

*AUS DER ABTEILUNG FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAHN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*KINDER MIT SPINALEN HOCHGRADIG MALIGNEN ASTROZYTOMEN – ANALYSE DER
LITERATUR UND DER HIT-GBM DATENBANK*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dorothea Anna Maria Obert

2009

*AUS DER ABTEILUNG FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAHN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*KINDER MIT SPINALEN HOCHGRADIG MALIGNEN ASTROZYTOMEN – ANALYSE DER
LITERATUR UND DER HIT-GBM DATENBANK*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dorothea Anna Maria Obert

2009

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Ulrich Bogdahn

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Ferdinand Hofstädter

Tag der mündlichen Prüfung:

06.04.2010

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	1
II.	Zusammenfassung	3
III.	Einleitung	5
III.1.	Definition	5
III.2.	Epidemiologie.....	5
III.3.	Ätiologie	5
III.4.	Pathogenese und Histopathologie.....	6
III.5.	Symptomatik	9
III.6.	Diagnostik	10
III.7.	Therapie.....	11
III.8.	Outcome.....	14
IV.	Fragestellung	15
V.	Material und Methoden	16
V.1.	Literaturdatenbank: spinale Gliome	16
V.1.1.	Literaturrecherche	16
V.1.2.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
V.1.3.	Datenverarbeitung	17
V.2.	HIT-GBM-Datenbanken: spinale und intrakranielle Gliome.....	17
V.2.1.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
V.2.2.	Therapieregime.....	18
V.2.3.	Datenverarbeitung	21
V.3.	Untersuchte Variablen	21
V.4.	Statistische Auswertung.....	26
V.4.1.	Erstellung der Datenbanken	26
V.4.2.	Matched-Pairs	27
V.4.3.	Datenauswertung und statistische Tests	27
VI.	Ergebnisse	29

VI.1.	Deskriptive Statistik.....	29
VI.2.	Vergleichbarkeit der Datenbanken	39
VI.3.	Analyse der spinalen HIT-GBM Datenbank.....	42
VI.3.1.	Einfluss der Risikofaktoren auf das Überleben.....	44
VI.3.2.	Einfluss der Therapie auf das Überleben	52
VI.4.	Analyse der spinalen Literaturdatenbank	56
VI.4.1.	Einfluss der Risikofaktoren auf das Überleben.....	58
VI.4.2.	Einfluss der Therapie auf das Überleben	66
VI.4.3.	Analyse der kranialen Matched-Pair Datenbank.....	71
VI.4.4.	Einfluss der Risikofaktoren auf das Überleben.....	74
VI.4.5.	Einfluss der Therapie auf das Überleben	81
VI.5.	Vergleich von spinaler HIT-GBM Datenbank und Literaturdatenbank.....	85
VI.5.1.	Einfluss der Risikofaktoren auf das Überleben.....	88
VI.5.2.	Einfluss der Therapie auf das Überleben	92
VI.6.	Vergleich von spinaler HIT-GBM Datenbank und Matched-Pair Datenbank.....	95
VI.6.1.	Einfluss der Risikofaktoren auf das Überleben.....	98
VI.6.2.	Einfluss der Therapie auf das Überleben	102
VII.	Diskussion	105
VIII.	Schlussfolgerung	117
IX.	Literaturverzeichnis	118
X.	Anhang	123
X.1.	Abkürzungsverzeichnis	123
X.2.	Abbildungsverzeichnis	124
X.3.	Tabellenverzeichnis	125
X.4.	Tabellenanhang	126
X.5.	Danksagung	129

II. Zusammenfassung

Hintergrund

Spinale hochgradig maligne Astrozytome im Kindesalter sind äußerst selten. Das Wissen basiert auf Fallberichten und kleinen Fallserien, Erfahrungen mit größeren Patientengruppen fehlen. Daher ist nur wenig über das biologische Verhalten der Tumoren, prognostische Faktoren und Therapiemodalitäten bekannt. Im Rahmen der HIT-GBM Studie wurden Daten von 22 Kindern mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen erhoben. Diese Datenbank und eine Metaanalyse der Literatur bieten nun die Chance mehr über diese Erkrankung in Erfahrung zu bringen. Die Validität eines solchen Literaturdatensatzes wird kontrovers diskutiert, da systemische Fehler Ergebnisse vortäuschen und verfälschen können. Es bietet jedoch den Vorteil anhand größerer Fallzahlen statistisch eindeutigere Aussagen treffen zu können. Ein einheitliches Therapierégime existiert bisher nicht. Daher werden Patienten mit spinalen Astrozytomen in die Therapieprotokolle für kraniale Tumoren mit eingeschlossen. Um herauszufinden, ob dies sinnvoll ist oder ob Kinder mit spinalen Tumoren von einer ganz anderen Therapie profitieren würden, wurde der spinale HIT-GBM Datensatz mit einem kranialen Matched-Pair Datensatz der selben Studie verglichen.

Patienten und Methoden

Die Grundlage dieser Arbeit bilden drei verschiedene Kollektive. Die spinale Studiendatei umfasst 22 Patienten der HIT-GBM Datenbank, die spinale Literaturdatenbank 84 Kinder aus Veröffentlichungen. Für die kraniale Matched-Pair Datenbank wurden mittels Matched-Pair Technik 66 Kinder aus der HIT-GBM Gesamtdatenbank ausgewählt. Zuerst wurden die Datenbanken auf strukturelle Unterschiede untersucht. Dann wurden die drei Kollektive einzeln hinsichtlich deskriptiver Parameter, Risikofaktoren und Therapiemodalitäten analysiert. Im Anschluss wurde die spinale HIT-GBM Datenbank mit der Literaturdatenbank und der kranialen Matched-Pair Datenbank verglichen.

Ergebnisse

In der spinalen Literaturdatenbank konnten einige Faktoren ermittelt werden, die sich signifikant positiv auf die Überlebenszeit auswirkten. Eine gute Prognose korrelierte mit Alter unter sieben Jahren, Symptomdauer kürzer als zwei Monaten, Abwesenheit eines erhöhten intrakraniellen Drucks, Tumorausdehnung über sieben Rückenmarkssegmente oder mehr, Histologie eines anaplastischen Astrozytoms (AA), Abwesenheit von Tumorabsiedlungen, komplette Tumorresektion und durchgeföhrter Zweitoperation. In der spinalen HIT-GBM Datenbank war aufgrund der geringen

Fallzahl nur die Abwesenheit von Tumorabsiedlungen mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden. Beim Vergleich der beiden spinalen Datenbanken fanden sich weder bei den prognostischen Faktoren noch bei den Therapiemodalitäten signifikante Unterschiede. In der kranialen Matched-Pair Datenbank stellten männliches Geschlecht, Lokalisation in der Großhirnrinde und totale Tumorentfernung signifikant positive prognostische Faktoren dar. Auch beim Vergleich der spinalen mit der kranialen Studiendatenbank fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensanalysen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend unterscheidet sich die spinale HIT-GBM Datenbank nur unwesentlich von der spinalen Literaturdatenbank und der kranialen Matched-Pair Datenbank. Bei Kindern mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen korreliert eine gute Prognose mit jungem Alter, einer langen Symptomdauer, der Abwesenheit eines erhöhten intrakraniellen Drucks, der Einbeziehung von fünf Rückenmarkssegmenten oder mehr, der Histologie eines anaplastischen Astrozytoms, der Abwesenheit von Tumorabsiedlungen und einer komplette Resektion. Die Rolle der Zweitoperation bleibt unklar.

Kinder mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen sollten weiterhin in die gleichen Therapieprotokolle eingeschlossen werden, wie Kinder mit kranial lokalisierten Tumoren. Das Operationsziel sollte ebenfalls die komplette Tumorresektion sein. Die Entwicklung eines eigenen Therapieplans ist zu diesem Zeitpunkt nicht sinnvoll.

III. Einleitung

III.1. Definition

Hochgradig maligne Astrozytome sind primäre Hirntumoren, die ihren Ursprung im astrozytären Bindegewebe des zentralen Nervensystems nehmen. Histologisch unterscheidet man nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zwischen dem anaplastischen Astrozytom (AA, WHO Grad III) und dem Glioblastoma multiforme (GBM, WHO Grad IV).

III.2. Epidemiologie

Bei Kindern stellen Hirntumoren nach Leukämien die zweithäufigste Krebserkrankung dar. Intramedullär gelegene Tumore umfassen rund 1-9% aller Krebsarten im Kindesalter [3-5]. Angaben über den Anteil der Astrozytomen variieren in der Literatur zwischen 29% [6] und 60% [7,8]. Spinale Astrozytome treten zwar in allen Altersklassen auf, werden jedoch selten jenseits des 60. Lebensjahres beobachtet [9]. Die spinal lokalisierten Astrozytome sind meist niedriggradig, in nur 10-15% liegt ein Grad III oder Grad IV Tumor vor [3,9-11]. Miller et al. [11] untersuchte die Histologie von 117 intramedullär gelegenen Tumoren bei Kindern, dabei handelte es sich bei 9% um ein AA und bei 3% um ein GBM.

Laut Gupta et al. [12] waren spinale Astrozytome meist im zervikothorakalen Rückenmark lokalisiert (75%). In 20 % der Fälle lag der Tumor weiter distal, bei 5% war das Filum terminale betroffen. Meist erstreckten sie sich über mehrere Rückenmarkssegmente. Bei Reimer et al. [7] und McGirt et al. [13] lag die mediane Tumorgröße bei sechs, bei Gupta et al. [12] bei 5,6 Segmenten. Die Tendenz sich über die gesamte Länge des Rückenmarks auszuweiten, wurde in der Literatur häufig beschrieben [14]. Zu 40% wurden Tumorzysten nahe dem spinalen Primärtumor beobachtet [7].

III.3. Ätiologie

Der Grund für die maligne Entartung von Gliazellen ist unbekannt. Chromosomale Veränderungen und Überexpression von Onkogenen wurden zwar bei spinalen Astrozytomen beschrieben, ihre Relevanz in der Tumorentstehung bleibt jedoch unklar [6].

Eine vorhergegangene Strahlentherapie scheint in einigen Fällen ursächlich für die Entstehung von Gliomen gewesen zu sein [15]. Es wird eine familiäre Häufung von Astrozytomen beobachtet. Diese

Tumore treten im Zusammenhang mit erblichen Tumorsyndromen, wie z. Bsp. dem Li-Fraumeni-Syndrom, dem Turcot-Syndrom und der tuberösen Sklerose auf [12].

III.4. Pathogenese und Histopathologie

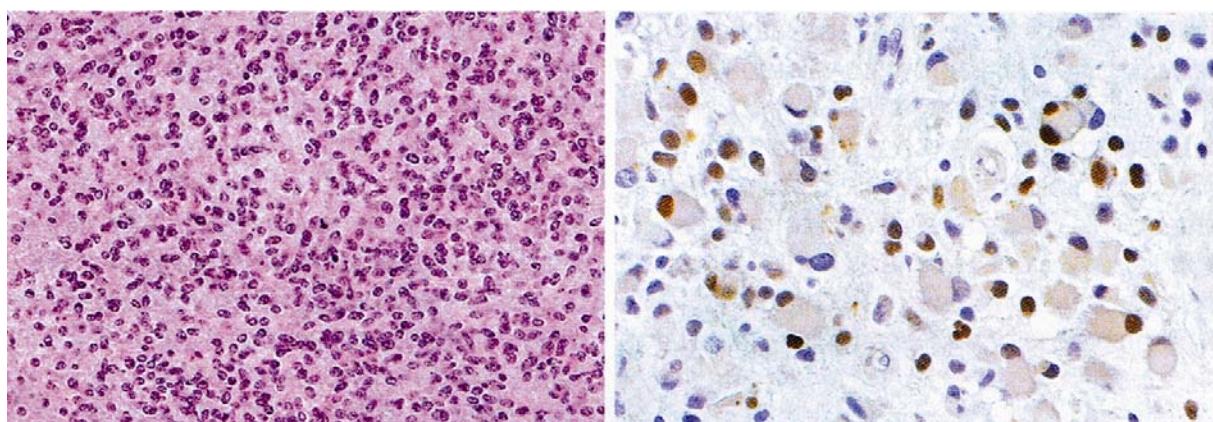
Astrozyten entstehen aus dem ektodermalen Keimblatt und bilden den größten Teil der Gliazellen im zentralen Nervensystem. Sie besitzen zahlreiche, strahlenförmig verlaufende Zellfortsätze, die die Kapillaren des Gehirns umschließen und so die Blut-Hirn-Schranke bilden. Astrozyten sind wesentlich an der Flüssigkeitsregulation des Gehirns beteiligt.

Klinisch, morphologisch und genetisch nimmt das anaplastische Astrozytom (AA) eine Zwischenstellung zwischen dem fibrillären Astrozytom (Grad II) und dem GBM (Grad IV) ein. AA entwickeln sich entweder „de novo“ oder gehen aus niedriggradigen Astrozytomen (Grad II) hervor. Eine Progression zum maligneren GBM (Grad IV) wird häufig beobachtet [16].

Makroskopisch findet sich oftmals eine Infiltration des umliegenden Gewebes. Zystische Tumoranteile sind beim AA, im Gegensatz zum GBM, eher ungewöhnlich, die Tumorkonsistenz kann jedoch stark variieren.

Morphologisch sind AA durch eine fokal oder ubiquitär hohe Zelldichte, eine Zell- oder Kernpolymorphie sowie eine hohe mitotische Aktivität gekennzeichnet. Gefäßproliferationen und Tumornekrosen sind definitionsgemäß nicht vorhanden [17].

Häufige Genmutationen beim AA sind TP53 (>70%), LOH 17p (50-60%), LOH 10q (35-60%), LOH 19q (46%), LOH 22q (20-30%), LOH 6q (33%) und PTEN (18-23%). Amplifikationen des EGFR-Gens sind eher ungewöhnlich (<10%) [16].



A

B

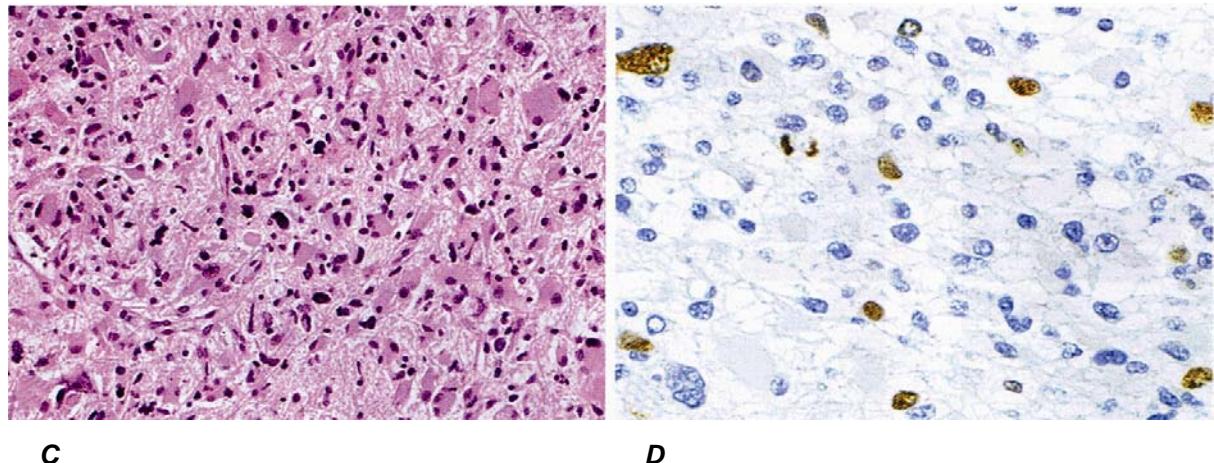


Abb. 1: Histologie eines anaplastischen Astrozytoms mit Hyperzellularität (A), nukleärer Akkumulation von TP53 (B), nukleären Atypien mit hoher Mitoserate (C) und Tumorzellen mit Exprimierung des Proliferationsmarkers MIB-1. [1]

Über 90% der Grad IV Astrozytome sind primäre GBM. Sie entstehen „de novo“, ohne klinische oder pathologische Hinweise auf ein vorbestehendes, niedriggradigen Gliom. Sekundäre GBM entwickeln sich aus Grad II oder III Astrozytomen, was typischer Weise vor allem bei jüngeren Patienten beobachtet wird [16].

Der Name Glioblastoma multiforme lässt bereits das vielfältige Bild erahnen, das der Tumor sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch bietet. Nekrosen, zystische Zerfallshöhlen, Einblutungen und vitale Anteile wechseln sich ab. Im Gegensatz zu den Zysten von niedriggradigen Astrozytomen enthalten die des GBM verflüssigtes Tumorgewebe [16].

Histologisch finden sich zelluläre und nukleäre Polymorphien, typisch sind Gefäßproliferate, strich- oder flächenförmige Nekrosen und perinekrotische Pseudopalisaden [17].

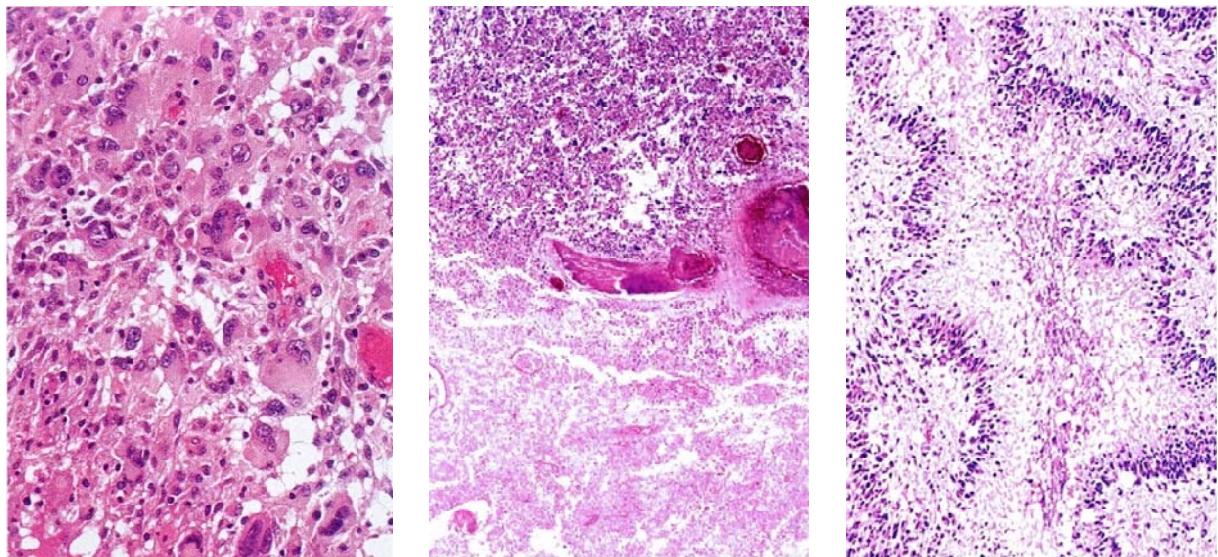


Abb. 2: Aussehen eines Glioblastoms mit hochgradiger Aplasie (A), Nekrosen, thrombosierten Tumorgefäßen (B) und Pseudopalisaden mit Nekrosen (C). [1]

Das GBM hat, verglichen mit allen anderen Arten von astrozytären Tumoren, die größte Anzahl von Genmutationen, die in den verschiedenen Kombinationen vorliegen können. Dazu zählen vor allem TP53 (28-65%) und PTEN (4-25%) Mutationen, LOH der Chromosomen 10 (63-70%) und 17p, EGFR Amplifikationen (8-36%) und p16 Deletionen (19-31%). Einige Genveränderungen betreffen häufiger das primäre als andere häufiger das sekundäre GBM. Der Grund hierfür liegt im unterschiedlichen Entstehungsweg von primären und sekundären Glioblastomen [16].

In der Literatur finden sich viele Fälle von primär intraspinalen Astrozytomen mit intrakranieller Dissemination [3,18-24]. Eine extrakranielle Dissemination wird zwar beobachtet, ist aber deutlich seltener als Tumorabsiedlungen innerhalb des ZNS [19,25-28].

Der lokale Ausbreitungsweg ist häufiger Gegenstand von Diskussionen. Die meisten Autoren vertreten die Ansicht, dass Tumorzellen über die Liquorwege in andere Teile des Gehirns verschleppt werden und es so zur Bildung von Tumorabsiedlungen kommt [19,21,23,29]. Eade et al. [25] sieht einen Zusammenhang mit ventrikulären Shunts. Es wird ebenfalls eingeräumt, dass die Resektion eine Verschleppung von malignen Zellen ins Hirnwasser bewirkt und so eine Dissemination fördert [20,25]. Yamashita et al. [30] sieht die intrakranielle Absiedlung eines spinalen AA durch Immunsuppression begünstigt. Wie die Dissemination von hochgradig malignen Astrozytomen aber wirklich von statthen geht, ist jedoch bisher nicht gesichert.

III.5. Symptomatik

Oftmals berichten betroffene Patienten, dass sie sich lange schon einer körperlichen Veränderung bewusst waren, bevor Funktionseinbußen oder neurologische Auffälligkeiten auftraten. Klinische Symptome können dabei sehr variieren, je nachdem welche Struktur im Rückenmark betroffen ist [6,31].

Die häufigsten durch Gupta et al. [12] beschriebenen Symptome, durch die Patienten erstmals auf die Erkrankung aufmerksam wurden, waren Gangstörungen, Schmerzen und Inkontinenz. Reflexabnormalitäten, Lähmungen und sensorische Defizite fanden sich am Häufigsten in der ersten klinisch-neurologischen Untersuchung [10]. Allen et al. [3] berichtet von 19 Kindern mit intramedullären hochgradig malignen Astrozytomen. Die häufigsten Symptome waren Schmerz, Taubheitsgefühl, Parästhesien, Muskelschwäche und durch erhöhten intrakraniellen Druck bedingter Kopfschmerz. Houten et al. [31] betrachtet spinale Astrozytome bei Kindern und Erwachsenen und kam zum Ergebnis, dass Schmerzen die frühesten und häufigsten Beschwerden der Patienten darstellten. Dysästhesie und Pelzigkeitsgefühl kam ebenfalls häufig vor, wohingegen Spastik, Paresen und Inkontinenz meist erst im späten Krankheitsverlauf beobachtet wurden. Bei zentral im Rückenmark gelegenen Tumoren wurden häufiger motorische Defizite als erste Krankheitssymptome beschrieben. Bei malignen intraspinalen Astrozytomen folgte den Schmerzen einen schnellen neurologischen Verfall mit ausgeprägter körperlicher Behinderung.

Häufig wird bei Patienten mit spinalen Astrozytomen ein erhöhter intrakranieller Druck beobachtet [3,14,20,29,32,33]. Kinder sind häufiger betroffen als Erwachsene, die Tumoren lagen meist zervikal, thorakolumbal oder thorakal [32]. Einen erhöhten Hirndruck beobachtete Cohen et al. [19] bei 58% der Patienten mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen. Fälle mit spinalen Grad I und II Astrozytomen waren hingegen deutlich seltener betroffen. Die Ursache und die Entstehung eines Hydrozephalus bei Patienten mit spinalen Tumoren bleiben unklar.

Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome und der Diagnosestellung ist sehr variabel. Bei den Erfahrungen von Allen et al. [3], Cohen et al. [19] und Kulkarni et al. [21] handelte es sich ausschließlich um Patienten mit spinalen AA oder GBM. Hier betrug die mediane Symptomdauer 2,5 Monate, 7 Wochen und 6 Wochen. Die kürzeste beobachtete Symptomdauer war 3 Tage [21], die längste betrug 8,5 Jahre [19]. McGrit et al. [13] beobachtete bei spinalen AA eine längere Symptomdauer ($p=0,07$) als bei spinalen GBM. Hier standen sich 12 und zwei Monate gegenüber.

III.6. Diagnostik

Die Diagnose eines spinalen Astrozytoms wird aus der Kombination von klinischer Untersuchung, Bildgebung und histologischer Untersuchung des Tumorgewebes gestellt.

Bei einer vermuteten intraspinalen Raumforderung spielt die herkömmliche Röntgenaufnahme wegen der niedrigen Sensitivität keine Rolle mehr. Selbst Knochenveränderungen, wie beispielsweise Erosionen, sind mittels Computertomographie (CT) besser darstellbar. Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat durch ihre sehr gute Bildqualität die meisten invasiven Untersuchungen abgelöst und stellt bei spinalen Raumforderungen die Bildgebung der Wahl dar. Eine Ausnahme bilden Patienten mit ausgeprägter Skoliose oder nicht-MRT-fähigen Implantaten. Hier ist die herkömmliche Myelographie immer noch von Nutzen [6].

Bei spinalen Aufnahmen mittels MRT sind die T1 gewichteten Aufnahmen sehr aufschlussreich. In dieser Wichtung ist sowohl der solide als auch der zystische Tumoranteil gut beurteilbar. Aufnahmen in T2-Wichtung stellen Flüssigkeiten, wie Liquor oder Zysteninhalt, hell dar und ähneln so den herkömmlichen myelographischen Aufnahmen. Die venöse Injektion von Gadolinium in der MRT-Diagnostik wird bei medullären Raumforderungen routinemäßig eingesetzt. Häufig kommt es zu einer unregelmäßigen Kontrastmittelaufnahme, die dem Astrozytom ein knolliges, inhomogenes Aussehen verleiht. Ist das der Fall, so lässt sich das Vorhandensein eines perifokalen Ödems beurteilen. Oftmals kommt es jedoch zu keiner Gadoliniumanreicherung [6]. Kulkarni et al. [21] beschäftigte sich mit der Darstellung von hochgradig malignen spinalen Astrozytomen bei Kindern. Er kam zu dem Ergebnis, dass niedriggradig und hochgradig maligne spinale Astrozytome mittels MRT nicht unterschieden werden können.

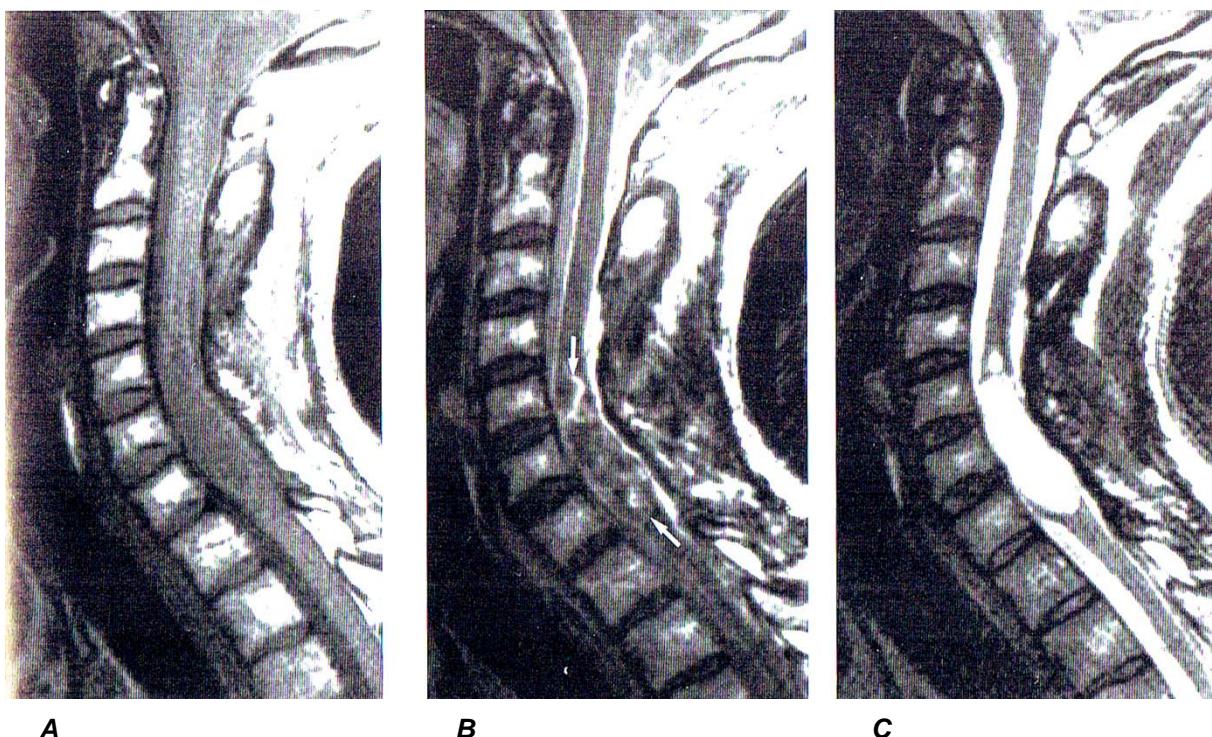


Abb. 3: Sagittales MRT eines spinalen Astrozytoms: T1-gewichtete Aufnahmen vor (A) und nach (B) Kontrastmittelgabe, die T2-Wichtung zeigt eine hohe Signalintensität des Tumors (C). [2]

III.7. Therapie

Die Therapie der Wahl für intramedullär gelegene Tumoren ist die operative Resektion. Radiotherapie und Chemotherapie werden adjuvant eingesetzt soweit dies das Alter des Kindes zulässt. Trotz Kombination dieser Therapiemodalitäten ist die Prognose der Kinder schlecht. Die Erfahrungen sind, bedingt durch die niedrige Inzidenz, begrenzt. Daher werden spinale hochgradig maligne Astrozytome in die gleichen Therapieprotokolle eingeschlossen wie Kinder mit intrakraniell gelegenen Astrozytomen.

Operation

Bei spinalen, niedrig malignen Astrozytomen zeichnet sich in der Literatur ein deutlicher Überlebensvorteil für die Patienten mit kompletter Tumorresektion ab. Bei den Fällen mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen ist die Datenlänge widersprüchlich.

In der Vergangenheit stellte eine komplette Tumorresektion meist keinen signifikanten Überlebensvorteil dar [22,28,34,35]. Daher war es eine häufig vertretene Ansicht eher zurückhaltend zu operieren. Andere Autoren hingegen plädieren für ein möglichst radikales Operationsvorgehen [13,36-38]. McGirt et al. [13] zeigte signifikant längere Überlebenszeiten für Patienten mit spinalen AA

auf, wenn diese komplett reseziert wurden. Anhand der kontroversen Datenlage sollte die Haltung gegenüber einem radikalen Operationsvorgehen kritisch überdacht werden.

Aber auch wenn eine komplette Tumorresektion angestrebt wird, kann diese wegen des infiltrativen Wachstums oftmals nicht erreicht werden. McGirt et al. [13] erzielte bei 44% seiner Patienten eine komplette Tumorexstirpation. Dabei handelte es sich ausschließlich um Patienten mit spinalen AA, kein Patient mit GBM konnte komplett reseziert werden.

In den vergangenen Jahren wurden neurochirurgische Operationstechniken und Geräte außerordentlich weiterentwickelt. Der routinemäßiger Einsatz von Operationsmikroskopen, intraoperativer Ultrasonographie, CO₂-Laser und dem Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA) haben Operationserfolge erheblich verbessert und die perioperative Sterblichkeit gesenkt [6].

Die Wachoperation spielt eine wichtige Rolle bei der Resektion von Hirntumoren, die in wichtigen Arealen des Gehirns lokalisiert sind. Hierzu zählen beispielsweise der Gyrus praecentralis, die Insula und das sensorische und motorische Sprachzentrum in der dominanten Hemisphäre. Diese Technik ermöglicht es auch solche Tumore zu operieren, die eigentlich wegen der hohen Gefahr schwerwiegender neurologischer Defizite als inoperabel gelten [39,40].

Die Wachoperation wird einerseits in Allgemeinnarkose, andererseits in Analgosedierung durchgeführt. Die Kraniotomie und die Duraeröffnung finden in Allgemeinnarkose statt. Danach wird der Patient erweckt und die Analgosedierung eingeleitet. Da das Gehirn selbst nicht über Schmerzrezeptoren verfügt, ist der Patient bei der Manipulation am Gehirn trotz Wachheit schmerzfrei. Das Ziel der Analgosedierung ist also ein schmerzfreier, wacher und kooperativer Patient, der gegenüber Schmerzreizen wenig empfindlich ist. Hieran schließt sich das neurologische Monitoring zur Identifikation wichtiger Areale durch Kortexstimulation mit einer bipolaren Stimulationspinzette an. Durch einen harmlosen Stromschlag wird das Gewebe gelähmt. Am wachen Patienten kann dann überprüft werden, ob es zu neurologischen Ausfällen kommt. Je nach Lokalisation des Tumors werden Motorik, Sprachverständnis, Sprachmotorik, Sensibilität, Lesen und Benennen geprüft. Die identifizierten Areale werden markiert und operativ ausgespart. Auf diese Weise kann die Gefahr schwerwiegender neurologischer Defizite reduziert werden [39,40].

Strahlentherapie

In der Vergangenheit hatte die Bestrahlung in der Therapie von intramedullären Tumoren bei Kindern nur einen geringen Stellenwert. Das Rückenmark verträgt 10-15% weniger Strahlung als das Gehirn und ist somit empfänglicher für schwerwiegende Nebenwirkungen. Diese reichen von Wachstumsverzögerung, Intelligenzminderung, Strahlennekrosen mit Kyphose und Subluxationen, Entzündung des Rückenmarks und Vaskulopathie bis hin zur Bildung von strahleninduzierten Zweitmalignomen [6].

Trotzdem wird die Strahlentherapie häufig zur postoperativen Tumorkontrolle eingesetzt. Daten einiger Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass Patienten mit inkomplett resezierten spinalen Astrozytomen, durch zusätzliche Strahlentherapie einen Überlebensvorteil gewinnen. Jedoch war die statistische Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahlen gering [7,20,41,42]. Andere Autoren sind wiederum vom Gegenteil überzeugt [8,43].

In den meisten Behandlungsregimen wurde der Tumor lokal, mit Einberechnung von Sicherheitsgrenzen, bestrahlt. Diese betragen die Höhe eines Wirbelkörpers [44] oder 2,5-5 cm [41,45]. Zur Prävention einer Tumordissemination wird oftmals [20] kraniospinal radiotherapiert.

Über die zu verabreichende Strahlendosis herrscht ebenfalls Unklarheit. In mehreren Veröffentlichungen wurde eine Gesamtstrahlendosis von 50 Gy empfohlen [41,44], höhere Dosen wurden ebenfalls beschrieben [44].

Chemotherapie

Ein eigenes Chemotherapieregime für Patienten mit spinalen Astrozytomen existiert nicht. Es lässt sich nur auf einen sehr begrenzten Erfahrungsschatz zurückgreifen, da die Inzidenz gering ist. Kinder mit spinalen, hochgradig malignen Astrozytomen werden zudem meist mit Erwachsenen, niedriggradigen Gliomen und kraniell gelegenen Tumoren ausgewertet, ohne dass genauer differenziert wird. Bisher ist nicht geklärt, ob diese Patienten überhaupt von einer postoperativen zytostatischen Therapie profitierten [12].

Bei Kindern mit kraniellen Astrozytomen hingegen wurden in der Vergangenheit enorme Fortschritte erzielt und die hohen Patientenzahlen erlaubten eindeutige, statistische Aussagen. Die Verabreichung von Carmustin (BCNU) verbesserte die Überlebensraten bei Erwachsenen mit kraniellen, hochgradig malignen Astrozytomen. Später wurde PCV (Procarbazine, CCNU=Lomustin, Vincristin) Standardtherapie bei kraniellen AA, da eine Überlegenheit gegenüber BCNU gezeigt werden konnte. Eine Studie der Children's Cancer Study Group zeigte unter Therapie mit Vincristin, CCNU (Lomustin) und Prednison eine Verbesserung der Fünfjahresüberlebensraten um 28%. Da Kinder mit intrakraniellen Astrozytomen einen signifikanten Überlebensvorteil durch Chemotherapie erlangen, wird angenommen, dass dies auch auf spinale Tumoren zutrifft [45]. Deshalb werden die Kinder mit spinalen Astrozytomen in die gleichen Therapieregime wie die Kinder mit kraniellen Tumoren eingeschlossen.

Im deutschsprachigen Raum werden Kinder mit hochgradig malignen Gliomen seit 1986 nach den HIT-GBM Protokollen therapiert [46-51]. Es handelt sich um eine Serie von Protokollen zur Therapieoptimierung vom Typ einer prospektiven Kohortenvergleichsstudie. Dank dieser Studien wurden bereits unter anderem wichtige Erkenntnisse über die richtige Medikamentenwahl, Applikationsform, Dosierung und zeitliche Verabreichung gewonnen. Als Zytostatika wurden

Trofosfamid, Etoposid, Cisplatin, Cyclophosphamid, Ifosfamid und Vincristin in unterschiedlichen Kombinationen eingesetzt (siehe V.2.2).

III.8. Outcome

Insgesamt gesehen sind die Überlebensraten von Kindern mit spinalen, hochgradig malignen Astrozytomen schlecht. Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosestellung variiert in der Literatur zwischen 10 und 43 Monaten.

Die wichtigsten Publikationen über Kinder mit spinalen AA oder GBM, in denen größere Fallzahlen untersucht wurden, sind von Allen et al. [3], Cohen et al. [19], McGirt et al. [13], Merchant et al. [52], Kulkarni et al. [21] und Santi et al. [28]. Einen signifikant positiven Einfluss auf die Überlebensraten hatte in diesen Kollektiven ein geringes Alter [28], eine komplette Resektion [13], die Histologie eines AA [13], die Abwesenheit einer postoperativen Tumordissemination [13] und die Abwesenheit eines Tumorprogress [52].

IV. Fragestellung

Spinale anaplastische Astrozytome und Glioblastome sind sehr seltene maligne Tumoren, die sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtet werden. Das Wissen über diese spinalen Tumore ergibt sich derzeit nur aus Fallberichten und kleineren Fallserien. Erfahrungen mit großen Patientengruppen fehlen. Im Rahmen der HIT-GBM Studie ergibt sich nun ein größeres Kollektiv pädiatrischer Patienten mit spinalen hochgradig malignen Gliomen. Bei dieser infausten Prognose ist das Hauptziel onkologischer Forschung die Heilungsraten zu erhöhen. Wegen der geringen Fallzahl spinaler Astrozytome müssen hierzu ungewöhnliche Wege, z. Bsp. Literaturanalysen beschritten werden.

Die erste Fragestellung ist, ob und wie sich ein Datensatz, der durch Analyse und Zusammenfassung der Literatur erstellt wurde, von einem Datensatz, der im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie entstand, wesentlich unterscheidet.

Genauer wird untersucht welche Risikofaktoren und Therapiemöglichkeiten sich auf die Überlebensdauer auswirken. Die Validität der Datensätze aus solchen Literaturanalysen wird vielseitig diskutiert. Ob ein der Krankheitsverlauf eines Patienten als Fallbericht veröffentlicht wird, unterliegt einer Vielzahl von Einflüssen. Ein analyserelevanter systemischer Fehler ist also in mancher Hinsicht denkbar.

Momentan werden Kinder mit spinalen Gliomen in die Therapieregime der Patienten mit kraniell gelegenen Tumoren eingeschlossen. Im Rahmen der HIT-GBM Studie bietet sich nun die Möglichkeit Patienten mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen direkt mit entsprechenden Patienten zu vergleichen, deren Tumoren intrakraniell lokalisiert sind.

Die zweite Fragestellung ist somit, ob Unterschiede bezüglich Risikofaktoren und Therapiemodalitäten zwischen Patienten mit spinalen und Patienten mit intrakraniellen Astrozytomen zu finden sind.

Hierbei wird die Datenbank der Kinder mit spinalen Gliomen mit einer Matched-Pair Patientenauswahl, verglichen. Die Aufarbeitung soll dazu beitragen in einigen Jahren ein Therapieprotokoll entwerfen zu können, das speziell auf Kinder mit spinalen, hochgradig malignen Gliomen zugeschnitten ist.

V. Material und Methoden

Die Grundlage dieser Arbeit sind drei unterschiedliche Datensätze. Eine Datenbank umfasst die bis 2008 veröffentlichten 84 Fälle der Literatur mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen bei Kindern. In der zweiten Datenbank sind 22 pädiatrische Patienten mit spinalen Gliomen der HIT-GBM Studie zusammengefasst. Beim dritten Datensatz handelt es sich um 66 Kinder der HIT-GBM Studie mit primär intrakraniell gelegenen Astrozytomen. Mittels Matched Pair Technik wurden hier jedem Kind der spinalen HIT-GBM Datenbank drei „statistische Zwillinge“ aus der intrakraniellen HIT-GBM Gesamtdatenbank zugeordnet.

Beim Vergleich der Datenbanken miteinander wurde jeweils eine gemeinsame Datenbank generiert und diese entsprechend der Fragestellung unter verschiedenen Aspekten ausgewertet.

V.1. Literaturdatenbank: spinale Gliome

V.1.1. Literaturrecherche

Zur Erstellung der Literaturdatenbank wurde über Internet anhand der Meta-Datenbank der National Library of Medicine (Pubmed) unter den Suchbegriffen „spinal“, „glioma“ und „children“ nach Publikationen gesucht. Es erschienen dabei von 1956 bis 2008 rund 1073 Publikationen in deutscher, englischer und französischer Sprache. Die Titel und Zusammenfassungen wurden, soweit verfügbar, gelesen und auf ihre Relevanz untersucht. Dabei wurden vor allem nach Veröffentlichungen mit original Patientendaten gesucht. Im nächsten Schritt wurden die relevant erscheinenden Publikationen und auch die darin zitierten Veröffentlichungen über die Universitätsbibliothek Regensburg bezogen. Auf diese Weise fanden sich in kleineren Patientenkollektive und Fallberichten 84 pädiatrische Patienten mit spinalen AA und GBM [3,13,18-21,23,27-29,45,52-58].

