befunden und demografischen Daten solche zu finden, die einen Einfluss auf die Überlebenszeiten zeigen.

4.1. Demografische Daten

4.1.1. Geschlecht

Sowohl Wagner et al. (10), Hargrave et al. (14), als auch Yamasaki et al. (25) konnten keine Überlebensunterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten nachweisen. Dies entspricht der Auswertung unseres Patientenkollektivs.

4.1.2. Alter

Außerdem zeigte die Studie von Hargrave et al. (14), die 39 Patienten mit DIPG untersuchte, dass ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten bei Diagnosestellung und dem Outcome bestand. Dieses Ergebnis widerspricht unserer Auswertung und könnte durch die kleine Fallzahl der Hargrave-Publikation bedingt sein. In unserer Studie wies die Patientengruppe der unter 3 Jährigen deutlich bessere Werte für das Gesamtüberleben auf. Dies wird auch von Kramm et al. (8) und Broniscer et al. (26) bestätigt.

4.2. Therapie

Im Gruppenvergleich zwischen Patienten, die nach dem SKK-Protokoll (< 3 Jahre) therapiert wurden und denen die andere Therapien erhielten, zeigten sich in der vorliegenden Studie bessere Überlebenszeiten für die „SKK-Gruppe“. Dafür ist aber mit großer Wahrscheinlichkeit nicht die durchgeführte Therapie, sondern das Alter der Patienten bei Diagnosestellung verantwortlich. Eine Differenzierung welcher Faktor (Alter oder Therapie) der ausschlaggebende ist, war bei unseren Patienten nicht möglich, weil fast alle Kinder unter 3 Jahren nach dem SKK-Protokoll zur Vermeidung einer Strahlentherapie behandelt wurden. Es gibt jedoch Hinweise aus vorangegangenen Studien, die darauf hindeuten, dass der entscheidende Faktor für bessere Überlebenszeiten das Erkrankungsalter bei Diagnosestellung ist.

Diese Theorie wird durch die Studie von Broniscer et al. (26) gestützt, die die Überlebenszeiten von 10 Kindern unter 3 Jahren mit DIPG mit älteren Patienten derselben Diagnose verglich.

Darüber hinaus konnten Wagner et al. (10) zeigen, dass sich ein jüngeres Erkrankungsalter (< 4 Jahren) prognostisch günstig auswirkt.

Keine der weiteren in unserem Patientenkollektiv angewandten Therapien hat in den Überlebenskurven nach Kaplan-Meier einen entscheidenden Einfluss auf das progressionsfreie oder das Gesamtüberleben der betroffenen Kinder gezeigt.

Übereinstimmende Ergebnisse finden sich beispielsweise in der retrospektiven Studie von Hargrave et al. (14), bei der keine der angewandten Therapien einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben aufweisen konnte.

Ein ähnliches Resümee konnte aus der Studie von Massimino et al. (27) gezogen werden. Diese untersuchte ebenfalls retrospektiv, ob die jeweils durchgeführte Behandlung von 62 Patienten bestehend aus Radiatio mit begleitender Chemotherapie Überlebensvorteile aufwies.

Übereinstimmend konnte die prospektive randomisierte Studie von Jenkin et al. (30) beim Vergleich zwischen alleiniger Bestrahlung und Bestrahlung mit adjuvanter Chemotherapie (CCNU, Vincristin, Prednison) keinen

Überlebensvorteil für die Behandlungsgruppe mit adjuvanter Chemotherapie gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen.

Nur Wagner et al. (10) konnten zeigen, dass Patienten, die zusätzlich zur Bestrahlung eine intensive, nach dem entsprechenden jeweils aktiven HIT-GBM Protokoll variierende Chemotherapie erhielten, ein besseres Langzeitüberleben aufwiesen als diejenigen, die nur mit Bestrahlung therapiert wurden.

Einer unserer Studienteilnehmer wurde nicht nach einer der Leitlinie entsprechenden Therapie behandelt, sondern erhielt untypischer Weise eine Behandlung nach LGG. Die Gründe dafür sind unklar und konnten im Nachhinein weder aus den Studienunterlagen noch durch Rücksprache mit der Studienzentrale geklärt werden.

4.3. Histologie

Barkovich et al. (29) definierten erstmals neuroradiologische Kriterien für diffuse und fokale Hirnstammgliome. Differentialdiagnostisch kann die Diagnose eines DIPG mit hoher Wahrscheinlichkeit allein anhand von MRT-Aufnahmen gestellt werden, was dazu führte, dass diagnosesichernde stereotaktische Biopsien kaum noch durchgeführt wurden.

