

Wandel des initialen neurochirurgischen Behandlungsmusters von niedriggradig malignen Gliomen des Kindes- und Jugendalters: Analyse von drei multizentrischen klinischen Studien der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (1996 bis 2018)

Tibor Kelety

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Kelety, Tibor. 2025. "Wandel des initialen neurochirurgischen Behandlungsmusters von niedriggradig malignen Gliomen des Kindes- und Jugendalters: Analyse von drei multizentrischen klinischen Studien der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (1996 bis 2018)." Augsburg: Universität Augsburg.

Nutzungsbedingungen / Terms of use:

CC BY-ND 4.0

Dieses Dokument wird unter folgenden Bedingungen zur Verfügung gestellt: / This document is made available under these conditions:
CC-BY-ND 4.0: Creative Commons: Namensnennung - Keine Bearbeitung
Weitere Informationen finden Sie unter: / For more information see:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/deed.de>



Aus der Kinderklinik des Universitätsklinikums Augsburg

**Wandel des initialen neurochirurgischen
Behandlungsmusters von niedriggradig
malignen Gliomen des Kindes- und
Jugendalters**

-

**Analyse von drei multizentrischen
klinischen Studien der deutschen
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und
Hämatologie (1996 bis 2018)**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

eingereicht an der

Medizinischen Fakultät der Universität Augsburg

von

Tibor Kelety

Augsburg, 21.02.2024



Eidesstattliche Versicherung und Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt wurde. Zudem wurden keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet. Außerdem versichere ich, dass die Dissertation keiner anderen Prüfungskommission vorgelegt wurde und ich mich nicht anderweitig einer Doktorprüfung ohne Erfolg unterzogen habe.

Statutory declaration and statement

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources. As well I declare that I have not submitted a dissertation without success and not passed the oral exam. The present dissertation (neither the entire dissertation nor parts) has not been presented to another examination board.

Augsburg, 21.02.2024

Dissertation eingereicht am: 21.02.2024

Erstgutachter (Hauptbetreuer): Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Michael Frühwald

Zweitgutachterin: Priv.-Doz. Dr. med. Friederike Liesche-Starnecker

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2024

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	6
1.1.	Allgemeine klinische Aspekte zu niedriggradig malignen Gliomen des Kindes- und Jugendalters.....	6
1.2.	Allgemeine Aspekte zur Behandlung von niedriggradig malignen Gliomen des Kindes- und Jugendalters	7
1.3.	Entwicklung der Therapie von niedriggradig malignen Gliomen des Kindes- und Jugendalters über die Zeit.....	8
1.4.	Fragestellung der vorliegenden Studie.....	9
2.	Material und Methoden.....	11
2.1	Material	11
2.1.1.	Die Studien für Kinder und Jugendliche mit niedriggradigen Gliomen....	11
2.1.2.	Ein- und Ausschluss Kriterien der Studien	12
2.1.3.	Behandlungsstrategie der Studien für niedriggradig maligne Gliome des Kindes- und Jugendalters.....	12
2.1.4.	Chirurgisches Vorgehen.....	13
2.1.5.	Nicht-chirurgische Therapie	13
2.1.6.	Bildgebende Diagnostik und Operationsausmaß.....	14
2.1.7.	Förderung	16
2.2.	Verarbeitung der Patientendaten	16
2.2.1.	Daten.....	16
2.2.2.	Einteilung der Altersgruppen	17
2.2.3.	Einteilung der Zeitgruppen	17
2.2.4.	Einteilung der Operationsintervallgruppen.....	19
2.2.5.	Einteilung in Bezug auf Tumorlokalisation und -histologie.....	19
2.3.	Statistische Methoden.....	19
2.3.1.	Deskriptive Statistik	19
2.3.2.	Chi-Quadrat Testungen.....	20
2.3.3.	Logistische Regressionsanalyse.....	20

3.	Ergebnisse.....	21
3.1.	Charakteristika der Gesamtkohorte.....	21
3.1.1.	Epidemiologische Daten der Gesamtkohorte	21
3.1.2.	Epidemiologische Daten der Patienten mit mindestens einer Operation	24
3.1.3.	Strukturierung der Patientenzahlen für die Analysen	26
3.1.4.	Zeitpunkt der ersten Operation und Bezug zur nicht-chirurgischen Therapie.....	28
3.2.	Resektionsausmaß des Ersteingriffs über die Zeit	30
3.2.1.	Ausmaß der ersten Operation in Bezug auf die Tumorlokalisation	32
3.2.2.	Ausmaß der ersten Operation in Abhängigkeit vom NF1 Status	44
3.2.3.	Ausmaß der ersten Operation in Abhängigkeit vom Alter	45
3.2.4.	Ausmaß der ersten Resektion in Bezug auf das Intervall von Diagnose und Tumoroperation	46
3.2.5.	Ausmaß der ersten Operation in Bezug zur Tumorphistologie	50
3.3.	Ergebnisse der binär-logistischen Regressionsanalyse.....	55
3.3.1.	Ausmaß der Tumorresektion im Verlauf der Zeit und in Beziehung zum Patientenalter bei Diagnose	55
3.3.2.	Ausmaß der ersten Tumorresektion in Beziehung zum Neurofibromatose Status, der Tumorlokalisation, dem Geschlecht und der Histologie über die Zeit.....	57
4.	Diskussion	59
4.1.	Zentrales Ergebnis.....	59
4.2.	Diskussion der methodischen Aspekte.....	60
4.2.1	Gesamtkohorte.....	60
4.2.2.	Altersgruppen.....	60
4.2.3.	Zeitgruppen.....	60
4.2.4	„Beobachtungszeitproblem“	61
4.3.	Empfehlungen und Leitlinien zum operativen Vorgehen über die Zeit	63
4.4.	Diskussion der Ergebnisse	65

4.4.1.	Epidemiologische Daten der Patienten mit mindestens einer Operation	65
4.4.2.	OP-Ausmaß nach Lokalisationen	65
4.4.3.	Bedeutung der Histologie für das OP-Ausmaß des Ersteingriffs.....	75
4.4.4.	Bedeutung des Alters für das OP-Ausmaß des Ersteingriffs	76
4.5.	Limitationen	77
4.6.	Ausblick.....	78
5.	Zusammenfassung.....	79
	Summary.....	80
6.	Literaturverzeichnis	81
	Appendix	92
I	Abkürzungsverzeichnis	92
II	Abbildungen im Haupttext	93
III	Abbildungen im Anhang	95
IV	Tabellen im Haupttext	99
V	Tabellen im Anhang	99
VI	Anhang Abbildungen.....	102
VII	Anhang: Tabellen.....	123
VIII	Danksagungen.....	159

Hinweis:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit bei der Bezeichnung von Personengruppen nur die männliche Form verwendet. Weibliche und andere Geschlechtsidentitäten sind, sofern nicht anders gekennzeichnet, ausdrücklich ebenfalls gemeint.

1. Einleitung

Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) machen ein Viertel der soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter aus. Die Neoplasien glialen Ursprungs bilden den größten Anteil, wobei die niedrig-gradigen Gliome (engl. pediatric low-grade glioma – pLGG) fast 50% aller ZNS-Tumordiagnosen im Kindes- und Jugendalter ausmachen (1–3). Sie werden seit vielen Jahren als langsam wachsende Tumoren mit heterogenem biologischem Verhalten, aber ausgezeichnetem Langzeitüberleben beschrieben (4–6).

1.1. Allgemeine klinische Aspekte zu niedriggradig malignen Gliomen des Kindes- und Jugendalters

In Deutschland erkranken jährlich etwa 250 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren neu an einem pLGG (2, 7). Europaweit liegt die Inzidenz bei ca. zwei Neuerkrankungen pro Jahr pro 100.000 Kindern unter 15 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter für pLGG beträgt 6-7 Jahre (1, 2, 8). Einige Diagnosegruppen der pLGG treten bevorzugt bei jüngeren Kindern auf, so dass ein Häufigkeitsgipfel zwischen zwei und fünf Jahren zu beobachten ist. Mit einem Geschlechterverhältnis von 1,1 bis 1,3 : 1 sind Jungen etwas häufiger betroffen als Mädchen (3).

Das Auftreten von pLGG ist häufig mit genetischen Erkrankungen assoziiert – 10-15% aller Patienten weisen eine Neurofibromatose Typ 1 (NF1) mit einem Gliom der Sehbahn oder des Hirnstamms auf (2, 8–12). Bei 1-2% der Patienten entsteht ein subependymales Riesenzellastrozytom im Rahmen eines Tuberöse Sklerose Komplexes (TSC) (3).

Darüber hinaus können pLGG in allen Teilen des ZNS auftreten, am häufigsten jedoch im Kleinhirn (ca. 25%) und in den zentralen Regionen des Großhirns (supratentorielle Mittellinie – SML) (25-33%) (3). Die Verteilung der Tumoren in Bezug auf die Lage innerhalb des ZNS ändert sich mit dem Alter bei Diagnose: Während bei jüngeren Kindern eher zentral gelegene Gliome zu finden sind, treten pLGG bei älteren Jugendlichen eher in den Großhirnhemisphären auf (3).

pLGG-Tumoren können eine Vielzahl von „ZNS-Symptomen“ verursachen (3, 13, 14), z. B. durch Beeinträchtigung wichtiger zentraler Zentren oder Obstruktion des Liquorflusses, deren Ausprägung zudem von ihrer Wachstumsgeschwindigkeit und dem Alter der Patienten beeinflusst wird. Bleibende neurologische Symptome beeinträchtigen langfristig die Lebensqualität (15) sowie die soziale Teilhabe der betroffenen Patienten,

eine Einschränkung der neurokognitiven Entwicklung wurde dabei auch bei rein neurochirurgischer Therapie mehrfach beschrieben (16).

LGG entstehen aus Stützzellen des Nervengewebes (Gliazellen), bleiben meist auf die Ursprungslokalisation begrenzt und weisen ein heterogenes, vorwiegend langsames Wachstumsmuster auf. Daher werden sie als „niedrig-gradig maligne Gliome“ bezeichnet.

Die mehrfach überarbeitete Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von Tumoren des zentralen Nervensystems stuft die pLGG gemäß ihrer biologischen Eigenschaften als Grad I- und II-Tumoren ein (17, 18). WHO-Grad I bedeutet, dass der Tumor mit nur schmaler Infiltrationszone vom umgebenden Gewebe abgrenzbar ist, bei Grad II ist eine eindeutige Abgrenzung nicht mehr möglich. Die Malignisierung eines pLGG ist äußerst selten (19–21) und könnte von der Kombination verschiedener molekularer Defekte abhängig sein (22–24). Bei der Hälfte bis zwei Dritteln der niedrig-gradigen Gliome handelt es sich um pilozytische Astrozytome WHO Grad I (2, 3, 8).

Bei den pLGG ist eine rein histologische Subtypisierung aufgrund der starken morphologischen Ähnlichkeiten oft nicht eindeutig. Durch die Einbeziehung molekularer Veränderungen können diagnostische Gruppen präziser abgegrenzt und in Zukunft vermutlich auch in der Therapie berücksichtigt werden. Im letzten Jahrzehnt wurden zahlreiche Marker gefunden, die hierfür vielversprechend sein könnten (22, 24–29). Einige dieser Marker wurden sukzessive in Subgruppenbestimmungen der pLGG-WHO-Klassifikation aufgenommen (17, 18). Die 2021 erschienene, fünfte Edition der WHO-Klassifikation der Tumoren des Zentralen Nervensystems (CNS5) (17) teilt pLGG in drei Hauptgruppen ein: pädiatrisch diffuse low-grade Gliome, umschriebene astrozytäre Gliome und glioneuronale oder neuronale Tumoren.

In den Studien der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) von 1996 bis 2018 wurden die Behandlungsempfehlungen für pLGG aller Lokalisationen unabhängig von der Histologie entwickelt.

1.2. Allgemeine Aspekte zur Behandlung von niedriggradig malignen Gliomen des Kindes- und Jugendalters

Ziel jeder Hirntumorthherapie ist es, den Tumor und die durch ihn bedingten Symptome zu kontrollieren und bleibende Beeinträchtigungen der Patienten zu vermeiden oder zu minimieren. Der neurochirurgische Eingriff spielt bei der Behandlung von pLGG eine entscheidende Rolle, da die Gewinnung von Tumormaterial eine präzise histologische

Diagnose ermöglicht und die Reduktion der Tumorgröße Kompressionseffekte lindert, bzw. den Liquorfluss regulieren kann und das nachfolgende Vorgehen bestimmt (30, 31).

In den meisten Fällen wird die initiale Tumordiagnose mittels Kernspintomografie (Magnetresonanztomographie, MRT) gestellt. Anschließend ist bei Verdacht auf das Vorliegen eines pLGG zu entscheiden, ob und wie eine histologische Sicherung erfolgen soll. Diese kann in Form einer Biopsie oder im Rahmen einer Tumorresektion erfolgen. In Einzelfällen kann unabhängig vom NF1-Status bei Tumoren der SML und charakteristischem MRT-Befund auf eine Gewebeentnahme verzichtet und eine rein radiologische Diagnose akzeptiert werden (3, 13, 30, 32).

Grundsätzlich ist es wünschenswert, jedes pLGG vollständig zu entfernen oder möglichst wenig Restgewebe zu belassen, da so das Rezidivrisiko am geringsten ist und ggf. nebenwirkungsreiche nicht-chirurgische Therapien vermieden werden könnten. Eine vollständige Resektion ist jedoch aufgrund der Größe, Lage und Ausdehnung der Tumoren häufig nur unter Inkaufnahme von teilweise schweren neurologischen Folgeschäden zu erreichen (30, 33–35).

Zudem konnte bei pLGG gezeigt werden, dass auch nach initialer Teilresektion oder Probeentnahme ein stabiler Krankheitsverlauf erreicht werden kann (30, 36), wozu auch Folgeoperationen beitragen können (2, 37). Daher ist ein neurologischer Folgeschaden durch eine radikale Erstoperation schwerer zu rechtfertigen als bei einem hoch-malignen Tumor, dessen Residuum mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit progredient sein wird. Die Herausforderung bei der neurochirurgischen Therapie von pLGG besteht daher in der Abwägung zwischen der möglichst kompletten initialen Resektion des Tumors und die durch Lokalisation und Größe zu erwartenden Operationsfolgeschäden.

Obwohl die Hauptfaktoren für das Wachstum von Tumoren oder deren Wiederauftreten nach kompletter Resektion sowie das Verhalten der verschiedenen Tumorsubtypen noch nicht vollständig geklärt sind, spielen Größe und Lokalisation der verbleibenden Tumorreste eine wichtige Rolle (37–39).

1.3. Entwicklung der Therapie von niedriggradig malignen Gliomen des Kindes- und Jugendalters über die Zeit

Seit Beginn der Hirntumor-LGG-Studien (HIT) in den 1990er Jahren hat sich die Art und Weise der Behandlungsplanung für pLGG-Patienten weiterentwickelt. Während zu Beginn der 1990er Jahre die primäre Therapieplanung eine neurochirurgische Domäne war, haben sich nach und nach interdisziplinäre Teams (MDT, engl. multi-disciplinary

team) etabliert, deren Zusammensetzung zunehmend über die primär-therapeutischen Disziplinen (Neurochirurgie, Strahlentherapie pädiatrische Onkologie) hinausging und z.B. Vertreter der Neuroradiologie, Neuropädiatrie, Psychoonkologie oder Physio- und Ergotherapie umfasste (7, 21, 30, 32, 34, 40).

Damit verstärkten sich Diskussionen über die Rolle der Chirurgie, einschließlich des initialen Operationsausmaßes, insbesondere bei SML-Tumoren. Im Laufe der Zeit haben sich Vertreter der pädiatrischen Neurochirurgie und der pLGG-Arbeitsgruppen auf einen vorsichtigeren chirurgischen Ansatz für SML-Tumoren geeinigt, bei dem die Operation (OP) als explizit kurativer Eingriff in den Hintergrund trat. Das empfohlene therapeutische Vorgehen wurde folgendermaßen zusammengefasst:

“The overall aim of therapy in childhood and adolescent HCLGG [hypothalamic chiasmatic glioma] is to gain time by controlling tumor progression and to preserve function.”

“Multidisciplinary discussion should be the method adopted for all patients’ diagnostic assessments and clinical decision-making.” - Walker et al 2013 (34)

Ob und wie sich diese Diskussionen um die SML-Tumoren in den letzten zwei Jahrzehnten auf die initiale (chirurgische) Therapie aller pLGG ausgewirkt haben, auch vor dem Hintergrund medizinischer und medizintechnischer Fortschritte (6, 41–44), ist Gegenstand dieser Arbeit.

1.4. Fragestellung der vorliegenden Studie

Während der drei aufeinanderfolgenden multizentrischen pLGG-Studien der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie hat sich die Rekrutierung über zwei Jahrzehnte nahezu verdoppelt bei sonst unveränderten epidemiologischen Merkmalen der Patientenkohorten (2). Allerdings fiel als Nebenaspekt eine Abnahme der kompletten und subtotalen Tumorentfernung bei der ersten Tumoroperation auf (2).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Veränderungen im Ausmaß der initialen neurochirurgischen Resektion für die Gesamtgruppe aller Patienten, die in der HIT-LGG 1996 (45), der SIOP-LGG 2004 Studie (46) und dem LGG-Register (2) registriert waren, analysiert, um Faktoren zu identifizieren, die im Laufe der Zeit mit weniger vollständigen Resektionen einhergingen oder damit in Zusammenhang standen.

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass mögliche Veränderungen im Laufe der Zeit eher auf die zunehmende Akzeptanz internationaler Konsensus-Erklärungen und die

Einhaltung von Leitlinien für die Behandlung von pLGG zurückzuführen sind als auf eine Veränderung der LGG-Patientenpopulation. Der zeitlich früher etablierte vorsichtige Umgang mit SML-Tumoren hat sich demnach im Laufe der Zeit auf den Therapieansatz für LGG anderer Lokalisationen übertragen.

Unter Berücksichtigung aller Veränderungen über die Zeit wird gefragt, welchen Einfluss die Tumorlokalisierung, die histologische Diagnose, das Intervall bis zur ersten Operation oder das Alter bei Diagnose/Operation auf das Ausmaß des ersten operativen Tumoreingriffs haben. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob sich der Anteil der primär nicht-chirurgisch behandelten Patienten im Laufe der Zeit verändert hat und wie er sich zu den primär chirurgisch behandelten Patienten verhält.

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1. Die Studien für Kinder und Jugendliche mit niedriggradigen Gliomen

Die Daten für diese Arbeit entstammen den Datenbanken der deutschen multizentrischen pLGG-Studien der GPOH HIT-LGG 1996, SIOP-LGG 2004 (ClinicalTrials.gov NCT00276640, EudraCT-Nummer 2005-005377-29) und dem LGG-Register. An diesen Studien nahmen zwischen dem 01.10.1996 und 31.12.2018 jeweils 70, 77 und 86 pädiatrisch onkologische Zentren in Deutschland teil (2).

Die bundesweite Studie HIT-LGG 1996 öffnete am 1. Oktober 1996 für die Patientenrekrutierung und wurde am 1. April 2004 von der europäischen SIOP-LGG 2004 abgelöst, während das deutsche LGG-Register anschließend vom 1. April 2012 bis zum 31. Dezember 2018 Patienten registrierte. In die drei Studien wurden Patienten mit LGG aller ZNS-Lokalisationen prospektiv eingeschlossen. Für die Behandlung der Patienten wurde ein mehrarmiges, einheitliches und unverblindetes Therapiekonzept empfohlen.

Zu den Einschlusskriterien gehörten ein Alter von <18 Jahren (<16 Jahre vor der Anhebung der Altersgrenze am 27. April 2007), die histologische Diagnose eines LGG gemäß der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems ohne Vorbehandlung mit Chemo- oder Radiotherapie. Tabelle 1 listet die gültigen Ein- und Ausschlusskriterien. Eine zentrale neuropathologische Referenzdiagnostik wurde empfohlen und war ab der SIOP-LGG 2004 Studie verpflichtend. Die Nachbeobachtung umfasst Informationen bis zum 4. August 2020.

Die Aufnahme der Patienten in die Studien erfolgte nach Einholung der Einverständniserklärung des Patienten, der Eltern und/oder Erziehungsberechtigten.

Die HIT-LGG 1996 Studie wurde von den lokalen und zentralen Ethikkommissionen genehmigt. Ab der SIOP-LGG 2004-Studie wurden die Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung (Edinburgh, Schottland, 2000) sowie die Regeln der WHO und der Europäischen Gemeinschaft für „Gute Klinische Praxis“ (gültig ab 17. Januar 1997) berücksichtigt. Die Protokolle der SIOP-LGG 2004-Studie und des LGG-Registers wurden von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität in München genehmigt (Nr. 179-08 und Nr. 136-12) (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. bis Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

2.1.2. Ein- und Ausschluss Kriterien der Studien

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der pLGG-Studien der GPOH

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter: bis zum vollendeten 16. bzw. 18 Lebensjahr	Primäre Tumorlokalisation: Diffuse intrinsische pontine Tumoren, auch wenn histologisch ein Astrozytom I° oder II° diagnostiziert wurde. Ausnahme: diffuses pontines Gliom II° bei Patienten mit einer NF1
Histologische-LGG-Diagnose gemäß entsprechender WHO-Klassifikation oder radiologische Diagnose	Vorbehandlung mit Radio oder Chemotherapie
Primäre Tumorlokalisation: intrakraniell und/oder Rückenmark	Bestehende gesundheitliche Beeinträchtigungen, die die Durchführung der Studie unmöglich oder ethisch nicht vertretbar machen
Dissemination: mit oder ohne Dissemination	Anzeichen einer Schwangerschaft oder Stillzeit
Begleiterkrankungen: unabhängig vom Vorhandensein assoziierter genetischer Erkrankungen: NF1, TSC	
Einwilligung nach sorgfältiger Aufklärung	

2.1.3. Behandlungsstrategie der Studien für niedriggradig maligne Gliome des Kindes- und Jugendalters

Grundsätzlich wurde für jeden Patienten von der behandelnden Klinik eine individuelle Therapieentscheidung auf der Grundlage des Behandlungsalgorithmus der jeweiligen Studien getroffen.

Bei Diagnosestellung sollte zunächst die Resektion des Tumors unter Berücksichtigung klinischer Parameter und des Tumorsitzes erfolgen, wobei in definierten Fällen auch eine radiologische Tumordiagnose akzeptiert wurde. Für die Einteilung in einen der weiteren Behandlungszweige wurden das Ausmaß der ersten Resektion, die klinische Symptomatik, das Alter und der NF1 Status berücksichtigt. Die alleinige Nachbeobachtung wurde für alle Patienten nach vollständiger Resektion empfohlen. Auch Patienten mit inkompletter Resektion, nach Biopsie oder radiologischer Diagnose konnten zunächst ausschließlich nachbeobachtet werden, wenn keine schweren neurologischen oder ophthalmologischen Symptome in Folge des Tumors bestanden.

2.1.4. Chirurgisches Vorgehen

Die Protokolle der drei Studien enthielten Empfehlungen zum chirurgischen Vorgehen. In der HIT-LGG 1996 Studie wurde als Ziel der neurochirurgischen Intervention eine „maximale Tumorsektion oder Tumormassenverminderung unter gleichzeitiger Vermeidung einer späteren neurologischen Beeinträchtigung“ festgelegt. Es wurde zudem vorgegeben, dass es auch bei „nicht resezierbaren Tumoren erforderlich sei, durch eine offene oder stereotaktische Biopsie eine histologische Diagnose zu stellen“. Kinder mit chiasmatisch-hypothalamischen oder Sehbahn-Gliomen und NF1 konnten jedoch ohne Biopsie in die Studie aufgenommen werden.

Auch in der SIOP-LGG 2004 Studie und dem LGG-Register wurde die „chirurgische Exzision bei der Diagnose oder bei einem Rezidiv als erste Maßnahme in Betracht gezogen“. Der Protokollabschnitt zum neurochirurgischen Vorgehen stellte die Überlebensvorteile einer vollständigen Resektion sowie die Eventualität eines Rezidivs trotz vollständiger Resektion dar. Es wurde auf die Möglichkeit eines stabilen Krankheitsverlaufs nach subtotaler bzw. partieller Resektion bei ungünstigerem Langzeitüberleben hingewiesen. Im SIOP-LGG 2004 Protokoll wurde „die Kontroverse zwischen radikaler und konservativer Operation“ offen angesprochen und darauf hingewiesen, neben „dem Rezidivrisiko auch den postoperativen funktionellen Status zu beachten“.

2.1.5. Nicht-chirurgische Therapie

Die nicht-chirurgische Therapie konnte als Radio- oder Chemotherapie durchgeführt werden. Sie war nach einer inkompletten Resektion/Biopsie, bei nicht-operablen Tumoren, bei schwerer klinischer bzw. ophthalmologischer Symptomatik oder bei klinischem bzw. ophthalmologischem Progress indiziert.

Die Empfehlungen zur Wahl der nicht-chirurgischen Therapie änderten sich im Verlauf der Studien in Bezug auf das Patientenalter und den Neurofibromatose-Status. Jüngere Patienten (<5 Jahre in HIT-LGG 1996; <8 Jahre in SIOP-LGG 2004 und dem LGG-Register) erhielten primär eine Chemotherapie. Bei älteren Kindern erfolgte primär eine Radiotherapie, es konnte jedoch auch eine Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Mit Beginn der SIOP-LGG 2004 Studie sollten Patienten mit NF1 grundsätzlich eine primäre Chemotherapie erhalten und nur in Ausnahmefällen eine Radiotherapie.

2.1.5.1. Chemotherapie

Die Erstlinien-Chemotherapie erfolgte in allen drei Studien mit der Medikamentenkombination Vincristin-Carboplatin (bei Randomisierung in SIOP-LGG 2004 mit/ohne Etoposid). Die Therapiedauer lag in der HIT-LGG 1996 Studie bei 12 Monaten und wurde für die SIOP-LGG 2004 Studie bei vergleichbaren kumulativen Dosen auf 18 Monate verlängert.

2.1.5.2. Radiotherapie

Eine primäre Radiotherapie wurde bei älteren Kindern durchgeführt und galt während der gesamten Studienlaufzeiten als Salvage-Therapie nach Progression bei vorangegangener Chemotherapie. Die Empfehlungen zur lokalen Radiotherapie mit Photonen oder Protonen folgten den jeweiligen Standards und wurden hinsichtlich Bestrahlungsart und technischer Details wie Dosis, Feldgröße und Fraktionierung an Alter und Tumorlokalisierung angepasst. In Einzelfällen gab es individuelle Entscheidungen zur cranio-spinalen Bestrahlung oder zum Einsatz eines Gamma-Knife. Bei geeigneten Läsionen konnte auch eine interstitielle Radiochirurgie mittels ¹²⁵Iod-Seed (sog. Brachytherapie) durchgeführt werden.

2.1.6. Bildgebende Diagnostik und Operationsausmaß

Für die bildgebende Diagnostik galt die MRT mit und ohne Kontrastmittel als neuroradiologische Technik der Wahl. Bei Kontraindikationen gegenüber dieser, oder wenn in den Anfangsjahren der Studien keine MRT zur Verfügung stand, wurde eine entsprechende Computertomographie akzeptiert. Die Aufnahmen mussten in den Protokollen festgelegte Mindeststandards erfüllen.

Eine zentrale neuroradiologische Referenzbefundung wurde in allen Fällen empfohlen mit zunehmender Vollständigkeit im Laufe des letzten Jahrzehnts. Bei radiologischer Diagnose ohne histologische Sicherung war eine zentrale Überprüfung seit dem Jahr 2004 verpflichtend. Die Referenzbefundungen wurden am neuroradiologischen Referenzzentrum der Pädiatrischen Hirntumorstudien durchgeführt (47) (Frau Prof. Dr. Monika Warmuth-Metz, Frau Dr. Brigitte Bison; Universitätsklinikum-Würzburg).

Das Tumorstaging bei Diagnose umfasste die primäre Lokalisation des Tumors, die beteiligten Strukturen sowie Tumorgröße/-volumen. Der radiologische Befund eines Sehnerventumors im Rahmen einer NF1 wurde als radiologische Diagnose akzeptiert (48, 49). Im Verlauf entwickelten sich auch Kriterien für die radiologische LGG-Diagnose von

Sehbahntumoren bei Patienten ohne NF1 und an anderen Lokalisationen, wobei die histologische Diagnosesicherung unverändert empfohlen blieb.

Das Ausmaß der (ersten) Resektion wurde postoperativ durch das gemeinsame Urteil von Neurochirurg und Radiologe bestimmt (49, 50). Bei Diskrepanzen galt das radiologisch bestimmte Ausmaß als endgültig. Für diese radiologische Beurteilung wurden das präoperative MRT mit einem früh-postoperativen (innerhalb von 48h bis max. 72h angefertigten) MRT verglichen (Tabelle 2) (49, 50).

Tabelle 2: Definition des Resektions-Ausmaßes im Rahmen dieser Arbeit

^a CR, ST und PR zählen zusammen als volumenreduzierende Tumoroperationen

^b Durchführung der Biopsie stereotaktisch, endoskopisch, oder offen mikrochirurgisch

komplette Resektion (CR) ^a	vollständige Entfernung des Tumors
subtotale Resektion (ST) ^a	nicht messbarer Tumorrest
partielle Resektion (PR) ^a	messbarer Tumorrest
Biopsie (PE) ^b	keine radiologische Veränderung der Tumormasse
andere	Metastasen Chirurgie, keine Informationen
keine Operation	keine operative Intervention am Tumor

Bei einer vollständigen Tumor-Entfernung war im postoperativen Früh-MRT kein Geweberest erkennbar. Eine subtotale Resektion wurde einerseits bei einem im MRT abgrenzbaren, aber nicht messbaren Tumorrest festgestellt. Andererseits wurde sie auch bei „tumorfremem“ MRT angenommen, wenn laut OP-Bericht ein minimaler Teil des Tumors bewusst nicht entfernt wurde, selbst wenn dieser sich im MRT nicht darstellte.

Wurde im Anschluss an die Biopsie während eines stationären Aufenthalts eine Resektion des Tumors vorgenommen, so wurden beide Eingriffe als eine OP gezählt. Der Umfang der Resektion wurde auf der Grundlage des endgültigen therapeutischen Eingriffs bewertet.

Als Zeitpunkt der Diagnose wurde für alle Patienten das Datum des ersten radiologischen Nachweises des Tumors festgelegt. Fand die erste OP innerhalb von vier Wochen nach diesem Nachweis statt, wurde das Datum der Diagnose mit dem Datum der OP gleichgesetzt (OP-Zeitpunkt ≤ 28 Tage). Bei allen anderen Patienten, entweder mit einer ersten OP nach mehr als vier Wochen nach radiologischem Tumornachweis oder bei Patienten mit alleiniger radiologischer Diagnose ohne OP, wurde das Diagnosedatum auf das Datum des radiologischen Tumornachweises gesetzt.

Alle Patienten, die innerhalb der ersten drei Monate (≤ 90 Tage) nach Diagnose (und vermutlich somit vor einer eventuellen Verlaufs-MRT) den ersten neurochirurgischen Eingriff erhielten, wurden in dieser Arbeit als „bei Diagnose“ operiert bezeichnet. Bei OP nach mehr als 90 Tagen wurde angenommen, dass zumindest eine Verlaufsbildgebung erfolgt war; die Patienten galten als „beobachtet vor OP“.

Für die Nachsorge wurden über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren, MRT-Untersuchungen in zunehmenden Abständen empfohlen, die fortlaufend mit den vorherigen Aufnahmen verglichen wurden. Alle Untersuchungen sollten möglichst mit identischen technischen Parametern durchgeführt werden, um eine optimale Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Für jeden Patienten wurde bei der letzten Nachuntersuchung der aktuelle Tumorstatus festgehalten. Dieser wurde nach Vergleich des jüngsten MRT-Befundes mit dem vorhergehenden ermittelt.

Eine komplette Remission bedeutete, dass (weiterhin) kein Tumorrest gefunden wurde. Eine stabile Resterkrankung bedeutete, dass der Tumor im Vergleich zur Voruntersuchung kleiner oder unverändert (bis $\pm 25\%$) war und keine Anzeichen einer progredienten Erkrankung aufwies. Eine progressive Erkrankung bedeutete, dass die Tumorgroße im Vergleich zur Voruntersuchung radiologisch um mindestens 25% zugenommen hatte oder eine Verschlechterung des klinischen Zustands auftrat, die vermutlich in direktem Zusammenhang mit einer Tumorprogression stand (50).

2.1.7. Förderung

Das Deutsche Studienzentrum für niedriggradige Gliome (Studienleitung im Auftrag der GPOH: A.K. Gnekow) wurde von der Deutschen Krebshilfe für die HIT-LGG-Studie 1996 (Fördernummer 70-2218-Gn1) und von der Deutschen Kinderkrebsstiftung für die SIOP-LGG-Studie 2004 und das LGG-Register (Fördernummer 2004.5, 2007.10, 2010.08, 2011.16, 2013.19, 2015.19, 2017.13) gefördert.

2.2. Verarbeitung der Patientendaten

2.2.1. Daten

Die Daten der LGG-Studien wurden prospektiv erhoben. In dieser Arbeit wurden Daten zur Beantwortung der Studienfrage retrospektiv analysiert. Dafür wurden die Datenbanken der drei Studien zusammengeführt und einheitlich kodiert.

2.2.2. Einteilung der Altersgruppen

Die Zuordnung der Patienten zu Altersgruppen (AG) zum Zeitpunkt der Diagnose und/oder OP berücksichtigte die in vorherigen pLGG-Arbeiten etablierte Unterteilung (45, 46, 51): Gruppe 1: <1 Jahr; Gruppe 2: 1-4,99 Jahre, Gruppe 3: 5-9,99 J, Gruppe 4: 10-15,99 Jahre; Gruppe 5: ≥16 Jahre. Der Tag des Geburtstages wurde dabei als Altersgrenze gewählt.

2.2.3. Einteilung der Zeitgruppen

Zeitliche Veränderungen wurden in Jahresabschnitten untersucht. Zusätzlich wurden fünf Beobachtungszeiträume für alle Beobachtungen im zeitlichen Verlauf definiert, diese wurden in dieser Arbeit als Zeitgruppen (ZG) bezeichnet.

Die ZG orientieren sich an den Studienlaufzeiten: Zeitgruppe 1 (ZG1) umfasst den Zeitraum der HIT-LGG 1996 Studie (01.10.1996-31.03.2004). ZG2 entspricht der zeitlich ersten und ZG3 der zweiten Hälfte der SIOP-LGG 2004 Studie (01.04.2004-31.03.2012). ZG4 und -5 entsprechen analog dazu dem LGG-Register Zeitraum (01.04.2012-31.12.2018).

Gemäß den Protokollrichtlinien konnten Patienten ohne vorherige Therapie nachgemeldet und in die jeweils aktuelle Studie eingeschlossen werden, auch wenn das Diagnosedatum vor Studienbeginn lag. Unabhängig von einer eventuell anderen Studienzuordnung wurden die Patienten für den Zweck dieser Untersuchung den Zeitgruppen nach dem Datum der Diagnose zugeteilt. Dadurch wurden Patienten mit einem Diagnosedatum vor dem 01.10.1996 von den Analysen ausgeschlossen (n=47). Entsprechend wurden 72 Patienten der SIOP-LGG 2004 Studie der ZG1 zugeordnet, da ihre Diagnose in den Zeitraum der ZG1/HIT-LGG 1996-Studie fiel. Aus der LGG-Registerpopulation wurden 4 Patienten der Zeitgruppe 2 sowie 162 Patienten der Zeitgruppe 3 zugeordnet (Abbildung 1 und Abbildung 2).

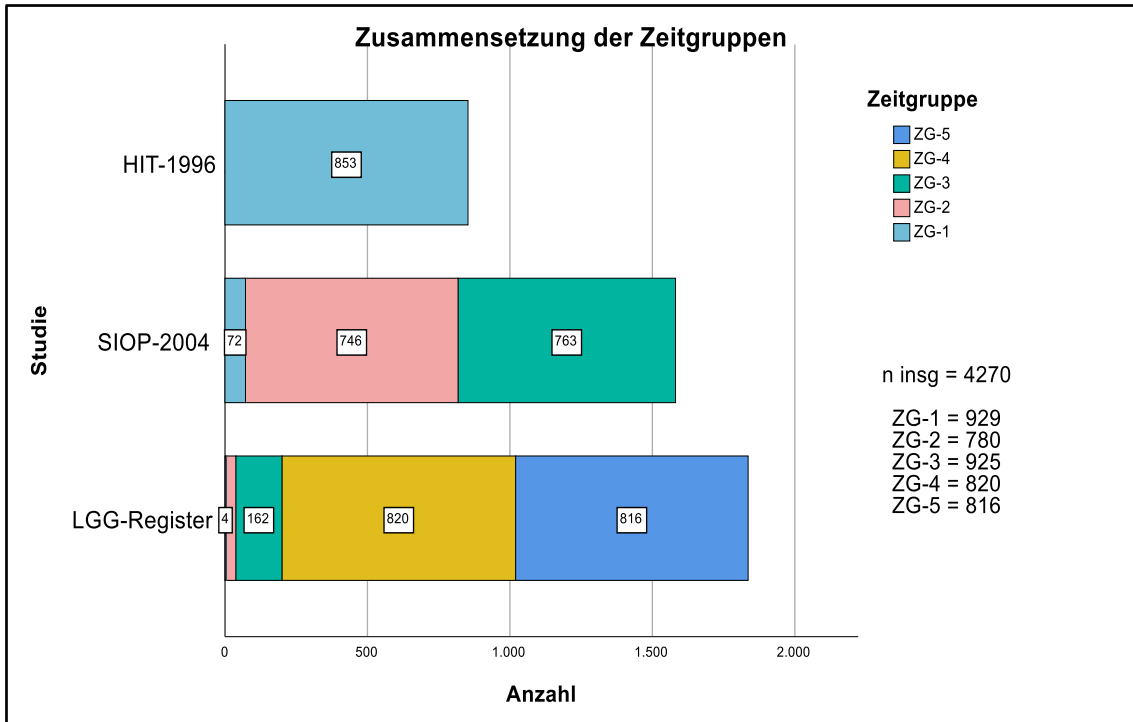


Abbildung 1: Einteilung der Zeitgruppen in Bezug auf die Studienlaufzeiten (n=4270)

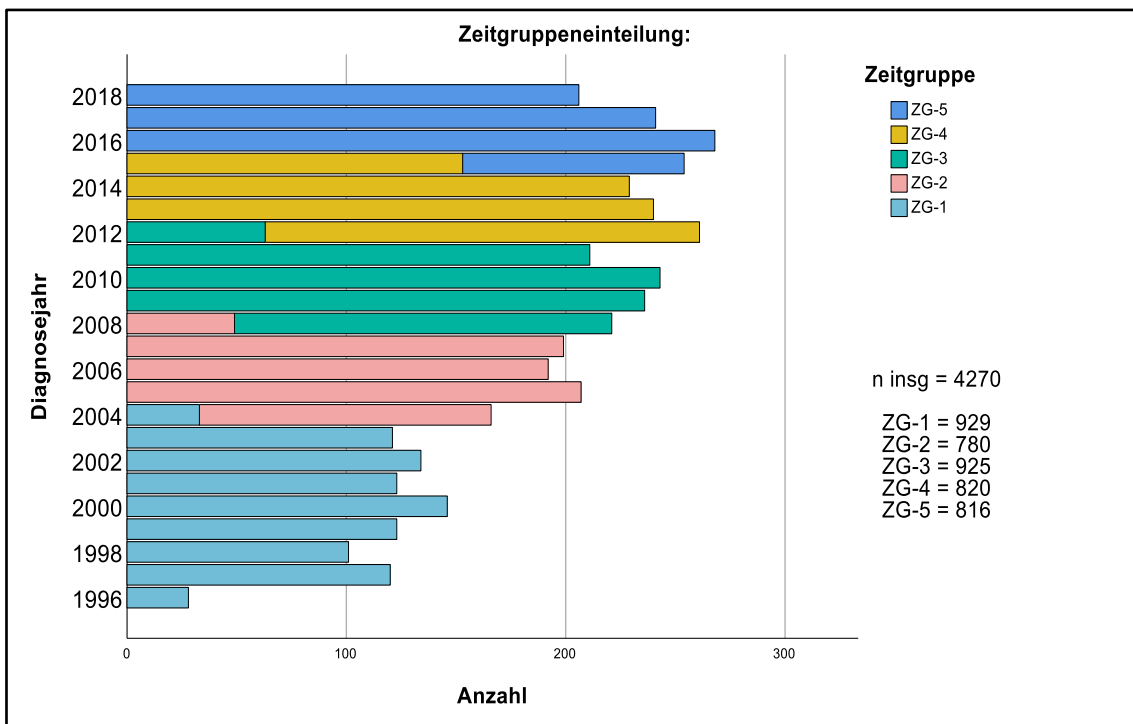


Abbildung 2: Einteilung der Zeitgruppen über die Diagnosejahrgänge (n=4270)

2.2.4. Einteilung der Operationsintervallgruppen

Zur Analyse von Veränderungen des Resektionsausmaßes der ersten Operation und dem Intervall von Diagnose- und Operationsdatum wurden in dieser Arbeit folgende Zeitintervalle gleichgesetzt:

- OP innerhalb eines Monats: OP zwischen 0 und 28 Tagen nach Diagnose
- OP zwischen einem und drei Monaten: OP zwischen Tag 29 und 90 nach Diagnose
- OP zwischen drei Monaten und einem Jahr: OP zwischen Tag 91 und 365
- OP nach einem Jahr: OP nach >365 Tagen nach Diagnose

2.2.5. Einteilung in Bezug auf Tumorlokalisation und -histologie

Für die Untersuchung der Tumorhistologie und -lokalisation wurden Haupt- und Untergruppierungen gebildet. Dies erfolgte zur Bildung sinnvoller Gruppengrößen und orientierte sich an der zuletzt im LGG-Register gültigen WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS von 2016 (52), beziehungsweise an den üblichen anatomischen Hirnregionen (3).

2.3. Statistische Methoden

Da im Rahmen der LGG-Studien keine a-priori statistischen Fragestellungen zum Ausmaß der neurochirurgischen Tumorresektion formuliert wurden, erfolgten sämtliche Datenanalysen dieser Arbeit explorativ; p-Werte wurden als deskriptive Größen betrachtet, um signifikante Effekte zu identifizieren und zu untersuchen. Insbesondere wurden keine Signifikanzniveaus festgelegt. Ein $p < 0,05$ wurde als bemerkenswert angesehen. Der Begriff "signifikant" wurde in dieser Arbeit unter Berücksichtigung dieser Aspekte verwendet. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von SPSS, Version 29.0.0.0 (241) für Windows 10 (IBM Corp., Armonk NY, USA).

2.3.1. Deskriptive Statistik

Für kontinuierliche Variablen wie das Alter bei Diagnose oder die Nachbeobachtungszeit wurden Median, Spannweite und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Lediglich bei medianen Altersangaben wurden zwei Nachkommastellen angegeben. Kategoriale Variablen wie das Ausmaß der ersten Resektion oder die Tumorlokalisation wurden in absoluten und/oder relativen Häufigkeiten angegeben. Grafische Darstellungen erfolgten in Form von Linien- und gestapelten Säulendiagrammen und zeigen relative Häufigkeiten an. Die mediane Beobachtungszeit wurde getrennt für die Überlebenden

und die Verstorbenen ermittelt. Berechnet wurde die Zeit vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge bzw. bis zum Tod. Die Analyse des letzten Tumorstatus wurde nur für die Überlebenden durchgeführt.

2.3.2. Chi-Quadrat Testungen

Zur Überprüfung der Kohärenz zweier kategorialer Merkmale wurden diese in einer Kreuztabelle gegenübergestellt und anschließend ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Zellen mit Erwartungswerten unter 5 wurden aus statistischen Gründen nicht berücksichtigt.

Zur weiteren Differenzierung des Chi-Quadrat-Tests wurde ein post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen durchgeführt (53). In den dargestellten Tabellen und Grafiken sind die p-Werte unter dem Bonferroni-korrigierten p und unter dem üblichen Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ angegeben.

Die p-Werte wurden aus den angepassten, korrigierten und standardisierten Residuen berechnet. Die Effektstärke wurde mittels Cramers-V angegeben (54, 55). Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen Zeitgruppenzugehörigkeit und dem Ausmaß der ersten Resektion gibt.

2.3.3. Logistische Regressionsanalyse

Zur Untersuchung und Quantifizierung des Einflusses unabhängiger Variablen auf das Ausmaß der ersten OP, wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dazu wurde das Resektionsausmaß der ersten Operation als „Dummy-Variable“ kodiert. Für jede Ausprägung der Variablen wurde eine separate binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Geprüft wurde der Einfluss des Diagnosejahres, des Alters bei Diagnose, des Geschlechts, der Hauptlokalisation des Tumors, des NF1-Status und des TSC-Status.

Für diese Auswertung wurde das Diagnosejahr skaliert (1996=0; 1997=1; bis 2018= 22) und Referenzkategorien für die kategorialen Variablen Hauptlokalisation und NF1-Status definiert. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse wurden unter Einbeziehung der genannten unabhängigen Variablen dargestellt. Zusätzlich wurde der individuelle Einfluss des Diagnosejahres und des Alters bei Diagnose separat im Anhang aufgeführt. Der Einfluss der unabhängigen Variablen wurde mittels Regressionskoeffizient B, sowie Odds-Ratio (OR) angegeben. Die Effektstärke und die Anpassungsgüte wurde mit dem R-Quadrat nach Nagelkerke angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Gesamtkohorte

In die drei Studien HIT-LGG 1996, SIOP-LGG 2004 und LGG-Register wurden insgesamt 4317 Patienten aus der Bundesrepublik Deutschland eingeschlossen. Aufgrund eines Diagnosedatums vor dem 01.10.1996 wurden 47 Patienten von dieser Analyse ausgeschlossen, obwohl sie gemäß den Protokollrichtlinien korrekt in die HIT-LGG 1996 Studie eingeschlossen wurden. Die untersuchte Patientenkohorte umfasste somit 4270 Patienten.

3.1.1. Epidemiologische Daten der Gesamtkohorte

Bei den 4270 Patienten dieser Analyse betrug das mediane Alter bei Diagnose 7,57 Jahre (Spanne: 0,01 bis 17,94 Jahre) (Anhang: Tabelle 1).

Das Geschlechterverhältnis lag bei 1:1,11 (2.025 Mädchen zu 2.245 Jungen). Bei 628 Patienten war eine NF1 bekannt, bei 56 Patienten ein TSC. Der größte Anteil der Tumoren war in der SML (37,8%), im Kleinhirn (28,7%) und in den Großhirnhemisphären (23,3%) lokalisiert; 7% der Tumoren lagen im kaudalen Hirnstamm und 3% im Rückenmark. Die Verteilung der Tumorlokalisation variierte mit dem Alter der Patienten (Abbildung 3).

Bei 4,45% der Patienten wurde primär oder im Krankheitsverlauf eine Disseminierung diagnostiziert.

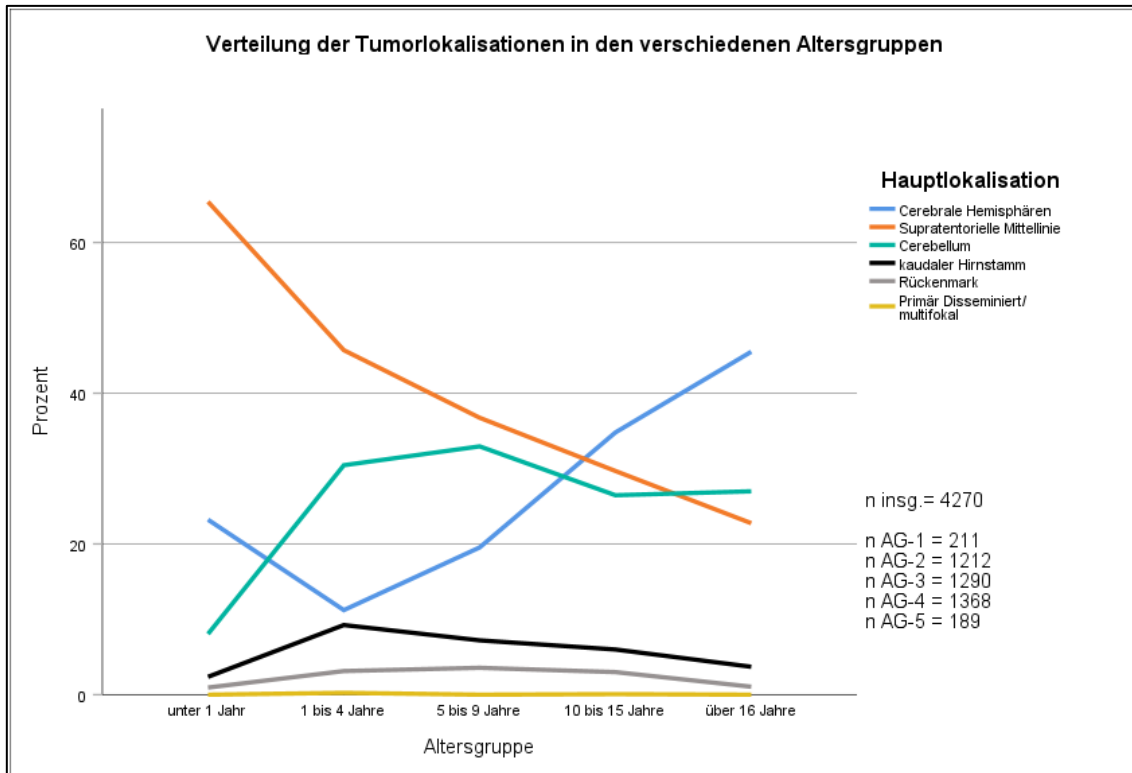


Abbildung 3: Verteilung der Tumorlokalisationen in den verschiedenen Altersgruppen

Von den 4270 Patienten wurden 3440 mindestens einmal operiert, das mediane Alter bei der ersten Tumorooperation betrug 8,48 Jahre (Spanne 0,03-20,96 Jahre). Dabei wurden bei der ersten OP 30,7% aller Tumoren vollständig, 9,4% subtotal und 23% partiell entfernt, 16% wurden lediglich biopsiert. Bei 830 Patienten (19,4%) erfolgte die Diagnosestellung auf Basis radiologischer Kriterien.

53,8% aller LGG wurden histologisch als pilozytische Astrozytome (PA) klassifiziert, gefolgt von glioneuronalen Tumoren mit 13,6%. Die übrigen Histologien bildeten kleinere Untergruppen (Anhang: Tabelle 1).

29,4% aller Patienten erhielten bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-up mindestens eine nicht-chirurgische Therapie, die erste nicht-chirurgische Therapie war bei 20,1% aller Patienten eine Chemotherapie und bei 9,3% eine Strahlentherapie.

Über alle Studien sind bislang 158 Patienten verstorben, wobei die meisten (64/158) der Progression ihres Tumors erlagen, jedoch wurde die Todesursache nicht in allen Fällen (28/158) eindeutig dokumentiert. Die mediane Überlebenszeit der Verstorbenen betrug vom Datum der Diagnose 3,69 Jahre (Spanne: 0,03-20,08 Jahre).

Für die Überlebenden betrug die mediane Beobachtungszeit 8,71 Jahre (Spanne: 0-23,06 Jahre). Am Ende der Beobachtungszeit waren 38,2% aller überlebenden

Patienten in kompletter Remission, bei 55,3% lag eine stabile Resterkrankung vor, 2,3% befanden sich in einer Progression.

Von 666 Patienten mit unvollständiger Erstoperation und ohne weitere chirurgische oder nicht-chirurgische Therapie bestand zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung bei 547 Patienten eine stabile Resterkrankung und in 92 Fällen eine komplette Remission (Abbildung 4). Die mediane Nachbeobachtungszeit der Überlebenden (n=657) betrug 5,43 Jahre (Spanne: 1 Tag bis 15,10 Jahre) und die mediane Überlebenszeit der Verstorbenen (n=9) 1,15 Jahre (Spanne: 12 Tage bis 4,98 Jahre).

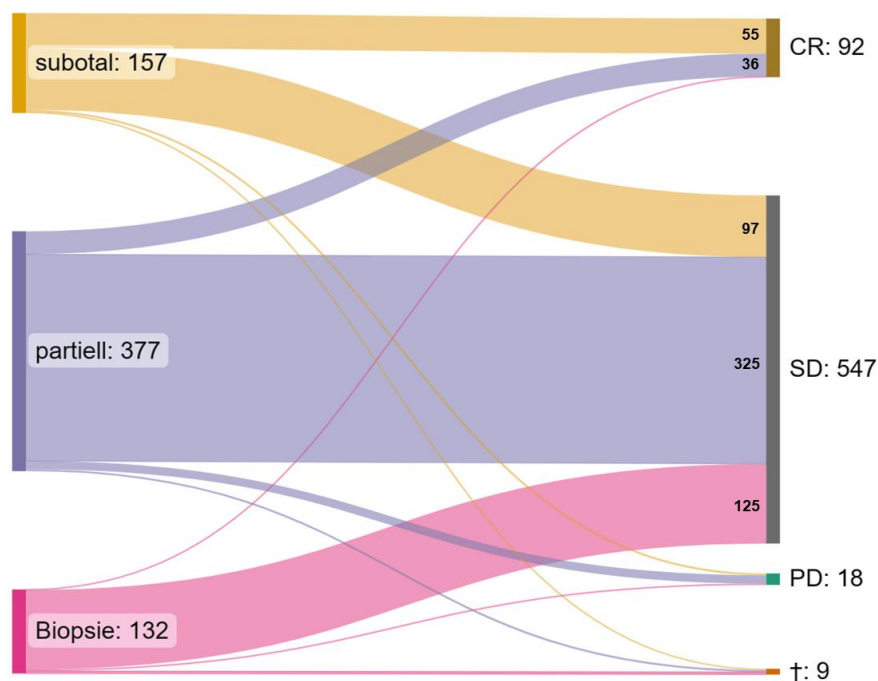


Abbildung 4: Sankey Diagramm: Tumorstatus bei letztem Follow-up in Bezug zum Ausmaß der neurochirurgischen Intervention für Patienten mit einer nicht-vollständigen Operation ohne weitere chirurgische und/oder nicht-chirurgische Therapie (ZG2-ZG5)

Patienten aller Tumorlokalisationen n=666 (nicht eingeschlossen n=50 Patienten ohne adäquates Follow-up)

Mediane Nachbeobachtungszeit: 5,88Jahre, Spanne:0,03-15,12

Tumorlokalisation: cerebrale Hemisphären: n=187, SML: n=172, Cerebellum: n=197, kaudaler Hirnstamm: n=74. Rückenmark: n=36.