V.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Literaturdatenbank waren Alter unter 21 Jahren und Vorliegen eines primär intraspinal lokalisierten Astrozytoms WHO Grad III oder Grad IV. War die Überlebenszeit oder der Beobachtungszeitraum nicht angegeben, so war dies ein Ausschlusskriterium, da auf diese Informationen zur Durchführung der Überlebensanalysen nicht verzichtet werden konnte.

V.1.3. Datenverarbeitung

Aus den herausgefilterten Veröffentlichungen wurden die einzelnen Fälle in die Datenbank übertragen. Einige Informationen konnten direkt übernommen und als Variablen kodiert werden. Dazu zählten Alter, Geschlecht, Krankheitssymptome, Symptomdauer vor Diagnose, Tumorlokalisation, Vorliegen eines erhöhten intrakraniellen Drucks, präoperative neurologische Funktion, Grad der Tumorresektion, Histologie, Vorliegen von Tumorabsiedlungen, Strahlentherapie, Strahlendosis, bestrahltes Zielvolumen, Chemotherapie, Eventstatus, eventfreie Lebenszeit, Vitalstatus, Überlebenszeit und die Todesursache. Einige Informationen mussten erst in andere Einheiten überführt und gebündelt werden, um sie statistisch auswertbar zu machen, beispielsweise der neurologische Status und die Tumorgröße.

V.2. HIT-GBM-Datenbanken: spinale und intrakranielle Gliome

V.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Ein- und Ausschlusskriterien der HIT-GBM Studie

Um in die HIT-GBM Studie als Patient eingeschlossen zu werden, mussten bestimmte Kriterien erfüllt sein. Das Kind musste zwischen drei und 18 Jahren alt sein und die Erstdiagnose eines primären Gehirn- oder Rückenmarkstumor aufweisen. Bei den Malignomen musste es sich histologisch um ein GBM, AA, Gliosarkom (WHO Grad IV), anaplastisches Oligoastrozytom (WHO Grad III), Gliomatosis cerebri, Riesenzell-Glioblastom oder radiomorphologisch um ein diffuses intrinsisches Ponsgliom handeln. Die histologische Diagnose wurde durch ein Histologiereferenzzentrum bestätigt. Die schriftliche Einwilligung des Patienten bzw. dessen gesetzlichen Vertreter war Voraussetzung.

Ein Ausschlusskriterium war ein sehr schlechter klinischer Zustand. Darunter fielen kardiorespiratorische Insuffizienz, Notwendigkeit einer zentralvenösen Katecholaminmedikation, mit einem Koma vergleichbare schwerste neurologische Schäden, Tetraplegie und vollständig aufgehobene Kommunikationsfähigkeit. Andere Kriterien, die zum Ausschluss führten waren eine vorliegende Schwangerschaft, die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Therapieoptimierungsstudie, eine Vorbehandlung mit Strahlen- oder Chemotherapie, eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den zu verabreichenden Substanzen und das Vorliegen einer diffusen Metastasierung, die eine Bestrahlung der gesamten kraniospinalen Achse notwendig gemacht hätte. Einzelne Tumorabsiedlungen waren an sich kein Ausschlusskriterium.

Einschlusskriterien für die spinale HIT-GBM Datenbank

Aus dem so entstandenen gesamten HIT-GBM- Studienkollektiv wurden anhand von zusätzlichen Kriterien die Patienten für die spinale HIT-GBM Datenbank und die kraniale Matched-Pair Datenbank ausgewählt. Um in die spinale HIT-GBM Datenbank aufgenommen zu werden, mussten die Kinder ein primär spinales AA oder GBM aufweisen.

Ein- und Ausschlusskriterien für die kraniale Gesamtdatenbank

Für die Aufnahme in die kraniale Gesamtdatenbank mussten die Patienten ein primär intrakraniell gelegenes AA oder GBM haben. Kinder mit Ponsgliomen wurden von der Datenbank ausgeschlossen. Aus der so geschaffenen kranialen Gesamtdatenbank wurden anhand der Matched-Pair Technik jedem Kind der spinalen HIT-GBM Datenbank drei „statistische Zwillinge“ der kranialen Gesamtdatenbank zugeordnet (siehe V.4.2).

V.2.2. Therapieregime

Dieser Abschnitt soll einen Überblick über die verschiedenen Therapieprotokolle der HIT-GBM Studie verschaffen. Zwar wurden die Studienpatienten der spinalen HIT-GBM- und der Matched-Pair Datenbank nach HIT91S, HIT-GBM-B, -C, und –D behandelt, der Vollständigkeit wegen wird hier dennoch auf das HIT-GBM-A Protokoll eingegangen.

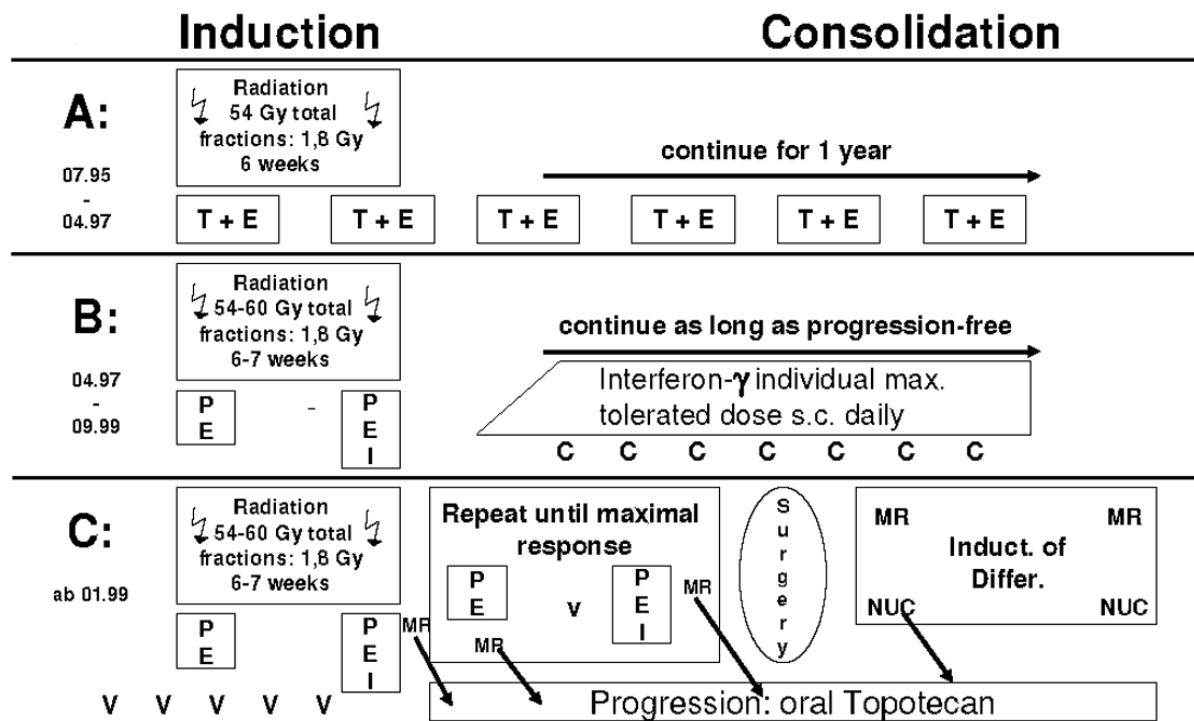


Abb. 4: Übersicht der Therapieprotokolle HIT-GBM-A, -B und -C

Abb. 4 zeigt die genauen Therapieregime der Protokolle HIT-GBM-A, -B und -C. Der vorhergehenden operativen Tumorresektion folgen die Induktion und die Konsolidierung.

Im HIT-GBM-A Protokoll wurde neben der Operation und Bestrahlung eine orale Dauertherapie mit Trofosfamid und Etoposid eingeleitet. Das Prinzip der zytostatischen Dauertherapie wurde dabei neu in die pädiatrische Glioblastomtherapie eingeführt.

Im HIT-GBM-B Protokoll wurde erstmals eine simultane Radiochemotherapie als Induktionstherapie eingeführt. Die verabreichten Chemotherapeutika waren im ersten Block: Cisplatin, Etoposid und Vincristin, im zweiten Block Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid. Die Strahlentherapie erfolgte mit 54 bis 59,4 Gy in einer Standardfraktionierung von 1,8 Gy und eventuellem Tumorboost. Die Konsolidierung dauerte ein Jahr und umfasste eine Immuntherapie mit subkutan verabreichtem γ -Interferon und eine zytostatische Therapie mit Cyclophosphamid.

Im HIT-GBM-C Protokoll wurde die Induktion des B-Protokolls mit dem Prinzip der simultanen Radiochemotherapie mit den gleichen Chemotherapeutika beibehalten. Zusätzlich erfolgte eine wöchentliche Gabe Vincristin. Die Konsolidierungstherapie wurde verändert. Nach abgeschlossener

Strahlentherapie wurde alle vier Wochen, maximal achtmal, ein Block mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid verabreicht. Bei Progress, also wenn sich der Resttumor unter Therapie um mehr als 20% vergrößerte, wurde eine Rezidivtherapie mit Topotecan eingeleitet. Wenn der Resttumor sich unter Therapie um höchstens 50% verkleinert oder 20% vergrößert hatte, so wurde eine Differenzierungstherapie mit Valproinsäure begonnen.

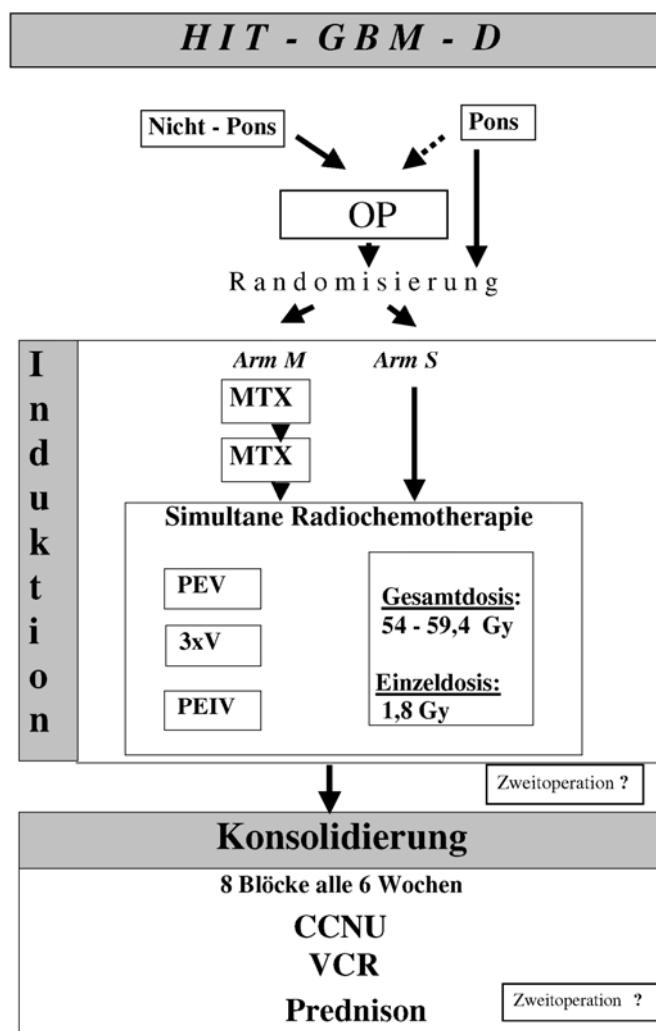


Abb. 5: Übersicht des HIT-GBM-D Protokolls

Im Abb. 5 ist das HIT-GBM-D Protokoll zusammengefasst. Es wurde eine Randomisierung zwischen zwei Therapiearmen eingeführt. Diese erfolgte nach der Operation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Induktion im Standardtherapiearm war eine simultane Radiochemotherapie. Die Bestrahlung wurde fraktioniert appliziert, die Gesamtdosis betrug zwischen 54 und 60 Gy. In der ersten Woche wurden Cisplatin, Etoposid und Vincristin verabreicht, in der zweiten bis fünften Woche

wöchentlich Vincristin, in Woche sechs Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid und Vincristin. Der zweite Therapiearm umfasste zwei Blöcke hochdosiertes Methotraxat, gefolgt vom Induktionsschema des Standardtherapiearms.

Die Konsolidierung bestand aus 8 Blöcken mit CCNU, Prednison und Vincristin, die alle 6 Wochen appliziert wurden.

Nach dem HIT 91 Therapieprotokoll wurden von 1991 bis 1997 Kinder mit Medulloblastomen therapiert. Postoperativ fand eine Randomisierung zwischen zwei Therapiearmen statt. Der Standardtherapiearm (HIT-91-S) umfasste eine Strahlentherapie mit begleitenden Vincristin-Gaben. Bei der anschließenden Chemotherapie wurden über ein Jahr verteilt acht Zyklen Cisplatin, CCNU und Vincristin verabreicht. Der Prüfarm bestand aus zwei Zyklen Chemotherapie mit Ifosfamid, Etoposid, Hochdosis Methotrexat, Cisplatin und Cytarabin. Erst im Anschluss daran wurden die Kinder einer Strahlentherapie unterzogen. Diese war in beiden Therapiearmen identisch und umfasste Tumor, Gehirn und Rückenmark. Die Gesamtdosis von 35,2 Gy wurde fraktioniert fünfmal wöchentlich mit 1,6 Gy verabreicht. Im Anschluss daran wurde die hinter Schädelgrube mit insgesamt 20 Gy über Fraktionierungen von 2,0 Gy aufgesättigt.

V.2.3. Datenverarbeitung

Anhand der durch die behandelnde Klinik weitergeleiteten Daten in Form von Erhebungsbögen, Arztbriefen, Operationsberichten, Radiologieberichten etc. wurden Datensätze durch die Dokumentationsassistenten generiert und ergänzt. Für diese Doktorarbeit wurden die fertigen Datensätze der ausgewählten Patienten übernommen. In einzelnen Fällen wurde die behandelnde Klinik angeschrieben, um Datenlücken zu schließen.

V.3. Untersuchte Variablen

Im folgenden Abschnitt finden sich Einteilungen und Definitionen der untersuchten Variablen.

Überlebenszeit

Die Überlebenszeit wurde als Zeitspanne in Jahren zwischen Diagnosestellung und letztem Beobachtungszeitpunkt oder Tod definiert. Es wurde nicht beachtet, ob der Tod kausal mit der Erkrankung oder der Therapie in Verbindung stand oder nicht.

Eventfreie Lebenszeit

Die eventfreie Lebenszeit beinhaltete die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Eintreten eines Events, wobei dieses als Rezidiv, Tumorprogression, Zweitmalignom oder Tod definiert war. Bei den Fällen der Literatur, in denen kein Rezidiv oder Progress beschrieben war, wurde die Überlebenszeit als eventfreie Lebenszeit übernommen.

Alter

Das Alter des Kindes war als Anzahl der Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung definiert. In der Literatur war das Alter meist nur in ganzen Jahren angegeben ohne Definition des Zeitpunkts. Hier wurden die angegebenen Jahre direkt in die Datei übernommen.

Gewicht

Um das Körpergewicht bei Kindern statistisch auswertbar zu machen, musste es mit Körpergröße, Alter und Geschlecht in Relation gesetzt werden. Anhand des Online-Perzentilenrechners (<http://www.bzga-essstoerungen.de>) der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA), wurden die altersentsprechenden Perzentilen bestimmt und in Gruppen zusammengefasst.

Tumorlokalisation

Je nach dem welche Rückenmarkssegmente bei den Fällen mit spinalen Tumoren betroffen waren, wurde die Lokalisation als zervikal, zervikothorakal, thorakal, thorakolumbal oder als Conus medullaris kodiert. Die Lokalisation wurde als zervikal angesehen, wenn der Tumor innerhalb der Segmente C1 bis C8 lag. Thorakale Tumoren waren zwischen T1 und T12 lokalisiert. Als Conus medullaris wurde kodiert, wenn ausschließlich Rückenmarkssegmente ab L1 und weiter kaudal befallen waren. Passte ein Malignom in keine dieser drei Definitionen, so handelte es sich um Mischformen derer. Bei den zervikothorakalen Tumoren handelte es sich um eine Zwischenform der oberen Definitionen. Das einbezogene Rückenmark durfte von C1 bis T12 betroffen sein. Ein thorakolumbal gelegenes Astrozytom betraf die Segmente kaudal von T1.

Die Tumorlokalisierungen der Studienpatienten mit kraniellen Gliomen wurden in andere Gruppen gebündelt. War als Lokalisation das Großhirn oder die einzelnen Großhirnlappen ohne Miteinbeziehung des Thalamus oder der Basalganglien angegeben, so wurde der Fall als Großhirnrinde kodiert. Periventrikuläre Gliome hatten eine enge Beziehung zu den Ventrikeln. Bei Einbeziehung der Basalganglien oder des Thalamus als einzige Lokalisation wurde der Tumor als

Zwischenhirn oder BSG kodiert. Als zerebellär bezeichnete Tumoren erstreckten sich ausschließlich auf das Kleinhirn. Als overlapping lesion wurde ein Gliom definiert, das sich mindestens über zwei der drei Lokalisationen Großhirnrinde, Thalamus oder Basalganglien und Kleinhirn erstreckte (nach ICD-0 71.8).

Tumorgröße

Bei den Fällen mit spinalen Gliomen war oftmals angegeben über welche Rückenmarksegmente sich der Tumor erstreckte. Aus diesen Angaben wurde die Tumorgröße, angegeben in der Anzahl der betroffenen Segmente, berechnet. In vier Fällen der Literatur war von einem Holocordtumor die Rede. In drei Fällen wurde weder die Anzahl der betroffenen Segmente noch eine Definition der Bezeichnung, z. Bsp. als Tumor der sich über alle 31 Segmente erstreckt, beschrieben. Deshalb konnte keine genaue Anzahl der betroffenen Segmente festgehalten werden. Die beiden Fälle wurden jedoch bei den Subgruppenanalysen in die Gruppe der Kinder mit der höchsten Anzahl an betroffenen Segmenten eingeteilt. Bei den Patienten mit kranialen Tumoren konnte die Tumorgröße nicht berechnet werden.

Symptomdauer

Die Symptomdauer wurde mittels SPSS berechnet und ist in Monaten angegeben. Sie wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten von mit der Erkrankung in Zusammenhang erscheinenden Symptomen und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Neurologische Funktion

Der Beschreibung des klinischen, neurologischen Status musste, um statistisch ausgewertet werden zu können, in eine andere Form überführt werden. Hierfür wurde das McCormick-Schema [59] verwendet.

- °I Neurologisch unauffällig; leichte fokale Defizite, die die betroffene Extremität nicht wesentlich in Mitleidenschaft zieht; leichte Spastik oder Reflexabnormalitäten; normales Gangbild
- °II Vorliegen eines sensormotorischen Defizits, das die Funktion der betroffenen Extremität einschränkt; leichte bis mittelmäßige Gangschwierigkeiten; starke Schmerzen oder Parästhesien, die die Lebensqualität beeinträchtigen; eigenständige Fortbewegung
- °III Schwerwiegendere neurologische Defizite; Benötigen von Krücken/Stützen für die Fortbewegung oder schwerwiegende bilaterale Einschränkungen der oberen Extremität, Fortbewegung mit oder ohne Hilfe anderer möglich

- °IV Schwerwiegende Defizite; Benötigen von Rollstuhl, Krücken oder Stützen zur Fortbewegung, bilaterale Einschränkungen der oberen Extremität; üblicher Weise auf die Hilfe anderer angewiesen

Erhöhter intrakraniellen Druck

Kam es im Laufe der Krankheitsgeschichte zu einem erhöhten intrakraniellen Druck, so wurde diese Variable als positiv kodiert. Bei den Fällen der Literatur musste der Druck explizit als normal oder erhöht erwähnt sein, um gewertet zu werden. Bei den Fällen der Studiendatei wurden die Informationen aus den Dokumentationsbögen, Arztbriefen und Radiologieberichten entnommen.

Histologie

Durch die anfangs festgelegten Einschlusskriterien handelt es sich in allen 84 Fällen der Literatur um Kinder mit spinalen anaplastischen Astrozytomen (WHO-Grad III) oder Glioblastomen (WHO-Grad IV). Zur Einteilung von Astrozytomen existieren jedoch verschiedene Klassifikationen. Die heute Gängigste ist die der WHO. In der Literatur wurde vor allem in älteren Veröffentlichungen die Einteilung nach Kernohan verwendet [60]. Diese Fälle mussten in das einheitliche WHO-Schema überführt werden. Laut Schold et al. [2] entspricht Kernohan Grad II einem AA (WHO Grad III) und Kernohan Grad III und IV einem GBM (WHO Grad IV). Dementsprechend wurden die nach Kernohan klassifizierten Fälle in die WHO-Einteilung überführt.

Bei vier Patienten, alle aus der selben Quelle [21] stammend, war lediglich beschrieben, dass einer an einem spinalen anaplastischen Astrozytom (Grad III) und drei an einem spinalen Glioblastoma multiforme (Grad IV) erkrankt waren. Histologie und Malignitätsgrad konnten den einzelnen Fällen nicht eindeutig zugeordnet werden. Deshalb wurden die Fälle zwar in die Datenbank aufgenommen, die Histologie wurde jedoch nicht kodiert und floss somit auch nicht in die Überlebensanalysen ein.

Bei den Kindern der Studiendatenbank waren die Tumorentitäten durch die Referenzhistologie gesichert. Es wurde einheitlich nach der WHO-Klassifikation eingeteilt [16].

Zystischer Tumoranteil und diffuse Tumorbegrenzung

Die genaue Beschaffenheit der Astrozytome war in der Literatur nicht beschrieben und lag deshalb nur bei den Studienpatienten vor. Die Informationen wurden den Dokumentationsbögen, Arztbriefen, Operations-, Histologie- und Radiologieberichten entnommen.

Tumorabsiedlungen

Informationen zu Tumorabsiedlungen wurden nur dann in die Literaturdatenbank aufgenommen, wenn in der Publikation ausdrücklich auf vorhandene oder nicht-vorhandene Absiedlungen eingegangen wurde.

In der Studiendatenbank hingegen wurde zwischen Primär- und Sekundärabsiedlungen unterschieden. Primärabsiedlungen lagen bereits vor Diagnosestellung vor, Sekundärabsiedlungen entstanden erst im späteren Krankheitsverlauf nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Diese war definiert als eindeutig vorhandene Tumorabsiedlung außerhalb des Primärtumors. Diese musste durch mindestens zwei unterschiedliche Quellen, z. Bsp. durch zwei aufeinanderfolgende MRT-Aufnahmen, oder durch die Autopsie, gesichert sein [61].

Tumorresektion

Der Grad der Resektionen wurde entsprechend der entfernten Tumormasse in Gruppen eingeteilt. In der HIT-GBM Studie waren die unterschiedlichen Grade der Tumorresektion genau definiert. Die Feststellung der Resttumogröße basierte auf der intraoperativen Beurteilung des Neurochirurgen einerseits und der postoperativen Beurteilung des Neuroradiologen andererseits.

Total	Neurochirurg: kein erkennbares Restgewebe (S1) Radiologe: kein sichtbarer Resttumor im frühen postoperativen CT oder MRT und keine Kontrastmittelanreicherung (R1)
Subtotal	Neurochirurg: verbliebenes Tumorgewebe < 1,5 ccm oder Lokalinfiltration (S2) Radiologe: R1 oder nur randförmige Kontrastmittelanreicherung im Operationsgebiet (R2)
Partiell	Neurochirurg: S1 oder S2 oder Resttumor > 1,5 ccm (S3) Radiologe: Resttumor in zwei Richtungen messbar (R3)
Biopsie	Neurochirurg: Biopsie (S4) Radiologe: keine sicheren Änderungen zur präoperativen Tumogröße (R4)

In der Literatur lagen keine derartigen Einteilungen vor. Hier wurde nach der Prozentzahl des verbleibenden Tumorgewebes eingeteilt. Die makroskopische Entfernung des gesamten malignen Gewebes wurde als totale Resektion definiert. Oftmals tauchte der Begriff der fast-totalen Extirpation auf. Diese bedeutete eine Entfernung von über 90% der Tumormasse. Von subtotaler Resektion war die Rede, wenn 50 bis 90% entfernt werden konnten. Eine Reduktion um 10 bis 50% der Tumormasse war als partielle Resektion definiert. War lediglich eine Biopsie entnommen worden, so wurde der Fall als nicht reseziert gewertet.

Da die Einteilungen der Literatur und der Studie nicht direkt miteinander vergleichbar waren, wurde in den vergleichenden Überlebensanalysen lediglich zwischen totaler und nicht-totaler Resektion unterschieden. Die nicht-total Resezierten umfassten alle Fälle deren Tumoren fast-total, subtotal, partiell oder biopsiert wurden.

Strahlen- und Chemotherapie

Die Fälle, die sich einer Strahlentherapie unterzogen hatten, unabhängig von der Strahlendosis, der Anzahl der Bestrahlungen oder ob der Therapieplan eingehalten werden konnte, wurden unter erfolgter Strahlentherapie kodiert. Weiter Spezifizierungen, welches Feld bestrahlt wurde und welchen Strahlendosis verabreicht wurde, konnten direkt der Literatur oder den strahlentherapeutischen Berichten entnommen werden.

Ebenso verhielt es sich bei der Einordnung der Chemotherapie. Sobald eine zytostatische Therapie eingeleitet worden war, wurde die Variable Chemotherapie als positiv kodiert, unabhängig welche Medikamente verabreicht worden waren oder ob die Therapie zu Ende geführt wurde.

Im Fall der simultanen Radiochemotherapie wurden beide Therapien gleichzeitig verabreicht.

V.4. Statistische Auswertung

Als Datenverarbeitungsprogramm wurde die SPSS®-Software (Version 12.0.1, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet. Zuerst wurden die drei Datenbanken erstellt und ergänzt. Im zweiten Schritt wurden die Datensätze einzeln analysiert. Erst danach fand der Vergleich der spinalen HIT-GBM Datenbank mit den anderen zwei Kollektiven statt. Die Ergebnisse in Form von Häufigkeiten, Überlebensraten und Subgruppenanalysen wurden zur besseren Übersicht tabellarisch aufgearbeitet und zusammengefasst.

V.4.1. Erstellung der Datenbanken

Die Literaturdatei musste neu angefertigt werden. Die Studiendateien waren durch die Dokumentationsassistenten der HIT-GBM Studienzentrale in Regensburg bereits größtenteils vorhanden. Hier wurde in einzelnen Fällen die behandelnde Klinik angeschrieben, um die Daten weiter zu ergänzen.

Die gewonnenen Informationen wurden als Variablen kodiert, um sie statistisch auswertbar zu machen. Die Überlebensdauer wurde für jeden Patienten berechnet. Auf diese Weise wurden die

spinale Literaturdatei und die spinale HIT-GBM Datei generiert. Aus der HIT-GBM-Gesamtdatenbank der Kinder mit intrakraniellen Gliomen wurde anhand der Matched-Pair Technik eine dritte Datenbank generiert.

V.4.2. Matched-Pairs

Die dritte Datenbank wurde aus der kranialen Gesamtdatenbank geschaffen, um strukturelle Unterschiede zwischen der spinalen und der kranialen Studiendatenbank auszugleichen. Zur Generierung wurden je einem Fall der spinalen Datenbank anhand der Matched-Pair-Technik drei Fälle aus der kranialen Gesamtdatenbank zugeordnet. Für die Entscheidung welche Patienten als „statistische Zwillinge“ auszuwählen waren, wurden Eigenschaften der Patienten analysiert und verglichen. Für die Zuordnung wurden die Merkmale Alter (neun Jahre und jünger oder älter als neun Jahre), Histologie (AA oder GBM) Resektionsgrad (totale Resektion oder nicht-totale Resektion), Strahlentherapie (erfolgt oder nicht erfolgt) und Chemotherapie (erfolgt oder nicht erfolgt) berücksichtigt. Falls bei den Kindern mit spinalen Tumoren ein oder mehrere dieser fünf Merkmale unbekannt waren, so wurden diese bei der Auswahl der kranialen Fälle nicht berücksichtigt. Aus den so herausgefilterten Fällen wurden die obersten drei als „statistische Zwillinge“ ausgewählt, wobei der Datensatz alphabetisch nach Nachnamen geordnet war. Auf diese Weise war es möglich einen Matched-Pair Datensatz mit 66 kranialen Fällen objektiv, unter Ausschaltung persönlicher Präferenzen, zu generieren.

V.4.3. Datenauswertung und statistische Tests

Die Auswertungen aller drei Datenbanken erfolgten nacheinander nach demselben Prinzip. Zuerst wurden qualitative Parameter, wie z. Bsp. Alter bei Diagnosestellung, präoperative neurologische Funktion, Histologie und Tumorlokalisation, dann Therapiemodalitäten wie z. Bsp. Resektionsgrad, erfolgte Strahlentherapie und Chemotherapie auf deren Häufigkeiten überprüft, um mögliche Unterschiede zwischen den Datensätzen ausfindig zu machen.

Anschließend wurden die qualitativen Parameter und die Therapiemodalitäten bezüglich ihrer prognostischen Relevanz univariat untersucht und danach als Kriterien zur Einteilung in Untergruppen verwendet. Außerdem musste bei niedriger Fallzahl darauf geachtet werden, dass die Subgruppen etwa gleich viele Fälle umfassten. Die so gebildeten Untergruppen wurden dann gegenübergestellt und multivariat analysiert. Mittels Kaplan-Meier-Methode wurden sie auf ihre prognostische Signifikanz in Bezug auf die Überlebensdauer untersucht und mittels Log-Rang-Test verglichen. Einige Variablen konnten nicht ausgewertet werden, da die Datenlage lückenhaft war. Hierzu zählten beispielsweise

das Vorhandensein von Tumorzellen im Liquor cerebrospinalis, Kontrastmittelaufnahme des Tumors, Vorliegen eines Tumorödems und die Rezidivtherapie.

Anschließend wurden die Faktoren, die Einfluss auf die Überlebenszeit zu haben schienen, zweiseitig mittels Chi-Quadrat auf Homogenität bezüglich anderer Merkmale untersucht.

Danach erst folgte der Vergleich der drei Datenbanken miteinander. Dabei wurde das spinale HIT-GBM Kollektiv den anderen zwei Datenbanken gegenübergestellt. Zuerst wurde der Vergleich mit den spinalen Gliomen des Literaturkollektivs gezogen, danach mit den kranialen Gliomen der Matched-Pair Datenbank.

Aus den separaten Datensätzen wurde jeweils eine gemeinsame Datenbank generiert. Die Untergruppen innerhalb der Variablen mussten so umgeändert werden, dass sie trotz niedriger Fallzahlen direkt miteinander verglichen werden konnten. Einigen Faktoren fielen aus den vergleichenden Analysen ganz heraus, da die jeweiligen Angaben in einer der Dateien fehlten. Das betraf vor allem die Literaturdatenbank, da die Publikationen meist keinen Aufschluss gaben über BMI, Vorliegen von Tumorzysten, diffuse Tumorbegrenzung, simultanen Radiochemotherapie oder über eine Zeitoperation. Entsprechend der Fragestellung wurden die neu generierten Datenbanken mit den oben genannten Verfahren untersucht und im Anschluss auf Homogenität getestet. Die Häufigkeiten, Überlebensraten und Subgruppenanalysen wurden ebenfalls tabellarisch zusammengefasst.

VI. Ergebnisse

VI.1. Deskriptive Statistik

Im Folgenden wird die beschreibende Statistik der drei Datenbanken zusammengefasst. Es handelt sich um die spinale HIT-GBM-, die spinale Literatur- und die kraniale Matched-Pair Datenbank.

Datencharakteristika

Der spinalen HIT-GBM Datenbank wurden in den Jahren 1992 bis 2006 22 Patienten zugeführt, die unseren Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Durch die lange Rekrutierungszeit wurden die Patienten in verschiedene Studienprotokolle aufgenommen. Behandelt wurden 4 Patienten nach HIT-91S, 3 Patienten nach HIT-GBM-B, 6 Patienten nach HIT-GBM-C und 9 Patienten nach HIT-GBM-D. In das HIT-GBM-A Protokoll wurde kein Patient mit spinalem Gliom rekrutiert.

Die meldenden Kliniken waren Würzburg (3 Patienten), Homburg (2 Patienten), Berlin Virchow, Bremen, Dresden, Düsseldorf, Erfurt, Erlangen, Essen, Halle, Hamburg, Hannover, Karlsruhe, Münster, Nürnberg, Oldenburg, Siegen und Stuttgart mit je einem Patienten.

Für die Erstellung der Datenbank der pädiatrischen Patienten aus der Literatur konnten nach Anwendung aller Ein- und Ausschlusskriterien 18 Publikationen herausgefiltert werden. Diese gaben Aufschluss über 84 Einzelfälle. Die Patientengruppen über die berichtet wurde, beliefen sich je Publikation auf eins bis 17 Fälle [3,13,18-21,23,27-29,45,52-58]. Die älteste Publikation stammte aus dem Jahr 1974, die neuste von 2008.

Die 66 Kinder der kranialen Matched-Pair Datenbank wurden in den Jahren 1998 bis 2005 in die HIT-GBM Studie aufgenommen. Es wurden 8 Kinder nach dem HIT-GBM-B Protokoll, 33 nach HIT-GBM C und 25 nach HIT-GBM-C behandelt. Keiner der 66 Fälle war nach dem HIT-GBM-A oder HIT-91-S Protokoll therapiert worden. Die meldenden Kliniken waren Berlin (n=7), Düsseldorf (n=6), Hannover (n=5), Augsburg, Erfurt, Köln, Wien, Würzburg mit je drei Patienten, München, Duisburg, Bonn, Hamburg, Herdecke, Krefeld, Münster, Siegen, Ulm mit je zwei Patienten, Bielefeld, Braunschweig, Bremen, Chemnitz, Datteln, Dresden, Freiburg, Graz, Homburg/Saar, Jena, Koblenz, Linz, Wiesbaden und Regensburg mit je einem Patienten.

Alter bei Diagnose

Bei allen Fällen der spinalen Studiendatenbank war das Alter bei Diagnosestellung beschrieben, die Spannweite betrug 0,9 bis 16,52 Jahre. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei $11,87 \pm 4,23$ Jahren.

Das Alter war bei allen 84 Patienten der Literaturdatenbank beschrieben und variierte von 0,58 bis 20 Jahren. Das mediane Alter betrug $11,00 \pm 5,86$ Jahre.

Das Alter der 84 Studienpatienten mit kranialen Astrozytomen lag zwischen 0,4 und 20,4 Jahren, der Median lag vergleichbar mit der spinalen Datenbank bei $12,11 \pm 4,55$ Jahren.

Geschlecht

In der Studiendatenbank waren von 22 Patienten 10 männlich und 12 weiblich. Das Verhältnis lag somit bei 1 : 1,2 (Jungen : Mädchen).

In der Literaturdatenbank waren von 84 Patienten 38 männlich und 42 weiblich. Bei 4 Patienten war das Geschlecht nicht beschrieben. Das Geschlechterverhältnis lag somit bei 1 : 1,11 (Jungen : Mädchen). Es war damit ebenso wie in der Literaturdatenbank etwas in Richtung der Mädchen verschoben.

Bei den 84 Kindern des Matched-Pair Kollektivs waren 34 männlich und 32 weiblich. Das Geschlechterverhältnis war also mit 1,06 : 1 (Jungen : Mädchen) leicht in Richtung Jungen verschoben.

Gewicht

In der spinalen Studiendatei konnten bei 15 Patienten die altersentsprechenden Perzentilen ermittelt werden. Es lagen fünf Kinder unter der 10%-., neun Kinder zwischen der 10%- und der 90%- und ein Kind über der 90%-Perzentile.

In der Literatur wurden keine Angaben über Größe und Gewicht der Kinder gemacht.

Die kraniale Matched-Pair Datenbank gab Aufschluss über das Gewicht und die Größe von 24 Kindern. Davon lagen drei Fälle unter der 10.-, 16 zwischen der 10. bis 90. und fünf über der 90. Perzentile.

Symptomdauer

Bei den Patienten der spinalen Studiendatenbank konnte bei 95,5% (n=21) der Kinder die Symptomdauer ermittelt werden. Sie nahm Werte von null bis 13 Monate an. Der Median lag bei $1,7 \pm 3,2$ Monaten. Die Diagnose wurde bei 85,7% (n=18) der Patienten innerhalb von fünf Monaten gestellt.

Die Symptomdauer wurde in der Literatur in 61,9% (n=52) der Fälle beschrieben. Sie nahm Werte von 0,25 bis 102 Monate an. Der Median lag bei $3,0 \pm 21,6$ Monaten. Bei 73,1% (n=38) der Kinder wurde die Diagnose innerhalb von fünf Monaten nach Einsetzen der ersten Symptome gestellt.

Die kranielle Matched-Pair Datenbank gab bei 65 Fällen (98,5%) Aufschluss über die Dauer der ersten Krankheitssymptome vor Diagnosestellung. Sie variierte zwischen 0,0 bis 60,39 Monaten. Der Median betrug $1,51 \pm 9,38$ Monate. 87,5% der Diagnosen wurden innerhalb der ersten 5 Monate nach Symptombeginn gestellt.

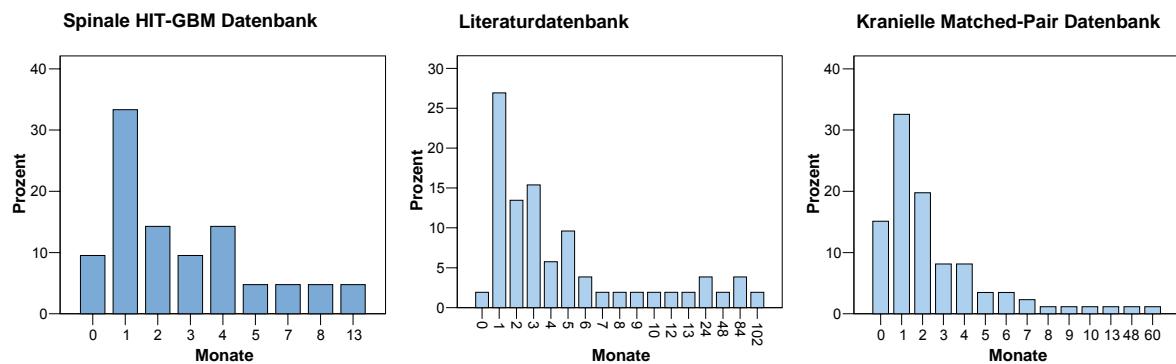


Abb. 6: Deskriptive Statistik: Dauer der Symptome vor Diagnosestellung

Art der Symptome

In den Studiendaten der spinalen Fälle gab es bei 21 (95,5%) der 22 Patienten Angaben über Art der Symptome, die zum Arztbesuch führten. Das am häufigsten genannte Anzeichen waren bei 66,6% (n=14) der Kinder eine Parese oder Plegie der Extremitäten. Von diesen 14 Patienten litten fünf unter einer Querschnittsymptomatik. Schmerzen im Bereich von Rücken (n=5), Nacken (n=4), Schulter (n=2), Brustkorb (n=1) oder Kopf (n=1) bestanden in 61,9% (n=13) der Fälle. Andere häufige Symptome waren Harninkontinenz oder Blasenatonie bei 28,6% (n=6), auffällig gesteigerte oder erloschene Muskeleigen- oder Muskelfremdreflexe bei 23,8% (n=5), Gangataxie bei 19,0% (n=4), eine Bewegungseinschränkung bei 19% (n=4), Stuhlinkontinenz bei 9,5% (n=2) und

Nervendehnungszeichen bei ebenfalls 19% (n=4) der Fälle. Über Schluckschwierigkeiten, Zittern, Myoklonie, und Gewichtsverlust wurde je einmal berichtet (4,8%).

Die Literatur gab bei 16 Patienten (19,0%) Aufschluss über die genauen Symptome der Tumorerkrankung. Bei den restlichen 56 Fällen (81,0%) wurde entweder nicht über die Anzeichen berichtet oder die Symptome konnten nicht sicher den aufgenommenen Patienten mit spinalen Gliomen zugeordnet werden.

Das am häufigsten genannte Symptom war in 75,0% (n=12) der Fälle eine Parese der Extremitäten. 56,3% (n=9) der Kinder klagten über Schmerzen jeglicher Art. Eine Funktionsstörung der Harnblase lag in 31,3% (n=5), eine Störungen der Sensibilität in 43,8% (n=7) und Gangschwierigkeiten in 12,5% (n=2) der Fälle vor. Über Übelkeit, Abduzensparese und Atemnot wurde je einmal berichtet (6,3%).

Die Art der Symptome lag in der kranialen Matched-Pair Datei nicht vor.

Erhöhter intrakranieller Druck

In der spinalen Studiendatenbank gab es bei 19 Patienten (86,4%) im Rahmen der Ersterhebung Angaben über Hirndruckzeichen, bei 3 Patienten (13,6%) fehlten die Angaben. Von den 19 Patienten hatte nur einer (5,3%) einen Hydrozephalus, bei den restlichen 18 Patienten (94,7%) gab es keine Anzeichen für einen erhöhten Hirndruck.

Bei 31 der 84 Fälle gab die Literatur Auskunft über Anzeichen eines erhöhten Hirndrucks in Form von Kopfschmerz, Erbrechen oder Papillenödem. Die Diagnose Hydrozephalus wurde anhand von Computertomographie- (CT) oder Magnetresonanztomographie- (MRT) Aufnahmen gestellt. 16 Patienten (51,6%) hatten während ihres Krankheitsverlaufes einen erhöhten intrakraniellen Druck, bei 15 Patienten (48,4%) wurde diese Nebendiagnose nicht gestellt. Bei Chi-Quadrat Analysen fiel auf, dass es sich bei den Kindern mit erhöhtem intrakraniellem Druck ausschließlich um Glioblastompatienten handelte ($p=0,002$). Außerdem kam es häufiger zu Tumorabsiedlungen ($p=0,025$).