Bei nahezu allen Patienten, bei denen in der vorliegenden Arbeit eine Histologie gesichert wurde, konnte die MRT-Diagnose eines diffusen Ponglioms WHO-Grad II-IV bestätigt werden. Allerdings konnte im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den einzelnen Histologien und der Patientengruppe bei der keine Histologie vorlag, nachgewiesen werden.

Vergleichbare Ergebnisse liefern die Studien von Wagner et al. (10) und Hargrave et al. (14). In beiden Untersuchungen wurde keine histologische Tumorentität identifiziert, die eine prognostische Relevanz auf die Überlebenszeiten der Kinder hat. Ebenfalls ergab sich keine Korrelation der unterschiedlichen Tumorgade (WHO Grad II –IV) mit dem Outcome in der Studie von Selvapandian et al. (31).

In unserer Auswertung eingeschlossen wurde ein Studienteilnehmer, bei dem histologisch ein pilozytisches Astrozytom (WHO Grad I) nachgewiesen wurde,

dies ist wahrscheinlich am ehesten auf seine pontine Lokalisation zurückzuführen.

4.4. Kontrastmittelverhalten

In unserer Studie konnte sowohl für das EFS als auch für das OS ein signifikanter Unterschied zwischen Tumoren, die bei Diagnosestellung Kontrastmittel aufnahmen und solchen, die das nicht taten, nachgewiesen werden.

Einige Studien können dieses Ergebnis stützen und nachweisen, dass das Vorhandensein von KM bei DIPG ein ungünstiger Indikator ist, der mit kürzeren Überlebenszeiten einhergeht.

Die Studie von Young Poussaint et al. (4) zeigte, dass sowohl die Präsenz von KM bei Erstuntersuchung als auch im Verlauf mit signifikant kürzeren Überlebenszeiten (EFS und OS) einhergeht.

Auch Barkovich et al. (29) konnten nachweisen, dass moderate Kontrastmittelanreicherungen bei DIPG ein prognostisch ungünstiger Faktor ist. Dagegen besagt die Studie von Hipp et al. (12), dass das initiale Vorhandensein von KM keinen Einfluss auf die Überlebenszeiten hat, es jedoch mit einem schlechteren Outcome verbunden ist, wenn der Tumor im Krankheitsverlauf zunehmend Kontrastmittel anreichert.

Dagegen zeigte die Studie von Yamasaki et al. (25) von 2011, dass ein kontrastmittelaufnehmender Tumor in der MRT-Erstaufnahme keinen Einfluss auf die Überlebenszeiten der Kinder und Jugendlichen hat.

Zu der gleichen Schlussfolgerung kamen die Studien von Fischbein et al. (28) und Hargrave et al. (14), die nachgewiesen haben, dass KM-Aufnahme in der Baseline-Untersuchung kein prognostisch negativer Faktor für das Outcome ist. Diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten durch unterschiedliche Zusammensetzungen der Patientenkollektive zustande kommen. Heutzutage werden in der HIT-HGG Studie flächendeckend nahezu alle Patienten erfasst, die in Deutschland an einem DIPG erkranken, während in anderen Ländern und in der Vergangenheit Patienten aus verschiedenen Gründen selektioniert

wurden. Weiter ist es denkbar, dass die Studien unterschiedliche Ein- bzw. Ausschlusskriterien hatten oder, dass die stetig verbesserte MR-Technik verbunden mit einer höheren Auflösung genauere Aussagen bezüglich der Kontrastmittelanreicherung in ZNS-Tumoren erlaubt.

4.5. Tumorgröße

Die Unterteilung in „große“ und „kleine“ Tumoren anhand der Medianwerte für Fläche und Volumen zeigte für die Tumore, die eine große Fläche besaßen eine positive Korrelation zum progressionsfreien Überleben. Weitere signifikante Korrelationen wie beispielsweise eine große Tumorphäche zum OS oder ein großes Tumolvolumen zum EFS und OS konnten nicht nachgewiesen werden.