CR: komplette Remission, SD: stabile Resterkrankung, PD: progressive Erkrankung, †: verstorben

3.1.2. Epidemiologische Daten der Patienten mit mindestens einer Operation

Die epidemiologischen Daten werden im folgenden Abschnitt für 3440 Patienten mit mindestens einer Operation („operierte Patienten“), jeweils für den ersten Eingriff, getrennt nach den verschiedenen Zeitgruppen dargestellt (Anhang: Tabelle 2).

Das Geschlechterverhältnis von Mädchen und Jungen blieb über alle Zeitgruppen konstant (1:1,12 bis 1:1,21).

Die Patienten der ZG1 waren zum Zeitpunkt der Diagnose im Median etwa ein Jahr jünger als die Patienten der ZG2-5 ($p < 0,001$). Entsprechend gibt es Unterschiede zwischen den Altersgruppen und dem Alter bei der ersten OP.

Unter den operierten Patienten blieb der Anteil von Patienten mit NF1 weitgehend konstant bei 5% in ZG1 und 4,2% in ZG5 (siehe Abschnitt 3.2.2.1.).

Über die Zeit stieg bei den operierten Patienten der Anteil der Tumoren in den cerebralen Hemisphären (21,8% in ZG1 und 29,3% in ZG5). Dagegen verringerte sich der Anteil von in der SML lokalisierten LGG (32,5% in ZG1 und 24,1% in ZG5), während sich die Verteilung der Tumoren auf Kleinhirn, kaudalen Hirnstamm und Rückenmark über die Zeit nicht nennenswert veränderte.

Der Anteil der Patienten mit primärer oder sekundärer Disseminierung blieb im Zeitverlauf auf einem vergleichbaren Niveau (Spanne: 4,6%-5,9%).

Das Ausmaß der ersten OP zeigte deutliche Verschiebungen über die Zeit. In ZG1 bis ZG4 wurden etwa 40% aller Tumoren vollständig entfernt, in ZG5 lediglich 29,1%. Der Anteil der subtotalen Resektionen nahm von 20,1% in ZG1 auf 8,5% in ZG5 ab. Der Anteil der partiellen Resektionen stieg von 19% in ZG1 auf 37,9% in ZG5. Der Anteil der Biopsien blieb nach einem leichten Rückgang von 21,7% in ZG1 auf 19,6% in ZG3 mit 21,8% in ZG5 stabil.

In der Abfolge der Zeitgruppen wurden etwa 80% aller OPs innerhalb von 28 Tagen nach Diagnosestellung durchgeführt (81% in ZG1; 71,8% in ZG4 und 78,8% in ZG5) und weitere 7-10% innerhalb der ersten 90 Tage. Der Anteil an OPs zwischen 3 und 12 Monaten nahm gering zu (4,6% in ZG1, 9,4% in ZG5). Etwa 5% der OPs erfolgten jenseits des ersten Jahres nach Diagnosestellung, der Anteil lag nur in den ZG3 und 4 etwas darüber (10,2% in ZG3, 9,7% in ZG4).

Im Laufe der Zeit veränderte sich die Verteilung der histologischen Subtypen, es wurden weniger pilozytische Astrozytome und mehr glioneuronale Tumoren diagnostiziert.

Darüber hinaus vergrößerte sich die Gruppe der „anderen LGG“ durch eine Zunahme von Tumorproben, die lediglich als LGG ohne nähere Spezifizierung identifiziert werden konnten.

Bei 1,2-3,2% der Patienten wurde vor der Tumorintervention eine nicht-chirurgische Therapie durchgeführt. Patienten mit nicht-chirurgischer Therapie vor der ersten OP wiesen in 85%-100% der Fälle einen chiasmatisch-hypothalamischen Tumor auf (Anhang: Tabelle 3). In allen ZG erhielten über 90% aller Patienten mit nicht-chirurgischer Therapie diese erst nach der ersten OP, mit abnehmendem Anteil von Patienten mit einer Indikation zur nicht-chirurgischen Therapie entsprechend den Laufzeiten der aufeinanderfolgenden Studien (33,5% in ZG1, 20,5% in ZG5). Dabei sank vor allem der Anteil der Patienten, welche als erste nicht-chirurgische Therapie eine Strahlentherapie erhielten (ZG1 18,6%, ZG5 3,6%). Der Anteil der Patienten mit einer Chemotherapie als erster nicht-chirurgischer Therapie blieb weitgehend gleich mit 16,7% in ZG1 und 18,2% in ZG5. Insgesamt nahm bislang bei abnehmender Nachbeobachtungszeit der Anteil der Patienten, die als nicht-chirurgische Therapie nur eine Strahlentherapie erhielten, ebenso wie der Anteil der Patienten, die eine Strahlen- und Chemotherapie erhielten, im Zeitverlauf ab. Der Anteil der Patienten, welcher nur eine Chemotherapie erhielt, nahm zu (5,8% in ZG2; 12,7% in ZG5). Diese Detaildaten wurden innerhalb der HIT-LGG 1996 Studie für ZG 1 nicht erhoben, so dass die Entwicklung nur für ZG2 bis ZG5 betrachtet werden kann.

Folgeoperationen wurden in ZG1 nur vereinzelt dokumentiert und erfolgten bei 580 Patienten aus ZG2-5 mit abnehmender Häufigkeit entsprechend der kürzeren Nachbeobachtungszeit der Zeitgruppen.

Entsprechend den Laufzeiten der aufeinanderfolgenden Studien ging die mediane Beobachtungszeit der Überlebenden von 16,76 Jahre in ZG1 auf 2,03 Jahre in ZG5 zurück. Am Ende der Beobachtungszeit waren in ZG1 55,5% und in ZG5 33,2% aller Patienten in kompletter Remission, in ZG1 lebten 39,3% der Patienten mit stabiler Resterkrankung und 51,3% in ZG5. In allen Zeitgruppen lebten wenige Patienten mit einer aktuellen Progression (Spanne 1,3% - 3,4%).

3.1.3. Strukturierung der Patientenzahlen für die Analysen

- In die Analysen wurden alle in die LGG-Studien der GPOH rekrutierten Patienten mit pLGG einbezogen (n=4317). Davon wurden aufgrund des Diagnosedatums vor Studienbeginn (vor dem 01.10.1996) 47 Patienten ausgeschlossen. Die zu untersuchende Kohorte umfasste somit 4270 Patienten (Anhang: Tabelle 1).
- Für den Vergleich der epidemiologischen Daten zwischen den Zeitgruppen wurden alle Patienten mit mindestens einem chirurgischen Eingriff einbezogen (n=3440 Anhang: Tabelle 2).
- Für den Vergleich der Zeitgruppen hinsichtlich des Zeitpunkts der ersten OP und der nicht-chirurgischen Therapie wurden alle Patienten berücksichtigt, die innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung operiert wurden (n=3200) (Abbildung 6; Abbildung 7).
- Für den Vergleich der Zeitgruppen hinsichtlich des Resektionsausmaßes wurden alle Patienten mit mindestens einem operativen Eingriff im ersten Jahr nach Diagnosestellung sowie Patienten ohne OP, die mindestens ein Jahr nachbeobachtet wurden, eingeschlossen (n=3991).

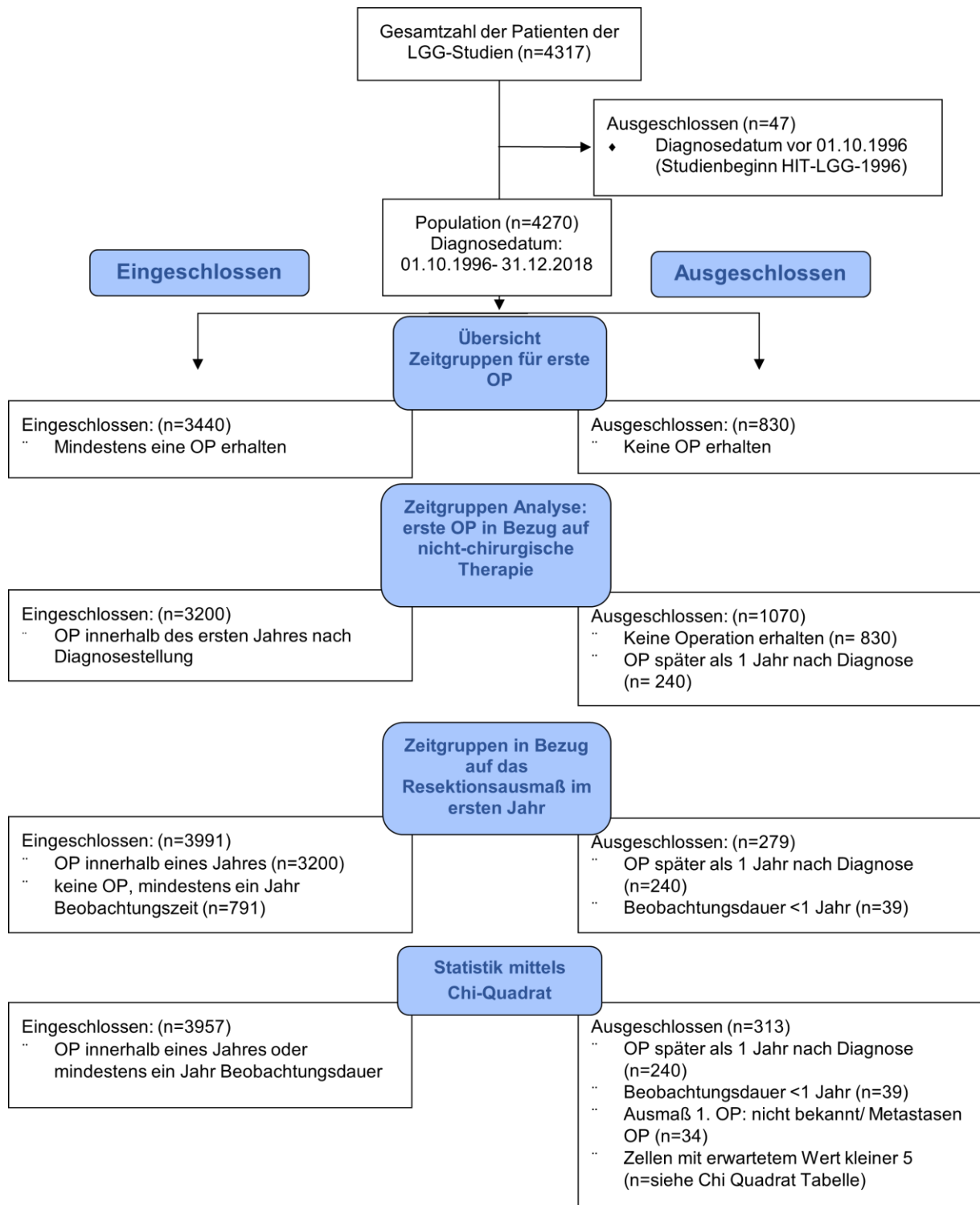


Abbildung 5: Darstellung der Zusammensetzung und Veränderung der Kohorten für die unterschiedlichen Analyseebenen

3.1.4. Zeitpunkt der ersten Operation und Bezug zur nicht-chirurgischen Therapie

3200 Patienten wurden innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung operiert. In allen Zeitgruppen fanden 90-95% dieser OPs in den ersten 90 Tagen statt (90-95%).

Im Zeitverlauf zeigte sich ein leichter Rückgang des Anteils der Patienten mit OP innerhalb der ersten 90 Tage nach Diagnose (ZG1 95%; ZG5 90%). Korrespondierend dazu nahm der Anteil der Patienten mit Beobachtung vor der OP zu, die gleichwohl im ersten Jahr nach Diagnosestellung erfolgte (ZG1 5%; ZG5 10%). (Abbildung 6).

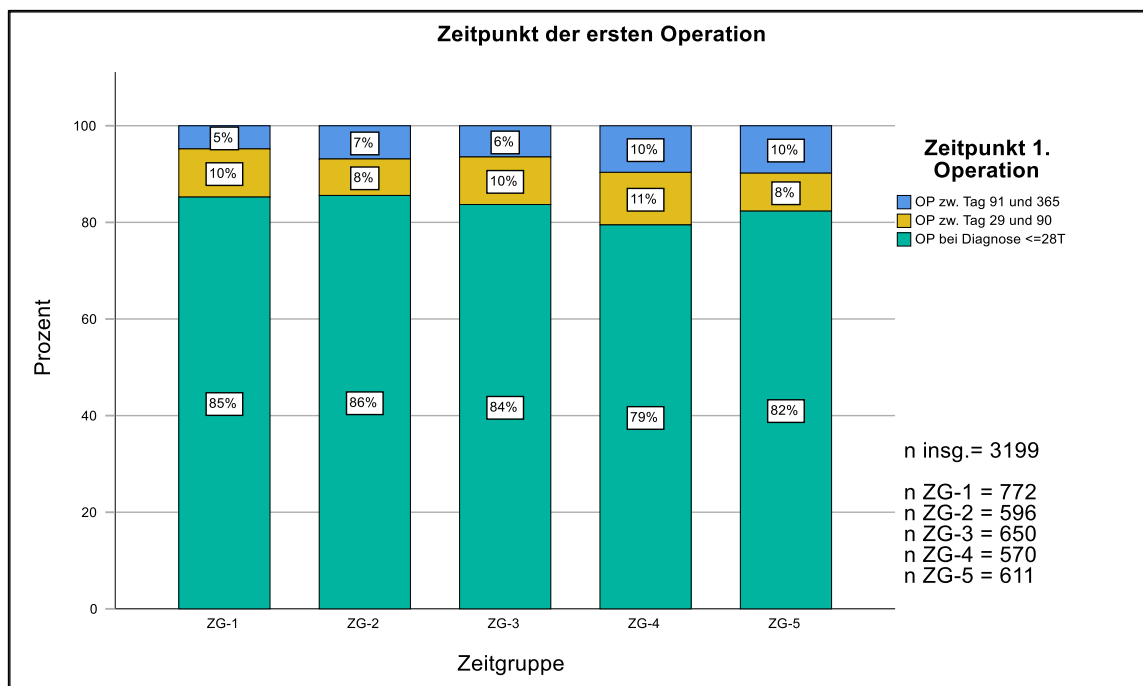


Abbildung 6: Zeitpunkt der ersten Operation bei erster Tumorintervention innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (n=3200) (1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)

Von den Patienten, die innerhalb eines Jahres nach Diagnose operiert wurden, war die OP bei 99% die Erstbehandlung. Der Anteil der Patienten, der zuvor mit Chemo- (n=17) oder Radiotherapie (n=1) behandelt wurde, lag über den gesamten Zeitraum unter einem Prozent und betraf überwiegend Patienten mit Sehbahngliom (15/18) (Abbildung 7; Anhang: Tabelle 7).

Während in ZG1 33% der Patienten nach ihrer ersten Tumoroperation im weiteren Krankheitsverlauf eine nicht-chirurgische Therapie erhielten, waren es in ZG3-5 bei insgesamt kürzerer Nachbeobachtungszeit 21% (Abbildung 7).

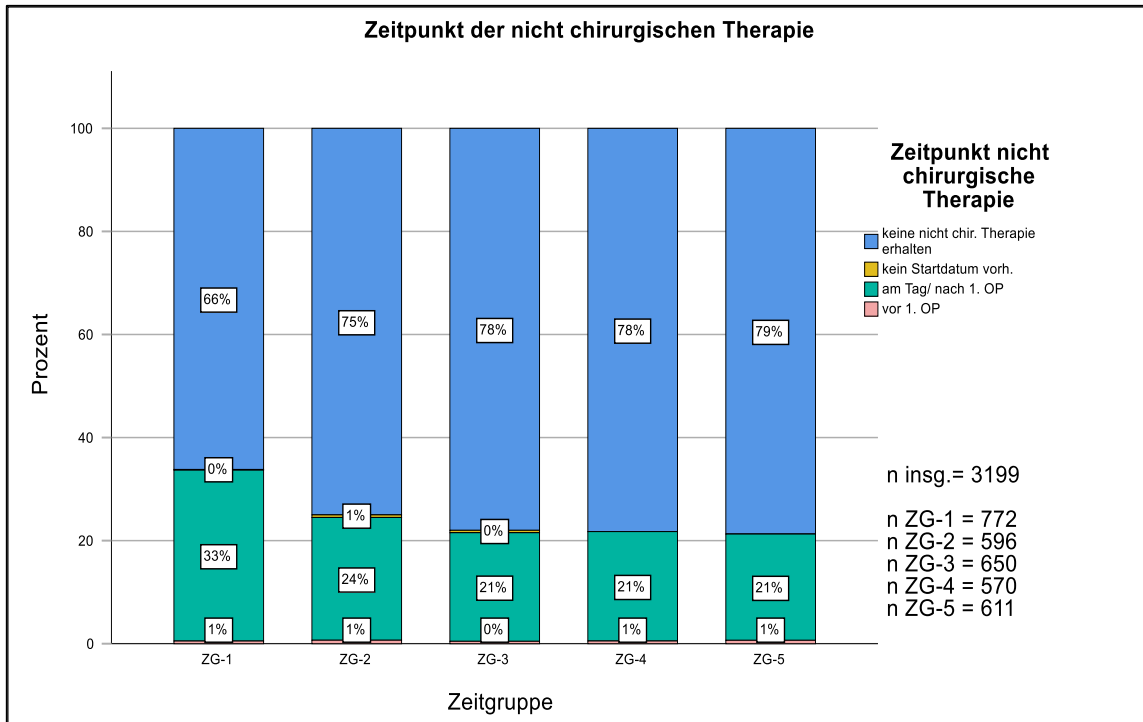


Abbildung 7: Zeitpunkt der nicht-chirurgischen Therapie bei Tumoroperation innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (n=3200) (1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)

Bei 240/3440 Patienten erfolgte die erste operative Tumorintervention nach >365 Tage (Spannweite: 1-14 Jahre nach Diagnose).

3.2. Resektionsausmaß des Ersteingriffs über die Zeit

Für die Bewertung des Ausmaßes der ersten Tumorintervention im Zeitverlauf wurden alle Patienten berücksichtigt, die entweder innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung operiert oder mindestens ein Jahr nachbeobachtet wurden (n=3991), um eine einheitliche Beobachtungszeit (und damit die Chance auf Durchführung einer ersten OP) gehabt zu haben. Nicht berücksichtigt wurden 240 Patienten mit aus sehr individuellen Gründen verzögerter OP jenseits des ersten Jahres (Tabelle 4; Anhang: Tabelle 8) sowie 39 nicht operierte Patienten mit einer Beobachtungszeit unter einem Jahr.

Diese Analysen wurden getrennt nach Tumorlokalisation, Altersgruppen, NF1 Status, OP-Intervall (in Bezug auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung) und Histologie durchgeführt.

Abbildung 8 zeigt die Übersicht zur Veränderung des Resektionsausmaßes über die Zeit unabhängig der Tumorlokalisation (Abbildung nach Jahren: Anhang: Abbildung 1).

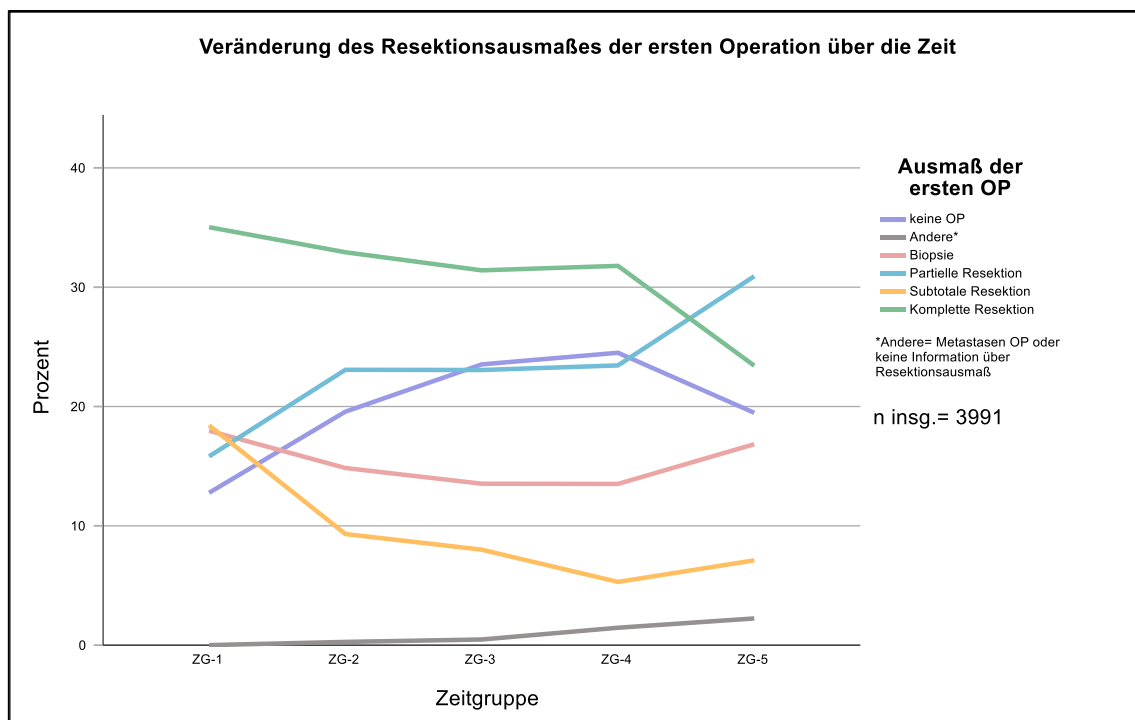
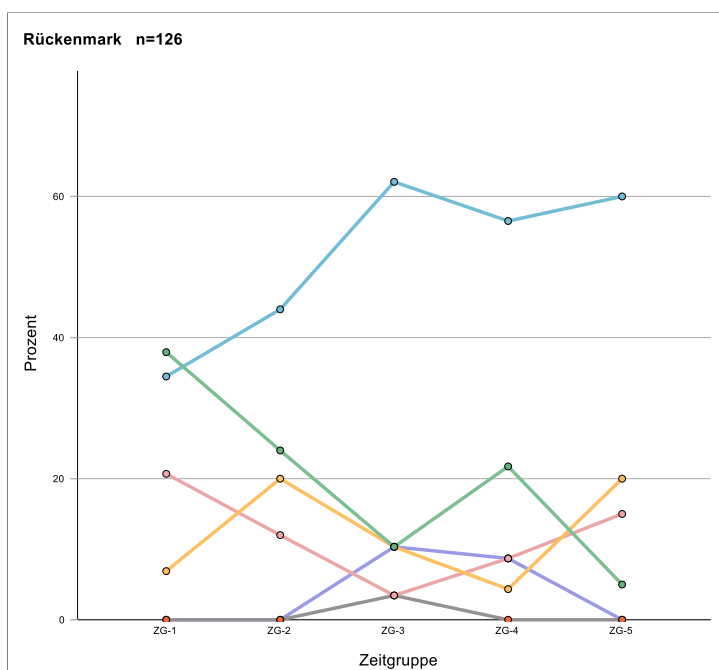
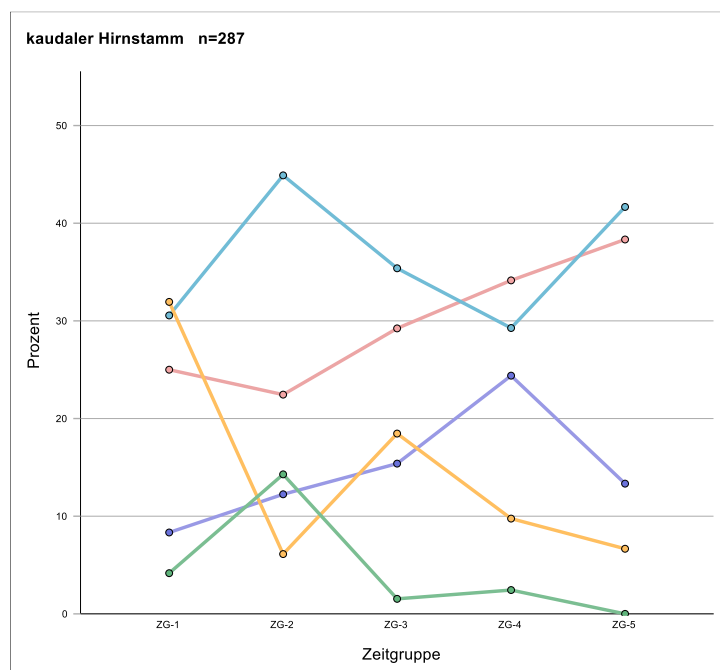
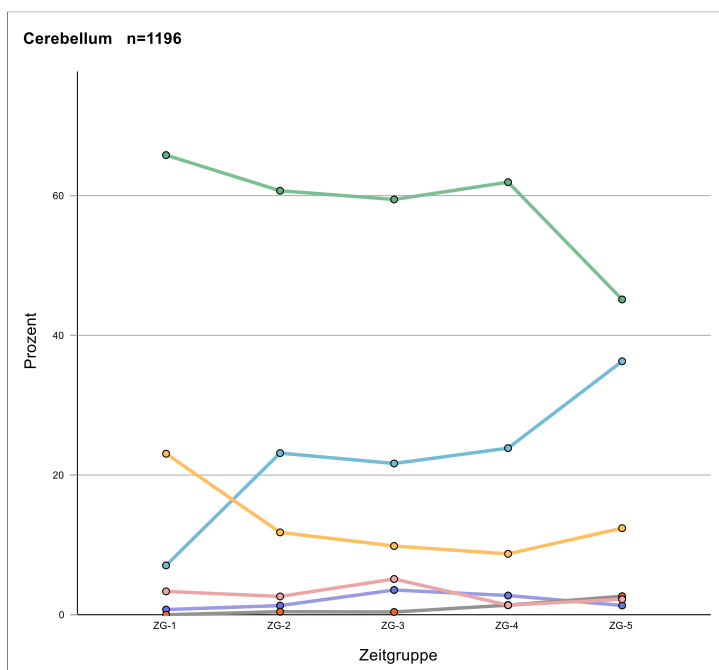
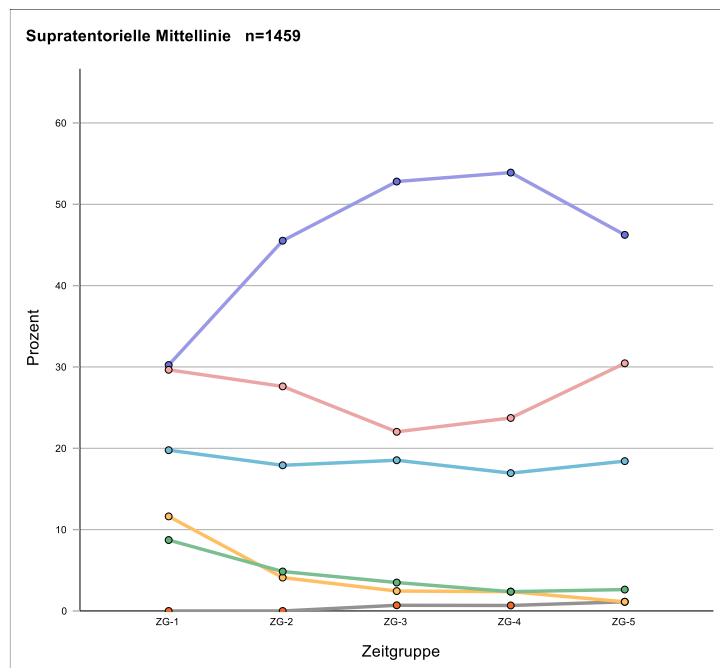
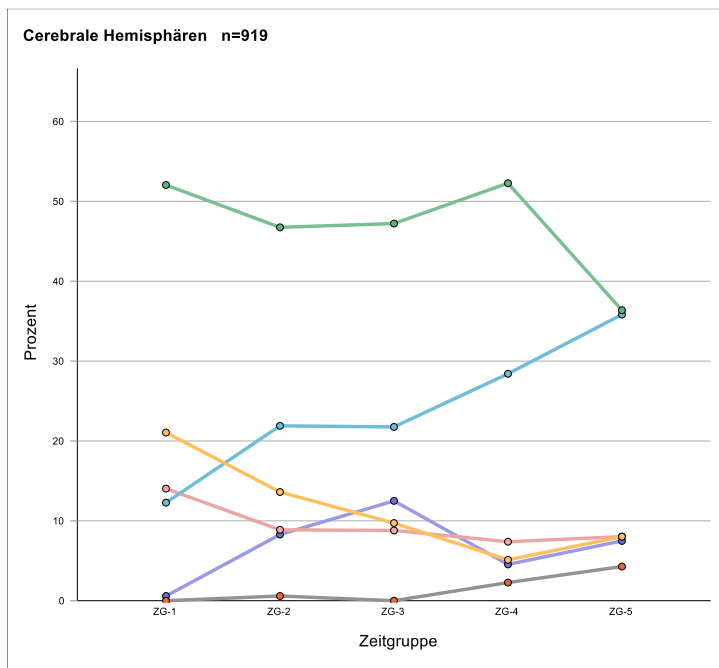


Abbildung 8: Übersicht: Veränderung des Resektionsausmaßes der ersten Operation über die Zeit, Zeitgruppenanalyse in Bezug auf das Resektionsausmaß im ersten Jahr (n=3991)

Abbildung 9 zeigt eine Übersicht zur Veränderung des Resektionsausmaßes über die Zeit abhängig von den Haupttumorlokalisationen.



Ausmaß der ersten OP

- keine OP
- Andere*
- Biopsie
- Partielle Resektion
- Subtotale Resektion
- Komplette Resektion

*Andere= Metastasen OP oder keine Information über Resektionsausmaß

Abbildung 9: Resektionsausmaß der ersten OP in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation:

Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; n=3991

3.2.1. Ausmaß der ersten Operation in Bezug auf die Tumorlokalisation

3.2.1.1. Cerebrale Hemisphären

Vollständige Resektionen machten mit insgesamt 46,8% den größten Anteil der operativen Eingriffe aus, dabei nahm der Anteil von 52% in ZG1 auf 36,4% in ZG5 ab (Abbildung 10). Ein zwischenzeitlicher Anstieg in ZG4 betrifft vorwiegend Patienten mit temporalen Gangliogliomen und ist überproportional zum Anstieg der Meldedaten (2).

Eine subtotale Resektion wurde durchschnittlich bei 11,3% aller Tumoren durchgeführt, mit einem deutlichen Rückgang von 21,1% in ZG1 auf 8% in ZG5. Bei im Mittel 24,2% partiellen Tumorentfernungen stieg dieser Anteil im Zeitverlauf von 12,3% in ZG1 auf 35,8% in ZG5. Der Anteil der biopsierten Tumoren fiel von 14% in ZG1 auf 8,9% in ZG2 und blieb im Verlauf auf diesem Niveau. Im Mittel wurden 7% der Patienten mit LGG der cerebralen Hemisphären nicht operiert. In der ersten ZG lag dieser Anteil noch bei 0,6%. In den anderen ZG schwankte dieser Anteil zwischen 4,5% und 12,5%. Der kombinierte Anteil von CR und ST sank stark von 79% in ZG1 auf 51% in ZG5. Der Anteil volumenreduzierender Eingriffe veränderte sich hingegen nur um ca. 5% (85,4% in ZG1 auf 80,2 in ZG5%). Diese Beobachtungen bestätigten sich auch bei einer Gruppierung nach Diagnosejahren (Anhang: Abbildung 2).

Tumoren mit temporaler Lokalisation wurden über alle Zeitgruppen hinweg weniger radikal reseziert als Tumoren anderer Großhirnareale (Anhang: Abbildung 3, Anhang: Abbildung 4). Allerdings wurden bei der in ZG4 ansteigenden CR-Fraktion bei den entsprechend operierten Tumoren histologisch vermehrt Gangliogliome nachgewiesen (33% in ZG4; 24,8% im Durchschnitt aller Großhirn LGG), vor allem mit temporalem Sitz (55,8% in ZG4; 45,2% im Durchschnitt) (Anhang: Tabelle 9; Anhang: Tabelle 10; Anhang: Tabelle 11).

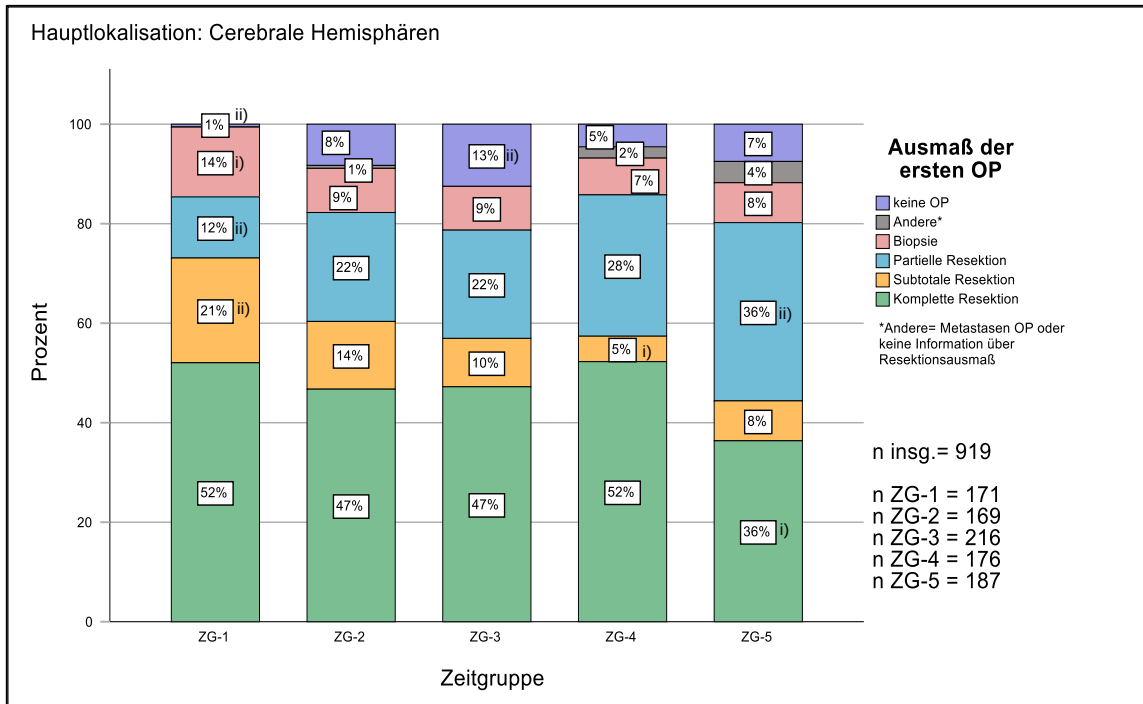


Abbildung 10: Resektionsausmaß der ersten OP (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; Hauptlokalisation Großhirn (n=919))

- i) signifikanter Unterschied unter $p=0,05$
- ii) signifikanter Unterschied unter Bonferroni korr. p

Der Chi-Quadrat Test bestätigt die statistische Beziehung des Resektionsausmaßes der ersten OP mit der Zeitgruppenzugehörigkeit. Die beiden Variablen beeinflussen sich gegenseitig. Chi-Quadrat (χ^2) (16) = 78,88, $p < 0,001$, $n=906$, Cramers-V (ϕ) = 0,148.

Die Zeitgruppenzugehörigkeit beeinflusste, in welchem Ausmaß der Tumor bei der ersten OP reseziert wurde.

In Abbildung 10 sowie in den Tabellen Tabelle 4, und Anhang: Tabelle 12 und Anhang: Tabelle 13 ist gelistet, welche Zellen signifikant von der erwarteten Anzahl abweichen und somit den Chi-Quadrat Signifikanztest auslösen.

3.2.1.2. Supratentorielle Mittellinie

Vollständige Resektionen machten in der SML mit insgesamt 4,6% den kleinsten Anteil der operativen Eingriffe aus, der von 8,7% in ZG1 auf 2,6% in ZG5 abnahm (Abbildung 11).

Eine subtotale Resektion wurde durchschnittlich bei 4,7% aller OPs durchgeführt mit einem deutlichen Rückgang von 11,6% in ZG1 auf 1,1% in ZG5. Der Anteil partieller Tumorentfernungen schwankte über die Zeit um <2%-Punkte bei im Mittel 18,4%. Nachdem der Anteil der Biopsien zunächst von 30 % in ZG1 auf 22 % in ZG3 zurückging, stieg er in ZG5 wieder auf 30% an. Zu Beginn (in ZG1) wurden 41,1% aller SML-Gliome volumenrelevant operiert. Dieser Anteil ging im Zeitverlauf auf 22,1 % in ZG5 zurück. Insbesondere die kombinierte CR- und ST-Fraktion sanken von 20,3% in ZG 1 auf 3,7% in ZG5. Die wesentliche Verschiebung der Fraktionen fand zwischen ZG1 und ZG2 statt. Zwischen ZG2 und ZG5 waren die Unterschiede gering. Gleichzeitig nahm der Anteil der nur beobachteten, radiologisch diagnostizierten Patienten mit SML-Tumor generell zu (30% in ZG1; 46% in ZG5). Diese Beobachtungen bestätigten sich auch bei einer Gruppierung nach Diagnosejahren (Anhang: Abbildung 5).

Unterteilt man die SML in die drei anatomischen Untergruppen Sehbahn/Hypothalamus, Zwischenhirn und Mittelhirn, so zeigen sich die Verschiebungen im Resektionsausmaß der ersten OP an den einzelnen Lokalisationen unterschiedlich stark ausgeprägt. Im Diencephalon wurde am häufigsten volumenreduzierend operiert (58% in ZG1; 35% in ZG5), gefolgt vom Mittelhirn (36% in ZG1; 19% in ZG5) und der Sehbahn/Hypothalamus (33% in ZG1; 19% in ZG5). Im Mesencephalon (Spanne: 31-45%) und im Diencephalon (Spanne: 37-55%) wurden mehr Biopsien durchgeführt als in der Sehbahn/Hypothalamus (Spanne: 14-26%) (Anhang: Abbildung 6; Anhang: Abbildung 7; Anhang: Abbildung 8).

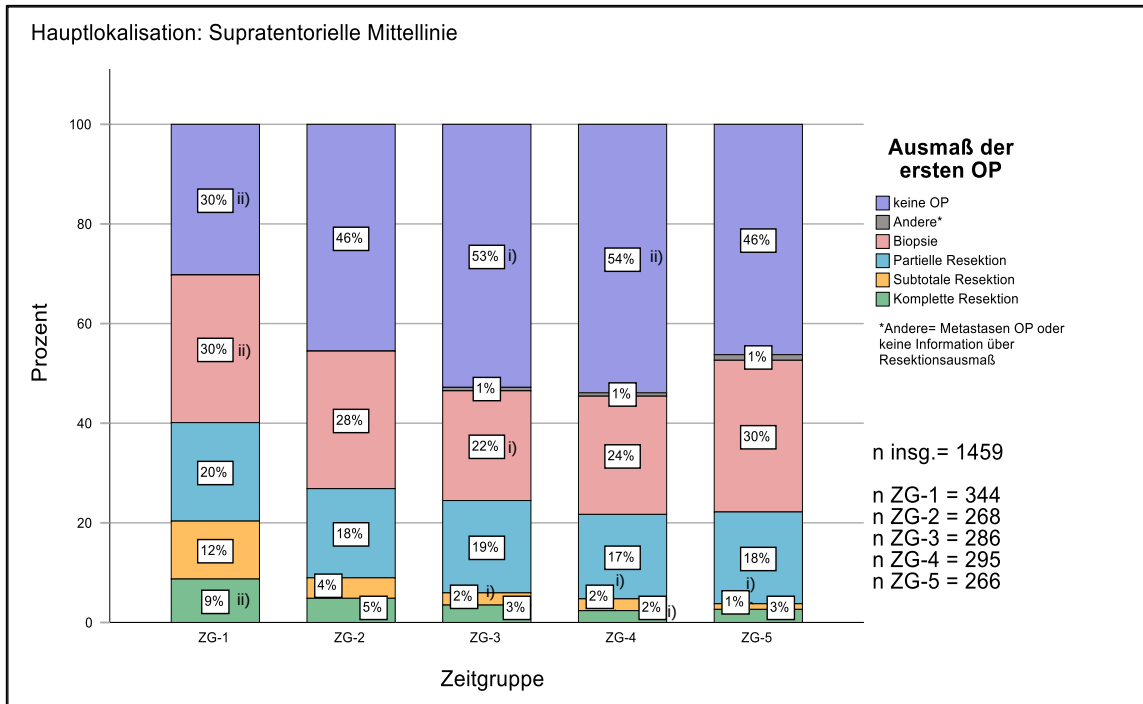


Abbildung 11: Resektionsausmaß der ersten OP (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; Hauptlokalisation SML (n=1459))

- i) signifikanter Unterschied unter $p=0,05$
- ii) signifikanter Unterschied unter Bonferroni korr. p

Der Chi-Quadrat Test bestätigt die statistische Beziehung des Resektionsausmaßes der ersten OP mit der Zeitgruppenzugehörigkeit. Die beiden Variablen beeinflussen sich gegenseitig. $\chi^2(16) = 100,528$, $p < 0,001$, $n=1452$, $\phi = 0,132$. Es gab keine erwarteten Zelhäufigkeiten kleiner als 5.

Abbildung 11, Tabelle 4, und Anhang: Tabelle 14; Anhang: Tabelle 15 zeigen, welche Zellen signifikant von der erwarteten Anzahl abweichen und somit den Chi-Quadrat Signifikanztest auslösen.

Entsprechend der Zunahme rekrutierter Patienten mit NF1 über die drei pLGG-Studien (Anhang: Tabelle 16) stieg der Anteil NF1 assoziierter LGG mit Tumorlokalisation in der SML von 25,6% in ZG1 auf 33,1% in ZG5 (Anhang: Tabelle 17). Davon wurde ein hoher Anteil ohne histologische Sicherung radiologisch als LGG klassifiziert, in ZG1 betrifft dies 78,4% aller NF1 Patienten mit Mittellinientumor, in ZG5 sind es 87,5%.

Über die Zeit gab es unter den Patienten mit SML-Tumor ohne operative Tumorintervention einen weitgehend konstanten Anteil an NF1 Patienten (66,3% in ZG1 vs. 62,6% in ZG5), bei zunehmender Gesamtzahl wurden entsprechend somit über die Zeit etwas mehr SML-Tumorpapienten ohne NF1 nicht operiert.

Tabelle 3: NF1 Status der nicht operierten Pat mit SML-Tumor mit mindestens einem Jahr Beobachtungszeit (n=659) *darunter 1 Patient mit NFII und 1 Patient mit ungeklärtem NF1-Status

	ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5	Gesamt
keine NF1*	35	39	57	63	46	240
	33,7%	31,9%	37,7%	39,6%	37,4%	36,4%
NF1 positiv	69	83	94	96	77	419
	66,3%	68,0%	62,3%	60,4%	62,6%	63,6%

3.2.1.3. Kleinhirn

Vollständige Tumoresektionen machten im Kleinhirn mit insgesamt 58,9% den größten Anteil der operativen Eingriffe aus, wenngleich der Anteil von 65,8% in ZG1 auf 45,1% in ZG5 abnahm. Auch bei der Lokalisation Kleinhirn war ein zwischenzeitlicher Anstieg der kompletten Resektionen in ZG4 zu verzeichnen. Eine subtotal Resektion wurde im Kleinhirn durchschnittlich bei 13,5% aller Tumoren durchgeführt, dabei ließ sich ein Rückgang von 23% in ZG1 auf 12,4% in ZG5 beobachten. Bei im Mittel 21,8% partiellen Tumorentfernungen stieg dieser Anteil im Zeitverlauf von 7,1% in ZG1 auf 36,3% in ZG5. Der Anteil der biopsierten Tumoren lag durchschnittlich bei 3% und schwankte um nicht mehr als 2%. Im Durchschnitt wurden 1,9% der Patienten nicht operiert und nur beobachtet. Dieser Anteil schwankte um nicht mehr als 2%. Der kombinierte Anteil von CR und ST sank deutlich von 88,8% in ZG1 auf 57,5% in ZG5. Dabei veränderte sich der Anteil volumenreduzierender Eingriffe kaum, lediglich um 2,1% (95,9% in ZG1 auf 93,8% in ZG5). Diese Beobachtungen konnten auch bei einer Gruppierung nach Diagnosejahren gemacht werden. (Anhang: Abbildung 9).

Das Resektionsausmaß von Tumoren mit Ausgang im Kleinhirnwurm und von Tumoren der Kleinhirnhemisphären zeigt ein vergleichbares Bild. Auffallend ist lediglich, dass die Abnahme kompletter Resektionen von ZG4 auf ZG5 im Vermis stärker ausgeprägt war als in den Hemisphären. Da die Unterlokalisationen in HIT-LGG 1996 nicht erfasst wurden, konnte diese Darstellung nur für die ZG2 bis ZG5 vorgenommen werden (Anhang: Abbildung 10 und Anhang: Abbildung 11).

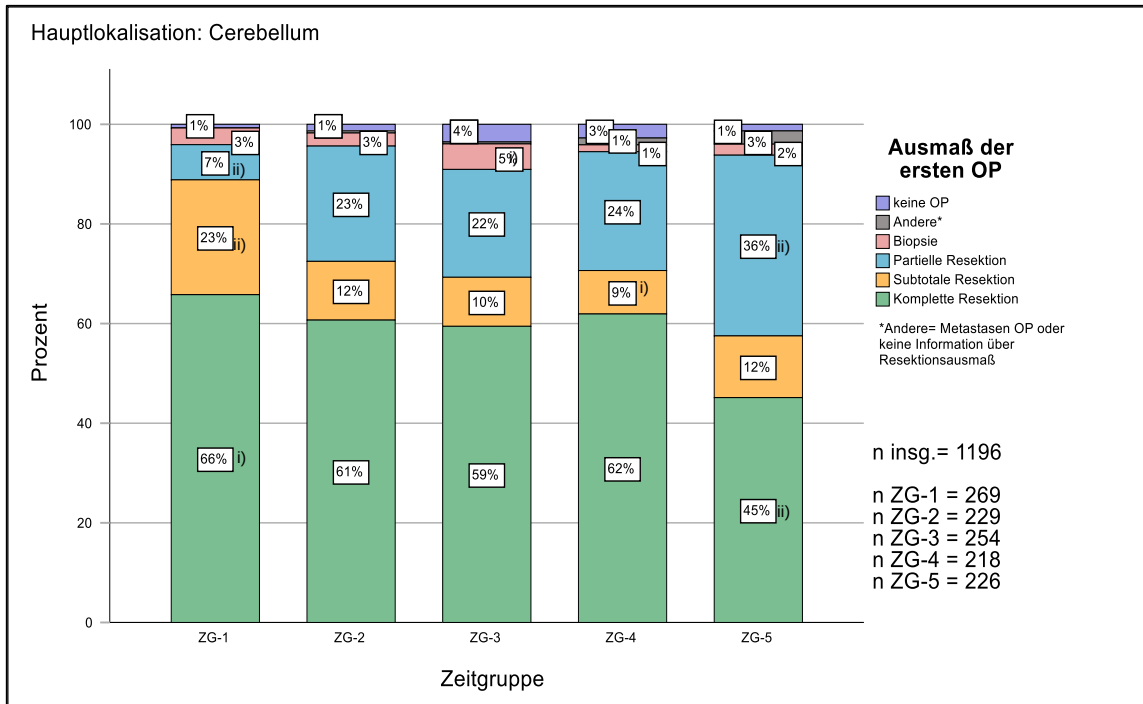


Abbildung 12: Ausmaß der ersten Resektion (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; Hauptlokalisation Cerebellum (n=1106))

- i) signifikanter Unterschied unter $p=0,05$
- ii) signifikanter Unterschied unter Bonferroni korr. p

Der Chi-Quadrat Test bestätigt die statistische Beziehung des Resektionsausmaßes der ersten OP mit der Zeitgruppenzugehörigkeit. Die beiden Variablen beeinflussen sich gegenseitig. $\chi^2(12) = 89,811$, $p < 0,001$, $n=1162$, $\phi = 0,161$.

Abbildung 12 und im Anhang: Tabelle 18; Anhang: Tabelle 19 zeigen, welche Zellen signifikant von der erwarteten Anzahl abweichen und somit den Chi-Quadrat Signifikanztest auslösen.

3.2.1.4. Kaudaler Hirnstamm

Im Bereich des kaudalen Hirnstamms wurden schon während der Laufzeit der HIT-LGG 1996 Studie nur wenige vollständige Resektionen durchgeführt (4,2% in ZG1). In ZG2 kam es vorübergehend zu einer Steigerung des Anteils der kompletten Resektionen, der danach auf 0% in ZG5 zurückging (Abbildung 13).

Eine subtotale Tumorentfernung wurde durchschnittlich bei 13,5% aller OPs durchgeführt mit deutlichem Rückgang von 31,9% in ZG1 auf 6,7% in ZG5. Bei durchschnittlich 36,2% partiellen Tumorentfernungen im kaudalen Hirnstamm stieg dieser Anteil im Zeitverlauf von 30,6% in ZG1 auf 41,7% in ZG5. Auch der Anteil der biopsierten Tumoren nahm kontinuierlich von 25% in ZG1 auf 38,3% in ZG5 zu. Im Mittel wurden 13,9% der Patienten nicht operiert mit deutlichen Schwankungen zwischen 8,3% und 24,4% auf. Der kombinierte Anteil von CR und ST verringerte sich deutlich von 36,1% in ZG1 auf 6,7% in ZG5. Der Anteil volumenreduzierender Eingriffe sank um ca. 18,3% (66,7% in ZG1 auf 48,4% in ZG5).

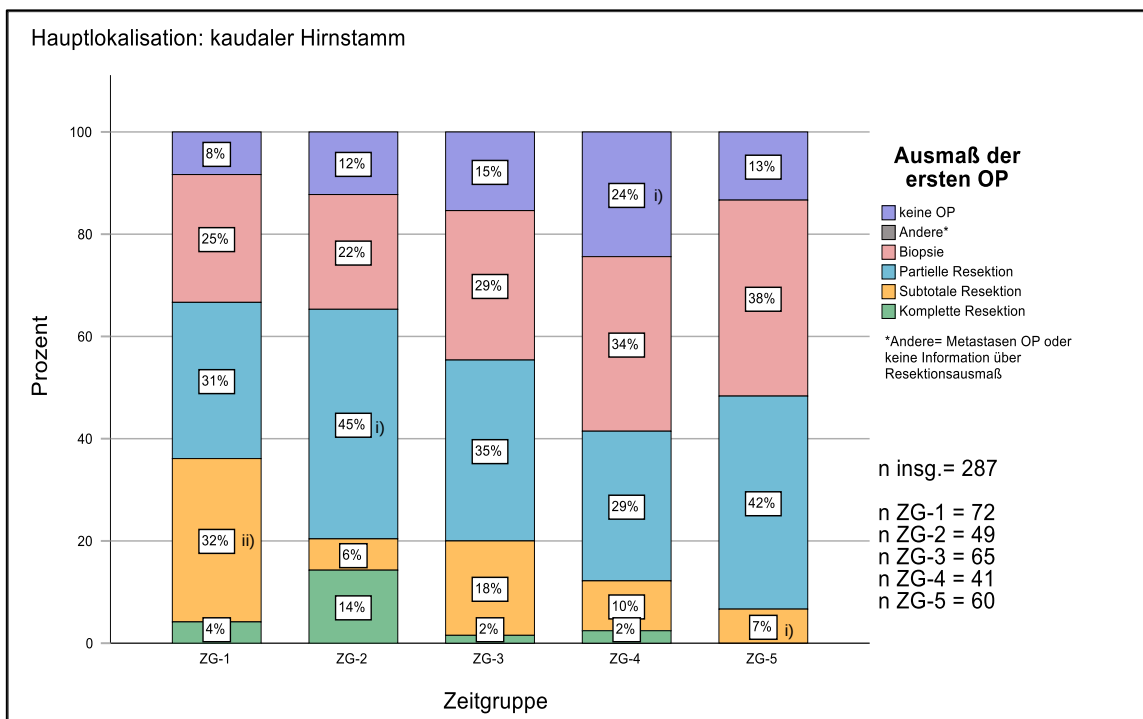


Abbildung 13: Ausmaß der ersten Resektion (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; Hauptgruppe kaudaler Hirnstamm (n=287))

- i) signifikanter Unterschied unter $p=0,05$
- ii) signifikanter Unterschied unter Bonferroni korr. p

Der Chi-Quadrat Test bestätigt die statistische Beziehung des Resektionsausmaßes der ersten OP mit der Zeitgruppenzugehörigkeit. Die beiden Variablen beeinflussen sich gegenseitig. $\chi^2(12) = 29,372$, $p=0,003$, $n=275$, $\phi = 0,189$.

Tabelle 4 und Abbildung 13, sowie Anhang: Tabelle 20; Anhang: Tabelle 21 zeigen, welche Zellen signifikant von der erwarteten Anzahl abweichen und somit den Chi-Quadrat Signifikanztest auslösen.

3.2.1.5. Rückenmark

Die Ergebnisse für die Tumorresektionen im Rückenmark müssen unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahl von insgesamt 126 betrachtet werden.

Über alle Zeitgruppen hinweg wurde in 20,6% aller Fälle eine komplette Resektion durchgeführt (Abbildung 14), ihr Anteil fiel von 37,9% in ZG1 auf 5% in ZG5 ab. Auch hier war ein Anstieg der CR-Fraktion in ZG4 zu beobachten. Die ST-Fraktion unterlag starken Veränderungen, jedoch wurden operative Eingriffe zuletzt wieder häufiger als subtotale Resektionen eingestuft. Der Anteil PR nahm im Laufe der Zeit stetig zu. Der Anteil der Biopsien schwankte zwischen 21% in ZG1, 3% in ZG3 und wieder 15% in ZG5. Nur in ZG3 und ZG4 wurden bei einem kleineren Patientenanteil keine OPs durchgeführt. Der Anteil der volumenreduzierenden Eingriffe lag konstant bei ca. 80-85%.