In der kranialen Matched-Pair Datei gab es bei 54 der 66 Patienten Angaben zum intrakraniellen Druck. Bei 30 Kindern (55,6%) wurde im Krankheitsverlauf ein erhöhter intrakranieller Druck gemessen. In 24 Fällen (44,4%) fanden sich hierfür keine Anzeichen.

Lokalisation

In der spinalen Studiendatenbank konnte anhand der Operationsberichte bei jedem Patienten die genaue Lokalisation mit Angabe der betroffenen Segmente aufgenommen werden. In 27,2% (n=6) der Fälle lag der Tumor im zervikalen Abschnitt des Myelons, bei 18,2% (n=4) im zervikothorakalen Übergang, der größte Teil, 40,4% (n=9), war thorakal lokalisiert und 13,6% (n=3) der spinalen Gliome lagen thorakolumbal mit Beteiligung des Conus medullaris. Im Gegensatz zur Literatur erstreckte sich der Tumor bei keinem der Studienpatienten über das gesamte Rückenmark.

Die genaue Lokalisation mit Angabe der betroffenen Segmente lag in der Literatur bei 53 Patienten vor. Die grobe Lage des Tumors, also ob er z. Bsp. zervikal, thorakal oder lumbal gelegen war, konnte bei 83 Patienten ermittelt werden.

Die häufigste Lokalisation war mit 32,5% (n=27) das zervikale Teil des Myelons, 18,1% (n=15) waren zervikothorakal gelegen, 22,9% (n=19) der Kinder hatten ein thorakales Gliom, im thorakolumbalen Mark befanden sich 13,3% (n=11) der Tumore, bei 8,3% (n=4) lag eine Expansion über das gesamte Rückenmark vor, der Conus medullaris war bei 8,4% (n=7) der Patienten als Lokalisation angegeben.

Bei allen 66 Matched-Pair Studienpatienten lagen Angaben zur Tumorlokalisierung vor. Zur besseren Auswertung wurden Fälle mit ähnlichen Lokalisationen gebündelt.

So lag der Tumor zu 48,5% (n=32) in der Großhirnrinde, bei 6,1% der Kinder (n=4) im Kleinhirn, bei 27,3% (n=18) lag eine Beteiligung des Zwischenhirns oder der Basalganglien vor. In 6,1% der Fälle (n=4) war das Gliom periventrikulär lokalisiert und in 12,1% (n=8) fand sich eine overlapping lesion.

Tumorausdehnung

Die Ausdehnung des Tumors im Rückenmark wurde aus den Segmentangaben der Lokalisation berechnet. Aus den Studiendaten konnte in allen Fällen die Ausdehnung des Tumors ermittelt werden. Diese reichte von zwei bis 12 Rückenmarkssegmenten, die Spanweite betrug somit 10. Der Median lag bei 4,5 ($\pm 2,5$) Segmenten.

In der Literatur lagen bei 53 Fällen Daten zur Anzahl der betroffenen Segmente vor. Bei 31 Fällen fehlten die Angaben. Die Größe der Tumore variierte zwischen einem und 21 betroffenen Segmenten. Der Median betrug, vergleichbar mit der spinalen Studiendatenbank, 5,0 ($\pm 4,7$) Segmente.

Verglich man die beiden Spannweiten miteinander so fiel auf, dass die in der Literatur beschriebene doppelt so groß war. Dies war auf die zwei Fälle mit 14 und 21 betroffenen Segmenten zurückzuführen.

In der Matched –Pair Datenbank konnte die Tumorgröße nicht berechnet werden, da hierfür die dreidimensionalen Maße des kraniellen Glioms benötigt worden wären.

Präoperative neurologische Funktion

Die neurologische Funktion (NF) wurde nach dem McCormick Klassifikationsschema [59] in Werte von 1 bis 4 eingeteilt.

Bei 21 unserer 22 Studierpatienten konnte der neurologische Status ermittelt werden. So hatten 6 Kinder (28,6%) keine oder minimale Defizite (NF=1), 7 Kinder (33,3%) mittelmäßig ausgeprägte Einschränkungen (NF=2), bei nur einem Kind (4,8%) wurde von einem erheblichen Defizit berichtet (NF=3), bei 7 Kindern (33,3%) lag eine schwerwiegende Beeinträchtigung (NF=4) vor.

In der Literatur gab es in 40 Fällen (47,6%) Informationen über den präoperativen, neurologischen Status, in 44 Fällen (52,4%) fehlte jegliche Angabe. Sechs Patienten (15,0%) hatten keine oder nur minimale neurologische Defizite (NF=1), 11 Patienten (27,5%) hatten ein mittelmäßig ausgeprägtes sensomotorisches Defizit mit Gangproblemen (NF=2), 12 Patienten (30,0%) klagten über erhebliche neurologische Fehlfunktionen und bedurften des Einsatzes von Gehhilfen (NF=3), 11 Patienten (27,5%) hatten schwerwiegende Defizite und konnten sich nicht ohne fremde Hilfe fortbewegen (NF=4).

Diese Klassifikation konnte nicht auf die Kinder mit kraniell lokalisierten Tumoren angewendet werden, da sie zum einen nur bei Patienten mit spinalen Raumforderungen zu Einsatz kommt und zum anderen die nötigen Informationen zur Einteilung des präoperativen neurologischen Status nicht vorhanden waren.

Histologie

Anhand der Einschlusskriterien lag die Histologie bei allen 22 spinalen Studienpatienten vor. Bei 59,1% (n=13) wurde ein AA diagnostiziert, 40,9% (n=9) der Kinder hatten ein spiniales Glioblastom. Das Verhältnis war mit 1,45 : 1 (AA : GBM) in Richtung der AA verschoben.

In der Literatur erkrankten 43,8% der Patienten (n=35) an einem AA, 56,3% der Kinder (n=45) an einem GBM. Das Verhältnis der Histologie zueinander betrug 1 : 1,29 (AA : GBM) Bei zwei Kindern mit initialem AA wurde der Progress zum maligneren GBM berichtet (Santi et al. 2003). Die Chi-Quadrat Analyse zeigte, dass bei den Patienten mit GBM überproportional häufig ein erhöhter

intrakranieller Druck ($p=0,002$) und Tumorabsiedlungen ($p=0,023$) diagnostiziert wurden als bei Kindern mit AA.

Im kraniellen Matched-Pair Kollektiv litten 59,1% (n=39) an einem AA. In 40,9% der Fälle (n=27) lag ein GBM vor. Das Verhältnis war also aufgrund der Zuordnungskriterien der „statistischen Zwillinge“ genau wie in der spinalen HIT-GBM Datenbank mit 1 : 1,45 (AA : GBM) zu Lasten der Kinder mit GBM verschoben.

Diffuse Tumorbegrenzung

Die spinale Studiendatei gab in 14 Fällen über die Tumorbegrenzung zum umliegenden Gewebe Aufschluss. Bei 78,6% (n=11) lag eine diffuse Infiltration vor, bei 21,4% (n=3) war der Tumorrand umschrieben begrenzt. In der Literatur wurde auf die Beschaffenheit der Tumorgrenzen nicht eingegangen.

In der Matched-Pair Datei lagen in 49 der 66 Fälle Angaben zur Randbeschaffenheit der Gliome vor. Bei 40,8% (n=20) war die Tumorbegrenzung umschrieben, bei den restlichen 59,2% (n=29) infiltrierte das maligne Gewebe diffus das Hirnparenchym.

Zystischer Tumoranteil

Im spinalen HIT-GBM Kollektiv lagen hierzu bei 15 Kinder Angaben vor. Bei 60,0% (n=9) waren zystische Anteile vorhanden, bei 40,0% (n=6) wurden keine Tumorzysten gefunden.

In einigen Veröffentlichungen wurde das prinzipielle Vorkommen von Tumorzysten erwähnt. Es wurde nicht spezifiziert welche oder wie viele der Patienten betroffen waren. Dieser Aspekt war somit nicht auswertbar.

Im kraniellen Matched-Pair Datensatz wurden bei 24 der Kinder (45,3%) Tumorzysten bejaht und bei 29 Patienten (54,7%) verneint. In den restlichen 13 Fällen fehlten entsprechende Angaben in Operationsberichten und Dokumentationsbögen.

Tumorabsiedlungen

Bei 36,4% (n=8) der Studienpatienten mit spinalen Gliomen wurden Absiedlungen bejaht, bei 36,4% (n=8) verneint. In 27,3% (n=6) der Fälle lagen hierzu keine Angaben vor. Bei zwei der acht Kinder lagen sowohl supra- als auch infratentorielle Absiedlungen vor. Ein Kind hatte eine supra- und ein Kind eine infratentorielle Tumorabsiedlung. Eine leptomeningeale Beteiligung fand sich in einem Fall. Zwei Patienten hatten eine Absiedlung im Rückenmark, zwischen Primärtumor und Absiedlung lagen im einen Fall neun, im anderen Fall 15 Segmente.

In der Literaturdatenbank lag bei 29 Kindern (34,5%) eine Dissemination innerhalb des ZNS vor. Ein Kind hatte Organmetastasen in der Leber (1,2%). Bei 41 Fällen 48,8% (48,8%) konnten keine Absiedlungen festgestellt werden. Bei 15 Kindern (15,5%) fehlten entsprechende Angaben. Durch die Chi-Quadrat Analysen zeigte sich, dass die Kinder mit Tumorabsiedlungen überproportional häufig einen erhöhten intrakraniellen Druck entwickelten ($p=0,025$), signifikant selten einer kompletten Tumorresektion zuteil wurden ($p=0,004$) und es sich häufiger um GBM handelte als um AA ($p=0,023$).

In der kranialen HIT-GBM Datenbank gab es für 32 der 66 Kinder entsprechende Angaben. 11 Patienten (34,4%) entwickelten im Krankheitsverlauf eine Tumorabsiedlung, bei 21 Kindern (65,6%) fand keine Dissemination statt.

Die Absiedlungen lagen allesamt im ZNS, bei vier Kindern waren sie supratentoriell, bei zweien infratentoriell und bei einem supra- und infratentoriell lokalisiert.

Tumorresektion

In den Akten der spinalen Studienpatienten wurde bei allen 22 Patienten der genaue Resektionsgrad dokumentiert. Nur biopsiert wurden 4,5% (n=1), eine partielle Tumorexiraption hatten 40,9% (n=9) der Patienten. In 31,8% (n=7) der Fälle wurde subtotal reseziert, bei 22,7% (n=5) der Kinder konnte der Tumor komplett entfernt werden.

Die Literatur gibt in 96,4% der Fälle (n=81) Aufschluss über eine stattgefundene Operation. Bei drei Patienten bleibt unklar, ob bei ihnen ein Eingriff vorgenommen wurde.

So wurde bei 16,0% (n=13) der 81 Patienten eine Biopsie durchgeführt, 13,6% (n=11) hatten eine partielle Resektion. Bei 14,8% (n=12) der Kinder wurde subtotal reseziert, 3,7% (n=3) konnten fast-total reseziert werden. Bei 22,2% (n=18) der erkrankten Kinder wurde eine komplette Resektion des entarteten Gewebes erreicht. In 7,4% der Fälle (n=6) fand eine nicht-totale Resektion statt, der genaue Grad war nicht beschrieben. Die verbleibenden 22,2% (n=18) wurden zwar einer operativen

Therapie zugeführt, der Resektionsgrad war jedoch nicht aufgeführt. Die Kinder mit totaler Tumorresektion hatten im Chi-Quadrat Test signifikant seltener Tumorabsiedlungen ($p=0,004$).

Bei allen 66 Fällen der Matched-Pair Studiendatei lagen Angaben über einen stattgefundenen Eingriff vor. 25 Kinder (37,9%) erfuhren mit einer Biopsie keine Reduktion der Tumormasse. Eine partielle Entfernung wurde bei 15 Patienten (22,7%) durchgeführt, eine subtotale bei 11 (16,7%). Eine Resektion der gesamten Tumormasse wurde in 15 Fällen (22,7%) erreicht.

Postoperative Therapie

Von den 22 Studienpatienten erhielten 8 (36,4%) eine simultane Radiochemotherapie, 11 (50,0%) wurden nicht-simultan radiochemotherapiert, ein Patient (4,5%) wurde lediglich zytostatisch behandelt. Bei zwei Kindern (9,1%) lagen keine genauen Angaben über die postoperative Therapie vor.

Von den 84 Fällen der Literatur wurden im Verlauf 25 (29,8%) bestrahlt und chemotherapiert, 38 (45,2%) nur bestrahlt und 5 (6,0%) nur chemotherapiert. Ein Patient (1,2%) erhielt eine palliative Schmerztherapie, fünf Kinder (6,0%) wurden keiner weiterführenden Therapie zuteil. In fünf Fällen (6,0%) fehlten dazu jegliche Angaben.

Bei 61 von 66 Patienten mit kraniell lokalisierten Astrozytomen war die postoperative Therapie ausreichend dokumentiert, in 5 Fällen fehlten Angaben über eine erfolgte Strahlentherapie, Chemotherapie oder über beides. Der größte Teil, 58 Patienten (95,1%), erhielten sowohl eine Strahlen- als auch eine Chemotherapie. Die restlichen 3 Fälle (4,9%) wurden ausschließlich chemotherapiert.

Strahlentherapie

In der spinalen HIT-GBM-Datenbank lagen bei 20 der 22 Kinder (90,9%) Aufzeichnungen über eine erfolgte bzw. nicht erfolgte Strahlentherapie vor. 19 Patienten (95%) wurden der Therapie unterzogen einer (5%) erhielt keine Bestrahlung.

In 19 Fällen (54,5%) war der Ort der Bestrahlung aus den Arztbriefen der Strahlentherapeuten ersichtlich. So erhielten 11 Kinder (91,7%) eine lokale Bestrahlung des Tumors, eines (8,3%) wurde kraniospinal bestrahlt.

Die Kinder der spinalen HIT-GBM Datenbank wurden mit Strahlendosen zwischen 30,0 und 60,0 Gy bestrahlt, die mittlere verabreichte Dosis lag bei $50,2 \pm 1,62$ Gy.

In der Literatur war in 75 Fällen (89,3%) ersichtlich, ob eine Strahlentherapie durchgeführt wurde oder nicht. Bei neun Kindern (10,7%) lagen keine Angaben vor. Von den 75 Patienten erhielten 63 (84,0%) eine Radiotherapie, 12 (16,0%) wurden nicht bestrahlt.

Das Bestrahlungsfeld war bei 23 Kindern beschrieben. In 12 Fällen (52,2%) wurde der Tumor lokal bestrahlt, bei 3 (13,0%) zusätzlich das Rückenmark. 8 Patienten (34,8%) wurden einer kraniospinalen Strahlentherapie unterzogen.

Bei 31,2% (n=27) der 84 Kinder wurde über die genaue Strahlendosis berichtet. Sie variierte stark zwischen 14,40 Gy und 126,00 Gy. Der Mittelwert lag mit $65,8 \pm 6.4$ Gy höher als bei den Patienten der spinalen HIT-GBM Datenbank.

Einer postoperativen Strahlentherapie wurden 63 der 66 Patienten der kranialen Matched-Pair Datenbank zugeführt, 3 Kinder wurden keiner Bestrahlung zuteil.

Von den 63 strahlentherapierten Patienten war in 52 Fällen die verabreichte Strahlendosis dokumentiert. Die minimal verabreichte Dosis betrug 41,4 Gy, die maximale 60,0 Gy. Der Mittelwert lag mit 56,8 Gy ($\pm 0,53$) höher als in der spinalen HIT-GBM Datenbank.

Chemotherapie

Von den 22 Fällen der spinalen HIT-GBM Datenbank lagen bei 21 (95,5%) Angaben über eine erhaltene zytostatische Therapie vor. Bei einem Kind bleibt unklar, ob es einer Chemotherapie unterzogen wurde.

Sechs (28,6%) der 21 Patienten erhielten eine Chemotherapie nach dem HIT-GBM-D Protokoll, fünf (23,8%) wurden nach HIT-GBM-C therapiert, vier (19,0%) nach HIT91S, drei (14,3%) nach HIT-GBM-B und ein Patient nach dem HIT-SKK Schema. In zwei Fällen wurde nicht die im Protokoll festgelegte Chemotherapie verabreicht: Ein Patient, der in das HIT-GBM-D Protokoll eingeschlossen wurde, bekam CCNU, Cisplatin und VP16 (HIT-Protokoll nach Castanier und Kalifa). Das andere Kind wurde nach einem LGG Protokoll chemotherapiert, da es zu diesem Zeitpunkt noch Uneinigkeit über die Dignität des Tumors gab.

Bei 74 Kindern (88,1%) (n=74) der Literaturdatenbank war ersichtlich, ob eine Chemotherapie verabreicht wurde oder nicht. Bei 10 Fällen (11,9%) fehlten die Angaben. Von den 74 Fällen wurden 30 (40,5%) chemotherapiert, dem überwiegende Anteil von 30 Kindern (59,5%) wurde keine zytostatische Therapie verabreicht.

Alle 66 Fälle des Matched-Pair Kollektivs wurden einer postoperativen Chemotherapie zuteil. Es erhielten acht Patienten (12,1%) die zytostatische Therapie nach dem HIT-GBM-B Protokoll, 27 (40,9%) nach HIT-GBM-C und 25 (37,9%) nach HIT-GBM-D. Drei Kinder (4,5%) wurden nach dem

HIT-SKK Therapieschema (V.2.2) behandelt, drei (4,5%) erhielten eine Therapie außerhalb der Protokolle.

Radiochemotherapie

In der spinalen Studiendatei wurden 36,4% der Kinder (n=8) simultan radiochemotherapiert, 50,0% erhielten eine separate Radiotherapie und Chemotherapie (n=11).

Von den Fällen der Literatur erhielten 29,8% (n=25) sowohl eine Strahlentherapie als auch eine Chemotherapie. Ob diese simultan oder separat erfolgten, ging nicht aus den Daten hervor.

In der Matched-Pair Datenbank hatten 58 der 66 Kinder sowohl eine Strahlen- als auch eine Chemotherapie erhalten. Davon wurden 37 Kinder (63,8%) simultan radiochemotherapiert, 21 (36,2%) erhielten die beiden Therapien zeitlich versetzt.

Zweitoperation

Von den Studienpatienten wurden 5 Kinder (22,4%) einer weiteren Operation zur Verminderung der Tumormasse unterzogen. In zwei Fällen resultierte eine partielle Resektion, bei einem Kind konnte der Tumor subtotal reseziert werden, bei zwei der fünf Patienten gelang sogar die totale Resektion des Glioms.

In der Literatur lagen hierzu nur selten Angaben vor. Bei 10 Patienten (11,9%) wurde eine erneute Operation durchgeführt, 6 Kindern (7,1%) wurde dies nicht zuteil.

Die kraniale Studiendatei gab in 43 Fällen Aufschluss, ob eine erneute Operation zur Reduktion der Tumormasse durchgeführt wurde. So wurden fünf Kinder (11,6%) einer kompletten Tumorentfernung zuteil, drei (7,0%) einer subtotalen und 3 (7,0%) einer partiellen. Ein Kind (2,3%) wurde lediglich biopsiert, die restlichen 31 Fälle (72,1%) wurden keiner Zweitoperation zugeführt.

VI.2. Vergleichbarkeit der Datenbanken

Um herauszufinden in wieweit die spinalen HIT-GBM Datenbank mit der spinalen Literaturdatenbank und der kranialen Matched-Pair Datenbank vergleichbar ist, wurden die Kollektive gegenübergestellt und die Verteilung der Variablen innerhalb der Datenbanken mittels Fischer-Exakt Test untersucht.

Beim Vergleich der spinalen HIT-GBM Datenbank mit der spinalen Literaturdatenbank fand sich eine weitgehende Übereinstimmung. In einigen Parametern unterschieden sich die Datenbanken jedoch signifikant. Die Studienpatienten entwickelten deutlich seltener einen erhöhten intrakraniellen Druck ($p=0,001$), wurden signifikant häufiger chemotherapiert ($p<0,001$) und erhielten öfter sowohl bestrahlt als auch einer Chemotherapie unterzogen ($p<0,001$). Die Ergebnisse wurden zur besseren Übersicht tabellarisch zusammengefasst.

Charakteristika	HIT-GBM (n)	HIT-GBM (%)	Literatur (n)	Literatur (%)	Fischer-Exakt (p)
Alter	22				
<=9 Jahre	6	6.7%	25	28.1%	0.449
>9 Jahre	16	18.0%	42	47.2%	
Segmentzahl	22				
<5 Segmente	11	18.0%	19	31.1%	1.000
>5 Segmente	11	18.0%	20	32.8%	
Symptomdauer	21				
<=2 Monate	11	19.0%	16	27.6%	0.588
>2 Monate	10	17.2%	21	36.2%	
Hydrozephalus	19				
Ja	1	2.0%	16	32.0%	0.001
Nein	18	36.0%	15	30.0%	
Präoperative NF	21				
1	6	12.0%	4	8.0%	0.286
1,2,3	15	30.0%	25	50.0%	
Histologie	22				
AA	13	15.7%	35	42.2%	1.000
GBM	9	10.8%	26	31.3%	
Tumorabsiedlungen	16				
Ja	8	9.3%	29	33.7%	0.584
Nein	8	9.3%	41	47.7%	
Resektion	22				
Total	5	7.0%	13	18.3%	1.000
Nicht-total	17	32.9%	36	50.7%	
Chemotherapie	21				
Ja	21	26.6%	24	30.4%	0.000
Nein	0	0.0%	34	43.0%	
Strahlentherapie	20				
Ja	19	24.1%	49	62.0%	0.273

Nein	1	1.3%	10	12.7%	
Radiochemotherapie	20				
Ja	19	24.1%	19	21.1%	0.000
Nein	1	1.3%	40	50.6%	

Tab. 1: Vergleichbarkeit von spinaler HIT-GBM Datenbank und Literaturdatenbank: Verteilung von prognostischen Faktoren und Therapiemodalitäten innerhalb der Kollektive

Beim Vergleich der spinalen HIT-GBM Datenbank mit der kraniellen Datenbank fand sich aufgrund der Zuordnung durch die Matched-Pair Technik eine große Übereinstimmung. Die Kinder des kraniellen Matched-Pair Kollektivs entwickelten jedoch signifikant häufiger einen erhöhten intrakraniellen Druck ($p<0,001$). In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Charakteristika	HIT-GBM (n)	HIT-GBM (%)	Literatur (n)	Literatur (%)	Fischer-Exakt (p)
Alter	22				
<=9 Jahre	6	6.8	18	20.5	1.000
>9 Jahre	16	18.2	48	54.5	
Symptomdauer	21				
<=2 Monate	11	12.8	39	45.3	0.614
<2 Monate	10	11.6	26	30.2	
Hydrozephalus	19				
Ja	1	1.4	30	41.1	0.000
Nein	18	24.7	24	32.9	
Histologie	22				
AA	13	14.8	39	44.3	1.000
GBM	9	10.2	27	30.7	
Absiedlungen	16				
Ja	8	16.7	11	22.9	0.357
Nein	8	16.7	21	43.8	
Resektion	22				
Total	5	5.7	15	17.0	1.000
Nicht-total	17	19.3	51	58.0	
Chemotherapie	21				
Ja	21	24.1	66	75.9	-
Nein	0	0.0	0	0.0	
Strahlentherapie	20				
Ja	19	22.1	63	73.3	1.000

Nein	1	1.2	3	3.5	
Simultane Radiochemo	18				
Ja	8	10.1	37	46.8	0.282
Nein	10	12.7	24	43.0	

Tab. 2: Vergleichbarkeit von spinaler HIT-GBM Datenbank und kranieller Matched-Pair Datenbank: Verteilung von prognostischen Faktoren und Therapiemodalitäten innerhalb der Kollektive

VI.3. Analyse der spinalen HIT-GBM Datenbank

Im Folgenden wird die Analyse der spinalen HIT-GBM Datenbank dargestellt. Nach der Beschreibung der deskriptiven Parameter (siehe VI.1) werden nun die prognostischen Variablen und Therapiemodalitäten mittels Kaplan-Meier auf ihre prognostische Relevanz untersucht. Hierfür wurden Subgruppen innerhalb der zu untersuchenden Variable gebildet und zueinander in Bezug gesetzt. Zur besseren Übersicht sind in der folgenden Tabelle die einzeln untersuchten prognostischen Faktoren der spinalen HIT-GBM Datenbank mit Median, Ein-, Zwei- und Fünfjahresüberlebensraten und Log-Rang Test aufgeführt.

Anschließend wurde mittels Chi-Quadrat Test die Verteilung der Charakteristika Alter, Tumogröße, Symptomdauer, NF, Histologie, Tumorabsiedlungen und Resektionsgrad untersucht. Hierbei ergab sich eine homogene Verteilung dieser Charakteristika, die Chi-Quadrat Ergebnisse wurden tabellarisch aufgearbeitet und sind im Anhang (siehe X.5) aufgeführt.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Total	22					
Overall survival	22	1.93 ± 0.52	68.42 ± 10.66	45.61 ± 11.71	26.07 ± 13.20	0.1254
Event free survival	22	1.37 ± 0.64	52.63 ± 11.45	35.53 ± 11.24	21.32 ± 10.30	
Alter	22					
<=9 Jahre	6	-	83.33 ± 15.21	62.50 ± 21.35	62.50 ± 21.35	0.1892
>9 Jahre	16	1.72 ± 0.50	61.54 ± 13.49	38.46 ± 13.49	15.38 ± 12.62	
Geschlecht	22					
M	10	-	71.43 ± 17.07	53.57 ± 20.08	53.57 ± 20.08	0.4619
W	12	1.79 ± 0.19	66.67 ± 13.61	41.67 ± 14.23	16.67 ± 13.61	
Gewicht	15					
<10. Perzentile	5	-	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	0.6483
>10. Perzentile	10	2.51 ± 0.49	88.89 ± 10.48	50.79 ± 17.67	19.05 ± 15.99	

Lokalisation	22					
Cerv oder cerv/th	10	1.79 ± 0.18	75.00 ± 15.31	37.50 ± 17.12	37.50 ± 17.12	0.9436
Th oder th/lumb	12	2.51 ± 1.06	63.64 ± 14.50	53.03 ± 15.49	19.89 ± 16.26	
Tumorausdehnung	22					
< 5 Segmente	11	1.72 ± 0.56	63.64 ± 14.50	31.82 ± 14.88	0.00	0.0742
≥ 5 Segmente	11	-	75.00 ± 15.31	62.50 ± 17.12	62.50 ± 17.12	
Symptomdauer	21					
<=2 Monate	11	0.96 ± 0.66	50.00 ± 17.68	25.00 ± 15.31	25.00 ± 15.31	0.0636
>2 Monate	10	3.83 ± 1.32	80.00 ± 12.65	68.57 ± 15.15	38.10 ± 19.00	
NF präoperativ	21					
1	6	1.93 ± 1.07	60.00 ± 21.91	40.00 ± 21.91	20.00 ± 17.89	0.5556
2, 3, 4	15	3.83 ± 1.20	69.23 ± 12.80	51.92 ± 14.30	25.96 ± 19.70	
1 oder 4	13	1.79 ± 0.54	63.64 ± 14.50	36.36 ± 14.50	13.54 ± 11.75	0.1145
2 oder 3	8	-	71.43 ± 17.07	71.43 ± 17.07	71.43 ± 17.07	
Histologie	22					
AA	13	2.51 ± 1.21	72.73 ± 13.43	62.34 ± 15.00	33.25 ± 17.42	0.2128
GBM	9	1.72 ± 0.71	62.50 ± 17.12	25.00 ± 15.31	25.00 ± 15.31	
Zystischer Tumoranteil	15					
Ja	9	2.51 ± 1.93	55.56 ± 16.56	55.56 ± 16.56	20.83 ± 17.08	0.3450
Nein	6	0.93 ± 0.38	50.00 ± 25.00	0.00	0.00	
Diffuse Grenzen	14					
Ja	11	2.51 ± 0.71	77.78 ± 13.86	55.56 ± 16.56	20.83 ± 17.08	0.2760
Nein	3	0.96 ± 0.02	33.33 ± 27.22	33.33 ± 27.22	33.33 ± 27.22	
Absiedlungen	16					
Ja	8	1.68 ± 54	62.50 ± 17.12	25.00 ± 15.31	0.00	0.0282
Nein	8	-	85.71 ± 13.23	68.57 ± 18.63	68.57 ± 18.63	

Tab. 3: Überlebensanalysen: Prognostische Faktoren der spinalen HIT-GBM Datenbank

Gesamtüberleben (OS)

Die Beobachtungszeit variierte zwischen 0,2 und 7,27 Jahren, der Mittelwert lag bei 3,23 ($\pm 0,67$) Jahren. Die mediane Überlebensdauer lag bei 1,93 ($\pm 0,52$) Jahren. Die Ein-, Zwei- und Fünfjahresüberlebensraten betrugen 68,42% ($\pm 10,66$), 45,61% ($\pm 11,71$) und 26,07% ($\pm 13,20$).

Eventfreie Lebenszeit (EFS)

Untersucht man die spinale HIT-GBM Datenbank nach EFS so betrug der Median 1,37 ($\pm 0,64$) Jahre, die EFS-Raten lagen bei 53,63% ($\pm 11,45$), 35,53% ($\pm 11,24$) und 21,32% ($\pm 10,30$).

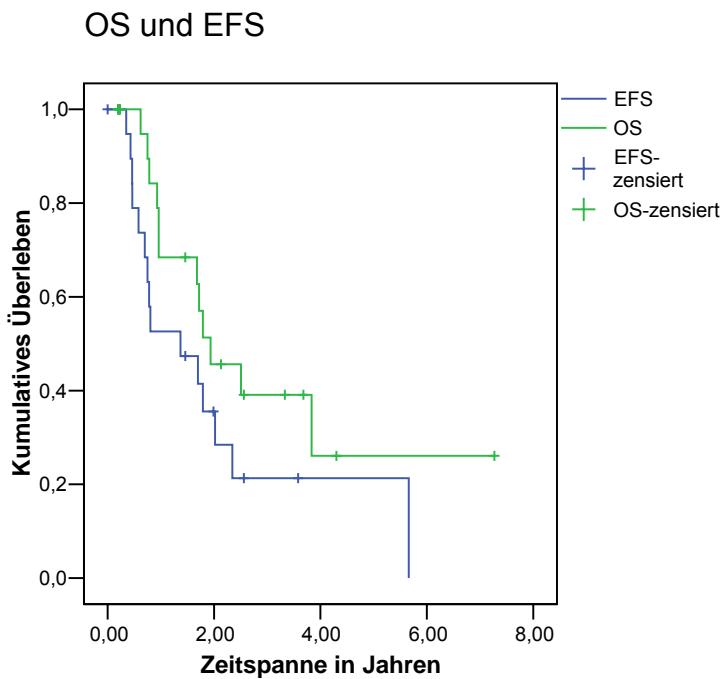


Abb. 7: Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Vergleich von Gesamtüberleben (OS) und eventfreier Lebenszeit (EFS)

VI.3.1. Einfluss der Risikofaktoren auf das Überleben

Alter

Die gebildeten Altersgruppen des spinalen Studienkollektivs hatten aufgrund der geringen Patientenzahl keine signifikant unterschiedlichen Prognosen ($p=0,1892$). Dennoch zeichnete sich ein erkennbarer Trend ab. Die Kinder, die neun Jahre oder jünger waren, leben tendenziell länger als die älteren. Diese Tendenz ist in den Überlebenskurven (siehe Abb. 8) deutlich erkennbar.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Alter	22					
<=9 Jahre	6	-	83.33 ± 15.21	62.50 ± 21.35	62.50 ± 21.35	0.1892
>9 Jahre	16	1.72 ± 0.50	61.54 ± 13.49	38.46 ± 13.49	15.38 ± 12.62	

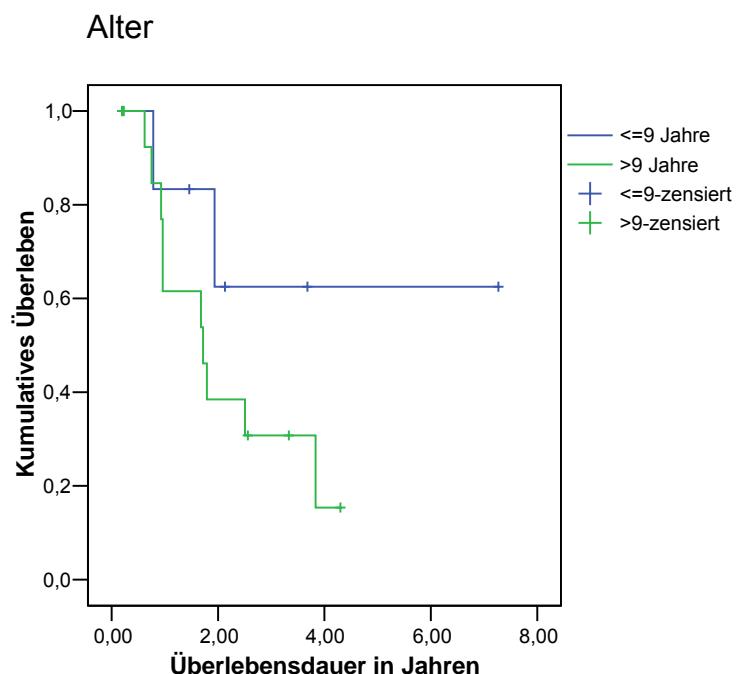


Abb. 8: Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Geschlecht

In den Überlebenskurven für Mädchen oder Jungen hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten ($p=0,46$). Die Jungen lebten hier jedoch tendenziell länger als die Mädchen.

VI Ergebnisse

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Geschlecht	22					
M	10	-	71.43 ± 17.07	53.57 ± 20.08	53.57 ± 20.08	0.4619
W	12	1.79 ± 0.19	66.67 ± 13.61	41.67 ± 14.23	16.67 ± 13.61	

Gewicht

Der Body Mass Index (BMI) wurde anhand von Tabellen in Perzentilen umgerechnet. In der spinalen Studiendatei ergab sich keine prognostische Relevanz dieses Parameters ($p=0,6483$). Ob die Kinder über oder unter der altersentsprechenden 10% Perzentile lagen, machte prognostisch keinen Unterschied.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Gewicht	15					
<10. Perzentile	5	-	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	0.6483
>10. Perzentile	10	2.51 ± 0.49	88.89 ± 10.48	50.79 ± 17.67	19.05 ± 15.99	

Symptomdauer

Die Symptomdauer wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten der durch den Tumor hervorgerufenen Beschwerden und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung.

In der Studiendatei konnte mit der geringen Fallzahl kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden ($p=0,0636$). Es zeichnete sich jedoch ein deutlicher Trend ab, die Kinder mit einer Symptomdauer von über zwei Monaten lebten tendenziell länger als die mit kürzerer Krankheitsgeschichte. In der kommenden Überlebenskurve ist dies unmittelbar erkennbar (siehe Abb. 9). Laut Chi-Quadrat Test waren die beiden Gruppen in Bezug auf die Histologie inhomogen verteilt. 7,8% der GBM-Patienten fielen in die Gruppe derer mit Symptomdauer von zwei Monaten oder weniger. In die andere Gruppe fielen 66,7% der Kinder mit AA.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Symptomdauer	21					
≤2 Monate	11	0.96 ± 0.66	50.00 ± 17.68	25.00 ± 15.31	25.00 ± 15.31	0.0636
>2 Monate	10	3.83 ± 1.32	80.00 ± 12.65	68.57 ± 15.15	38.10 ± 19.00	

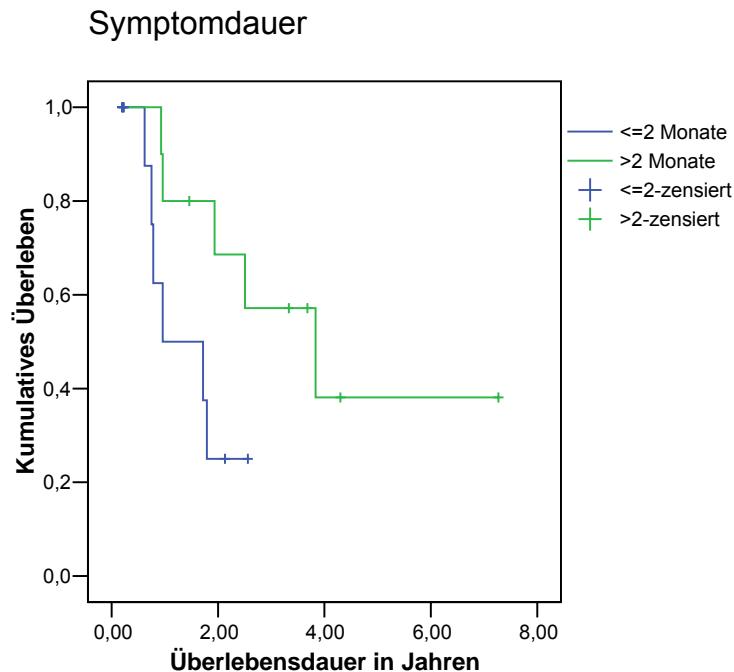


Abb. 9: Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Symptomdauer

Lokalisation

Im spinalen Studienkollektiv zeichnete sich kein Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Tumors und der Überlebenszeit ab ($p=0,9413$).

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Lokalisation	22					
Zerv oder zerv/th	10	1.79 ± 0.18	75.00 ± 15.31	37.50 ± 17.12	37.50 ± 17.12	0.9413
Th oder th/lumb	12	2.51 ± 1.06	63.64 ± 14.50	53.03 ± 15.49	19.89 ± 16.26	

Tumorausdehnung

Hier wurde der Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Überlebensdauer untersucht. Im spinalen Studienkollektiv ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorausdehnung und Überlebenszeit ($p=0,0742$). Als klarer Trend zeichneten sich jedoch bessere Überlebensraten der

Kinder ab, deren Tumor fünf Rückenmarkssegmente oder mehr umfasste. Diese Tendenz ist in Abb. 10 ersichtlich.

Bei der Untersuchung der beiden Subgruppen mittels Chi-Quadrat ergab sich eine homogene Verteilung der Parameter Alter, Symptombauer, präoperative neurologische Funktion, Histologie, Tumorabsiedlungen und Resektionsgrad.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Tumorausdehnung	22					
< 5 Segmente	11	1.72 ± 0.56	63.64 ± 14.50	31.82 ± 14.88	0.00	0.0742
≥ 5 Segmente	11	-	75.00 ± 15.31	62.50 ± 17.12	62.50 ± 17.12	

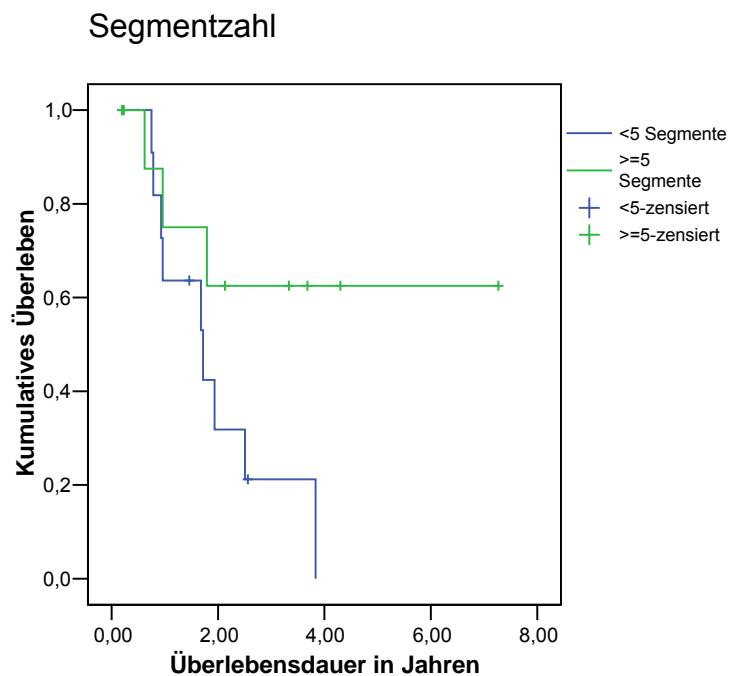


Abb. 10: Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorausdehnung

Präoperative neurologische Funktion

Die Fälle wurden entsprechend der neurologischen Funktion (NF) in die McCormick Skala [59] eingeteilt. In der spinalen Studiendatei übte der präoperative neurologische Status keinen

signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten ($p=0,5556$) aus. In der folgenden Kaplan-Meier Überlebenskurve sind mehrfache Überschneidungen der beiden Kurven zu sehen.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
NF präoperativ	21					
1	6	1.93 ± 1.07	60.00 ± 21.91	40.00 ± 21.91	20.00 ± 17.89	0.5556
2, 3, 4	15	3.83 ± 1.20	69.23 ± 12.80	51.92 ± 14.30	25.96 ± 19.70	

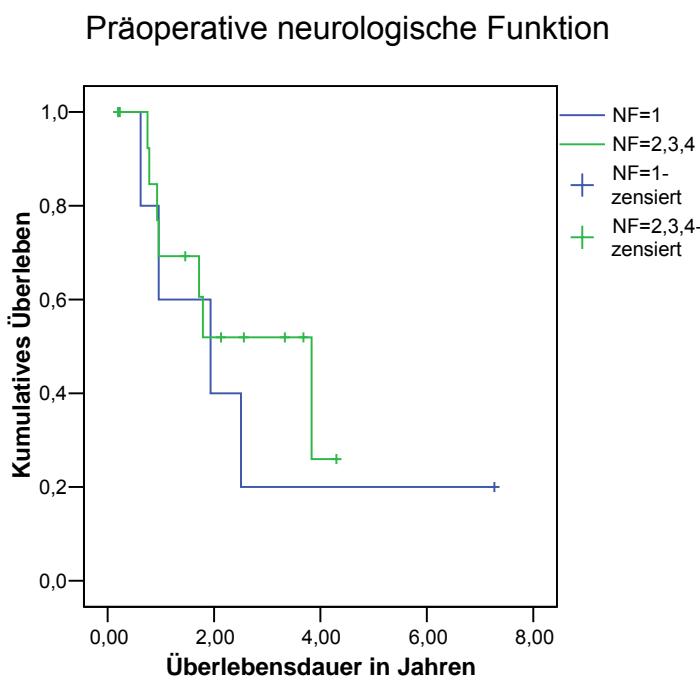


Abb. 11: Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die präoperative neurologische Funktion (NF)

Histologie

Die Überlebensraten der Kinder mit AA waren gegenüber derer mit GBM nicht signifikant besser ($p=0,2128$). Die Tendenz der höheren Überlebensraten der Kinder mit AA ist jedoch im zugehörigen Schaubild (siehe Abb. 12) zu erkennen.