Dies steht in Übereinstimmung mit der Studie von Young Poussaint et al. (4), die nachgewiesen hat, dass große Tumoren mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben einhergehen. Allerdings ist aus der Studie nicht ersichtlich, ob hierfür die Tumorphäche oder das -volumen untersucht wurde. Die zugrunde liegende Hypothese ist, dass große Tumoren durch langsames Wachstum charakterisiert sind und erst spät symptomatisch werden. Dies impliziert einen weniger aggressiven Tumor, der mit einer besseren Prognose einhergeht. Im Umkehrschluss wird davon ausgegangen, dass kleine Tumoren, die trotz ihrer geringen Größe symptomatisch werden, maligner sind. Unklar ist jedoch, ob bei diesen Tumoren eine andere Tumorbilologie vorliegt, sodass die Notwendigkeit von Biopsien erneut reflektiert werden sollte.

Auch die Studie von Ueoka et al. (2) von 2008 fand heraus, dass eine Symptombdauer von < 3 Monaten bis zur Diagnosestellung als prognostisch ungünstiger Faktor zu werten und mit einem aggressiven Tumor assoziiert ist.

Wegen fehlender Erfassung der Symptombdauer konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden, ob die Tumorgröße mit dieser korreliert.

4.6. Tumorflächen- und –Volumenänderung

Bei aggressiven Tumoren besonders ohne Behandlung würde man von einer raschen Vergrößerung von Fläche und Volumen ausgehen. Ebenso ist es zu erwarten, dass eine wirksame Therapie zu einer Verkleinerung von Fläche und Volumen führen sollte. Eine signifikante Korrelation für die maximale Flächen- und Volumenänderung der Tumoren im Verlauf der ersten 4 MRT-Kontrollen konnte in unserer Studie nur für das EFS, nicht jedoch für das OS nachgewiesen werden.

Die Kaplan-Meier Überlebensstatistiken zeigte für die Patientengruppe, bei der sich die Fläche ($\geq 17\%$) bzw. das Volumen ($\geq 26\%$) des Tumors im Verlauf stark reduzierte verglichen mit denen ohne eine solche starke Verkleinerung ($<17\%$ bzw. $<26\%$) oder gar einer Zunahme der Tumorgöße und denen ohne Verlaufsuntersuchungen ein signifikant besseres Überleben.

Auch Young Poussaint et al. (4) beschrieben ähnliche Ergebnisse. Sie zeigten, dass bei Kindern, bei denen die Therapie zu einer Tumolvolumenreduktion um $\geq 25\%$ geführt hat, ein signifikanter Überlebensvorteil sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben besteht.

Jedoch legte der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier Kurven für den Vergleich der stark schrumpfenden und gering schrumpfenden Tumoren zusammen mit den Überlebensdaten der Kinder ohne Verlaufsuntersuchungen („fehlend“) den Verdacht nahe, dass die hochsignifikanten Ergebnisse auf den Unterschied zwischen den offensichtlich schlecht verlaufenden „fehlenden“ und den stark schrumpfenden zurückzuführen ist. Deshalb führten wir eine Bereinigung der Kaplan-Meier Berechnung mit einem Ausschluss der „fehlend“-Gruppe durch und haben daraufhin keinen signifikanten Überlebensvorteil der stark schrumpfenden Tumoren mehr nachweisen können. Die p-Werte dieser Berechnung (p-Werte zwischen 0,164 und 0,250) weisen nur in Richtung einer längeren Überlebenszeit der stark schrumpfenden Tumoren sind aber weit von einer Signifikanz oder auch eindeutigen Tendenz entfernt. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Nachweisbarkeit eines Zusammenhangs könnte in der Tatsache bestehen, dass in Ermangelung des genauen Therapiebeginns