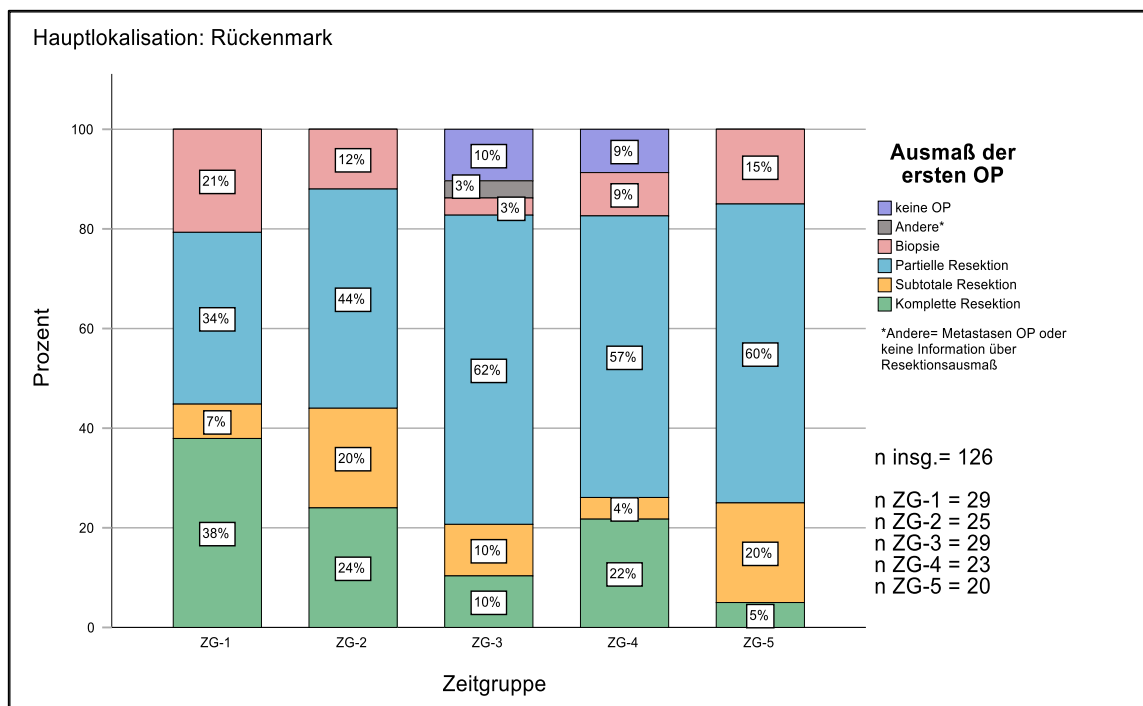


Abbildung 14: Ausmaß der ersten Resektion (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; Hauptgruppe Rückenmark (n=126))

Der Chi Quadrat Test fällt für die Tumorlokalisation Rückenmark nicht signifikant aus. Es kann somit kein statistischer Zusammenhang für das Resektionsausmaß und dem Verlauf der Zeit hergestellt werden.

Die Kreuztabellen und Ergebnisse der Chi-Quadrat Testungen für die Analysen des Resektionsausmaßes in Abhängigkeit von den Tumorunterlokalisationen sind in Anhang: Tabelle 22 bis Anhang: Tabelle 35 dargestellt.

Tabelle 4 fasst die einzeln dargestellten Aspekte von Abschnitt 3.2.1. zusammen.

Tabelle 4: Ausmaß der ersten Tumorresektion n=4270 einfach unterstrichen: signifikanter Unterschied unter p=0,05; doppelt unterstrichen: signifikanter Unterschied unter Bonferroni korr. P; Ø OP =keine Operation erhalten		ZG1		ZG2		ZG3		ZG4		ZG5		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in (%)	Anzahl	Anzahl in (%)	Anzahl	Anzahl in (%)	Anzahl	Anzahl in (%)	Anzahl	Anzahl in (%)	Anzahl	Anzahl in (%)
Cerebrale Hemisphären	komplette Resektion	89	52,0%	79	46,7%	102	47,2%	92	52,3%	<u>68</u>	<u>36,4%</u>	430	46,8%
	subtotale Resektion	<u>36</u>	<u>21,1%</u>	23	13,6%	21	9,7%	<u>9</u>	<u>5,1%</u>	15	8,0%	104	11,3%
	partielle Resektion	<u>21</u>	<u>12,3%</u>	37	21,9%	47	21,8%	50	28,4%	<u>67</u>	<u>35,8%</u>	222	24,2%
	Biopsie	<u>24</u>	<u>14,0%</u>	15	8,9%	19	8,8%	13	7,4%	15	8,0%	86	9,4%
	andere*	0	0,0%	1	0,6%	0	0,0%	4	2,3%	8	4,3%	13	1,4%
	keine OP	<u>1</u>	<u>0,6%</u>	14	8,3%	<u>27</u>	<u>12,5%</u>	8	4,5%	14	7,5%	64	7,0%
	→davon NF1 Pat	0	0,0%	0	0,0%	4	14,8%	0	0,0%	0	0,0%	4	6,3%
	verzögerte OP >1 Jahr	7		8		25		24		14		78	
	Ø OP, Beobachtung <1J	0		0		0		0		2		2	
Supratentorielle Mittellinie	komplette Resektion	<u>30</u>	<u>8,7%</u>	13	4,9%	10	3,5%	<u>7</u>	<u>2,4%</u>	7	2,6%	67	4,6%
	subtotale Resektion	<u>40</u>	<u>11,6%</u>	11	4,1%	<u>7</u>	<u>2,4%</u>	<u>7</u>	<u>2,4%</u>	<u>3</u>	<u>1,1%</u>	68	4,7%
	partielle Resektion	68	19,8%	48	17,9%	53	18,5%	50	16,9%	49	18,4%	268	18,4%
	Biopsie	102	29,7%	74	27,6%	63	22,0%	70	23,7%	81	30,5%	390	26,7%
	andere*	0	0,0%	0	0,0%	<u>2</u>	<u>0,7%</u>	2	0,7%	3	1,1%	7	0,5%
	keine OP	<u>104</u>	<u>30,2%</u>	122	45,5%	<u>151</u>	<u>52,8%</u>	<u>159</u>	<u>53,9%</u>	123	46,2%	659	45,2%
	→davon NF1 Pat	69	66,3%	83	68%	94	62,3%	96	60,4%	77	62,6%	419	63,6%
	verzögerte OP >1 Jahr	24		25		38		27		11		125	
	Ø OP, Beobachtung <1J	4		1		<u>0</u>		4		22		31	
Cerebellum	komplette Resektion	<u>177</u>	<u>65,8%</u>	139	60,7%	151	59,4%	135	61,9%	<u>102</u>	<u>45,1%</u>	704	58,9%
	subtotale Resektion	<u>62</u>	<u>23,0%</u>	27	11,8%	25	9,8%	<u>19</u>	<u>8,7%</u>	28	12,4%	161	13,5%
	partielle Resektion	<u>19</u>	<u>7,1%</u>	53	23,1%	55	21,7%	52	23,9%	<u>82</u>	<u>36,3%</u>	261	21,8%
	Biopsie	9	3,3%	6	2,6%	<u>13</u>	<u>5,1%</u>	3	1,4%	5	2,2%	36	3,0%
	andere*	0	0,0%	1	0,4%	1	0,4%	3	1,4%	6	2,7%	11	0,9%
	keine OP	2	0,7%	3	1,3%	9	3,5%	6	2,8%	3	1,3%	23	1,9%
	→davon NF1 Pat	0	0,0%	0	0,0%	1	11%	0	0,0%	0	0,0%	1	4,3%

	verzögerte OP >1 Jahr	7	2	9	8	1	27						
	Ø OP, Beobachtung <1J	0	0	0	0	1	1						
kaudaler Hirnstamm	komplette Resektion	3	4,2%	7	14,3%	1	1,5%	1	2,4%	0	0,0%	12	4,2%
	subtotale Resektion	23	31,9%	3	6,1%	12	18,5%	4	9,8%	4	6,7%	46	16,0%
	partielle Resektion	22	30,6%	22	44,9%	23	35,4%	12	29,3%	25	41,7%	104	36,2%
	Biopsie	18	25,0%	11	22,4%	19	29,2%	14	34,1%	23	38,3%	85	29,6%
	andere*	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	keine OP	6	8,3%	6	12,2%	10	15,4%	10	24,4%	8	13,3%	40	13,9%
	→davon NF1 Pat	3	50%	1	16,7%	7	70%	5	50%	8	100%	24	60%
	verzögerte OP >1 Jahr	1		2		1		2		1		7	
Ø OP, Beobachtung <1J	0		0		1		0		4		5		
Rückenmark	komplette Resektion	11	37,9%	6	24,0%	3	10,3%	5	21,7%	1	5,0%	26	20,6%
	subtotale Resektion	2	6,9%	5	20,0%	3	10,3%	1	4,3%	4	20,0%	15	11,9%
	partielle Resektion	10	34,5%	11	44,0%	18	62,1%	13	56,5%	12	60,0%	64	50,8%
	Biopsie	6	20,7%	3	12,0%	1	3,4%	2	8,7%	3	15,0%	15	11,9%
	andere*	0	0,0%	0	0,0%	1	3,4%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,8%
	keine OP	0	0,0%	0	0,0%	3	10,3%	2	8,7%	0	0,0%	5	4,0%
	→davon NF1 Pat	0	0,0%	0	0,0%	2	66,7%	0	0,0%	0	0,0%	2	40%
	verzögerte OP >1 Jahr	1		1		1		0		0		3	
Ø OP, Beobachtung <1J	0		0		0		0		0		0		
Primär disseminiert/ multifokal	Komplette Resektion	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Subtotale Resektion	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Partielle Resektion	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Biopsie	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	2	50,0%
	andere*	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	2	50,0%
	keine OP	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Ergänzung: Veränderungen der Biopsieverfahren

Abbildung 15 zeigt, dass im Zeitverlauf ab ZG2 bis ZG5 der Anteil endoskopischer Biopsien zugenommen hat, entsprechend ging der Anteil stereotaktischer Biopsien zurück, während der Anteil offener Biopsien weitgehend unverändert blieb. Das Biopsieverfahren wurde in ZG1 nicht dokumentiert.

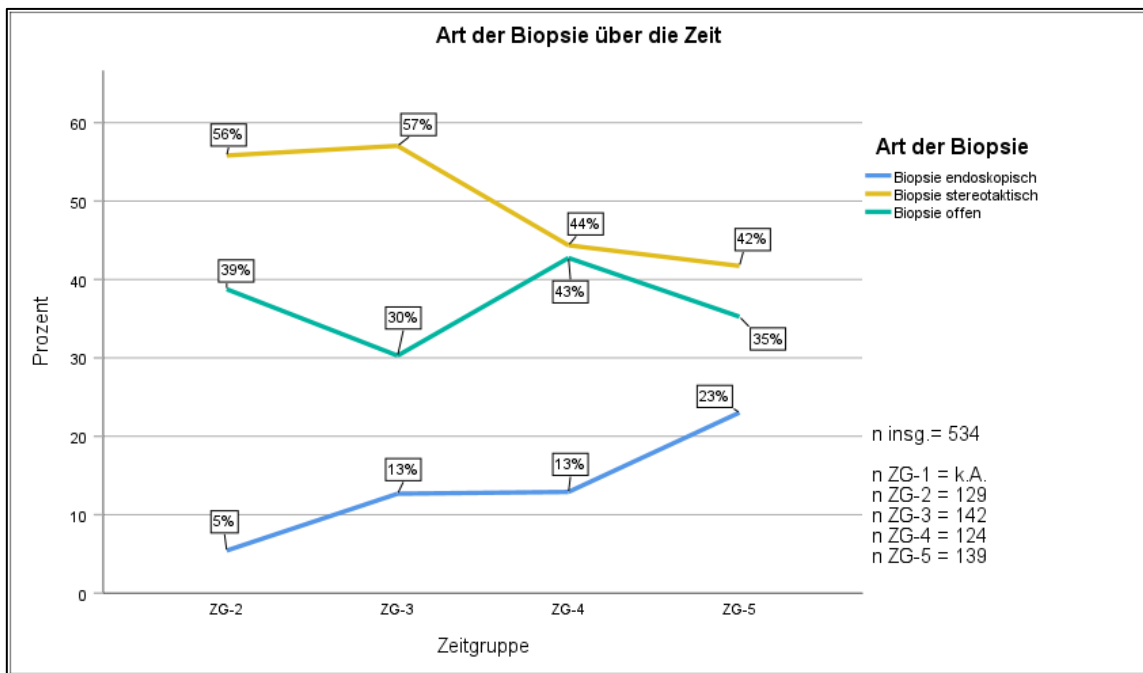


Abbildung 15: Veränderung der Biopsiearten aller Lokalisationen über die Zeit: unabhängig vom OP-Zeitpunkt (n=534)

Für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.

Tumoren der SML, des Hirnstamms und Rückenmarks wurden anteilig am häufigsten biopsiert (431/534 Biopsien in ZG2-5). Verschiebungen im Anteil der Biopsieverfahren sind bei Tumoren der SML besonders ausgeprägt (Anhang: Abbildung 12). Endoskopische Biopsien wurden vor allem bei Tumoren der Sehbahn/Hypothalamus, des Mesencephalons und des Diencephalons durchgeführt. Stereotaktische Biopsien wurden vor allem bei Tumoren des Diencephalons durchgeführt, gefolgt von Tumoren der Sehbahn/Hypothalamus und des Mesencephalons. Offene Biopsien wurden anteilig vor allem bei Tumoren der Sehbahn/Hypothalamus, sowie des Hirnstamms durchgeführt (Anhang: Abbildung 13, Anhang: Abbildung 14, Anhang: Abbildung 15). Relevante Veränderungen im Zeitverlauf sind zum Beispiel für die cerebralen Hemisphären u.a. aufgrund kleiner Subgruppengrößen nicht eindeutig zu erkennen (Anhang: Abbildung 16).

3.2.2. Ausmaß der ersten Operation in Abhängigkeit vom NF1 Status

Bei den Patienten mit NF1 dominierte in allen Zeitgruppen die Fraktion der „Nichtoperierten“ mit radiologischer LGG-Diagnose. In ZG1 wurden noch insgesamt 19% der Tumoren volumenreduzierend operiert. Dies änderte sich im Laufe der Zeit, so dass in ZG5 nur noch ca. 3% volumenreduzierend operiert wurden. Obwohl dieser Trend in allen ZG zu beobachten war, kam es in ZG4 im Vergleich zu vorher und nachher zu einer Zunahme (11%) der volumenreduzierenden OPs.

Der Anteil der Biopsien nahm über die Zeitgruppen zunächst ab (10% in ZG1; 5-8% in ZG2-3), stieg dann aber wieder über das Ausgangsniveau an (16% in ZG5) (Abbildung 16, ergänzend für NF1 negative Patienten Anhang: Abbildung 17).

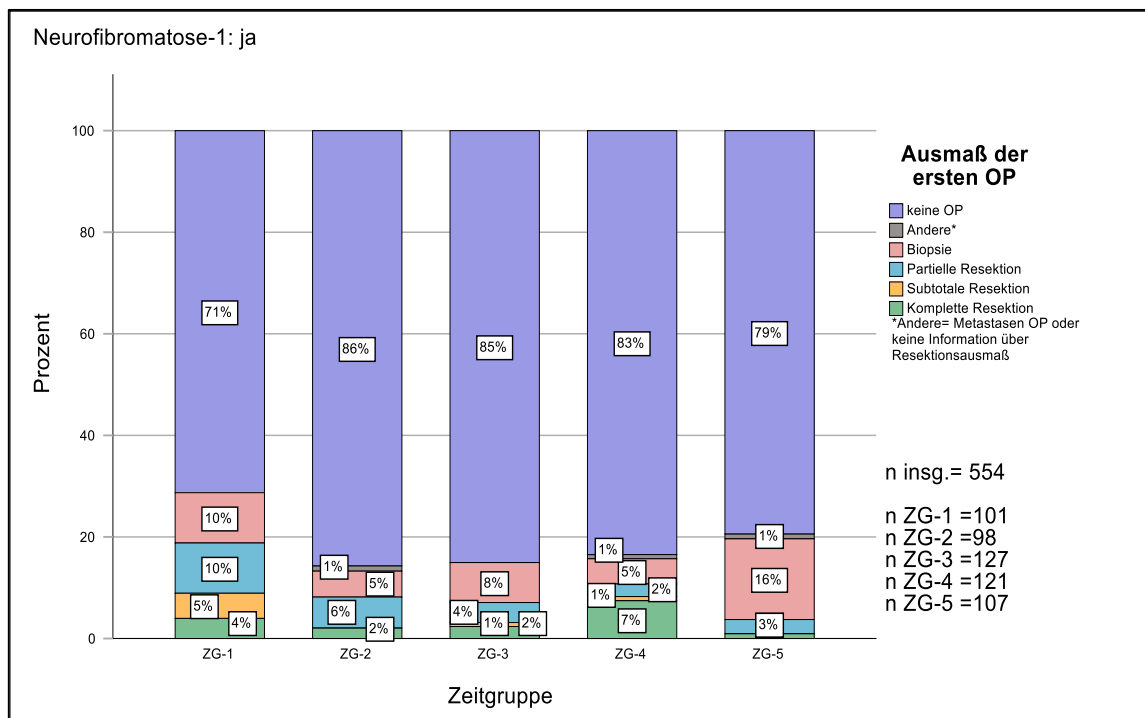


Abbildung 16: Ausmaß der ersten Resektion: Patienten mit NF1 (n=554)

3.2.2.1. NF1 Status, Resektionsausmaß und Tumorlokalisation

84,7% aller Tumoren von NF1 Patienten, welche mindestens ein Jahr beobachtet oder innerhalb diesem operiert wurden (n=554), lagen in der SML, 7,2% im kaudalen Hirnstamm (Anhang: Tabelle 36).

Von diesen 554 Patienten wurden 104 (18%) im ersten Jahr nach Diagnosestellung operiert, am häufigsten bei Tumorlokalisation in der Sehbahn/Hypothalamus, wenngleich dies anteilig weniger waren als im Hirnstamm oder in den cerebralen

Hemisphären (Anhang: Tabelle 37). Fast die Hälfte aller Eingriffe waren lediglich Biopsien (Anhang: Tabelle 38).

Die Tumoren der innerhalb eines Jahres operierten NF1-Patienten lagen nur zu 48,1% in der SML (65,5% in ZG1; 42% in ZG3; 50% in ZG5), hingegen befand sich ein zunehmender Anteil im kaudalen Hirnstamm (ZG1 6,9%; ZG3: 21,1%; ZG5: 31,8%) (Anhang: Tabelle 36, Anhang: Tabelle 37). Während die Summe der Anteile von CR und ST von 31% in ZG1 auf 4,5% in ZG5 abnahm, wurden die Tumoren häufiger biopsiert (31,5% in ZG1; 77,3% in ZG5).

3.2.3. Ausmaß der ersten Operation in Abhängigkeit vom Alter

Bei älteren Patienten wurden die Tumoren im Rahmen ihrer ersten OP häufiger vollständig entfernt als bei jüngeren Kindern (CR in AG1 11%; AG5: 44%).

Eine subtotale Tumorentfernung fand in AG1 in 6% aller Fälle statt. In den übrigen AG (2-5) wurde der Tumor in 10-11% aller Ersteingriffe subtotal entfernt. Der Anteil von partiellen Tumorentfernungen lag in AG1 bei 26% und bei 22-23% in den anderen AG. Während in AG1 29% aller Tumoren bei Ersteingriff biopsiert wurden, wurde in den anderen AG nur in 13-15% aller Fälle biopsiert. Der Anteil der Patienten ohne operative Intervention nahm von AG1 bis AG5 stetig ab (27% in AG1; 10% in AG5).

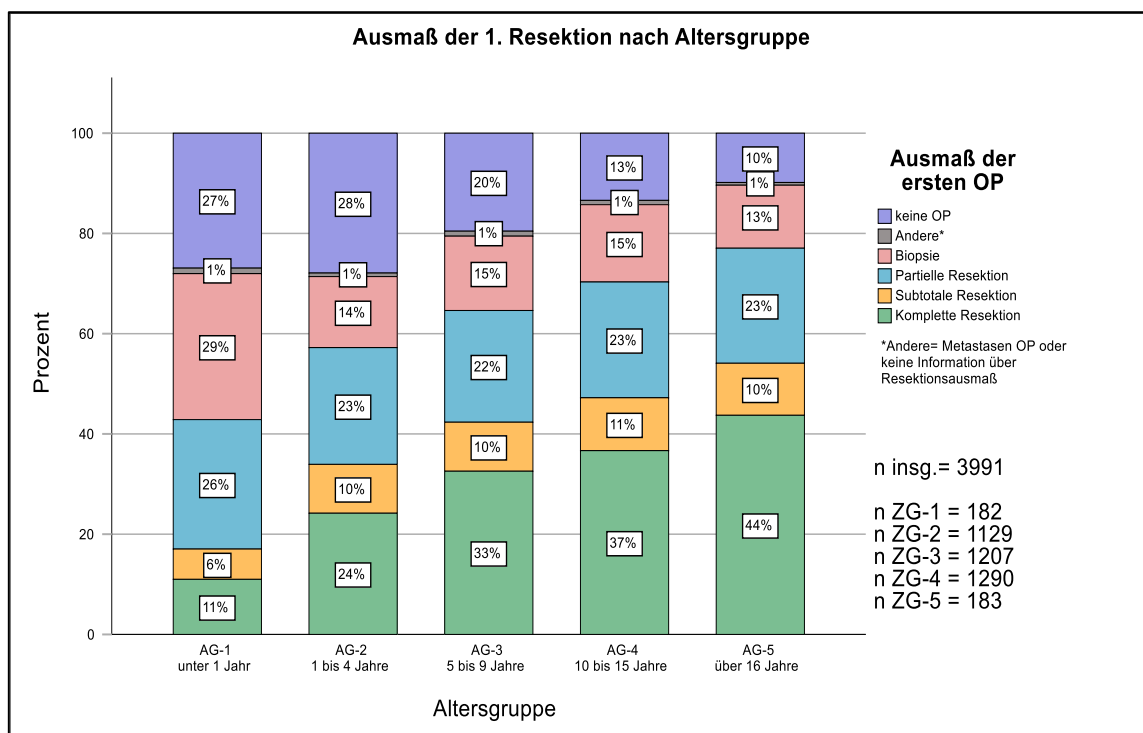


Abbildung 17: Ausmaß der ersten Resektion in Bezug auf die Altersgruppen (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; n=3991)

Die Untersuchung des Resektionsausmaßes der ersten Resektion über die Zeit, aufgeteilt nach Altersgruppen, lässt im Wesentlichen den allgemeinen Trend erkennen.

Je älter die Kinder bei Diagnose waren, desto häufiger erfolgten vollständige Tumorresektionen.

Je später das Diagnosejahr bzw. die Zeitgruppe ist, desto seltener sind vollständige und subtotale Resektionen. In den späteren Zeitgruppe nehmen außerdem die partiellen Tumorentfernungen zu. Eine detaillierte Darstellung des Resektionsausmaßes über die Zeit der einzelnen Altersgruppen findet sich bei Anhang: Abbildung 18; Anhang: Abbildung 19; Anhang: Abbildung 20; Anhang: Abbildung 21; Anhang: Abbildung 22.

Die Ergebnisse für die Altersgruppen der unter Einjährigen und der über 16-Jährigen sind unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen zu betrachten.

3.2.4. Ausmaß der ersten Resektion in Bezug auf das Intervall von Diagnose und Tumoroperation

Die meisten Patienten, die im Laufe des ersten Jahres nach Diagnosestellung operiert wurden, hatten ihren Eingriff innerhalb des ersten Monats (83,4%). 9,3% wurden zwischen einem und drei Monaten, 7,3% zwischen drei und 12 Monaten nach Diagnosestellung operiert.

Bei einem Intervall von bis zu 28 Tagen wurden in den ZG1-4 zwischen 41 % und 43 % der Tumoren vollständig entfernt, in ZG5 sind es 29% der Tumoren (Abbildung 18).

Bei den OP-Intervallen 29-90 Tage (Abbildung 19) und 91-365 Tage (Abbildung 20) nach Diagnosestellung zeigte sich ein Anstieg des CR-Anteils bei der ersten OP in der ZG4 im Vergleich zu den anderen Zeitgruppen. Der Anteil der subtotalen Resektionen beim Ersteingriff nahm im Laufe der Zeit bei allen Operationsintervallen ab. Partielle Resektionen wurden mit der Zeit häufiger durchgeführt. Dies zeigte sich unabhängig von der Dauer des Intervalls von Diagnose zur Intervention. Eine Biopsie wurde bei OP innerhalb der ersten 28 Tage nach Diagnosestellung zunächst seltener durchgeführt, der Anteil nahm aber im Verlauf wieder zu (20% in ZG1; 15% in ZG3; 19% in ZG5). Der zeitliche Verlauf des Biopsieanteils in Bezug auf die anderen OP-Intervalle war heterogener.

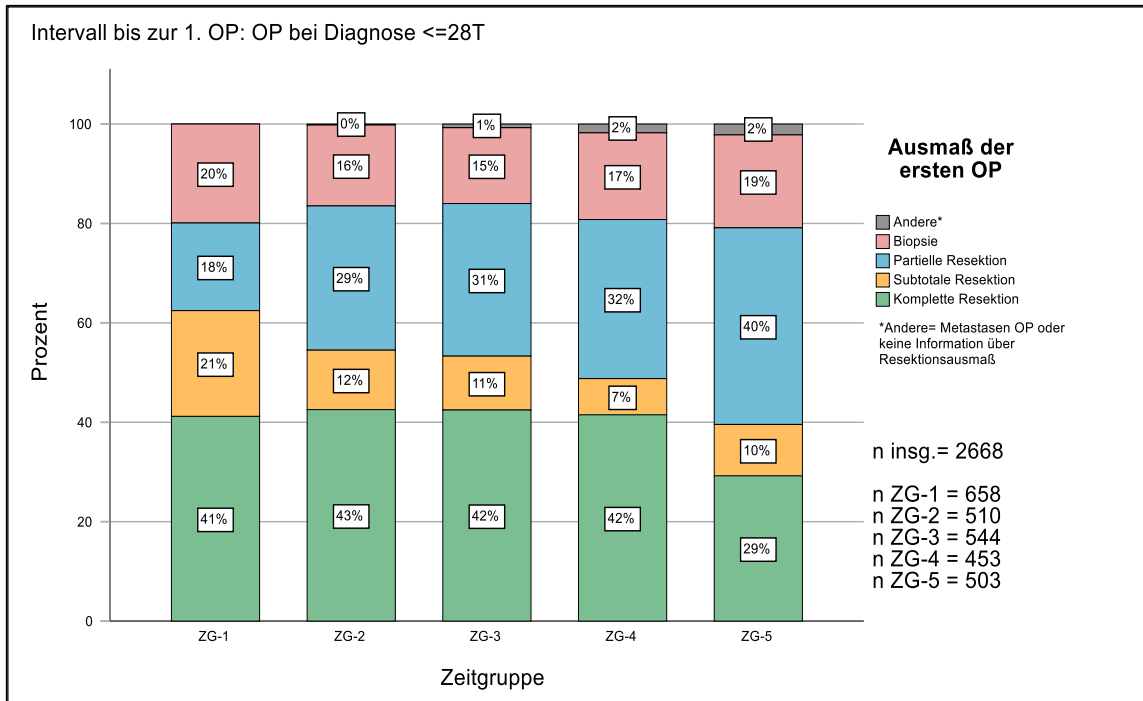


Abbildung 18: Resektionsausmaß der ersten OP bei Patienten, welche innerhalb von 28 Tage nach Diagnosestellung operiert wurden. (n=2669) (1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)

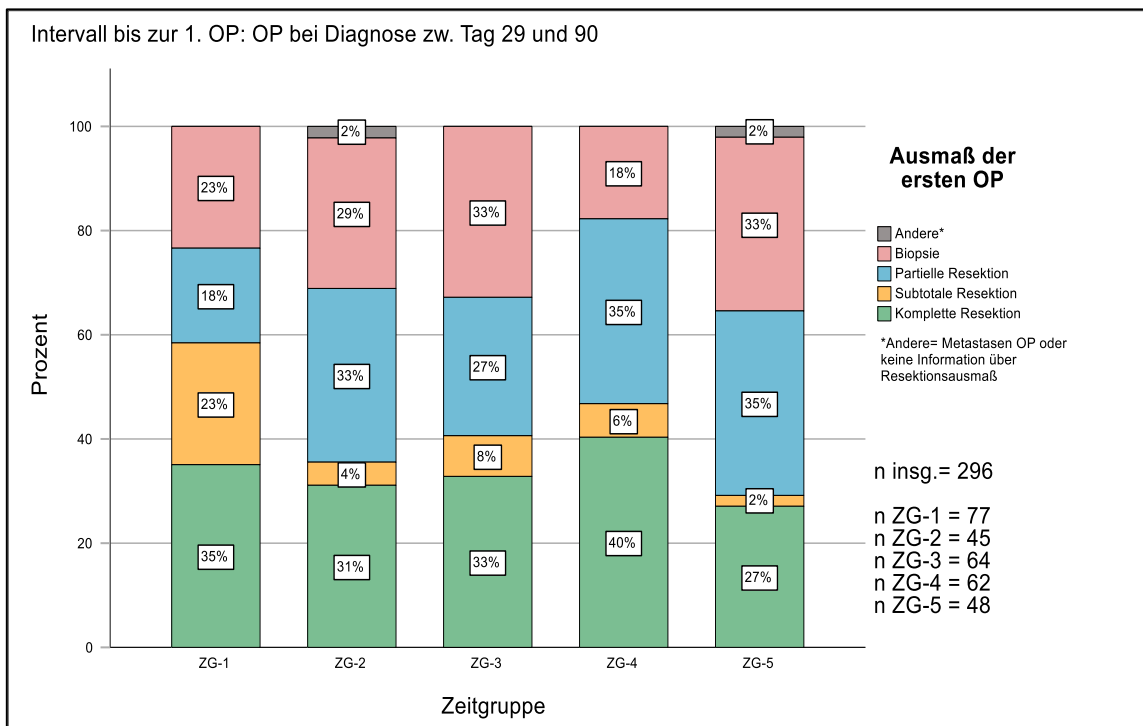


Abbildung 19: Resektionsausmaß der ersten OP bei Patienten, welche zwischen 29 und 90 Tage nach Diagnosestellung operiert wurden (n=296).

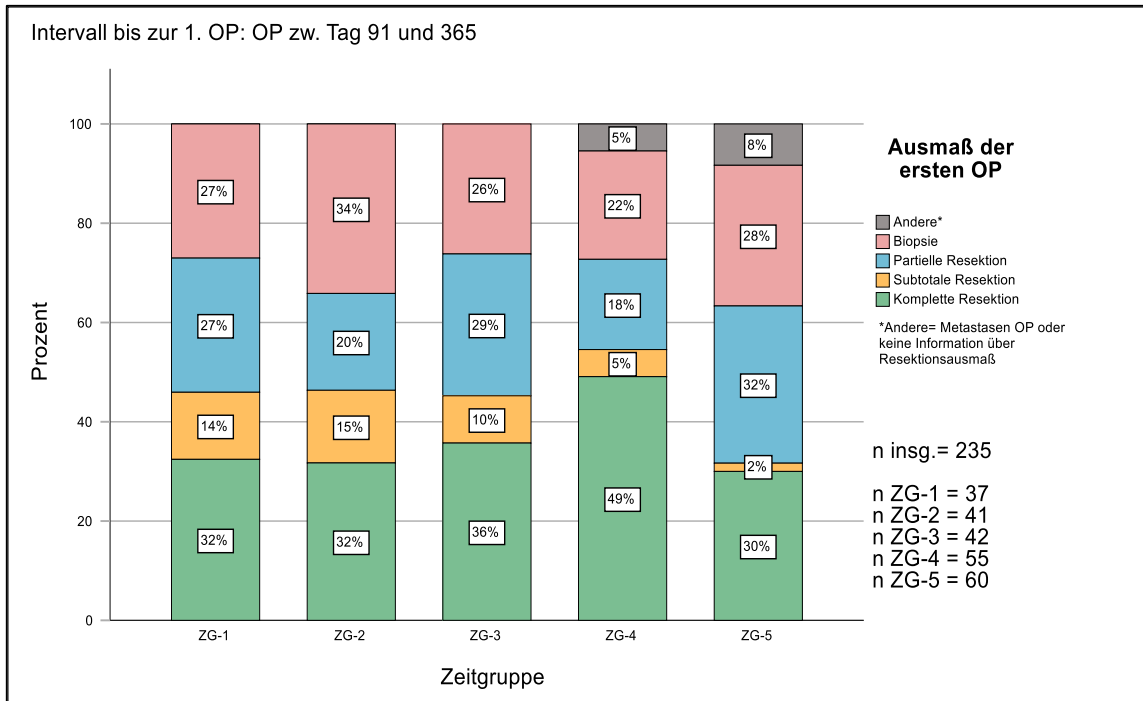


Abbildung 20: Resektionsausmaß der ersten OP bei Patienten, welche zwischen 91 und 365 Tage nach Diagnosestellung operiert wurden (n=235).

3.2.4.1. Beziehung zwischen dem Intervall zwischen Diagnose und erster Tumorintervention und der Tumorlokalisation

Bei den im ersten Monat nach Diagnose operierten Patienten befanden sich die meisten Tumoren im Kleinhirn. Darauf folgten Tumoren der SML und der Cerebralen Hemisphären (Abbildung 21). Über die Zeit nahm der Anteil an Tumoren der SML in diesem OP-Intervall ab (ZG1: 30% ZG2-5 21-25%) während die relativen Anteile bei Tumorsitz in Kleinhirn (ZG1: 39%; ZG2-5: 42-45%) und Großhirn (ZG1: 18%; ZG2-5: 21-24%) geringfügig größer wurden (Anhang: Abbildung 23).

In dem OP-Intervall von ein bis drei Monaten nach Diagnosestellung wurden im Vergleich zu dem OP-Intervall von unter einem Monat, mehr Patienten mit einem Tumor des Großhirns operiert. Auch der Anteil der SML-Tumoren nahm im Vergleich leicht zu. Kleinhirntumoren wurden in diesem Zeitraum nach Diagnosestellung anteilig deutlich seltener operiert. (Abbildung 21).

Betrachtet man die Lokalisation der Tumoren des OP-Intervalls vom ein bis drei Monaten nach der Diagnose über die Zeit, lagen die operierten Tumoren in den späteren ZG häufiger in den Großhirnhemisphären (ZG1: 39%; ZG4: 63%; ZG5: 56%). Tumoren der SML nahmen anteilmäßig über die Zeit ab (ZG1: 38%; ZG5: 25%). Der Anteil von Kleinhirntumoren schwankte über die Zeit zwischen 6 und 17% (Anhang: Abbildung 24).

Dieses Muster setzte sich für das OP-Intervall zwischen drei und 12 Monaten nach Diagnosestellung fort (Anhang: Abbildung 25).

Die ergänzende Auswertung der 240 Erstinterventionen nach mehr als einem Jahr zeigte, dass vor allem SML-Tumoren verzögert operiert wurden (52,1%), allerdings betraf ein Drittel der späten OPs auch pLGG der cerebralen Hemisphären (32,5%) und zusätzlich lagen 11,3% im Cerebellum. Diese Lokalisationsverteilung ähnelt zumindest derjenigen, die sich bei den Patienten mit alleiniger radiologischer Diagnose ohne operative Intervention fand, bei denen aber bezüglich der Nachbeobachtungszeit keine Vergleichbarkeit gegeben war. Bei denen lagen über 80% der Tumoren in der SML und knapp 10% in den cerebralen Hemisphären (Anhang: Tabelle 39).

40% der späten Eingriffe waren Biopsien und 25,8% Teilresektionen, immerhin konnten noch 29,6% der Tumoren vollständig entfernt werden. Knapp ein Viertel der Patienten war NF1 positiv (23,3%) (Anhang: Tabelle 8).

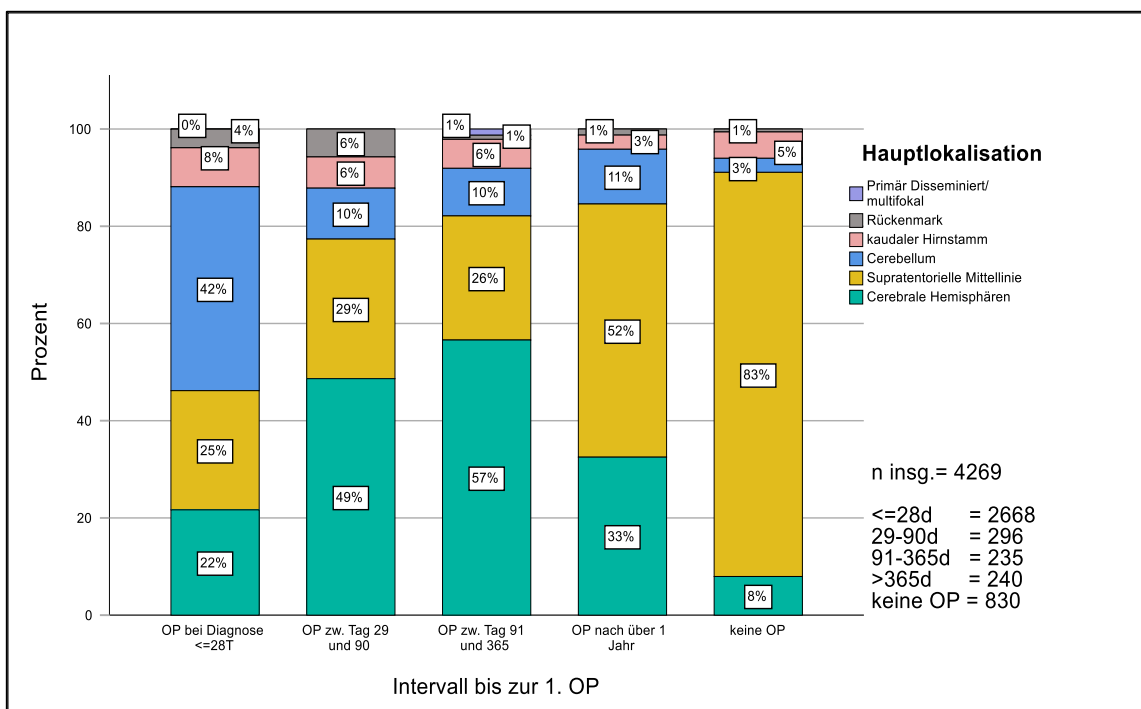


Abbildung 21: Tumorlokalisation in Bezug auf das Intervall zwischen Diagnosedatum und Erstintervention (n=4270) (1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)

3.2.5. Ausmaß der ersten Operation in Bezug zur Tumorhistologie

Für die Zusammenstellung der histologischen Gruppen in der vorgelegten Arbeit ist zu berücksichtigen, dass die WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS in den letzten Jahrzehnten mehrfach revidiert wurde (17). Insbesondere wurden Tumorentitäten abgegrenzt, die zuvor nicht oder möglicherweise anders diagnostiziert wurden. Abbildung 22 zeigt die Verteilung der Tumorhistologien für die innerhalb eines Jahres operierten Patienten über die Zeitgruppen.

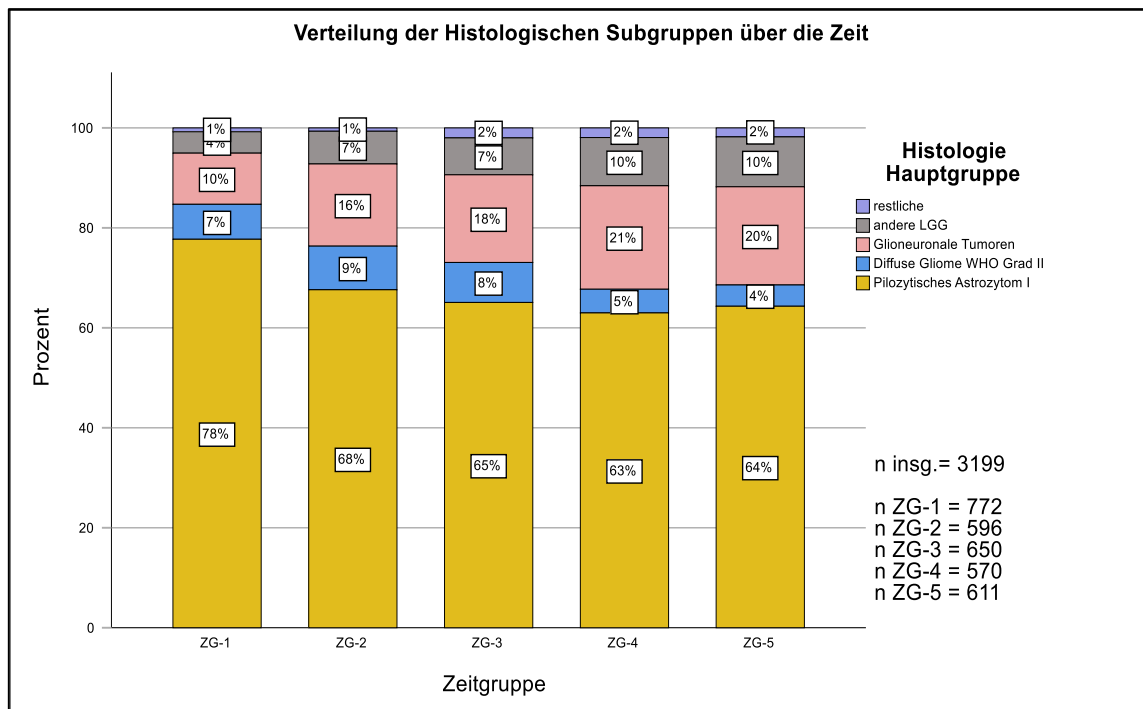


Abbildung 22: Verteilung der histologischen Subgruppen über die Zeit, Patienten mit mindestens einer OP innerhalb des ersten Jahres (n=3200) (1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)

In ZG1 wurden 78% und in ZG5 noch 64% aller Tumoren den pilozytischen Astrozytomen WHO Grad I zugeordnet.

Dabei änderte sich die Verteilung des Ausmaßes der ersten Resektion innerhalb der pilozytischen Astrozytome (Anhang: Abbildung 26). Der Anteil komplett resezierter PA stieg zunächst leicht an (39% in ZG1 auf 41-44% in ZG2-4) und ging dann auf 28% in ZG5 zurück. Der Anteil der subtotalen Tumorentfernungen nahm kontinuierlich von 23% auf 10% ab. Der Anteil der PR nahm über die Zeit zu (ZG1: 19%; ZG5: 42%). Der Anteil von biopsierten PA nahm zunächst leicht ab und im Verlauf wieder zu (ZG1: 20%; ZG3: 13%; ZG5: 17%).

Der Anteil der glioneuronalen Tumoren stieg von 10% in ZG1 auf 20% in ZG5 (Abbildung 22). Das Ausmaß der ersten Resektion innerhalb dieser histologischen Gruppe veränderte sich entsprechend des allgemeinen Trends (Anhang: Abbildung 27). Im Zeitverlauf gab es weniger vollständige Resektionen (ZG1: 53%; ZG5: 34%) mit einem zwischenzeitlichen Anstieg in ZG4 (52%). Der Anteil an ST-Resektionen nahm kontinuierlich ab (ZG1: 16%; ZG5: 7%), während der Anteil der PR zunahm (ZG1: 20%; ZG5: 40%). Der Anteil der Biopsien schwankte im Zeitverlauf zwischen 10 und 15 %.

Der Anteil der diffusen Gliome WHO II an den im ersten Jahr nach Diagnosestellung resezierten Tumoren betrug zunächst 7-9% in den ZG1-3 und ging im Verlauf auf 4% in ZG5 zurück (Abbildung 22).

Das Resektionsausmaß dieser Tumoren folgte dem allgemeinen Trend (Anhang: Abbildung 28). Der Anteil der CR nahm leicht ab (ZG1: 26%; ZG5: 23%), ebenso der Anteil von ST-Entfernungen (ZG1: 17%; ZG5: 4%) ab, der Anteil von PR nahm von 17% (ZG1) auf 31% (ZG5) zu. Der Anteil der biopsierten diffusen Gliome WHO II schwankte ohne erkennbaren Trend zwischen 37 und 46%.

Der Anteil der Sammelkategorie „andere-LGG“, welche unter anderem astrozytäre, glioneuronale und neuroepitheliale Tumoren ohne weitere Differenzierung, sowie subependymale Riesenzellastrozytome und pleomorphe Xanthoastrozytome WHO II umfasst, stieg im Zeitverlauf von 4% in ZG1 auf 10% in ZG5, lässt sich jedoch bei den kleinen Fallzahlen nicht separat für einzelne Entitäten aufspalten (Abbildung 22).

Das Resektionsausmaß dieser Tumoren beim chirurgischen Ersteingriff veränderte sich über die Zeit gemäß des allgemeinen Trends (Anhang: Abbildung 29). Der Anteil der CR nahm ab (ZG1: 55%; ZG5: 30%), ebenso der Anteil von ST-Entfernungen (ZG1: 15%; ZG5: 8%). Hingegen stiegen die Anteile der PR (ZG1: 9%; ZG5 21%) und insbesondere der Biopsien von 21% auf 39%.

In Abbildung 23 ist die Verteilung der histologischen Gruppen in den Hauptlokalisationen des ZNS an einem Sagittalschnitt des Gehirns schematisch dargestellt. Zusätzlich wurde der Anteil kompletter Resektionen des Tumorsubtyps an der jeweiligen Lokalisation angegeben.

Innerhalb eines histologischen Subtyps variiert der Anteil der kompletten Resektionen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation stark. So befanden sich beispielsweise 49,9% der pilozytischen Astrozytome im Kleinhirn, von denen 61,6% in der ersten OP vollständig entfernt wurden. Weiter befanden sich 28,4% aller PA in der SML, von denen

wurden jedoch nur 8,9% bei der ersten OP vollständig entfernt. Andererseits ist festzustellen, dass innerhalb der Lokalisationen der Anteil der vollständigen Resektionen je nach histologischem Subtyp variiert. So wurden z.B. diffuse Gliome Grad II in den Großhirnhemisphären mit 30,3% seltener vollständig entfernt als glioneuronale Tumoren mit 56,3%.

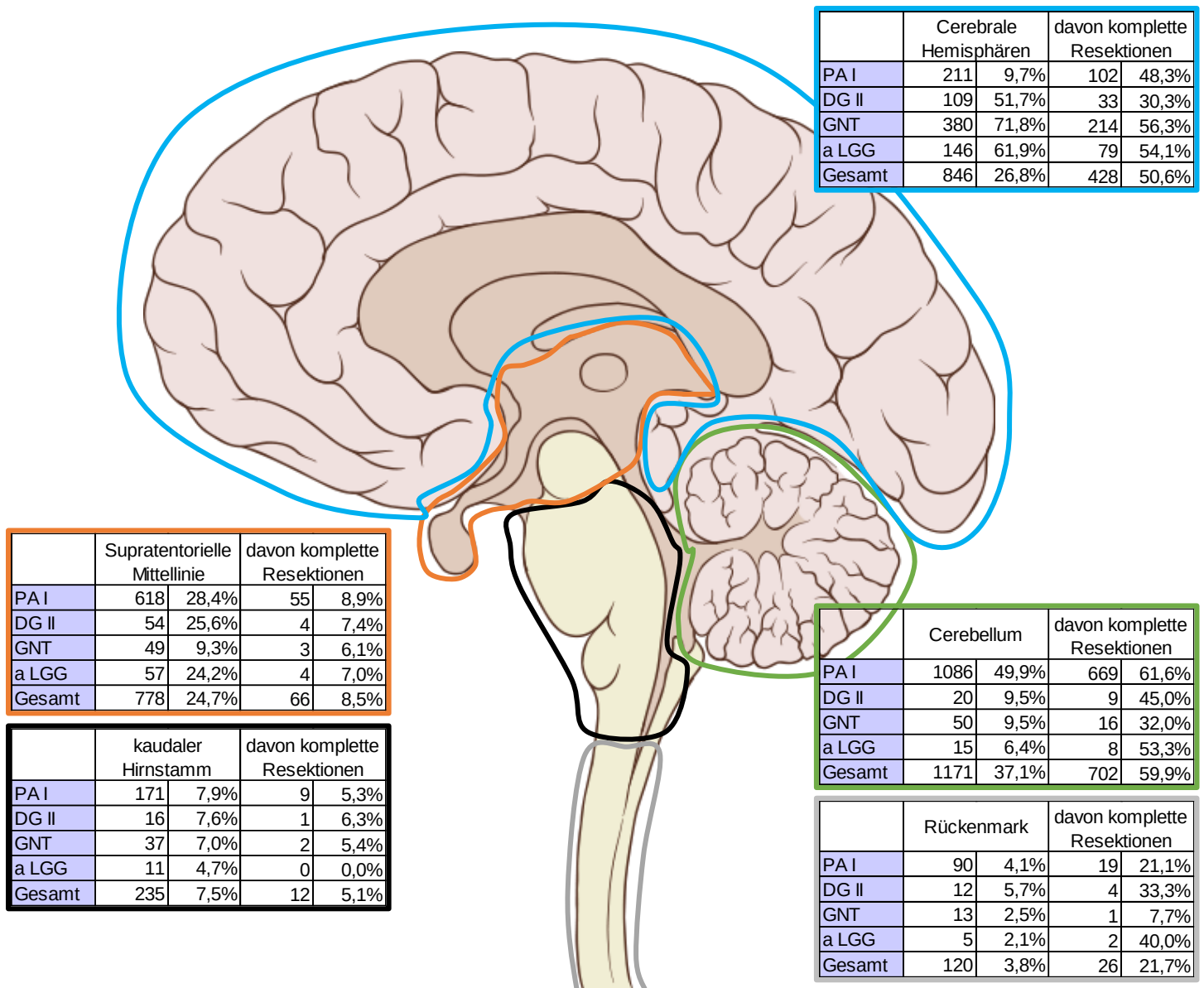


Abbildung 23: Verteilung der Tumorphistologie für Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung, über alle Lokalisationen (n=3188)

Aus Übersichtlichkeitsgründen nicht eingeschlossen: 4 Patienten mit primär disseminierten/multifokalen Tumoren, sowie 34 Patienten mit: „anaplastisches Astrozytom WHO Grad III“, „kein Tumornachweis im pathologischen Präparat“ sowie „nicht dokumentiert/bekannt“.

PA I: Pilozytisches Astrozytom I; DG II: Diffuse Gliome WHO Grad II; GNT: Glioneuronale Tumoren; a LGG: andere LGG (astrozytärer Tumor nicht anderweitig benannt, pleomorphes Xanthoastrozytom WHO Grad II, subependymales Riesenzellastrozytom WHO Grad I, angiozentrisches Gliom WHO Grad I, glioneuron. / neuroepithelial nicht anderweitig benannt).

3.2.5.1. Beziehung zwischen dem Intervall von der Diagnose bis zur ersten Tumoroperation und der Tumorhistologie:

Unter den im ersten Monat resezierten Tumoren waren 73% pilozytische Astrozytome, 14% glioneuronale Tumoren, 6% andere LGG und 5% diffuse Gliome WHO Grad II (Abbildung 24). Über die Zeit gab es bei den im ersten Monat entfernten Tumoren kleinere Veränderungen der Verteilung der histologischen Anteile (PA ZG1: 80% vs. 70-72% in ZG2-5; glioneuronale Tumoren: 9% in ZG1 vs. 14-18% in ZG2-5) (Anhang: Abbildung 30).

Die Verteilung der histologischen Diagnosen der zwischen dem ersten und dritten Monat nach Diagnosestellung resezierten Tumoren unterschied sich von der bei Diagnosestellung operierten Tumoren. Anteilsmäßig gab es weniger PA (48%), mehr glioneuronale Tumoren (27%), mehr diffuse Gliome WHO II (15%) und mehr „andere LGG“ (9%). Im Zeitlichen Verlauf zeigte sich hier ein starker Abfall des PA-Anteils von 64% in ZG1 auf 35% in ZG5 und ein korrespondierender Anstieg der Anteile der übrigen Histologien, vor allem der der glioneuronalen Tumoren (Anhang: Abbildung 31). Dieser Trend zugunsten des Anteils der glioneuronalen Tumoren (22% in ZG1; 40% in ZG5) setzte sich in der OP Intervall Gruppe „3 Monate bis 1 Jahr“ in der Übersicht (Abbildung 24) als auch über den zeitlichen Verlauf fort (Anhang: Abbildung 32). Zudem stieg die Anzahl der „anderen LGG“ (8% in ZG1; 18% in ZG5).

Bei Tumoren, die nach >365 Tagen erstmalig operiert wurden, lagen zur Hälfte pilozytische Astrozytome vor, knapp ein Viertel waren glioneuronale Tumoren, bei immerhin 7% fanden sich WHO-Grad II Tumoren. Über die Zeit nahmen dabei die Anteile der glioneuronalen Tumoren und der „anderen LGG“ zuungunsten des Anteils der pilozytischen Astrozytome deutlich zu (Abbildung 25).