Im Vergleich der Gruppen mittels Chi-Quadrat fiel auf, dass in die Gruppe der AA verhältnismäßig viele Kinder mit einer Symptombewältigung von mehr als zwei Monaten fielen ($p=0,08$), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Histologie	22					
AA	13	2.51 ± 1.21	72.73 ± 13.43	62.34 ± 15.00	33.25 ± 17.42	0.2128
GBM	9	1.72 ± 0.71	62.50 ± 17.12	25.00 ± 15.31	25.00 ± 15.31	

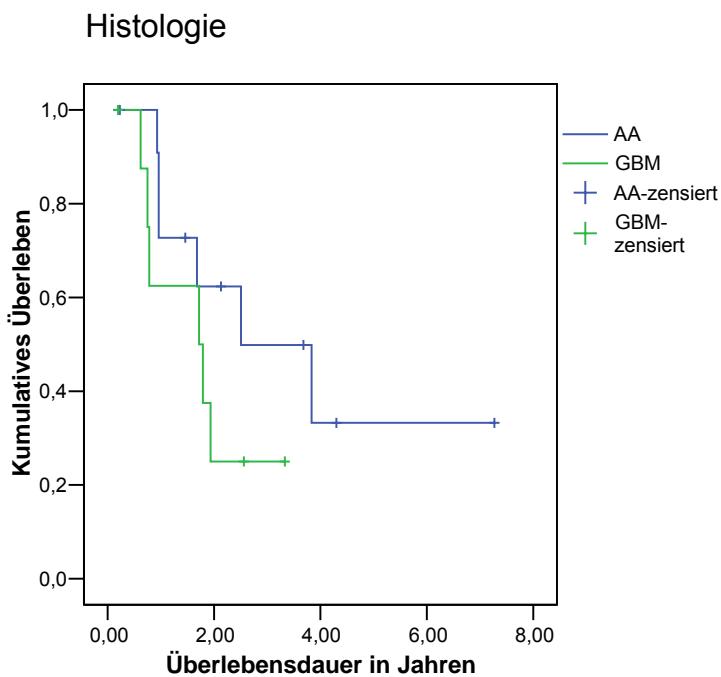


Abb. 12: Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorhistologie

Zystischer Tumoranteil

Das Vorliegen von Tumorzysten hatte im spinalen Studienkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten ($p=0,3450$). Tendenziell lebten jedoch die Kinder mit Tumorzysten länger als die ohne zystischen Tumoranteil.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Zystischer Tumoranteil	15					
Ja	9	2.51 ± 1.93	55.56 ± 16.56	55.56 ± 16.56	20.83 ± 17.08	0.3450
Nein	6	0.93 ± 0.38	50.00 ± 25.00	0.00	0.00	

Diffuse Tumorbegrenzung

Die Analyse ergab, dass es prognostisch keine signifikante Rolle spielte, ob das Astrozytom glatt begrenzte Tumorränder aufwies oder infiltrativ in das umgebende gesunde Gewebe hineinwuchs ($p=0,2760$). Betrachtet man die Überlebensraten der ersten zwei Jahre, so scheinen die Kinder mit infiltrativ wachsenden Tumoren einen Überlebensvorteil zu haben. Beim Blick auf die Fünfjahresüberlebensrate relativiert sich diese Vermutung. Zu diesem Zeitpunkt hatten wiederum die Kinder mit glatt begrenzten Tumorrändern höhere Werte.

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Diffuse Grenzen 14						
Ja	11	2.51 ± 0.71	77.78 ± 13.86	55.56 ± 16.56	20.83 ± 17.08	0.2760
Nein	3	0.96 ± 0.02	33.33 ± 27.22	33.33 ± 27.22	33.33 ± 27.22	

Tumorabsiedlungen

Die Anwesenheit von Tumorabsiedlungen übte im Kollektiv der Patienten mit spinalen Astrozytomen einen starken Einfluss auf die Überlebensdauer aus. Kinder, bei denen keine Dissemination vorlag, hatten einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,0282$). Dies ist im folgenden Schaubild (siehe Abb. 13) deutlich erkennbar. In der Gruppe der Kinder mit Dissemination waren nach vier Jahren alle verstorben. Die Kinder ohne Tumoraussaat wurden noch bis zu sieben Jahre nach Erstdiagnose beobachtet.

Bei der Untersuchung der beiden Subgruppen mittels Chi-Quadrat ergab sich eine homogene Verteilung der Parameter Alter, Symptomdauer, Tumorausdehnung, präoperative neurologische Funktion, Histologie und Resektionsgrad.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Absiedlungen 16						
Ja	8	1.68 ± 54	62.50 ± 17.12	25.00 ± 15.31	0.00	0.0282
Nein	8	-	85.71 ± 13.23	68.57 ± 18.63	68.57 ± 18.63	

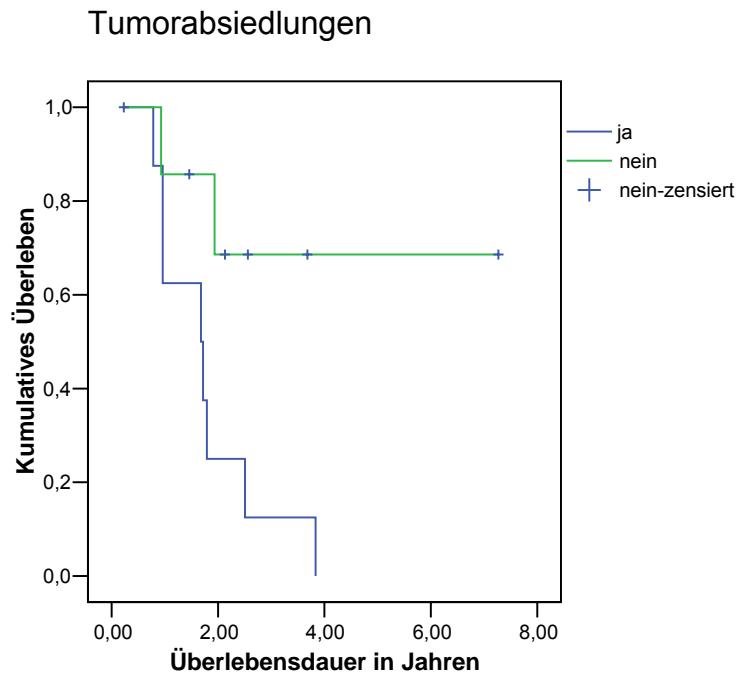


Abb. 13: Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die An- oder Abwesenheit von Tumorabsiedlungen

VI.3.2. Einfluss der Therapie auf das Überleben

Zur besseren Übersicht sind in der folgenden Tabelle die einzeln untersuchten Therapiemodalitäten dargestellt. Diese Ergebnisse werden im kommenden Abschnitt genauer beleuchtet und mit Schaubildern verdeutlicht.

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Total	22					
Resektionsgrad	22					
Total	5	-	100	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	0.2440
Nicht-total	17	1.79 ± 0.23	62.50 ± 12.10	41.67 ± 12.71	16.67 ± 13.37	
Resektionsgrad	21					
Total	5	-	100	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	0.2556
Partial+subtotal	16	1.79 ± 0.73	60.00 ± 12.65	45.00 ± 13.21	18.00 ± 14.36	
Strahlendosis	15					

<=50 Gy	5	1.93 ± 1.07	60.00 ± 21.91	40.00 ± 21.91	20.00 ± 17.89	0.6407
>50 Gy	10	3.83 ± 2.20	55.56 ± 16.56	55.56 ± 16.56	27.78 ± 21.32	
Simultane Radiochemo	19					
Simultan	8	3.83 ± 0.00	57.14 ± 18.70	57.14 ± 18.70	0.00	0.9683
Separat	11	1.79 ± 0.14	72.73 ± 13.34	36.36 ± 14.50	27.27 ± 13.43	
Zweitoperation	15					
Ja	5	3.83 ± 2.29	60.00 ± 21.91	60.00 ± 21.91	30.00 ± 23.87	0.8173
Nein	10	1.93 ± 0.58	70.00 ± 14.49	50.00 ± 15.81	37.50 ± 16.06	

Tab. 4: Überlebensanalysen: Therapiemodalitäten der spinalen HIT-GBM Datenbank

Tumorresektion

In der spinalen Studiendatei hatten die Kinder, deren Tumor komplett entfernt werden konnte, keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Patienten, deren Malignom subtotal oder partiell reseziert oder biopsiert wurde ($p=0,2556$). Kinder mit totaler Tumorexstirpation lebten jedoch tendenziell länger. Dieser Trend ist auch in Abb. 14 ersichtlich.

Bei der Untersuchung der beiden Subgruppen mittels Chi-Quadrat ergab sich eine homogene Verteilung der Parameter Alter, Symptomdauer, Tumorausdehnung, präoperative neurologische Funktion, Histologie und Dissemination.

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Resektionsgrad		22				
Total	5	-	100	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	0.2556
Nicht-total	17	1.79 ± 0.23	62.50 ± 12.10	41.67 ± 12.71	16.67 ± 13.37	

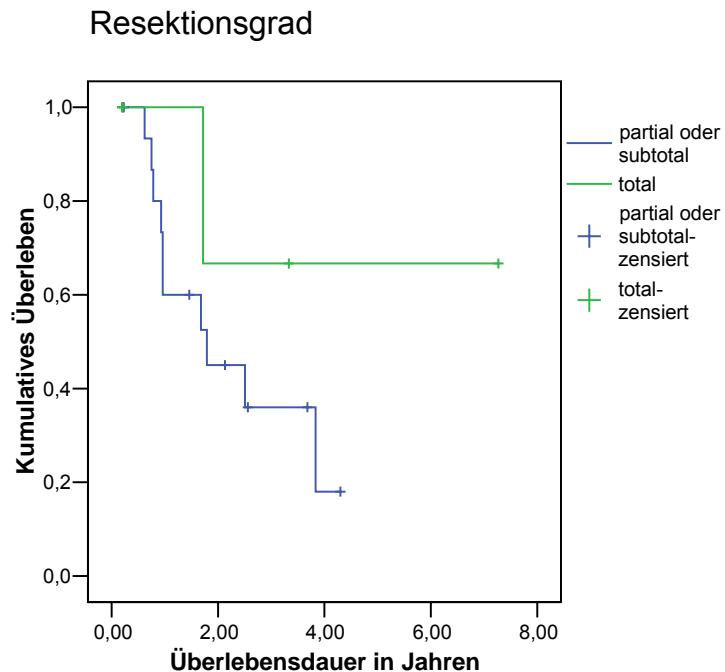


Abb. 14: Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch den Grad der Tumorresektion

Strahlentherapie

In der Studiendatei wurden 19 der 22 Patienten bestrahlt, sodass hier kein aussagekräftiger Vergleich zwischen Bestrahlten und Nichtbestrahlten gezogen werden konnte. Die Strahlendosis hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer ($p=0,6407$).

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Strahlendosis	15					
<=50 Gy	5	1.93 ± 1.07	60.00 ± 21.91	40.00 ± 21.91	20.00 ± 17.89	0.6407
>50 Gy	10	3.83 ± 2.20	55.56 ± 16.56	55.56 ± 16.56	27.78 ± 21.32	

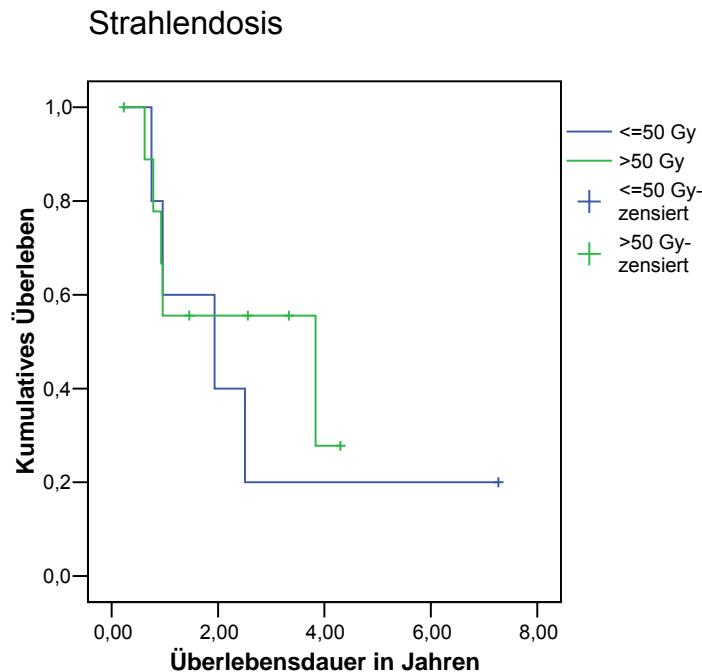


Abb. 15: Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die verabreichte Strahlentherapedosis

Simultane Radiochemotherapie

Verglich man die Studienpatienten mit simultaner Radiochemotherapie mit denen, die eine separate Radio- und Chemotherapie erhalten hatten, so fand sich kein erkennbarer Unterschied in den Überlebensdaten ($p=0,9683$).

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Simultane Radiochemo	19					
Simultan	8	3.83 ± 0.00	57.14 ± 18.70	57.14 ± 18.70	0.00	0.9683
Separat	11	1.79 ± 0.14	72.73 ± 13.34	36.36 ± 14.50	27.27 ± 13.43	

Zweitoperation

Die Durchführung einer Zweitoperation, ungeachtet des Resektionsgrades, hatte keinen erkennbaren Einfluss auf die Überlebenszeit der Kinder ($p=0,8173$).

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Zweitoperation	15					
Ja	5	3.83 ± 2.29	60.00 ± 21.91	60.00 ± 21.91	30.00 ± 23.87	0.8173
Nein	10	1.93 ± 0.58	70.00 ± 14.49	50.00 ± 15.81	37.50 ± 16.06	

VI.4. Analyse der spinalen Literaturdatenbank

Nach der Beschreibung der deskriptiven Parameter (siehe VI.1) werden nun die prognostischen Variablen und Therapiemodalitäten mittels Kaplan-Meier auf ihre prognostische Relevanz untersucht. Hierfür wurden Subgruppen innerhalb der zu untersuchenden Variable gebildet und zueinander in Bezug gesetzt.

Zur besseren Übersicht sind in der folgenden Tabelle die einzeln untersuchten prognostischen Faktoren der spinalen Literaturdatenbank mit Median, Ein-, Zwei- und Fünfjahresüberlebensraten und Log-Rang Test zusammengefasst. Im Anschluss wurde die Verteilung der relevant erscheinenden Parameter innerhalb der Subgruppen mittels Chi-Quadrat Test untersucht. Diese Analysen sind in tabellarischer Form im Anhang (siehe X.5) einsehbar.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Total	84					
Overall Survival	84	1.25 ± 0.27	60.23 ± 5.48	36.97 ± 5.57	31.09 ± 5.41	0.3257
Event free survival	84	1.00 ± 0.12	47.78 ± 5.62	32.87 ± 5.38	28.51 ± 5.22	
Geschlecht	80					
M	38	1.08 ± 0.14	52.88 ± 8.38	33.94 ± 8.22	30.54 ± 8.07	0.5009
W	42	1.67 ± 0.30	65.42 ± 7.49	37.08 ± 7.73	28.89 ± 7.33	
Alter	84					
<=9 Jahre	33	7.00 ± 4.10	68.39 ± 8.29	54.71 ± 9.02	52.06 ± 9.13	0.0156
>9 Jahre	51	1.17 ± 0.18	54.99 ± 7.17	24.93 ± 6.56	17.10 ± 5.87	
<7 Jahre	20	-	79.17 ± 9.28	68.61 ± 10.63	62.89 ± 11.18	0.0026
>=7 Jahre	64	1.17 ± 0.15	54.16 ± 6.43	25.94 ± 5.95	19.76 ± 5.51	
Symptomdauer	52					
<=2 Monate	22	0.83 ± 0.09	36.19 ± 10.77	15.51 ± 8.19	7.76 ± 6.85	0.0006
>2 Monate	30	-	75.53 ± 8.08	59.13 ± 9.64	50.33 ± 10.02	
Erhöhter Hirndruck	31					
Ja	16	0.50 ± 0.17	37.50 ± 12.10	23.44 ± 11.01	7.81 ± 7.36	0.0384

Nein	15	1.67 ± 0.36	76.92 ± 11.69	35.90 ± 13.87	35.90 ± 13.87	
Lokalisation	83					
Cervikal	27	0.75 ± 0.10	40.56 ± 9.84	27.82 ± 9.13	23.18 ± 8.70	0.2522
Cervikothorakal	15	2.00 ± 0.54	79.44 ± 10.61	43.33 ± 13.26	43.33 ± 13.26	
Thorakal	19	1.67 ± 0.48	77.04 ± 10.10	38.52 ± 12.21	32.10 ± 11.74	
Thorakolumbal	11	0.83 ± 0.13	31.82 ± 14.88	21.21 ± 13.17	21.21 ± 13.17	
Conus medullaris	7	1.42 ± 0.33	71.43 ± 17.07	42.86 ± 18.70	21.43 ± 17.81	
Holocord	4	-	75.00 ± 21.65	75.00 ± 21.65	75.00 ± 21.65	
Tumorausdehnung	53					
<5 Segmente	22	1.09 ± 0.09	56.30 ± 11.03	25.59 ± 9.83	20.47 ± 9.10	0.1813
≥ 5 Segmente	31	3.08 ± 3.41	66.86 ± 8.61	52.00 ± 9.37	48.00 ± 9.46	
<7 Segmente	36	1.08 ± 0.09	51.53 ± 8.50	28.99 ± 7.98	25.77 ± 7.72	0.0236
≥ 7 Segmente	17	7.00	88.24 ± 7.81	67.87 ± 11.93	61.09 ± 12.52	
NF präoperativ	40					
1	6	-	83.33 ± 15.21	83.33 ± 15.21	83.33 ± 15.21	0.0804
2, 3, 4	34	1.00 ± 0.40	49.76 ± 8.93	35.94 ± 8.74	32.34 ± 8.57	
Histologie	80					
AA	35	7.00	76.68 ± 7.23	58.28 ± 8.55	55.21 ± 8.68	0.0000
GBM	45	1.00 ± 0.15	45.51 ± 7.75	15.80 ± 6.09	6.32 ± 4.23	
Absiedlungen	70					
Innerhalb des ZNS	29	1.09 ± 0.22	50.17 ± 9.55	22.81 ± 8.70	12.16 ± 7.32	0.0051
Keine	41	2.00 ± 0.23	71.15 ± 7.34	43.48 ± 8.22	40.58 ± 8.17	

Tab. 5: Überlebensanalysen: Prognostische Faktoren der spinalen Literaturdatenbank

Gesamtüberleben

Die Beobachtungszeit der Kinder aus der Literaturdatei lag zwischen 0,03 und 18 Jahren, der Mittelwert bei 3,03 ($\pm 0,47$) Jahren. Die Ein-, Zwei- und Fünfjahresüberlebensraten betrugen 60,23% ($\pm 5,48$), 36,97% ($\pm 5,57$) und 31,09% ($\pm 5,41$).

Eventfreie Lebenszeit

Die eventfreie Lebenszeit (n=84) lag bei 1,00 ($\pm 0,12$) Jahren. Nach ein, zwei und fünf Jahren war bei 47,78% ($\pm 5,62$), 32,87% ($\pm 5,38$) und 28,51% ($\pm 5,22$) kein Rezidiv, Progress, Zweitmalignom oder Tod eingetreten.

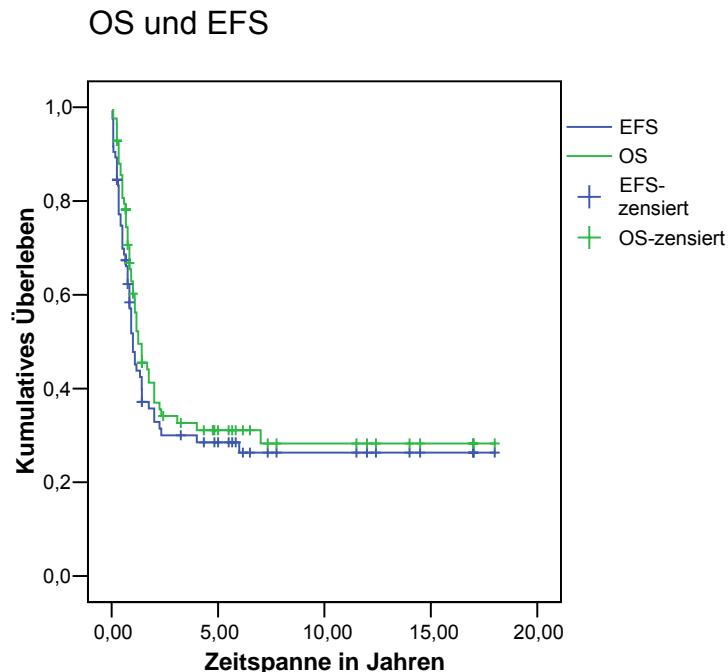


Abb. 16: Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Vergleich von Gesamtüberleben (OS) und eventfreier Lebenszeit (EFS)

VI.4.1. Einfluss der Risikofaktoren auf das Überleben

Alter

Unterteilte man die Fälle der Literatur in verschiedene Altersgruppen, so zeigte sich hier ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit ($p=0,0026$). Je jünger die Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, desto besser war die Prognose. Dies ist auch im kommenden Schaubild (siehe Abb. 17) deutlich erkennbar. Unterteilte man diese Subgruppen noch weiter nach ihrer Histologie, so setzen sich auch hier höhere Überlebensraten der unter 7-jährigen mit AA ($p=0,069$) und GBM ($p=0,048$) durch.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Alter	84					
<7 Jahre	20	-	79.17 ± 9.28	68.61 ± 10.63	62.89 ± 11.18	0.0026
≥ 7 Jahre	64	1.17 ± 0.15	54.16 ± 6.43	25.94 ± 5.95	19.76 ± 5.51	

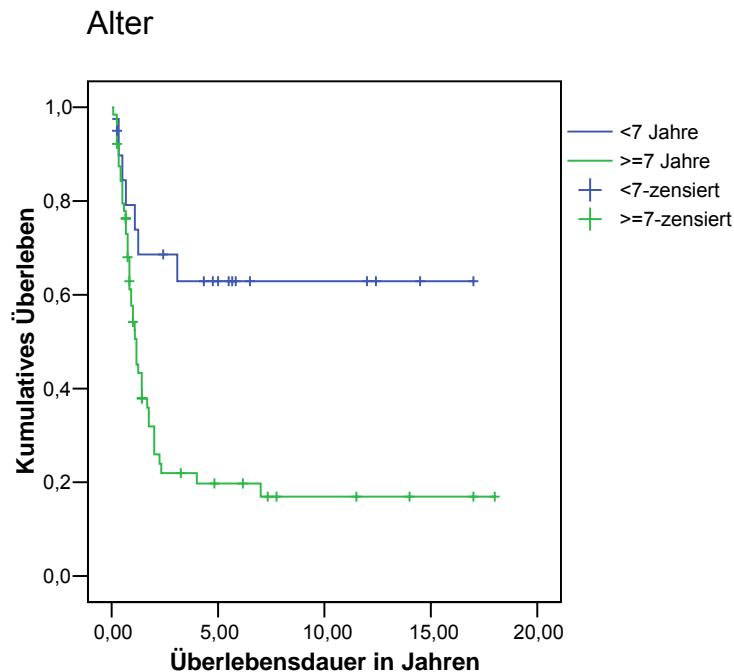


Abb. 17: Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch das Alter

Geschlecht

Ob das Kind ein Junge oder ein Mädchen war, hatte trotz hoher Fallzahl keine Auswirkungen auf die Überlebenszeit ($p=0,50$).

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Geschlecht	80					
M	38	1.08 ± 0.14	52.88 ± 8.38	33.94 ± 8.22	30.54 ± 8.07	0.50
W	42	1.67 ± 0.30	65.42 ± 7.49	37.08 ± 7.73	28.89 ± 7.33	

Symptomdauer

Es konnte bei den Fällen der Literatur ein starker Zusammenhang zwischen Symptomdauer und Überlebenszeit gezeigt werden ($p=0,0006$). Die Patienten, deren ersten Symptome bereits zwei Monate oder früher vor Diagnosestellung auftauchten, überlebten signifikant länger als die Kinder mit kürzerer Symptomdauer. Abb. 18 verdeutlicht den erheblichen Unterschied der gebildeten

Subgruppen. Chi-Quadrat Analysen ergaben eine homogene Verteilung anderer wichtiger erscheinender Variablen innerhalb der beiden Subgruppen.

Unterteilte man diese noch weiter nach ihrer Histologie, so hatten die Kinder mit AA und Symptomdauer von zwei Monaten und kürzer immernoch signifikant bessere Überlebensraten ($p=0,0144$). Bei den Kindern mit GBM war dieser Unterschied nicht mehr signifikant ($p=0,1040$), der Trend der besseren Überlebensraten der Kinder mit Symptomdauer von zwei Monaten oder länger war jedoch auch hier ersichtlich.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Symptomdauer	52					
<=2 Monate	22	0.83 ± 0.09	36.19 ± 10.77	15.51 ± 8.19	7.76 ± 6.85	0.0006
>2 Monate	30	-	75.53 ± 8.08	59.13 ± 9.64	50.33 ± 10.02	

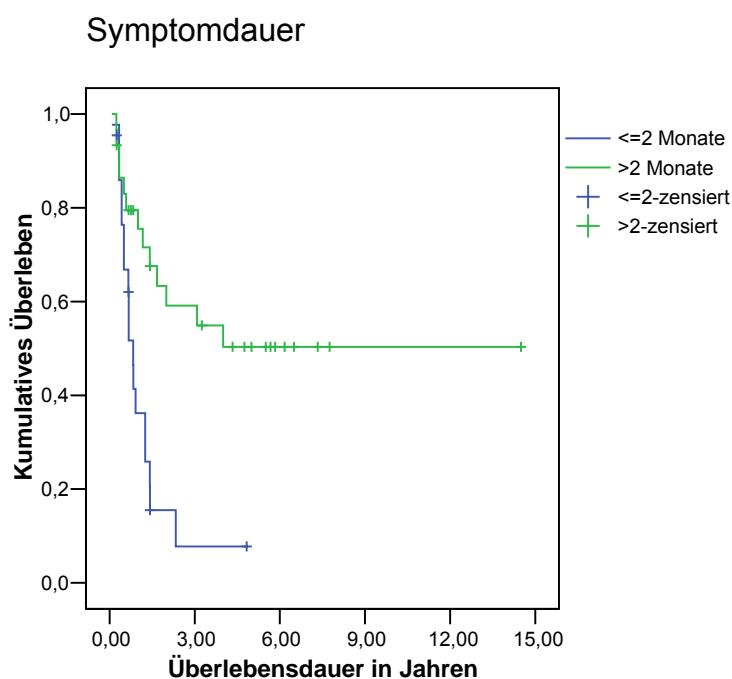


Abb. 18: Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Symptomdauer

Erhöhter intrakranieller Druck

Das Vorliegen eines Hydrozephalus wirkte sich im Literaturkollektiv stark auf die Überlebensraten aus ($p=0,0384$). Die Patienten ohne Hirnschwellung hatten einen signifikanten Überlebensvorteil. Dieser

Unterschied ist auch im folgenden Schaubild (siehe Abb. 19) deutlich erkennbar. Bei den Chi-Quadrat Analysen ergab sich eine ungleichmäßige Verteilung innerhalb der Subgruppen. Die Kinder mit erhöhtem intrakraniellen Druck waren alle an einem GBM erkrankt ($p=0,002$) und hatten unverhältnismäßig häufig eine Tumordissemination innerhalb des ZNS ($p=0,025$).

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Erhöhter Hirndruck						
Ja	16	0.50 ± 0.17	37.50 ± 12.10	23.44 ± 11.01	7.81 ± 7.36	0.0384
Nein	15	1.67 ± 0.36	76.92 ± 11.69	35.90 ± 13.87	35.90 ± 13.87	

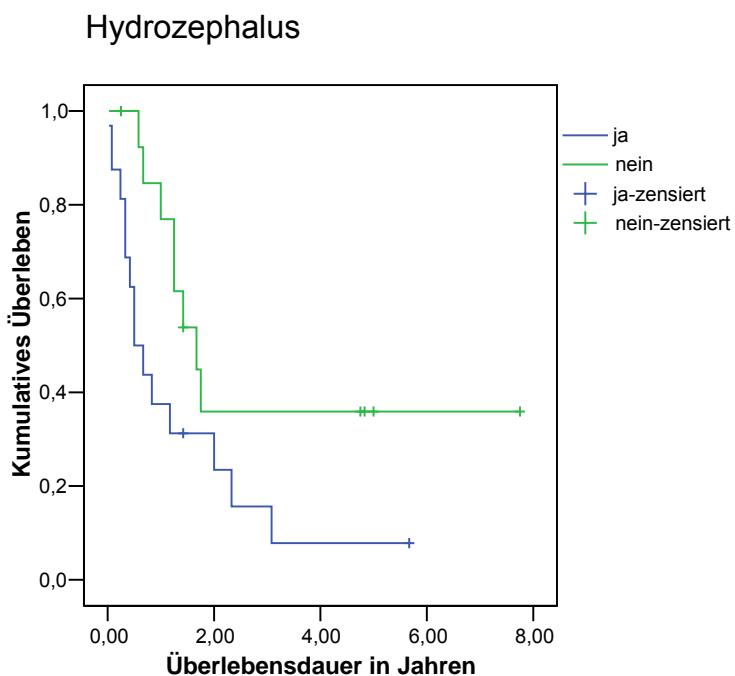


Abb. 19: Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch einen erhöhten intrakraniellen Druck

Lokalisation

Anhand der großen Fallzahl konnten in der Literaturdatenbank verschiedene Gruppen gebildet werden. Die Lokalisation des Tumors, also ob zervikal, zervikothorakal, thorakal, thorakolumbal oder im Conus medullaris, hatte keine signifikante Auswirkung auf die Überlebensraten ($p=0,2522$). Kinder,

die von einem Holocordtumor betroffen waren, lebten jedoch tendenziell länger als die anderen Patienten.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Lokalisation		83				
Zervikal	27	0.75 ± 0.10	40.56 ± 9.84	27.82 ± 9.13	23.18 ± 8.70	0.2522
Zervikothorakal	15	2.00 ± 0.54	79.44 ± 10.61	43.33 ± 13.26	43.33 ± 13.26	
Thorakal	19	1.67 ± 0.48	77.04 ± 10.10	38.52 ± 12.21	32.10 ± 11.74	
Thorakolumbal	11	0.83 ± 0.13	31.82 ± 14.88	21.21 ± 13.17	21.21 ± 13.17	
Conus medullaris	7	1.42 ± 0.33	71.43 ± 17.07	42.86 ± 18.70	21.43 ± 17.81	
Holocord	4	-	75.00 ± 21.65	75.00 ± 21.65	75.00 ± 21.65	

Tumorausdehnung

Hier wurde der Zusammenhang zwischen Tumogröße und Überlebensdauer untersucht. Betrachtet man die Fälle der Literatur, so übte die Tumogröße einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit aus ($p=0,0236$). Die Kinder, deren Tumoren sieben Segmente oder mehr umfassten, überlebten länger. In Abb. 20 ist dieser Unterschied eindrücklich dargestellt. Hier liegt die Kurve der Kinder, deren Tumoren sieben Segmente oder mehr umfassten, deutlich über der zweiten Kurve.

Bei der Untersuchung der beiden Subgruppen mittels Chi-Quadrat Test ergab sich eine homogene Verteilung der Parameter Alter, Symptomdauer, Histologie, erhöhter intrakranieller Druck, Vorkommen von Tumorabsiedlungen, Resektionsgrad und durchgeführte Zweitoperation.

Unterteilte man die untersuchten Subgruppen nach ihrer Histologie, so hatten die Fälle mit AA und einer Tumogröße von sieben Segmenten oder mehr, immernoch signifikant bessere Überlebensraten ($p=0,0337$), ebenso die Kinder mit GMB ($p=0,0045$).

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Tumorausdehnung		53				
<7 Segmente	36	1.08 ± 0.09	51.53 ± 8.50	28.99 ± 7.98	25.77 ± 7.72	0.0236
≥7 Segmente	17	7.00	88.24 ± 7.81	67.87 ± 11.93	61.09 ± 12.52	

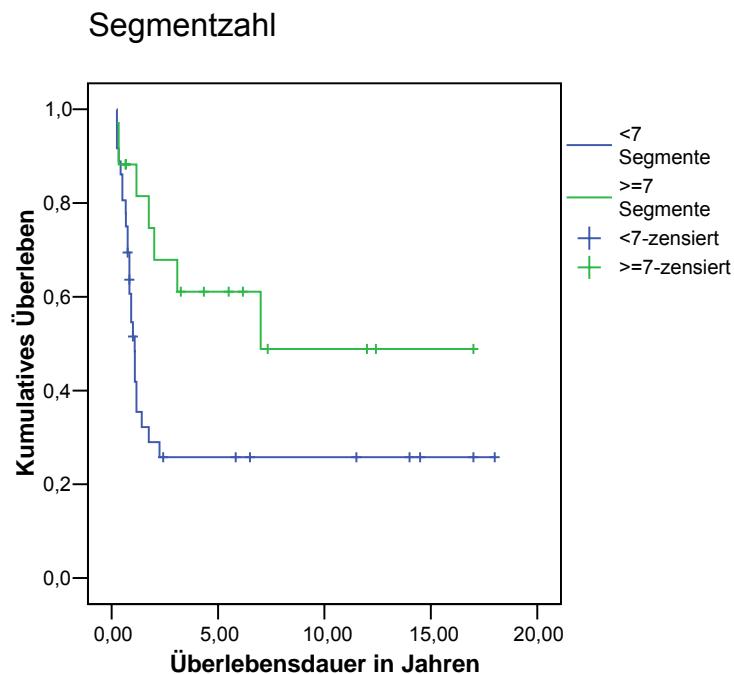


Abb. 20: Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorausdehnung

Präoperative neurologische Funktion

In der Literaturdatenbank hatte der präoperative neurologische Status keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten ($p=0,0804$). Ein Trend zeichnete sich jedoch ab. Die Kinder mit gutem präoperativen neurologischen Status (NF=1) lebten tendenziell länger als die Patienten, die bereits von ernsthafteren neurologischen Defiziten betroffen waren. In Abb. 21 ist der Unterschied zwischen den zwei Subgruppen deutlich erkennbar.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
NF präoperativ	40					
1	6	-	83.33 ± 15.21	83.33 ± 15.21	83.33 ± 15.21	0.0804
2, 3, 4	34	1.00 ± 0.40	49.76 ± 8.93	35.94 ± 8.74	32.34 ± 8.57	

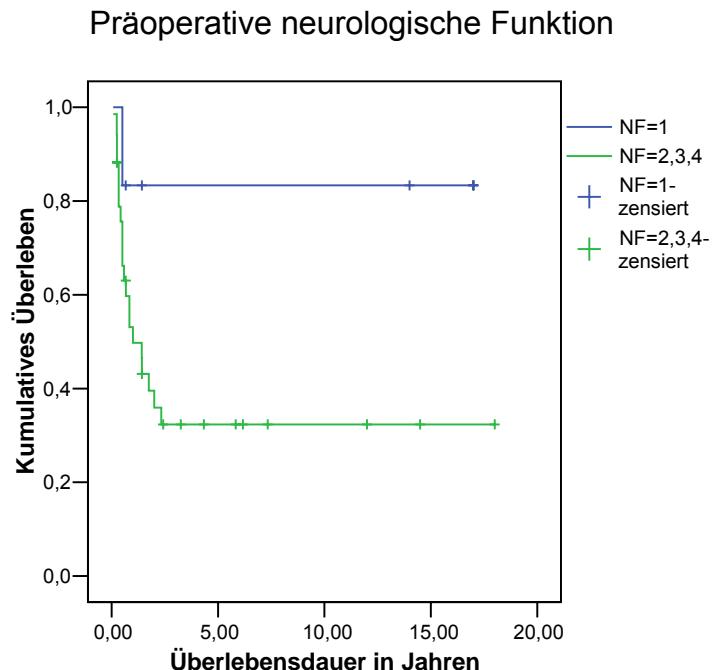


Abb. 21: Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die präoperative neurologische Funktion (NF)

Histologie

Im Literaturkollektiv übte die Tumorhistologie einen starken Einfluss auf die Überlebenszeit aus ($p<0,0001$). Die Kinder mit AA lebten signifikant länger als Kinder mit GBM. In den Chi-Quadrat Analysen fiel auf, dass kein einziges Kind mit AA einen erhöhten intrakraniellen Druck entwickelte ($p=0,002$) und seltener Tumorabsiedlungen festgestellt wurden ($p=0,023$) als bei Kinder mit GBM.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Histologie	80					
AA	35	7.00	76.68 ± 7.23	58.28 ± 8.55	55.21 ± 8.68	0.0000
GBM	45	1.00 ± 0.15	45.51 ± 7.75	15.80 ± 6.09	6.32 ± 4.23	

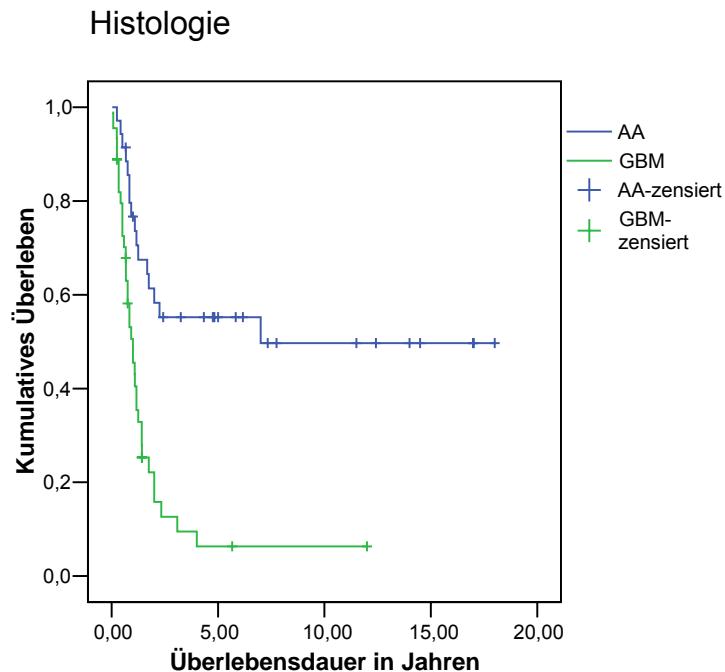


Abb. 22: Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorhistologie

Tumorabsiedlungen

Bei den Fällen der Literatur hatten die Fälle mit Tumordissemination signifikant schlechtere Überlebensraten ($p=0,0051$). Der signifikante Unterschied zwischen den gebildeten Subgruppen ist auch im folgenden Schaubild (siehe Abb. 23) deutlich erkennbar.

In der Chi-Quadrat Analysen zeigte sich, dass die Kinder mit Dissemination häufiger an GBM erkrankt waren ($p=0,023$), unverhältnismäßig selten total reseziert worden waren ($p=0,004$) und signifikant häufig einen erhöhten intrakraniellen Druck entwickelten ($p=0,025$).