oder in Unkenntnis, ob überhaupt eine Therapie durchgeführt worden ist, einfach die ersten 4 uns vorliegenden Verlaufs-MRTs ausgewählt wurden und so eine Mischung aus behandelten und unbehandelten Kindern zu der Verwässerung eines möglicherweise signifikanten Ergebnisses geführt hat. Im Gegensatz dazu konnte Young-Poussaint et al. (4) die kritische und prognostisch positive Größenreduktion des Tumors bei ihren Kindern korrekt zur Behandlung korrelieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das diffus intrinsische Ponsgliom ist ein seltener Tumor des Hirnstamms, der vorwiegend bei Kindern innerhalb der ersten Lebensdekade auftritt. Die Diagnosestellung kann mit relativ hoher Sicherheit anhand von neuroradiologischen Kriterien in Kombination mit typischer klinischer Symptomatik gestellt werden, was eine stereotaktische Biopsie zur histologischen Diagnose nicht erforderlich macht. Eine Therapie gestaltet sich aufgrund seiner Lage und seines diffusen Ausbreitungsmusters als schwierig. Eine radikale Operation stellt keine Behandlungsoption dar, außerdem spricht der Tumor nur bedingt auf andere therapeutische Maßnahmen an. Allein die konventionelle Bestrahlung zeigt transient Therapieerfolge, ist jedoch bis heute nicht kurativ. Die Prognose ist verheerend und ein Großteil der Patienten verstirbt innerhalb kürzester Zeit nach Diagnosestellung. Das mediane Gesamtüberleben liegt < 1 Jahr.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, prognostische Faktoren der Bildgebung zu untersuchen. Dazu wurde eine große Anzahl an MRT-Erstaufnahmen und meist 3-monatiger follow-up-Untersuchungen, die aus den HIT-GBM und -HGG Studien stammen, in einem Zeitraum von 1998 bis einschließlich 2012 ausgewertet und sowohl demografische Daten, als auch klinische Parameter untersucht und verglichen.

Es konnten einige Variablen identifiziert werden, die einen signifikanten Einfluss sowohl auf das progressionsfreie, als auch das Gesamtüberleben der Patienten zeigten.

Als prognostisch günstig erwies sich ein Erkrankungsalter unter 3 Jahren bei Diagnosestellung. Obwohl diese Patientengruppe keine Bestrahlung aufgrund der Vulnerabilität des sich noch entwickelnden Gehirns erhielt, konnten deutlich bessere Überlebenszeiten gegenüber den älteren Patienten nachgewiesen werden.

Auch eine Therapie nach SKK zeigte sich vorteilig bezüglich des EFS und OS, wobei dies mit großer Wahrscheinlichkeit auf das Alter der Patienten zurückzuführen ist und nicht auf die durchgeführte Therapie. Zwischen den

anderen untersuchten Therapieregimen hatte keines einen bedeutsamen Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Des Weiteren stellte sich das Kontrastmittelverhalten als prognostisch relevant dar. Patienten, die bei Diagnosestellung kein Kontrastmittel anreicherten wiesen signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der Überlebenszeiten auf.

Keine prognostische Bedeutung hingegen konnte dem Geschlecht und der histologischen Tumorentität nachgewiesen werden. Auch die Tumorgroße korrelierte nicht mit den Überlebenszeiten.

Darüber hinaus konnten keine signifikanten Ergebnisse für das progressionsfreie oder das Gesamtüberleben für die Patientengruppe mit einer großen Flächen- ($\geq 17\%$) oder Volumenreduktion ($\geq 26\%$) des Tumors im Verlauf gegenüber denen mit einer geringeren Reduktion bzw. einer Zunahme des Tumors aufgezeigt werden.

6. LITERATUR-, TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

6.1. Literaturverzeichnis

1. Kaatsch P, Rickert CH, Kuhl J, et al.: Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 92:3155-3164, 2001
2. Ueoka DI, Nogueira J, Campos JC, et al.: Brainstem gliomas-retrospective analysis of 86 patients. *J Neurol Sci* 281:20-23, 2009
3. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E: Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 7:241-248, 2006
4. Young Poussaint T, Kocak M, Vajapeyam S, et al.: MRI as a central component of clinical trials analysis in brainstem glioma: a report from the Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC). *Neuro Oncol* 13:417-427, 2011
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler CD, et al.: The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 114:97-109, 2007
6. MacDonald TJ, Aguilera D, Kramm CM: Treatment of high-grade glioma in children and adolescents. *Neuro Oncol* 13:1049-58, 2011
7. Korinthenberg R, Warmuth-Metz M, Rutkowski S, Weckesser M: Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (Gemeinsame Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2010 [URI:

- http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-022l_S1_Hirntumoren.pdf]
8. Kramm C, Rausche U, Butenhoff S, et al.: Hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 156:1201-1207, 2008 [DOI: 10.1007/s00112-008-1799-3]
 9. Albright AL, Packer RJ, Zimmermann R, et al.: Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 33:1026-1029, 1993
 10. Wagner S, Warmuth-Metz M, Emser A, et al.: Treatment options in childhood pontine gliomas. *J Neurooncol* 79:281-287, 2006
 11. Epstein F, McCleary EL: Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications. *J Neurosurg* 64:11-15, 1986
 12. Hipp SJ, Steffen-Smith E, Hammoud D et al.: Predicting outcome of children with diffuse intrinsic pontine gliomas using multiparametric imaging. *Neurooncol* 13:904-909, 2011
 13. Kramm C, Wolff JEA: Hochgradig maligne Gliome und Ponsgliome im Kindes- und Jugendalter. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2008 [URI: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-023-abgelaufen.pdf]
 14. Hargrave D, Chuang N, Bouffet E: Conventional MRI cannot predict survival in childhood diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol* 86:313-319, 2008