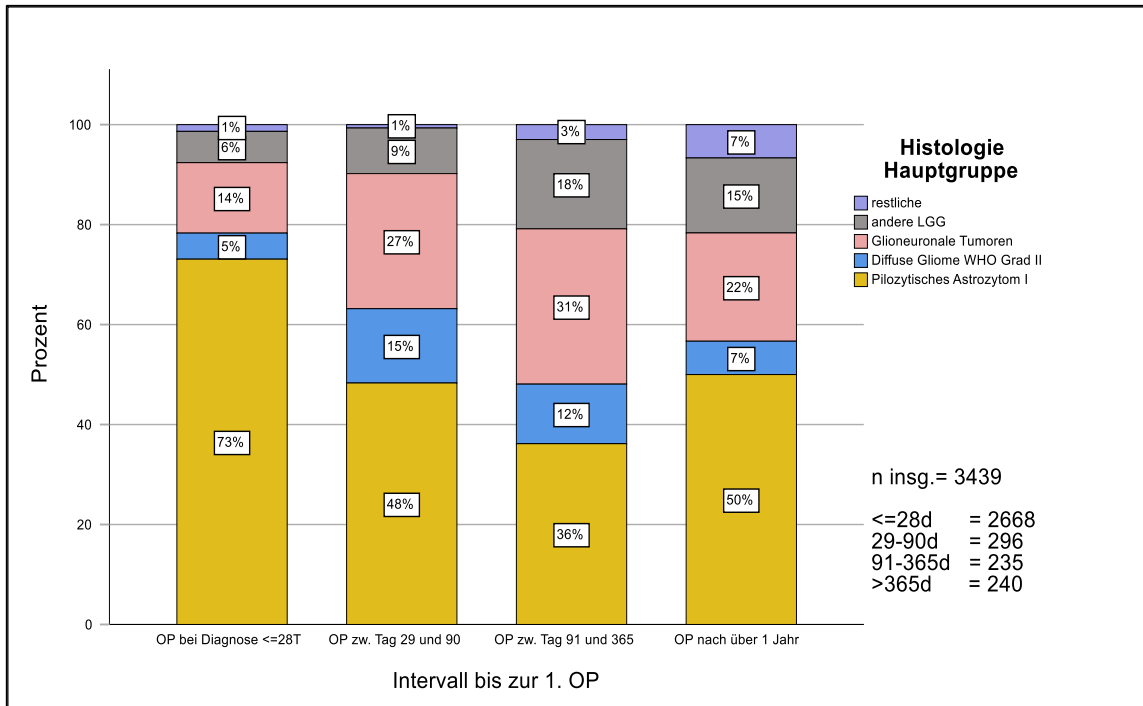


Abbildung 24: Übersicht über die histologischen Gruppen in Bezug auf das Intervall zwischen Diagnose und erster Tumorintervention (n=3440) (n=1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)

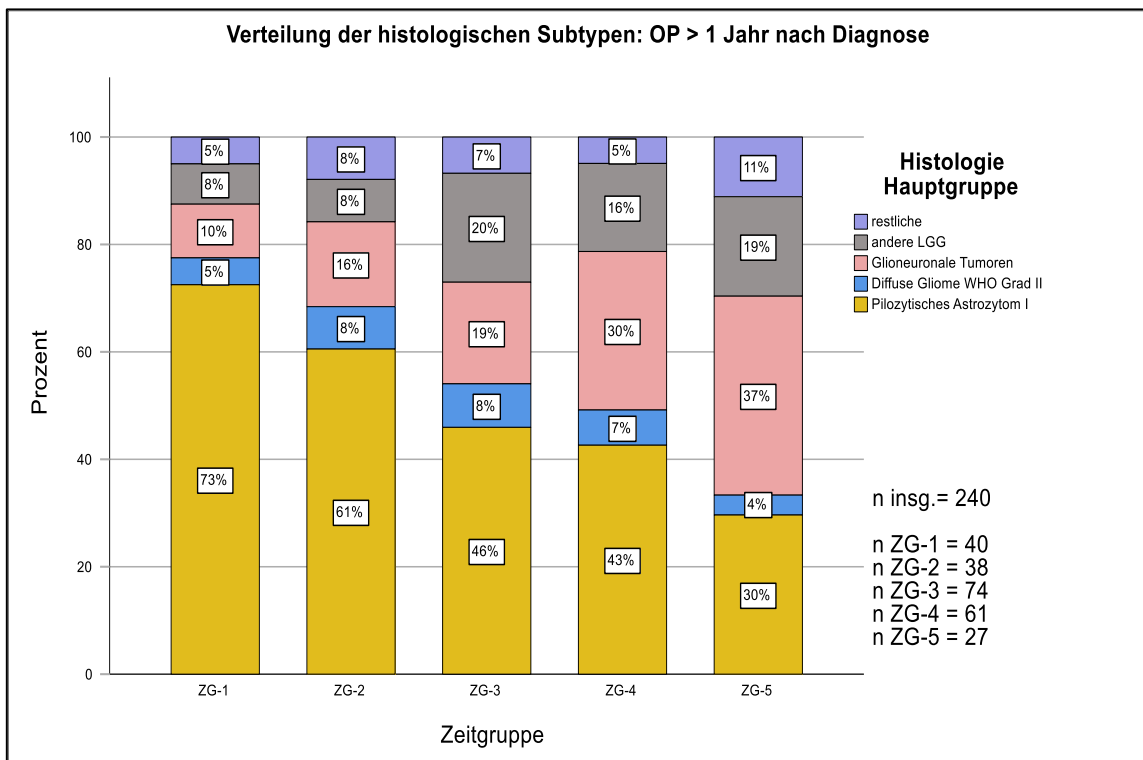


Abbildung 25: Verteilung der histologischen Gruppen über die Zeit für die Subgruppe von Patienten mit mindestens einer OP und Erstintervention nach ≥ 365 Tagen nach Diagnose (n=240)
andere LGG= astrozytärer Tumor astrozytärer Tumor nicht anderweitig benannt, pleomorphes Xanthoastrozytom WHO Grad II, subependymales Riesenzellastrozytom WHO Grad I, angiozentrisches Gliom WHO Grad I, glioneuron./neuroepithelial nicht anderweitig benannt)

3.3. Ergebnisse der binär-logistischen Regressionsanalyse

In einer binär logistischen Regressionsanalyse wurde die Beziehung des Resektionsausmaßes der ersten Tumorintervention innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung zum Jahr der Diagnose über die Laufzeit der drei LGG-Studien untersucht. Einbezogen wurden alle Patienten mit einer Tumor-OP bis Tag 365 sowie alle Patienten ohne Tumor-OP mit mindestens einem Jahr Beobachtungszeit (n= 3991) (Anhang: Tabelle 40 und Anhang: Tabelle 41).

Zusätzlich wurde eine unkorrigierte Analyse für das Diagnosejahr, sowie des Alters bei Diagnose durchgeführt (Anhang: Tabelle 42).

3.3.1. Ausmaß der Tumoresektion im Verlauf der Zeit und in Beziehung zum Patientenalter bei Diagnose

Anhang: Tabelle 40, in Zusammenschau mit Anhang: Tabelle 41 zeigen, dass sich das Diagnosejahr signifikant auf jede „Ausprägung“ des Resektionsausmaßes auswirkt, mit Ausnahme der Kategorie „Biopsie“.

- Die relative Wahrscheinlichkeit, dass ein Tumor im ersten Jahr nach Diagnose sowie bei der ersten OP komplett entfernt wurde, änderte sich mit jedem weiteren Jahr um den Faktor 0,956 (95% CI: 0,943-0,969; $p < 0,001$). Für die Erstintervention im ersten Jahr nach Diagnosestellung sank damit die relative Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Tumoresektion um durchschnittlich 4,44% pro Jahr, bzw. um durchschnittlich 36,4% in 10 Jahren (OR: 0,636; 95% CI: 0,555-0,728)
 - Darüber hinaus stieg die relative Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Tumorentfernung im ersten Jahr nach Diagnosestellung mit jedem Jahr, das die Patienten bei Diagnosestellung älter waren, um durchschnittlich 5 % (OR: 1,05; 95% CI: 1,032-1,069; $p < 0,001$).
- Die relative Wahrscheinlichkeit, dass ein Tumor im ersten Jahr nach Diagnose subtotal entfernt wurde, änderte sich mit jedem weiteren Jahr um den Faktor 0,923 (95%CI: 0,907- 0,940 $p < 0,001$). Damit sank die relative Wahrscheinlichkeit einer subtotalen Tumoresektion im ersten Jahr nach Diagnose im Schnitt pro Jahr um 7,7%, bzw. um durchschnittlich 55% in 10 Jahren (OR: 0,450; 95% CI: 0,377-0,537).
 - Das Alter beeinflusste das Ausmaß einer subtotalen Tumorentfernung in dieser Untersuchung nicht signifikant ($p = 0,986$)
- Die relative Wahrscheinlichkeit, dass ein Tumor im ersten Jahr nach Diagnose partiell entfernt wurde, änderte sich mit jedem weiteren Jahr um den Faktor 1,053

(95%CI: 1,040-1,067) $p < 0,001$. Damit stieg die relative Wahrscheinlichkeit einer partiellen Tumorresektion im ersten Jahr nach Diagnose im Schnitt pro Jahr um 5,3%, bzw. um durchschnittlich 68,2% in 10 Jahren (OR: 1,682; 95% CI: 1,475-1,917).

- Darüber hinaus sank die relative Wahrscheinlichkeit einer partiellen Tumorentfernung innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung mit jedem Jahr, das die Patienten bei Diagnosestellung älter waren, um durchschnittlich 2,6% (OR: 0,974; 95% CI: 0,958-0,990; $p = 0,002$).
- Die relative Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit LGG im ersten Jahr nach Diagnosestellung keine operative Intervention erhielt, änderte sich mit jedem weiteren Jahr um den Faktor 1,053 (95% CI: 1,034-1,072) $p < 0,001$. Die relative Wahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach Diagnose nur beobachtet zu werden, stieg demnach mit jedem Diagnosejahr um 5,3%, bzw. um durchschnittlich 66,9% in 10 Jahren (OR: 1,6869; 95% CI: 1,390-2,005).
 - Das Alter beeinflusste diesen Zusammenhang nicht signifikant ($p = 0,171$).
- Die binär logistische Regressionsanalyse zeigt keine signifikante Beeinflussung der Häufigkeit einer Tumorbiopsie durch das Diagnosejahr ($p = 0,881$), sowie durch das Alter ($p = 0,593$).

3.3.2. Ausmaß der ersten Tumorresektion in Beziehung zum Neurofibromatose Status, der Tumorlokalisation, dem Geschlecht und der Histologie über die Zeit

Die Einbeziehung weiterer klinischer Variablen auf das Resektionsausmaß über die Zeit ergab folgende Ergebnisse:

3.3.2.1. Neurofibromatose Typ 1

Das Vorhandensein einer NF1 beeinflusste die relative Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Tumorresektion im ersten Jahr nach Diagnose mit dem Faktor $OR=0,303$ (95%iges CI: 0,182-0,505) $p<0,001$. Dies bedeutet, dass bei NF1 assoziierten LGG die relative Wahrscheinlichkeit der CR um 69,7% im Vergleich zu NF1 negativen LGG sank. Für NF1 Patienten war die relative Wahrscheinlichkeit nicht operiert zu werden sogar um den Faktor $OR: 20,2$ (95%CI: 15,426-26,469; $p<0,001$) größer als für Patienten ohne eine NF1.

3.3.2.2. Lokalisation

- Mit der Definition des Großhirns als Referenzkategorie für die Tumorlokalisation ergab sich für die abhängige Variable „komplette Resektion innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose“ und die unabhängigen Variable „Tumorlokalisation“, dass die relative Wahrscheinlichkeit der vollständigen Entfernung eines SML-Tumors um 92,8% ($OR\ 0,072$ (CI95%: 0,054-0,096) $p<0,001$) geringer war als die bei cerebraler Lage (Referenz). Hingegen war die relative Wahrscheinlichkeit einer CR im Kleinhirn 74% ($OR\ 1,740$ (CI95%: 1,446-2,094) $p<0,001$) höher als wenn der Tumor im Großhirn lag.
- Die relative Wahrscheinlichkeit einer partiellen Resektion war im caudalen Hirnstamm 98% ($OR\ 1,981$; CI95%: 1,469-2,672; $p=0,04$) und im Rückenmark 239% ($OR\ 3,387$; CI95%: 2,279-5,033; $p<0,001$) höher als im Großhirn.
- Die relative Wahrscheinlichkeit einer Biopsie war bei supratentorieller Tumorlage um 383% erhöht, ($OR\ 4,832$; CI95%: 3,708-6,297; $p<0,001$) und bei cerebellärem Tumor um 71,8% ($OR\ 0,282$; CI95%: 0,188-0,421; $p<0,001$) erniedrigt, im Vergleich zu einem Großhirntumor.
- Die relative Wahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Jahres nur beobachtet zu werden, bei einer Mindestbeobachtungszeit von einem Jahr, lag für Patienten mit SML-Tumor um den Faktor $OR: 8,18$ (95%CI: 5,761-11,609; $p<0,001$) höher als für Patienten mit Großhirn Tumoren.

3.3.2.3. Geschlecht

- Das Geschlecht zeigte in keiner der Analysen einen signifikanten Einfluss auf das Resektionsausmaß der ersten OP.

3.3.2.4. Histologie

- Bei Einbeziehung der Tumorhistologie in die Regressionsanalyse kam es zu einer Verzerrung der Odds-Ratios der anderen Einflussgrößen. Die nicht operierten Patienten als homogene Gruppe „ohne histologischen Nachweis“ hatten keinen rationalen Einfluss auf das initiale Resektionsausmaß und interferierten ohne rationalen Hintergrund mit den anderen Einflussfaktoren.

4. Diskussion

4.1. Zentrales Ergebnis

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der ersten chirurgischen Resektion eines pLGG in Deutschland zwischen 1996 und 2018 abgenommen hat, wenngleich das Vorgehen bei neurochirurgischen Operationen in diesem Zeitraum durch technische Fortschritte zunehmend unterstützt wurde.

Für diese Analyse wurden Patientendaten aus den bevölkerungsbezogenen, prospektiven pLGG-Studien HIT-LGG 1996, SIOP-LGG 2004 und dem LGG-Register ausgewertet, die zu den größten pLGG-Patientenserien mit detaillierten Daten zählen.

Relevante Veränderungen im Resektionsausmaß der Erstoperation konnten vor allem bei Tumoren der supratentoriellen Mittellinie nachgewiesen werden. Diese wurden bereits Anfang der 2000er Jahre weniger radikal operiert als in den 1990er Jahren. Aber auch bei Tumoren des Groß- und Kleinhirns, die aufgrund ihrer Lage meist als gut resektabel eingestuft werden, erfolgten weniger häufig komplette und subtotale Resektionen. Hier konnte ein erster Rückgang Anfang der 2000er Jahre und ein weiterer Rückgang Mitte der 2010er Jahre beobachtet werden.

Im Laufe der Zeit haben sich nach intensiven Diskussionen über die Balance zwischen Radikalität und daraus resultierender Morbidität klare Empfehlungen für eine weniger radikale chirurgische Erstbehandlung von SML-Tumoren durchgesetzt. Diese Behandlungsalgorithmen wurden in angepasster Form auf pLGG anderer Lokalisationen übertragen, auch wenn diese Tumoren ursprünglich nicht im Mittelpunkt der Diskussion standen.

Diese Veränderungen des Resektionsausmaßes bei pLGG lassen sich nicht auf eine Veränderung der Tumorbiologie oder der Patientenkohorten zurückführen, sondern auf die Anpassung an die in den zwei Jahrzehnten entwickelten Behandlungsempfehlungen.

4.2. Diskussion der methodischen Aspekte

4.2.1 Gesamtkohorte

In dieser Arbeit wurde eine der größten repräsentativen und bevölkerungsbasierten Studienkohorten zu pLGG untersucht. Die Daten der Studienpatienten wurden prospektiv erfasst.

Die grundlegenden epidemiologischen Daten, wie das mediane Alter bei Diagnose von 7,57 Jahren, die Geschlechterverteilung von 1:1,1 (w:m) sowie der Anteil von NF1 Patienten (14%), stimmen weitestgehend mit anderen internationalen Patientengruppen überein (2). Diskret unterschiedliche Altersmediane in anderen Kohorten (4, 8, 38) lassen sich auf unterschiedliche Einschlusskriterien zurückführen.

4.2.2. Altersgruppen

Die Bildung der Altersgruppen folgte der Unterteilung aus bisherigen Analysen der deutschen Kohorte, wobei international wechselnde Altersgrenzen genutzt werden (2, 8, 56–59). Wesentlich ist die Möglichkeit, die Situation bei den unter einjährigen sowie die erst im Verlauf eingeschlossene Gruppe der 16- bis 18-Jährigen getrennt zu untersuchen.

4.2.3. Zeitgruppen

Um Veränderungen im Zeitverlauf erkennen zu können, war eine Einteilung in Beobachtungszeiträume erforderlich. Die in dieser Arbeit verwendete Einteilung weist einerseits vergleichbare Gruppengrößen auf und orientiert sich andererseits an den Studienzeiträumen. So reflektieren die einzelnen Zeitgruppen das Vorgehen bei der ersten Operation des jeweiligen Intervalls.

Unterschiede im Ausmaß der ersten Resektion zwischen den ZG traten auch unabhängig von der ursprünglichen Studienzuordnung auf. So gab es bspw. innerhalb des Studienzeitraums des LGG-Registers häufig auffällige Unterschiede zwischen ZG4 und ZG5. Abweichungen zwischen ZG sind demnach nicht auf methodische Unterschiede im Studiendesign zurückzuführen.

Der längere Zeitraum von ZG1 (7 ½ Jahre gegenüber 3-4 Jahren) kann den Übergang von ZG1 zu ZG2 möglicherweise schärfer erscheinen lassen, als er tatsächlich ist. Aus diesem Grund wurde das Resektionsausmaß der Tumor-Hauptlokalisationen auch in Jahresgruppen untersucht.

Ähnliche internationale Studien, die Veränderungen des chirurgischen Vorgehens über die Zeit mit vergleichbaren Beobachtungsintervallen untersucht haben, liegen nicht vor. Wenn ähnliche Analysen als Nebenaspekte durchgeführt wurden, wurde eine Einteilung nach Jahren gewählt (2). Diese ist bei Subgruppenanalysen mit kleinen Patientenzahlen anfällig für Ausreißer.

Die hier verwendete Einteilung ermöglichte einen aussagekräftigen Vergleich über die Zeit und damit eine fundierte deskriptive Statistik.

4.2.4 „Beobachtungszeitproblem“

Für die Analysen der Veränderungen des Resektionsausmaßes des Ersteingriffs über die Zeit wurden alle Patienten berücksichtigt, die entweder innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose operiert oder mindestens ein Jahr nachbeobachtet wurden (n=3991).

Die Zeitspanne, in der Patienten jenseits des ersten Jahres nach Diagnose zum ersten Mal operiert wurden, lag zwischen einem und 14 Jahren. Für Patienten mit radiologischer Diagnose, die (bislang) nicht operiert wurden, müsste für einen validen Vergleich eine entsprechende Nachbeobachtungszeit gewährleistet sein.

Da dies mit dem aktuellen Datenstand und in einer solchen Spannweite nicht realisierbar war und ohnehin die meisten Patienten innerhalb des ersten Jahres operiert wurden (93% der Operierten: 3200/3440), wurde der oben genannte Grenzwert gewählt. Die 240 Patienten, die nach mehr als einem Jahr operiert wurden, wurden zum Teil gesondert betrachtet, blieben aber bei den meisten Analysen unberücksichtigt.

Theoretisch hätten diese 240 Patienten der Beobachtungsgruppe zugeordnet werden können, da sie zum Zeitpunkt „Ein Jahr nach Diagnose“ noch nicht operiert wurden. Darauf wurde jedoch verzichtet, da ihre späteren Operationen bereits bekannt und meist sehr individuell begründet waren.

Es lassen sich die folgenden Überlegungen anstellen, um das Ausmaß der dadurch entstehenden Unschärfe abzuschätzen:

75% aller Patienten, die in ZG1-4 nach mehr als einem Jahr nach Diagnose operiert wurden, wurden innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose operiert, das sind 160/213 Patienten (ZG1: 4,02J, ZG2: 7,27J, ZG3: 4,56J, ZG4: 4,45J). Infolge der kürzeren Nachbeobachtungszeit sind bei den nach mehr als einem Jahr operierten Patienten von ZG5 diese 75% innerhalb von 2,19 Jahren operiert worden.

Für die Analysen des Resektionsausmaßes ergibt sich aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit somit vor allem für ZG5 folgendes Problem: Einige der im ersten Jahr nicht operierten Patienten werden später noch operiert und werden für diese Analyse nicht berücksichtigt. Somit müsste der wahre Anteil der Patienten ohne OP kleiner sein als er derzeit ist. Kompensatorisch müssten die Anteile der Resektionsausmaße zunehmen. Um die Relevanz dieser theoretischen Veränderung abzuschätzen, wurde der Anteil verspäteter Operationen in ZG5 an den restlichen Anteil von ZG1-4 angepasst (Abbildung 26). Es zeigt sich, dass jeder Anteil in der Resektionsausmaßverteilung um ca. 0,7% größer sein könnte. Dieser Effekt dürfte daher vernachlässigbar sein.

In der Diskussion wird auf diese Patientengruppe Bezug genommen, wenn es um Veränderungen des Resektionsausmaßes geht. Wenn eine andere Patientengruppe Gegenstand der Diskussion ist, wird darauf gesondert hingewiesen.

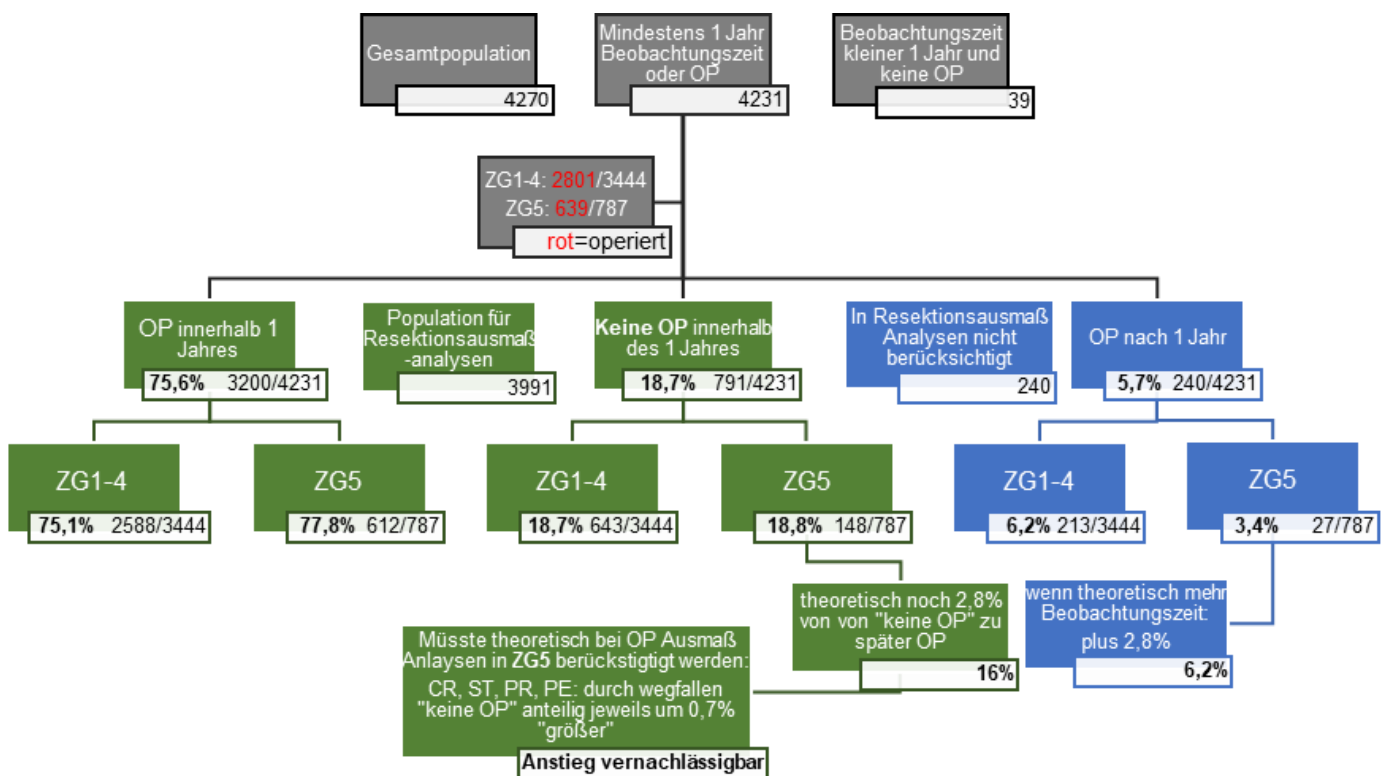


Abbildung 26: Theoretische Verschiebungen der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit

4.3. Empfehlungen und Leitlinien zum operativen Vorgehen über die Zeit

Im Laufe der Zeit hat sich die Herangehensweise an die Behandlung von pLGG verändert. Im Mittelpunkt der neuro-onkologischen Therapiediskussion steht die Frage, wie ein langfristiges Überleben der Patienten ohne schwerwiegende (zusätzliche) neuro-kognitive Entwicklungsstörungen erreicht werden kann. Diese Frage muss für jede Behandlungsmodalität einzeln beantwortet werden. Für die operative Tumorentfernung lautet sie somit, ob und in welchem Umfang der Tumor operiert werden soll und wie der Nutzen einer Operation für den Patienten gegen mögliche neurologische Folgeschäden abgewogen werden kann (21, 30, 32, 34). Diese Abwägung hat sich seit den 1990er Jahren weg von der maximalen Tumorumfangreduktion und damit der Maximierung des progressionsfreien Überlebens und hin zu einem überlegteren neurochirurgischen Vorgehen entwickelt, bei dem der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund steht (30, 31, 37, 40).

Die Diskussion um das Ausmaß der Tumorresektion wurde anfänglich vorwiegend für das Vorgehen bei pLGG der SML und des Hirnstamms geführt, wo iatrogen-chirurgische Schäden häufig und schwerwiegend sind. In den Publikationen der späten 1980er Jahre, die die Herangehensweise in der Neurochirurgie zum Zeitpunkt der Auflage der ersten pLGG-Studie der GPOH spiegeln, war es allgemeiner Konsens, dass pLGG bei der ersten Operation möglichst vollständig entfernt werden sollten (60, 61). Tumoren außerhalb der damals als „eloquent regions“ eingestuften Hirnareale wurden „aggressiv“ operiert, in Temporal- und Frontallappen bis hin zur Lobektomie (60). Zum Teil wurde die Entfernung großer Tumormassen auch an Tumorlokalisationen wie der SML empfohlen und als sicher eingestuft (61, 62). Auch im Studienprotokoll der HIT-LGG 1996 Studie wurde als Ziel eine „maximale“ Tumorresektion oder Massenverminderung unter gleichzeitiger Vermeidung von späteren neurologischen Beeinträchtigungen vorgegeben.

Als Maß für den Erfolg wurde vor allem das progressionsfreie Überleben herangezogen (63, 64). So wurde z.B. für die pLGG des Kleinhirns eine Maximierung der Tumorresektion gefordert, selbst wenn eine vollständige Resektion nicht möglich war, da das progressionsfreie Überleben (engl. progression free survival - PFS) für diese Gruppen invers mit dem verbliebenen Tumorumfang korrelierte (64). Allerdings korrelierte in den einheitlich dokumentierten pLGG Kohorten von Wisoff et al. (38) und Gnekow et al. (45) eine vollständige Tumorentfernung bei der ersten OP gegenüber einer inkompletten zwar signifikant mit einem günstigeren PFS (in den LGG-Studien der

GPOH: ereignisfreies Überleben nach alleiniger OP), (45, 46) nicht aber mit einem klinisch relevant besseren Gesamtüberleben.

Die Fixierung auf das PFS und die damit verbundene chirurgische Behandlung wurde damals von wenigen Neurochirurgen unter Berücksichtigung der Lebensqualität nach radikaler Operation kritisch gesehen, nachdem aufgrund neuer neurochirurgischer Möglichkeiten zunehmend radikale Operationen an der SML durchgeführt werden konnten (60). Um endokrine, ophthalmologische oder neurokognitive Spätfolgen bei Operationen in der SML zu vermeiden, standen Tumoren dieser Lokalisation im Mittelpunkt der Debatten über ein mögliches Umdenken in der neurochirurgischen Versorgung. Mit dem Einsatz der Chemotherapie etablierte sich zudem eine weitere nicht-chirurgische Therapiemodalität, so dass die Verbesserung der nicht-chirurgischen Therapieoptionen besonders für die SML-LGG (6, 46, 57, 59, 65–70) zu einer veränderten Rolle des Neurochirurgen führen konnten.

Im Ergebnis wurden 2013 Empfehlungen zum vorsichtigen operativen Umgang mit LGG der SML sowie des Hirnstammes zusammengefasst (34). In dem Delphi-basierten Konsensus-Papier wurde von einer primär volumenreduzierenden Operation abgeraten und die Bedeutung der Abstimmung im interdisziplinären Team betont. Diese Entwicklung ging in die jeweiligen Therapiealgorithmen ein mit entsprechender Indikation für die nicht-chirurgischen Alternativen.

Noch zu Beginn der deutschen pLGG-Studien erfolgte die neurochirurgische Behandlung bzw. die Planung häufig monodisziplinär. Im Laufe der Zeit wurde die Bedeutung der MDT immer stärker hervorgehoben (7, 21, 30, 32, 34, 40), bereits im Protokoll der SIOP-2004-Studie werden die MDT als wesentlicher Bestandteil der pLGG-Therapie erwähnt. Dieses Protokoll enthielt eine differenzierte und präzisierte chirurgische Handlungsempfehlung, die im Wesentlichen ein überlegtes neurochirurgisches Vorgehen insbesondere bei Tumoren der SML nahelegte. Spätestens mit dem Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) von 2006 wurde die Anbindung von pLGG-Patienten an ein pädiatrisch-onkologisches Zentrum in Deutschland verpflichtend (71).

4.4. Diskussion der Ergebnisse

4.4.1. Epidemiologische Daten der Patienten mit mindestens einer Operation

Wie bereits für die Studienkohorte gezeigt wurde (2), haben sich die epidemiologischen Grunddaten wie Alter, Geschlechtsverteilung oder NF1-Status über die Zeit nicht verändert. Somit sind Veränderungen anderer Parameter, wie das hier betrachtete Resektionsausmaß bei der ersten Operation, nicht durch ein Erhebungsbias bedingt.

Der Unterschied des Durchschnittsalters bei Diagnose zwischen ZG1 und den restlichen ZG von ca. einem Jahr ($p < 0,001$) korrespondiert mit der Erhöhung der oberen Altersgrenze bei den Einschlusskriterien von 16 auf 18 Jahre im Jahr 2007. Schon zuvor wurden einzelne Patienten im Alter über 16 Jahre bei Diagnosestellung eingeschlossen.

Auffällig ist, dass in ZG1 mehr komplette Resektionen durchgeführt wurden als in den anderen ZG, obwohl die Patienten aufgrund der niedrigeren Altersgrenze im Durchschnitt ein Jahr jünger waren. Für die Zeitgruppen ließ sich in Bezug auf das Resektionsausmaß im ersten Jahr belegen, dass pro Jahr, das die Patienten bei Diagnose älter waren, die relative Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Resektion durchschnittlich um ca. 5% ($p < 0,001$) stieg. Mit einem größeren Anteil älterer Patienten in ZG1 hätte der Anteil kompletter Resektion somit vermutlich noch höher gelegen. Die Regressionsanalyse korrigiert diese Verschiebung, entsprechend verschärfen sich die Odds-Ratios bei Berücksichtigung des Alters.

4.4.2. OP-Ausmaß nach Lokalisationen

Das Hauptergebnis dieser Arbeit ist die statistische Bestätigung der Beobachtung, dass der Anteil vollständiger (aber auch subtotaler) Tumorresektionen bei der ersten Operation über den gesamten Studienzeitraum deutlich zurückgegangen ist. Für jedes Jahr, das die Patienten im Studienzeitraum später diagnostiziert wurden, nahm die relative Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Tumoroperation um etwa 4% ab. Nach zehn Jahren betrug dieser Wert 36%.

Dieser Prozess vollzog sich nicht kontinuierlich, sondern im Wesentlichen in zwei Phasen. Die erste Phase fand früh im Beobachtungszeitraum zwischen ZG1 und ZG2 statt, die zweite später zwischen ZG4 und ZG5. Dabei verteilen sich die zwei Phasen auf unterschiedliche Lokalisationen, da der Anteil der kompletten Resektionen in der SML vor allem in der ersten Phase abnahm, im Großhirn und Kleinhirn vor allem in der zweiten Phase. Es ist davon auszugehen, dass der Rückgang in der ersten Phase eine direkte Folge der Diskussionen über die initiale chirurgische Behandlung von pLGG der

SML und des Hirnstamms aus den 90er und frühen 00er Jahren ist (5, 60, 72). Die zweite Phase, die vor allem pLGG im Groß- und Kleinhirn betraf, kann als Resultat der Diskussionen und Erfahrungen aus der SML-Tumorthherapie eingestuft werden. Obwohl sich die Patienten und ihre Tumoren aufgrund ihrer Lokalisation stark unterschieden, etablierten sich weniger radikale Erstoperationen auch bei hemisphärischen und cerebellären Tumoren. Denn im Rahmen der LGG-Therapiealgorithmen wurde inzwischen auch eine stabile Erkrankung ohne OP oder nach inkompletter Resektion, mit oder ohne nicht-chirurgische Therapie, anstelle einer kompletten Remission als Therapieerfolg akzeptiert (7, 30). Die veränderte Einstellung gegenüber einer möglichst ausgedehnten initialen Resektion führte in der Konsequenz auch zu einer Neubewertung der Rolle eventuell nachfolgender chirurgischer Maßnahmen (37).

Es ist davon auszugehen, dass es sich bei dem nach wie vor hohen Anteil kompletter Resektionen von Groß- und Kleinhirntumoren um „sicherere“ Operationen handelte, deren Indikation und Durchführung von allen Beteiligten des jeweiligen MDT getragen wurden. Dies lässt vermuten, dass vor allem risikoreiche Eingriffe mit dem Ziel einer vollständigen Resektion seltener geworden sind (73). Da sich die Veränderungen des Ausmaßes der ersten Resektion für die verschiedenen Lokalisationen unterschiedlich entwickelt haben, werden sie getrennt voneinander betrachtet.

In der Regressionsanalyse wurde sichtbar, dass vor allem die Tumorlokalisierung, sowie das Alter bei Diagnose einen Einfluss auf die relative Wahrscheinlichkeit für eines der untersuchten OP-Ausmaße hatten. Über die Zeit nahm anteilig die Zahl der hemisphärischen Tumoren zu (Anhang: Abbildung 33) und das mediane Alter der Patienten stieg um ca. ein Jahr an. Beides war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Tumorentfernung bei der ersten OP verbunden. Die Zunahme des Anteils hemisphärischer Tumoren ist wahrscheinlich auch auf das steigende Durchschnittsalter zurückzuführen.

Der Vergleich der unkorrigierten Analyse ohne Einschluss der unabhängigen Variablen (Anhang: Tabelle 42) mit der Regressionsanalyse mit Einschluss der unabhängigen Variablen zeigt, dass die relativen Wahrscheinlichkeiten (Odds-Ratio) vor allem für die Durchführung einer vollständigen und partiellen Resektion sowie dafür, dass ein Tumor nicht operiert wurde, ausgeprägter sind. Durch den Einschluss der „Tumorlokalisierung“ und des „Alters bei Diagnose“ in die Analyse sank demnach die relative Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Resektion und stieg für partielle und keine Resektion stärker an als in der unkorrigierten Analyse. Geringfügige Veränderungen im

Patientenkollektiv wurden somit in der multivariaten Regressionsanalyse berücksichtigt und Einflussfaktoren wie z.B. das Diagnosejahr erhielten einen stärkeren Einfluss auf das Operationsausmaß, als aufgrund der deskriptiven Daten zunächst zu vermuten wäre. Eine direkte Anwendung der „korrigierten Odds Ratio“ auf die Rohdaten ist daher nicht möglich, aber auch nicht sinnvoll.

4.4.2.1. SML/Kaudaler Hirnstamm/Rückenmark

Der Anteil vollständiger und subtotaler Tumorentfernungen in der supratentoriellen Mittellinie ist vor allem früh im Beobachtungszeitraum gesunken. Bei konstanten Anteilen von Teilresektionen und zuletzt steigenden Biopsiezahlen nahm vor allem der Anteil von Tumoren mit radiologischer Diagnose / ohne operative Intervention zu.

Neurochirurgisches Vorgehen in der SML

Das geeignete chirurgische Vorgehen bei pLGG der SML wurde während der gesamten Studienlaufzeit auch international kontrovers diskutiert (5, 30, 37, 61, 74). Die Diskussion verlagerte sich vom Anspruch einer vollständigen Tumorentfernung in den 90er Jahren (5, 61, 74, 75) zu einer Diskussion über die grundsätzliche Rolle der Chirurgie im Behandlungsalgorithmus der pLGG-Therapie. Inzwischen ist anerkannt, dass pLGG der SML sowie des Hirnstamms und Rückenmarks einer multimodalen Behandlung bedürfen und monodisziplinäre Ansätze nicht mehr dem Behandlungsstandard entsprechen (8, 32, 34, 46, 66, 68, 73, 76, 77).

Dabei wird der Stellenwert der Neurochirurgie bei Tumoren der supratentoriellen Mittellinie und des Hirnstamms für die verschiedenen Teilstrukturen der SML häufig getrennt betrachtet (30, 31, 34). Aufgrund der mit radikalen Resektionen verbundenen chirurgischen Risiken und dem hohen Anteil an NF1 Patienten, bei denen sich Tumoren oft weit in der Sehbahn ausdehnen (40, 78), wurde die überwiegende Anzahl der SML-Tumoren schon zu Beginn der HIT-LGG 1996 Studie nicht volumenreduzierend operiert. Dennoch wurden im ersten Beobachtungszeitraum noch ca. 40% aller Patienten mit SML-Tumor einem ausgedehnten neurochirurgischen Eingriff zugeführt. Dieser sank schon in ZG2 auf 27% und fiel dann über die Zeit auf 22% in ZG4-5. Dieser Rückgang ist vor allem den Anteilen vollständiger und subtotaler Resektionen zuzuschreiben. Entsprechend besteht mittlerweile Konsens, dass bis auf wenige Ausnahmen bei Tumoren der SML keine komplette Tumorentfernung durchgeführt werden sollte (30, 31, 34). Ziel der Intervention sollte es sein, „die neurokognitive Funktion zu verbessern und neue Defizite unbedingt zu vermeiden“ (30). Insbesondere volumenreduzierende Eingriffe sollten eher zur Kontrolle tumorbedingter Symptome, die bspw. Durch

Liquorstau oder Kompression verursacht werden und nicht durch nicht-chirurgische Maßnahmen behandelt werden können, als zur Tumorentfernung in kurativer Absicht eingesetzt werden (30, 34). Ausnahmen bilden dabei die Gliome des anterioren N. Opticus, die zu einem vollständigen Visusverlust geführt haben (30). In unserer Kohorte betrafen in ZG1 4/30 der vollständigen Tumorentfernungen in der SML-Gliome des N. Opticus, in ZG4 und 5 waren es 3/7 aus den Kohorten mit OP innerhalb eines Jahres.

Aus heutiger Sicht sollte die chirurgische Behandlung so lange wie klinisch vertretbar hinausgezögert werden (30). Die untersuchten Daten weisen jedoch darauf hin, dass die meisten Patienten dennoch innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose operiert wurden.

Einzelaspekt 1: Komplikationen

Tumor, Tumorprogression aber ebenso ein chirurgischer Eingriff können in der SML zu fokalen neurologischen Defiziten, visuellen Einschränkungen oder zu diencephalen Schädigungen mit Bewusstseinsstörungen oder hormonellen Störungen wie Diabetes insipidus centralis, cerebralem Salzverlustsyndrom oder Wachstumshormonmangel führen (30, 31, 34, 73, 74). Weiß et al. (73) sowie Holzapfel et al. (77) haben die Komplikationsrate für Teile der in dieser Arbeit analysierten Kohorte untersucht. Weiß et al. (73) konnten u.a. zeigen, dass bei 20% aller operierten Patienten mit SML-Tumor neu erworbene neuroendokrine Störungen auftraten, wobei vor allem Patienten mit Sehbahn gliom betroffen waren. Diese Störungen entwickelten sich häufiger nach tumorvolumenreduzierenden Eingriffen – vor allem nach kompletten Resektionen, seltener nach Biopsien. Die Komplikationsrate war vergleichbar zu anderen internationalen Berichten (30, 31, 79). Bei Patienten mit Hirnstamm pLGG aus der SIOP-LGG 2004 Kohorte erlitten „21% der Patienten zum Teil lebensbedrohliche postoperative neurologische Komplikationen sowohl nach kompletten und subtotalen wie auch nach partiellen Resektionen“ (77).

Wenngleich Angaben zum präoperativ geplanten operativen Vorgehen bzw. dem angestrebten Resektionsausmaß nicht erfasst wurden, kann in Bezug auf die beobachteten Veränderungen des Resektionsausmaßes in der Studienpopulation davon ausgegangen werden, dass bei SML-Tumoren häufiger ganz auf eine komplette/subtotale Resektion verzichtet und alternativ der Tumor nur biopsiert oder gar nicht operiert wurde. Es ist auch denkbar, dass es zu Verschiebungen kam und im Laufe der Zeit SML-Tumoren nur partiell entfernt wurden, die zuvor komplett/subtotal reseziert

worden wären, und andererseits solche, die zuvor partiell entfernt worden wären, nicht operiert oder nur biopsiert wurden.

Einzelaspekt 2: Biopsie

Für NF1-negative Patienten mit atypischer Präsentation eines Sehbahntumors in der Bildgebung wurde während der gesamten Studienlaufzeit eine Gewebeentnahme zur definitiven histologischen Abklärung empfohlen (11, 30, 34). Durch die Entwicklung der molekulargenetischen Charakterisierung der pLGG und dem Einsatz zielgerichteter Therapien nahm die Notwendigkeit für die Gewinnung von Tumorgewebe in den letzten Studienjahren zu (28, 80–82). Damit wuchs die Bedeutung von Biopsien für die Tumoren, die keiner volumenreduzierenden Operation zugänglich waren (30, 34, 82, 83). Zeitlich fällt die Forderung nach molekulargenetischer Charakterisierung der pLGG ab Mitte der 2010er Jahre in den Übergang von ZG4 zu 5. In unserer Kohorte nahm entsprechend der Anteil der Biopsien zu, am deutlichsten im Di- und Mesencephalon, wo sie von Studienbeginn an einen hohen Anteil ausgemacht hatten. In der Sehbahn war die Zunahme nur gering.

Über die Zeit änderte sich die Art der Biopsiedurchführung. Dabei stand die Möglichkeit der endoskopischen Biopsie, meist im Rahmen von Drittventrikulostomien bei Tumoren mit Kontakt zum Liquorsystem, erst im Laufe der Zeit routinemäßig zur Verfügung (84–86).

Bei diencephalen Tumoren wurden überwiegend stereotaktische Biopsien durchgeführt, später auch zunehmend endoskopische Biopsien. Im Mesencephalon wurde Biopsiematerial in ZG2 bis ZG4 überwiegend stereotaktisch gewonnen, ab ZG5 am häufigsten endoskopisch.

Auch in der Sehbahn nahm der Anteil der stereotaktischen zugunsten der endoskopischen Biopsien in den späteren Kohorten ab. Es wurden aber weiterhin überwiegend offene Biopsien durchgeführt, wenn z.B. endoskopische Biopsien bei fehlendem Kontakt des Tumors zum Liquorsystem nicht möglich waren (87). Im Vergleich zu offenen Biopsien lag die postoperative Komplikationsrate bei stereotaktischen und endoskopischen Biopsien in der SML jedoch niedriger (30, 73, 88).

Der Rückgang der Biopsiefrequenz von ZG1 auf ZG2 lässt sich vermutlich auf die zunehmend bessere Bildgebung (89, 90) zurückführen, die eine verlässlichere radiologische Diagnose von Sehbahngliomen ermöglichte, was auch im Studienalgorithmus für die „radiologische LGG-Diagnose“ berücksichtigt wurde.

In der Regressionsanalyse zeigte sich aufgrund des talförmigen Verlaufs der Biopsiehäufigkeiten über die Zeit erwartungsgemäß keine Korrelation mit dem Diagnosejahr. Dies kann als „Negativkontrolle“ der Regressionsanalyse angesehen werden und bestätigt somit die übrigen signifikanten Analyseergebnisse.

Einzelaspekt 3: NF1

Insgesamt wurden NF1-assoziierte Tumoren überwiegend nicht operiert, wobei der ohnehin geringe Anteil volumenreduzierender Eingriffe im Zeitverlauf stark abnahm. Nahezu alle Tumoren befanden sich in der SML. Nach einem anfänglichen Rückgang kam es zwischen ZG4 und 5 zu einer Verdreifachung des Biopsieanteils (von 5 auf 16%). Diese Entwicklungen spiegeln den Trend zu weniger invasiven primären Eingriffen, sowie die steigende Notwendigkeit für molekulargenetische Informationen auch im Kontext einer NF1 wider (23, 82, 91).

Einzelaspekt 4: OP-Intervall

Bei den operativen Eingriffen nach mehr als einem Jahr nach Diagnosestellung handelte es sich in über der Hälfte der Fälle um SML-Tumoren, die überwiegend nur biopsiert wurden. Dieses Ergebnis entspricht den Leitlinien und dem Grundsatz „the overall aim of therapy (...) is to gain time by controlling tumor progression and to preserve function“ (34). Um die neurologischen Funktionen nicht zu kompromittieren, reichte es aus, ein „radiologisch diagnostiziertes“, klinisch unauffälliges pLGG der SML zunächst nicht zu operieren. Bei Progredienz oder ungewöhnlichem Verlauf sollte auch nach längerer Beobachtung zumindest eine bioptische (molekularhistologische) Diagnosesicherung erfolgen (22), dies betraf 75/925 Patienten mit SML Tumoren der pLGG Kohorte. Sait et al. argumentieren, dass eine Gewebeentnahme heutzutage frühzeitig erfolgen sollte, da der Nutzen molekulargenetischer Informationen die Risiken einer Operation überwiegt (21).

Neurochirurgisches Vorgehen am Hirnstamm und im Rückenmark

Auch pLGG des kaudalen Hirnstamms und Rückenmarks wurden im Laufe der Zeit weniger vollständig reseziert. Dabei lag der Anteil volumenreduzierender Operationen bei diesen Tumorlokalisationen über die gesamte Studienlaufzeit deutlich über dem von SML-Tumoren. Aufgrund der geringeren Patientenzahlen in diesen Regionen gab es mehr Schwankungen bei vergleichbar eindeutiger Tendenz.

Die Entwicklung des Resektionsausmaßes der Tumoren des kaudalen Hirnstamms ähnelt dem der SML-Tumoren. Auch hier sanken vor allem die Anteile der (sub)totalen Resektionen, ohne dass die der partiellen Resektionen anstiegen. Die Entwicklung des

Biopsie-Anteils war ebenfalls ähnlich. Der im Vergleich zur SML hohe Anteil partieller Resektionen reflektiert vermutlich den Anteil dorsal exophytisch wachsender Tumoren, bei denen der exophytische Tumoranteil oft unter Schonung des funktionalen Gewebes reseziert werden konnte (92). Hingegen fanden mit der Zeit kaum (sub)totale Resektionen statt, während vor Beginn der HIT-LGG 1996 Studie dorsal exophytisch wachsende pLGG noch als „amenable for subtotal resection“ angeführt wurden (93).

Die Zunahme des Anteils der Biopsien im Zeitverlauf lässt sich wie in der SML mit der Notwendigkeit der molekularen Charakterisierung der Tumoren begründen (34, 92), auch in unserer Kohorte fanden sich Histon3-K27M-Mutationen bei diffusen Gliomen WHO Grad II (77, 94).

Bei spinal liegenden pLGG ähnelte die zeitliche Entwicklung im Resektionsausmaß eher dem der Großhirnhemisphären und des Kleinhirns. Der Anteil an volumenreduzierenden Operationen blieb konstant, (sub)totale Tumorresektionen wurden weniger und im späteren Beobachtungszeitraum wurden vermehrt partielle Resektionen vorgenommen. Bei diesen Tumoren (2, 8, 95) erfolgte in nahezu allen Fällen in allen Zeitgruppen eine histologische Sicherung. Molekulargenetische Informationen nahmen auch hier mit der Zeit an Relevanz zu (95–97) und entsprechendes Material wurde vor allem im Rahmen volumenreduzierender Eingriffe gewonnen. Auch hier wurde im Laufe der Zeit das Prinzip der „maximal sicheren Resektion“ stärker in Richtung Vermeidung neurologischer Schäden interpretiert – (sub)totale Resektionen nahmen ab, partielle Resektionen nahmen zu.

Perwein et al. 2021 konnte an einer Kohorte mit spinalen Tumoren aus den LGG-Studien zeigen, dass bei einem exzellentem Langzeitüberleben 2/3 aller Patienten allein operativ erfolgreich versorgt werden konnten, wenngleich davon bei 1/3 der Patienten mehrere chirurgische Folgeeingriffe erforderlich waren. Die Kombination mit nicht-chirurgischen Therapien führte auch bei Patienten mit multiplen Progressionen zu einer langfristigen Krankheitskontrolle (95). Da die Gruppe der spinalen Gliome aufgrund der Lokalisation und Ausdehnung innerhalb des Rückenmarks und der geringen Patientenzahlen sehr heterogen ist, konnten die Aussagen in dieser Arbeit dazu nicht statistisch abgesichert werden.

Nicht-chirurgische Therapie für pLGG der SML, des Hirnstamms und Rückenmarks

Im Rahmen der ab den 90er Jahren entwickelten Behandlungsalgorithmen, die unterschiedliche Indikationen und Zeitpunkte für die nicht-chirurgischen Behandlungen von pLGG aller Lokalisationen und Histologien des ZNS festlegten, blieb das Ausmaß

der chirurgischen Resektion Ausgangspunkt für die nachfolgende Behandlungsstrategie (8, 32, 59, 65–68).

Korrespondierend zum geringeren Resektionsausmaß erhielt ein hoher Anteil der Patienten mit LGG der SML (52,8%), des kaudalen Hirnstamms (47,0%) oder des Rückenmarks (32,5%) eine nicht-chirurgische Therapie im Vergleich zum Anteil bei Patienten mit cerebralem (11,2%) oder cerebellärem (6,5%) Tumor. Der Zeitpunkt des Beginns der Therapie änderte sich hingegen kaum; nahezu alle Patienten erhielten ihre erste nicht-chirurgische Therapie erst nach der ersten Operation. Im Vergleich erhielten Patienten ohne vorherige OP (n=330) die nicht-chirurgische Therapie im Median 125 Tage (Spanne: 1 Tag bis 14,31 Jahre) und mit vorheriger OP (n=836) 151,5 Tage (Spanne: 0 Tage bis 13,92 Jahre) nach Diagnosestellung. Eine Indikation zur nicht-chirurgischen Therapie hatten Patienten vorwiegend nach Tumorbiopsien (n=432) oder partiellen Tumorentfernungen (n=294), jedoch vereinzelt auch nach subtotaler (n=72) und (Rezidiv nach) kompletter Resektion (n=28) (sowie u.a. nach Metastasen-OP oder nicht bekannt n=10). Die Operation verzögerte eine indizierte nicht-chirurgische Therapie lediglich um im Median 26,5 Tage.

4.4.2.2. Cerebrale Hemisphären und Cerebellum

In den cerebralen Hemisphären („Großhirn“) und im Kleinhirn blieb der Anteil volumenreduzierender Eingriffe über die Zeit weitgehend stabil. Allerdings ist die relative Abnahme der vollständigen Resektionen signifikant und der Anteil der subtotalen Resektionen fiel vor allem Anfang der 2000er Jahre zwischen ZG1 und ZG2 stark ab. Parallel dazu nahm der Anteil der partiellen Tumorentfernungen zu.

Es ist davon auszugehen, dass die Diskussionen um operationsbedingte Komplikationen und Folgeschäden, wie sie intensiv für die Tumoren der SML geführt wurden und die Forderungen nach der präoperativen Abstimmung im MDT über die Zeit auch die Entscheidungsfindung für das Ausmaß des Ersteingriffes bei pLGG der cerebralen Hemisphären und des Kleinhirns erreicht haben. Die Abwägung zwischen angestrebter Resektionsradikalität und postoperativem Komplikationsrisiko stellt sich für die cerebralen Hemisphären und das Kleinhirn zwar qualitativ und quantitativ anders dar als für die Mittellinienstrukturen (35, 37, 63, 92), allerdings gibt es auch hier ebenso schwerwiegende Folgezustände wie z.B. das cerebelläre Mutismus-Syndrom (33, 98, 99).

Im Groß- und Kleinhirn wurde und wird üblicherweise bei gut erreichbarem Tumor eine Resektion empfohlen (4, 21, 32, 37, 38, 60, 92), entsprechend lag der Anteil

volumenreduzierender Ersteingriffe im Großhirn konstant bei über 80% und im Kleinhirn bei über 90% aller Tumoren. Folglich wurde im zeitlichen Verlauf zwar weniger vollständig, aber insgesamt nicht seltener operiert. Thomale et al. konnten zudem zeigen, dass gerade auch in den cerebralen Hemisphären und im Cerebellum durch eine zweite Operation noch eine vollständige Tumorentfernung erreicht werden konnte (37). Dies bedeutet, dass bei pLGG dieser Lokalisationen zunächst eine Teilentfernung geplant und bei klinischer oder radiologischer Progression des Tumorrestes in einem zweiten Schritt eine vollständige Resektion durchgeführt werden kann. Dieses Denkmuster scheint aufgrund der vorliegenden Daten im Laufe der Zeit akzeptiert worden zu sein. Zudem erreichten zahlreiche Patienten (unabhängig von der Lokalisation) auch nach einer nicht vollständigen Resektion, zum Teil nur einer Biopsie, eine komplette Remission oder einen stabilen Zustand ohne eine weitere Intervention/nicht-chirurgische Therapie zu erhalten, möglicherweise infolge postoperativ reduzierter Wachstumsaktivität der Tumoren (45, 100, 101) (Abbildung 4).

Im Zeitverlauf nahm der Anteil der subtotalen Tumorentfernungen besonders deutlich ab. Dabei ist aus chirurgischer Sicht die subtotale Resektion in der Regel kein präoperatives Therapieziel, sondern das Ergebnis einer geplanten kompletten Resektion (mit ihren Risiken), die sich im Verlauf als nicht durchführbar erweist (37). In den 90er Jahren wurde empfohlen, so viel Tumolvolumen wie möglich zu resektieren, auch wenn die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Resektion gering war (64). Daher wurde auch bei geringen Erfolgsaussichten zunächst eine komplette Entfernung angestrebt. Dies könnte ein Grund für die vielen subtotalen Resektionen in ZG1 sein, bei denen der Operateur während des Eingriffs feststellte, dass eine vollständige Resektion nur mit inakzeptablen Folgen möglich wäre. Wenngleich das ereignisfreie Überleben nach kompletter Resektion günstiger war (37, 45, 68), waren Unterschiede zwischen subtotalem und partiellem Resektionsausmaß für das Gesamtüberleben gering (38, 45, 100).