Unterteilte man die gebildeten Subgruppen noch weiter nach der Histologie, so fanden sich weder bei den AA ($p=0,2599$) noch bei den GBM ($p=0,6906$) signifikante Unterschiede in den Überlebensraten.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Absiedlungen	70					
Innerhalb des ZNS	29	1.09 ± 0.22	50.17 ± 9.55	22.81 ± 8.70	12.16 ± 7.32	0.0051
Keine	41	2.00 ± 0.23	71.15 ± 7.34	43.48 ± 8.22	40.58 ± 8.17	

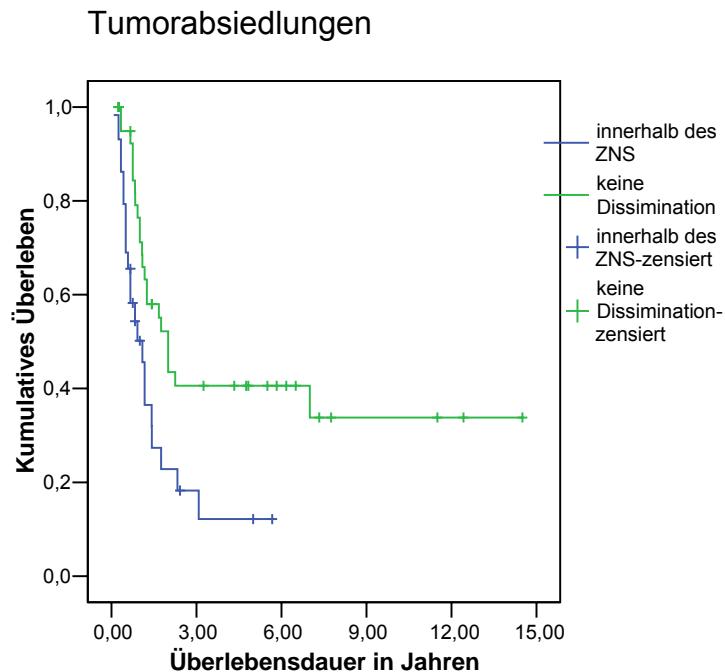


Abb. 23: Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die An- oder Abwesenheit von Tumorabsiedlungen

VI.4.2. Einfluss der Therapie auf das Überleben

Zur besseren Übersicht sind in der folgenden Tabelle die untersuchten Therapiemodalitäten der spinalen Literaturdatenbank zusammengefasst. Diese Ergebnisse werden im kommenden Abschnitt genauer beschrieben und mit Schaubildern verdeutlicht.

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Total	84					
Resektionsgrad	63					
Total	18	-	94.12 ± 5.71	70.59 ± 11.05	64.71 ± 11.59	0.0036
Nicht total	45	1.17 ± 0.21	59.31 ± 7.41	32.12 ± 7.25	26.77 ± 6.96	
Zweitoperation	16					
Ja	10	-	75.00 ± 15.31	75.00 ± 15.31	75.00 ± 15.31	0.0350
Nein	6	1.42 ± 0.56	66.67 ± 19.25	33.33 ± 19.25	0.00	
Therapie	68					

VI Ergebnisse

Nur Chemotherapie	5	7.00 ± 0.00	80.00 ± 17.89	80.00 ± 17.89	53.33 ± 24.83	0.5496
Nur Strahlentherapie	38	1.17 ± 0.30	50.79 ± 8.30	35.82 ± 8.15	26.05 ± 7.64	
Radiochemotherapie	25	1.25 ± 0.12	71.09 ± 8.23	26.66 ± 9.27	26.66 ± 9.27	
Strahlentherapie	75					
Ja	63	1.25 ± 0.16	58.95 ± 6.32	32.16 ± 6.20	26.48 ± 5.91	0.3325
Nein	12	7.00 ± 3.44	65.63 ± 14.02	65.63 ± 14.02	54.69 ± 15.37	
Bestrahlungsfeld	23					
Lokal (Tumor)	12	1.75 ± 0.65	66.67 ± 13.61	38.10 ± 14.70	38.10 ± 14.70	0.6387
Spinal o. kraniospinal	11	1.25 ± 0.09	72.73 ± 13.43	27.27 ± 13.43	27.27 ± 13.43	
Strahlendosis	27					
≤ 50 Gy	14	2.00	71.43 ± 12.07	50.00 ± 13.36	50.00 ± 13.36	0.2822
> 50 Gy	13	1.25 ± 0.30	76.92 ± 11.69	30.77 ± 12.80	30.77 ± 12.80	
> 40 und ≤ 50 Gy	8	-	87.50 ± 11.69	62.50 ± 17.12	62.50 ± 17.12	0.0717
≤ 40 oder > 50 Gy	19	1.25 ± 0.09	68.42 ± 10.66	31.58 ± 10.66	31.58 ± 10.66	
Chemotherapie	74					
Ja	30	1.42 ± 0.32	72.59 ± 8.27	36.30 ± 9.11	32.26 ± 8.94	0.5081
Nein	44	1.17 ± 0.32	50.83 ± 7.69	38.12 ± 7.60	29.71 ± 7.32	

Tab. 6: Überlebensanalysen: Therapiemodalitäten der spinalen Literaturdatenbank

Tumorresektion

Der Grad der Resektion übte im Literaturkollektiv starken Einfluss auf das Outcome der Patienten aus. Die Fälle mit totaler Entfernung des Primärtumors hatten signifikant bessere Überlebensraten als die Kinder, die fast-total, subtotal und partiell reseziert oder nur biopsiert wurden ($p=0,0036$).

Die nicht-komplett entfernten Tumoren disseminierten in den Chi-Quadrat Analysen signifikant häufiger ($p=0,004$). Die anderen wichtig erscheinenden prognostischen Faktoren, wie Alter, Tumorausdehnung, Symptomdauer, Histologie, erhöhter intrakranieller Druck und Zweitoperation waren homogen zwischen den Subgruppen verteilt.

Differenzierte man die untersuchten Subgruppen weiter nach der Histologie, so fanden sich weder bei den AA ($p=0,0883$) noch bei den GBM ($p=0,2053$) signifikante Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne kompletter Resektion. Der Trend blieb jedoch in beiden Gruppen trotz geringerer Fallzahlen erkennbar.

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Resektionsgrad	63					
Total	18	-	94.12 ± 5.71	70.59 ± 11.05	64.71 ± 11.59	0.0036

Nicht-total	45	1.17 ± 0.21	59.31 ± 7.41	32.12 ± 7.25	26.77 ± 6.96
-------------	----	-----------------	------------------	------------------	------------------

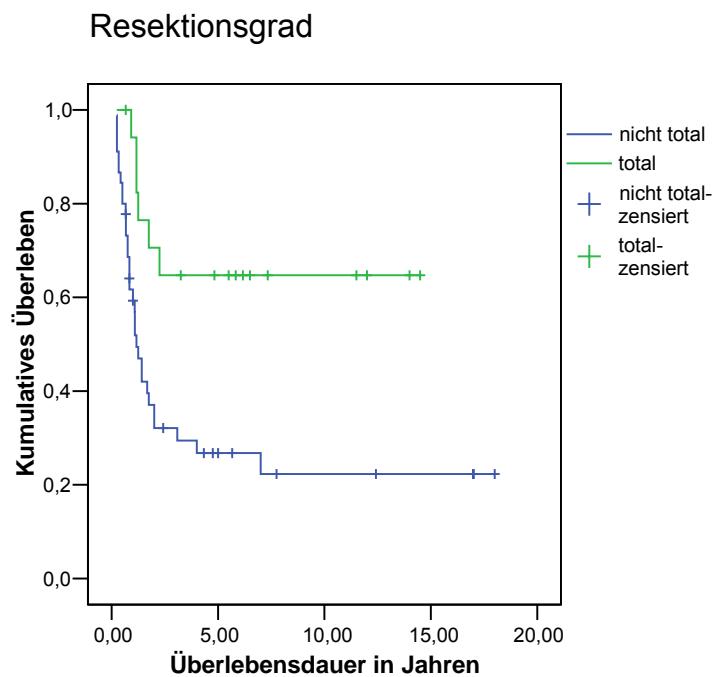


Abb. 24: Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch den Grad der Tumorresektion

Postoperative Therapie

Untersuchte man die Fälle nach erhaltener postoperativer Therapie, so zeigte sich keine Beeinflussung Überlebensraten. Ob die Kinder chemotherapiert, bestrahlt oder einer kombinierten Therapie unterzogen wurden fiel prognostisch nicht ins Gewicht ($p=0,5496$).

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Therapie	68					
Nur Chemotherapie	5	7.00 ± 0.00	80.00 ± 17.89	80.00 ± 17.89	53.33 ± 24.83	0.5496
Nur Strahlentherapie	38	1.17 ± 0.30	50.79 ± 8.30	35.82 ± 8.15	26.05 ± 7.64	
Radiochemotherapie	25	1.25 ± 0.12	71.09 ± 8.23	26.66 ± 9.27	26.66 ± 9.27	

Strahlentherapie

In der Literatur konnten die unterschiedlichen Überlebensraten der Kinder mit und ohne Radiotherapie ermittelt werden. Eine verabreichte Strahlentherapie beeinflusste die Überlebensraten nicht signifikant ($p=0,3325$). Die Kinder, denen keine Strahlentherapie zuteil wurde, lebten jedoch tendenziell länger als die Patienten mit erfolgter Tumorbestrahlung.

Ob der Tumor lokal, das gesamte Rückenmark oder kraniospinal bestrahlt wurde ergab ebenso keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit ($p=0,6387$). Bei der Analyse der Gesamtstrahlendosis wurden zwei Untergruppen gebildet und miteinander verglichen. Die verabreichte Dosis hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss ($p=0,0717$), ein Trend war jedoch deutlich erkennbar. Kinder, deren Dosis zwischen 40 und 50 Gy lag, lebten tendenziell länger als Patienten, deren Strahlendosis darüber oder darunter lag. Auch im folgenden Schaubild (siehe Abb. 25) ist dieser Trend deutlich erkennbar.

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Strahlentherapie	75					
Ja	63	1.25 ± 0.16	58.95 ± 6.32	32.16 ± 6.20	26.48 ± 5.91	0.3325
Nein	12	7.00 ± 3.44	65.63 ± 14.02	65.63 ± 14.02	54.69 ± 15.37	
Bestrahlungsfeld	23					
Lokal (Tumor)	12	1.75 ± 0.65	66.67 ± 13.61	38.10 ± 14.70	38.10 ± 14.70	0.6387
Spinal oder kraniospinal	11	1.25 ± 0.09	72.73 ± 13.43	27.27 ± 13.43	27.27 ± 13.43	
Strahlendosis	27					
>40 und ≤ 50 Gy	8	-	87.50 ± 11.69	62.50 ± 17.12	62.50 ± 17.12	0.0717
≤ 40 oder >50 Gy	19	1.25 ± 0.09	68.42 ± 10.66	31.58 ± 10.66	31.58 ± 10.66	

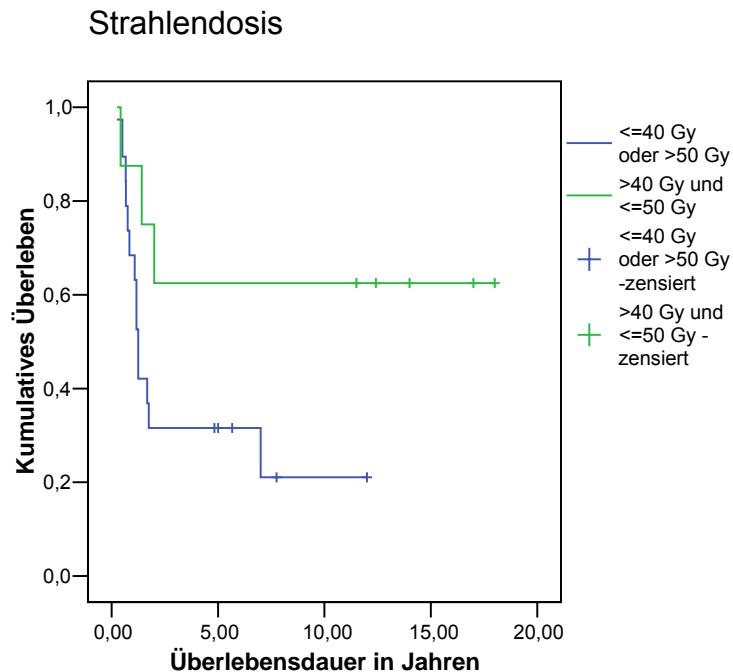


Abb. 25: Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die verabreichte Strahlentherapiedosis

Chemotherapie

Im Literaturkollektiv konnten die Fälle, die eine zytostatische Therapie erhalten hatten, den Fällen ohne Chemotherapie gegenübergestellt werden. Zwischen den Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebensanalysen ($p=0,5081$).

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Chemotherapie	74					
Ja	30	1.42 ± 0.32	72.59 ± 8.27	36.30 ± 9.11	32.26 ± 8.94	0.5081
Nein	44	1.17 ± 0.32	50.83 ± 7.69	38.12 ± 7.60	29.71 ± 7.32	

Zweitoperation

Die Kinder, die einer erneuten Operation zugeführt wurden, überlebten signifikant länger, als die Patienten, die nur einmal operiert wurden ($p=0,0350$). Auch im folgenden Graph ist der Unterschied zwischen den gebildeten Gruppen deutlich erkennbar (siehe Abb. 26).

Die Chi-Quadrat Analysen zeigten innerhalb der beiden Subgruppen eine homogene Verteilung von Alter, Tumorausdehnung, Symptomdauer, Histologie, erhöhtem intrakraniellen Druck, Vorkommen von Tumorabsiedlungen und Resektionsgrad der Erstoperation.

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Zweitoperation	16					
Ja	10	-	75.00 ± 15.31	75.00 ± 15.31	75.00 ± 15.31	0.0350
Nein	6	1.42 ± 0.56	66.67 ± 19.25	33.33 ± 19.25	0.00	

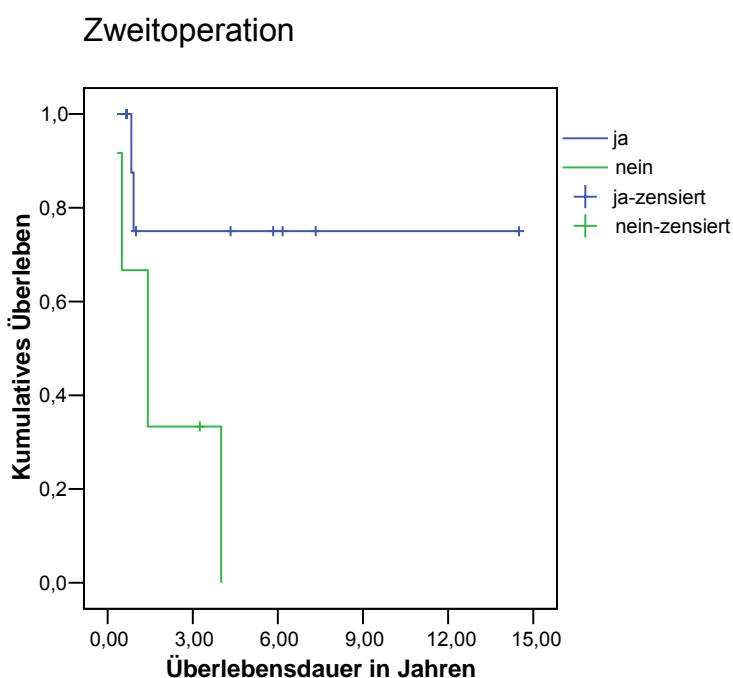


Abb. 26: Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch eine erfolgte Zweitoperation

VI.4.3. Analyse der kranialen Matched-Pair Datenbank

In diesem Teil der Ergebnisse ist die Analyse der kranialen Matched-Pair Datenbank ausgearbeitet. Nach der obigen Beschreibung der deskriptiven Parameter wurden die Patienten in entsprechende Subgruppen unterteilt. Diese wurden mittels Kaplan-Meier auf ihre prognostische Relevanz untersucht. In der folgenden Tabelle sind die einzeln untersuchten prognostischen Faktoren der kranialen Matched-Pair Datenbank zusammengefasst. Im Anschluss wurde die Verteilung der

relevant erscheinenden Parameter innerhalb der Subgruppen mittels Chi-Quadrat Test untersucht. Diese Ergebnisse sind im Anhang (siehe X.5) in tabellarischer Form aufgeführt.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Total	66					
Overall survival	66	1.72 ± 0.20	76.42 ± 5.52	41.28 ± 6.93	11.41 ± 8.89	0.0000
Event free survival	66	0.90 ± 0.15	38.99 ± 6.31	21.00 ± 5.40	9.00 ± 4.56	
Alter	66					
<=9 Jahre	18	1.55	74.77 ± 10.97	47.58 ± 12.90	47.58 ± 12.90	0.5682
>9 Jahre	48	1.72 ± 0.25	77.12 ± 6.36	38.85 ± 8.17	8.48 ± 7.15	
Geschlecht	66					
M	34	1.24 ± 0.19	67.11 ± 8.56	31.62 ± 9.35	0.00	0.0031
W	32	2.33 ± 0.97	86.31 ± 6.36	51.76 ± 9.84	23.00 ± 17.06	
Gewicht	24					
<10. Perzentile	3	2.99	100	50.00 ± 35.36	50.00 ± 35.36	0.2114
>10. Perzentile	21	1.45 ± 0.29	61.90 ± 10.60	37.50 ± 10.70	0.00	
Lokalisation	66					
Cerebrum	32	2.09 ± 1.75	85.66 ± 6.65	55.82 ± 10.22	19.85 ± 15.34	0.0028
Andere	34	1.28 ± 0.11	67.74 ± 8.40	28.98 ± 8.63	8.69 ± 7.39	
Symptomdauer	65					
<=2 Monate	39	1.82 ± 0.40	77.07 ± 7.13	46.10 ± 9.24	26.89 ± 12.75	0.4567
>2 Monate	26	1.52 ± 0.41	74.38 ± 9.04	37.90 ± 10.44	0.00	
Erhöhter Hirndruck	54					
Ja	30	1.44 ± 0.31	75.71 ± 8.00	40.20 ± 9.79	16.75 ± 9.80	0.6874
Nein	24	1.72 ± 0.26	73.04 ± 9.42	37.46 ± 11.01	0.00	
Histologie	66					
AA	39	1.53 ± 0.18	74.53 ± 7.34	36.85 ± 8.68	23.03 ± 9.56	0.5429
GBM	27	1.82 ± 0.33	79.20 ± 8.31	48.65 ± 11.20	0.00	
Zystischer Tumoranteil	49					
Ja	24	2.33 ± 0.91	78.95 ± 8.38	51.96 ± 10.54	15.59 ± 12.40	0.1938
Nein	29	1.55 ± 0.36	72.48 ± 8.88	27.23 ± 10.23	13.61 ± 10.97	
Diffuse Grenzen	49					
Ja	29	1.35 ± 0.13	70.04 ± 8.90	17.86 ± 9.90	17.86 ± 9.90	0.0979
Nein	20	2.99 ± 1.55	84.21 ± 8.37	52.42 ± 11.45	28.71 ± 13.04	

Tab. 7: Überlebensanalysen: Prognostische Faktoren der kraniellen Matched-Pair Datenbank

Gesamtüberleben (OS)

Bei den Kindern der Matched-Pair Datei lag die Beobachtungszeit zwischen 0,13 und 6,68 Jahren. Die mediane Lebensdauer betrug 1,72 ($\pm 0,20$) Jahre. Nach ein, zwei und fünf Jahren waren jeweils noch 76,42% ($\pm 5,52$), 41,28% ($\pm 6,93$) und 11,41% ($\pm 8,89$) am Leben.

Eventfreie Lebenszeit (EFS)

Die mediane eventfreie Lebenszeit betrug bei den Kindern mit kranialen Astrozytomen 0,9 ($\pm 0,15$) Jahre. Nach einem, zwei und fünf Jahren waren bei 38,99% ($\pm 6,31$), 21,00% ($\pm 5,40$) und 9,00% ($\pm 4,56$) noch kein Tumorprogress, Rezidiv, Zweitmalignom oder Tod eingetreten.

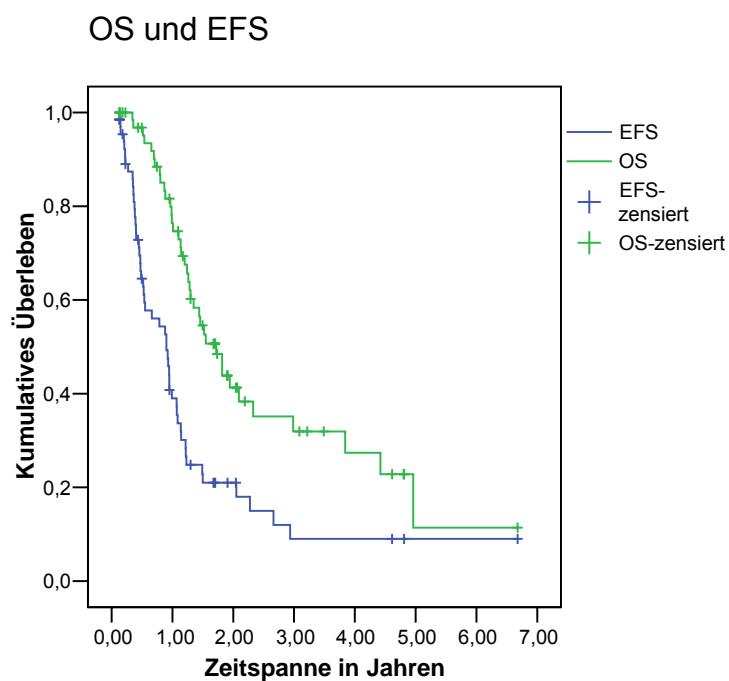


Abb. 27: Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Vergleich von Gesamtüberleben (OS) und eventfreier Lebenszeit (EFS)

VI.4.4. Einfluss der Risikofaktoren auf das Überleben

Alter

Das Alter stellte im Kollektiv der Kinder mit kranialen Tumoren keinen prognostisch relevanten Faktor dar ($p=0,5682$). In den Überlebensraten war kein Unterschied zwischen den gebildeten Subgruppen erkennbar. Im folgenden Schaubild wird dies deutlich, hier überschneiden sich die beiden Überlebenskurven mehrfach.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Alter	66					
<=9 Jahre	18	1.55	74.77 ± 10.97	47.58 ± 12.90	47.58 ± 12.90	0.5682
>9 Jahre	48	1.72 ± 0.25	77.12 ± 6.36	38.85 ± 8.17	8.48 ± 7.15	

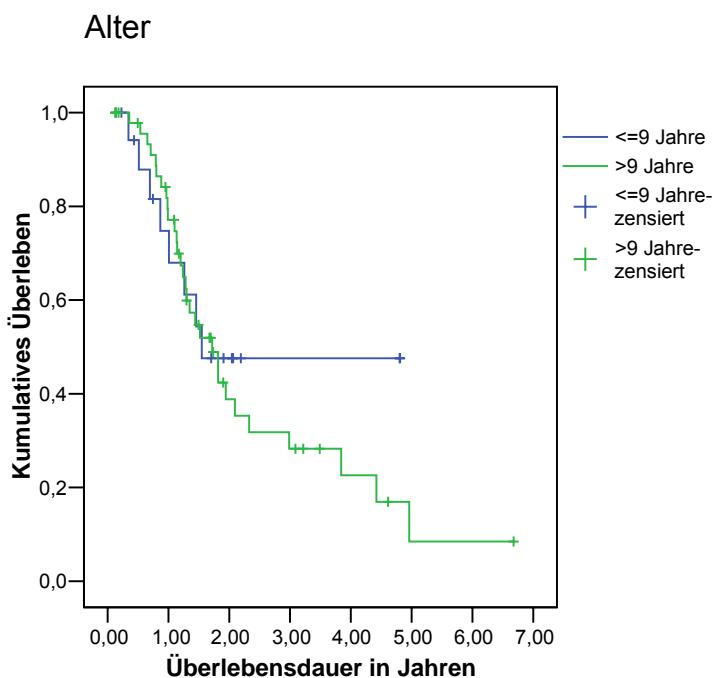


Abb. 28: Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Geschlecht

Beim Vergleich der Geschlechter zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten. Die Mädchen hatten hier eine deutlich bessere Prognose ($p=0,0031$). Der Unterschied ist im folgendem Schaubild (siehe Abb. 4) deutlich erkennbar. Die Chi-Quadrat Analysen zeigten eine homogene Verteilung der anderen wichtig erscheinenden Charakteristika zwischen den gebildeten Subgruppen.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Geschlecht	66					
M	34	1.24 ± 0.19	67.11 ± 8.56	31.62 ± 9.35	0.00	0.0031
W	32	2.33 ± 0.97	86.31 ± 6.36	51.76 ± 9.84	23.00 ± 17.06	

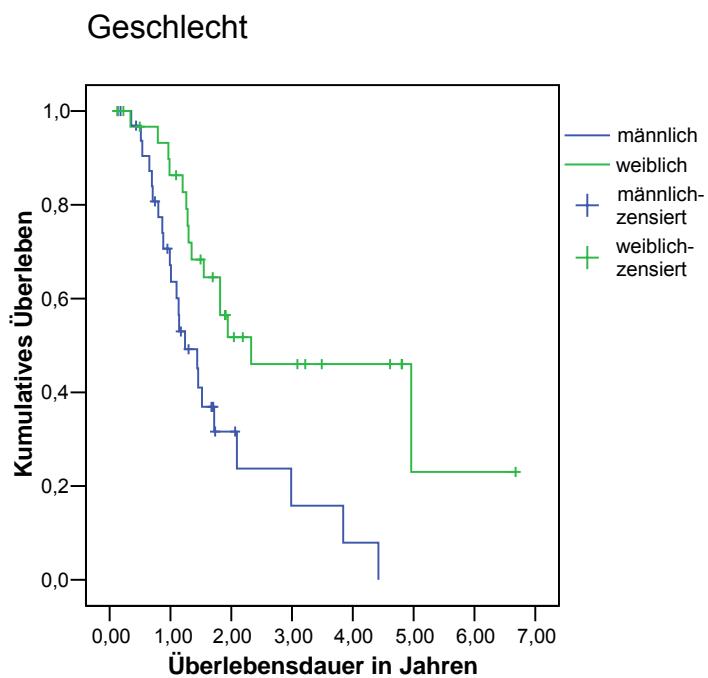


Abb. 29: Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch Geschlecht

Gewicht

Nach der Unterteilung der Kinder nach den altersentsprechenden Perzentilen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den gebildeten Gruppen ($p=0,2114$). Betrachtet man die Ein-

Zwei- und Fünfjahresüberlebensraten, ist jedoch ein deutlicher Trend erkennbar. Die drei Kinder, deren Gewicht unter der altersentsprechenden 10. Perzentile lag, lebten tendenziell länger als schwererer Patienten.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Gewicht	24					
<10. Perzentile	3	2.99	100	50.00 ± 35.36	50.00 ± 35.36	0.2114
>10. Perzentile	21	1.45 ± 0.29	61.90 ± 10.60	37.50 ± 10.70	0.00	

Symptomdauer

Die Dauer der Symptome vor Diagnosestellung übte in diesem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Kinder aus ($p=0,4567$). Die Patienten, deren Symptome zwei Monate oder weniger vor Diagnosestellung auftraten, überlebten tendenziell länger als Kinder mit länger zurückreichenden Krankheitssymptomen.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Symptomdauer	65					
≤2 Monate	39	1.82 ± 0.40	77.07 ± 7.13	46.10 ± 9.24	26.89 ± 12.75	0.4567
>2 Monate	26	1.52 ± 0.41	74.38 ± 9.04	37.90 ± 10.44	0.00	

Erhöhter intrakranieller Druck

Ein erhöhter intrakranieller Druck beeinflusste die Lebensdauer der betroffenen Kinder nicht ($p=0,6874$) und es fand sich kein merklicher Unterschied in den Überlebensraten.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Erhöhter Hirndruck	54					
Ja	30	1.44 ± 0.31	75.71 ± 8.00	40.20 ± 9.79	16.75 ± 9.80	0.6874
Nein	24	1.72 ± 0.26	73.04 ± 9.42	37.46 ± 11.01	0.00	

Lokalisation

Die Lage des Malignoms in der Großhirnrinde stellte sich als signifikanten Überlebensvorteil heraus ($p=0,0028$). Im folgenden Schaubild (siehe Abb. 30) ist dieser Unterschied noch offensichtlicher dargestellt. Die Kurve der Patienten, deren Astrozytom in der Großhirnrinde lokalisiert ist, verläuft hier deutlich über der zweiten Kurve. Die Chi-Quadrat Analysen zeigten, dass die Tumoren, die nicht in der Großhirnrinde lokalisiert waren, signifikant selten einer kompletten Resektion zuteil wurden ($p=0,008$) und hauptsächlich AA waren ($p=0,001$).

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Lokalisation	66					
Großhirnrinde	32	2.09 ± 1.75	85.66 ± 6.65	55.82 ± 10.22	19.85 ± 15.34	0.001
Andere	34	1.28 ± 0.11	67.74 ± 8.40	28.98 ± 8.63	8.69 ± 7.39	

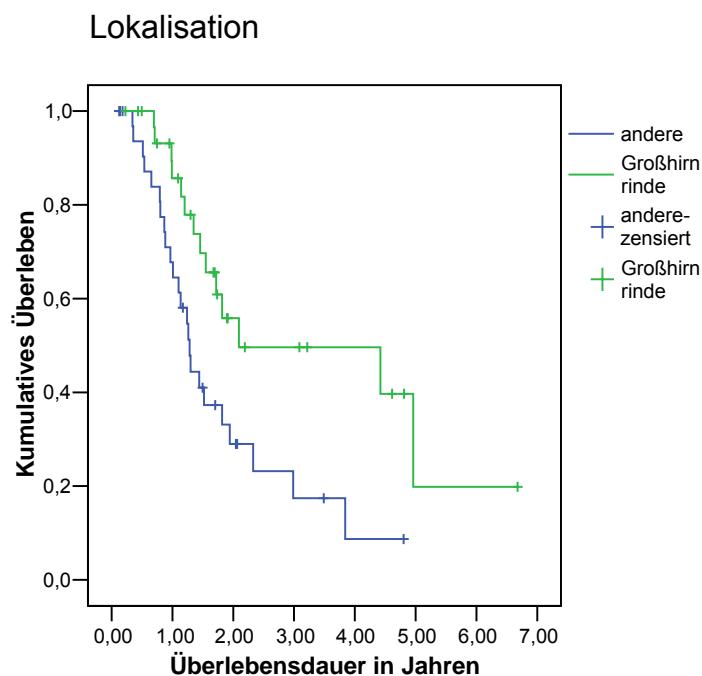


Abb. 30: Überlebensanalysen der kraniellen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorlokalisierung

Histologie

In diesem Kollektiv fanden sich keine signifikant unterschiedlichen Überlebensraten von Kindern mit AA und Kindern mit GBM ($p=0,5429$). Die Histologie hatte in diesem Kollektiv also keinen erkennbaren Einfluss. Im folgenden Schaubild (siehe Abb. 31) sieht man die mehrfache Überschneidung der beiden Überlebenskurven. Bei den Chi-Quadrat Analysen fiel auf, dass die GBM signifikant häufig in der Großhirnrinde lokalisiert waren ($p=0,001$).

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Histologie	66					
AA	39	1.53 ± 0.18	74.53 ± 7.34	36.85 ± 8.68	23.03 ± 9.56	0.5429
GBM	27	1.82 ± 0.33	79.20 ± 8.31	48.65 ± 11.20	0.00	

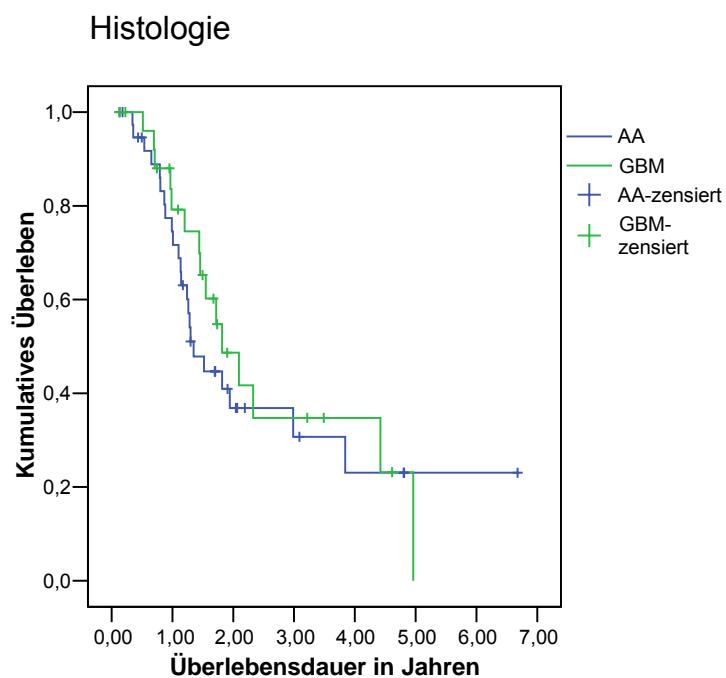


Abb. 31: Überlebensanalysen der kraniellen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Tumorhistologie

Diffuse Tumorbegrenzung

Kinder mit Astrozytomen, die gut vom umliegenden Gewebe abgrenzbar waren, hatten gegenüber den Patienten mit infiltrativ wachsenden Malignomen zwar keinen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,0989$), sie lebten jedoch tendenziell länger. Auch in der entsprechenden Überlebenskurve ist dieser Trend erkennbar (siehe Abb. 32). In den Chi-Quadrat Analysen zeigte sich, dass die infiltrativ wachsenden Malignome signifikant selten komplett reseziert wurden ($p=0,022$).

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Diffuse Grenzen	49					
Ja	29	1.35 ± 0.13	70.04 ± 8.90	17.86 ± 9.90	17.86 ± 9.90	0.0979
Nein	20	2.99 ± 1.55	84.21 ± 8.37	52.42 ± 11.45	28.71 ± 13.04	

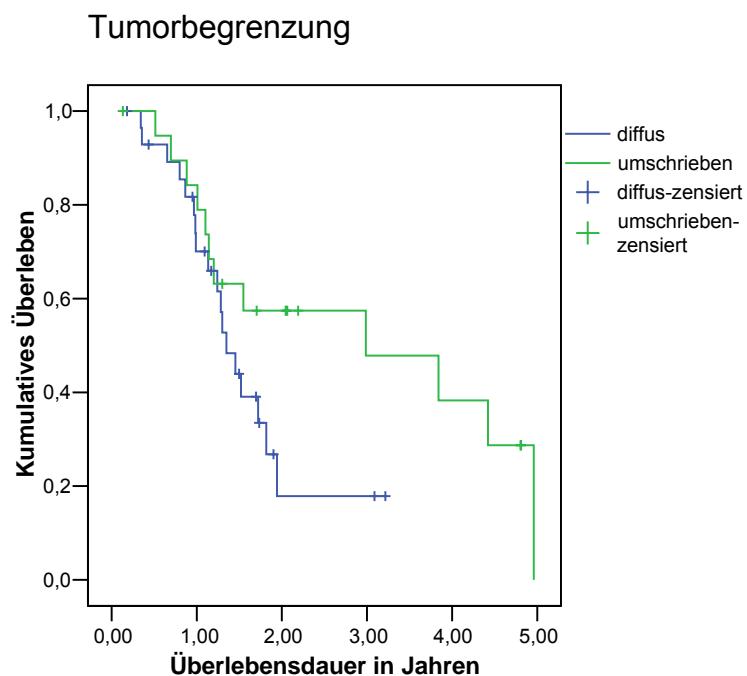


Abb. 32: Überlebensanalysen der kraniellen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch das Vorliegen einer diffusen Tumorbegrenzung

Zystischer Tumoranteil

Ein zystischer Tumoranteil hatte im Kollektiv der Kinder mit intrakraniell gelegenen Tumoren keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten ($p=0,1938$). Ein Trend von höheren Überlebensraten der Kinder mit Tumorzysten setzte sich jedoch durch. Bei Vergleich der gebildeten Subgruppen hebt sich die Kurve der Kinder mit Tumorzysten leicht vom restlichen Kollektiv ab (siehe Abb. 33).

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Zystischer Tumoranteil	49					
Ja	24	2.33 ± 0.91	78.95 ± 8.38	51.96 ± 10.54	15.59 ± 12.40	0.1938
Nein	29	1.55 ± 0.36	72.48 ± 8.88	27.23 ± 10.23	13.61 ± 10.97	

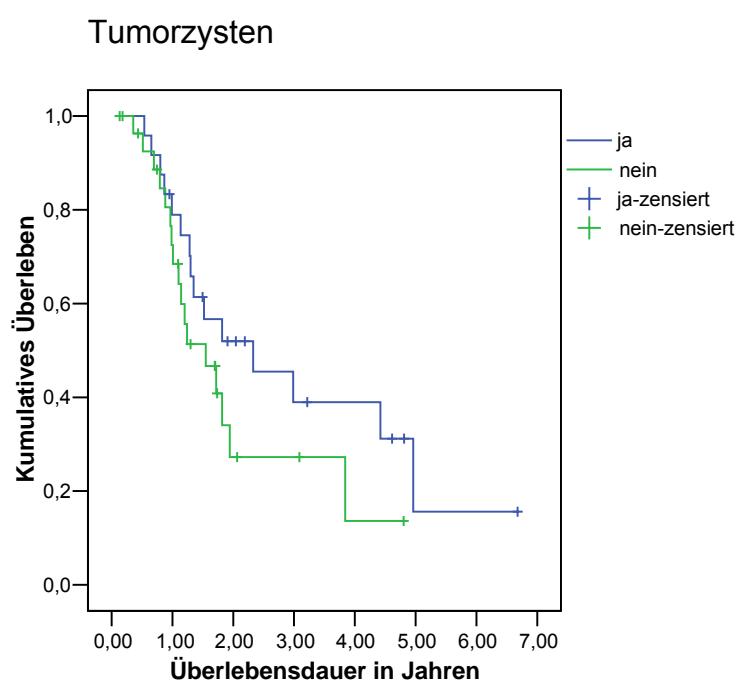


Abb. 33: Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die An- oder Abwesenheit von Tumorzysten

Tumorabsiedlungen

Die Abwesenheit von Tumorabsiedlungen wirkte sich nicht signifikant auf die Überlebenszeit der Kinder mit intrakraniell gelegenen Tumoren aus ($p=0,4069$). Ein Jahr nach Diagnosestellung war die

Überlebensrate der Kinder mit Dissemination höher als die der Patienten ohne Tumorabsiedlungen.
Nach zwei und fünf Jahren waren wiederum mehr Kinder ohne Dissemination am Leben.

Prognostische Faktoren	n	Median <i>(Jahre)</i>	1YOS <i>(%)</i>	2YOS <i>(%)</i>	5YOS <i>(%)</i>	Log-Rang <i>(p)</i>
Absiedlungen		32				
Ja	11	1.44 ± 0.25	72.73 ± 13.43	24.24 ± 13.84	0.00	0.4069
Nein	21	2.09 ± 0.71	66.67 ± 10.29	52.38 ± 10.90	24.44 ± 11.16	

VI.4.5. Einfluss der Therapie auf das Überleben

In der folgenden Tabelle sind zur besseren Übersicht die untersuchten Therapiemodalitäten der kranialen Matched-Pair Datenbank zusammengefasst. Diese Ergebnisse werden im kommenden Abschnitt genauer beschrieben und mit Schaubildern veranschaulicht.

Therapie	n	Median <i>(Jahre)</i>	1YOS <i>(%)</i>	2YOS <i>(%)</i>	5YOS <i>(%)</i>	Log-Rang <i>(p)</i>
Total		66				
Resektion		66				
Ja	41	2.99 ± 0.97	83.90 ± 6.02	59.78 ± 8.47	15.05 ± 11.95	0.0024
Nein	25	1.24 ± 0.12	63.75 ± 10.29	11.44 ± 7.47	11.44 ± 7.47	
Resektionsgrad		66				
Total	15	4.96 ± 1.36	100	82.05 ± 11.69	26.37 ± 20.89	0.0012
Partial+subtotal	26	1.55 ± 0.59	75.13 ± 8.81	46.33 ± 10.81	15.44 ± 12.33	
Biopsie	25	1.24 ± 0.12	63.75 ± 10.29	11.44 ± 7.46	11.44 ± 7.46	
Total	15	4.96 ± 1.36	100	82.05 ± 11.69	26.37 ± 20.89	0.0017
Nicht total	51	1.35 ± 0.12	69.70 ± 6.78	28.42 ± 7.40	13.53 ± 7.31	
Radiotherapie		66				
Ja	63	1.55 ± 0.19	76.95 ± 5.62	39.71 ± 7.11	10.00 ± 8.01	0.3429
Nein	3	-	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	
Stahlendosis		52				
<=59 Gy	28	1.35 ± 0.77	62.26 ± 9.46	30.64 ± 9.17	24.51 ± 9.16	0.0815
>59 Gy	25	2.09 ± 0.34	88.46 ± 6.27	50.40 ± 10.53	11.34 ± 9.61	
Simultane Radiochemo		58				
Simultan	37	1.72 ± 0.24	82.06 ± 6.64	37.09 ± 8.79	0.00	0.8923
Separat	21	1.52 ± 0.35	62.71 ± 11.24	43.98 ± 12.14	26.39 ± 12.08	

Zweitoperation	43					
Ja	11	4.42 ± 1.57	100	65.63 ± 16.38	0.00	0.1375
Nein	32	1.52 ± 0.24	70.06 ± 8.40	37.57 ± 9.20	17.89 ± 9.53	

Tab. 8: Überlebensanalysen: Therapiemodalitäten der kranialen Matched-Pair Datenbank

Tumorresektion

Kinder, deren Tumormasse operativ verkleinert wurde, hatten gegenüber den nicht-resezierten einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,0024$). Außerdem schien auch der Grad der Resektion eine entscheidende Rolle zu spielen. Die Kinder, deren Gliom komplett entfernt werden konnte, lebten signifikant länger als die Patienten, die nur einer partiellen oder subtotalen Resektion oder nur einer Biopsie zuteil wurden ($p=0,0012$).

In den Chi-Quadrat Analysen fiel auf, dass die Kinder deren Tumoren komplett entfernt werden konnten, gehäuft in der Großhirnrinde lokalisiert waren ($p=0,008$) und meist ein nicht-infiltratives Wachstum aufwiesen ($p=0,022$).