15. Bartels U, Hawkins C, Vézina G, Kun L, et al.: Proceedings of the diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) Toronto Think Tank: advancing basic and translational research and cooperation. J Neurooncol 105:119-125, 2011
16. Wagner S: Therapie von hochgradig malignen Gliomen im Kindes- und Jugendalter. WIR Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder e.V. (Bonn) 2003, 1: 13 [URI: http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2003_1/behaltungsnetzwerk09.pdf]
17. Kramm C: Die HIT-HGG-Studiengruppe - Beratung und Protokolle für alle Behandlungssituationen bei hochmalignen Gliomen im Kindes- und Jugendalter. WIR - die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung 1/2010 [URI: http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/Redaktion/Zeitschrift_Wir/2010_1/WIR_1_10_klinik_01.pdf]
18. Wolff JE, Kortmann RD, Wolff B, et al.: High dose methotrexate for pediatric high grade glioma: results of the HIT-GBM-D Pilot study. J Neurooncol 102:433-442, 2011
19. Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, et al.: Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. Cancer Feb 1;116:705-712, 2010
20. Stupp R, Mason WP, van den Bent, et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med;352:987-996, 2005

21. Frazier JL, Lee J, et al.: Treatment of diffuse intrinsic brainstem gliomas: failed approaches and future strategies. *J Neurosurg Pediatrics* 3:259-269, 2009
22. Kühl J: Therapie von Kindern mit einem Medulloblastom. WIR [URI: http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2001_4/behandlungsnetzwerk05.pdf] Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder e.V. (Bonn) 2001, 4: 8
23. Rutkowski S, Bode U, Deinlein, F, et al.: Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med*;352:978-985, 2005
24. Grundy RG, Wilne SH, Robinson KJ et al.: 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, 2010
25. Yamasaki F, Kurisu K, Kajiwara Y, et al.: Magnetic resonance spectroscopic detection of lactate is predictive of a poor prognosis in patients with diffuse intrinsic pontine glioma. *Neurooncol* 13:791-801, 2011
26. Broniscer A, Laningham FH, Sanders RP, et al.: Young age may predict a better outcome for children with diffuse pontine glioma. *Cancer* 113:566-572, 2008
27. Massimino M, Spreafico F, Biassoni V, et al.: Diffuse pontine gliomas in children: changing strategies, changing results? A mono-institutional 20-years experience. *J Neurooncol* 87:355-361, 2008

28. Fischbein NJ, Prados MD, Wara W, et al.: Radiologic classification of brain stem tumors: correlation of magnetic resonance imaging appearance with clinical outcome. *Pediatr Neurosurg* 24:9-23, 1996
29. Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE, et al.: Brain stem gliomas: a classification system based on magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurosurg* 16:73-83, 1990
30. Jenkin RD, Boesel C, Ertel I, et al.: Brain-stem tumors in childhood: a prospective randomized trial of irradiation with and without adjuvant CCNU, VCR, and prednisone. A report of the Childrens Cancer Study Group. *J Neurosurg* 66:227-233, 1987
31. Selvapandian S, Rajshekhar V, et al.: Brainstem glioma: comparative study of clinico-radiological presentation, pathology and outcome in children and adults. *Acta Neurochir* 141:721-726, 1999