Ein direkter Einfluss der Etablierung von MDT auf den Rückgang der subtotalen Resektionen kann mit den vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden. Eine solide Planung im Rahmen eines MDT könnte aber dazu führen, dass komplette Resektionen nur bei günstigen Voraussetzungen versucht werden, wenn das Risiko für neurologische und neurokognitive Schäden gering ist.

Ein zusätzlicher Einfluss technischer Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik auf den Anteil subtotaler Resektionen ist nicht auszuschließen. Durch Verbesserungen in der

Darstellung postoperativer Residuen könnten diese nicht mehr als „subtotal“, sondern als „messbarer Rest“ eingestuft worden sein (49). Dagegen spricht die anteilige Abnahme der (sub)totalen Tumorentfernungen ohne kompensatorische Zunahme der partiellen Tumorentfernungen in der SML und im Hirnstamm.

Anfang bis Mitte der 2010er Jahre (ZG4) nahm der Anteil der vollständigen Tumorentfernungen vor allem bei temporaler Tumorumlage gegenüber dem ansonsten rückläufigen Trend leicht zu. Diese Interventionen betrafen vor allem Gangliogliome (Anhang: Tabelle 11): Von den 42 temporalen, in ZG4 registrierten Gangliogliomen wurden 28 vollständig entfernt. Bei 27/28 der Patienten war ein cerebrales Anfallsleiden dokumentiert, bei 18/27 Patienten ist die komplette Tumorentfernung unter epilepsiechirurgischen Aspekten wahrscheinlich, da die Epilepsie explizit als Operationsindikation genannt wurde oder bereits ein länger bestehendes oder sich zuletzt verschlechterndes Anfallsleiden vorlag. Bei den verbleibenden 9 Patienten ist ein Einfluss der vorliegenden Epilepsie auf das Ausmaß der Operation ebenfalls nicht auszuschließen. Die „erweiterte Läsionektomie“ der epilepsiechirurgischen Eingriffe zielt auf Anfallsfreiheit und erreicht oft die vollständige Tumorentfernung (102, 103). Da diese Eingriffe einer aufwändigeren Planung bedürfen, findet sich die Zunahme kompletter Resektionen temporaler Gangliogliome besonders bei den späteren OP-Zeitpunkten.

Der Anstieg vollständiger Tumorentfernungen ist für ZG4 jedoch nicht nur im Großhirn, sondern auch in geringerer Ausprägung für die Kleinhirnhemisphären zu beobachten. Es ist nicht auszuschließen, dass die anstehenden Zertifizierungsprozesse der kinderonkologischen Zentren ab 2016 zu vermehrten Patienten“nach“meldungen aus vorangegangenen Jahren geführt haben (2, 104).

Bei einheitlichem Trend zu weniger vollständigen Erstoperationen wurden pLGG im Kleinhirn im Vergleich zum Großhirn häufiger innerhalb des ersten Monats nach Diagnosestellung und insgesamt vollständiger entfernt.

Die Verteilung der histologischen Subtypen könnte einen Einfluss auf den höheren Anteil vollständiger Tumorentfernungen im Kleinhirn haben. Bei ähnlicher Tumoranzahl sind im Kleinhirn über 90% der Tumoren pilozytische Astrozytome, welche aufgrund ihres eher wenig invasiven Wachstumsmusters besonders gut vollständig entfernt werden können (92). Im Großhirn dagegen gab es eine Vielfalt von histologischen Subtypen, darunter ca. 12% diffuse Gliome, die wahrscheinlich aufgrund ihres Wachstumsmusters seltener vollständig entfernt werden konnten (105).

Der hohe Anteil an Operationen bei Diagnosestellung erklärt sich bei Kleinhirntumoren am ehesten durch die höhere Dringlichkeit der Operation bei vorherrschenden Hirndrucksymptomen (3, 14). Bei neoplastischen Prozessen des Kleinhirns kommt es häufig zu einem Liquoraufstau mit drohender Kompressionssymptomatik. Die neurologische Symptomatik bei langsam wachsenden hemisphärischen Tumoren ist dagegen nicht so akut und eine Operation kann auch „geplant verzögert“ durchgeführt werden. Bei parallelem Trend zu weniger invasiven Ersteingriffen über die Zeit kann davon ausgegangen werden, dass das operative Vorgehen zunehmend gezielt im Vorfeld im MDT vereinbart wurde.

Im Vergleich zu den Tumoren der SML und des Hirnstamms haben die Anteile der Biopsien im Großhirn im Zeitverlauf nicht zugenommen, im Kleinhirn gab es über die gesamte Zeit kaum Biopsien. Die kleinen Fallzahlen erlauben jedoch keine weitergehende Interpretation.

4.4.3. Bedeutung der Histologie für das OP-Ausmaß des Ersteingriffs

Die Analysen über die Zeit zum Ausmaß der ersten Resektion in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp reflektieren den Trend zur weniger vollständigen ersten Resektion. Dabei ist die Verteilung des Ausmaßes der Resektion für die einzelne histologische Subgruppe vergleichbar mit den Schwerpunkten in der Lokalisation für die jeweilige histologische Gruppe. So liegt ein Großteil der glioneuronalen Tumoren im Großhirn und reflektiert die Resektionsmusterverteilung in den cerebralen Hemisphären über die Beobachtungszeit.

Daher bestimmt die Tumorlokalisation die Veränderungen im Resektionsausmaß über die Zeit eher als die Tumorhistologie. Wenngleich Befunde der heutigen Bildgebung und die Tumorlokalisation eine bestimmte Histologie wahrscheinlich machen können (90), fußt die Entscheidung über das Resektionsausmaß eher auf den Gegebenheiten der umgebenen Strukturen (der Lokalisation). Bislang gibt es zudem keine Empfehlungen für das gewünschte erste OP-Ausmaß in Abhängigkeit von der Histologie eines pLGG (32).

Wenn für nicht vollständig resezierbare pLGG zukünftig die molekulargenetische Signatur Indikation und Wahl einer nicht-chirurgischen Therapie steuern, wird dies einen Einfluss auf die Wahl des chirurgischen Ersteingriffes erlangen. Es ist davon auszugehen, dass in jedem Fall eine Biopsie durchgeführt werden wird.

Der Einfluss der Tumorhistologie auf das initiale OP-Ausmaß konnte aufgrund der Einbeziehung nicht operierter Patienten, für die keine histologischen Informationen vorlagen, nicht ohne eine irrationale Verzerrung der Ergebnisse in der Regressionsanalyse untersucht werden.

4.4.4. Bedeutung des Alters für das OP-Ausmaß des Ersteingriffs

Der Altersmedian liegt für Patienten mit einer OP innerhalb eines Jahres oder mindestens einem Jahr Beobachtungszeit bei 5,89 Jahren für SML-Tumoren und bei 11,28 Jahren für Tumoren der cerebralen Hemisphären. Der in der Regressionsanalyse sichtbare Einfluss des Alters auf das Ausmaß der Tumorresektion lässt sich somit vor allem durch die altersbestimmte Verschiebung der Tumorlokalisation erklären.

Mit zunehmendem Alter bei Diagnose nimmt die relative Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Tumorresektion zu, zumal mehr Tumoren in den cerebralen Hemisphären und im Kleinhirn liegen (8). Zudem wurden in unserer Kohorte in der Altersgruppe der 16- bis 18-Jährigen nur wenige Patienten ohne histologische Diagnosesicherung beobachtet. Damit wird der Übergang zu den Verhältnissen im Erwachsenenalter deutlich (106, 107). Dennoch lässt sich auch in dieser Altersgruppe die Verschiebung im Resektionsausmaß über die Zeit nachweisen. Insgesamt zeigte sich der Rückgang des Anteils der kompletten und subtotalen Resektionen über die Zeit einheitlich und am deutlichsten in den Altersgruppen 5-9 und 10-15 Jahre bei Diagnosestellung. Hingegen fand sich bei den unter einjährigen und in geringerem Ausmaß bei den ein- bis vier-Jährigen Patienten die Zunahme der radiologisch diagnostizierten LGG mit Abnahme des Ausmaßes der Resektionen für die operierten nur bis ZG3. In den Jahren der LGG-Registerphase wuchs der Anteil (molekular-) histologisch gesicherter Tumoren wieder, wobei vorwiegend Biopsien und partielle Resektionen durchgeführt werden. Rein anatomisch begründet werden kann diese Entwicklung nicht, sie kann nur mit den bereits dargelegten veränderten Einstellungen und Therapieempfehlungen erklärt werden.

4.5. Limitationen

Trotz der sehr großen bevölkerungsbezogenen Patientenkohorte können die Daten und Ergebnisse der vorgelegten Analyse nur eingeschränkt interpretiert werden.

Die LGG-Studien der GPOH waren auf die Untersuchung der nicht-chirurgischen Erstlinientherapie von pLGG ausgerichtet. Alle anderen Aspekte der Therapie, einschließlich der neurochirurgischen Eingriffe, wurden prospektiv dokumentiert, umfassten aber nur eine begrenzte Datenauswahl.

Die Nachbeobachtungszeit der Patienten ist im Rahmen der aufeinanderfolgenden Studien zwangsläufig uneinheitlich und führte zur Fokussierung auf die operativen Eingriffe im ersten Jahr nach Diagnosestellung.

Eine umfassende Dokumentation der präoperativ definierten Operationsziele, der intraoperativen Befunde und Entscheidungen sowie der postoperativen Befunde und Verläufe, einschließlich eventueller Komplikationen und neuer Ausfallserscheinungen, war in den Anfangsjahren der Studien nicht üblich und konnte auch im Verlauf nicht etabliert werden. Dazu gehörten auch Aspekte der anästhesiologischen Versorgung.

Für den größten Teil der Patienten fehlen molekular-neuropathologische Befunde. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich bestimmte molekulare Subgruppen im Grad des infiltrativen Wachstums unterscheiden, welches das Ausmaß einer möglichen Resektion bestimmt.

4.6. Ausblick

Wenngleich der Fokus aktueller Studien zu pLGG weiterhin auf dem Einsatz neuer, zielgerichteter (medikamentöser) Therapien für nicht resezierte bzw. resezierbare Tumoren liegt (28, 56, 82, 83, 108), ergeben sich für alle anderen Aspekte der multimodalen Therapiestrategie ebenfalls komplexe Fragestellungen, die bereits teilweise in die Folgestudie des LGG-Registers, das LOGGIC Register (109), aufgenommen wurden.

Um die Rolle der neurochirurgischen Intervention bei der Behandlung von pLGG weiter untersuchen zu können, sollte in Folgestudien zunächst die Dokumentation des individuellen Vorgehens erweitert werden. So müssten der präoperative Status der Patienten, die präoperativen Überlegungen zur Operation, wie z. B. das geplante Resektionsausmaß, das konkrete Ziel der Operation und eventuell primär geplante Folgeoperationen, ebenso wie der postoperative Verlauf einheitlich erfasst werden (73).

In Kombination mit einem erweiterten und standardisierten Operationsbericht inklusive Anästhesiedokumentation ließe sich dann postoperativ beurteilen, ob und wie die Operation dazu beitragen konnte, die präoperativ gesetzten Ziele zu erreichen und ob der Eingriff dem Patienten insgesamt geholfen oder eher geschadet hat. Bei nicht-Erreichen der Ziele könnte aus der prä- und postoperativen Dokumentation herausgearbeitet werden, ob die Probleme bei der Planung und Durchführung oder beim Tumor selbst lagen.

Schwerpunktmäßig sollten chirurgische und neurologisch/ophthalmologische Folgeschäden einheitlich und routinemäßig erfasst werden. Dies würde eine bessere Einordnung der Rolle des Resektionsausmaßes und eine entsprechende Weiterentwicklung von Empfehlungen ermöglichen. Aus den gleichen Gründen sollte die Lebensqualität der Patienten im Rahmen von Nachuntersuchungen erhoben werden, um insgesamt zu einem besseren Verständnis des Einflusses der verschiedenen Therapiearme auf die Lebensqualität zu kommen.

Die vollständige molekulargenetische und histologische Charakterisierung der Tumoren hat sich zwischenzeitlich in den Hirntumorstudien der GPOH etabliert (27) und wird zukünftig in die entsprechenden Auswertungen für alle Fragestellungen aufgenommen werden können.

5. Zusammenfassung

Das Ausmaß des neurochirurgischen Ersteingriffes hat eine zentrale Bedeutung für die Behandlungsstrategie von niedrigmalignen Gliomen des Kindes- und Jugendalters. Die chirurgische Radikalität muss jedoch gegen das Risiko von Komplikationen und Einschränkungen der langfristigen Lebensqualität abgewogen werden. Inwieweit sich dieser Abwägungsprozess in Änderungen des neurochirurgischen Vorgehens niedergeschlagen hat, wurde in vorliegender Arbeit durch die Analyse der chirurgischen Resektionsmuster aller Patienten aus den deutschen LGG-Studien von 1996-2018 im Zeitverlauf untersucht.

4270 pädiatrische LGG-Patienten aus drei aufeinanderfolgenden LGG-Studien (medianes Alter bei der Diagnose 7,6 Jahre, NF1 14,7%) wurden anhand des Diagnosedatums in 5 Zeitintervalle (ZG1-5) eingeteilt und hinsichtlich Zeitpunkt und Ausmaß der ersten Operation in Bezug auf Tumorlokalisierung, Histologie, NF1-Status, Geschlecht und Alter analysiert.

Der Anteil der radiologischen LGG-Diagnosen nahm im Laufe der Zeit zu, während die binär logistische Regressionsanalyse eine Verringerung des Anteils der vollständigen/subtotalen und eine Zunahme der Teilresektionen von ZG1 bis ZG5 beim Ausmaß des ersten neurochirurgischen Eingriffs (3440/4270) bestätigte ($p < 0,001$).

Die Abnahme des Anteils kompletter und subtotaler Resektionen erfolgte in zwei Schritten. Der zeitlich früh etablierte vorsichtige Umgang mit SML-Tumoren (unter Berücksichtigung von Alter und NF1 Status) hat sich in den späten 90er und frühen 00er Jahren auf den Therapieansatz für LGG anderer Lokalisationen übertragen. Ergänzend wurden in den späten 00er und 10er Jahren Empfehlungen zur stärkeren Berücksichtigung des funktionellen Status des Patienten (auch außerhalb der SML) zeitversetzt umgesetzt, wobei gut resezierbare Tumoren weiterhin vollständig entfernt werden sollten.

Bei Fehlen alternativer Erklärungsmöglichkeiten kann die eingangs aufgestellte Hypothese angenommen werden, dass die Verschiebungen im Ausmaß der Erstoperation an allen pLGG-Lokalisationen auf die zunehmende Akzeptanz internationaler Konsensus-Erklärungen und die Einhaltung von Leitlinien zur Behandlung von pLGG zurückzuführen sind und nicht auf eine Veränderung der LGG-Patientenpopulation. Die jüngere Forderung nach molekulargenetischer Charakterisierung der pLGG hat sich auf eine Zunahme von Biopsien besonders bei jungen Patienten, bei Tumoren der SML und NF1-assoziierten Tumoren ausgewirkt.

Summary

The extent of the primary neurosurgical intervention for pediatric low-grade glioma is of key importance for subsequent treatment stratification in current protocols. However, surgical radicalness must be balanced against the risks of complications affecting long-term quality of life. Therefore, we investigated into the process of changes of surgical resection patterns over time for all patients of the German LGG studies.

4270 pediatric LGG patients from three successive LGG studies (median age at diagnosis 7.6 years, NF1 14.7%) were grouped into 5 time intervals (TI1-5) for date of diagnosis and analyzed for timing and extent of 1st surgery with respect to tumor site, histology, NF1 status, sex, and age.

The fraction of radiological LGG-diagnoses increased over time, while the extent of the first neurosurgical intervention (3440/4270) showed a reduced fraction of complete/subtotal and an increase of partial resections from TI1 to TI5. Binary logistic regression analysis for the 1st intervention within the 1st year after diagnosis confirmed the temporal trends ($p < 0.001$) and the interconnection with tumor site for each extent of resection ($p < 0.001$).

The decrement in the proportion of complete and subtotal resections occurred in two stages. Over time, the early adoption of a cautious treatment approach to SML tumors (considering age and NF1 status) was transferred to the management of pLGG at other sites. Specifically, recommendations for restrained surgery of SML tumors from the late 1990s and early 2000s influenced surgical procedures at other regions, though well resectable tumors should still be removed completely. In addition, consideration of functional outcome was intensified for all patients in the late 2000s and 2010s.

Summarizing all results, the hypothesis stated at the outset can be accepted, since we lack alternative explanations. At all CNS tumor sites, shifts of the extent of initial neurosurgical interventions are rather due to increasing acceptance of international consensus statements and adherence to guidelines for the treatment of pLGG than to a change in the LGG patient population.

The more recent requirement for molecular genetic characterization of pLGG has prompted an increase in biopsies especially in young patients, in tumors of the SML and NF1-associated tumors.

6. Literaturverzeichnis

1. Stiller CA, Bayne AM, Chakrabarty A, Kenny T, Chumas P. Incidence of childhood CNS tumours in Britain and variation in rates by definition of malignant behaviour: population-based study. *BMC Cancer* 2019; 19(1):139.
2. Gnekow AK, Kandels D, Pietsch T, Bison B, Warmuth-Metz M, Thomale UW et al. Verdopplung der Rekrutierungszahl niedrig-gradiger Gliome des Kindes- und Jugendalters innerhalb von 20 Jahren ändert die Überlebenschancen nicht. *Klin Padiatr* 2021; 233(3):107–22.
3. Niemeyer C, Eggert A. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
4. Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB, Goumnerova LC, La Morales Madrid A, Marcus KJ et al. Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(7):1173–9.
5. Fouladi M, Wallace D, Langston JW, Mulhern R, Rose SR, Gajjar A et al. Survival and functional outcome of children with hypothalamic/chiasmatic tumors. *Cancer* 2003; 97(4):1084–92.
6. Nageswara Rao AA, Packer RJ. Advances in the management of low-grade gliomas. *Curr Oncol Rep* 2014; 16(8):398.
7. Hessissen L, Parkes J, Amayiri N, Mushtaq N, Sirachainan N, Anacak Y et al. SIOP PODC Adapted treatment guidelines for low grade gliomas in low and middle income settings. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 Suppl 5.
8. Stokland T, Liu J-F, Ironside JW, Ellison DW, Taylor R, Robinson KJ et al. A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study (CCLG CNS9702). *Neuro Oncol* 2010; 12(12):1257–68.
9. Campen CJ, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol* 2018; 33(1):73–81.
10. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, Ullrich NJ et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro Oncol* 2012; 14(6):790–7.

11. Hernáiz Driever P, Hornstein S von, Pietsch T, Kortmann R, Warmuth-Metz M, Emser A et al. Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children. *J Neurooncol* 2010; 100(2):199–207.
12. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007; 61(3):189–98.
13. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), Gnekow AK. S1-Leitlinie Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter: Version 5.0; 2018. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-024>.
14. Weichselbaum A. Leitsymptome kindlicher ZNS-Tumoren. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2016; 2016(164):913–28.
15. Korinthenberg R, Neuburger D, Nikkhah G, Teske C, Schnabel K, Calaminus G. Assessing quality of life in long-term survivors after ¹²⁵I brachytherapy for low-grade glioma in childhood. *Neuropediatrics* 2011; 42(3):110–5.
16. Traunwieser T, Kandels D, Pauls F, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Bison B et al. Long-term cognitive deficits in pediatric low-grade glioma (LGG) survivors reflect pretreatment conditions-report from the German LGG studies. *Neurooncol Adv* 2020; 2(1):vdad094.
17. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021; 23(8):1231–51.
18. Bale TA, Rosenblum MK. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: An update on pediatric low-grade gliomas and glioneuronal tumors. *Brain Pathol* 2022; 32(4):e13060.
19. Broniscer A, Baker SJ, West AN, Fraser MM, Proko E, Kocak M et al. Clinical and molecular characteristics of malignant transformation of low-grade glioma in children. *J Clin Oncol* 2007; 25(6):682–9.
20. Mistry M, Zhukova N, Merico D, Rakopoulos P, Krishnatry R, Shago M et al. BRAF mutation and CDKN2A deletion define a clinically distinct subgroup of childhood secondary high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2015; 33(9):1015–22.

21. Sait SF, Giantini-Larsen AM, Tringale KR, Souweidane MM, Karajannis MA. Treatment of Pediatric Low-Grade Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2023; 23(4):185–99.
22. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, Nobre L, Guerreiro Stucklin A, Bennett J et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell* 2020; 37(4):569-583.e5.
23. D'Angelo F, Ceccarelli M, Tala, Garofano L, Zhang J, Frattini V et al. The molecular landscape of glioma in patients with Neurofibromatosis 1. *Nat Med* 2019; 25(1):176–87.
24. Yang RR, Aibaidula A, Wang W-W, Chan AK-Y, Shi Z-F, Zhang Z-Y et al. Pediatric low-grade gliomas can be molecularly stratified for risk. *Acta Neuropathol* 2018; 136(4):641–55.
25. Pfister S, Janzarik WG, Remke M, Ernst A, Werft W, Becker N et al. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. *J Clin Invest* 2008; 118(5):1739–49.
26. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 2018; 555(7697):469–74.
27. Sturm D, Capper D, Andreiulo F, Gessi M, Kölsche C, Reinhardt A et al. Multiomic neuropathology improves diagnostic accuracy in pediatric neuro-oncology. *Nat Med* 2023; 29(4):917–26.
28. Manoharan N, Liu KX, Mueller S, Haas-Kogan DA, Bandopadhyay P. Pediatric low-grade glioma: Targeted therapeutics and clinical trials in the molecular era. *Neoplasia* 2023; 36:100857.
29. Plant-Fox AS, O'Halloran K, Goldman S. Pediatric brain tumors: the era of molecular diagnostics, targeted and immune-based therapeutics, and a focus on long term neurologic sequelae. *Curr Probl Cancer* 2021; 45(4):100777.
30. Hill CS, Khan M, Phipps K, Green K, Hargrave D, Aquilina K. Neurosurgical experience of managing optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst* 2021; 37(6):1917–29.
31. Goodden J, Pizer B, Pettorini B, Williams D, Blair J, Didi M et al. The role of surgery in optic pathway/hypothalamic gliomas in children. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 13(1):1–12.

32. Gnekow AK, Kandels D, van Tilburg C, Azizi AA, Opocher E, Stokland T et al. SIOP-E BTG und GPOH Empfehlungen für die Diagnose und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem niedriggradigen Gliom. *Klin Padiatr* 2019; 231(3):107–35.
33. Gudrunardottir T, Sehested A, Juhler M, Schmiegelow K. Cerebellar mutism: review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2011; 27(3):355–63.
34. Walker DA, Liu J, Kieran M, Jabado N, Picton S, Packer R et al. A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neuro Oncol* 2013; 15(4):462–8.
35. Ris MD, Beebe DW, Armstrong FD, Fontanesi J, Holmes E, Sanford RA et al. Cognitive and adaptive outcome in extracerebellar low-grade brain tumors in children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(29):4765–70.
36. Binning MJ, Liu JK, Kestle JRW, Brockmeyer DL, Walker ML. Optic pathway gliomas: a review. *Neurosurg Focus* 2007; 23(5):E2.
37. Thomale U-W, Gnekow AK, Kandels D, Bison B, Hernáiz Driever P, Witt O et al. Long-term follow-up of surgical intervention pattern in pediatric low-grade gliomas: report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *J Neurosurg Pediatr* 2022:1–14.
38. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, Sposto R, Burger PC, Yates AJ et al. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery* 2011; 68(6):1548-54; discussion 1554-5.
39. Gorodezki D, Zipfel J, Queudeville M, Sosa J, Holzer U, Kern J et al. Resection extent and BRAF V600E mutation status determine postoperative tumor growth velocity in pediatric low-grade glioma: results from a single-center cohort analysis. *J Neurooncol* 2022; 160(3):567–76.
40. Lohkamp L-N, Parkin P, Puran A, Bartels UK, Bouffet E, Tabori U et al. Optic Pathway Glioma in Children with Neurofibromatosis Type 1: A Multidisciplinary Entity, Posing Dilemmas in Diagnosis and Management Multidisciplinary Management of Optic Pathway Glioma in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Front Surg* 2022; 9:1–12.
41. Foster MT, Harishchandra LS, Mallucci C. Pediatric Central Nervous System Tumors: State-of-the-Art and Debated Aspects. *Front Pediatr* 2018; 6:309.

42. Mattei L, Prada F, Legnani FG, Perin A, Olivi A, DiMeco F. Neurosurgical tools to extend tumor resection in hemispheric low-grade gliomas: conventional and contrast enhanced ultrasonography. *Childs Nerv Syst* 2016; 32(10):1907–14.
43. Sherman JH, Hoes K, Marcus J, Komotar RJ, Brennan CW, Gutin PH. Neurosurgery for brain tumors: update on recent technical advances. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11(3):313–9.
44. Hollon T, Hervey-Jumper SL, Sagher O, Orringer DA. Advances in the Surgical Management of Low-Grade Glioma. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25(3):181–8.
45. Gnekow AK, Falkenstein F, Hornstein S von, Zwiener I, Berkefeld S, Bison B et al. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro Oncol* 2012; 14(10):1265–84.
46. Kandels D, Pietsch T, Bison B, Warmuth-Metz M, Thomale U-W, Kortmann R-D et al. Loss of efficacy of subsequent nonsurgical therapy after primary treatment failure in pediatric low-grade glioma patients-Report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer* 2020; 147(12):3471–89.
47. Warmuth-Metz M, Bison B, Leykamm S. Neuroradiologic review in pediatric brain tumor studies. *Klin Neuroradiol* 2009; 19(4):263–73.
48. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, Barker FG, Connor S, Evans DG et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology* 2013; 81(21 Suppl 1):S33-40.
49. Fangusaro J, Witt O, Hernáiz Driever P, Bag AK, Blank P de, Kadom N et al. Response assessment in paediatric low-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *The Lancet Oncology* 2020; 21(6):e305-e316.
50. Gnekow AK. Recommendations of the Brain Tumor Subcommittee for the reporting of trials. SIOP Brain Tumor Subcommittee. International Society of Pediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24(2):104–8.
51. Mirow C, Pietsch T, Berkefeld S, Kwiecien R, Warmuth-Metz M, Falkenstein F et al. Children <1 year show an inferior outcome when treated according to the traditional LGG treatment strategy: a report from the German multicenter trial HIT-LGG 1996 for children with low grade glioma (LGG). *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(3):457–63.

52. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. (World Health Organization classification of tumours).
53. MacDonald PL, Gardner RC. Type I Error Rate Comparisons of Post Hoc Procedures for I j Chi-Square Tables. *Educational and Psychological Measurement* 2000; 60(5):735–54.
54. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Routledge; 2013.
55. Ellis PD. *The Essential Guide to Effect Sizes*. Cambridge University Press; 2012.
56. Azizi AA, Schouten-van Meeteren AYN. Current and emerging treatment strategies for children with progressive chiasmatic-hypothalamic glioma diagnosed as infants: a web-based survey. *J Neurooncol* 2018; 136(1):127–34.
57. Grill J, Laithier V, Rodriguez D, Raquin MA, Pierre-Kahn A, Kalifa C. When do children with optic pathway tumours need treatment? An oncological perspective in 106 patients treated in a single centre. *Eur J Pediatr* 2000; 159(9):692–6.
58. Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1997; 86(5):747–54.
59. Garvey M, Packer RJ. An integrated approach to the treatment of chiasmatic-hypothalamic gliomas. *J Neurooncol* 1996; 28(2-3):167–83.
60. Sutton LN. Current management of low-grade astrocytomas of childhood. *Pediatr Neurosci* 1987; 13(2):98–107.
61. Wisoff JH, Abbott R, Epstein F. Surgical management of exophytic chiasmatic-hypothalamic tumors of childhood. *J Neurosurg* 1990; 73(5):661–7.
62. Hoffman HJ, Humphreys RP, Drake JM, Rutka JT, Becker LE, Jenkin D et al. Optic pathway/hypothalamic gliomas: a dilemma in management. *Pediatr Neurosurg* 1993; 19(4):186–95.
63. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74(6):1784–91.
64. Smoots DW, Geyer JR, Lieberman DM, Berger MS. Predicting disease progression in childhood cerebellar astrocytoma. *Childs Nerv Syst* 1998; 14(11):636–48.

65. Massimino M, Spreafico F, Riva D, Biassoni V, Poggi G, Solero C et al. A lower-dose, lower-toxicity cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma. *J Neurooncol* 2010; 100(1):65–71.
66. Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, Hukin J, Wilson BA, Jabado N et al. Phase II Weekly Vinblastine for Chemotherapy-Naïve Children With Progressive Low-Grade Glioma: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol* 2016; 34(29):3537–43.
67. Bouffet E, Jakacki R, Goldman S, Hargrave D, Hawkins C, Shroff M et al. Phase II study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2012; 30(12):1358–63.
68. Ater JL, Zhou T, Holmes E, Mazewski CM, Booth TN, Freyer DR et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(21):2641–7.
69. Gnekow AK, Walker DA, Kandels D, Picton S, Giorgio P, Grill J et al. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma - A final report. *Eur J Cancer* 2017; 81:206–25.
70. Ajithkumar T, Taylor R, Kortmann RD. Radiotherapy in the Management of Paediatric Low-Grade Gliomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019; 31(3):151–61.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie Richtlinie zur Kinderonkologie, KiOn-RL, Stand: 14. Mai 2020 des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser; 2006.
72. Sawamura Y, Kamada K, Kamoshima Y, Yamaguchi S, Tajima T, Tsubaki J et al. Role of surgery for optic pathway/hypothalamic astrocytomas in children. *Neuro Oncol* 2008; 10(5):725–33.
73. Weiß S, Thomale U-W, Schulz M, Kandels D, Schuhmann MU, El Damaty A et al. Neurosurgical morbidity in pediatric supratentorial midline low-grade glioma: Results from the German LGG studies. *Int J Cancer* 2023.

74. Sutton LN, Molloy PT, Sernyak H, Goldwein J, Phillips PL, Rorke LB et al. Long-term outcome of hypothalamic/chiasmatic astrocytomas in children treated with conservative surgery. *J Neurosurg* 1995; 83(4):583–9.
75. Valdueza JM, Lohmann F, Dammann O, Hagel C, Eckert B, Freckmann N. Analysis of 20 primarily surgically treated chiasmatic/hypothalamic pilocytic astrocytomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 126(1):44–50.
76. Boesten T, Gerber NU, Kandels D, Azizi AA, Schmidt R, Warmuth-Metz M et al. Management of primary thalamic low-grade glioma in pediatric patients: results of the multicenter treatment studies HIT-LGG 1996 and SIOP-LGG 2004. *Neurooncol Pract* 2017; 4(1):29–39.
77. Holzapfel J, Kandels D, Schmidt R, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Bison B et al. Favorable prognosis in pediatric brainstem low-grade glioma: Report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer* 2020; 146(12):3385–96.
78. Shofty B, Ben Sira L, Constantini S. Neurofibromatosis 1-associated optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst* 2020; 36(10):2351–61.
79. Neervoort FW, van Ouwerkerk WJR, Folkersma H, Kaspers GJL, Vandertop WP. Surgical morbidity and mortality of pediatric brain tumors: a single center audit. *Childs Nerv Syst* 2010; 26(11):1583–92.
80. Ryall S, Krishnatry R, Arnolde A, Buczkowicz P, Mistry M, Siddaway R et al. Targeted detection of genetic alterations reveal the prognostic impact of H3K27M and MAPK pathway aberrations in paediatric thalamic glioma. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4(1):93.
81. Piccolo G, Verrico A, Morana G, Piatelli G, Marco P de, Iurilli V et al. Early molecular diagnosis of BRAF status drives the neurosurgical management in BRAF V600E-mutant pediatric low-grade gliomas: a case report. *BMC Pediatr* 2022; 22(1):685.
82. Del Baldo G, Cacchione A, Dell'Anna VA, Merli P, Colafati GS, Marrazzo A et al. Rethinking the Management of Optic Pathway Gliomas: A Single Center Experience. *Front Surg* 2022; 9:890875.
83. Selt F, van Tilburg CM, Bison B, Sievers P, Harting I, Ecker J et al. Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. *J Neurooncol* 2020; 149(3):499–510.

84. Javadpour M, Mallucci C. The role of neuroendoscopy in the management of tectal gliomas. *Childs Nerv Syst* 2004; 20(11-12):852–7.
85. Yurtseven T, Erşahin Y, Demirtaş E, Mutluer S. Neuroendoscopic biopsy for intraventricular tumors. *Minim Invasive Neurosurg* 2003; 46(5):293–9.
86. Oi S, Shibata M, Tominaga J, Honda Y, Shinoda M, Takei F et al. Efficacy of neuroendoscopic procedures in minimally invasive preferential management of pineal region tumors: a prospective study. *J Neurosurg* 2000; 93(2):245–53.
87. Spennato P, Rosa A de, Meccariello G, Quaglietta L, Imperato A, Scala MR et al. Endoscopic ultrasonic aspiration as alternative to more invasive surgery in initial management of optic pathway gliomas in children. *Childs Nerv Syst* 2022; 38(7):1281–7.
88. Hupp M, Falkenstein F, Bison B, Mirow C, Krauss J, Gnekow A et al. Infarction following chiasmatic low grade glioma resection. *Childs Nerv Syst* 2012; 28(3):391–8.
89. Yousaf T, Dervenoulas G, Politis M. Advances in MRI Methodology. *Int Rev Neurobiol* 2018; 141:31–76.
90. Barkovich AJ, Raybaud C. Pediatric neuroimaging. Sixth edition. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, New York, NY: Wolters Kluwer; Ovid Technologies Inc; 2019. Available from: URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=booktext&D=books&AN=02060350>.
91. Fisher MJ, Jones DTW, Li Y, Guo X, Sonawane PS, Waanders AJ et al. Integrated molecular and clinical analysis of low-grade gliomas in children with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Acta Neuropathol* 2021; 141(4):605–17.
92. Balogun JA, Rutka JT. Surgery of Intracranial Gliomas in Children. *Prog Neurol Surg* 2018; 30:204–17.
93. Stroink AR, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Davidson G. Transependymal benign dorsally exophytic brain stem gliomas in childhood: diagnosis and treatment recommendations. *Neurosurgery* 1987; 20(3):439–44.
94. Falkenstein F, Gessi M, Kandels D, Ng H-K, Schmidt R, Warmuth-Metz M et al. Prognostic impact of distinct genetic entities in pediatric diffuse glioma WHO-grade II- Report from the German/Swiss SIOP-LGG 2004 cohort; 2020. (vol 147).

95. Perwein T, Benesch M, Kandels D, Pietsch T, Schmidt R, Quehenberger F et al. High frequency of disease progression in pediatric spinal cord low-grade glioma (LGG): management strategies and results from the German LGG study group. *Neuro Oncol* 2021; 23(7):1148–62.
96. Shankar GM, Lelic N, Gill CM, Thorner AR, van Hummelen P, Wisoff JH et al. BRAF alteration status and the histone H3F3A gene K27M mutation segregate spinal cord astrocytoma histology. *Acta Neuropathol* 2016; 131(1):147–50.
97. Ryall S, Arnoldo A, Krishnatry R, Mistry M, Khor K, Sheth J et al. Multiplex Detection of Pediatric Low-Grade Glioma Signature Fusion Transcripts and Duplications Using the NanoString nCounter System. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017; 266:562–70.
98. Levitch CF, Holland AA, Bledsoe J, Kim SY, Barnett M, Ramjan S et al. Comparison of neuropsychological functioning in pediatric posterior fossa tumor survivors: Medulloblastoma, low-grade astrocytoma, and healthy controls. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69(2):e29491.
99. Gudrunardottir T, Morgan AT, Lux AL, Walker DA, Walsh KS, Wells EM et al. Consensus paper on post-operative pediatric cerebellar mutism syndrome: the Iceland Delphi results. *Childs Nerv Syst* 2016; 32(7):1195–203.
100. Dudley RWR, Torok MR, Gallegos DR, Mulcahy-Levy JM, Hoffman LM, Liu AK et al. Pediatric low-grade ganglioglioma: epidemiology, treatments, and outcome analysis on 348 children from the surveillance, epidemiology, and end results database. *Neurosurgery* 2015; 76(3):313-9; discussion 319; quiz 319-20.
101. Due-Tønnessen BJ, Lundar T, Egge A, Scheie D. Neurosurgical treatment of low-grade cerebellar astrocytoma in children and adolescents: a single consecutive institutional series of 100 patients. *J Neurosurg Pediatr* 2013; 11(3):245–9.
102. Ruban D, Byrne RW, Kanner A, Smith M, Cochran EJ, Roh D et al. Chronic epilepsy associated with temporal tumors: long-term surgical outcome. *Neurosurg Focus* 2009; 27(2):E6.
103. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia* 2012; 53(1):51–7.
104. Mensah J, Jürgens H, Eggert A, Wesselmann S. Zertifizierung Kinderonkologischer Zentren. *Forum* 2017; 32(3):177–8.

105. Fisher PG, Tihan T, Goldthwaite PT, Wharam MD, Carson BS, Weingart JD et al. Outcome analysis of childhood low-grade astrocytomas. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(2):245–50.
106. Jansen E, Hamisch C, Ruess D, Heiland DH, Goldbrunner R, Ruge MI et al. Observation after surgery for low grade glioma: long-term outcome in the light of the 2016 WHO classification. *J Neurooncol* 2019; 145(3):501–7.
107. Jones DTW, Mulholland SA, Pearson DM, Malley DS, Openshaw SWS, Lambert SR et al. Adult grade II diffuse astrocytomas are genetically distinct from and more aggressive than their paediatric counterparts. *Acta Neuropathol* 2011; 121(6):753–61.
108. Jones DTW, Kieran MW, Bouffet E, Alexandrescu S, Bandopadhyay P, Bornhorst M et al. Pediatric low-grade gliomas: next biologically driven steps. *Neuro Oncol* 2018; 20(2):160–73.
109. Hardin EC, Schmid S, Sommerkamp A, Bodden C, Heipertz A-E, Sievers P et al. LOGGIC Core BioClinical Data Bank: Added clinical value of RNA-Seq in an international molecular diagnostic registry for pediatric low-grade glioma patients. *Neuro Oncol* 2023.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

AG	Altersgruppen
CR	komplette Resektion
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HIT	Hirntumorstudien
LGG	„low-grade glioma“, niedrig-gradig malignes Gliom
MRT	Magnetresonanztomographie/Kernspintomographie
NF1	Neurofibromatose Typ 1
OP	Operation
OR	Odds-Ratio
PA	pilozytisches Astrozytom
PFS	progressionsfreies Überleben
pLGG	pädiatrisches niedrig-gradig malignes Gliom, engl. „low-grade glioma“
PR	partielle Resektion
ST	subtotale Resektion
TSC	Tuberöse Sklerose Komplex
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem
φ	Cramers-V
χ^2	Chi-Quadrat

II **Abbildungen im Haupttext**

Abbildung 1: Einteilung der Zeitgruppen in Bezug auf die Studienlaufzeiten (n=4270)	18
Abbildung 2: Einteilung der Zeitgruppen über die Diagnosejahrgänge (n=4270)	18
Abbildung 3: Verteilung der Tumorlokalisationen in den verschiedenen Altersgruppen	22
Abbildung 4: Sankey Diagramm: Tumorstatus bei letztem Follow-up in Bezug zum Ausmaß der neurochirurgischen Intervention für Patienten mit einer nicht-vollständigen Operation ohne weitere chirurgische und/oder nicht-chirurgische Therapie (ZG2-ZG5)	23
Abbildung 5: Darstellung der Zusammensetzung und Veränderung der Kohorten für die unterschiedlichen Analyseebenen.....	27
Abbildung 6: Zeitpunkt der ersten Operation bei erster Tumorintervention innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (n=3200) (1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)	28
Abbildung 7: Zeitpunkt der nicht-chirurgischen Therapie bei Tumoroperation innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (n=3200) (1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)	29
Abbildung 8: Übersicht: Veränderung des Resektionsausmaßes der ersten Operation über die Zeit, Zeitgruppenanalyse in Bezug auf das Resektionsausmaß im ersten Jahr (n=3991).....	30
Abbildung 9: Resektionsausmaß der ersten OP in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation:.....	31
Abbildung 10: Resektionsausmaß der ersten OP (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; Hauptlokalisation Großhirn (n=919))	33
Abbildung 11: Resektionsausmaß der ersten OP (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; Hauptlokalisation SML (n=1459)).....	35
Abbildung 12: Ausmaß der ersten Resektion (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; Hauptlokalisation Cerebellum (n=1106))	37

Abbildung 13: Ausmaß der ersten Resektion (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; Hauptgruppe kaudaler Hirnstamm (n=287))	38
Abbildung 14: Ausmaß der ersten Resektion (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; Hauptgruppe Rückenmark (n=126))	39
Abbildung 15: Veränderung der Biopsiearten aller Lokalisationen über die Zeit: unabhängig vom OP-Zeitpunkt (n=534) Für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.	43
Abbildung 16: Ausmaß der ersten Resektion: Patienten mit NF1 (n=554)	44
Abbildung 17: Ausmaß der ersten Resektion in Bezug auf die Altersgruppen (Patienten mit Operation im ersten Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP; n=3991)	45
Abbildung 18: Resektionsausmaß der ersten OP bei Patienten, welche innerhalb von 28 Tage nach Diagnosestellung operiert wurden. (n=2669) (1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)	47
Abbildung 19: Resektionsausmaß der ersten OP bei Patienten, welche zwischen 29 und 90 Tage nach Diagnosestellung operiert wurden (n=296)	47
Abbildung 20: Resektionsausmaß der ersten OP bei Patienten, welche zwischen 91 und 365 Tage nach Diagnosestellung operiert wurden (n=235)	48
Abbildung 21: Tumorlokalisierung in Bezug auf das Intervall zwischen Diagnosedatum und Erstintervention (n=4270) (1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)	49
Abbildung 22: Verteilung der histologischen Subgruppen über die Zeit, Patienten mit mindestens einer OP innerhalb des ersten Jahres (n=3200) (1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)	50
Abbildung 23: Verteilung der Tumorphistologie für Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung, über alle Lokalisationen (n=3188)	52
Abbildung 24: Übersicht über die histologischen Gruppen in Bezug auf das Intervall zwischen Diagnose und erster Tumorintervention (n=3440) (n=1 Patient aus rechnerischen Gründen nicht berücksichtigt)	54

Abbildung 25: Verteilung der histologischen Gruppen über die Zeit für die Subgruppe von Patienten mit mindestens einer OP und Erstintervention nach ≥ 365 Tagen nach Diagnose (n=240)	54
--	----

Abbildung 26: Theoretische Verschiebungen der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit	62
---	----

III **Abbildungen im Anhang**

Anhang: Abbildung 1: Ausmaß der 1. Resektion, OP innerhalb des ersten Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit (n=3991)	102
---	-----

Anhang: Abbildung 2: Ausmaß der 1. Resektion, OP innerhalb des ersten Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit: Cerebrale Hemisphären (n=919)	103
---	-----

Anhang: Abbildung 3: Resektionsausmaß der ersten OP: Großhirn: (temporal und Seitenventrikel).....	103
--	-----

Anhang: Abbildung 4: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisation Großhirn (frontal, parietal, occipital sowie aufgrund der Tumorausprägung nicht genauer zuordenbar. exklusive temporal.	104
---	-----

Anhang: Abbildung 5: Ausmaß der 1. Resektion, OP innerhalb des ersten Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit: SML (n=1459).....	105
---	-----

Anhang: Abbildung 6: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisation Sehbahn	105
--	-----

Anhang: Abbildung 7: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisation Diencephalon.....	106
--	-----

Anhang: Abbildung 8: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisation Mesencephalon	106
--	-----

Anhang: Abbildung 9: Ausmaß der 1. Resektion, OP innerhalb des ersten Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit: Cerebellum (n=1196)	107
---	-----

Anhang: Abbildung 10: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisation Kleinhirn Vermis.....	107
---	-----

Anhang: Abbildung 11: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisation Kleinhirn Hemisphären	108
---	-----

Anhang: Abbildung 12: Art der Biopsie -supratentorielle Mittellinie (n=350) – unabhängig vom OP-Zeitpunkt für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.....	109
Anhang: Abbildung 13: Tumorlokalisationsverteilung: stereotaktische Biopsie (n=203), nur Patienten mit Tumor der SML/ Hirnstamm/ Rückenmark – unabhängig vom OP-Zeitpunkt für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.	109
Anhang: Abbildung 14:Tumorlokalisationsverteilung: endoskopische Biopsie (n=70), nur Patienten mit Tumor der SML/ Hirnstamm/ Rückenmark – unabhängig vom OP-Zeitpunkt für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.	110
Anhang: Abbildung 15:Tumorlokalisationsverteilung: offene Biopsie (n=158), nur Patienten mit Tumor der SML/ Hirnstamm/ Rückenmark – unabhängig vom OP-Zeitpunkt für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.	110
Anhang: Abbildung 16: Art der Biopsie - Cerebrale Hemisphären (n=70) – unabhängig vom OP-Zeitpunkt, für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.....	111
Anhang: Abbildung 17: Ausmaß der ersten Operation: Patienten ohne NF1. OP innerhalb des ersten Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit.....	112
Anhang: Abbildung 18: Ausmaß der ersten Resektion: Altersgruppe: unter 1 Jahr (n=182) OP innerhalb eines Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit.....	113
Anhang: Abbildung 19: Ausmaß der ersten Resektion: Altersgruppe: 1 bis 4 Jahre (n=1129) OP innerhalb eines Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit...	113
Anhang: Abbildung 20: Ausmaß der ersten Resektion: Altersgruppe: 5-9 Jahre (n=1207) OP innerhalb eines Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit...	114
Anhang: Abbildung 21: Ausmaß der ersten Resektion: Altersgruppe: 10-15 Jahre (n=1290) OP innerhalb eines Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit...	114
Anhang: Abbildung 22: Ausmaß der ersten Resektion: Altersgruppe: über 16 Jahre (n=183) OP innerhalb eines Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit.....	115
Anhang: Abbildung 23: Tumorlokalisation in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP innerhalb von 28 Tagen nach Diagnosestellung (n=2668).....	116

Anhang: Abbildung 24: Tumorlokalisation in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP zwischen Tag 29 und 90 nach Diagnosestellung (n=296).....	116
Anhang: Abbildung 25: Tumorlokalisation in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP zwischen Tag 91 und 365 nach Diagnosestellung (n=235).....	117
Anhang: Abbildung 26: Resektionsausmaß der ersten OP; Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung: pilozytisches Astrozytom (n=2178)	118
Anhang: Abbildung 27: Resektionsausmaß der ersten OP; Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung: glioneuronaler Tumor (n=529)	118
Anhang: Abbildung 28: Resektionsausmaß der ersten OP; Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung: diffuses Gliom WHO Grad II (n=211)	119
Anhang: Abbildung 29: Resektionsausmaß der ersten OP; Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung	119
Anhang: Abbildung 30: Histologie in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP innerhalb von 28 Tagen nach Diagnosestellung (n=2668).....	120
Anhang: Abbildung 31: Histologie in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP zwischen Tag 29 und 90 nach Diagnosestellung (n=296)	120
Anhang: Abbildung 32: Histologie in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP zwischen Tag 91 und 365 nach Diagnosestellung (n=235).....	121
Anhang: Abbildung 33: Verteilung der Tumorlokalisationen in den Zeitgruppen, Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (n=3991)	122
Anhang: Abbildung 34: Ethikvotum HIT-LGG-1996. Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Anhang: Abbildung 35: Ethikvotum SIOP-2004..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Anhang: Abbildung 36: Ethikvotum 2 SIOP-2004.... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Anhang: Abbildung 37: Ethikvotum 3 SIOP-2004.... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Anhang: Abbildung 38: Ethikvotum 4 SIOP-2004.... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Anhang: Abbildung 39: Ethikvotum 5 SIOP-2004.... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Anhang: Abbildung 40: Ethikvotum 6 SIOP-2004.... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Anhang: Abbildung 41: Ethikvotum 1 LGG-Register Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Anhang: Abbildung 42: Ethikvotum 2 LGG-Register Fehler! Textmarke nicht definiert.	