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Resektion 66						
Ja	41	2.99 ± 0.97	83.90 ± 6.02	59.78 ± 8.47	15.05 ± 11.95	0.0024
Nein	25	1.24 ± 0.12	63.75 ± 10.29	11.44 ± 7.47	11.44 ± 7.47	
Resektionsgrad 66						
Total	15	4.96 ± 1.36	100	82.05 ± 11.69	26.37 ± 20.89	0.0012
Partiell+subtotal	26	1.55 ± 0.59	75.13 ± 8.81	46.33 ± 10.81	15.44 ± 12.33	
Biopsie	25	1.24 ± 0.12	63.75 ± 10.29	11.44 ± 7.46	11.44 ± 7.46	

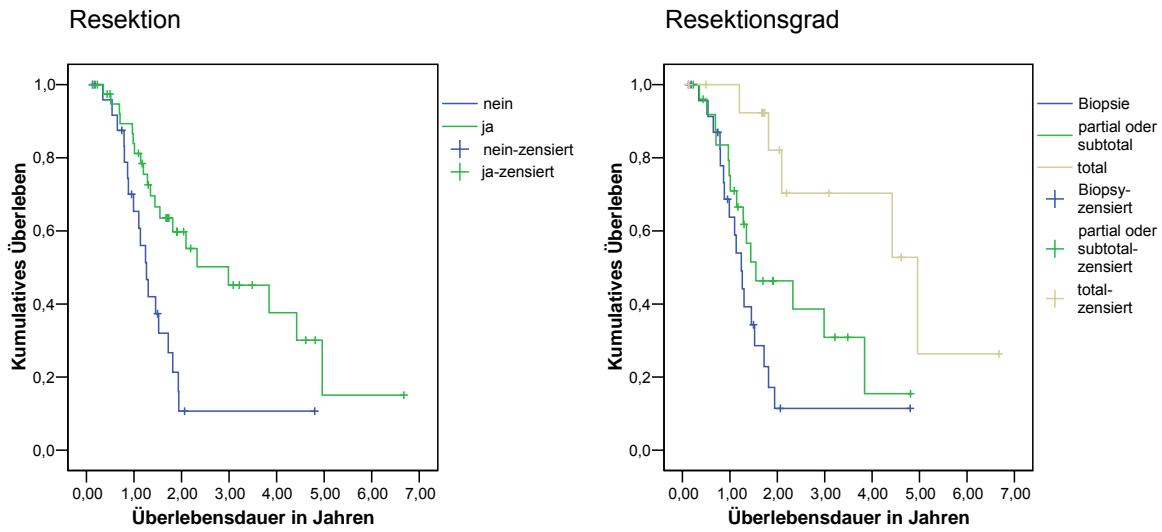


Abb. 34: Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorresektion und den Grad der Tumorresektion

Strahlentherapie

Im Kollektiv der kranialen Astrozytome lebten die nicht-bestrahlten Kinder tendenziell länger als die Patienten, deren Tumoren radiotherapiert wurden ($p=0,3429$). Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht gefunden werden. Die verabreichte Gesamtdosis übte zwar keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten aus ($p=0,0815$), ein Trend zeichnete sich jedoch ab. Kinder, die mit mehr als 59 Gy bestrahlt wurden, hatten einen dezenten Überlebensvorteil innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung. In den Fünfjahresüberlebensraten setzte sich dieser Trend jedoch nicht fort.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Literatur						
Strahlentherapie	66					
Ja	63	1.55 ± 0.19	76.95 ± 5.62	39.71 ± 7.11	10.00 ± 8.01	0.3429
Nein	3	-	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	
Strahlendosis	52					
≤ 59 Gy	28	1.35 ± 0.77	62.26 ± 9.46	30.64 ± 9.17	24.51 ± 9.16	0.0815
> 59 Gy	25	2.09 ± 0.34	88.46 ± 6.27	50.40 ± 10.53	11.34 ± 9.61	

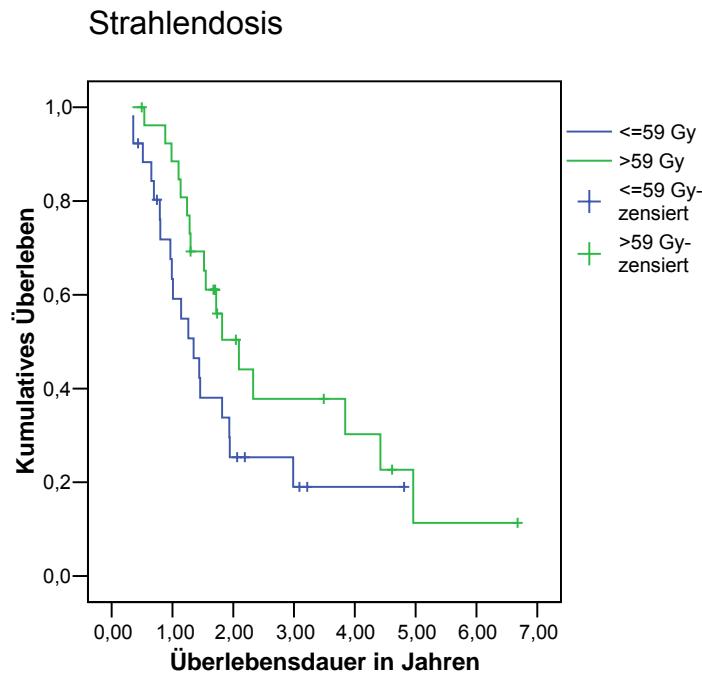


Abb. 35: Überlebensanalysen der kraniellen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Strahlentherapiedosis

Simultane Radiochemotherapie

Die simultan verabreichte Radiochemotherapie hatte keinerlei prognostische Relevanz. Es zeigte sich kein erkennbarer Unterschied zwischen den Kindern, die die Therapien gleichzeitig oder zeitlich versetzt erhalten hatten ($p=0,8923$).

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Simultane Radiochemo 58						
Simultan	37	1.72 ± 0.24	82.06 ± 6.64	37.09 ± 8.79	0.00	0.8923
Separat	21	1.52 ± 0.35	62.71 ± 11.24	43.98 ± 12.14	26.39 ± 12.08	

Zweitoperation

Die Überlebensraten der Kinder, die einer erneuten Operation zugeführt wurden, unterschieden sich nicht signifikant von Raten der Patienten, die nicht erneut operiert wurden ($p=0,1375$). Die Kinder, denen eine Zweitoperation zuteil wurde, zeigten zwar innerhalb der ersten zwei Jahre nach

Diagnosestellung tendenziell bessere Überlebensraten auf, diese Tendenz setzte sich jedoch in der Fünfjahresüberlebensrate nicht weiter fort.

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Log-Rang (p)
Zweitoperation	43					
Ja	11	4.42 ± 1.57	100	65.63 ± 16.38	0.00	0.1375
Nein	32	1.52 ± 0.24	70.06 ± 8.40	37.57 ± 9.20	17.89 ± 9.53	

VI.5. Vergleich von spinaler HIT-GBM Datenbank und Literaturdatenbank

Nach der separaten Analyse der Datenbanken folgt nun der direkte Vergleich der beiden Kollektive mit spinalen AA und GBM. Einige Parameter konnten nicht gegenübergestellt werden, da in einer der Dateien die Angaben fehlten oder die gebildeten Subgruppen zu wenige Patienten beinhalteten.

In der folgenden Tabelle sind zur Übersicht die Ein-, Zwei-, und Fünfjahresüberlebensraten der untersuchten prognostischen Faktoren zusammengefasst. Diese Ergebnisse werden im kommenden Abschnitt genauer beschrieben und mit Schaubildern veranschaulicht. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden spinalen Kollektiven.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Kaplan Meier (p)
Total	106					
Overall survival (OS)	106					0.4372
	22	1.93 ± 0.52	68.42 ± 10.66	45.61 ± 11.71	26.07 ± 13.20	
	84	1.25 ± 0.27	60.23 ± 5.48	36.97 ± 5.57	31.09 ± 5.41	
Event free survival (EFS)	106					0.8099
	22	1.37 ± 0.64	52.63 ± 11.45	35.53 ± 11.24	21.32 ± 10.30	
	84	1.00 ± 0.12	47.78 ± 5.62	32.87 ± 5.38	28.51 ± 5.22	
Alter	106					
<=9 Jahre	6	-	83.33 ± 15.21	62.50 ± 21.35	62.50 ± 21.35	0.4699
	33	7.00 ± 4.10	68.39 ± 8.29	54.71 ± 9.02	52.06 ± 9.13	
>9 Jahre	16	1.72 ± 0.50	61.54 ± 13.49	38.46 ± 13.49	15.38 ± 12.62	0.3545
	51	1.17 ± 0.18	54.99 ± 7.17	24.93 ± 6.56	17.10 ± 5.87	
Geschlecht	102					
M	10	-	71.43 ± 17.07	53.57 ± 20.08	53.57 ± 20.08	0.2096
	38	1.08 ± 0.14	52.88 ± 8.38	33.94 ± 8.22	30.54 ± 8.07	

VI Ergebnisse

W	12	1.79 ± 0.19	66.67 ± 13.61	41.67 ± 14.23	16.67 ± 13.61	0.8987
	42	1.67 ± 0.30	65.42 ± 7.49	37.08 ± 7.73	28.89 ± 7.33	
Lokalisation	104					
Cerv oder cerv/th	10	1.79 ± 0.18	75.00 ± 15.31	37.50 ± 17.12	37.50 ± 17.12	0.5881
	45	1.42 ± 0.42	57.94 ± 7.58	38.22 ± 7.57	35.28 ± 7.53	
Th oder th/lumb	12	2.51 ± 1.06	63.64 ± 14.50	53.03 ± 15.49	19.89 ± 16.26	0.5660
	37	1.25 ± 0.23	63.10 ± 8.19	33.98 ± 8.41	27.18 ± 7.99	
Tumorausdehnung	75					
< 5 Segmente	11	1.72 ± 0.56	63.64 ± 14.50	31.82 ± 14.88	0.00	0.7485
	22	1.09 ± 0.09	56.30 ± 11.03	25.59 ± 9.83	20.47 ± 9.10	
≥ 5 Segmente	11	-	75.00 ± 15.31	62.50 ± 17.12	62.50 ± 17.12	0.4179
	31	3.08 ± 3.41	66.86 ± 8.61	52.00 ± 9.37	48.00 ± 9.46	
Symptomdauer	73					
≤ 2 Monate	11	0.96 ± 0.66	50.00 ± 17.68	25.00 ± 15.31	25.00 ± 15.31	0.1697
	22	0.83 ± 0.09	36.19 ± 10.77	15.51 ± 8.19	7.76 ± 6.85	
> 2 Monate	10	3.83 ± 1.32	80.00 ± 12.65	68.57 ± 15.15	38.10 ± 19.00	0.9892
	30	-	75.53 ± 8.08	59.13 ± 9.64	50.33 ± 10.02	
NF präoperativ						
1 oder 2	13	2.51 ± 1.06	63.64 ± 14.50	53.03 ± 15.49	39.77 ± 16.33	0.5832
	17	2.00 ± 1.24	52.94 ± 13.10	44.12 ± 13.57	44.12 ± 13.57	
3 oder 4	8	1.79 ± 0.09	71.43 ± 17.07	42.86 ± 18.70	21.43 ± 17.81	0.8521
	23	1.42 ± 0.55	55.65 ± 10.51	41.22 ± 10.61	36.07 ± 10.46	
NF präoperativ						
1	6	1.93 ± 1.07	60.00 ± 17.89	40.00 ± 21.91	20.00 ± 17.89	0.1392
	6	-	83.33 ± 15.21	83.33 ± 15.21	83.33 ± 15.21	
2, 3 oder 4	15	3.83 ± 1.20	69.23 ± 12.80	51.92 ± 14.30	25.96 ± 19.70	0.2482
	34	1.00 ± 0.40	49.76 ± 8.93	35.94 ± 8.74	32.34 ± 8.57	
Erhöhter Hirndruck						
						0.9105
Nein	18	1.93 ± 0.62	68.75 ± 11.59	48.13 ± 12.85	20.05 ± 15.59	
	15	1.67 ± 0.36	76.92 ± 11.69	35.90 ± 13.87	35.90 ± 13.87	
Histologie	102					
AA	13	2.51 ± 1.21	72.73 ± 13.43	62.34 ± 15.00	33.25 ± 17.42	0.7389
	35	7.00	76.68 ± 7.23	58.28 ± 8.55	55.21 ± 8.68	
GBM	9	1.72 ± 0.71	62.50 ± 17.12	25.00 ± 15.31	25.00 ± 15.31	0.2130
	45	1.00 ± 0.15	45.51 ± 7.75	15.80 ± 6.09	6.32 ± 4.23	
Absiedlungen						
						0.5684
Innerhalb des ZNS	8	1.68 ± 54	62.50 ± 17.12	25.00 ± 15.31	0.00	
	29	1.09 ± 0.22	50.17 ± 9.55	22.81 ± 8.70	12.16 ± 7.32	

Hit-GBM Literatur

Tab. 9: Überlebensanalysen: Vergleich prognostischer Faktoren der spinalen HIT-GBM- und spinalen Literaturdatenbank

Gesamtüberleben (OS)

Beim Vergleich der Gesamtüberlebenschancen fand sich kein Unterschied zwischen der spinalen Studiendatei und der Literaturdatenbank ($p=0,4372$).

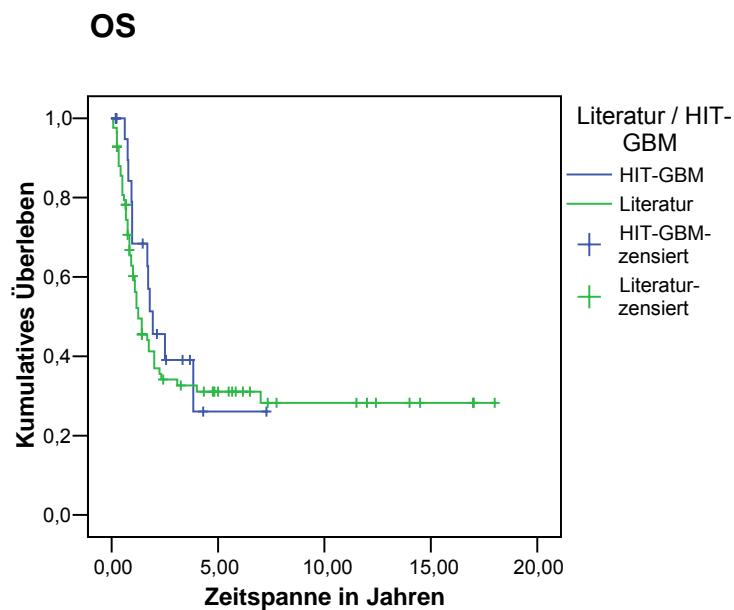


Abb. 36: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Gesamtüberleben (OS)

Eventfreie Lebenszeit (EFS)

Auch bei der eventfreien Lebenszeit fand sich kein erkennbarer Unterschied zwischen den Kollektiven ($p=0,8099$). In der folgenden Abbildung (siehe) sind die mehrfachen Überschneidungen der beiden Kurven erkennbar.

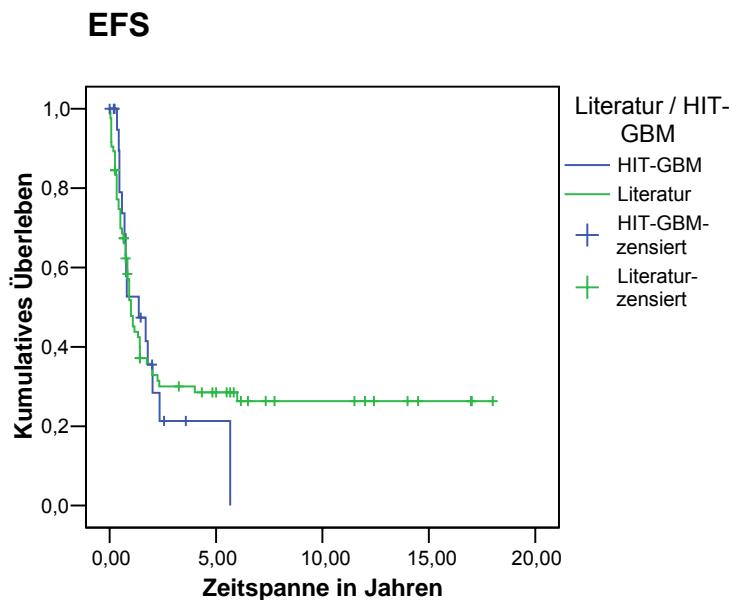


Abb. 37: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: eventfreie Lebenszeit (EFS)

VI.5.1. Einfluss der Risikofaktoren auf das Überleben

Alter

Die beiden Datenbanken wurden in zahlreiche unterschiedliche Subgruppen eingeteilt. Bei keiner Analyse fand sich ein Unterschied zwischen der Studien- und der Literaturdatei. So auch bei den Kindern unter neun ($p=0,4699$) und über neun Jahren ($p=0,3545$).

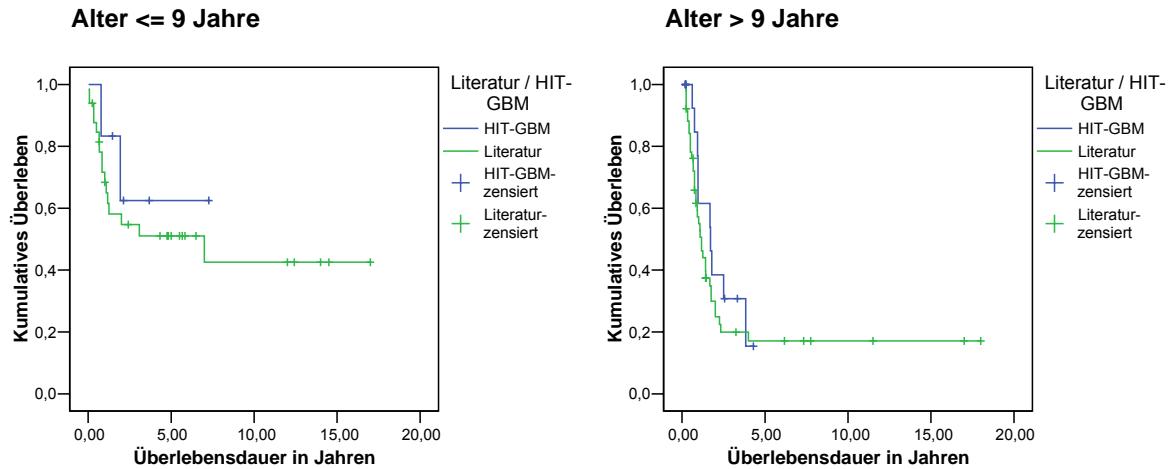


Abb. 38: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch das Alter

Geschlecht

Die vergleichenden Überlebensanalysen zeigten keinen Unterschied zwischen den Kollektiven, wenn man Jungen ($p=0,2096$) und Mädchen ($p=0,8987$) separat betrachtete.

Symptomdauer

Betrachtete man die nach der Symptomdauer gebildeten Subgruppen, so fanden sich auch hier keine signifikant unterschiedlichen Überlebensraten. Die Kinder der Studie mit einer Symptomdauer von zwei Monaten oder weniger lebten nicht signifikant länger als die Kinder aus der Literatur ($p=0,1697$). Ein leichter Trend eines Überlebensvorteils der spinalen HIT-GBM Fälle war jedoch erkennbar. Auch bei den Fällen, deren Symptome länger als zwei Monate vor Diagnosestellung auftraten, fand sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,9892$).

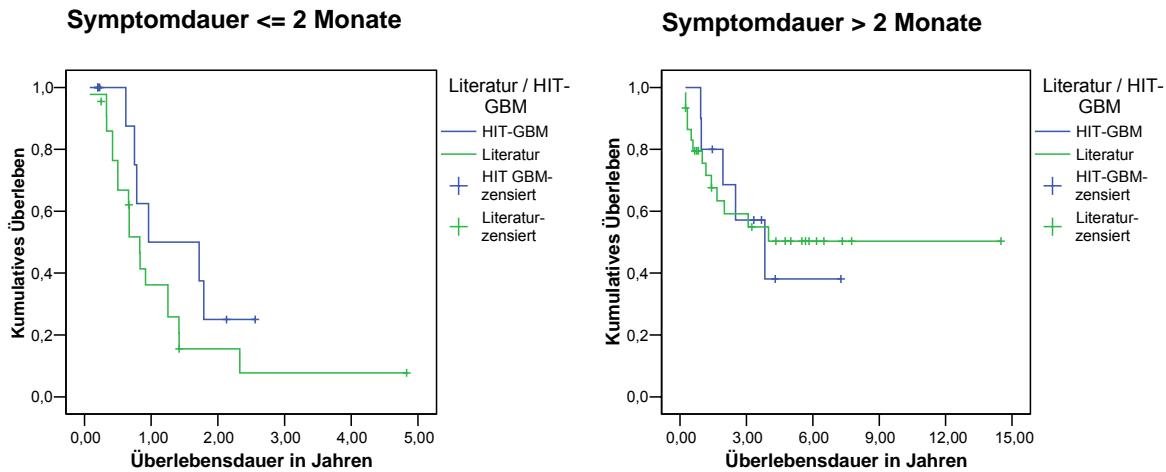


Abb. 39: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Symptomdauer

Erhöhter intrakranieller Druck

Da in der Studiendatenbank nur ein Kind einen erhöhten intrakraniellen Druck entwickelte, konnten hier nur die Kinder gegenübergestellt werden, die keinen Hydrozephalus entwickelten. Bei ihnen fand sich kein erkennbarer prognostischer Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ($p=0,9109$).

Lokalisation

Auch hier ergab sich kein Unterschied zwischen den Datenbanken. Die Kinder, deren Tumoren zervikal oder zervikothorakal lagen, hatten ähnliche Überlebensraten ($p=0,5881$). Genauso vierhielt es sich bei den Patienten mit thorakalen oder thorakolumbalen Astrozytomen ($p=0,5660$).

Tumorausdehnung

Die Tumorgröße hatte in beiden Kollektiven ähnliche Auswirkung auf die Überlebenszeit. Ob der Tumor kleiner ($p=0,7485$) oder größer als fünf Segmente war ($p=0,4179$), führte zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Datenbanken.

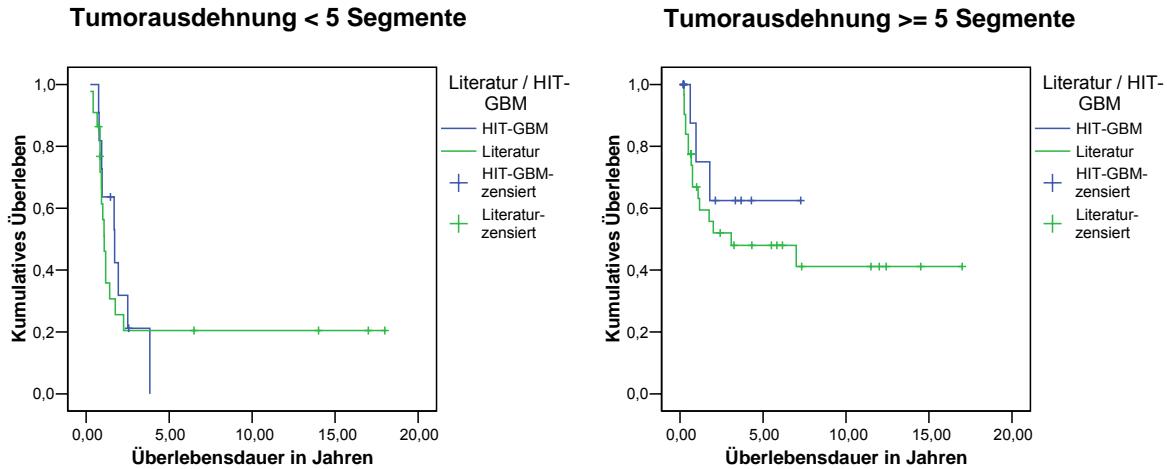


Abb. 40: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorausdehnung

Präoperative neurologische Funktion

Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven. Die Kinder der Studiendatenbank mit gutem präoperativem neurologischen Status (NF=1) überlebten nicht signifikant länger als die der Literaturdatei ($p=0,1392$). Ebenso verhält es sich bei den Fällen mit schlechterer neurologischer Funktion ($p=0,2482$).

Histologie

Die Überlebenskurven der Kinder mit AA verliefen in den beiden Kollektiven ähnlich ($p=0,7389$). Bei den Kindern mit spinalen GBM fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Datenbanken ($p=0,2130$).

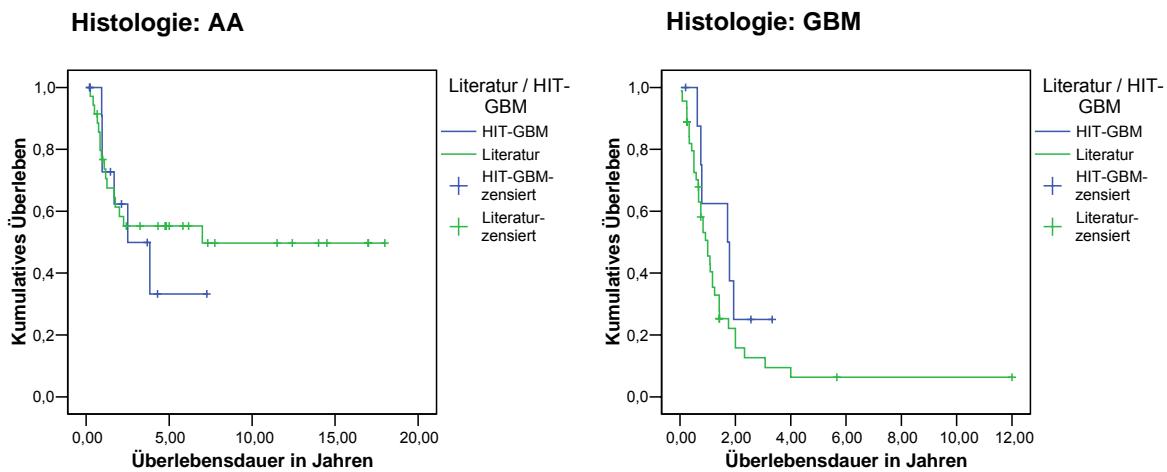


Abb. 41: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorhistologie

Tumorabsiedlungen

Bei diesem Faktor ergaben sich ebenfalls keine erkennbaren Unterschiede zwischen den Datenbanken - weder bei den Kindern mit Tumorabsiedlungen innerhalb des ZNS ($p=0,5684$) noch bei denen, die keine Dissemination entwickelt hatten ($p=0,1870$).

VI.5.2. Einfluss der Therapie auf das Überleben

In der folgenden Tabelle sind die Ein-, Zwei-, und Fünfjahresüberlebensraten der untersuchten Therapiemodalitäten zusammengefasst. Diese Ergebnisse werden im kommenden Abschnitt genauer beschrieben und mit Schaubildern veranschaulicht. Auch bei den Therapiemodalitäten fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Kaplan Meier (p)
Total	106					
Resektionsgrad	85					
Total	5	-	100	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	0.9118
	18	-	94.12 ± 5.71	70.59 ± 11.05	64.71 ± 11.59	

Nicht total	17	1.79 ± 0.23	62.50 ± 12.10	41.67 ± 12.71	16.67 ± 13.37	0.6219
	45	1.17 ± 0.21	59.31 ± 7.41	32.12 ± 7.25	26.77 ± 6.96	
Strahlendosis	42					
≤ 50 Gy	5	1.93 ± 1.07	60.00 ± 21.91	40.00 ± 21.91	20.00 ± 17.89	0.4392
	14	2.00	71.43 ± 12.07	50.00 ± 13.36	50.00 ± 13.36	
> 50 Gy	10	3.83 ± 2.20	55.56 ± 16.56	55.56 ± 16.56	27.78 ± 21.32	0.8000
	13	1.25 ± 0.30	76.92 ± 11.69	30.77 ± 12.80	30.77 ± 12.80	
Chemotherapie	51					0.6520
Ja	21	1.93 ± 0.52	68.42 ± 10.66	45.61 ± 11.71	26.07 ± 13.20	
	30	1.42 ± 0.32	72.59 ± 8.27	36.30 ± 9.11	32.26 ± 8.94	
Strahlentherapie	82					0.3835
Ja	19	1.79 ± 0.17	66.67 ± 11.11	42.42 ± 11.98	24.24 ± 12.60	
	63	1.25 ± 0.16	58.95 ± 6.32	32.16 ± 6.20	26.48 ± 5.91	
Radiochemotherapie	44					0.5159
Ja	19	1.79 ± 0.17	66.67 ± 11.11	42.42 ± 11.98	24.24 ± 12.60	
	25	1.25 ± 0.12	71.09 ± 9.23	26.66 ± 9.27	26.66 ± 9.27	

 HIT-GBM Literatur

Tab. 10: Überlebensanalysen: Vergleich der Therapiemodalitäten der spinalen HIT-GBM- und spinalen Literaturdatenbank

Tumorresektion

Die komplette operative Entfernung der Tumormasse hatte sich in der Literaturdatenbank signifikant positiven auf die Überlebenszeit der Kinder ausgewirkt (siehe VI.4.2). Beim Vergleich der beiden spinalen Datenbanken fand sich weder ein merklicher Unterschied zwischen den Kindern, deren Tumoren komplett entfernt werden konnten ($p=0,9118$), noch unter den Kindern, die keiner Komplettresektion zuteil wurden ($p=0,6219$).

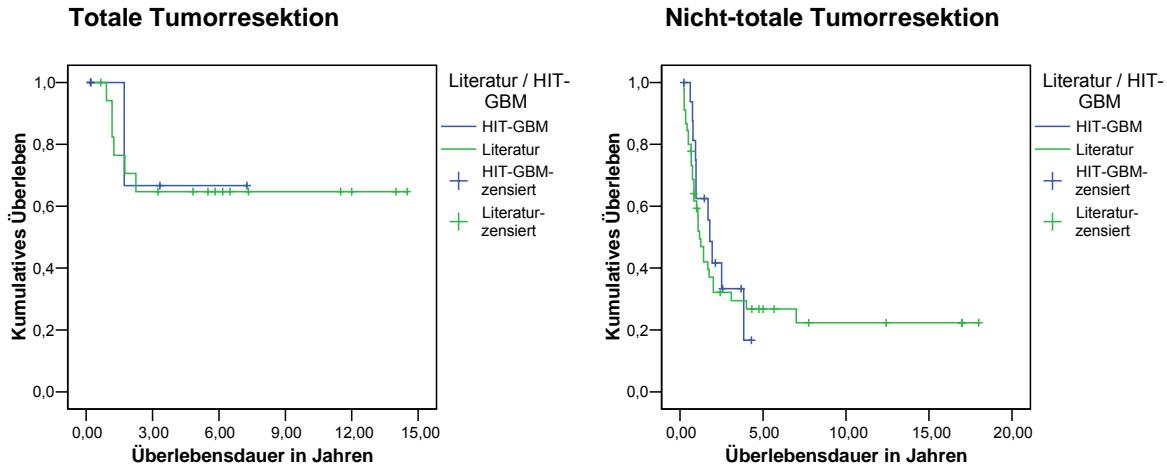


Abb. 42: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch den Grad der Tumorresektion

Strahlentherapie

Auch hier unterschieden sich die beiden spinalen Datenbanken nicht signifikant. Die Kinder, die eine Strahlentherapie erhalten hatten, wiesen ähnliche Überlebensraten auf ($p=0,3835$). Auch die Gesamtstrahlendosis hatte keinen gegensätzlichen Einfluss bei der direkten Gegenüberstellung der Datenbanken.

Chemotherapie

Die Fälle, die chemotherapiert wurden, hatten bei der Gegenüberstellung der spinalen Datenbanken ähnliche Überlebensraten ($p=0,3835$).

Radiochemotherapie

Hier fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven. Die Kinder, die sowohl strahlen- als auch chemotherapiert wurden, hatten keine signifikant unterschiedlichen Überlebenszeiten ($p=0,5159$).

VI.6. Vergleich von spinaler HIT-GBM Datenbank und Matched-Pair Datenbank

In diesem Abschnitt ist die Gegenüberstellung der spinalen HIT-GBM- und der kaniellen Matched-Pair Datenbank ausgearbeitet. Um strukturelle Unterschiede der kaniellen und spinalen HIT-GBM Datenbank auszugleichen, wurde mittels Matched-Pair Technik aus der kaniellen Gesamtdatenbank die Matched-Pair Datenbank erstellt. Diese ist beim Vergleich mit der spinalen Datenbank aussagekräftiger als die Gesamtdatenbank.

In der folgenden Tabelle sind die Ein-, Zwei-, und Fünfjahresüberlebensraten der untersuchten Therapiemodalitäten zusammengefasst. Diese Ergebnisse werden im kommenden Abschnitt genauer beschrieben und mit Schaubildern veranschaulicht. Bei den prognostischen Faktoren fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven der spinalen HIT-GBM und der kaniellen Matched-Pair Datenbank.

Prognostische Faktoren	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Kaplan Meier (p)
Total	88					
Overall survival	88					0.6159
	22	1.93 ± 0.52	68.42 ± 10.66	45.61 ± 11.71	26.07 ± 13.20	
	66	1.72 ± 0.20	76.42 ± 5.52	41.28 ± 6.93	11.41 ± 8.89	
Event free survival	88					0.1739
	22	1.37 ± 0.64	52.63 ± 11.45	35.53 ± 11.24	21.32 ± 10.30	
	66	0.90 ± 0.15	38.99 ± 6.31	21.00 ± 5.40	9.00 ± 4.56	
Alter	88					
<=9 Jahre	6	-	83.33 ± 15.21	62.50 ± 21.35	62.50 ± 21.35	0.3946
	18	1.55	74.77 ± 10.97	47.58 ± 12.90	47.58 ± 12.90	
>9 Jahre	16	1.72 ± 0.50	61.54 ± 13.49	38.46 ± 13.49	15.38 ± 12.62	0.7767
	48	1.72 ± 0.25	77.12 ± 6.36	38.85 ± 8.17	8.48 ± 7.15	
Geschlecht	88					
M	10	-	71.43 ± 17.07	53.57 ± 20.08	53.57 ± 20.08	0.1397
	34	1.24 ± 0.19	67.11 ± 8.56	31.62 ± 9.35	0.00	
W	12	1.79 ± 0.19	66.67 ± 13.61	41.67 ± 14.23	16.67 ± 13.61	0.3487
	32	2.33 ± 0.97	86.31 ± 6.36	51.76 ± 9.84	23.00 ± 17.06	
Gewicht	39					
<10. Perzentile	5	-	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	0.3173
	3	2.99	100	50.00 ± 35.36	50.00 ± 35.36	
>10. Perzentile	10	2.51 ± 0.49	88.89 ± 10.48	50.79 ± 17.67	19.05 ± 15.99	0.3120
	21	1.45 ± 0.29	61.90 ± 10.60	37.50 ± 10.70	0.00	
Symptomdauer	86					

VI Ergebnisse

<=2 Monate	11	0.96 ± 0.66	50.00 ± 17.67	25.00 ± 15.31	25.00 ± 15.31	0.3070
	39	1.82 ± 0.40	77.07 ± 7.13	46.10 ± 9.24	26.89 ± 12.75	
>2 Monate	10	3.83 ± 1.32	80.00 ± 12.65	68.57 ± 15.15	38.10 ± 19.00	0.1082
	26	1.52 ± 0.41	74.38 ± 9.04	37.90 ± 10.44	0.00	
Histologie	88					
AA	13	2.51 ± 1.21	72.73 ± 13.43	62.34 ± 15.00	33.25 ± 17.42	0.2902
	39	1.53 ± 0.18	74.53 ± 7.34	36.85 ± 8.68	23.03 ± 9.56	
GBM	9	1.72 ± 0.71	62.50 ± 17.12	25.00 ± 15.31	25.00 ± 15.31	0.5009
	27	1.82 ± 0.33	79.20 ± 8.31	48.65 ± 11.20	0.00	
Zystischer Tumoranteil	68					
Ja	9	2.51 ± 1.93	55.56 ± 16.56	55.56 ± 16.56	20.83 ± 17.08	0.6410
	24	2.33 ± 0.91	78.95 ± 8.38	51.96 ± 10.54	15.59 ± 12.40	
Nein	6	0.93 ± 0.38	50.00 ± 25.00	0.00	0.00	0.5732
	29	1.55 ± 0.36	72.48 ± 8.88	27.23 ± 10.23	13.61 ± 10.97	
Diffuse Begrenzung	63					
Ja	11	2.51 ± 0.71	77.78 ± 13.86	55.56 ± 16.56	20.83 ± 17.08	0.1229
	29	1.35 ± 0.13	70.04 ± 8.90	17.86 ± 9.90	17.86 ± 9.90	
Nein	3	0.96 ± 0.02	33.33 ± 27.22	33.33 ± 27.22	33.33 ± 27.22	0.2560
	20	2.99 ± 1.55	84.21 ± 8.37	52.42 ± 11.45	28.71 ± 13.04	
Absiedlungen	48					
Ja	8	1.68 ± 0.54	62.50 ± 17.12	25.00 ± 15.31	0.00	0.7345
	11	1.44 ± 0.25	72.73 ± 13.43	24.24 ± 13.84	0.00	
Nein	8	0.00	85.71 ± 13.23	68.57 ± 18.63	68.57 ± 18.63	0.1834
	21	2.09 ± 0.71	66.67 ± 10.29	52.38 ± 10.90	24.24 ± 11.16	

spinal

cranial

Tab. 11: Überlebensanalysen: Vergleich prognostischer Faktoren der spinalen HIT-GBM und kranialen Matched-Pair Datenbank

Gesamtüberleben

Zwischen der spinalen und der Matched-Pair Datenbank zeigte sich kein großer Unterschied in der Überlebensdauer ($p=0,6159$). Das folgende Schaubild zeigt einen sehr engen Verlauf der beiden Überlebenskurven.

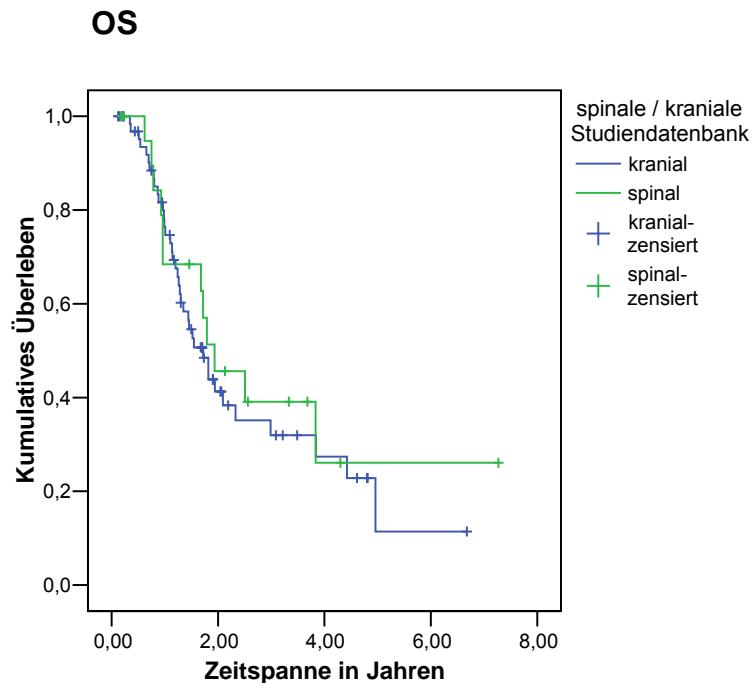


Abb. 43: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranieller Matched-Pair Datenbank: Gesamtüberleben (OS)

Eventfreie Lebenszeit

Auch in der Analyse der eventfreien Lebenszeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven ($p=0,1739$). Die Kinder der spinalen Studiendatenbank hatten jedoch tendenziell eine längere eventfreie Lebenszeit.

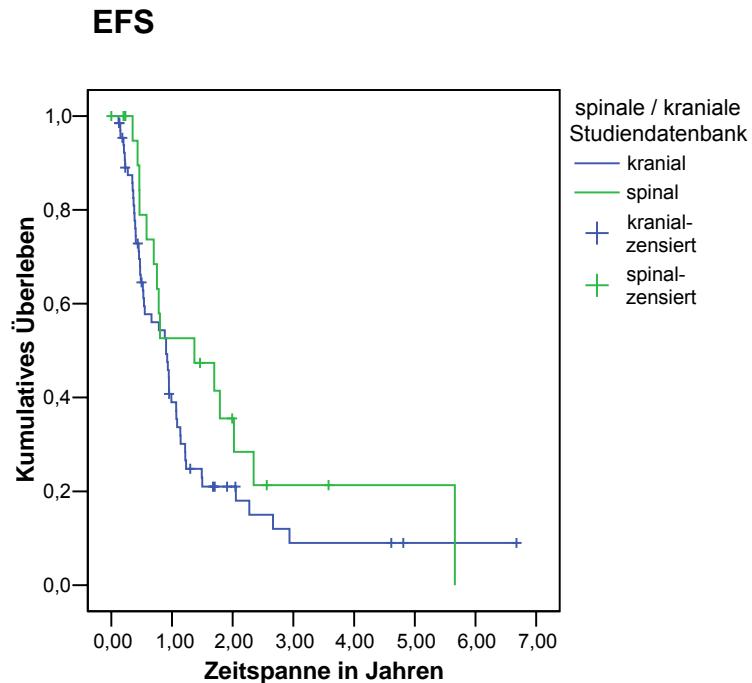


Abb. 44: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranialer Matched-Pair Datenbank: eventfreie Lebenszeit (EFS)

VI.6.1. Einfluss der Risikofaktoren auf das Überleben

Alter

Das Alter bei Diagnosestellung hatte in beiden Datenbanken einen ähnlichen Einfluss auf die Überlebenszeit. Bei der Betrachtung der Kinder, die neun Jahre oder jünger waren, fanden sich keine signifikant unterschiedlichen Überlebenszeiten zwischen den Kollektiven ($p=0,3946$). Das gleiche betraf die Kinder, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als neun Jahre waren ($p=0,7767$).