6.2. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Mittelwerte und Mediane für das OS getrennt nach Geschlechtern
- Tab. 2: Mittelwerte und Mediane für das EFS getrennt nach Geschlechtern
- Tab. 3: Mittelwerte und Mediane des OS abhängig vom Alter
- Tab. 4: Mittelwerte und Mediane des EFS abhängig vom Alter
- Tab. 5: Mittelwerte und Mediane des OS in Jahren bezogen auf die Therapie
- Tab. 6: Mittelwerte und Mediane des EFS in Jahren bezogen auf die Therapie
- Tab. 7: Mittelwerte und Mediane für das OS bezogen auf die histologischen Tumorentitäten
- Tab. 8: Mittelwerte und Mediane für das EFS bezogen auf die histologischen Tumorentitäten
- Tab. 9: Mittelwerte und Mediane für das OS abhängig vom Kontrastmittelverhalten
- Tab. 10: Mittelwerte und Mediane für das EFS abhängig vom Kontrastmittelverhalten
- Tab. 11: Mittelwerte und Mediane für das OS abhängig vom Median der Fläche
- Tab. 12: Mittelwerte und Mediane für das EFS abhängig vom Median der Fläche
- Tab. 13: Mittelwerte und Mediane für das OS abhängig vom Median des Volumens
- Tab. 14: Mittelwerte und Mediane für das EFS abhängig vom Median des Volumens
- Tab. 15: Mittelwerte und Mediane für das OS bei einer Gruppeneinteilung anhand des Medians der maximalen Flächenänderung in die Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“

- Tab. 16: Mittelwerte und Mediane für das EFS bei einer Gruppeneinteilung anhand des Medians der maximalen Flächenänderung in die Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“
- Tab. 17: Mittelwerte und Mediane für das OS bei einer Gruppeneinteilung anhand des Medians der maximalen Volumenänderung in die Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“
- Tab. 18: Mittelwerte und Mediane für das EFS bei einer Gruppeneinteilung anhand des Medians der maximalen Volumenänderung in die Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“

6.3. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für das OS (in Jahren) getrennt nach Geschlechtern
- Abb. 2: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für das EFS (in Jahren) getrennt nach Geschlechtern
- Abb. 3: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Alter für das OS (in Jahren)
- Abb. 4: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Alter für das EFS (in Jahren)
- Abb. 5: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig von der Therapie für das OS (in Jahren)
- Abb. 6: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig von der Therapie für das EFS (in Jahren)
- Abb. 7: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier im Gruppenvergleich bezogen auf die Therapie (nach SKK vs. nicht SKK) für das OS (in Jahren)
- Abb. 8: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier im Gruppenvergleich bezogen auf die Therapie (nach SKK vs. nicht SKK) für das EFS (in Jahren)

- Abb. 9: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bezogen auf die histologischen Tumorentitäten für das OS (in Jahren)
- Abb. 10: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bezogen auf die histologischen Tumorentitäten für das EFS (in Jahren)
- Abb. 11: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Kontrastmittelverhalten für das OS (in Jahren)
- Abb. 12: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Kontrastmittelverhalten für das EFS (in Jahren)
- Abb. 13: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Median der Fläche für das OS (in Jahren)
- Abb. 14: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Median der Fläche für das EFS (in Jahren)
- Abb. 15: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Median des Volumens für das OS (in Jahren)
- Abb. 16: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier abhängig vom Median des Volumens für das EFS (in Jahren)
- Abb. 17: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“ abhängig vom Median der maximalen Flächenänderung für das OS (in Jahren)
- Abb. 18: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“ abhängig vom Median der maximalen Flächenänderung für das EFS (in Jahren)
- Abb. 19: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“ abhängig vom Median der maximalen Volumenänderung für das OS (in Jahren)
- Abb. 20: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“, „niedrig“ und „fehlend“ abhängig vom Median der maximalen Volumenänderung für das EFS (in Jahren)

- Abb. 21: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“ und „niedrig“ abhängig vom Median der maximalen Flächenänderung für das OS (in Jahren)
- Abb. 22: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“ und „niedrig“ abhängig vom Median der maximalen Flächenänderung für das EFS (in Jahren)
- Abb. 23: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“ und „niedrig“ abhängig vom Median der maximalen Volumenänderung für das OS (in Jahren)
- Abb. 24: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der Gruppen „hoch“ und „niedrig“ abhängig vom Median der maximalen Volumenänderung für das EFS (in Jahren)

Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name: Jennifer Bärwolff

Familienstand: Ledig

Nationalität: Deutsch

SCHULBILDUNG

05/2007 Abitur

STUDIUM DER HUMANMEDIZIN

10/2007 – 04/2010 Universitätsklinikum
Hamburg/Eppendorf

04/2010 – 06/2014 Julius-Maximilians-Universität
Würzburg

06/2014 Approbation als Ärztin

BERUF

04/2016 Assistenzärztin in der
Unfallchirurgie und Orthopädie,
Hufeland Klinikum Bad
Langensalza

Erfurt, den 06.Mai 2019