Anhang: Abbildung 43: Ethikvotum 3 LGG-Register **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Anhang: Abbildung 44: Ethikvotum 4 LGG-Register **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

IV Tabellen im Haupttext

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der pLGG-Studien der GPOH	12
Tabelle 2: Definition des Resektions-Ausmaßes im Rahmen dieser Arbeit.....	15
Tabelle 3: NF1 Status der nicht operierten Pat mit SML-Tumor mit mindestens einem Jahr Beobachtungszeit (n=659) *darunter 1 Patient mit NFII und 1 Patient mit ungeklärtem NF1-Status.....	36
Tabelle 4: Ausmaß der ersten Tumorresektion n=4270.....	41

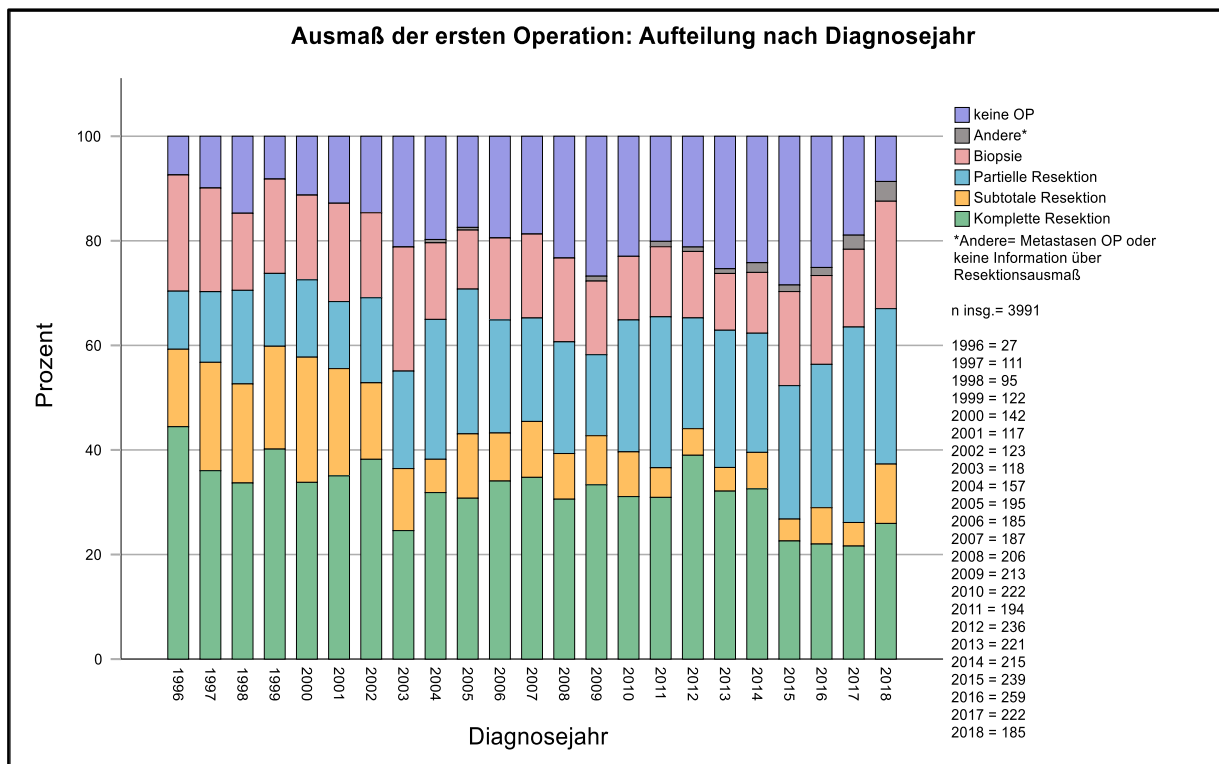
V Tabellen im Anhang

Anhang: Tabelle 1: Übersichtstabelle zu den epidemiologischen Daten der Gesamtkohorte (n=4270).....	123
Anhang: Tabelle 2: Übersichtstabelle zu den epidemiologischen Daten der "operierten Patienten" (n=3440)	125
Anhang: Tabelle 3: Tumorlokalisation von Patienten mit nicht-chirurgischer Therapie vor der ersten OP (n=80).....	130
Anhang: Tabelle 4: T-Test/ Welch Test für Alter bei Diagnose: Unterschied ZG1 zu ZG2 bis ZG5. (n=3440)	131
Anhang: Tabelle 5: T-Test/ Welch Test für Alter bei Diagnose: Unterschied ZG1 zu ZG2 bis ZG5. (n=3440)	131
Anhang: Tabelle 6: T-Test/ Welch Test für Alter bei Diagnose: Unterschied ZG1 zu ZG2 bis ZG5. (n=3440)	131
Anhang: Tabelle 7: Lokalisation, NF1Status und Art der nicht-chirurgischen Therapie für Patienten, die bei OP innerhalb des ersten Jahres zuvor eine nicht-chirurgische Therapie erhalten hatten (n=18).....	132
Anhang: Tabelle 8: Übersichtstabelle zu Patienten mit verzögerter erster Tumorintervention (≥365 Tage nach Diagnose n=240)	133
Anhang: Tabelle 9: Großhirn Hauptgruppe: Histologie -(n919) Kollektiv: OP innerhalb eines Jahr oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit.....	135
Anhang: Tabelle 10: Großhirn (frontal/ parietal/ occipital/ excl. temp): Histologie -(n391) Kollektiv: OP innerhalb eines Jahr oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit	137

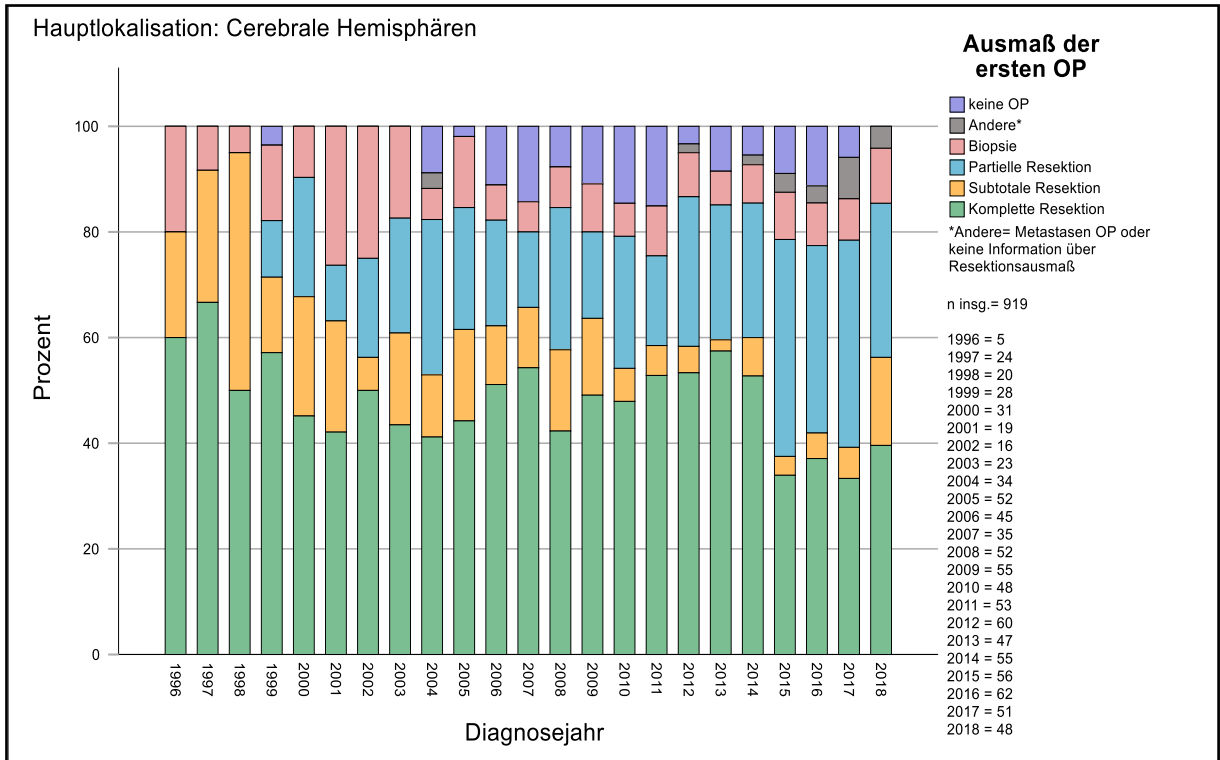
Anhang: Tabelle 11: Großhirn temporal: Histologie -(n528) Kollektiv: OP innerhalb eines Jahr oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit.....	139
Anhang: Tabelle 12: Kreuztabelle Ausmaß der ersten OP: Großhirn	141
Anhang: Tabelle 13: Chi-Quadrat Test zu Lokalisation Großhirn	141
Anhang: Tabelle 14: Kreuztabelle Ausmaß der ersten OP: Supratentorielle Mittellinie	142
Anhang: Tabelle 15: Chi-Quadrat Test zu Lokalisation SML.....	142
Anhang: Tabelle 16: NF1 Status, Patienten, die innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung operiert wurden oder mindestens ein Jahr beobachtet wurden	143
Anhang: Tabelle 17: Lokalisation SML: NF1 Status, Patienten, die innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung operiert wurden oder mindestens ein Jahr beobachtet wurden	143
Anhang: Tabelle 18: Kreuztabelle Ausmaß der ersten OP :Cerebellum, ohne „keine OP“	144
Anhang: Tabelle 19: Chi-Quadrat Test zu Lokalisation Cerebellum	144
Anhang: Tabelle 20: Kreuztabelle Ausmaß der ersten OP: Kaudaler Hirnstamm, ohne komplette Resektion.....	145
Anhang: Tabelle 21: Chi-Quadrat Test zu Lokalisation Kaudaler Hirnstamm.....	145
Anhang: Tabelle 22: Kreuztabelle und Chi-Quadrattest Ausmaß der ersten OP Großhirn (frontal/ parietal/ occipital/ ohne genaue Zuordnung/ exklusive temporal) ..	146
Anhang: Tabelle 23: Chi Quadrat Test - Großhirn (frontal/ parietal/ occipital/ exclusive temporal)	146
Anhang: Tabelle 24: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP Großhirn (temporal/ Seitenventrikel)	147
Anhang: Tabelle 25: Chi-Quadrattest Ausmaß der ersten OP Großhirn (temporal/ Seitenventrikel)	147
Anhang: Tabelle 26: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP: Sehbahn	148
Anhang: Tabelle 27: Chi-Quadrattest Ausmaß der ersten OP: Sehbahn.....	148
Anhang: Tabelle 28: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP: Diencephalon	149
Anhang: Tabelle 29: Chi-Quadrattest Ausmaß der ersten OP: Diencephalon.....	149

Anhang: Tabelle 30: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP: Mesencephalon.....	150
Anhang: Tabelle 31: Chi-Quadrattest Ausmaß der ersten OP: Mesencephalon.....	150
Anhang: Tabelle 32: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP: Kleinhirn-Vermis.....	151
Anhang: Tabelle 33: Chi-Quadrattest Ausmaß der ersten OP: Kleinhirn-Vermis.....	151
Anhang: Tabelle 34: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP: Kleinhirn Hemisphären und Brückenwinkel	152
Anhang: Tabelle 35: Chi-Quadrattest Ausmaß der ersten OP: Kleinhirn-Hemisphären	152
Anhang: Tabelle 36: Tumorlokalisation - NF1 Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit (n=554)	153
Anhang: Tabelle 37: Tumorlokalisation - NF1 Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (n=104)	153
Anhang: Tabelle 38: Ausmaß der ersten Tumorresektion - NF1 Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (n=104)	154
Anhang: Tabelle 39: Vergleich Lokalisationsverteilung nicht operierter Patienten mit min. 365 Tage Beobachtungszeit aber insuffizienter Langzeitbeobachtungszeit und Patienten mit mindestens einer OP mit Erstintervention nach ≥ 365 Tagen nach Diagnose	154
Anhang: Tabelle 40: Binär logistische Regressionsanalyse: Untersuchtes Kollektiv: Mindestens eine Resektion innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose, oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit (n=3991)	155
Anhang: Tabelle 41: Modellzusammenfassung binär logistische Regressionsanalyse	157
Anhang: Tabelle 42: Binär logistische Regressionsanalyse - Patienten mit Operation im 1. Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP – unkorrigiert, der Einfluss jeder Variable wurde einzeln getestet.	158

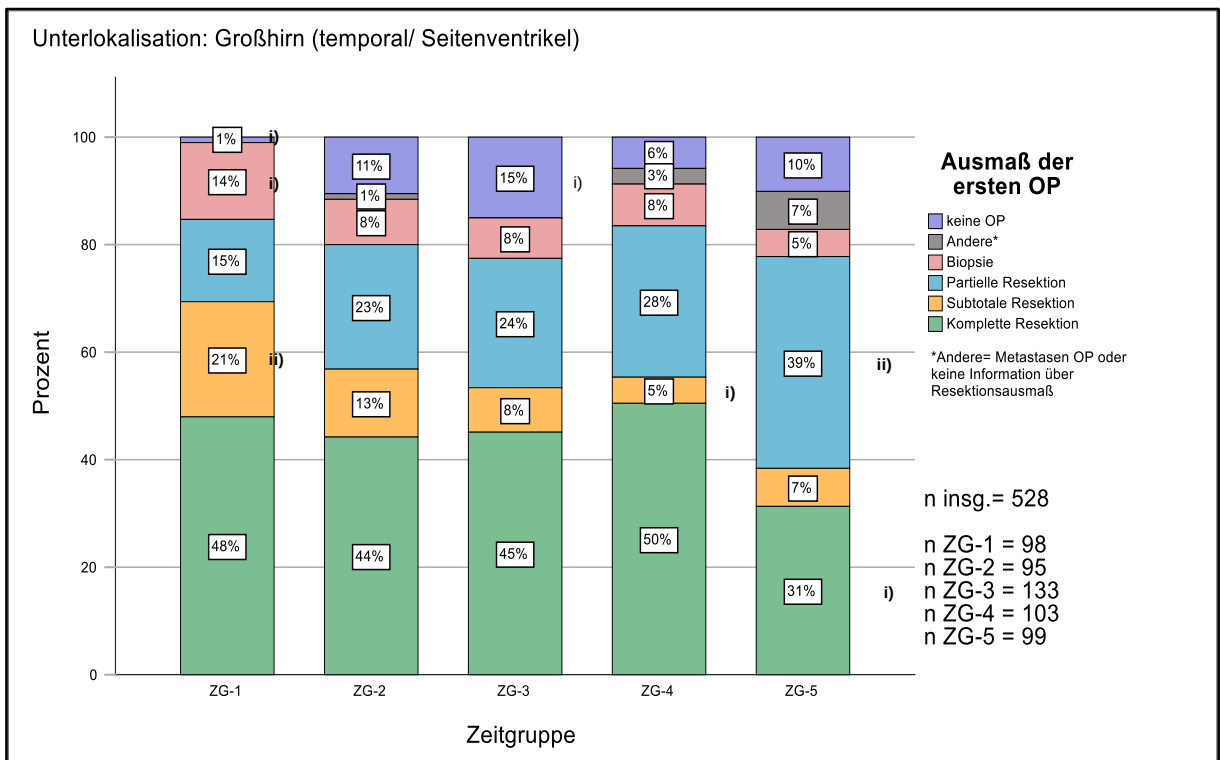
VI Anhang Abbildungen



Anhang: Abbildung 1: Ausmaß der 1. Resektion, OP innerhalb des ersten Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit (n=3991)



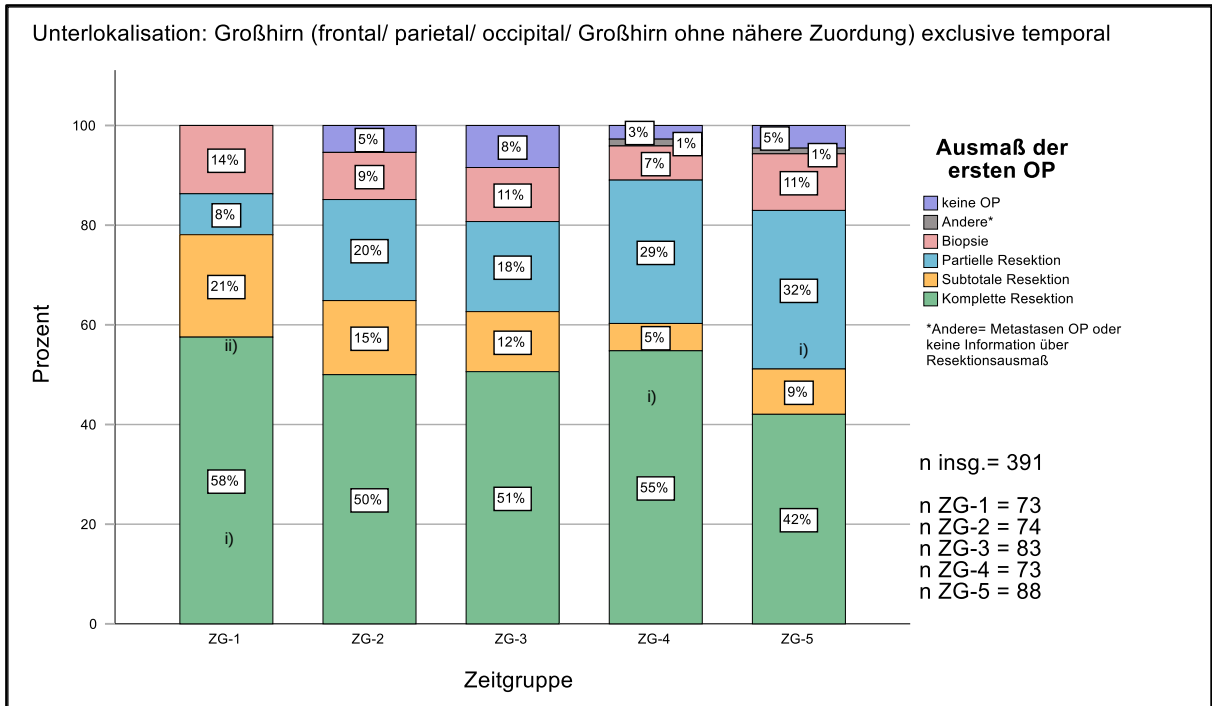
Anhang: Abbildung 2: Ausmaß der 1. Resektion, OP innerhalb des ersten Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit: Cerebrale Hemisphären (n=919)



Anhang: Abbildung 3: Resektionsausmaß der ersten OP: Großhirn: (temporal und Seitenventrikel)

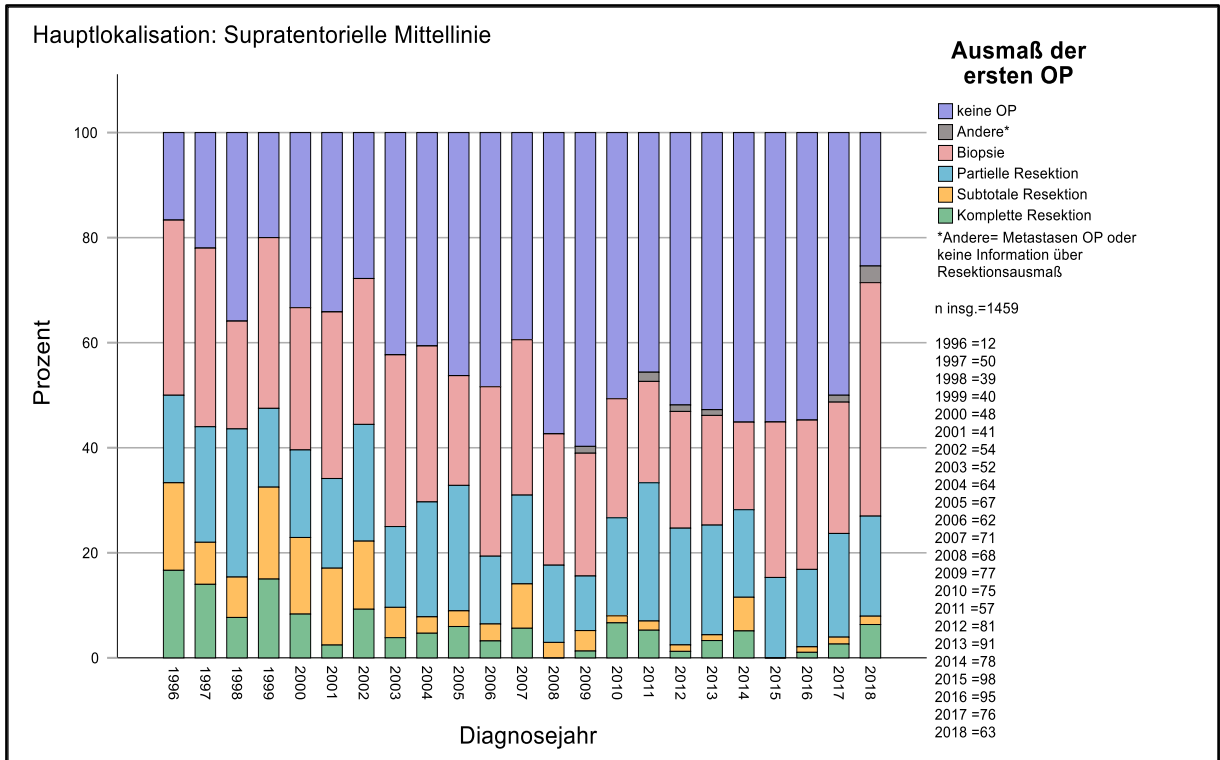
i) signifikanter Unterschied unter $p=0,05$ 443/528 temporal gelegen

ii) signifikanter Unterschied unter Bonferroni korr. p 85/528 Eindehnung in Seitenventrikel

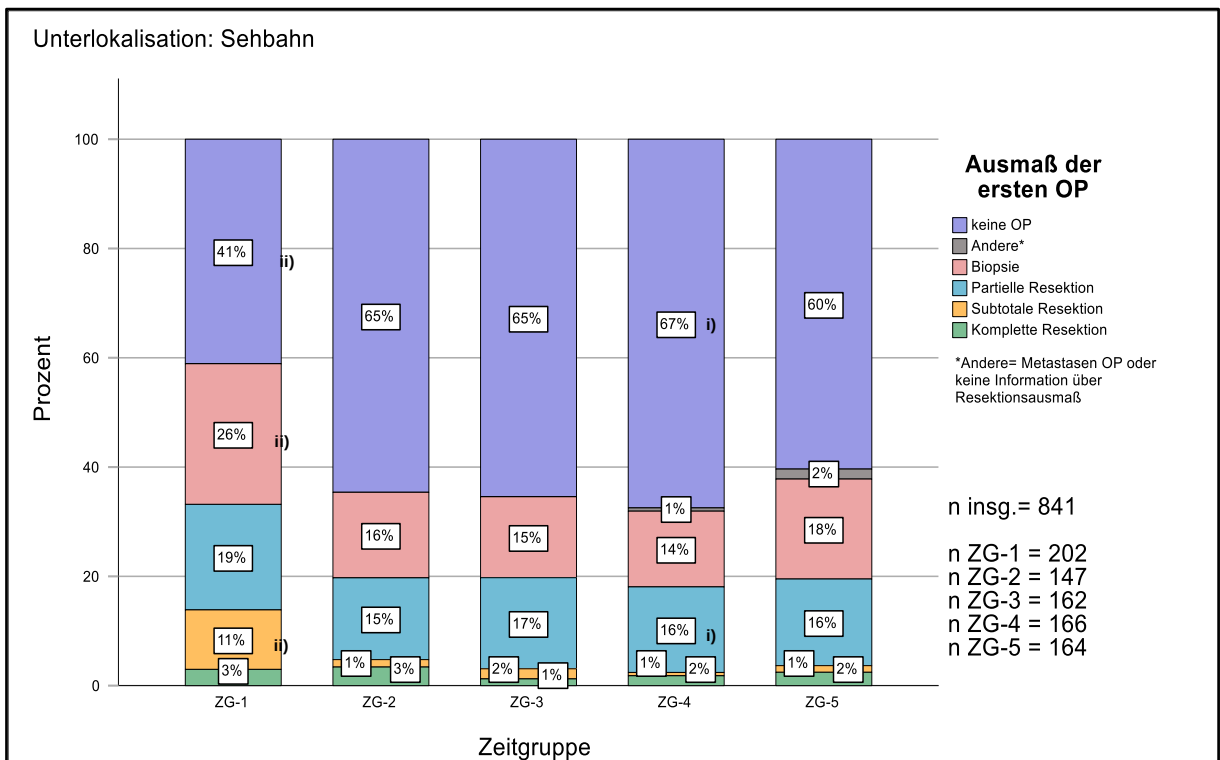


Anhang: Abbildung 4: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisierung Großhirn (frontal, parietal, occipital sowie aufgrund der Tumorausprägung nicht genauer zuordenbar. exklusive temporal.

- i) signifikanter Unterschied unter $p=0,05$
- ii) signifikanter Unterschied unter Bonferroni korr. p

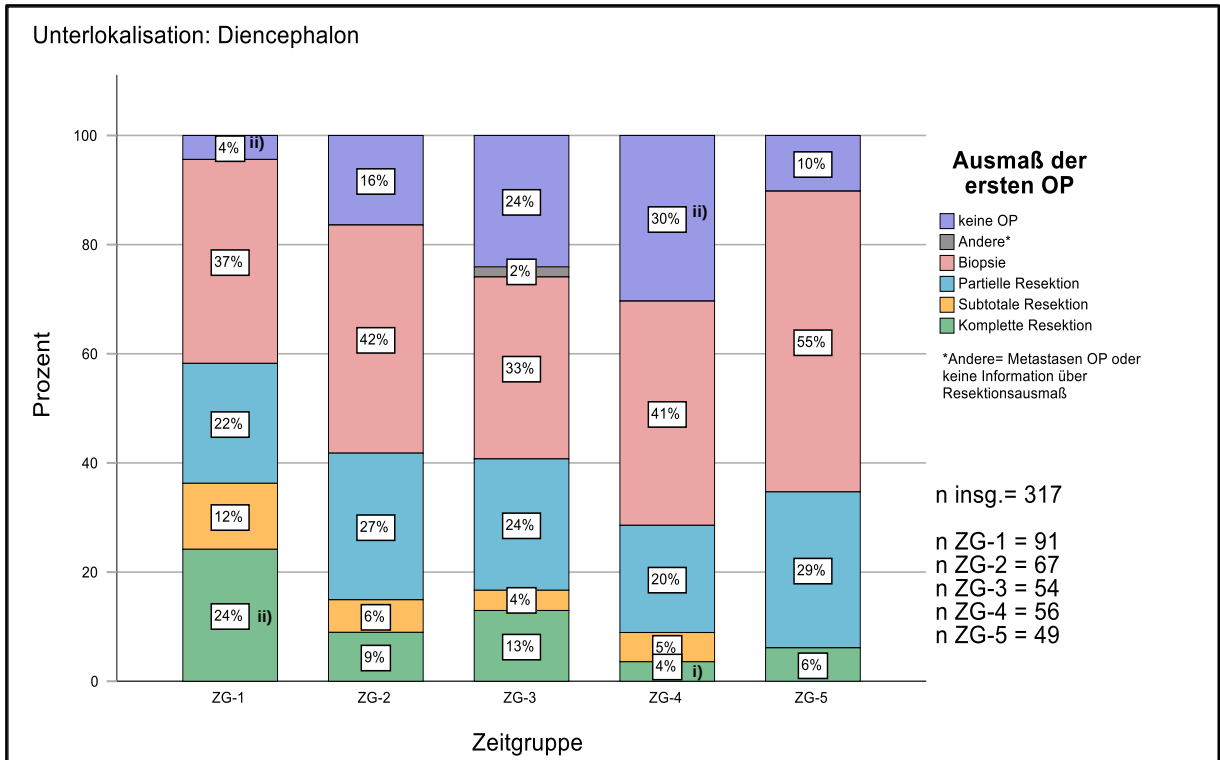


Anhang: Abbildung 5: Ausmaß der 1. Resektion, OP innerhalb des ersten Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit: SML (n=1459)



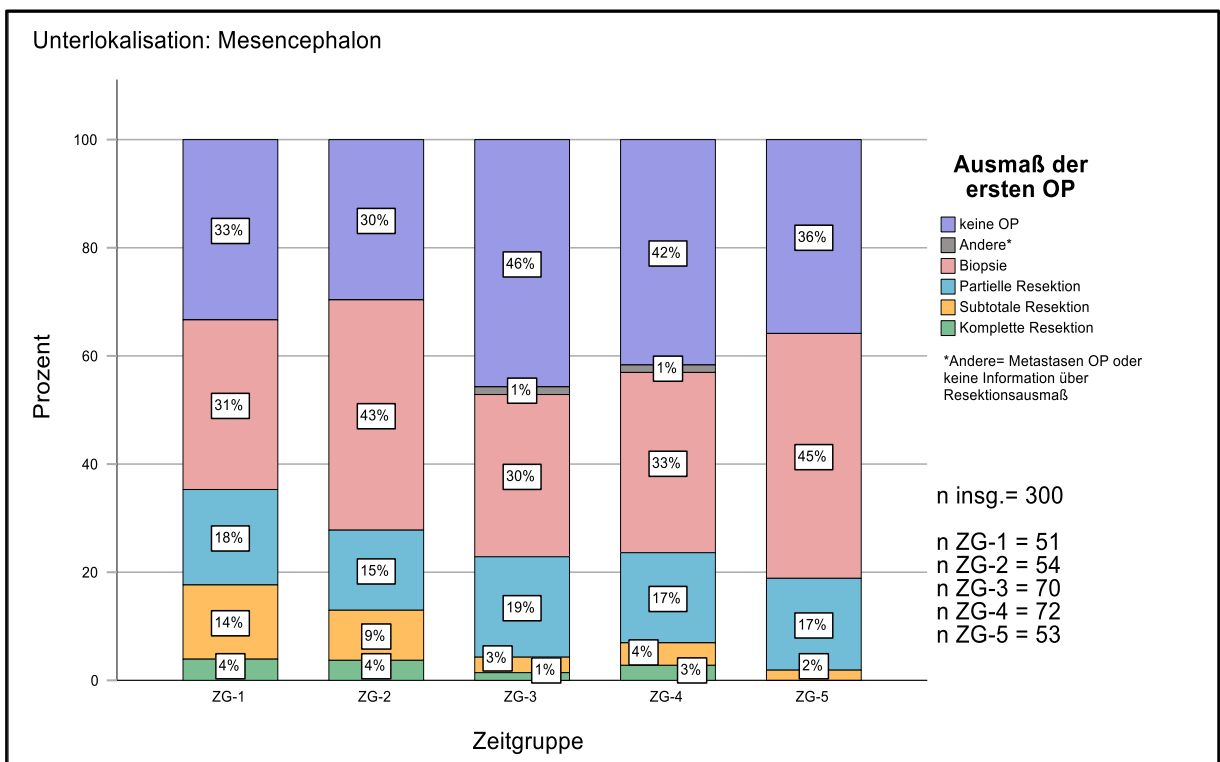
Anhang: Abbildung 6: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisierung Sehbahn

- i) signifikanter Unterschied unter $p=0,05$
- ii) signifikanter Unterschied unter Bonferroni korr. p

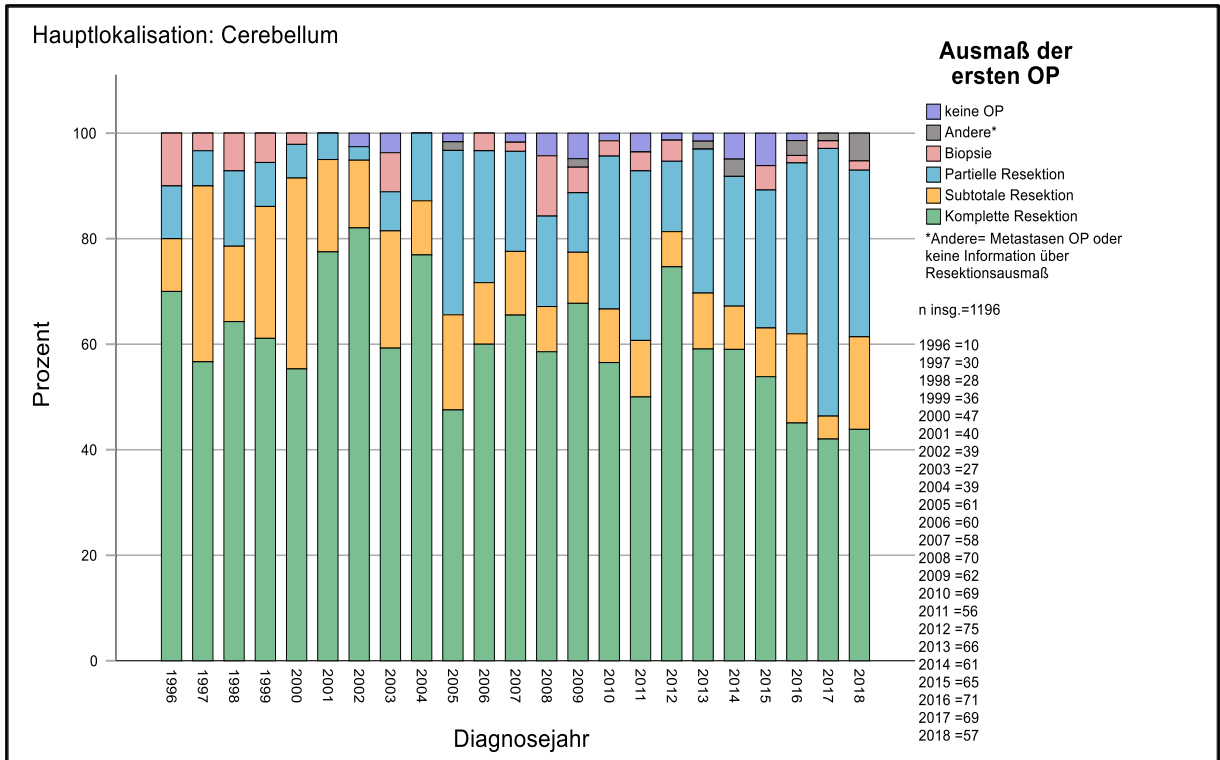


Anhang: Abbildung 7: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisierung Diencephalon

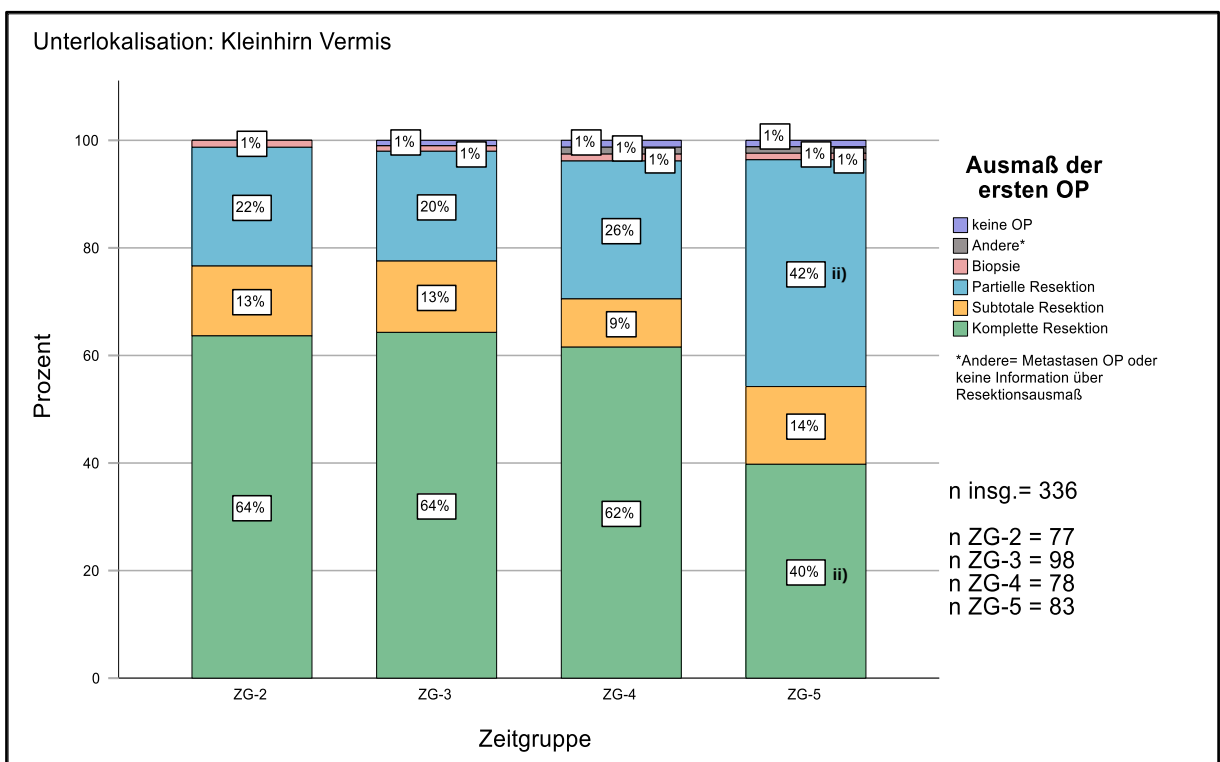
- i) signifikanter Unterschied unter $p=0,05$
ii) signifikanter Unterschied unter Bonferroni korr. p



Anhang: Abbildung 8: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisierung Mesencephalon

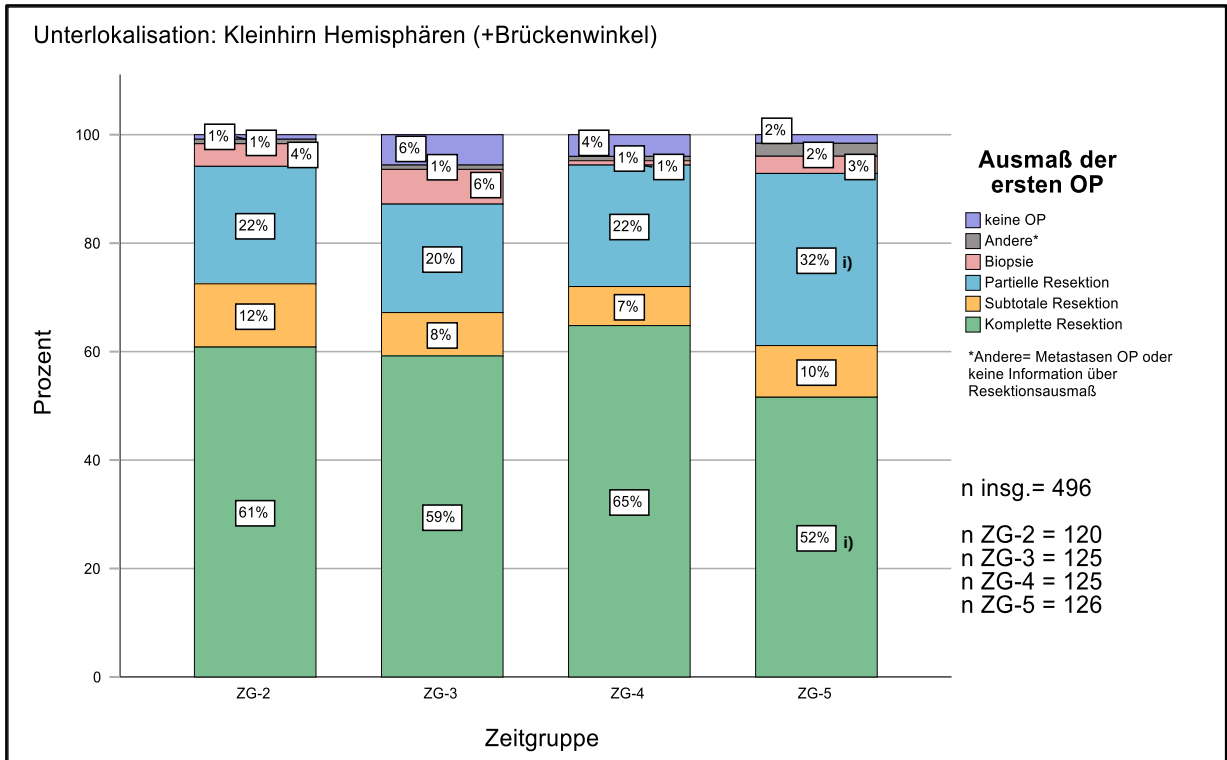


Anhang: Abbildung 9: Ausmaß der 1. Resektion, OP innerhalb des ersten Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit: Cerebellum (n=1196)



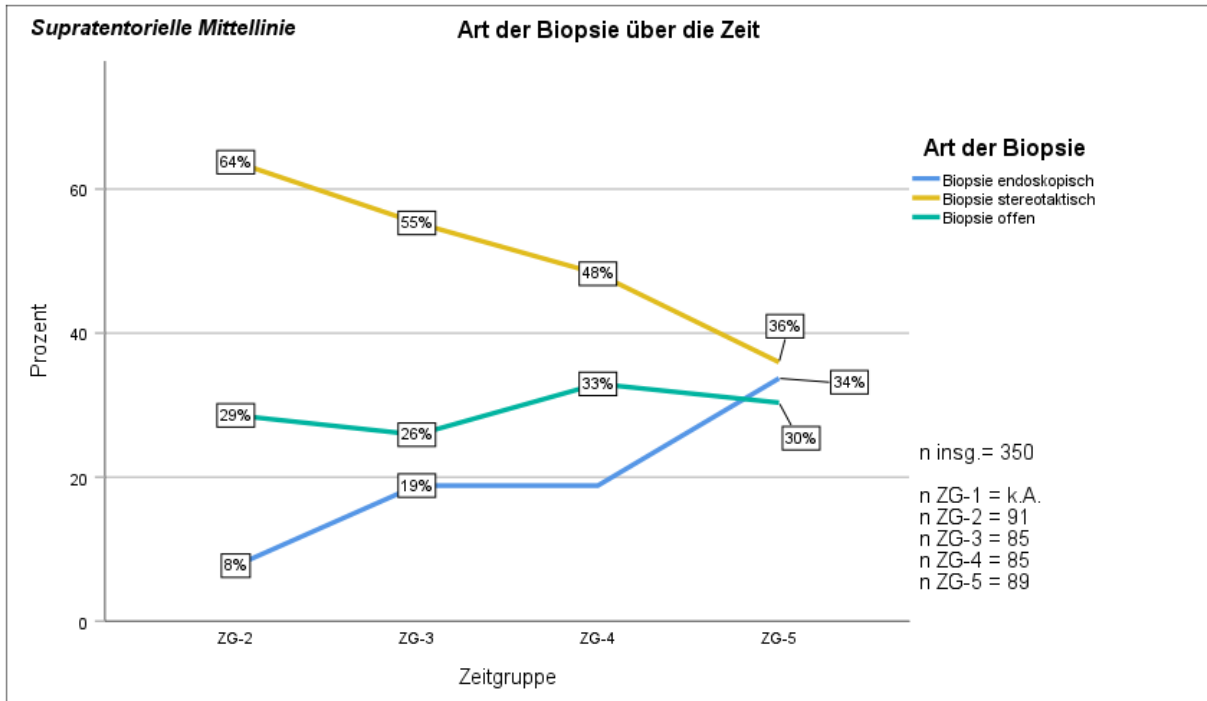
Anhang: Abbildung 10: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisation Kleinhirn Vermis

- i) signifikanter Unterschied unter $p=0,05$
- ii) signifikanter Unterschied unter Bonferroni korr. p

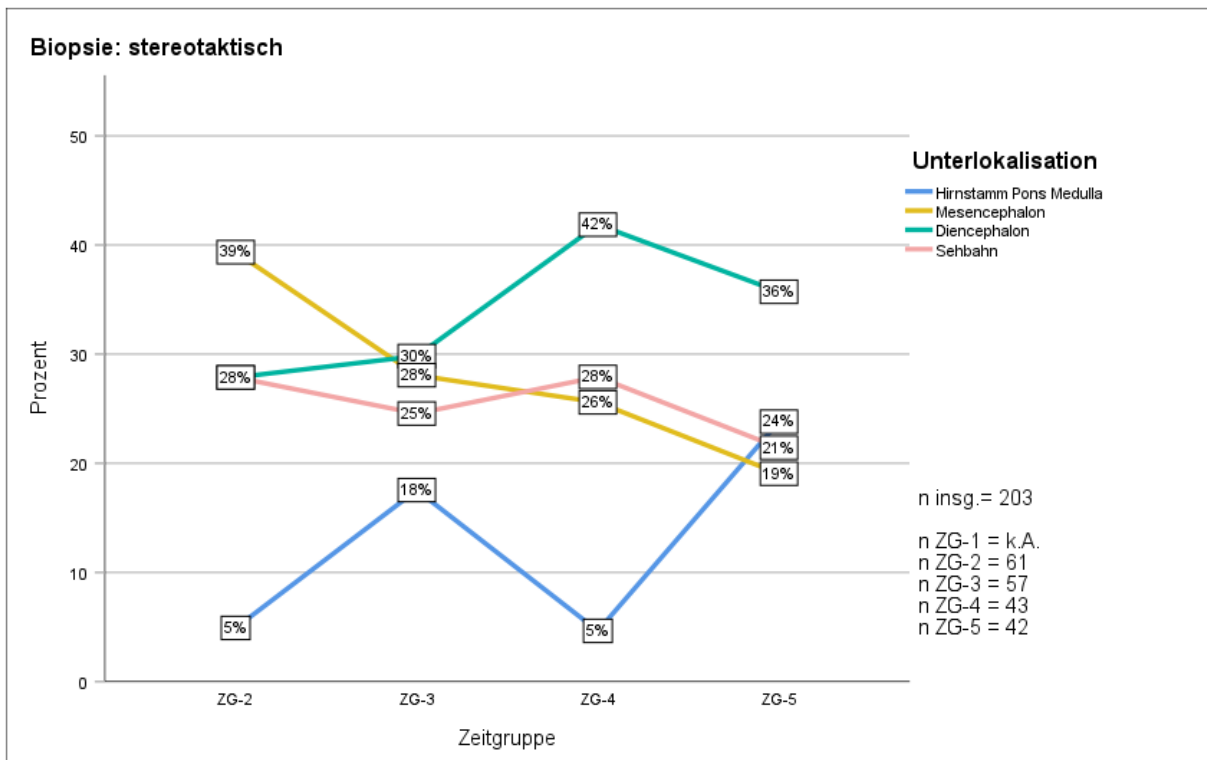


Anhang: Abbildung 11: Resektionsausmaß der ersten OP: Unterlokalisierung Kleinhirn Hemisphären

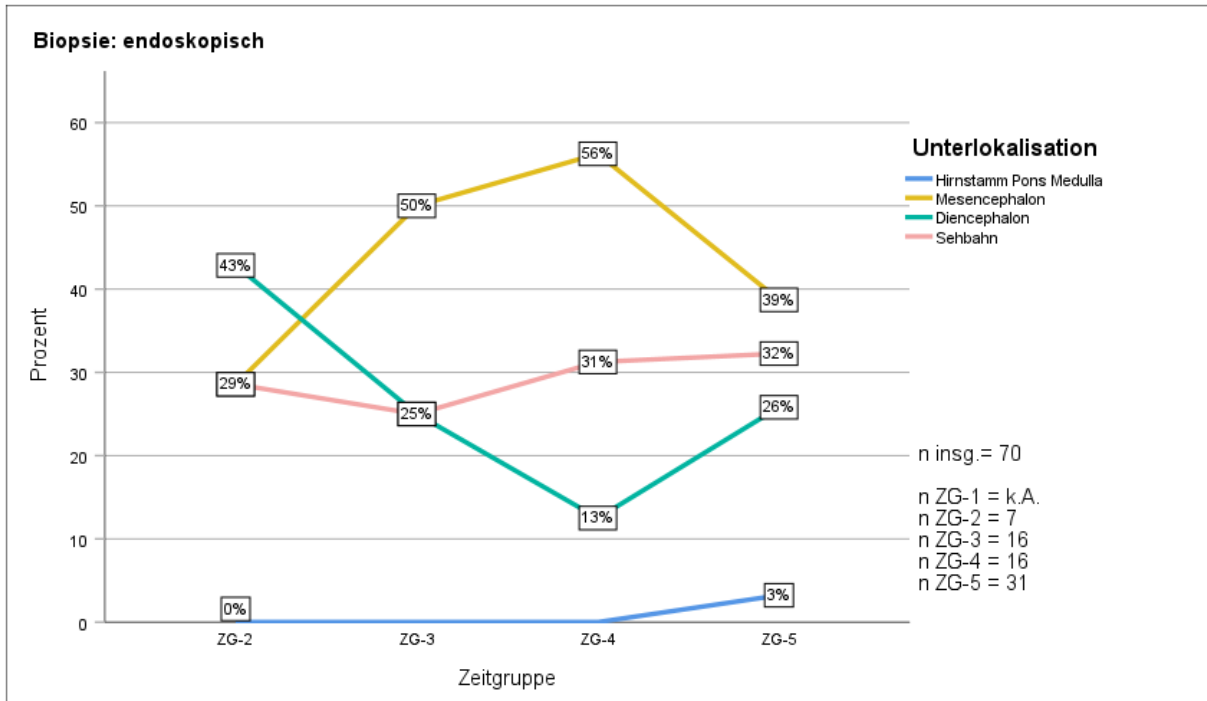
- i) signifikanter Unterschied unter $p=0,05$
- ii) signifikanter Unterschied unter Bonferroni korr. p



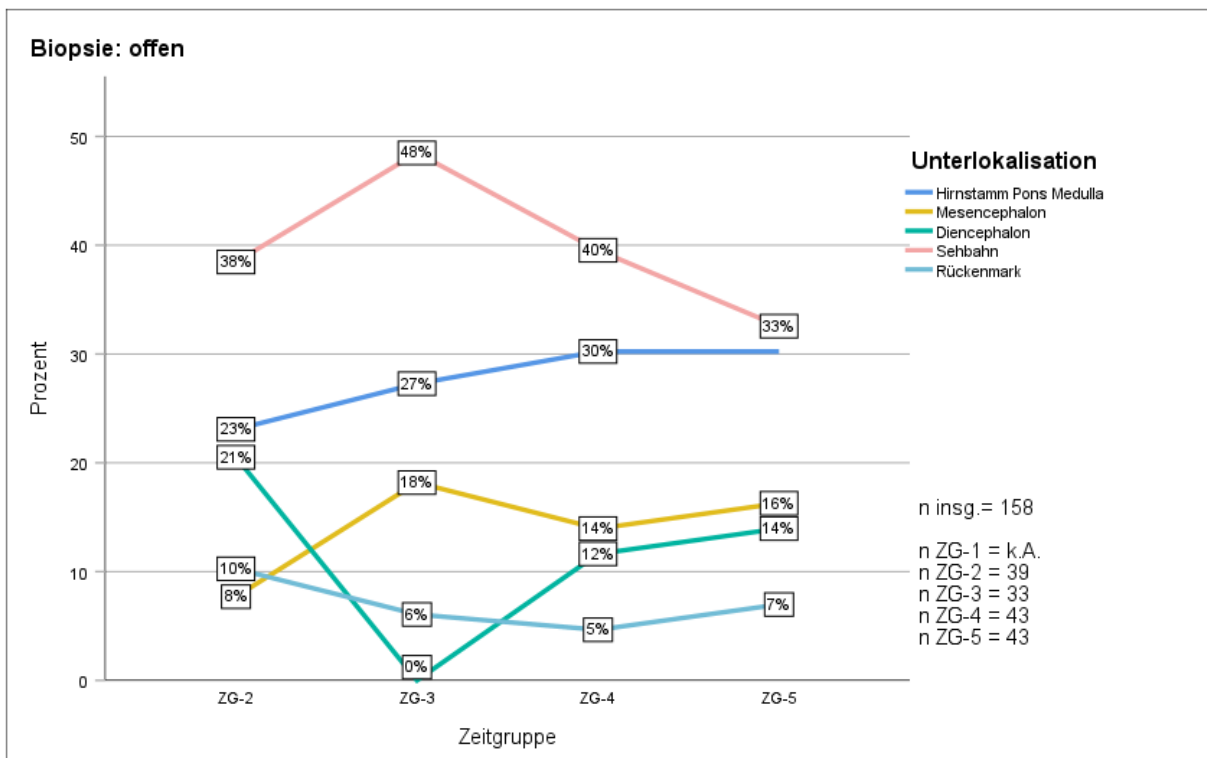
Anhang: Abbildung 12: Art der Biopsie -supratentorielle Mittellinie (n=350) – unabhängig vom OP-Zeitpunkt für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.



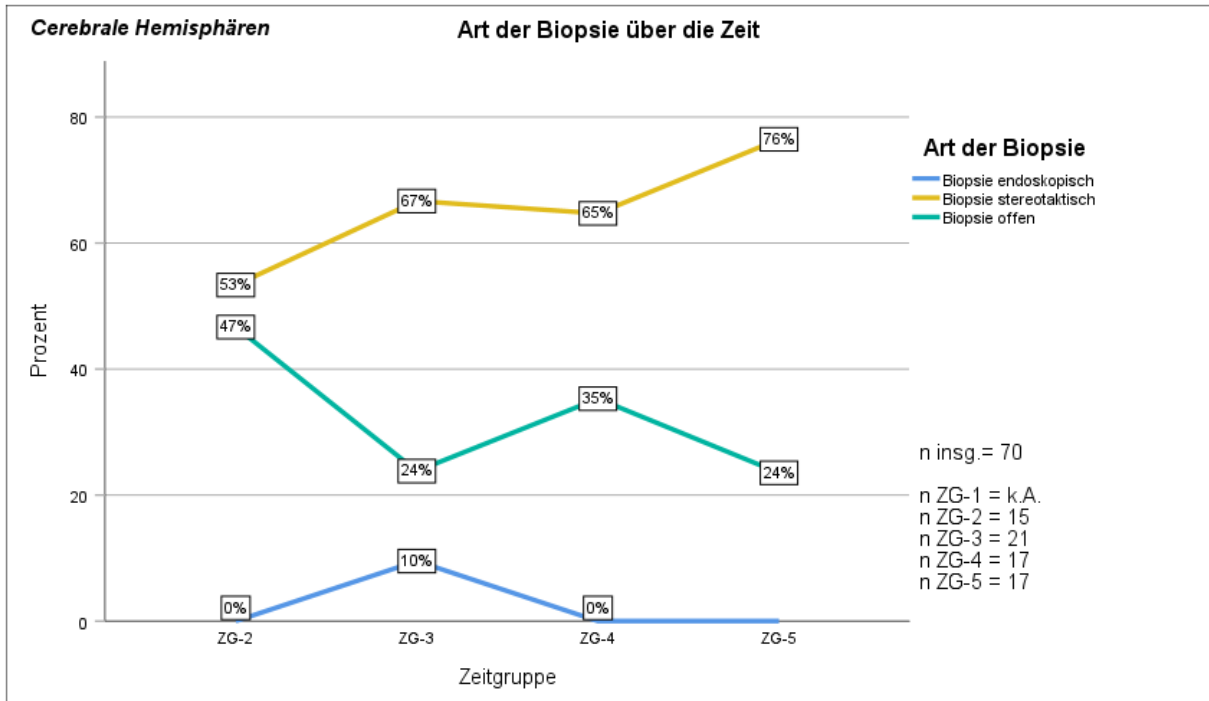
Anhang: Abbildung 13: Tumorlokalisationsverteilung: stereotaktische Biopsie (n=203), nur Patienten mit Tumor der SML/ Hirnstamm/ Rückenmark – unabhängig vom OP-Zeitpunkt für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.



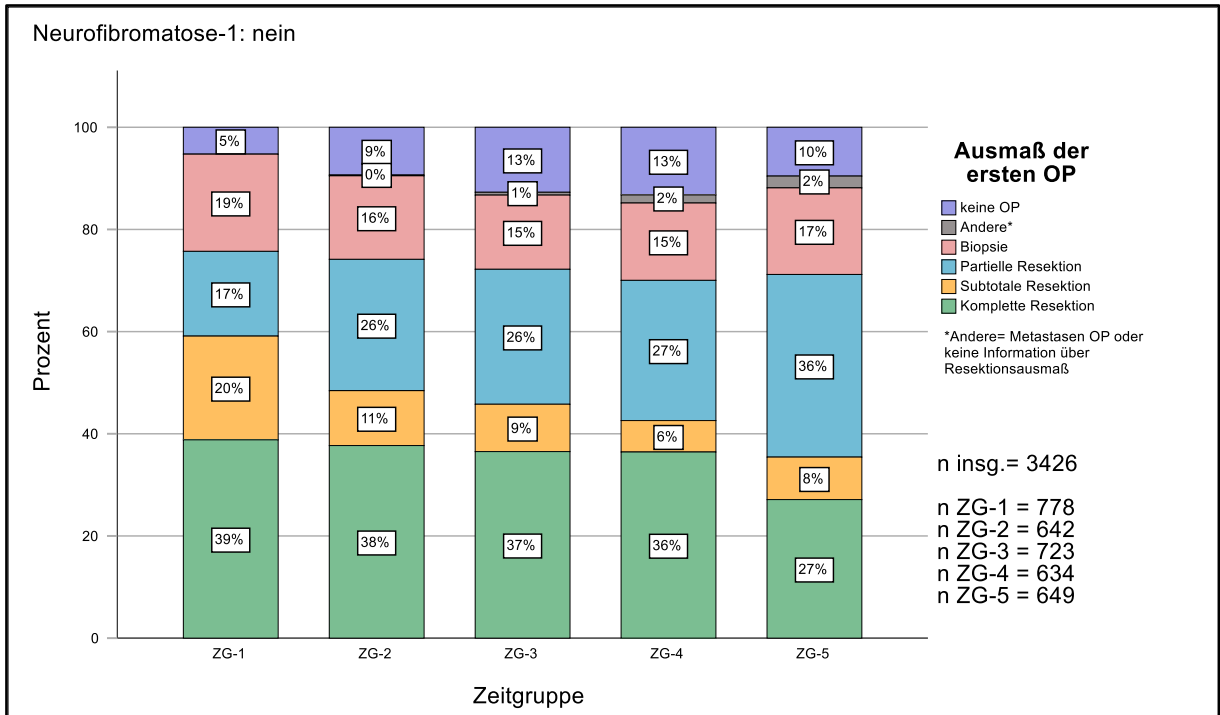
Anhang: Abbildung 14: Tumorlokalisationsverteilung: endoskopische Biopsie (n=70), nur Patienten mit Tumor der SML/ Hirnstamm/ Rückenmark – unabhängig vom OP-Zeitpunkt für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.



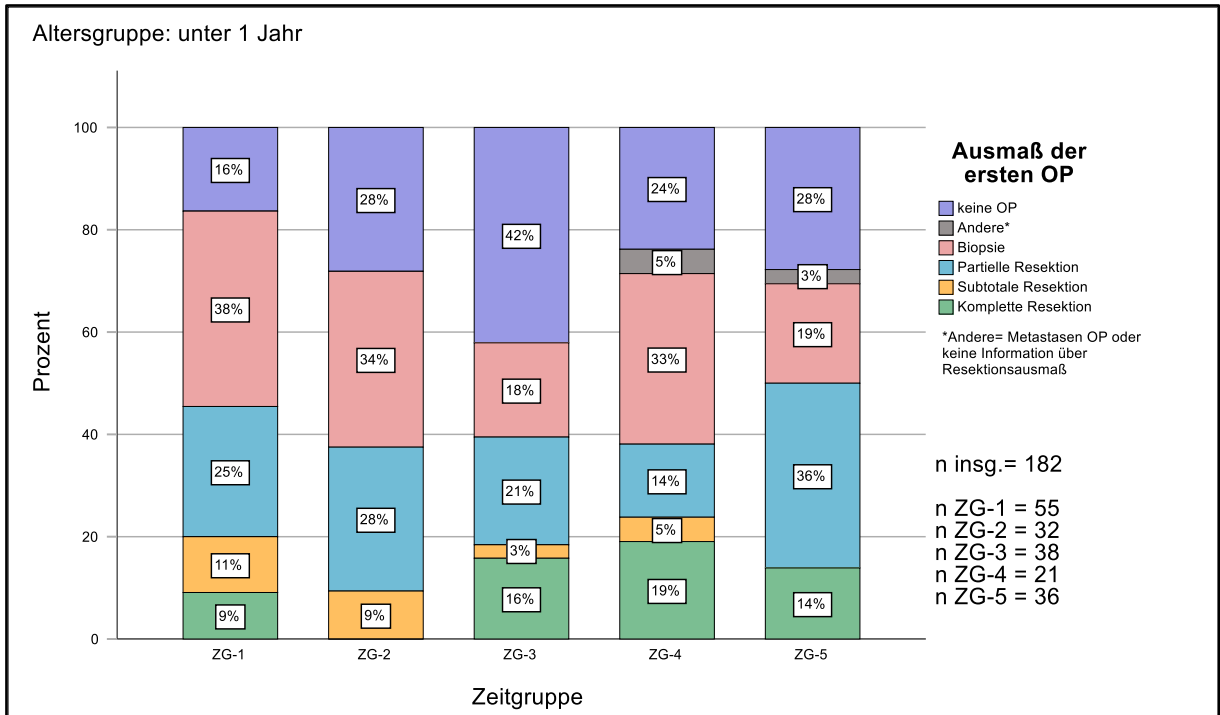
Anhang: Abbildung 15: Tumorlokalisationsverteilung: offene Biopsie (n=158), nur Patienten mit Tumor der SML/ Hirnstamm/ Rückenmark – unabhängig vom OP-Zeitpunkt für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.