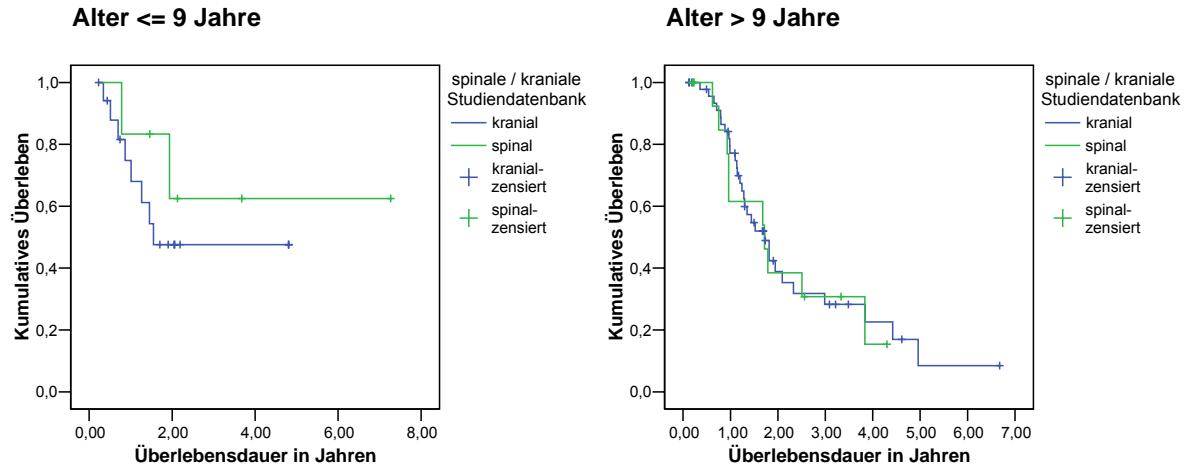


Abb. 45: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranieller Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch das Alter

Geschlecht

In den getrennten Analysen der Datenbanken hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Die direkte Gegenüberstellung bestätigte dies. Bei den Jungen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der spinalen und kraniellen Datenbank ($p=0,1397$). Bei den Mädchen verhielt es sich ebenso ($p=0,3487$).

Gewicht

Teilte man die Kinder nach altersentsprechenden Perzentilen in Subgruppen auf, so ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven. Die Kinder mit spinalen Tumoren, die unter der 10. Perzentile lagen, hatten ähnliche Überlebensraten wie die entsprechenden Kinder mit kraniellen Tumoren ($p=0,3173$). Zu dem gleichen Ergebnis kam man beim Vergleich der Kinder, deren Gewicht über der 10. Perzentile lag ($p=0,3487$).

Symptomdauer

Betrachtet man die Patienten mit spinalen Tumoren, deren Symptome zwei Monate oder weniger vor Diagnosestellung auftauchten, so hatten diese ähnliche Überlebensraten wie die entsprechenden Kinder mit kraniellen Malignomen ($p=0,3070$). Bei den Kindern mit längerer Symptomdauer konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen dem spinalen und kraniellen Kollektiv gefunden werden.

werden ($p=0,1082$). Tendenziell überlebten hier jedoch die Kinder mit spinal gelegenen Gliomen länger als die Patienten mit intrakraniellen Tumoren.

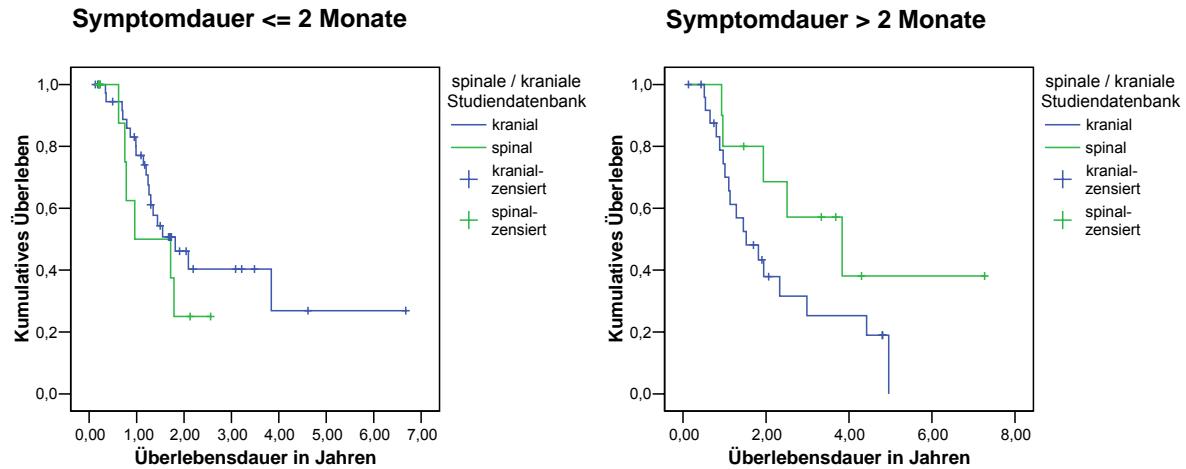


Abb. 46: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranieller Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Symptomdauer

Histologie

Die Kinder mit spinale AA lebten nicht signifikant länger als die entsprechenden Patienten der kraniellen Matched-Pair Datenbank ($p=0,2902$). Bei den Kindern mit GBM fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Datenbanken ($p=0,5009$).

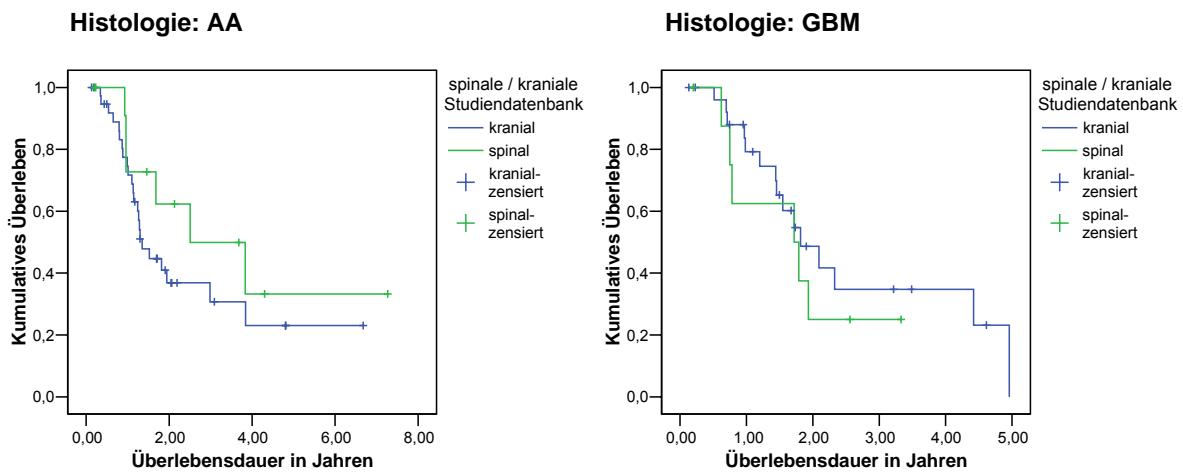


Abb. 47: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranialer Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorhistologie

Diffuse Tumorbegrenzung

Bei den Patienten, deren Tumoren ein infiltratives Wachstum aufwiesen, zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen Überlebensraten ($p=0,1229$). Auch unter den Kindern, deren Tumorränder glatt begrenzt waren, fand sich kein deutlicher Unterschied zwischen der spinalen und der kranialen Datenbank ($p=0,5732$).

Zystischer Tumoranteil

Auch in dieser Analyse unterschieden sich die Kollektive nicht signifikant. Die Kinder mit spinalen zystischen Astrozytomen hatten ähnliche Überlebenskurven wie die entsprechenden Patienten mit kranialen Tumoren ($p=0,6410$). Auch bei der Gegenüberstellung der Kinder, die keinen zystischen Tumoranteil hatten, zeigte sich keine signifikante Differenz zwischen den Kollektiven ($p=0,5732$).

Tumorabsiedlungen

Betrachtet man die Fälle mit spinalen Astrozytomen, bei denen im Laufe der Krankheit eine Tumordissemination stattfand, so hatten diese Patienten nicht signifikant bessere Überlebensraten als die Kinder mit kranialen Tumoren und Tumorabsiedlungen ($p=0,7345$). Bei den Fällen, die keine Tumordissemination entwickelten, fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten ($p=0,1837$).

VI.6.2. Einfluss der Therapie auf das Überleben

In der folgenden Tabelle ist der Vergleich der spinalen HIT-GBM Datenbank und der Matched-Pair Datenbank zusammengefasst. Es ergaben sich bei der Analyse der Therapiemodalitäten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiendatenbanken.

Therapie	n	Median (Jahre)	1YOS (%)	2YOS (%)	5YOS (%)	Kaplan Meier (p)
Total	88					
Resektionsgrad	88					
Total	5	-	100	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	0.7265
	15	4.96 ± 1.36	100	82.05 ± 11.69	26.37 ± 20.89	
Nicht total	17	1.79 ± 0.23	62.50 ± 12.10	41.67 ± 12.71	16.67 ± 13.37	0.4294
	51	1.35 ± 0.12	69.70 ± 6.78	28.42 ± 7.40	13.53 ± 7.31	
Strahlentherapie	86					
Ja	19	1.79 ± 0.17	66.67 ± 11.11	42.42 ± 11.98	24.24 ± 12.60	0.6691
	63	1.55 ± 0.19	76.95 ± 5.62	39.71 ± 7.11	10.00 ± 8.01	
Nein	1	-	100	100	100	0.5637
	3	-	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	66.67 ± 27.22	
Strahlendosis	67					
<=50 Gy	5	1.93 ± 1.07	60.00 ± 21.91	40.00 ± 21.91	20.00 ± 17.89	0.1865
	2	0.34	0.0	0.0	0.0	
>50 Gy	10	3.83 ± 2.20	55.56 ± 16.56	55.56 ± 16.56	27.78 ± 21.32	0.7445
	50	1.72 ± 0.22	78.99 ± 5.91	40.26 ± 7.48	10.14 ± 8.14	
Chemotherapie	87					
Ja	21	1.93 ± 0.52	68.42 ± 10.66	45.61 ± 11.71	26.07 ± 13.20	0.6159
	66	1.72 ± 0.20	76.42 ± 5.52	41.28 ± 6.93	11.41 ± 8.89	
Simutane Radiochemo	77					
Simutan	8	3.83 ± 0.00	57.14 ± 18.70	57.14 ± 18.70	0.00	0.9251
	37	1.72 ± 0.24	82.06 ± 6.64	37.09 ± 8.79	0.00	
Sepatat	11	1.79 ± 0.14	72.73 ± 13.34	36.36 ± 14.50	27.27 ± 13.43	0.6453
	21	1.52 ± 0.35	62.71 ± 11.24	43.98 ± 12.14	26.39 ± 12.08	
Zweitoperation	58					
Ja	5	3.83 ± 2.29	60.00 ± 21.91	60.00 ± 21.91	30.00 ± 23.87	0.0565
	11	4.42 ± 1.57	100	65.63 ± 16.38	0.00	
Nein	10	1.93 ± 0.58	70.00 ± 14.49	50.00 ± 15.81	37.50 ± 16.06	0.4104
	32	1.52 ± 0.24	70.06 ± 8.40	37.57 ± 9.20	17.89 ± 9.53	

spinal **kranial**

Tab. 12: Überlebensanalysen: Vergleich der Therapiemodalitäten der spinalen HIT-GBM und kranialen Matched-Pair Datenbank

Tumorresektion

Eine komplett Tumorentfernung hatte in den Analysen der kraniellen Matched-Pair Datenbank einen signifikant positiven Einfluss auf die Überlebenszeit. Bei der direkten Gegenüberstellung der Patienten, denen eine komplette Resektion zuteil geworden war, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem spinalen und kraniellen Kollektiv ($p=0,7265$). Auch bei den Kindern, deren Tumoren nur subtotal oder partiell reseziert oder lediglich biopsiert worden waren, fand sich kein beachtenswerter Unterschied zwischen den Datenbanken ($p=0,4294$).

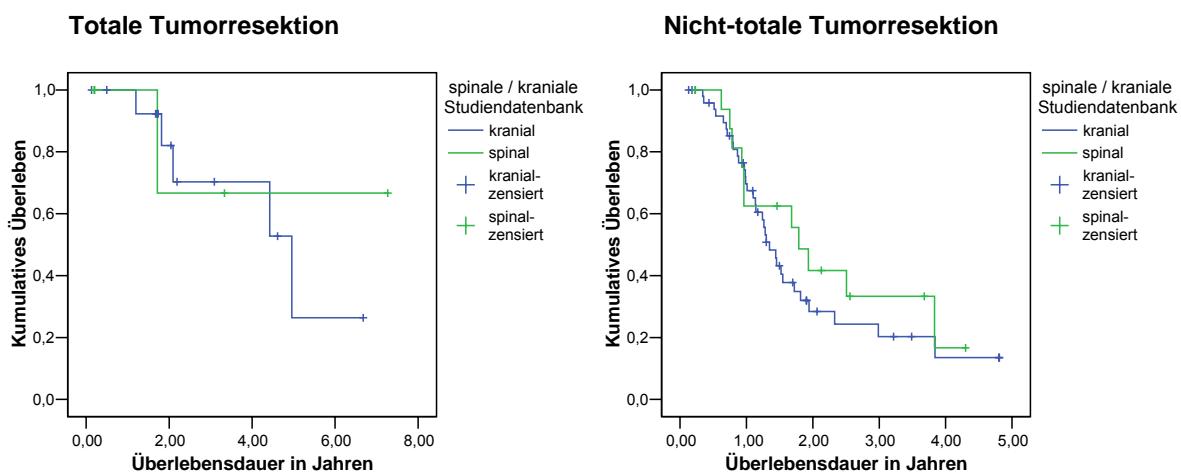


Abb. 48: Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranieller Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch den Grad der Tumorresektion

Strahlentherapie

Die Kinder mit spinalen Tumoren, die sich einer Strahlentherapie unterzogen hatten, lebten nicht signifikant länger als strahlentherapierte Patienten mit kranialen Tumoren ($p=0,6691$). Auch die verabreichte Strahlendosis übte in den beiden Kollektiven keinen gegensätzlichen Einfluss auf die Überlebenszeiten aus. Die Kinder mit spinalen Gliomen, die mit 50 Gy oder weniger bestrahlt wurden, lebten im Schnitt nicht signifikant länger als die entsprechenden Kinder mit kranialen Astrozytomen.

($p=0,1865$). Bei den Patienten, die mit höheren Dosen bestrahlt wurden, fand sich ebenfalls kein aussagekräftiger Unterschied zwischen den beiden Datenbanken ($p=0,7445$).

Chemotherapie

Auch bei der Gegenüberstellung der Patienten, die eine zytostatische Therapie erhalten hatten, war kein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern der spinalen und denen der kranialen Studiendatenbank erkennbar ($p=0,6159$).

Simultane Radiochemotherapie

Betrachtet man die Fälle mit spinalen Gliomen, die eine simultane Radiochemotherapie erhalten hatten, so war in den Überlebensanalysen kein merklicher Unterschied zwischen den Patientengruppen ersichtlich ($p=0,1865$). Zu dem gleichen Ergebnis kam man bei der Gegenüberstellung der Fälle, die nicht-simultan radiochemotherapiert wurden ($p=0,6453$).

Zweitoperation

Die Patienten der kranialen Matched-Pair Datenbank, die einer erneuten Operation zugeführt wurden, lebten tendenziell länger als die entsprechenden Kinder der spinalen HIT-GBM Datenbank ($p=0,0565$), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Bei den Patienten, die sich keiner Zweitoperation unterzogen hatten, fand sich kein erheblicher Unterschied zwischen den Studienkollektiven ($p=0,4104$).

VII. Diskussion

Spinale AA und GBM bei Kindern sind äußerst selten. Bisherige Erfahrungen begründen sich nur auf Fallstudien und kleinen Patientenkollektiven. Das Outcome der Patienten ist schlecht und das Ziel der onkologischen Forschung ist es die Überlebenszeit und Heilungsraten zu verbessern. Bisher ist jedoch nur wenig über prognostisch relevante Risikofaktoren bekannt. Auch die richtige Behandlungsweise wird kontrovers diskutiert und bleibt nach wie vor unklar.

Die HIT-GBM Studie gibt nun die Gelegenheit, anhand von 22 Kindern mit spinalen hochgradig malignen Gliomen, mehr über das Verhalten dieser Tumoren herauszufinden. Da Erfahrungen mit großen Patientengruppen fehlen und da das spinale HIT-GBM Kollektiv für statistisch eindeutige Aussagen zu klein ist, musste zu ungewöhnlichen Mitteln gegriffen werden. So wurden die Kinder der spinalen Studiendatei mit Fällen der Literatur und mit Studienpatienten, deren Gliome kraniell lokalisiert waren, verglichen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die spinale HIT-GBM Datenbank mit der spinalen Literaturdatenbank und der kraniellen Matched-Pair Datenbank hinsichtlich prognostischer Faktoren und Therapiemodalitäten zu vergleichen, um neue Erkenntnisse über spinale hochgradig maligne Astrozytome und deren Behandlung zu gewinnen.

Vergleich der spinalen HIT-GBM Datenbank mit der Literaturdatenbank

Bei der direkten Gegenüberstellung der Patientencharakteristika fanden sich einige signifikante Unterschiede zwischen den Datenbanken. Die Kinder der HIT-GBM Studie hatten signifikant seltener einen erhöhten intrakraniellen Druck und erhielten häufiger Chemotherapie und Radiochemotherapie. In den Überlebensanalysen hingegen gab es wie erwartet eine weitestgehende Übereinstimmung. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Datenbanken entdeckt werden.

In der separaten Analyse der Literaturdatenbank zeigte sich, dass einige Risikofaktoren und Therapiemodalitäten einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatten. Prognostisch günstige Faktoren waren Alter unter sieben Jahren, Symptomdauer von zwei Monaten oder kürzer, Abwesenheit eines erhöhten intrakraniellen Drucks, Tumorausdehnung von sieben Segmenten oder mehr, Histologie eines AA und die Abwesenheit von Tumorabsiedlungen. Sich positiv auswirkende Therapiemodalitäten waren eine komplette Tumorresektion und die Durchführung einer Zweitoperation.

Aufgrund der geringen Fallzahl war in der spinalen HIT-GBM Datenbank nur die Abwesenheit einer Tumordissemination mit einer signifikant längeren Überlebenszeit assoziiert. Es fanden sich jedoch bei den anderen Variablen ähnliche Tendenzen wie in der Literaturdatei.

Die Metaanalyse der Literatur hat Vorteile und Nachteile. Diese müssen vor allem dann kritisch betrachtet werden, wenn anhand von Literaturdatenbanken Therapieempfehlungen erarbeitet werden. Metaanalysen haben den großen Vorteil, dass durch die Zusammenfassung kleinerer Stichproben eine größere Fallzahl geschaffen werden kann. Die gewonnenen Ergebnisse werden dadurch genauer und statistisch sicherer als bei geringeren Fallzahlen [62].

Es wird kritisiert, dass Metaanalysen wenig valide seien, da systematische Fehler Ergebnisse vortäuschen und verzerrn können [62]. Eine dieser Fehlerquellen ist beispielsweise der Publikationsbias. Dieser begründet sich in dem Bestreben der Forscher möglichst positive und signifikante Ergebnisse zu veröffentlichen. Dies führt zu einer statistisch verzerrten Darstellung der Daten in der Literatur. Ein anderes ist das Apfel-Birnen Problem. Es entsteht durch die Anwendung unterschiedlicher Methoden und Definitionen. Die Daten sind dann oftmals nicht mehr direkt miteinander vergleichbar. Beispielsweise wurde bei den Fällen der Literatur der Grad der Resektion anders definiert als in der HIT-GBM Studie. Das Problem der abhängigen Messungen entsteht, wenn mehrere Teilergebnisse an den gleichen Fällen erhoben wurden und diese Teilergebnisse alle in die Metaanalyse einfließen. Damit bekommen diese Fälle eine stärkere Gewichtung, da sie mehrfach vertreten sind. Durch die konsequente Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien, wie in dieser Metaanalyse der Kinder mit spinalen hochgradig malignen Gliomen, können systematische Fehler abgeschwächt werden [62].

Vergleich der spinalen HIT-GBM Datenbank mit der kraniellen Matched-Pair Datenbank

Beim Vergleich der Charakteristika mittels Chi-Quadrat Test fand sich eine weitgehende Strukturgleichheit der beiden Datenbanken. Der einzige signifikante Unterschied in den Häufigkeiten war, dass die Kinder der spinalen HIT-GBM Datenbank seltener einen erhöhten intrakraniellen Druck entwickelten, als die Fälle der Matched-Pair Datenbank. In den vergleichenden Überlebensanalysen fand sich ebenfalls eine weitgehende Übereinstimmung der prognostischen Faktoren und Therapiemodalitäten. Zwischen den beiden Kollektiven konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Bei der Analyse der Matched-Pair Datenbank fanden sich Faktoren, die einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatten. Eine gute Prognose war vergesellschaftet mit männlichem Geschlecht, Lokalisation in der Großhirnrinde, durchgeföhrter Operation und kompletter Tumorentfernung.

Diese beiden Datenbanken lassen einen aussagekräftigen Vergleich zu. Systemische Fehler, wie sie in der Literaturdatenbank auftauchen können, kommen nicht in dem Ausmaß zum tragen, da die Fälle beider Kollektive aus der HIT-GBM Studie stammen. Es wurden also auch dieselben Methoden und Definitionen angewendet. Mittels Matched-Pair Technik konnte außerdem eine weitgehende Strukturgleichheit der Datenbanken hergestellt werden.

Der Vergleich wurde gezogen, um mögliche Unterschiede zwischen den Patientengruppen aufzudecken. Inwieweit jedoch die Ergebnisse der kaniellen Matched-Pair Datenbank auf die spinale HIT-GBM Datenbank übertragen werden dürfen, ist unklar.

Gesamtüberleben

Die Prognose von Patienten mit AA und GBM ist schlecht. Bisher ist nicht bekannt, ob es in den Gesamtüberlebensraten große Unterschiede zwischen Kindern mit spinalen und Kindern mit kaniellen Tumoren gibt. In dieser Arbeit unterschieden sich die Gesamtüberlebensraten der drei Datenbanken nur unwesentlich voneinander. Eine spinale Lokalisation stellt somit bei Kindern mit hochgradig malignen Astrozytomen keinen prognostischen Faktor dar.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch das Alter

Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag in allen drei Datenbanken vergleichbar zwischen 11,0 und 12,1 Jahren. In der Literatur lebten die Kinder unter sieben Jahren signifikant länger als ältere. In der spinalen HIT-GBM Studiendatei bestätigte sich dieses Ergebnis. Jüngere Kinder hatten bessere Überlebensraten, ein signifikanter Einfluss konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Im kaniellen Matched-Pair Kollektiv fand sich hingegen keine Auswirkung auf die Überlebenszeit. Die Chi-Quadrat Analysen zeigten eine homogene Verteilung anderer wichtig erscheinenden Parameter innerhalb der Subgruppen.

Einige Autoren hatten bereits ähnliche Beobachtung gemacht [22,28,63,64]. In diesen Publikationen wurde jedoch nicht ausschließlich von Kindern mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen berichtet, es wurden vielmehr Erwachsene, Kinder, hoch- und niedriggradige Gliome gemeinsam untersucht. Bouffet et al. [64] untersuchte 73 Kinder mit spinalen Astrozytomen wovon 30 AA und GBM waren. Er zeigte signifikant bessere Überlebensraten für die unter 7-jährigen. Santi et al. [28] veröffentlichte Überlebensanalysen von 36 Kindern und Erwachsenen mit spinalen Astrozytomen. Das Alter hatte auch hier einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten ($p<0,001$). Patienten, die jünger als 40 Jahre alt waren überlebten länger als ältere Patienten.

Viele Autoren sahen die Überlebensraten nicht durch das Alter beeinflusst [35,65-67]. Auch hier handelte es sich nicht ausschließlich um Kinder mit spinalen AA und GBM.

Wo die Ursache für die schlechtere Prognose der älteren liegen könnte, ist unklar. Burger et al. [63] erklärte sich diesen Zusammenhang durch eine verminderte Widerstandsfähigkeit älterer Patienten und eine höhere Aggressivität des Tumors. Es scheint unwahrscheinlich, dass dies bei Kindern ins Gewicht fällt, da es sich hier nur im wenige Jahre Unterschied handelt. Obwohl man sich bisher nicht

erklären kann weshalb jünger Patienten ein besseres Outcome haben, scheint ein niedriges Alter dennoch einen wichtiger prognostischer Faktor zu sein.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch das Geschlecht

In den spinalen Kollektiven war das Geschlechterverhältnis leicht zu Gunsten der Mädchen verschoben, in der kranialen Datenbank minimal in Richtung der Jungen. Das Geschlecht hatte in den spinalen Datenbanken keinerlei Einfluss auf die Überlebenszeit. In der kranialen Matched-Pair Datenbank hatten überraschender Weise Mädchen signifikant bessere Überlebensraten als Jungen. In den Chi-Quadrat Analysen der Kinder mit kranialen Tumoren zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine homogene Verteilung aller anderen wichtig erscheinenden Parameter.

Die Datenlage in der Literatur ist widersprüchlich. In den meisten Publikationen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet [22,28,35,68]. Jyothirmayi et al. [67] untersuchte 23 Fälle mit spinalen Astrozytomen aller Altersklassen. Hochgradig maligne Gliome waren mit sechs Fällen repräsentiert. Die weiblichen Patienten hatten eine signifikant längere progressionsfreie Lebenszeit. Die gleiche Beobachtung machte Huddart et al. [66]. Bouffet et al. [64] zeigte dagegen signifikant bessere Überlebensraten der männlichen Fälle. Das untersuchte Kollektiv wurde von Kindern mit hoch- und niedriggradigen spinalen Astrozytomen gebildet. Anhand der dargelegten Ergebnisse und der inhomogenen Datenlage der Literatur stellt sich das Geschlecht nicht als signifikant prognostischer Faktor bei Kindern mit spinalen hochgradig malignen Gliomen dar.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch das Gewicht

Es fand sich weder in der spinalen HIT-GBM noch in der kranialen Matched-Pair Datenbank eine signifikante Beeinflussung der Überlebenszeit durch das Körpergewicht. Die Fallzahlen waren sehr klein, da Gewicht und Körpergröße in vielen Fällen nicht bekannt waren. Betrachtet man jedoch die Überlebensraten, so erwecken sie den Eindruck als würden die Kinder, deren Gewicht unter der 10. Perzentile lag, länger überleben als schwerere Kinder. Diese Konstellation ließe sich mit der Pharmakokinetik der verwendeten Zytostatika erklären. Um die Blut-Hirn-Schranke überqueren zu können, müssen die Substanzen eine hohe Fettlöslichkeit aufweisen. Andererseits jedoch neigen sie dann zur Akkumulation im Fettgewebe. Mit anderen Worten: bei untergewichtigen Patienten können im Gehirn höhere Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden.

Die Literatur gab hierüber leider keinen Aufschluss. Aufgrund der geringen Fallzahlen kann in dieser Arbeit nicht erwiesen werden, ob das Gewicht ein wichtiger prognostischer Faktor ist. Dieser Aspekt sollte jedoch nicht aus den Augen gelassen werden und stellt einen Ansatzpunkt für die weitere onkologische Forschung dar.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch die Symptomdauer

Die mediane Symptomdauer lag in den drei Datenbanken vergleichbar zwischen 1,5 und drei Monaten. Im Literaturkollektiv fand sich ein starker Zusammenhang zwischen Symptomdauer und Überlebenszeit. Die Fälle, deren Symptome früher als zwei Monate vor Diagnosestellung aufgetaucht waren, hatten signifikant bessere Überlebensraten ($p<0,0001$). Erwartungsgemäß bestätigte sich dieses Ergebnis in der spinalen Studiendatei. Hier war der Einfluss aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch nicht signifikant ($p=0,06$). Die Chi-Quadrat Analysen zeigten in beiden spinalen Datenbanken eine homogene Verteilung der restlichen prognostisch wichtig erscheinenden Faktoren. Im kranialen Matched-Pair Kollektiv hatte die Symptomdauer keinen ersichtlichen Einfluss.

Verschiedene Publikationen hatten sich bereits mit diesem Thema beschäftigt. Bouffet et al. [64] untersuchte 73 Kinder mit spinalen Astrozytomen, 30 davon waren hochgradig maligne. Seine Ergebnisse entsprachen genau denen der spinalen HIT-GBM- und Literaturdatei. Kinder, deren Symptome früher als 2 Monate vor Diagnosestellung auftraten, überlebten auch hier signifikant länger. Huddard et al. [66] und Jyothirmayi et al. [67] konnten diese Beziehung nicht nachweisen. Signifikante bessere Überlebensraten bei kürzerer Symptomdauer konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Der Grund für die aufgezeigte Beziehung ist unklar. Dennoch scheint eine kurze Symptomdauer ein wichtiger prognostischer Faktor bei Kindern mit spinalen hochgradig malignen Gliomen zu sein. Eine Erklärung könnte sein, dass aggressive Tumoren zu einem schnelleren körperlichen Verfall führen als weniger aggressive Malignome. Durch die rasch Progredienz, die schwere der Symptome und die starke Herabsetzung der Lebensqualität sucht der Patient schneller einen Arzt auf und die Diagnose wird zu einem früheren Zeitpunkt gestellt.

Beeinflussung der Überlebensdauer durch einen erhöhten intrakraniellen Druck

Der Grund für die Entwicklung eines Hydrozephalus bleibt bisher unklar, jedoch werden verschiedene Erklärungsansätze diskutiert. Hierzu gehört die Tumorexpansion nach zervikal mit Obstruktion des vierten Ventrikels [14]. Gelabert et al. [33] erklärt sich die Entstehung durch eine tumorbedingte Kompression des spinalen Venengeflechts. Auf diese Weise erhöht sich der venöse Druck, der wiederum die Liquorresorption mindert. Ein anderer Erklärungsansatz ist die erhöhte Liquorproteinkonzentration, die sich bei vielen Patienten mit spinalen Raumforderungen findet. Dadurch erhöht sich die Viskosität des Hirnwassers, wodurch die Liquorzirkulation und Resorption behindert werden [19,33,69]. Als Gründe für die erhöhten Proteinkonzentration im Liquor nennen Gelabert et al. [33] verschiedene Pathomechanismen: erhöhte Gefäßpermeabilität, subarachnoidale Blutungen, Tumortranssudation und aktive Proteinsekretion durch das Malignom.

Die Auswirkung eines erhöhten intrakraniellen Drucks auf die Überlebenszeit konnte in dem spinalen Studienkollektiv aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht ermittelt werden. In der Literaturdatenbank hingegen hatten die Kinder mit erhöhtem intrakraniellen Druck signifikant schlechtere Überlebensraten. Die Chi-Quadrat Subgruppenanalysen der Literaturdatenbank zeigten jedoch eine ungleiche Verteilung. Die Kinder, die von einem erhöhten Hirndruck betroffen waren, hatten signifikant häufiger intrakranielle Tumorabsiedlungen. Die signifikant niedrigeren Überlebensraten der Literaturfälle mit erhöhtem intrakraniellen Druck könnten dadurch verstärkt oder hervorgerufen worden sein. Im kranialen Matched-Pair Kollektiv hatte ein erhöhter intrakranieller Druck keinen Einfluss auf die Überlebensraten.

Aufgrund der geringen Fallzahlen der spinalen HIT-GBM Datenbank und wegen der signifikant ungleichen Verteilung anderer wichtig erscheinender Parameter in der Literaturdatenbank, kann schlussendlich nicht bewertet werden, ob sich die Anwesenheit eines erhöhten intrakraniellen Drucks negativ auf die Überlebenszeit von Kindern mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen auswirkt

Beeinflussung der Überlebenszeit durch die Lokalisation

Die Lokalisation des Tumors hatte in den spinalen Datenbanken wie erwartet keinerlei Einfluss auf die Überlebensraten. Zu demselben Ergebnis kamen Constanini et al. [65], Huddart et al. [66], Innocenzi et al. [35] und Jyothirmayi et al. [67]. Aufgrund der Übereinstimmung aller Quellen ist anzunehmen, dass die Tumorlokalisation bei dieser Patientengruppe keinen prognostisch relevanten Faktor darstellt.

In der kranialen Matched-Pair Datei hatte die Lokalisation einen starken Einfluss auf die Überlebenszeit. Die Kinder, deren Tumoren in der Großhirnrinde lokalisiert waren, lebten signifikant länger. In den Chi-Quadrat Analysen fiel auf, dass es sich bei den in der Großhirnrinde lokalisierten Gliomen signifikant häufig um Glioblastome handelte und diese unverhältnismäßig häufig komplett reseziert wurden. Es leuchtet ein, dass kortikale Tumoren mit niedrigeren Funktionseinbußen häufiger komplett entfernt werden können, als beispielsweise Malignome, die in den Basalganglien lokalisiert sind. Es liegt also auf der Hand, dass es sich um eine Pseudokorrelation handelt. Die längere Überlebenszeit wäre dann nicht auf die kortikale Lokalisation an sich zurückzuführen, sondern auf die durch die Lokalisation erleichterte komplettete Entfernung des Tumorgewebes. Dieses Ergebnis lässt sich natürlich in keiner Weise auf Kinder mit spinalen Tumoren übertragen.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch die Tumorausdehnung

Die mediane Tumorausdehnung betrug in der HIT-GBM Studiendatei 4,5 und in der Literaturdatei fünf Segmente. In der Literatur lebten die Patienten, deren Tumoren sieben Segmente oder mehr

umspannten, signifikant länger ($p=0,02$). Der gleiche Trend fand sich in der spinalen Studiendatei. Hier hatten die Patienten, deren Gliome fünf Segmente oder größer waren, einen Überlebensvorteil. Jedoch war hier der Unterschied aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht signifikant ($p=0,07$). Die Chi-Quadrat Analysen zeigten eine homogene Verteilung anderer wichtig erscheinender Parameter. Lee et al. [22], Bouffet et al. [64] und Constantini et al. [65] sahen die Überlebenszeit nicht durch die Tumogröße beeinflusst. Es konnte keine Publikation gefunden werden, in der Patienten mit kleineren Tumoren bessere Überlebensraten aufwiesen. Der Grund, warum Kinder mit großen spinalen Astrozytomen ein besseres Outcome aufweisen als entsprechende Kinder mit kleineren Raumforderungen, ist nicht bekannt. Dennoch scheint es bei den spinalen Astrozytomen einen Zusammenhang zwischen Tumorausdehnung und Überlebenszeit zu geben.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch die präoperative neurologische Funktion (NF)

In der Literaturdatei stellte ein geringes neurologisches Defizit einen günstigen prognostischen Faktor dar. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,08$). In der spinalen HIT-GBM Datenbank bestätigte sich dieses Ergebnis nicht, hier fand sich keinerlei Beziehung zwischen NF und Überlebenszeit.

Lee et al. [22] analysierte 25 Patienten aller Altersklassen mit spinalen Astrozytomen. Ein guter neurologischer Status, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder vor Beginn der Strahlentherapie, hatte einen signifikant positiven Einfluss auf die Überlebenszeit. Ähnliche Beobachtungen machten Innocenzi et al. [35], Kim et al. [70], Jyothirmayi et al. [67].

Der Grund für diese Beziehung bleibt unklar. Es ist denkbar, dass die NF mit der Aggressivität des spinalen Glioms korreliert. Es würde sich demnach um eine Pseudokorrelation handeln. Die Überlebenszeit wäre vom biologischen Verhalten des Tumors abhängig, welches sich in der NF widerspiegelt. Im Umkehrschluss wäre also die Aggressivität durch die NF abschätzbar. Dies würde allerdings nicht für den postoperativen Status zutreffen, da dieser maßgeblich durch die Radikalität und Grad der Tumorresektion beeinflusst wird [31]. Die unklare Datenlage bietet Ansatzpunkte für weitere Forschung. Anhand größerer Kollektive mit spinalen Astrozytomen könnte herausgefunden werden, ob wirklich ein Zusammenhang zwischen NF und Überlebenszeit besteht.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch die Histologie

In der spinalen und kraniellen HIT-GBM Datenbank war das Verhältnis von AA zu GBM mit 1,45:1 deutlich in Richtung der AA verschoben. In der Literaturdatenbank kamen mit 1:1,29 häufiger Glioblastome vor (siehe VI.1.). Bei den Überlebensanalysen ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse. In der Literaturdatei konnte ein starker Zusammenhang zwischen Histologie und Überlebenszeit aufgezeigt werden. Kinder mit AA überlebten signifikant länger ($p<0,0001$), hatten

allerdings im Chi-Quadrat Test signifikant seltener einen erhöhten intrakraniellen Druck und seltener Tumorabsiedlungen als Kinder mit GBM. Der starke prognostische Einfluss der Histologie auf die Überlebensraten könnte also dadurch künstlich verstärkt worden sein. Die spinale HIT-GBM Datei zeigte den gleichen Trend auf, der Unterschied war jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant ($p=0,2128$). In der Matched-Pair Datei stellte sich die Histologie nicht als prognostischer Faktor dar.

Der signifikante Überlebensvorteil von niedriggradigen Astrozytomen gegenüber AA und GBM wurde bereits vielfach beobachtet [35,65-67,70-72]. Lee et al. [22] untersuchte 25 Erwachsene und Kinder mit spinalen Astrozytomen. Darunter fanden sich vier AA und sechs GBM. Trotz niedrigen Fallzahlen wurden signifikant schlechtere Überlebensraten der Patienten mit spinalen GBM beobachtet.

Da der WHO-Grad mit der Aggressivität des Tumors korreliert, haben Patienten mit niedriggradigen Astrozytome eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit hochgradig malignen Tumoren. Es wird vermutet, dass dieser Unterschied auch bei spinalen Grad III und Grad IV Astrozytomen zu tragen kommt. McGirt [13] untersuchte 35 Kinder und Erwachsene mit spinalen AA und GBM. Medianes Überleben betrug 43 Monate. Betrachtet man die beiden Histologien getrennt, so betrug die mediane Überlebenszeit 72 Monate bei AA und 9 Monate bei Patienten mit GBM. Hier fand sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0001$). Die Analyse der HIT-GBM Datenbank und der Literatur bestärken diese Vermutung. Schlussendlich kann von einer Beeinflussung der Überlebensraten durch die Histologie ausgegangen werden, gesichert ist diese jedoch nicht.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch Tumorzysten

Bei den Subgruppenanalysen dieses Parameters ergaben sich weder in der spinalen noch in der kranialen Studiendatenbank signifikante Ergebnisse. Betrachtet man jedoch die Überlebensraten, so scheinen die Kinder mit zystischem Tumoranteil ein besseres Outcome zu haben.

Huddart et al. [66] beschrieb diesen Zusammengang 1993. Er untersuchte 73 Fälle mit spinalen Astrozytomen und fand signifikant bessere Überlebensraten bei Patienten, deren Tumoren Zysten aufwiesen. Bei Jyothirmayi et al. [67] wurde der gleiche Trend beobachtet ($p=0,06$). Constantini et al. [65] sah hingegen die Anwesenheit von Tumorzysten nicht als prognostisch signifikanten Faktor an. Die in der Literatur aufgezeigte Beziehung zwischen Tumorzysten und Überlebenszeit scheint zu existieren, die Ergebnisse der HIT-GBM Analyse erlauben diese Schlussfolgerung jedoch nicht.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch Tumorabsiedlungen

In der Literatur wurden bereits häufig intra- und extrakranielle Absiedlungen von spinalen Astrozytomen beschrieben [3,20,22,23,25,72,73]. Cohen et al. [19] berichtete von 17 Kindern und zwei Erwachsenen mit spinalen, hochgradig malignen Astrozytomen. In 11 Fällen (58%) fand eine

lokale oder leptomeningeale Tumordissemination statt, in einem Fall traten peritoneale und ossäre Fernmetastasen auf. Sechs der 11 Fälle waren zuvor operativ mit einem ventrikulären Shunt zur Therapie eines erhöhten Hirndrucks behandelt worden. Miller et al. [23] berichtet von einem pädiatrische Patienten mit spinalem AA, der kraniale Tumorabsiedlungen entwickelte. Die Tatsache, dass sich wiederholt keine malignen Zellen im Liquor fanden, erklärte er sich mit der niedrigen Sensitivität der zytologischen Liquoruntersuchungen. Allen et al. [3] berichtet von 18 Kindern mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen. Sechs von ihnen waren von Tumorabsiedlungen innerhalb des ZNS betroffen. In keinem Fall konnten Tumorzellen im Liquor entdeckt werden. Rossberg et al. [24] hingegen konnte bei einem erwachsenen Patienten mit primär spinalem GBM und kranialer Dissemination maligne Zellen im Hirnwasser nachweisen.

Der lokale Ausbreitungsweg und ob die Dissemination bei spinalen Astrozytomen eine Auswirkung auf die Überlebenszeit hat, ist ungeklärt. Die meisten Autoren vertreten die Ansicht, dass Tumorzellen über die Liquorwege in andere Teile des Gehirns verschleppt werden und es so zur Bildung von Tumorabsiedlungen kommt [19,21,23,29]. Eade et al. [25] sieht einen Zusammenhang mit ventrikulären Shunts. Es wird ebenfalls eingeräumt, dass die Resektion eine Verschleppung von malignen Zellen ins Hirnwasser bewirkt und so eine Dissemination fördert [20,25]. Yamashita et al. [30] sieht die intrakranielle Absiedlung eines spinalen AA durch Immunsuppression begünstigt.

Sowohl in der spinalen HIT-GBM- als auch in der Literaturdatenbank hatten Kinder ohne Tumordissemination signifikant bessere Überlebensraten. Im kranialen Matched-Pair Kollektiv bestätigte sich wider Erwarten dieses Ergebnis nicht. Hier war der statistische Unterschied zwischen den gebildeten Subgruppen nicht signifikant ($p=0,40$)

In den Chi-Quadrat Analysen der spinalen HIT-GBM Datei zeigte sich eine homogene Verteilung der anderen wichtig erscheinenden Charakteristika wie Alter, Symptomdauer, Tumorgröße, NF, Histologie und Resektionsgrad. Im Literaturkollektiv hingegen lag eine ungleiche Verteilung anderer Charakteristika vor. So hatten die Kinder mit Absiedlungen häufiger ein GBM, häufiger einen erhöhten intrakraniellen Druck und seltener eine komplette Tumorresektion. Der signifikante Unterschied in der Literaturdatei könnte somit durch diese Faktoren zustande gekommen sein. Andererseits untermauert dieses Ergebnis das der spinalen HIT-GBM Datei, das nicht durch eine ungleiche Verteilung verfälscht wurde. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit ist die Abwesenheit von Tumorabsiedlungen möglicherweise ein positiver prognostischer Faktor bei Kindern mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch den Resektionsgrad

In der Literaturdatei fand sich ein starker Zusammenhang zwischen Resektionsgrad und Überlebenszeit. Die Kinder, die einer kompletten Resektion zuteil wurden, hatten signifikant bessere Überlebensraten. In den Chi-Quadrat Analysen der Literaturdatei zeigte sich, dass diese Kinder mit kompletter Resektion signifikant seltener Tumorabsiedlungen entwickelten. Der gleiche Zusammenhang zwischen Resektionsgrad und Überlebenszeit bestätigte sich in den Analysen der kranialen Matched-Pair Datenbank. Hier wiesen die komplett resezierten Tumoren signifikant seltener ein infiltratives Wachstum auf und waren überproportional häufig in der Großhirnrinde lokalisiert. Wider Erwarten konnte im spinalen HIT-GBM Kollektiv kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, es zeichnete sich jedoch auch hier der gleiche Trend ab. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten somit deutlich darauf hin, dass Kinder mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen von einer kompletten Tumorresektion profitieren.

Durch das infiltrative Wachstum der hochgradig malignen Astrozytome ist es häufig unmöglich den spinalen Tumor ohne zusätzliche neurologische Defizite komplett zu entfernen. McGirt et al. [13] machte hingegen die Erfahrung, dass die neurologische Funktion trotz radikaler Resektion erhalten werden kann. Seine Daten belegen [38], dass von 16 Kindern mit komplett resezierten intramedullären Tumoren, die Mehrheit eine Verbesserung der postoperativen Funktion erfuhr.

Welcher Grad der Operationsradikalität die richtige Balance zwischen diesen gegensätzlichen Gesichtspunkten schafft, wird in der Literatur rege diskutiert. Cohen et al. [19], Epstein et al. 1992 [34] und Santi et al. [28] plädieren aufgrund infiltrativen Wachstums, schwerer Abgrenzbarkeit und schlechter Prognose trotz intensiver Therapie für ein zurückhaltendes Operationsvorgehen. Houten et al. [31] erklärte, dass eine komplette Resektion unter Erhaltung der neurologischen Funktion in den meisten Fällen nicht möglich ist. McGirt et al. [38] stellte mithilfe neuster Operationstechniken hingegen das Gegenteil fest. Er untersuchte Erwachsene und Kinder mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen und zeigte signifikant bessere Überlebensraten von Patienten mit AA auf, die komplett reseziert wurden [13]. Bei GBM hatte die komplett Entfernung dagegen einen signifikant negativen Einfluss auf die Überlebenszeit. Lunardi et al. [36] plädiert für ein radikales Operationsvorgehen bei intramedullären Tumoren. Constantini et al. [65] zeigte eine signifikante Beeinflussung der progressionsfreien Überlebenszeit. Außerdem war er der Ansicht, dass Patienten deren Tumoren radikal operiert wurden, häufiger Tumorabsiedlungen entwickelten. In diesem Punkt machten wir im Matched-Pair Kollektiv gegenteilige Erfahrungen. Die Datenlage und die Meinungen der Literatur liegen also weit auseinander.

Aufgrund der ausgeprägten Signifikanzen der Literatur- und kranialen Matched-Pair Datenbank und dem gleichen Trend in der spinalen HIT-GBM Datenbank, ist anzunehmen, dass die Überlebenszeit

durch eine komplette Resektion positiv beeinflussbar ist. Daher sollte bei spinalen Astrozytomen, ebenso wie kaniellen Astrozytomen, eine komplette Resektion angestrebt werden.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch Strahlentherapie

Postoperativ wird die Strahlentherapie routinemäßig mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt. In der Literaturdatenbank hatte eine erfolgte Strahlentherapie keinen Einfluss auf die Überlebenszeit, ebenso wie das Zielvolumen und die Strahlendosis. In der spinalen HIT-GBM Datenbank konnte nur eine Subgruppenanalyse zur Strahlendosis durchgeführt werden, auch hier fand sich keine dosisabhängige Beeinflussung der Überlebensraten. In der Matched-Pair Datenbank überlebten die Kinder, deren Gliom mit mehr als 59 Gy bestrahlt wurde, tendenziell länger als Patienten, die eine geringere Strahlendosis erhalten hatten ($p=0,08$).

Daten einiger Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass Patienten mit inkomplett resezierten spinalen Astrozytomen durch zusätzliche Strahlentherapie einen Überlebensvorteil gewinnen. Jedoch war die statistische Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahlen gering [7,20,41,42]. Johnson et al. [20] und Kopelson et al. [42] plädieren für eine kraniospinale Bestrahlung zur Prävention einer Tumordissemination. Andere Autoren waren wiederum überzeugt, dass diese Patienten nicht von einer Bestrahlung profitieren [8,43,64-66]. Eine Beziehung zwischen Strahlendosis und Überlebenszeit konnte bei vielen Veröffentlichungen nicht nachgewiesen werden [66-68,74].

In der Therapie kanieller hochgradig maligner Astrozytome ist die Rolle der Strahlentherapie unumstritten. Walker et al. zeigte [75] durch die Bestrahlung eine Verdopplung der medianen Überlebenszeit bei Patienten mit Glioblastomen.

Anhand der Literatur- und HIT-GBM Analyse stellen sich Strahlentherapie, Zielvolumen und Strahlendosis bei spinal lokalisierten hochgradig malignen Astrozytomen nicht als prognostischen Faktor dar. Diese Beobachtung wird durch die Datenlage der Literatur unterstützt. Für das Gegenteil, also ein schlechteres Outcome durch Strahlentherapie, gibt es jedoch auch keinerlei Anhaltspunkte. Daher sollten die Kinder mit spinalen Gliomen ebenso behandelt werden, wie die Kinder mit kaniellen Gliomen. Für statistisch valide Aussagen wird auch bei diesem Parameter ein größeres Kollektiv benötigt.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch Chemotherapie

In der Literaturdatenbank hatte eine erfolgte Chemotherapie keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Bei den beiden HIT-GBM Kollektiven konnte dieser Vergleich nicht gezogen werden, da fast alle Kinder eine Chemotherapie erhalten hatten.

Für Kinder mit spinalen hochgradig malignen Tumoren ist aufgrund niedriger Fallzahlen unklar, ob diese von einer Chemotherapie profitieren [12,37]. Lowis et al. [54] beschreibt den Fall eines 19-monatigen Kindes mit zervikalem AA, dessen Erkrankung nach subtotaler Resektion rapide voranschritt. Nach erfolgter Chemotherapie kam es zu einer merklichen klinischen Verbesserung. Nach einem Jahr zytostatischer Therapie war die Erkrankung nicht mehr nachweisbar. Cohen et al. [19] verabreichte seinen Patienten acht verschiedene Zytostatika innerhalb eines Tages („8-in-1“-therapy).

Bei Kindern mit kraniellen Astrozytomen hingegen wurden in der Vergangenheit enorme Fortschritte erzielt und hohe Patientenzahlen erlaubten eindeutige, statistische Aussagen. Im Kollektiv der Patienten mit kraniellen Gliomen gilt die Hypothese, dass Chemotherapie einen Überlebensvorteil verschafft, als gesichert [3,76].

Weiss et al. [45] vertrat bereits 1997 die Meinung, dass daher und aufgrund niedriger Fallzahlen die Patienten mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen genauso zytostatisch behandelt werden sollten, wie Patienten mit kraniellen Tumoren. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit kommt man hier zu genau dieser Schlussfolgerung.

Beeinflussung der Überlebenszeit durch eine Zweitoperation

In der Literaturdatei wurde die Überlebenszeit signifikant positiv von der Durchführung einer Zweitoperation beeinflusst ($p=0,0350$). Die Chi-Quadrat Analysen der gebildeten Subgruppen zeigten eine homogene Verteilung anderer wichtig erscheinender Charakteristika wie Alter, Symptomdauer, Tumorausdehnung, Histologie, Tumorabsiedlungen und Resektionsgrad. In der spinalen HIT-GBM und der kraniellen Matched-Pair Datenbank ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensraten zwischen Kindern mit und Kindern ohne Zweitresektion. Beim Vergleich der Datenbanken miteinander fanden sich keine signifikanten Unterschiede. In der Literatur hatte sich bisher noch kein Autor mit der prognostischen Relevanz einer Zweitoperation beschäftigt.

Das signifikante Ergebnis der Literaturdatenbank stellt die erfolgte Zweitoperation als prognostisch signifikanten Faktor dar. Da in den vergleichenden Überlebensanalysen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Datenbanken gefunden wurden, ist nicht auszuschließen, dass eine Zweitoperation auch in den beiden anderen Kollektiven einen Einfluss auf die Überlebensraten der Kinder ausübt. Für statistische Validität sollte dies an größeren Kollektiven erforscht werden.

VIII. Schlussfolgerung

Zusammenfassend unterscheidet sich die spinale HIT-GBM Datenbank nur unwesentlich von der spinalen Literaturdatenbank und der kranialen Matched-Pair Datenbank.

Durch die größere Fallzahl der Literaturdatenbank konnten statistisch sicherere Aussagen getroffen werden als in der spinalen HIT-GBM Datenbank. Hier fanden sich jedoch bei den meisten Variablen die gleichen Tendenzen. Somit untermauert die spinale HIT-GBM Datenbank die Ergebnisse der Literaturdatenbank. Prognostisch günstige Faktoren waren ein geringes Alter, eine lange Symptomdauer, die Abwesenheit eines erhöhten intrakraniellen Drucks, die Einbeziehung großer Teile des Rückenmarks, die Histologie eines AA, die Abwesenheit von Tumorabsiedlungen und eine komplettte Resektion. Eine durchgeführte Zweitoperation stellte in der Literaturdatenbank einen signifikanten prognostischen Faktor dar, im spinalen HIT-GBM Kollektiv beeinflusste dieser Faktor die Überlebenszeit nicht.

Bei der Therapie der Kinder mit spinalen hochgradig malignen Astrozytomen sollte, genau wie bei Kindern mit kranialen Gliomen, eine komplettte Tumorresektion angestrebt werden. Bei inkompletter Resektion kann eine Zweitoperation in Erwägung gezogen werden, um Tumorfreiheit zu erreichen.

Die Rolle der adjuvanten Therapie bleibt für die Kinder mit spinalen Astrozytomen nach wie vor unklar. Bisher gibt es keinen Anhaltspunkt, dass Strahlen- oder Chemotherapie zu einem schlechteren Outcome führen. Dass die spinale HIT-GBM Datenbank weitestgehend der kranialen Matched-Pair Datenbank entspricht, ist zudem nicht auf einen systemischen Fehler zurückzuführen, da die beiden Kollektive der gleichen Studiendatei entstammen. Auf die niedrige Fallzahl der spinalen HIT-GBM Datenbank ist die Übereinstimmung ebenfalls nicht zurückzuführen, da die Ergebnisse der HIT-GBM Datenbank durch die spinale Literaturdatenbank untermauert wurden. Aus diesen Gründen sollten Kinder mit spinalen Tumoren weiterhin in die Protokolle der Kinder mit kranialen Astrozytomen eingeschlossen werden. Die Entwicklung eines eigenen Therapieplans kann zu diesem Zeitpunkt nicht evidenzbasiert empfohlen werden.

IX. Literaturverzeichnis

Reference List

- [1] Kleinhues P. Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System, WHO Classification of Tumors. Oxford University Press, USA. 2000.
- [2] Schold S.C.Jr., Burger P.C., Mendelsohn D.B., Glatstein E.J., Minna J.D., Schold C.C. Primary Tumors of the Brain and Spinal Cord. Butterworth-Heinemann, Newton, Mass. 1997.
- [3] Allen JC, Aviner S, Yates AJ, Boyett JM, Cherlow JM, Turski PA et al. Treatment of high-grade spinal cord astrocytoma of childhood with "8-in-1" chemotherapy and radiotherapy: a pilot study of CCG-945. Children's Cancer Group. J Neurosurg 1998; 88(2): 215-20.
- [4] Constantini S, Houten J, Miller DC, Freed D, Ozek MM, Rorke LB et al. Intramedullary spinal cord tumors in children under the age of 3 years. J Neurosurg 1996; 85(6): 1036-43.
- [5] Hardison HH, Packer RJ, Rorke LB, Schut L, Sutton LN, Bruce DA. Outcome of children with primary intramedullary spinal cord tumors. Childs Nerv Syst 1987; 3(2): 89-92.
- [6] Keating F.K., Goodrich J.T., Packer R.J. Tumors of the Pediatric Central Nervous System. 2001.
- [7] Reimer R, Onofrio BM. Astrocytomas of the spinal cord in children and adolescents. J Neurosurg 1985; 63(5): 669-75.
- [8] Rossitch E Jr, Zeidman SM, Burger PC, Curnes JT, Harsh C, Anscher M, Oakes WJ. Clinical and pathological analysis of spinal cord astrocytomas in children. Neurosurgery 1990; 27(2): 193-6.
- [9] Houten JK, Weiner HL. Pediatric intramedullary spinal cord tumors: special considerations. J Neurooncol 2000; 47(3): 225-30.
- [10] DeSousa AL, Kalsbeck JE, Mealey J, Jr., Campbell RL, Hockey A. Intraspinous tumors in children. A review of 81 cases. J Neurosurg 1979; 51(4): 437-45.
- [11] Miller DC. Surgical pathology of intramedullary spinal cord neoplasms. J Neurooncol 2000; 47(3): 189-94.
- [12] Gupta N., Banerjee A., Haas-Kogan D. Pediatric CNS Tumors. Springer Verlag. 2004.
- [13] McGirt MJ, Goldstein IM, Chaichana KL, Tobias ME, Kothbauer KF, Jallo GI. Extent of surgical resection of malignant astrocytomas of the spinal cord: outcome analysis of 35 patients. Neurosurgery 2008; 63(1): 55-60.
- [14] Epstein F. Spinal cord astrocytomas of childhood. Prog Exp Tumor Res 1987; 30: 135-53.
- [15] Grabb PA, Kelly DR, Fulmer BB, Palmer C. Radiation-induced glioma of the spinal cord. Pediatr Neurosurg 1996; 25(4): 214-9.
- [16] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4 ed. World Health Organization. 2007.

- [17] Riede U.N., Schäfer H.E., Werner M. Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme Verlag, Stuttgart. 2003.
- [18] Ciappetta P, Salvati M, Capoccia G, Artico M, Raco A, Fortuna A. Spinal glioblastomas: report of seven cases and review of the literature. Neurosurgery 1991; 28(2): 302-6.
- [19] Cohen AR, Wisoff JH, Allen JC, Epstein F. Malignant astrocytomas of the spinal cord. J Neurosurg 1989; 70(1): 50-4.
- [20] Johnson DL, Schwarz S. Intracranial metastases from malignant spinal-cord astrocytoma. Case report. J Neurosurg 1987; 66(4): 621-5.
- [21] Kulkarni AV, Armstrong DC, Drake JM. MR characteristics of malignant spinal cord astrocytomas in children. Can J Neurol Sci 1999; 26(4): 290-3.
- [22] Lee HK, Chang EL, Fuller GN, Aldape KD, Atkinson GJ, Levy LB et al. The prognostic value of neurologic function in astrocytic spinal cord glioma. Neuro Oncol 2003; 5(3): 208-13.
- [23] Miller TJ, Wang H. Case report: radiologic diagnosis of intracranial and intraspinal subarachnoid metastasis from a malignant spinal cord astrocytoma. Md Med J 1990; 39(5): 471-3.
- [24] Rossberg C, Litzenberger J. [Intramedullary glioblastoma multiforme with unusual, intracranial neoplastic meningeosis]. Nervenarzt 1988; 59(7): 401-4.
- [25] Eade OE, Urich H. Metastasising gliomas in young subjects. J Pathol 1971; 103(4): 245-56.
- [26] Kurisu K, Uozumi T, Kiya K, Yano T, Ogasawara H, Sugiyama K et al. Malignant astrocytoma with extracranial metastases: a case report. Noshuyo Byori 1993; 10(2): 145-9.
- [27] Newton HB, Rosenblum MK, Walker RW. Extraneural metastases of infratentorial glioblastoma multiforme to the peritoneal cavity. Cancer 1992; 69(8): 2149-53.
- [28] Santi M, Mena H, Wong K, Koeller K, Olsen C, Rushing EJ. Spinal cord malignant astrocytomas. Clinicopathologic features in 36 cases. Cancer 2003; 98(3): 554-61.
- [29] Medhkour A, Chan M. Extremely rare glioblastoma multiforme of the conus medullaris with holocord and brain stem metastases, leading to cranial nerve deficit and respiratory failure: a case report and review of the literature. Surg Neurol 2005; 63(6): 576-82.
- [30] Yamashita Y, Kumabe T, Jokura H, Tominaga T, Yoshimoto T. Intracranial dissemination from thoracic spinal cord anaplastic astrocytoma in a patient with idiopathic CD4-positive T lymphocytopenia: a case report. Surg Neurol 2001; 56(1): 39-41.
- [31] Houten JK, Cooper PR. Spinal cord astrocytomas: presentation, management and outcome. J Neurooncol 2000; 47(3): 219-24.
- [32] Rifkinson-Mann S, Wisoff JH, Epstein F. The association of hydrocephalus with intramedullary spinal cord tumors: a series of 25 patients. Neurosurgery 1990; 27(5): 749-54.
- [33] Gelabert M, Bollar A, Paseiro MJ, Allut AG. Hydrocephalus and intraspinal tumor in childhood. Childs Nerv Syst 1990; 6(2): 110-2.
- [34] Epstein F, Epstein N. Surgical treatment of spinal cord astrocytomas of childhood. A series of 19 patients. J Neurosurg 1982; 57(5): 685-9.

- [35] Innocenzi G, Salvati M, Cervoni L, Delfini R, Cantore G. Prognostic factors in intramedullary astrocytomas. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99(1): 1-5.
- [36] Lunardi P, Licastro G, Missori P, Ferrante L, Fortuna A. Management of intramedullary tumours in children. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 120(1-2): 59-65.
- [37] Nishio S, Morioka T, Fujii K, Inamura T, Fukui M. Spinal cord gliomas: management and outcome with reference to adjuvant therapy. *J Clin Neurosci* 2000; 7(1): 20-3.
- [38] McGirt MJ, Chaichana KL, Atiba A, Attenello F, Woodworth GF, Jallo GI. Neurological outcome after resection of intramedullary spinal cord tumors in children. *Childs Nerv Syst* 2008; 24(1): 93-7.
- [39] Henne-Brunn D, Düring M, Kremer B. Chirurgie. MLP. 2007.
- [40] Mursch K, Schnabel E, Karzai W, Behnke-Mursch J. Hirntumoroperation an wachen Patienten- Indikationen und Ergebnisse. *Ärzteblatt Thüringen* 3[18], 164-166. 2007. Ref Type: Magazine Article
- [41] Linstadt DE, Wara WM, Leibel SA, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE. Postoperative radiotherapy of primary spinal cord tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16(6): 1397-403.
- [42] Kopelson G, Linggood RM, Kleinman GM, Doucette J, Wang CC. Management of intramedullary spinal cord tumors. *Radiology* 1980; 135(2): 473-9.
- [43] Sandler HM, Papadopoulos SM, Thornton AF, Jr., Ross DA. Spinal cord astrocytomas: results of therapy. *Neurosurgery* 1992; 30(4): 490-3.
- [44] Hulshof MC, Menten J, Dito JJ, Dreissen JJ, van den BR, Gonzalez GD. Treatment results in primary intraspinal gliomas. *Radiother Oncol* 1993; 29(3): 294-300.
- [45] Weiss E, Klingebiel T, Kortmann RD, Hess CF, Bamberg M. Intraspinal high-grade astrocytoma in a child--rationale for chemotherapy and more intensive radiotherapy? *Childs Nerv Syst* 1997; 13(2): 108-12.
- [46] Wagner S, Reinert C, Schmid HJ, Liebeskind AK, Jorch N, Langler A et al. High-dose methotrexate prior to simultaneous radiochemotherapy in children with malignant high-grade gliomas. *Anticancer Res* 2005; 25(3c): 2583-7.
- [47] Wolff JE, Wagner S, Sindichakis M, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD et al. Simultaneous radiochemotherapy in pediatric patients with high-grade glioma: a phase I study. *Anticancer Res* 2002; 22(6B): 3569-72.
- [48] Wolff JE, Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Urban C, Graf N, Kuhl J. Preradiation chemotherapy for pediatric patients with high-grade glioma. *Cancer* 2002; 94(1): 264-71.
- [49] Wolff JE, Classen CF, Wagner S, Kortmann RD, Palla SL, Pietsch T et al. Subpopulations of malignant gliomas in pediatric patients: analysis of the HIT-GBM database. *J Neurooncol* 2008; 87(2): 155-64.
- [50] Wolff JE, Westphal S, Molenkamp G, Gnekow A, Warmuth-Metz M, Rating D, Kuehl J. Treatment of paediatric pontine glioma with oral temozolamide and etoposide. *Br J Cancer* 2002; 87(9): 945-9.

- [51] Wolff JE, Molenkamp G, Westphal S, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD, Kuehl J. Oral trofosfamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 2000; 89(10): 2131-7.
- [52] Merchant TE, Nguyen D, Thompson SJ, Reardon DA, Kun LE, Sanford RA. High-grade pediatric spinal cord tumors. *Pediatr Neurosurg* 1999; 30(1): 1-5.
- [53] Klepstad P, Borchgrevink P, Hval B, Flaat S, Kaasa S. Long-term treatment with ketamine in a 12-year-old girl with severe neuropathic pain caused by a cervical spinal tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(9): 616-9.
- [54] Lewis SP, Pizer BL, Coakham H, Nelson RJ, Bouffet E. Chemotherapy for spinal cord astrocytoma: can natural history be modified? *Childs Nerv Syst* 1998; 14(7): 317-21.
- [55] Mortara R, Parker JC, Jr., Brooks WH. Glioblastoma multiforme of the spinal cord. *Surg Neurol* 1974; 2(2): 115-9.
- [56] Przybylski GJ, Albright AL, Martinez AJ. Spinal cord astrocytomas: long-term results comparing treatments in children. *Childs Nerv Syst* 1997; 13(7): 375-82.
- [57] Shirato H, Kamada T, Hida K, Koyanagi I, Iwasaki Y, Miyasaka K, Abe H. The role of radiotherapy in the management of spinal cord glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(2): 323-8.
- [58] Stecco A, Quirico C, Giampietro A, Sessa G, Boldorini R, Carriero A. Glioblastoma multiforme of the conus medullaris in a child: description of a case and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(8): 2157-60.
- [59] McCormick PC, Torres R, Post KD, Stein BM. Intramedullary ependymoma of the spinal cord. *J Neurosurg* 1990; 72(4): 523-32.
- [60] Kernohan J.W., Sayre J. Tumors of the Central Nervous System. *Atlas of Tumor Pathology*, Fascicle 35, Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1952.
- [61] Wagner S, Benesch M, Berthold F, Gnekow AK, Rutkowski S, Strater R et al. Secondary dissemination in children with high-grade malignant gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *Br J Cancer* 2006; 95(8): 991-7.
- [62] Sedlmeier P. Jenseits des Signifikanztest-Rituals: Ergänzungen und Alternativen. *Methods of Psychological Research Online* 1996; Vol.1(No.4).
- [63] Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985; 56(5): 1106-11.
- [64] Bouffet E, Pierre-Kahn A, Marchal JC, Jouvet A, Kalifa C, Choux M et al. Prognostic factors in pediatric spinal cord astrocytoma. *Cancer* 1998; 83(11): 2391-9.
- [65] Constantini S, Miller DC, Allen JC, Rorke LB, Freed D, Epstein FJ. Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg* 2000; 93(2 Suppl): 183-93.
- [66] Huddart R, Traish D, Ashley S, Moore A, Brada M. Management of spinal astrocytoma with conservative surgery and radiotherapy. *Br J Neurosurg* 1993; 7(5): 473-81.

- [67] Jyothirmayi R, Madhavan J, Nair MK, Rajan B. Conservative surgery and radiotherapy in the treatment of spinal cord astrocytoma. *J Neurooncol* 1997; 33(3): 205-11.
- [68] Woo SY, Donaldson SS, Cox RS. Astrocytoma in children: 14 years' experience at Stanford University Medical Center. *J Clin Oncol* 1988; 6(6): 1001-7.
- [69] Schijman E, Zuccaro G, Monges JA. Spinal tumors and hydrocephalus. *Childs Brain* 1981; 8(6): 401-5.
- [70] Kim MS, Chung CK, Choe G, Kim IH, Kim HJ. Intramedullary spinal cord astrocytoma in adults: postoperative outcome. *J Neurooncol* 2001; 52(1): 85-94.
- [71] Goh KY, Velasquez L, Epstein FJ. Pediatric intramedullary spinal cord tumors: is surgery alone enough? *Pediatr Neurosurg* 1997; 27(1): 34-9.
- [72] Kopelson G, Linggood RM. Intramedullary spinal cord astrocytoma versus glioblastoma: the prognostic importance of histologic grade. *Cancer* 1982; 50(4): 732-5.
- [73] Saleh J, Afshar F. Spinal cord astrocytoma with intracranial spread: detection by magnetic resonance imaging. *Br J Neurosurg* 1987; 1(4): 503-8.
- [74] Zorlu F, Ozyigit G, Gurkaynak M, Soylemezoglu F, Akyol F, Lale A, I. Postoperative radiotherapy results in primary spinal cord astrocytomas. *Radiother Oncol* 2005; 74(1): 45-8.
- [75] Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5(10): 1725-31.
- [76] Spoto R, Ertel IJ, Jenkin RD, Boesel CP, Venes JL, Ortega JA et al. 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* 1989; 7(2): 165-77.

X. Anhang

X.1. Abkürzungsverzeichnis

1YOS	Einjahresüberlebensrate
2YOS	Zweijahresüberlebensrate
5YOS	Fünfjahresüberlebensrate
AA	Anaplastisches Astrozytom
Abb.	Abbildung
CT	Computertomogramm
EFS	Eventfreie Lebenszeit (event free survival)
EGFR	Epidermal growth factor receptor
etc.	Et cetera
GBM	Glioblastoma multiforme
Gy	Gray (Einheit der Strahlentherapiedosierung)
HIT	Hirntumor-Studie (Netzwerk von Therapieprotokollen)
LOH	Loss of heterozygosity
MRT	Magnetresonanztomographie
NF	Neurologische Funktion
OS	Gesamtüberlebenszeit (overall survival)
SPSS	Statistical Package for Social Studies
Tab.	Tabelle
TP53	Tumorprotein 53
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.Bsp.	Zum Beispiel

X.2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Histologie eines anaplastischen Astrozytoms mit Hyperzellularität (A), nukleärer Akkumulation von TP53 (B), nukleären Atypien mit hoher Mitoserate (C) und Tumorzellen mit Exprimierung des Proliferationsmarkers MIB-1. [1]	7
Abb. 2:	Aussehen eines Glioblastoms mit hochgradiger Aplasie (A), Nekrosen, thrombosierten Tumorgefäßen (B) und Pseudopalisaden mit Nekrosen (C). [1]	8
Abb. 3:	Sagittales MRT eines spinalen Astrozytoms: T1-gewichtete Aufnahmen vor (A) und nach (B) Kontrastmittelgabe, die T2-Wichtung zeigt eine hohe Signalintensität des Tumors (C). [2]	11
Abb. 4:	Übersicht der Therapieprotokolle HIT-GBM-A, -B und -C	19
Abb. 5:	Übersicht des HIT-GBM-D Protokolls	20
Abb. 6:	Deskriptive Statistik: Dauer der Symptome vor Diagnosestellung	31
Abb. 7:	Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Vergleich von Gesamtüberleben (OS) und eventfreier Lebenszeit (EFS).....	44
Abb. 8:	Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	45
Abb. 9:	Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Symptomdauer	47
Abb. 10:	Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorausdehnung	48
Abb. 11:	Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die präoperative neurologische Funktion (NF).....	49
Abb. 12:	Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorhistologie.....	50
Abb. 13:	Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die An- oder Abwesenheit von Tumorabsiedlungen	52
Abb. 14:	Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch den Grad der Tumorresektion.....	54
Abb. 15:	Überlebensanalysen der spinalen HIT-GBM Datenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die verabreichte Strahlentherapiedosis.....	55
Abb. 16:	Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Vergleich von Gesamtüberleben (OS) und eventfreier Lebenszeit (EFS).....	58
Abb. 17:	Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch das Alter	59
Abb. 18:	Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Symptomdauer	60

Abb. 19:	Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch einen erhöhten intrakraniellen Druck	61
Abb. 20:	Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorausdehnung	63
Abb. 21:	Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die präoperative neurologische Funktion (NF).....	64
Abb. 22:	Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die Tumorhistologie	65
Abb. 23:	Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch die An- oder Abwesenheit von Tumorabsiedlungen	66
Abb. 24:	Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebensdauer durch den Grad der Tumorresektion.....	68
Abb. 25:	Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die verabreichte Strahlentherapiedosis	70
Abb. 26:	Überlebensanalysen der spinalen Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch eine erfolgte Zweitoperation.....	71
Abb. 27:	Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Vergleich von Gesamtüberleben (OS) und eventfreier Lebenszeit (EFS).....	73
Abb. 28:	Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	74
Abb. 29:	Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch Geschlecht	75
Abb. 30:	Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Tumorlokalisation	77
Abb. 31:	Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Tumorhistologie.....	78
Abb. 32:	Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch das Vorliegen einer diffusen Tumorbegrenzung.....	79
Abb. 33:	Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die An- oder Abwesenheit von Tumorzysten	80
Abb. 34:	Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Tumorresektion und den Grad der Tumorresektion.....	83
Abb. 35:	Überlebensanalysen der kranialen Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Strahlentherapiedosis	84
Abb. 36:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Gesamtüberleben (OS).....	87

Abb. 37:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: eventfreie Lebenszeit (EFS)	88
Abb. 38:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch das Alter.....	89
Abb. 39:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Symptomdauer.....	90
Abb. 40:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Tumorausdehnung.....	91
Abb. 41:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Tumorhistologie	92
Abb. 42:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und spinaler Literaturdatenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch den Grad der Tumorresektion	94
Abb. 43:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranieller Matched-Pair Datenbank: Gesamtüberleben (OS).....	97
Abb. 44:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranieller Matched-Pair Datenbank: eventfreie Lebenszeit (EFS)	98
Abb. 45:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranieller Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch das Alter	99
Abb. 46:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranieller Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Symptomdauer.....	100
Abb. 47:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranieller Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch die Tumorhistologie.....	101
Abb. 48:	Vergleich von spinaler HIT-GBM- und kranieller Matched-Pair Datenbank: Beeinflussung der Überlebendauer durch den Grad der Tumorresektion.....	103

X.3. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Vergleichbarkeit von spinaler HIT-GBM Datenbank und Literaturdatenbank: Verteilung von prognostischen Faktoren und Therapiemodalitäten innerhalb der Kollektive.....	41
Tab. 2:	Vergleichbarkeit von spinaler HIT-GBM Datenbank und kranialer Matched-Pair Datenbank: Verteilung von prognostischen Faktoren und Therapiemodalitäten innerhalb der Kollektive.....	42
Tab. 3:	Überlebensanalysen: Prognostische Faktoren der spinalen HIT-GBM Datenbank	43
Tab. 4:	Überlebensanalysen: Therapiemodalitäten der spinalen HIT-GBM Datenbank.....	53
Tab. 5:	Überlebensanalysen: Prognostische Faktoren der spinalen Literaturdatenbank	57
Tab. 6:	Überlebensanalysen: Therapiemodalitäten der spinalen Literaturdatenbank	67
Tab. 7:	Überlebensanalysen: Prognostische Faktoren der kranialen Matched-Pair Datenbank.....	72
Tab. 8:	Überlebensanalysen: Therapiemodalitäten der kranialen Matched-Pair Datenbank	82
Tab. 9:	Überlebensanalysen: Vergleich prognostischer Faktoren der spinalen HIT-GBM- und spinalen Literaturdatenbank.....	87
Tab. 10:	Überlebensanalysen: Vergleich der Therapiemodalitäten der spinalen HIT-GBM- und spinalen Literaturdatenbank.....	93
Tab. 11:	Überlebensanalysen: Vergleich prognostischer Faktoren der spinalen HIT-GBM und kranialen Matched-Pair Datenbank	96
Tab. 12:	Überlebensanalysen: Vergleich der Therapiemodalitäten der spinalen HIT-GBM und kranialen Matched-Pair Datenbank	103
Tab. 13:	Chi-Quadrat-Analysen der spinalen HIT-GBM Datenbank.....	128
Tab. 14:	Chi-Quadrat-Analysen der spinalen Literaturdatenbank	129
Tab. 15:	Chi-Quadrat-Analysen der kranialen Matched-Pair Datenbank.....	130

X.4. Tabellenanhang

HIT-GBM-spinal	n	Alter (<=9)	Alter (>9)	Sig (<5)	Tumor (>=5)	Sig (<=2)	Symp (>=2)	Sig (>2)	NF (1)	Sig (2,3,4)	Histo (AA)	Histo (GBM)	Sig (ja)	Mets (nein)	Sig (nein)
n	22	6	16						6	15			13	9	8
Tumorausdehnung															
< 5 Segm	11	13.6%	36.4%	1.000	-	-	-	-							
= 5 Segm	11	13.6%	36.4%	-	-	-	-	-							
Symptomdauer															
<=2 Mon	11	9.5%	42.9%	0.361	19.0%	33.3%	0.395	-	-	-					
>2 Mon	10	19.0%	28.6%	-	28.6%	19.0%	-	-							
NF präoperativ															
1	6	9.5%	19.0%	1.000	9.5%	19.0%	0.635	14.3%	14.3%	1.000	-	-	-	-	-
2, 3, 4	15	19.0%	52.4%	-	38.1%	33.3%	-	38.1%	33.3%	-	-	-	-	-	-
Histologie															
AA	13	18.2%	40.9%	1.000	27.3%	31.8%	1.000	19.0%	38.1%	0.080	14.3%	42.9%	1.000	-	-
GBM	9	9.1%	31.8%	-	22.7%	18.2%	-	33.3%	9.5%	-	14.3%	28.6%	-	-	-
Metastasen															
ja	8	6.3%	43.8%	0.119	37.5%	12.5%	0.608	26.7%	20.0%	0.619	13.3%	33.3%	1.000	31.3%	18.8%
nein	8	31.3%	18.8%	-	25.0%	25.0%	-	20.0%	33.3%	-	13.3%	40.0%	-	37.5%	12.5%
Resektion															
total	5	4.5%	18.2%	1.000	4.5%	18.2%	0.311	14.3%	9.5%	1.000	9.5%	14.3%	0.598	9.1%	13.6%
andere	17	22.7%	54.5%	-	45.5%	31.8%	-	38.1%	38.1%	-	19.0%	57.1%	-	50.0%	27.3%

Tab. 13: Chi-Quadrat-Analysen der spinalen HIT-GBM Datenbank

Literatur-spinal	n	Alter	Alter	Sig	Tumor	Tumor	Sig	Symp	Symp	Sig	Histo	Histo	Sig	Druck	Druck	Sig	Mets	Mets	Sig	2ndOP	2ndOP	Sig		
		(<7)	(>=7)		(<7)	(>=7)		(<=2)	(>2)		(AA)	(GBM)		(ja)	(nein)		(ZNS)	(nein)		(ja)	(nein)			
n	84	20	64		36	17		22	30		35	45		16	15		29	41		10	6			
Tumorausdehnung	53																							
< 7 Segmente	36	11.3%	56.6%	0.086	-	-																		
>= 7 Segmente	17	13.2%	18.9%	-	-																			
Symptomdauer	52																							
<=2 Mon.	22	5.8%	36.5%	0.194	29.2%	4.2%	0.079	-	-															
>2 Mon.	30	19.2%	38.5%	-	29.2%	37.5%	-	-																
Histologie	80																							
AA	35	12.5%	31.3%	0.179	40.8%	16.3%	0.762	6.3%	22.9%	0.054	-	-												
GBM	45	8.8%	47.5%	-	28.6%	14.3%	-	39.6%	31.3%	-														
Erhöhter Hirndruck	31																							
ja	16	9.7%	41.9%	0.433	25.0%	50.0%	1.000	27.6%	24.1%	0.715	0.0%	51.6%	0.002	-	-	-								
nein	15	16.1%	32.3%	-	25.0%	0.0%	-	20.7%	27.6%	-	22.6%	25.8%	-	-	-									
Metastasen	70																							
ZNS	29	10.0%	31.4%	1.000	31.0%	7.1%	0.180	27.7%	21.3%	0.147	10.6%	30.3%	0.023	37.9%	17.2%	0.025	-	-						
nein	41	12.9%	45.7%	-	35.7%	26.2%	-	17.0%	34.0%	-	33.3%	25.8%	-	10.3%	34.5%	-	-	-						
Zweitoperation	16																							
ja	10	18.8%	43.8%	0.250	35.7%	35.7%	0.580	20.0%	40.0%	0.622	43.8%	18.8%	0.119	-	-	-	21.4%	50.0%	0.580	-	-			
nein	6	0.0%	37.5%	-	21.4%	7.1%	-	20.0%	20.0%	-	6.3%	31.3%	-	-	-	14.3%	14.3%	-	-					
Resektion	63																							
total	18	7.9%	20.6%	1.000	15.7%	15.7%	0.115	6.1%	24.2%	0.430	20.3%	6.8%	0.233	0.0%	15.4%	0.487	2.0%	30.0%	0.004	33.3%	6.7%	0.287	-	
nicht-total	45	19.0%	52.4%	-	51.0%	17.6%	-	27.3%	42.4%	-	39.0%	33.9%	-	38.5%	46.2%	-	32.0%	36.0%	-	26.7%	33.3%	-		

Tab. 14: Chi-Quadrat-Analysen der spinalen Literaturdatenbank

	n	Sex (m)	Sex (w)	Sig (GR) (andere)	Lok (ø)	Sig (ø)	Zyst (nein)	Sig (ø)	diffus (nein)	Sig (ø)	Histo (AA)	Histo (GBM)	Res (total)	Sig (NT)
Lokalisation	66													
Großhirnrinde (GR)	32	21.2%	27.3%	0.324	-	-								
andere	34	30.3%	21.2%	-	-									
Zystischer Tumorant	53													
ja	24	18.9%	26.4%	0.173	22.6%	22.6%	0.786	-	-					
nein	29	34.0%	20.8%	-	24.5%	30.2%	-	-						
Diffuse Begrenzung	49													
ja	29	30.6%	28.60%	0.394	26.5%	32.7%	1.000	26.7%	28.9%	0.359	-	-		
nein	20	26.5%	14.3%	-	18.4%	22.4%	-	13.3%	31.1%	-	-			
Histologie	66													
AA	39	31.8%	27.3%	0.803	18.2%	40.9%	0.001	30.2%	34.0%	0.780	38.8%	26.5%	1.000	-
GBM	27	19.7%	21.2%	-	30.3%	10.6%	-	15.1%	20.8%	-	20.4%	14.3%	-	-
Resektionsgrad	66													
total	15	9.1%	13.6%	0.384	18.2%	4.5%	0.008	13.2%	9.4%	0.341	4.1%	14.3%	0.022	9.1%
nicht total (NT)	51	42.4%	34.8%	-	30.3%	47.0%	-	32.1%	45.3%	-	55.1%	26.5%	-	13.6% 0.135
Zweitoperation	43													
ja	11	31.8%	27.3%	0.803	16.6%	7.0%	0.162	11.4%	11.4%	1.000	14.7%	11.8%	0.704	14.0%
nein	32	19.7%	21.2%	-	32.6%	41.9%	-	37.1%	40.0%	-	47.1%	26.5%	-	11.6% 0.092

Tab. 15: Chi-Quadrat-Analysen der kraniellen Matched-Pair Datenbank

X.5. Danksagung

Herrn Professor Wolff und Herrn PD Kramm danke ich für die freundliche Überlassung dieses Themas.

Ich danke Herrn Professor Bogdahn als Doktorvater und Frau Dr. Wagner als Betreuerin herzlichst für ihre großzügige und engagierte Unterstützung, die maßgeblich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die Geduld und Unterstützung in dieser Zeit.