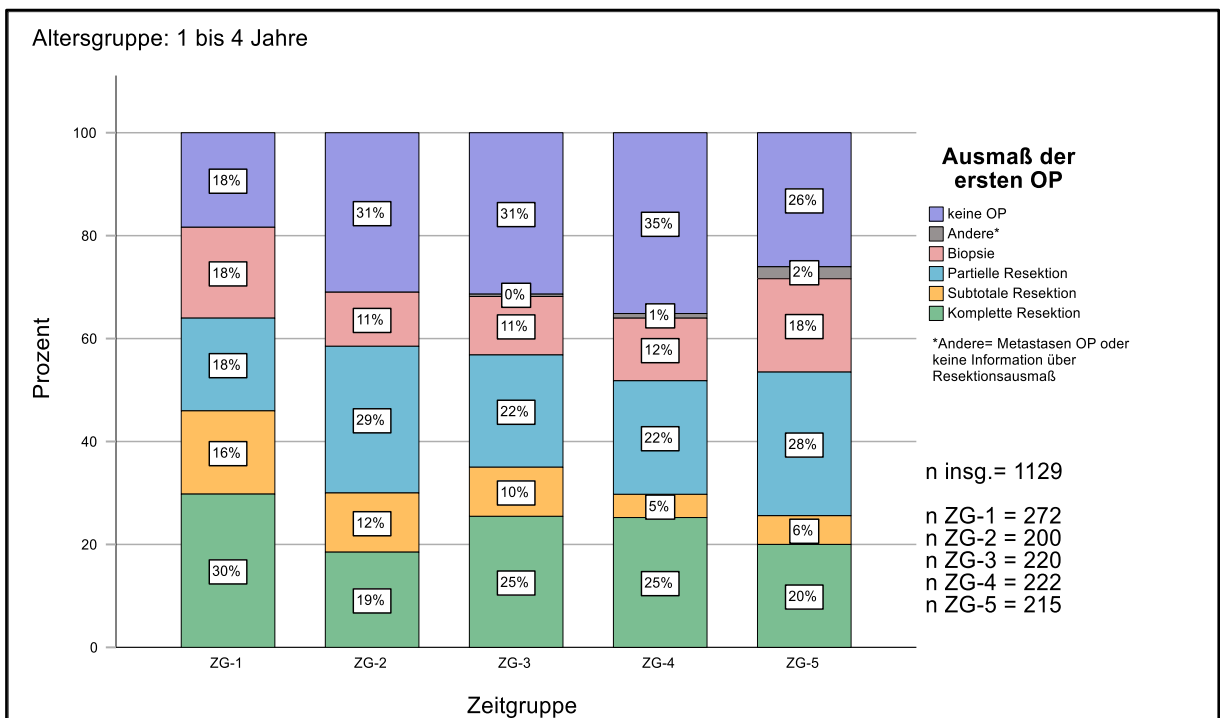
Anhang: Abbildung 16: Art der Biopsie - Cerebrale Hemisphären (n=70) – unabhängig vom OP-Zeitpunkt, für ZG1 sind keine Daten bezüglich unterschiedlicher Biopsieverfahren vorhanden.



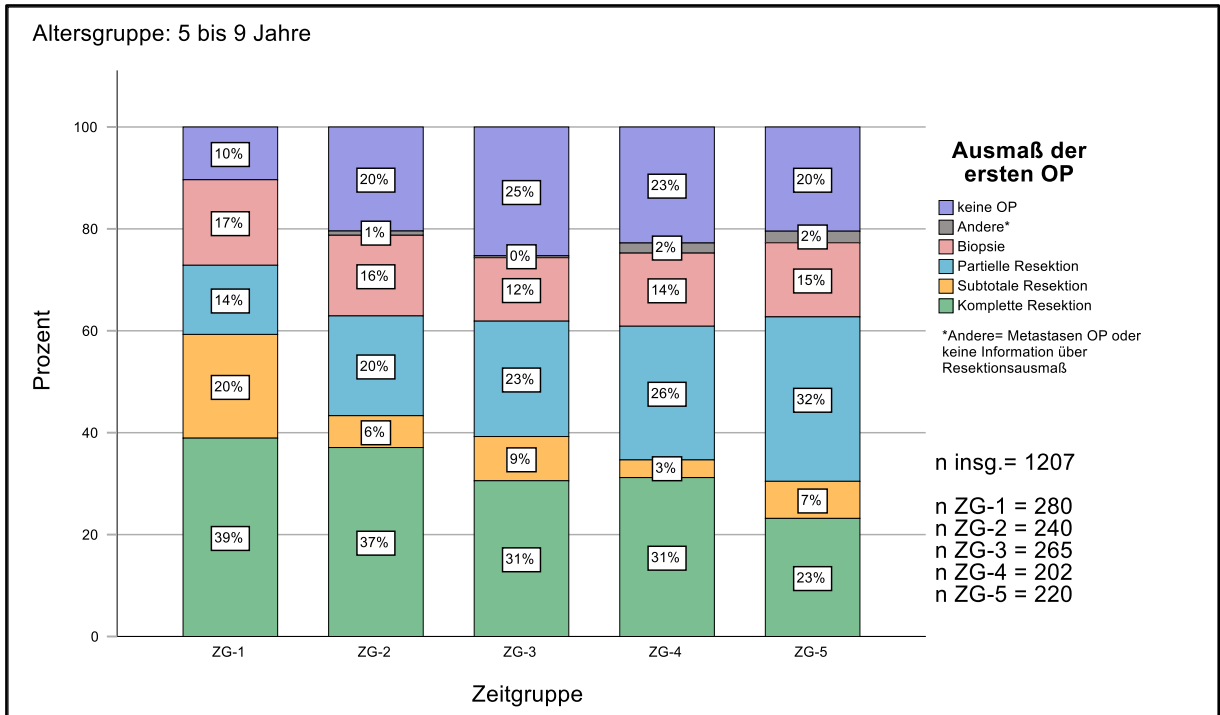
Anhang: Abbildung 17: Ausmaß der ersten Operation: Patienten ohne NF1. OP innerhalb des ersten Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit.



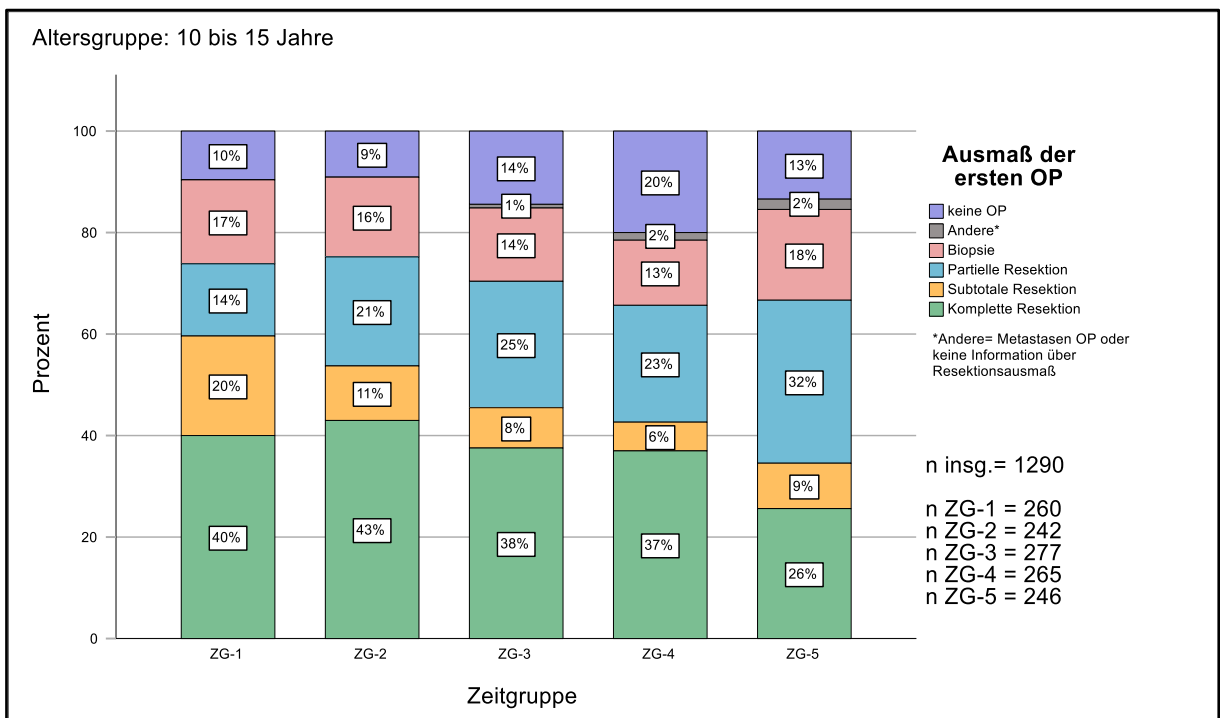
Anhang: Abbildung 18: Ausmaß der ersten Resektion: Altersgruppe: unter 1 Jahr (n=182) OP innerhalb eines Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit



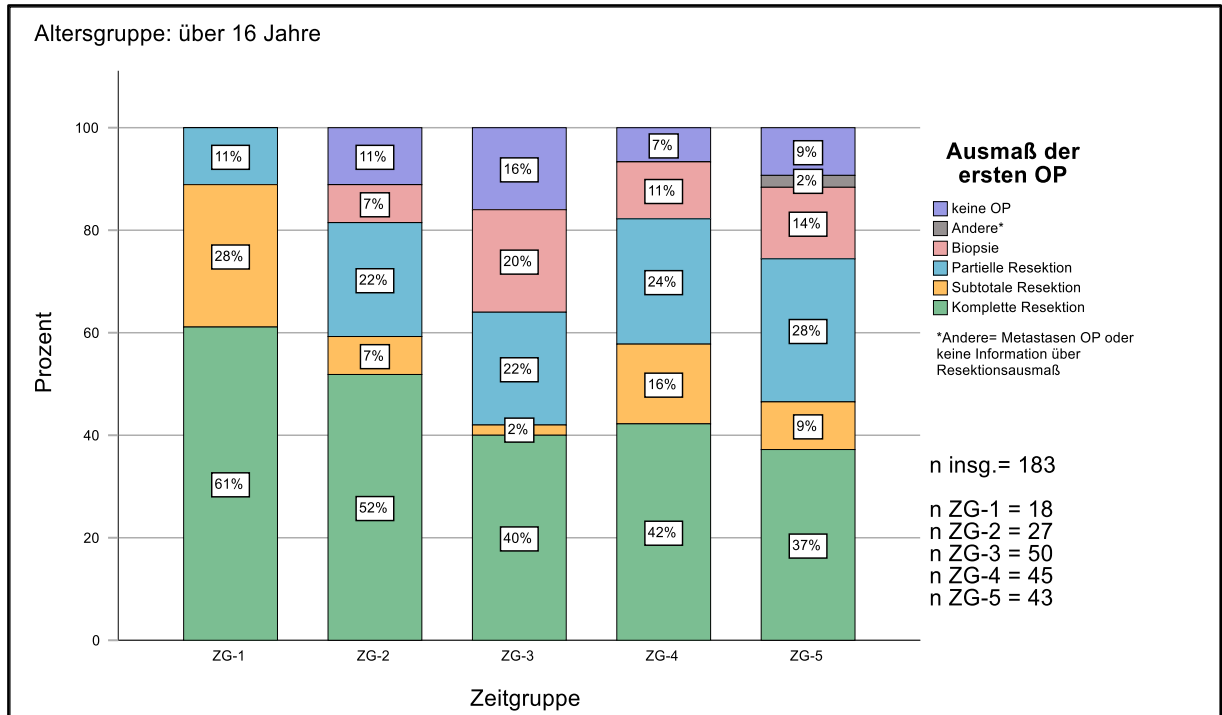
Anhang: Abbildung 19: Ausmaß der ersten Resektion: Altersgruppe: 1 bis 4 Jahre (n=1129) OP innerhalb eines Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit



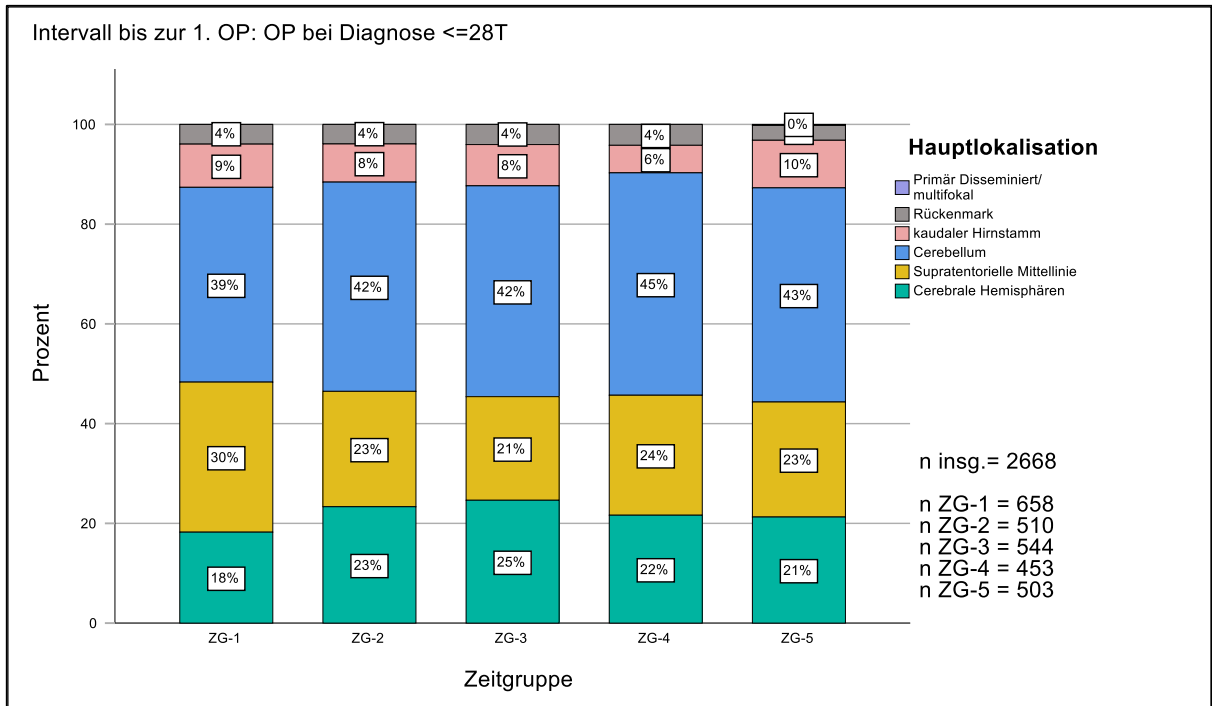
Anhang: Abbildung 20: Ausmaß der ersten Resektion: Altersgruppe: 5-9 Jahre (n=1207) OP innerhalb eines Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit



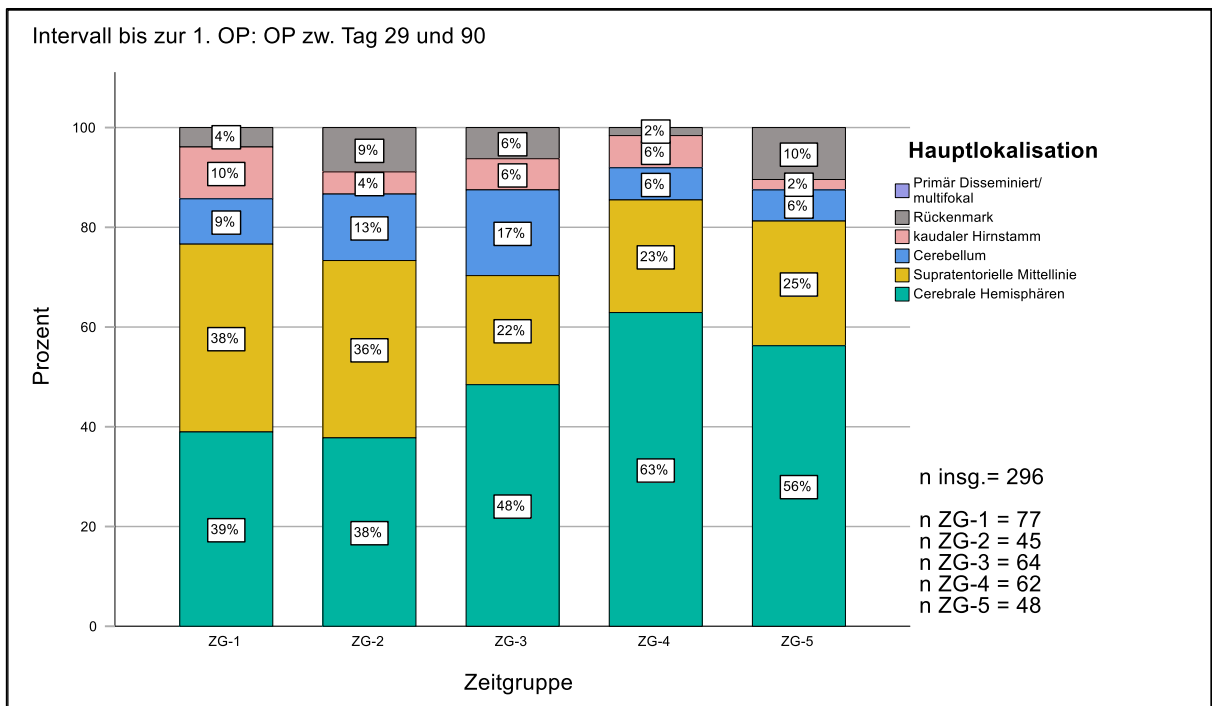
Anhang: Abbildung 21: Ausmaß der ersten Resektion: Altersgruppe: 10-15 Jahre (n=1290) OP innerhalb eines Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit



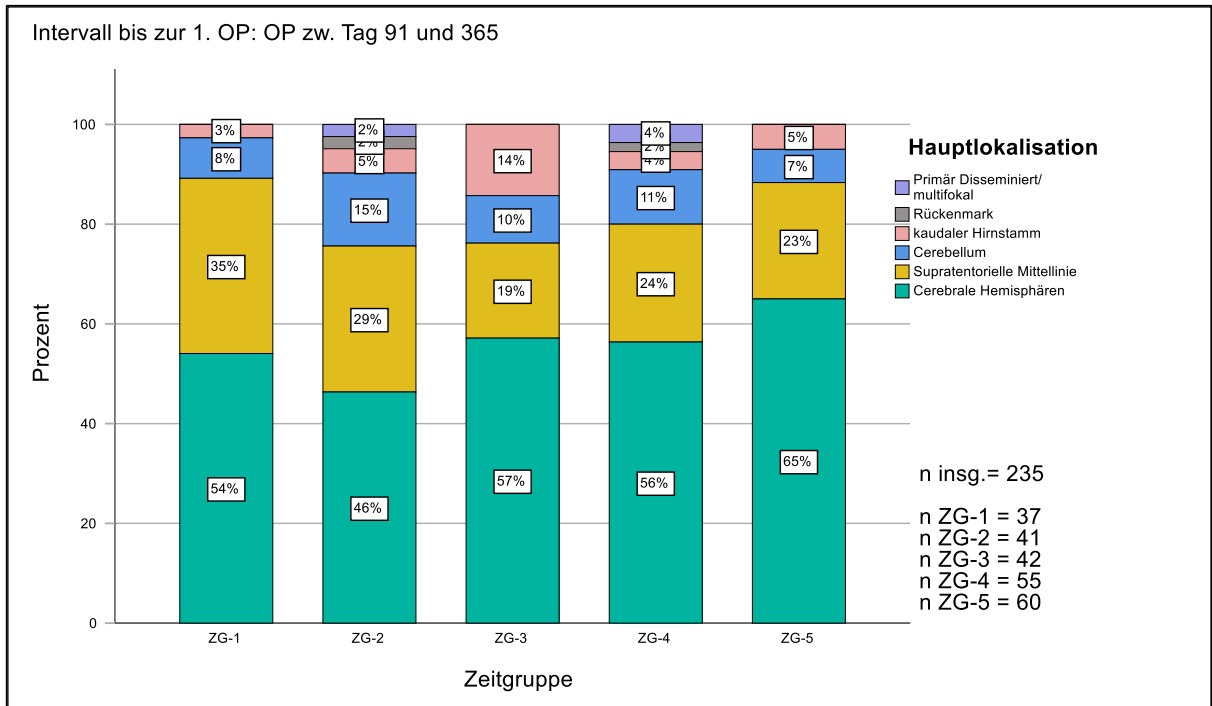
Anhang: Abbildung 22: Ausmaß der ersten Resektion: Altersgruppe: über 16 Jahre (n=183) OP innerhalb eines Jahres oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit



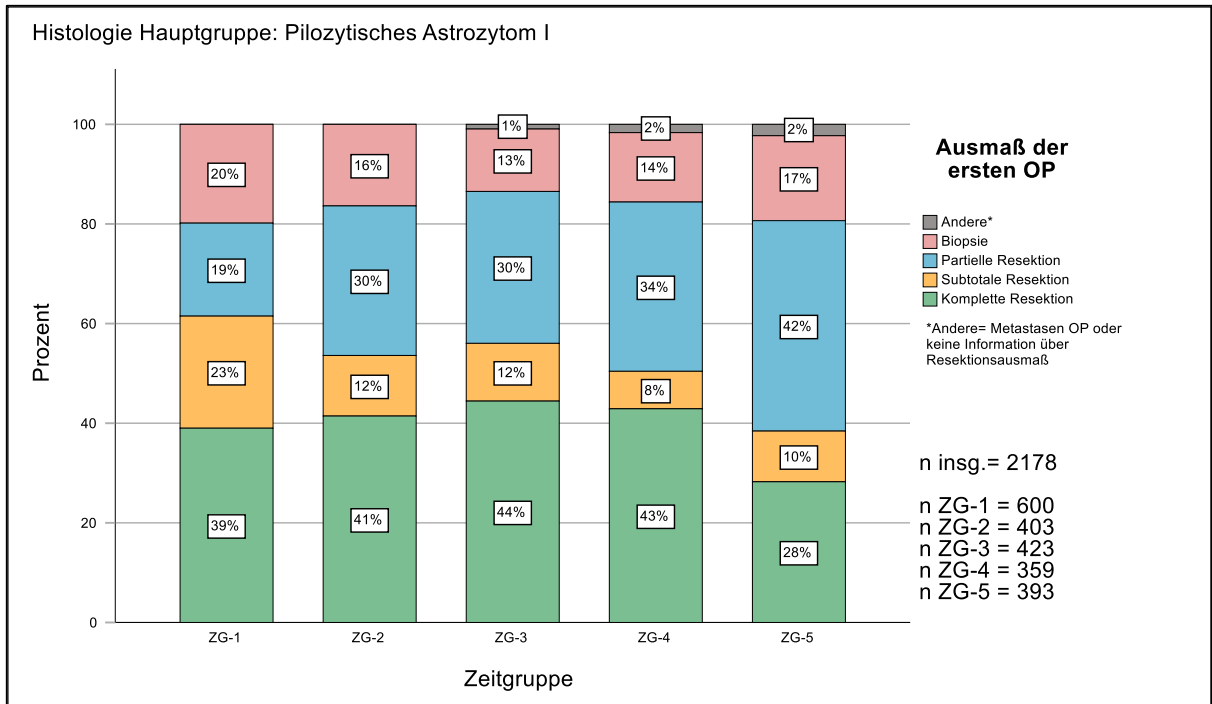
Anhang: Abbildung 23: Tumorlokalisation in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP innerhalb von 28 Tagen nach Diagnosestellung (n=2668)



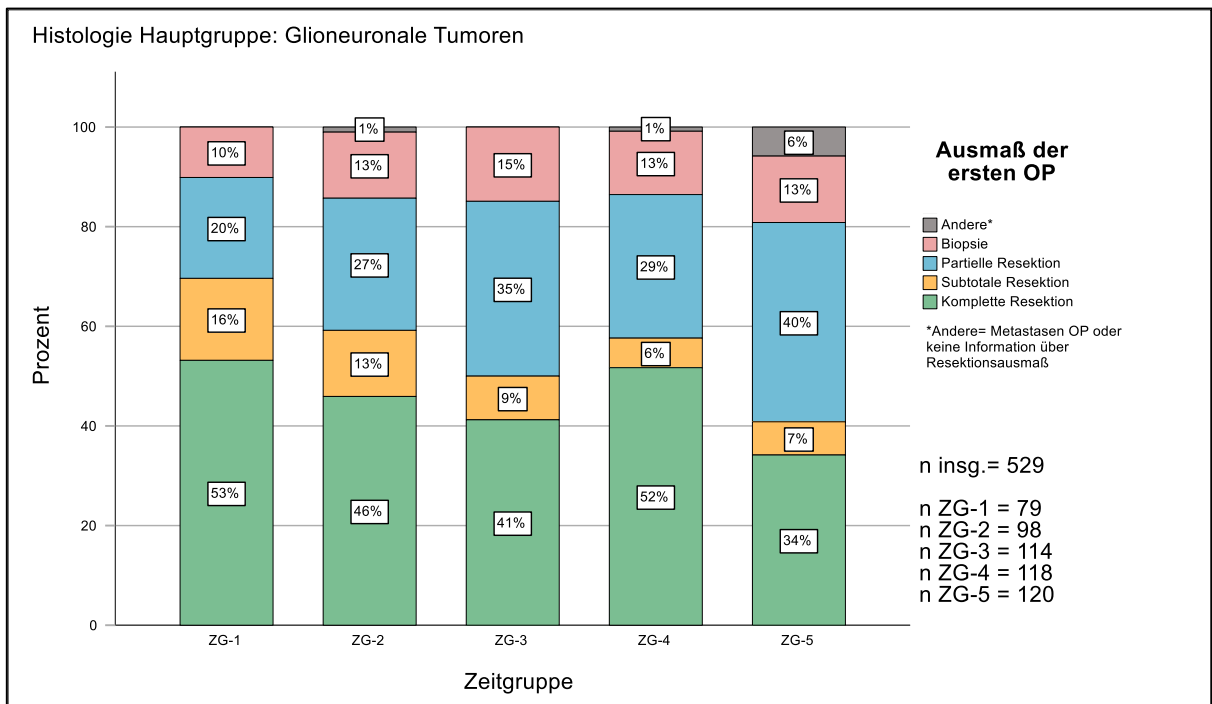
Anhang: Abbildung 24: Tumorlokalisation in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP zwischen Tag 29 und 90 nach Diagnosestellung (n=296)



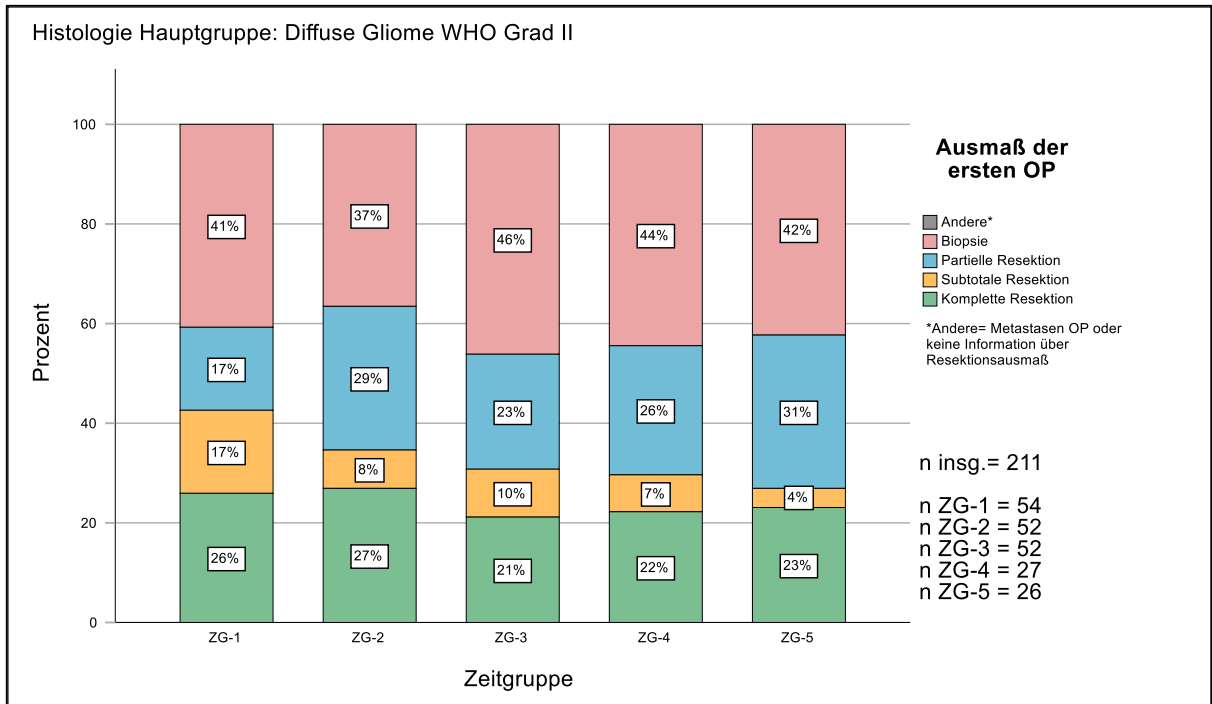
Anhang: Abbildung 25: Tumorlokalisation in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP zwischen Tag 91 und 365 nach Diagnosestellung (n=235)



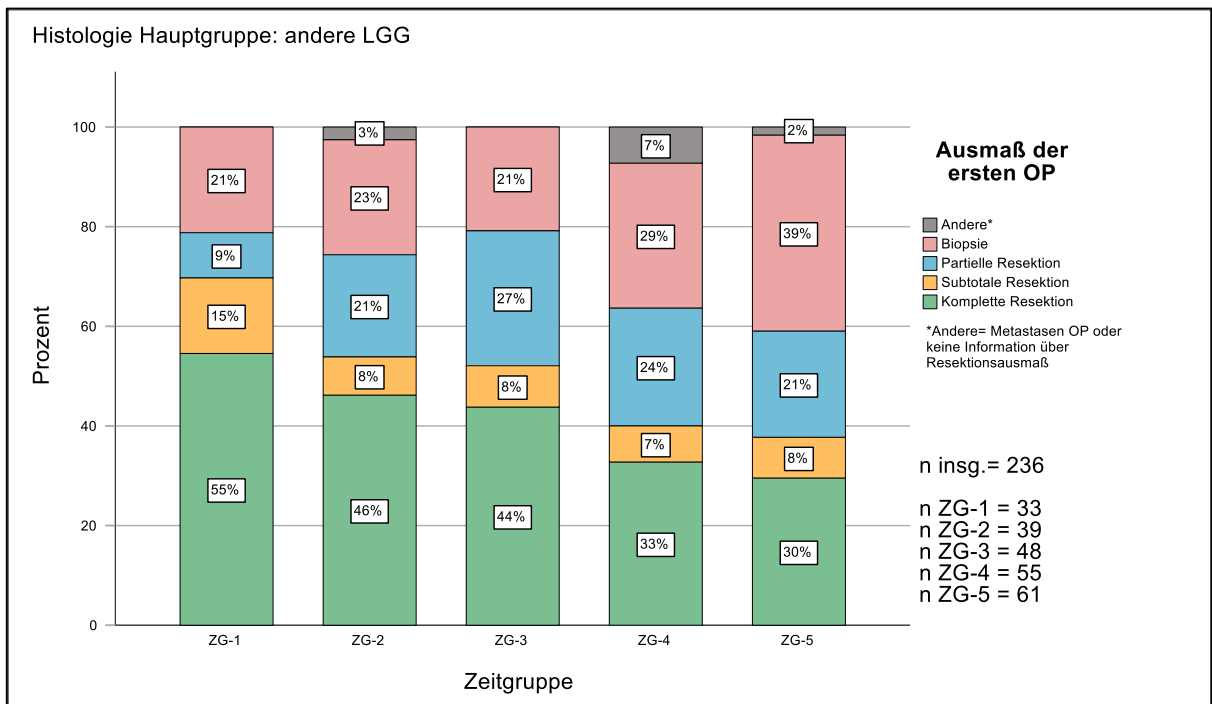
Anhang: Abbildung 26: Resektionsausmaß der ersten OP; Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung: pilozytisches Astrozytom (n=2178)



Anhang: Abbildung 27: Resektionsausmaß der ersten OP; Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung: glioneuronaler Tumor (n=529)

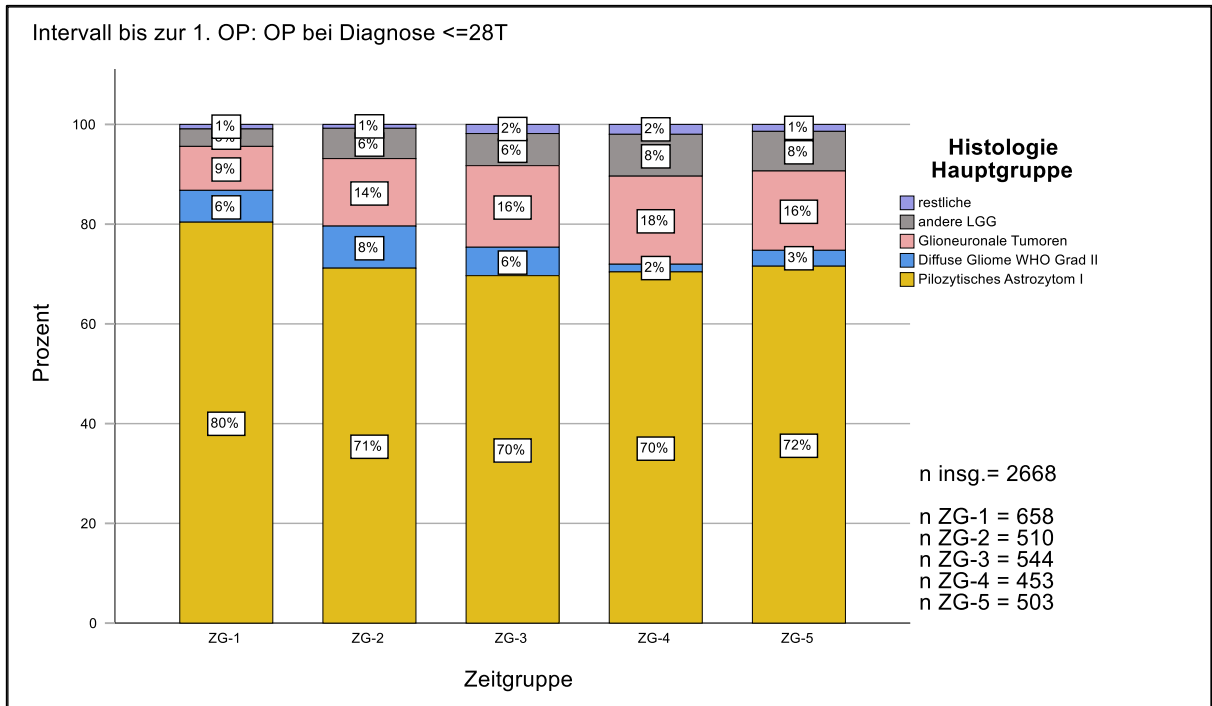


Anhang: Abbildung 28: Resektionsausmaß der ersten OP; Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung: diffuses Gliom WHO Grad II (n=211)

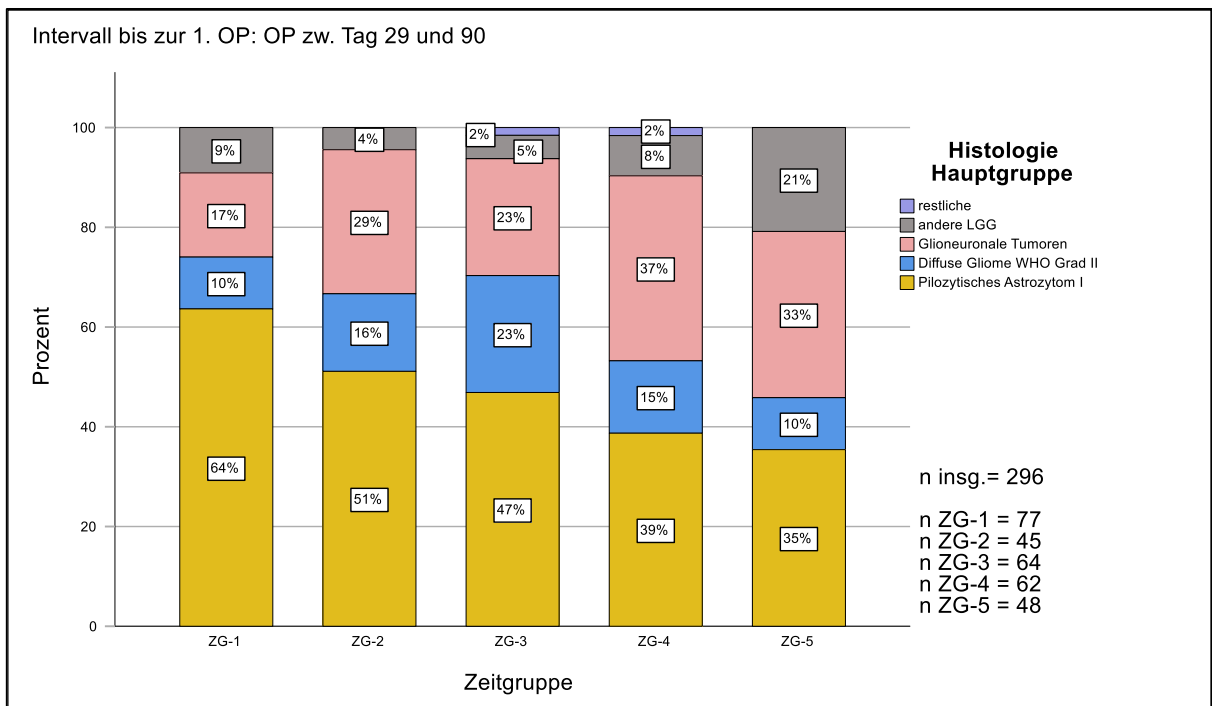


Anhang: Abbildung 29: Resektionsausmaß der ersten OP; Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung

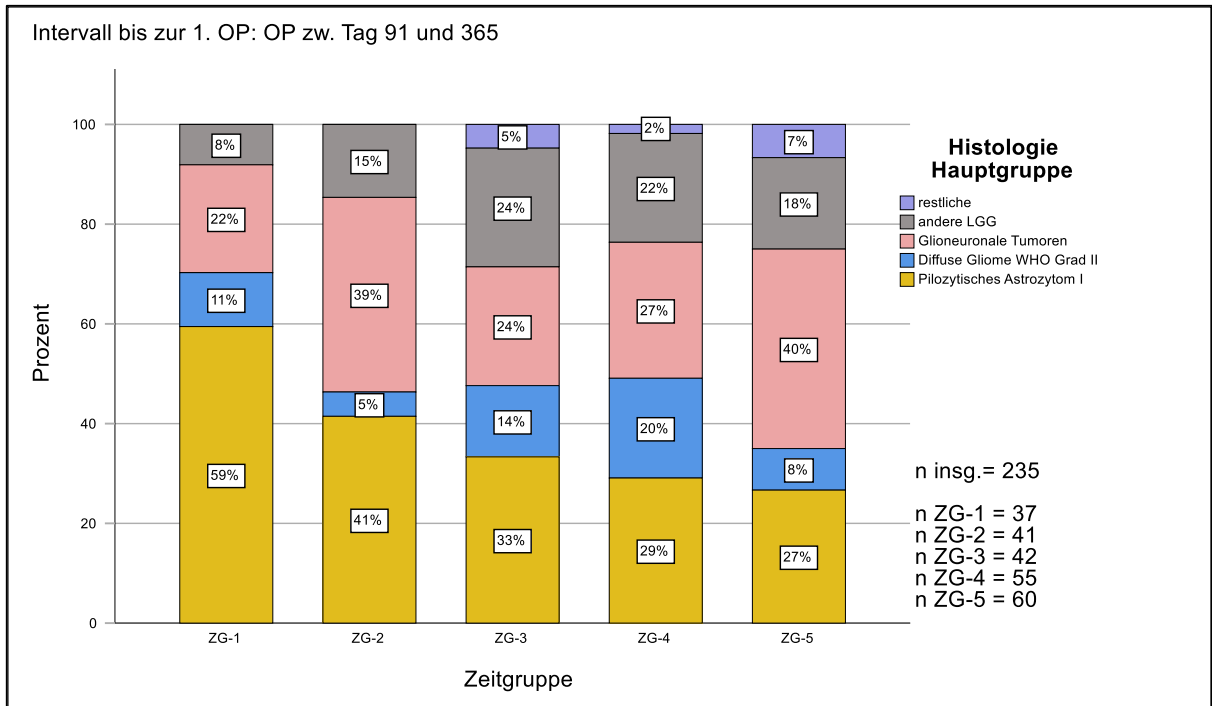
„andere LGG“ = astrozytäre, glioneuronale und neuroepitheliale Tumoren ohne weitere Differenzierung, Subependymales Riesenzellastrozytom, pleomorphe Xanthoastrozytome WHO II (n=236)



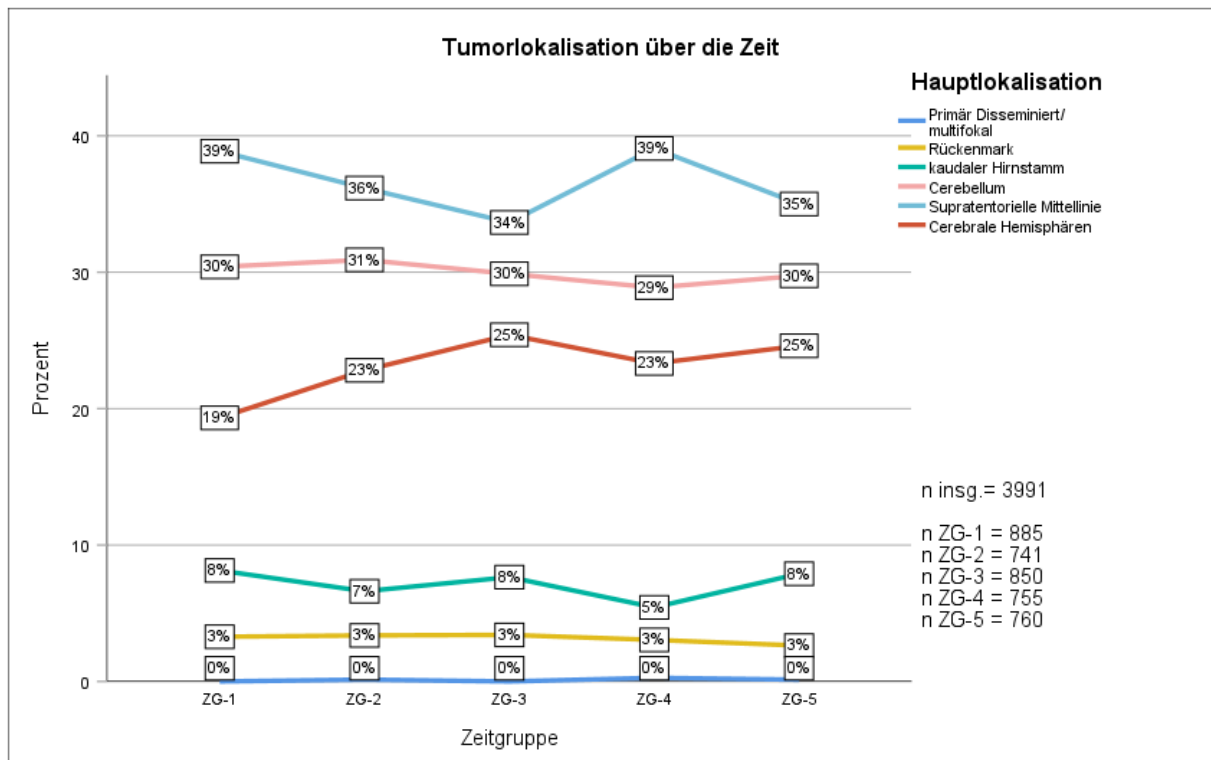
Anhang: Abbildung 30: Histologie in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP innerhalb von 28 Tagen nach Diagnosestellung (n=2668)



Anhang: Abbildung 31: Histologie in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP zwischen Tag 29 und 90 nach Diagnosestellung (n=296)



Anhang: Abbildung 32: Histologie in den verschiedenen Zeitgruppen bei OP zwischen Tag 91 und 365 nach Diagnosestellung (n=235)



Anhang: Abbildung 33: Verteilung der Tumorlokalisationen in den Zeitgruppen, Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (n=3991)

VII Anhang: Tabellen

Anhang: Tabelle 1: Übersichtstabelle zu den epidemiologischen Daten der Gesamtkohorte (n=4270)

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Perzentil 25	Perzentil 75
Teil a)						
Alter bei Diagnose (in Jahren)	7,98	7,57	0,01	17,94	3,8	12,07
Alter bei 1. OP (in Jahren)	8,61	8,48	0,03	20,96	4,49	12,76
Mediane Beobachtungszeit Überlebende	8,71	8,18	0	23,06	4,07	12,59
Mediane Beobachtungszeit Tote	5,36	3,69	0,03	20,08	1,28	8,42
Teil b)			Anzahl	Anzahl in (%)		
Geschlecht	m		2245	52,60%		
	w		2025	47,40%		
Neurofibromatose Typ 1	nein		3630	85,00%		
	ja		628	14,70%		
	andere		12	0,30%		
Tuberöse Sklerose	nein		4214	98,70%		
	ja		56	1,30%		
Hauptlokalisation	cerebrale Hemisphären		999	23,30%		
	supratentorielle Mittellinie		1615	37,80%		
	Cerebellum		1224	28,70%		
	kaudaler Hirnstamm		299	7,00%		
	Rückenmark		129	3,00%		
	andere ^b		4	0,10%		
Dissemination	nein		4074	95,41%		
	ja		190	4,45%		
	fraglich/nicht bekannt		6	0,14%		
OP ja/nein	nein		830	19,40%		
	ja		3440	80,60%		
Ausmaß der ersten OP	komplette Resektion		1310	30,70%		
	subtotale Resektion		402	9,40%		
	partielle Resektion		981	23,00%		
	Biopsie		710	16,60%		
	andere ^a		37	0,90%		
	keine OP		830	19,40%		
Histologie "Hauptgruppen" ^g	Pilozytisches Astrozytom		2298	53,80%		
	diffuse Gliome WHO II		227	5,30%		
	glioneuronale Tumoren		581	13,60%		
	andere LGG		272	6,40%		
	übrige ^e		892	20,90%		

Art der ersten nicht-chirurgischen Therapie	Beobachtung	3016	70,60%
	Radiotherapie ^f	396	9,30%
	Chemotherapie ^f	858	20,10%
Überleben	nein ^h	158	3,70%
	ja	4112	96,30%
Tumorstatus am Ende der Beobachtungszeit -nur Überlebende	komplette Remission	1569	38,20%
	stabile Erkrankung ^c	2275	55,30%
	progressive Erkrankung	96	2,30%
	andere ^d	172	4,20%

a – nur Metastasen OP n=7/Ausmaß der OP nicht bekannt n=30

b – primär disseminiert/multifokal

c – einschließlich der Patienten mit regredientem Tumor unter Therapie

d – nicht bekannt/nicht dokumentiert

e – davon: keine OP n=830; kein Tumornachweis im pathologischen Präparat 56; nicht dokumentiert n=3; anaplastisches Astrozytom bei histologischer Diagnose im Rahmen der 1.OP nach radiologischer Diagnose und Beobachtung über 2, 6 und 12 Jahre n=3

f – in Bezug auf die erste nicht-chirurgische Therapie; n=330 ohne OP, n=80 vor der ersten OP, n=836 nach der ersten OP, n=8 Datum des Beginns nicht dokumentiert (n=7 Everolimus, n=1 Vincristin/Carboplatin), Chemotherapie einschließlich „targeted therapy“ (z.B. Everolimus)

g – Einteilung der Histologie Übergruppen siehe Anhang: Tabelle 2

h – 64/158: Progression des Primärtumors, 28/158: keine Information, 23/158: maligne Transformation, 13/158: erkrankungsunabhängig (z.B. Unfall), 14/158 therapiebedingt (8 nicht-chirurgische Therapie, 6 chirurgische Therapie), 5/158: andere Neoplasie bei NF1, 3/158: andere Neoplasie ohne NF1, 3/158: Shunt assoziiert, 3/158: primär maligner Primärtumor, 2/158: Krampfanfall

Anhang: Tabelle 2: Übersichtstabelle zu den epidemiologischen Daten der "operierten Patienten" (n=3440)

		ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5
Patienten/ZG		812	634	724	631	639
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Alter bei Diagnose (in Jahren)	Mittelwert	7,52	8,30	8,69	8,81	8,51
	Median	7,37 ^a	8,16	8,62	8,70	8,33
	Perzentil 25	3,49	4,24	4,78	4,36	4,13
	Perzentil 75	11,40	12,22	12,66	13,21	12,94
	Minimum	0,04	0,29	0,05	0,25	0,03
	Maximum	16,95	17,61	17,89	17,94	17,82
Altersgruppe	<1 Jahr	48	30	29	22	27
		5,9%	4,7%	4,0%	3,5%	4,2%
	1-4 Jahre	238	153	164	163	165
		29,3%	24,1%	22,7%	25,8%	25,8%
	5-9 Jahre	263	199	231	168	185
		32,4%	31,4%	31,9%	26,6%	29,0%
	10-15 Jahre	245	228	256	234	223
		30,2%	36,0%	35,4%	37,1%	34,9%
	≥16 Jahre	18	24	44	44	39
		2,2%	3,8%	6,1%	7,0%	6,1%
Alter bei 1. OP (in Jahren)	Mittelwert	7,72	8,63	9,07	9,16	8,65
	Median	7,57	8,48	9,23	9,12	8,49
	Perzentil 25	3,78	4,64	5,01	4,88	4,24
	Perzentil 75	11,56	12,70	13,13	13,62	13,17
	Minimum	0,04	0,29	0,20	0,25	0,03
	Maximum	17,48	20,96	17,95	18,99	17,82
Geschlecht	m	432	343	386	346	338
		53,2%	54,1%	53,3%	54,8%	52,9%
	w	380	291	338	285	301
		46,8%	45,9%	46,7%	45,2%	47,1%
Neurofibromatose Typ 1	nein	765	606	690	600	609
		94,2%	95,6%	95,3%	95,1%	95,3%
	ja	41	28	34	30	27
		5,0%	4,4%	4,7%	4,8%	4,2%
	andere genetische Erkrankungen ^b	6	0	0	1	3
		0,7%	0,0%	0,0%	0,2%	0,5%
Tuberöse Sklerose Komplex	Nein	800	623	716	628	639
		98,5%	98,3%	98,9%	99,5%	100,0%
	ja	12	11	8	3	0
		1,5%	1,7%	1,1%	0,5%	0,0%

Lokalisation	Cerebrale Hemisphären Hauptgruppe	177	163	214	192	187
		21,8%	25,7%	29,6%	30,4%	29,3%
davon	Lobi frontalis, parietalis, occipitalis, Cerebrum ohne Zuordnung	78	73	86	85	90
		44,1%	44,8%	40,2%	44,3%	48,1%
davon	Lobus temporalis	99	90	128	107	97
		55,9%	55,2%	59,8%	55,7%	51,9%
	SML-Hauptgruppe	264	171	173	163	154
		32,5%	27,0%	23,9%	25,8%	24,1%
davon	SML ohne Zuordnung ^c	1	0	0	1	0
		0,4%	0,0%	0,0%	0,6%	0,0%
davon	SML: vordere und hintere Sehbahn	135	69	77	72	69
		51,1%	40,4%	44,5%	44,2%	44,8%
davon	SML: Diencephalon	88	57	48	42	47
		33,3%	33,3%	27,7%	25,8%	30,5%
davon	SML: Mesencephalon	40	45	48	48	38
		15,2%	26,3%	27,7%	29,4%	24,7%
	Kleinhirn Hauptgruppe	274	228	254	220	224
		33,7%	35,96%	35,1%	34,9%	35,1%
davon	Kleinhirn: ohne nähere Angabe zur Lokalisation	274	32	30	17	17
		100,0%	14,0%	11,8%	7,7%	7,6%
davon	Ausgangsstruktur: Vermis	k.A.	77	100	80	82
			33,8%	39,4%	36,4%	36,6%
davon	Ausgangsstruktur: Hemisphären (+Brückenwinkel)	k.A.	119	124	123	125
			52,2%	48,8%	55,9%	55,8%
	Kaudaler Hirnstamm	67	45	56	33	53
		8,3%	7,1%	7,7%	5,2%	8,3%
	Rückenmark	30	26	27	21	20
		3,7%	4,1%	3,7%	3,3%	3,1%
	primär multifokal/disseminiert	0	1	0	2	1
		0,0%	0,2%	0,0%	0,3%	0,2%
Primäre und sekundäre Dissemination	nein	769	605	682	597	599
		94,7%	95,4%	94,2%	94,6%	93,7%
	ja	42	29	42	31	38
		5,2%	4,6%	5,8%	4,9%	5,9%
	nicht dokumentiert	1	0	0	3	2
		0,1%	0,0%	0,0%	0,5%	0,3%
Ausmaß der ersten OP	komplett	319	253	292	260	186
		39,3%	39,9%	40,3%	41,2%	29,1%
	subtotal	163	73	72	40	54
		20,1%	11,5%	9,9%	6,3%	8,5%
	partiell	154	177	213	195	242

		19,0%	27,9%	29,4%	30,9%	37,9%
Zeitpunkt 1. Operation	Biopsie (offen/ endoskopisch/stereotaktisch)	176 21,7%	129 20,3%	142 19,6%	124 19,7%	139 21,8%
	andere ^e	0 0,0%	2 0,3%	5 0,7%	12 1,9%	18 2,8%
	OP bei Diagnose <= Tag 28 ^f	658 81,0%	510 80,4%	544 75,1%	453 71,8%	504 78,9%
	OP zw. Tag 29 und 90	77 9,5%	45 7,1%	64 8,8%	62 9,8%	48 7,5%
	OP zw. Tag 91 und 365	37 4,6%	41 6,5%	42 5,8%	55 8,7%	60 9,4%
	OP nach über 1 Jahr	40 4,9%	38 6,0%	74 10,2%	61 9,7%	27 4,2%
Anzahl Pat. mit mehr als 1 OP ^g		k.A..	160 25,2%	177 24,4	133 21,1%	110 17,2%
Histologie Hauptgruppe	pilozytisches Astrozytom WHO Grad I	629 77,5%	426 67,2%	457 63,1%	385 61,0%	401 62,8%
	davon PA*	629 100,0%	420 98,6%	442 96,7%	375 97,4%	394 98,3%
	davon PMA*	0 0,0%	6 1,4%	13 2,8%	8 2,1%	7 1,7%
	davon isomorphe Variante eines Astrozytoms analog	0 0,0%	0 0,0%	2 0,4%	2 0,5%	0 0,0%
	diffuses Gliom WHO Grad II	56 6,9%	55 8,7%	58 8,0%	31 4,9%	27 4,2%
	davon Astrozytom II	46 82,1%	50 90,9%	51 87,9%	28 90,3%	23 85,2%
	davon Oligodendrogliom II	6 10,7%	3 5,5%	1 1,7%	2 6,5%	4 14,8%
	davon Oligoastrozytom II	4 7,1%	2 3,6%	6 10,3%	1 3,2%	0 0,0%
	glioneuronale Tumoren	83 10,2%	104 16,4%	128 17,7%	136 21,6%	130 20,3%
	davon DIG/DIA*	8 9,6%	6 5,8%	8 6,3%	6 4,4%	4 3,1%
	davon DNT*	26 31,3%	28 26,9%	31 24,2%	26 19,1%	37 28,5%
	davon Gangliogliom/PLNTY*	49 59,0%	69 66,3%	83 64,8%	97 71,3%	83 63,8%
	davon RGNT*	0 0,0%	0 0,0%	6 4,7%	7 5,1%	4 3,1%

davon	PGNT*	0	1	0	0	2
		0,0%	1,0%	0,0%	0,0%	1,5%
	andere LGG	36	42	63	65	66
		4,4%	6,6%	8,7%	10,3%	10,3%
davon	astrozytärer Tumor NOS*	9	10	13	25	21
		25,0%	23,8%	20,6%	38,5%	31,8%
davon	PXA WHO Grad II*	11	8	8	9	13
		30,6%	19,0%	12,7%	13,8%	19,7%
davon	SEGA WHO Grad I*	14	15	12	5	1
		38,9%	35,7%	19,0%	7,7%	1,5%
davon	angiozentrisches Gliom WHO Grad I	0	1	5	5	6
		0,0%	2,4%	7,9%	7,7%	9,1%
davon	glioneuron./neuroepithelial NOS*	2	8	25	21	25
		5,6%	19,0%	39,7%	32,3%	37,9%
	andere	8	7	18	14	15
		1,0%	1,1%	2,5%	2,2%	2,3%
davon	anaplastisches Astrozytom WHO Grad III ^d	2	0	0	0	1
		25,0%	0,0%	0,0%	0,0%	6,7%
davon	kein Tumornachweis im pathologischen Präparat	3	7	18	14	14
		37,5%	100,0%	100,0%	100,0%	93,3%
davon	nicht dokumentiert/bekannt	3	0	0	0	0
		37,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Art der ersten nicht-chirurgischen Therapie:	Beobachtung	525	462	547	482	500
		64,7%	72,9%	75,6%	76,4%	78,2%
	Chemotherapie	136	93	109	105	116
		16,7%	14,7%	15,1%	16,6%	18,2%
	Radiotherapie	151	79	68	44	23
		18,6%	12,5%	9,4%	7,0%	3,6%
Durchführung der ersten nicht-chirurgischen Therapie in Bezug auf die erste OP	vor 1. OP	14	17	21	20	8
		1,7%	2,7%	2,9%	3,2%	1,3%
	am Tag/nach 1. OP	272	151	153	129	131
		33,5%	23,8%	21,1%	20,4%	20,5%
	Beginn nicht dokumentiert	1	4	3	0	0
		0,1%	0,6%	0,4%	0,0%	0,0%
	keine nicht-chirurgische Therapie	525	462	547	482	500
		64,7%	72,9%	75,6%	76,4%	78,2%
Art der nicht-chirurgischen Therapie⁹	Beobachtung	k.A.	462	547	482	500
			72,9%	75,6%	76,4%	78,2%
	nur Chemotherapie	k.A.	37	54	64	81
			5,8%	7,5%	10,1%	12,7%
	nur Radiotherapie	k.A.	67	61	40	21

			10,6%	8,4%	6,3%	3,3%
	Radio- und Chemotherapie	k.A.	68	62	45	37
			10,7%	8,6%	7,1%	5,8%
	nicht erfasst ^g	812	0	0	0	0
		100%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Beobachtungszeit -der Überlebenden -in Jahren	Mittelwert	16,06	11,50	8,56	5,21	2,05
	Median	16,76	12,10	8,70	5,35	2,03
	Perzentil 25	14,52	10,48	7,68	4,12	1,16
	Perzentil 75	18,91	13,11	9,80	6,53	2,90
	Minimum	0,00	0,10	0,63	0,00	0,00
	Maximum	23,06	16,12	12,05	8,35	4,80
Überleben	nein	71	31	23	9	7
		8,7%	4,9%	3,2%	1,4%	1,1%
	ja	741	603	701	622	632
		91,3%	95,1%	96,8%	98,6%	98,9%
Tumorstatus am Ende der Beobachtungszeit: bezogen auf Überlebende	komplette Remission	411	306	354	280	210
		55,5%	50,7%	50,5%	45,0%	33,2%
	stabile Resterkrankung ^h	291	268	323	298	324
		39,3%	44,4%	46,1%	47,9%	51,3%
	progressive Erkrankung	21	11	9	21	18
		2,8%	1,8%	1,3%	3,4%	2,8%
	nicht bekannt/nicht dokumentiert	18	18	15	23	80
		2,4%	3,0%	2,1%	3,7%	12,7%

* Abkürzungen: PA: pilozytisches Astrozytom WHO Grad I; PMA: pilomyxoides Astrozytom; DIG/DIA: desmoplastisches infantiles Gangliogliom/Astrozytom; PLNTY: „Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young“ analog WHO Grad I; DNT: dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor; RNGT: rosetten-bildender glioneuroner Tumor; PGNT: papilärer glioneuroner Tumor; SEGA: subependymales Riesenzellastrozytom WHO Grad I; PXA: pleomorphes Xanthoastrozytom WHO Grad II; NOS: nicht anderweitig benannt (not otherwise specified); k.A.: keine Angabe.

a) Abweichung von ZG1 zu ZG2 bis ZG5 nach Welch-Test $p < 0,001$ (2-seitig) mit mittlerer Differenz von 1,06 Jahren (95% CI: 0,70-1,43) (Appendix: Anhang: Tabelle 4; Anhang: Tabelle 5; Anhang: Tabelle 6)

b) MEN-1 Heterozygotie, Trisomie 21, Noonan-Syndrom

c) Tumor ohne eindeutige Zuordnung der Lokalisation

d) radiologische Primärdiagnose, erste histologische Diagnose nach 2, 6 und 12 Jahren Beobachtungszeit

e) nur Metastasen OP n=7/nicht bekannt n=30

f) n=1 Patient mit OP-Datum vor Diagnosedatum: OP eines Hydrocephalus ohne Nachweis eines Tumors im prä-OP MRT, Biopsie ohne Ergebnis im Rahmen der Shunt Anlage, radiologische Tumordiagnose im früh-postoperativen MRT.

g) Diese Daten wurden für ZG 1 (in der Studie HIT-LGG 1996) nicht erfasst.

h) einschließlich der Patienten mit regredientem Tumor unter Therapie

Anhang: Tabelle 3: Tumorlokalisation von Patienten mit nicht-chirurgischer Therapie vor der ersten OP (n=80)

OP	ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5	Gesamt
Cerebrale Hemisphären	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
Supratentorielle Mittellinie	13 92,9%	17 100,0%	19 90,5%	18 90,0%	7 87,5%	74 92,5%
Cerebellum	1 7,1%	0 0,0%	1 4,8%	0 0,0%	0 0,0%	2 2,5%
kaudaler Hirnstamm	0 0,0%	0 0,0%	1 4,8%	2 10,0%	1 12,5%	4 5,0%
Gesamt	14 100,0%	17 100,0%	21 100,0%	20 100,0%	8 100,0%	80 100,0%

Unterlokalisierung	ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5	Gesamt
Sehbahn	12 85,7%	17 100,0%	19 90,5%	17 85,0%	7 87,5%	72 90,0%
Diencephalon	1 7,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 1,3%
Mesencephalon	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 5,0%	0 0,0%	1 1,3%
Kleinhirn allg.	1 7,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 1,3%
Kleinhirn Hemisphären (+Brückenwinkel)	0 0,0%	0 0,0%	1 4,8%	0 0,0%	0 0,0%	1 1,3%
Hirnstamm Pons Medulla	0 0,0%	0 0,0%	1 4,8%	2 10,0%	1 12,5%	4 5,0%
Gesamt	14 100,0%	17 100,0%	21 100,0%	20 100,0%	8 100,0%	80 100,0%

Anhang: Tabelle 4: T-Test/ Welch Test für Alter bei Diagnose: Unterschied ZG1 zu ZG2 bis ZG5. (n=3440)

Gruppenstatistiken		N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Alter bei Diagnose (in Jahren)	ZG2 bis ZG5	2628,0000	8,5802	4,8261	0,0941
	ZG1	812,0000	7,5155	4,5188	0,1586

Anhang: Tabelle 5: T-Test/ Welch Test für Alter bei Diagnose: Unterschied ZG1 zu ZG2 bis ZG5. (n=3440)

Test bei unabhängigen Stichproben	Levene- Test	Sig.	t-Test	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
Alter bei Diagnose Varianzen gleich	11,7762	0,0006	5,5766	3438,0000	<0,001	<0,001	1,0647	0,1909	0,6904	1,4391
Varianzen nicht gleich			5,7734	1428,5833	<0,001	<0,001	1,0647	0,1844	0,7030	1,4265

Anhang: Tabelle 6: T-Test/ Welch Test für Alter bei Diagnose: Unterschied ZG1 zu ZG2 bis ZG5. (n=3440)

Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben		Standardisierter ^a	Punktschätzung	95% Konfidenzintervall	
Alter bei Diagnose (in Jahren)				Unterer Wert	Oberer Wert
	Cohen's d	4,7554	0,2239	0,1450	0,3028
	Hedges' Korrektur	4,7564	0,2239	0,1450	0,3027
	Glass' Delta	4,5188	0,2356	0,1560	0,3151

a. Der bei der Schätzung der Effektgrößen verwendete Nenner.

Cohen's d verwendet die zusammengefasste Standardabweichung.

Hedges' Korrektur verwendet die zusammengefasste Standardabweichung und einen Korrekturfaktor.

Glass' Delta verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe von der Kontrollgruppe.

Zu (Anhang: Tabelle 4, Anhang: Tabelle 5, Anhang: Tabelle 6):

Durchführung eines T-Test sowie Welch Tests als Mittelwert Vergleich von Zeitgruppe 1 und den Zeitgruppen 2 bis 5. Bei einem signifikanten Levene Test muss die Nullhypothese der gleichen Varianzen verworfen werden und davon ausgegangen werden, dass sich die Varianzen unterscheiden.

Dieser Mittelwert Vergleich wird mittels Welch-Test durchgeführt. (fett markierte Zeile bei Test bei unabhängigen Stichproben). Dieser ist signifikant. Man muss daher die Nullhypothese, die Gruppen ZG1 und ZG2-5 unterscheiden sich in Ihrem mittleren Alter nicht, ablehnt werden.

Daher wird die Alternativhypothese „die Gruppen unterscheiden sich in ihrem Mittleren Alter“ unter $p < 0,001$ angenommen.

Anhang: Tabelle 7: Lokalisation, NF1Status und Art der nicht-chirurgischen Therapie für Patienten, die bei OP innerhalb des ersten Jahres zuvor eine nicht-chirurgische Therapie erhalten hatten (n=18).

		ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5
Lokalisation	Sehbahn	4	4	2	2	3
		100,0%	100,0%	66,7%	66,7%	75,0%
	kaudaler Hirnstamm	0	0	1	1	1
		0,0%	0,0%	33,3%	33,3%	25,0%
Neurofibromatose-1	nein	4	4	3	1	1
		100,0%	100,0%	100,0%	33,3%	25,0%
	ja	0	0	0	2	3
		0,0%	0,0%	0,0%	66,7%	75,0%
Art der nicht-chirurgischen Therapie	Beobachtung	0	0	0	0	0
		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Everolimus bei TSC	0	0	0	0	0
		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Radiotherapie	0	1	0	0	0
		0,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Chemotherapie	4	3	3	3	4
		100,0%	75,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Anhang: Tabelle 8: Übersichtstabelle zu Patienten mit verzögerter erster Tumorintervention (≥365 Tage nach Diagnose n=240)

		ZG-1	ZG-2	ZG-3	ZG-4	ZG-5
Alter bei Diagnose (in Jahren)	Median	6,78	4,20	7,38	7,46	7,87
	Minimum	0,47	0,35	0,25	0,51	0,80
	Maximum	15,34	13,66	16,71	16,30	15,66
Alter bei 1. OP (in Jahren)	Median	10,38	10,83	10,91	10,64	9,69
	Minimum	2,97	2,27	2,39	2,29	2,00
	Maximum	17,48	20,96	17,95	18,99	17,62
Geschlecht	m	15	22	41	35	19
		37,5%	57,9%	55,4%	57,4%	70,4%
	w	25	16	33	26	8
		62,5%	42,1%	44,6%	42,6%	29,6%
	nein	28	24	59	50	22
		70,0%	63,2%	79,7%	82,0%	81,5%
Neurofibromatose-1	ja	12	14	15	10	5
		30,0%	36,8%	20,3%	16,4%	18,5%
	andere	0	0	0	1	0
		0,0%	0,0%	0,0%	1,6%	0,0%
Tuberöse Sklerose	nein	40	37	73	61	27
		100,0%	97,4%	98,6%	100,0%	100,0%
	ja	0	1	1	0	0
		0,0%	2,6%	1,4%	0,0%	0,0%
Hauptlokalisation	Cerebrale Hemisphären	7	8	25	24	14
		17,5%	21,1%	33,8%	39,3%	51,9%
	Supratentorielle Mittellinie	24	25	38	27	11
		60,0%	65,8%	51,4%	44,3%	40,7%
	Cerebellum	7	2	9	8	1
		17,5%	5,3%	12,2%	13,1%	3,7%
	kaudaler Hirnstamm	1	2	1	2	1
		2,5%	5,3%	1,4%	3,3%	3,7%
	Rückenmark	1	1	1	0	0
		2,5%	2,6%	1,4%	0,0%	0,0%
	Primär Disseminiert/ multifokal	0	0	0	0	0
		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Gesamt	40	38	74	61	27
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Dissemination	nein	37	35	71	58	25
		92,5%	92,1%	95,9%	95,1%	92,6%
	ja	3	3	3	3	2
		7,5%	7,9%	4,1%	4,9%	7,4%
	fraglich/ nicht bekannt	0	0	0	0	0
		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ausmaß der ersten OP	Komplette Resektion	9	9	25	20	8
		22,5%	23,7%	33,8%	32,8%	29,6%
	Subtotale Resektion	0	4	4	0	0
		0,0%	10,5%	5,4%	0,0%	0,0%
	Partielle Resektion	14	6	17	18	7
		35,0%	15,8%	23,0%	29,5%	25,9%
	Biopsie	17	19	27	22	11
		42,5%	50,0%	36,5%	36,1%	40,7%
	andere*	0	0	1	1	1
		0,0%	0,0%	1,4%	1,6%	3,7%
	keine OP	0	0	0	0	0
		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Histologie Hauptgruppe	Pilozytisches Astrozytom I	29	23	34	26	8
		72,5%	60,5%	45,9%	42,6%	29,6%
	Diffuse Gliome WHO Grad II	2	3	6	4	1
		5,0%	7,9%	8,1%	6,6%	3,7%

Zeitpunkt nicht- chirurgische Therapie	Glioneuronale Tumoren	4	6	14	18	10
		10,0%	15,8%	18,9%	29,5%	37,0%
	andere LGG	3	3	15	10	5
		7,5%	7,9%	20,3%	16,4%	18,5%
	restliche	2	3	5	3	3
		5,0%	7,9%	6,8%	4,9%	11,1%
	vor 1. OP	10	13	18	17	4
		25,0%	34,2%	24,3%	27,9%	14,8%
	am Tag/ nach 1. OP	16	9	16	8	5
		40,0%	23,7%	21,6%	13,1%	18,5%
	kein Startdatum vorh.	0	1	0	0	0
		0,0%	2,6%	0,0%	0,0%	0,0%
	keine OP	0	0	0	0	0
		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	keine nicht chir.-Therapie erhalten	14	15	40	36	18
		35,0%	39,5%	54,1%	59,0%	66,7%

Anhang: Tabelle 9: Großhirn Hauptgruppe: Histologie -(n919) Kollektiv: OP innerhalb eines Jahr oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit

	ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5	Gesamt
Pilozytisches Astrozytom I (PAI)	62	32	54	33	26	207
	36,26	18,93	25,00	18,75	13,90	22,52
Pilomyxoides Astrozytom (PMA)	0	0	1	0	1	2
	0,00	0,00	0,46	0,00	0,53	0,22
Isomorphe Variante eines Astrozytoms analog	0	0	0	2	0	2
	0,00	0,00	0,00	1,14	0,00	0,22
Astrozytärer Tumor NOS	2	2	1	5	3	13
	1,17	1,18	0,46	2,84	1,60	1,41
Astrozytom II (diffus, fibrillär, protoplasmatisch)	20	17	21	13	15	86
	11,70	10,06	9,72	7,39	8,02	9,36
Pleomorphes Xanthoastrozytom II	10	8	7	8	12	45
	5,85	4,73	3,24	4,55	6,42	4,90
Subependymales Riesenzellastrozytom	12	14	11	5	1	43
	7,02	8,28	5,09	2,84	0,53	4,68
Oligodendrogliom II	6	2	1	2	3	14
	3,51	1,18	0,46	1,14	1,60	1,52
Oligoastrozytom II	3	1	4	1	0	9
	1,75	0,59	1,85	0,57	0,00	0,98
'LGG NOS (niedr. Glioneur. o. neuroepith. TU)	0	4	9	7	14	34
	0,00	2,37	4,17	3,98	7,49	3,70
'DIG/DIA (desmopl. Infant. Gangliogl./Astrozyt.)	6	3	6	5	4	24
	3,51	1,78	2,78	2,84	2,14	2,61
DNT I (dysembryoplast. neuroepithelialer Tumor)	22	24	24	21	33	124
	12,87	14,20	11,11	11,93	17,65	13,49
Gangliogliom II/ PLNTY analog I	25	45	45	58	55	228
	14,62	26,63	20,83	32,95	29,41	24,81
RGNT (Rosetten-bildender glioneuronaler Tumor)	0	0	0	1	0	1
	0,00	0,00	0,00	0,57	0,00	0,11
Papillärer glioneuronaler Tumor I	0	1	0	0	2	3
	0,00	0,59	0,00	0,00	1,07	0,33
Angiozentrisches Gliom I	0	1	3	4	3	11
	0,00	0,59	1,39	2,27	1,60	1,20
Anaplastisches Astrozytom III	0	0	0	0	0	0
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maligne Histologie nach langjähriger Beobachtung'	0	0	0	0	0	0
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Kein LGG	0	0	0	0	0	0
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Only clinical diagnosis	1	14	27	8	14	64
	0,58	8,28	12,50	4,55	7,49	6,96

Kein Tumornachweis (trotz OP)	0	1	2	3	1	7
	0,00	0,59	0,93	1,70	0,53	0,76
Nicht bekannt	2	0	0	0	0	2
	1,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22
Gesamt	171	169	216	176	187	919
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Anhang: Tabelle 10: Großhirn (frontal/ parietal/ occipital/ excl. temp): Histologie -(n391) Kollektiv: OP innerhalb eines Jahr oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit

	ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5	Gesamt
Pilozytisches Astrozytom I (PAI)	29 39,73	14 18,92	23 27,71	18 24,66	13 14,77	97 24,81
Pilomyxoides Astrozytom (PMA)	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
Isomorphe Variante eines Astrozytoms analog	0 0,00	0 0,00	0 0,00	1 1,37	0 0,00	1 0,26
Astrozytärer Tumor NOS	2 2,74	1 1,35	1 1,20	1 1,37	3 3,41	8 2,05
Astrozytom II (diffus, fibrillär, protoplasmatisch)	11 15,07	11 14,86	12 14,46	8 10,96	11 12,50	53 13,55
Pleomorphes Xanthoastrozytom II	3 4,11	4 5,41	2 2,41	4 5,48	4 4,55	17 4,35
Subependymales Riesenzellastrozytom	1 1,37	1 1,35	0 0,00	0 0,00	0 0,00	2 0,51
Oligodendrogliom II	4 5,48	0 0,00	1 1,20	2 2,74	2 2,27	9 2,30
Oligoastrozytom II	1 1,37	1 1,35	3 3,61	1 1,37	0 0,00	6 1,53
'LGG NOS (niedr. Glioneur. o. neuroepith. TU)	0 0,00	2 2,70	0 0,00	2 2,74	9 10,23	13 3,32
'DIG/DIA (desmopl. Infant. Gangliogl./Astrozyt.)	4 5,48	1 1,35	4 4,82	2 2,74	1 1,14	12 3,07
DNT I (dysembryoplast. neuroepithelialer Tumor)	9 12,33	20 27,03	11 13,25	13 17,81	16 18,18	69 17,65
Gangliogliom II/ PLNTY analog I	8 10,96	13 17,57	16 19,28	16 21,92	23 26,14	76 19,44
RGNT (Rosetten-bildender glioneuroner Tumor)	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
Papillärer glioneuroner Tumor I	0 0,00	1 1,35	0 0,00	0 0,00	2 2,27	3 0,77
Angiozentrisches Gliom I	0 0,00	1 1,35	3 3,61	2 2,74	0 0,00	6 1,53
Anaplastisches Astrozytom III	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
Maligne Histologie nach langjähriger Beobachtung	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
Kein LGG	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
Only clinical diagnosis	0 0,00	4 5,41	7 8,43	2 2,74	4 4,55	17 4,35
Kein Tumornachweis (trotz OP)	0	0	0	1	0	1

	0,00	0,00	0,00	1,37	0,00	0,26
Nicht bekannt	1	0	0	0	0	1
	1,37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,26
Gesamt	73	74	83	73	88	391
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Anhang: Tabelle 11: Großhirn temporal: Histologie -(n528) Kollektiv: OP innerhalb eines Jahr oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit

	ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5	Gesamt
Pilozytisches Astrozytom I (PAI)	33	18	31	15	13	110
	33,67	18,95	23,31	14,56	13,13	20,83
Pilomyxoides Astrozytom (PMA)	0	0	1	0	1	2
	0,00	0,00	0,75	0,00	1,01	0,38
Isomorphe Variante eines Astrozytoms analog	0	0	0	1	0	1
	0,00	0,00	0,00	0,97	0,00	0,19
Astrozytärer Tumor NOS	0	1	0	4	0	5
	0,00	1,05	0,00	3,88	0,00	0,95
Astrozytom II (diffus, fibrillär, protoplasmatisch)	9	6	9	5	4	33
	9,18	6,32	6,77	4,85	4,04	6,25
Pleomorphes Xanthoastrozytom II	7	4	5	4	8	28
	7,14	4,21	3,76	3,88	8,08	5,30
Subependymales Riesenzellastrozytom	11	13	11	5	1	41
	11,22	13,68	8,27	4,85	1,01	7,77
Oligodendrogliom II	2	2	0	0	1	5
	2,04	2,11	0,00	0,00	1,01	0,95
Oligoastrozytom II	2	0	1	0	0	3
	2,04	0,00	0,75	0,00	0,00	0,57
'LGG NOS (niedr. Glioneur. o. neuroepith. TU)	0	2	9	5	5	21
	0,00	2,11	6,77	4,85	5,05	3,98
'DIG/DIA (desmopl. Infant. Gangliogl./Astrozyt.)	2	2	2	3	3	12
	2,04	2,11	1,50	2,91	3,03	2,27
DNT I (dysembryoplast. neuroepithelialer Tumor)	13	4	13	8	17	55
	13,27	4,21	9,77	7,77	17,17	10,42
Gangliogliom II/ PLNTY analog I	17	32	29	42	32	152
	17,35	33,68	21,80	40,78	32,32	28,79
RGNT (Rosetten-bildender glioneuroner Tumor)	0	0	0	1	0	1
	0,00	0,00	0,00	0,97	0,00	0,19
Papillärer glioneuroner Tumor I	0	0	0	0	0	0
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Angiozentrisches Gliom I	0	0	0	2	3	5
	0,00	0,00	0,00	1,94	3,03	0,95
Anaplastisches Astrozytom III	0	0	0	0	0	0
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maligne Histologie nach langjähriger Beobachtung	0	0	0	0	0	0
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Kein LGG	0	0	0	0	0	0
	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Only clinical diagnosis	1	10	20	6	10	47
	1,02	10,53	15,04	5,83	10,10	8,90

Kein Tumornachweis (trotz OP)	0	1	2	2	1	6
	0,00	1,05	1,50	1,94	1,01	1,14
Nicht bekannt	1	0	0	0	0	1
	1,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19
Gesamt	98	95	133	103	99	528
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Anhang: Tabelle 12: Kreuztabelle Ausmaß der ersten OP: Großhirn

		Komplett	Subtotal	Partiell	Biopsie	keine OP	Gesamt
ZG1	Anzahl	89	36	21	24	1	171
	Erwartete Anzahl	81	20	42	16	12,1	171
	Korrigiertes Residuum	1,3332	4,3603	-4,1258	2,2502	-3,6713	
	<i>p</i> -Werte	0,1825	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>0,0244</u>	<u>0,0002</u>	
ZG2	Anzahl	79	23	37	15	14	168
	Erwartete Anzahl	80	19	41	16	11,9	168
	Korrigiertes Residuum	-0,1258	0,9963	-0,8279	-0,2762	0,7114	
	<i>p</i> -Wert	0,8999	0,3191	0,4077	0,7824	0,4768	
ZG3	Anzahl	102	21	47	19	27	216
	Erwartete Anzahl	103	25	53	21	15,3	216
	Korrigiertes Residuum	-0,0807	-0,9281	-1,0744	-0,3999	3,5729	
	<i>p</i> -Wert	0,9357	0,3533	0,2826	0,6892	<u>0,0004</u>	
ZG4	Anzahl	92	9	50	13	8	172
	Erwartete Anzahl	82	20	42	16	12,2	172
	Korrigiertes Residuum	1,7586	-2,8552	1,5470	-0,9615	-1,3721	
	<i>p</i> -Wert	0,0786	<u>0,0043</u>	0,1219	0,3363	0,1700	
ZG5	Anzahl	68	15	67	15	14	179
	Erwartete Anzahl	85	21	44	17	12,6	179
	Korrigiertes Residuum	-2,8332	-1,4521	4,4889	-0,5668	0,4414	
	<i>p</i> -Wert	<u>0,0046</u>	0,1465	<u>≤0,001</u>	0,5708	0,6589	
Gesamt	Anzahl	430	104	222	86	64	906
	Erwartete Anzahl	430	104	222	86	64,0	906

Anhang: Tabelle 13: Chi-Quadrat Test zu Lokalisation Großhirn

Symmetrische Maße^a

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0,295	<0,001
	Cramer-V	0,148	<0,001
Anzahl der gültigen Fälle		906,000	

a. Hauptlokalisation = Cerebrale Hemisphären

Chi-Quadrat-Tests ^a	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
Pearson-Chi-Quadrat	78,883 ^b	16	<u>≤0,001</u>	
Likelihood-Quotient	83,651	16	<0,001	
Zusammenhang linear-mit-linear	6,671	1	0,010	
Anzahl der gültigen Fälle	906			

a. Hauptlokalisation = Cerebrale Hemisphären

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,87.

einfach unterstrichen: signifikant unter $p=0,05$
doppelt unterstrichen: signifikant unter Bonferroni korr.
 $p=0,002$

Anhang: Tabelle 14: Kreuztabelle Ausmaß der ersten OP: Supratentorielle Mittellinie

		Komplette Resektion	Subtotale Resektion	Partielle Resektion	Biopsie	keine OP	Gesamt
ZG1	Anzahl	30	40	68	102	104	344
	Erwartete Anzahl	16	16	63	92	156,1	344
	Korrigiertes Residuum	4,1560	6,9790	0,7170	1,3373	-6,4622	
	<i>p</i> -Werte	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,4734	0,1811	<u><0,001</u>	
ZG2	Anzahl	13	11	48	74	122	268
	Erwartete Anzahl	12	13	49	72	121,6	268
	Korrigiertes Residuum	0,2043	-0,4966	-0,2555	0,3078	0,0498	
	<i>p</i> -Wert	0,8381	0,6195	0,7983	0,7583	0,9603	
ZG3	Anzahl	10	7	53	63	151	284
	Erwartete Anzahl	13	13	52	76	128,9	284
	Korrigiertes Residuum	-0,9791	-1,9729	0,0991	-1,9825	2,9375	
	<i>p</i> -Wert	0,3275	<u>0,0485</u>	0,9210	<u>0,0474</u>	<u>0,0033</u>	
ZG4	Anzahl	7	7	50	70	159	293
	Erwartete Anzahl	14	14	54	79	133,0	293
	Korrigiertes Residuum	-2,0322	-2,0803	-0,6877	-1,2833	3,4174	
	<i>p</i> -Wert	<u>0,0421</u>	<u>0,0375</u>	0,4917	0,1994	<u>0,0006</u>	
ZG5	Anzahl	7	3	49	81	123	263
	Erwartete Anzahl	12	12	49	71	119,4	263
	Korrigiertes Residuum	-1,6681	-3,0049	0,0803	1,5927	0,4976	
	<i>p</i> -Wert	0,0953	<u>0,0027</u>	0,9360	0,1112	0,6188	
Gesamt	Anzahl	67	68	268	390	659	1452
	Erwartete Anzahl	67	68	268	390	659,0	1452

Anhang: Tabelle 15: Chi-Quadrat Test zu Lokalisation SML

Symmetrische Maße^a

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0,263	<0,001
	Cramer-V	0,132	<0,001
Anzahl der gültigen Fälle		1452,000	

a. Hauptlokalisierung = Supratentorielle Mittellinie

Chi-Quadrat-Tests ^a	Wert	df	<u>Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)</u>
Pearson-Chi-Quadrat	100,528 ^b	16	<0,001
Likelihood-Quotient	94,986	16	<0,001
Zusammenhang linear-mit-linear	37	1	1,29542E-09
Anzahl der gültigen Fälle		1452	

a. Hauptlokalisierung = Supratentorielle Mittellinie

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 12,14.

einfach unterstrichen: signifikant unter p=0,05
doppelt unterstrichen: signifikant unter Bonferroni korr.
p= 0,002

Anhang: Tabelle 16: NF1 Status, Patienten, die innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung operiert wurden oder mindestens ein Jahr beobachtet wurden

NF1 Status (n=3991)	ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5	Gesamt
nein	778 87,9%	642 86,6%	723 85,1%	634 84,0%	649 85,4%	3426 85,8%
ja	101 11,4%	98 13,2%	127 14,9%	121 16,0%	107 14,1%	554 13,9%
andere	6 0,7%	1 0,1%	0 0,0%	0 0,0%	4 0,5%	11 0,3%

Anhang: Tabelle 17: Lokalisation SML: NF1 Status, Patienten, die innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung operiert wurden oder mindestens ein Jahr beobachtet wurden

NF1 Status SML (n=1459)	ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5	Gesamt
nein	255 74,1%	179 66,8%	184 64,3%	192 65,1%	176 66,2%	986 67,6%
ja	88 25,6%	88 32,8%	102 35,7%	103 34,9%	88 33,1%	469 32,1%
andere	1 0,3%	1 0,4%	0 0,0%	0 0,0%	2 0,8%	4 0,3%

Anhang: Tabelle 18: Kreuztabelle Ausmaß der ersten OP :Cerebellum, ohne „keine OP“

		Komplett	Subtotal	Partiell	Biopsie	Gesamt
ZG1	Anzahl	177	62	19	9	267
	Erwartete Anzahl	162	37	60	8	267,0
	Korrigiertes Residuum	2,1744	5,0473	-6,8461	0,2930	
	<i>p</i> -Werte	<u>0,0297</u>	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	0,7695	
ZG2	Anzahl	139	27	53	6	225
	Erwartete Anzahl	136	31	51	7	225,0
	Korrigiertes Residuum	0,4077	-0,8971	0,4380	-0,4159	
	<i>p</i> -Wert	0,6835	0,3697	0,6614	0,6775	
ZG3	Anzahl	151	25	55	13	244
	Erwartete Anzahl	148	34	55	8	244,0
	Korrigiertes Residuum	0,4675	-1,8361	0,0336	2,2616	
	<i>p</i> -Wert	0,6401	0,0663	0,9732	<u>0,0237</u>	
ZG4	Anzahl	135	19	52	3	209
	Erwartete Anzahl	127	29	47	6	209,0
	Korrigiertes Residuum	1,3093	-2,2015	0,9254	-1,5319	
	<i>p</i> -Wert	0,1904	<u>0,0277</u>	0,3548	0,1255	
ZG5	Anzahl	102	28	82	5	217
	Erwartete Anzahl	131	30	49	7	217,0
	Korrigiertes Residuum	-4,5397	-0,4502	5,9992	-0,7485	
	<i>p</i> -Wert	<u>≤0,001</u>	0,6526	<u>≤0,001</u>	0,4541	
Gesamt	Anzahl	704	161	261	36	1162
	Erwartete Anzahl	704	161	261	36	1162,0

Anhang: Tabelle 19: Chi-Quadrat Test zu Lokalisation Cerebellum

Symmetrische Maße ^a		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0,278	<0,001
	Cramer-V	0,161	<0,001
Anzahl der gültigen Fälle		1162,000	
a. Hauptlokalisation = Cerebellum			

Chi-Quadrat-Tests ^a	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	89,811^b	12	<0,001
Likelihood-Quotient	94,338	12	<0,001
Zusammenhang linear-mit-linear	24	1	9,40743E-07
Anzahl der gültigen Fälle	1162		
a. Hauptlokalisation = Cerebellum			
b. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,48.			
		einfach unterstrichen: signifikant unter p=0,05	
		doppelt unterstrichen: signifikant unter Bonferroni korr. p=0,0025	

Anhang: Tabelle 20: Kreuztabelle Ausmaß der ersten OP: Kaudaler Hirnstamm, ohne komplette Resektion

		Subtotal	Partiell	Biopsie	keine OP	Gesamt
ZG1	Anzahl	23	22	18	6	69
	Erwartete Anzahl	12	26	21	10	69,0
	Korrigiertes Residuum	4,2703	-1,1744	-1,0015	-1,5925	
	<i>p</i> -Werte	<u>≤0,001</u>	0,2402	0,3166	0,1113	
ZG2	Anzahl	3	22	11	6	42
	Erwartete Anzahl	7	16	13	6	42,0
	Korrigiertes Residuum	-1,8081	2,1143	-0,7189	-0,0519	
	<i>p</i> -Wert	0,0706	<u>0,0345</u>	0,4722	0,9586	
ZG3	Anzahl	12	23	19	10	64
	Erwartete Anzahl	11	24	20	9	64,0
	Korrigiertes Residuum	0,4950	-0,3542	-0,2414	0,2797	
	<i>p</i> -Wert	0,6206	0,7232	0,8092	0,7797	
ZG4	Anzahl	4	12	14	10	40
	Erwartete Anzahl	7	15	12	6	40,0
	Korrigiertes Residuum	-1,2332	-1,1030	0,6057	2,0288	
	<i>p</i> -Wert	0,2175	0,2700	0,5447	<u>0,0425</u>	
ZG5	Anzahl	4	25	23	8	60
	Erwartete Anzahl	10	23	19	9	60,0
	Korrigiertes Residuum	-2,3615	0,6952	1,4074	-0,3012	
	<i>p</i> -Wert	<u>0,0182</u>	0,4869	0,1593	0,7633	
Gesamt	Anzahl	46	104	85	40	275
	Erwartete Anzahl	46	104	85	40	275,0

Anhang: Tabelle 21: Chi-Quadrat Test zu Lokalisation Kaudaler Hirnstamm

Symmetrische Maße ^a		Wert	Näherungsweise Signifikanz	
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0,327	0,003	
	Cramer-V	0,189	0,003	
Anzahl der gültigen Fälle		275,000		
a. Hauptlokalisation = kaudaler Hirnstamm				
Chi-Quadrat-Tests ^a	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
Pearson-Chi-Quadrat	29,372^b	12	<u>0,003</u>	
Likelihood-Quotient	28,223	12	0,005	
Zusammenhang linear-mit-linear	4,990	1	0,025	
Anzahl der gültigen Fälle		275		
a. Hauptlokalisation = kaudaler Hirnstamm				
b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,82.				
einfach unterstrichen: signifikant unter p=0,05 doppelt unterstrichen: signifikant unter Bonferroni korr. p= 0,0025				

Anhang: Tabelle 22: Kreuztabelle und Chi-Quadrattest Ausmaß der ersten OP Großhirn (frontal/ parietal/ occipital/ ohne genaue Zuordnung/ exklusive temporal)

		Komplett	Subtotal	Partiell	Biopsie	Gesamt
ZG1	Anzahl	42	15	6	10	73
	Erwartete Anzahl	39	9	17	8	73,0
	Korrigiertes Residuum	0,8229	2,1732	-3,3208	0,8147	
	<i>p-Werte</i>	<i>0,4106</i>	<u>0,0298</u>	<u>0,0009</u>	<i>0,4152</i>	
ZG2	Anzahl	37	11	15	7	70
	Erwartete Anzahl	37	9	16	8	70,0
	Korrigiertes Residuum	-0,0686	0,7786	-0,3142	-0,3029	
	<i>p-Wert</i>	<i>0,9453</i>	<i>0,4362</i>	<i>0,7533</i>	<i>0,7620</i>	
ZG3	Anzahl	42	10	15	9	76
	Erwartete Anzahl	40	10	17	8	76,0
	Korrigiertes Residuum	0,3991	0,0742	-0,7245	0,2561	
	<i>p-Wert</i>	<i>0,6899</i>	<i>0,9408</i>	<i>0,4687</i>	<i>0,7979</i>	
ZG4	Anzahl	40	4	21	5	70
	Erwartete Anzahl	37	9	16	8	70,0
	Korrigiertes Residuum	0,7290	-1,9913	1,5814	-1,1501	
	<i>p-Wert</i>	<i>0,4660</i>	<u>0,0465</u>	<i>0,1138</i>	<i>0,2501</i>	
ZG5	Anzahl	37	8	28	10	83
	Erwartete Anzahl	44	11	19	9	83,0
	Korrigiertes Residuum	-1,7914	-1,0066	2,6798	0,3389	
	<i>p-Wert</i>	<i>0,0732</i>	<i>0,3141</i>	<u>0,0074</u>	<i>0,7347</i>	
Gesamt	Anzahl	198	48	85	41	372
	Erwartete Anzahl	198	48	85	41	372,0
Chi-Quadrat-Tests ^a		Wert	df	Asymptotische Signifikanz		
Pearson-Chi-Quadrat		23,627 ^b	12	<u>0,023</u>		
Likelihood-Quotient		25,631	12	0,012		
Zusammenhang linear-mit-linear		3,270	1	0,071		
Anzahl der gültigen Fälle		372				
a. Unterlokalisation = Großhirn (frontal/ parietal/ occipital/ allg.)						
b. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,72.			einfach unterstrichen: signifikant unter p=0,05 doppelt unterstrichen: signifikant unter Bonferroni korr. p= 0,0025			

Anhang: Tabelle 23: Chi Quadrat Test - Großhirn (frontal/ parietal/ occipital/ exklusive temporal)

Symmetrische Maße ^a		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0,252	0,023
	Cramer-V	0,146	0,023
	Kontingenzkoeffizient	0,244	0,023
Anzahl der gültigen Fälle		372,000	
a. Unterlokalisation = Großhirn (frontal/ parietal/ occipital/ allg.)			

Anhang: Tabelle 24: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP Großhirn (temporal/ Seitenventrikel)

		Komplett	Subtotal	Partiell	Biopsie	keine OP	Gesamt
ZG1	Anzahl	47	21	15	14	1	98
	Erwartete Anzahl	44	11	26	9	8,9	98
	Korrigiertes Residuum	0,6821	3,7495	-2,7889	2,1773	-3,0871	
	<i>p</i> -Werte	0,4952	<u>0,0002</u>	0,0053	<u>0,0295</u>	<u>0,0020</u>	
ZG2	Anzahl	42	12	22	8	10	94
	Erwartete Anzahl	42	10	25	8	8,5	94
	Korrigiertes Residuum	-0,0417	0,6671	-0,7516	-0,0735	0,5769	
	<i>p</i> -Wert	0,9668	0,5047	0,4523	0,9414	0,5640	
ZG3	Anzahl	60	11	32	10	20	133
	Erwartete Anzahl	60	14	35	12	12,1	133
	Korrigiertes Residuum	0,0642	-1,1027	-0,7395	-0,5626	2,7680	
	<i>p</i> -Wert	0,9488	0,2701	0,4596	0,5737	<u>0,0056</u>	
ZG4	Anzahl	52	5	29	8	6	100
	Erwartete Anzahl	45	11	26	9	9,1	100
	Korrigiertes Residuum	1,5953	-2,0894	0,6310	-0,2781	-1,1972	
	<i>p</i> -Wert	0,1107	<u>0,0367</u>	0,5280	0,7809	0,2312	
ZG5	Anzahl	31	7	39	5	10	92
	Erwartete Anzahl	41	10	24	8	8,4	92
	Korrigiertes Residuum	-2,3777	-1,0971	3,8095	-1,2269	0,6545	
	<i>p</i> -Wert	<u>0,0174</u>	0,2726	<u>0,0001</u>	0,2199	0,5128	
Gesamt	Anzahl	232	56	137	45	47	517
	Erwartete Anzahl	232	56	137	45	47,0	517

Anhang: Tabelle 25: Chi-Quadrat-Test Ausmaß der ersten OP Großhirn (temporal/ Seitenventrikel)

Chi-Quadrat-Tests ^a	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<i>Pearson-Chi-Quadrat</i>	52,218 ^b	16	<u><0,001</u>
Likelihood-Quotient	53,859	16	<0,001
Zusammenhang linear-mit-linear	4,162	1	0,041
Anzahl der gültigen Fälle	517		
a. Unterlokalisierung = Großhirn (temporal/ Seitenventrikel) b. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,01.			einfach unterstrichen: signifikant unter p=0,05 doppelt unterstrichen: signifikant unter Bonferroni korr. p= 0,002
Symmetrische Maße ^a		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0,318	<0,001
	<i>Cramer-V</i>	0,159	<u><0,001</u>
	Kontingenzkoeffizient	0,303	<0,001
Anzahl der gültigen Fälle		517,000	

Anhang: Tabelle 26: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP: Sehbahn

		Subtotal	Partiell	Biopsie	keine OP	Gesamt
ZG1	Anzahl	22	39	52	83	196
	Erwartete Anzahl	7	34	36	119	196,0
	Korrigiertes Residuum	6,4485	1,1771	3,2707	-5,9941	
	<i>p-Werte</i>	<u><0,001</u>	0,2392	<u>0,0011</u>	<u><0,001</u>	
ZG2	Anzahl	2	22	23	95	142
	Erwartete Anzahl	5	24	26	86	142,0
	Korrigiertes Residuum	-1,5778	-0,5716	-0,8111	1,6939	
	<i>p-Wert</i>	0,1146	0,5676	0,4173	0,0903	
ZG3	Anzahl	3	27	24	106	160
	Erwartete Anzahl	6	27	30	97	160,0
	Korrigiertes Residuum	-1,3477	-0,0976	-1,3066	1,6345	
	<i>p-Wert</i>	0,1777	0,9222	0,1914	0,1022	
ZG4	Anzahl	1	26	23	112	162
	Erwartete Anzahl	6	28	30	98	162,0
	Korrigiertes Residuum	-2,3088	-0,4099	-1,6099	2,4867	
	<i>p-Wert</i>	<u>0,0210</u>	0,6819	0,1074	<u>0,0129</u>	
ZG5	Anzahl	2	26	30	99	157
	Erwartete Anzahl	6	27	29	95	157,0
	Korrigiertes Residuum	-1,7776	-0,2129	0,1804	0,7046	
	<i>p-Wert</i>	0,0755	0,8314	0,8568	0,4811	
	Anzahl	30	140	152	495	817
	Erwartete Anzahl	30	140	152	495	817,0

Anhang: Tabelle 27: Chi-Quadrattest Ausmaß der ersten OP: Sehbahn

Chi-Quadrat-Tests ^a	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
<i>Pearson-Chi-Quadrat</i>	66,202 ^b	12	<u><0,001</u>	
Likelihood-Quotient	59,864	12	<0,001	
Zusammenhang linear-mit-linear	19,718	1	<0,001	
Anzahl der gültigen Fälle	817			
a. Unterlokalisierung = Sehbahn				
b. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,21.				
einfach unterstrichen: signifikant unter p=0,05 doppelt unterstrichen: signifikant unter Bonferroni korr. p= 0,0025				
Symmetrische Maße ^a	Wert		Näherungsweise Signifikanz	
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0,285	<0,001	
	Cramer-V	0,164	<0,001	
	Kontingenzkoeffizient	0,274	<0,001	
Anzahl der gültigen Fälle		817,000		
a. Unterlokalisierung = Sehbahn				

Anhang: Tabelle 28: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP: Diencephalon

		Komplett	Partiell	Biopsie	keine OP	Gesamt
ZG1	Anzahl	22	20	34	4	80
	Erwartete Anzahl	11	21	35	14	80,0
	Korrigiertes Residuum	4,2837	-0,1619	-0,2994	-3,3232	
	<i>p</i> -Werte	<u><0,001</u>	0,8713	0,7647	<u>0,0009</u>	
ZG2	Anzahl	6	18	28	11	63
	Erwartete Anzahl	9	16	28	11	63,0
	Korrigiertes Residuum	-1,0440	0,5930	0,0947	0,1357	
	<i>p</i> -Wert	0,2965	0,5532	0,9245	0,8920	
ZG3	Anzahl	7	13	18	13	51
	Erwartete Anzahl	7	13	22	9	51,0
	Korrigiertes Residuum	0,0487	-0,0333	-1,3642	1,8014	
	<i>p</i> -Wert	0,9612	0,9734	0,1725	0,0716	
ZG4	Anzahl	2	11	23	17	53
	Erwartete Anzahl	7	14	23	9	53,0
	Korrigiertes Residuum	-2,2892	-0,9051	-0,0846	3,2561	
	<i>p</i> -Wert	<u>0,0221</u>	0,3654	0,9326	<u>0,0011</u>	
ZG5	Anzahl	3	14	27	5	49
	Erwartete Anzahl	7	13	22	8	49,0
	Korrigiertes Residuum	-1,6567	0,5080	1,7267	-1,3678	
	<i>p</i> -Wert	0,0976	0,6115	0,0842	0,1714	
Gesamt	Anzahl	40	76	130	50	296
	Erwartete Anzahl	40	76	130	50	296,0

Anhang: Tabelle 29: Chi-Quadrattest Ausmaß der ersten OP: Diencephalon

Chi-Quadrat-Tests ^a	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
<i>Pearson-Chi-Quadrat</i>	38,682 ^b	12	<u><0,001</u>	
Likelihood-Quotient	39,041	12	<0,001	
Zusammenhang linear-mit-linear	11,244	1	0,001	
Anzahl der gültigen Fälle	296			
a. Unterlokalisierung = Diencephalon				
b. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,62.				
einfach unterstrichen: signifikant unter p=0,05				
doppelt unterstrichen: signifikant unter Bonferroni korr. p= 0,0025				
Symmetrische Maße ^a		Wert	Näherungsweise Signifikanz	
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0,362	<0,001	
	Cramer-V	0,209	<0,001	
	Kontingenzkoeffizient	0,340	<0,001	
Anzahl der gültigen Fälle		296,000		
a. Unterlokalisierung = Diencephalon				

Anhang: Tabelle 30: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP: Mesencephalon

		Partiell	Biopsie	keine OP	Gesamt
ZG1	Anzahl	9	16	17	42
	Erwartete Anzahl	8	17	18	42
	Korrigiertes Residuum	0,4966	-0,2111	-0,1832	
	<i>p</i> -Werte	0,6195	0,8328	0,8547	
ZG2	Anzahl	8	23	16	47
	Erwartete Anzahl	9	19	20	47
	Korrigiertes Residuum	-0,3209	1,4447	-1,1789	
	<i>p</i> -Wert	0,7483	0,1485	0,2385	
ZG3	Anzahl	13	21	32	66
	Erwartete Anzahl	12	26	28	66
	Korrigiertes Residuum	0,2431	-1,4772	1,2726	
	<i>p</i> -Wert	0,8079	0,1396	0,2032	
ZG4	Anzahl	12	24	30	66
	Erwartete Anzahl	12	26	28	66
	Korrigiertes Residuum	-0,1196	-0,6099	0,6993	
	<i>p</i> -Wert	0,9048	0,5419	0,4844	
ZG5	Anzahl	9	24	19	52
	Erwartete Anzahl	10	21	22	52
	Korrigiertes Residuum	-0,2825	1,0807	-0,8483	
	<i>p</i> -Wert	0,7776	0,2798	0,3963	
Gesamt	Anzahl	51	108	114	273
	Erwartete Anzahl	51	108	114	273

Anhang: Tabelle 31: Chi-Quadrat-Test Ausmaß der ersten OP: Mesencephalon

Chi-Quadrat-Tests ^a	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<i>Pearson-Chi-Quadrat</i>	5,103 ^b	8	0,747
Likelihood-Quotient	5,091	8	0,748
Zusammenhang linear-mit-linear	0,041	1	0,839
Anzahl der gültigen Fälle	273		
a. Unterlokalisierung = Mesencephalon			
b. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,85.			
einfach unterstrichen: signifikant unter p=0,05 doppelt unterstrichen: signifikant unter Bonferroni korr. p= 0,0025			

Anhang: Tabelle 32: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP: Kleinhirn-Vermis

		Komplett	Subtotal	Partiell	Gesamt
ZG2	Anzahl	49	10	17	76
	Erwartete Anzahl	45	10	21	76
	Korrigiertes Residuum	1,1032	0,0933	-1,2760	
	<i>p-Werte</i>	<i>0,2700</i>	<i>0,9256</i>	<i>0,2020</i>	
ZG3	Anzahl	63	13	20	96
	Erwartete Anzahl	57	12	27	96
	Korrigiertes Residuum	1,5653	0,2431	-1,8929	
	<i>p-Wert</i>	<i>0,1175</i>	<i>0,8080</i>	<i>0,0584</i>	
ZG4	Anzahl	48	7	20	75
	Erwartete Anzahl	44	10	21	75
	Korrigiertes Residuum	0,9987	-1,0351	-0,3220	
	<i>p-Wert</i>	<i>0,3179</i>	<i>0,3006</i>	<i>0,7474</i>	
ZG5	Anzahl	33	12	35	80
	Erwartete Anzahl	47	10	23	80
	Korrigiertes Residuum	-3,7189	0,6632	3,5739	
	<i>p-Wert</i>	<u><i>0,0002</i></u>	<i>0,5072</i>	<u><i>0,0004</i></u>	
Gesamt	Anzahl	193	42	92	327
	Erwartete Anzahl	193	42	92	327

Anhang: Tabelle 33: Chi-Quadrat-Test Ausmaß der ersten OP: Kleinhirn-Vermis

Chi-Quadrat-Tests ^a	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<i>Pearson-Chi-Quadrat</i>	<i>16,447^b</i>	6	<u><i>0,012</i></u>
Likelihood-Quotient	16,210	6	0,013
Zusammenhang linear-mit-linear	10,641	1	0,001
Anzahl der gültigen Fälle	327		

a. Unterlokalisierung = Kleinhirn Vermis

b. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 9,63.

einfach unterstrichen: signifikant unter $p=0,05$

doppelt unterstrichen: signifikant unter

Bonferroni korr. $p= 0,0025$

Anhang: Tabelle 34: Kreuztabelle: Ausmaß der ersten OP: Kleinhirn Hemisphären und Brückenwinkel

		Komplett	Subtotal	Partiell	Gesamt
ZG2	Anzahl	73	14	26	113
	Erwartete Anzahl	72	11	29	113
	Korrigiertes Residuum	0,1246	1,0456	-0,8461	
	<i>p</i> -Werte	0,9008	0,2958	0,3975	
ZG3	Anzahl	74	10	25	109
	Erwartete Anzahl	70	11	28	109
	Korrigiertes Residuum	0,9419	-0,2701	-0,8461	
	<i>p</i> -Wert	0,3463	0,7871	0,3975	
ZG4	Anzahl	81	9	28	118
	Erwartete Anzahl	76	12	31	118
	Korrigiertes Residuum	1,1912	-0,9396	-0,6641	
	<i>p</i> -Wert	0,2336	0,3474	0,5067	
ZG5	Anzahl	65	12	40	117
	Erwartete Anzahl	75	12	30	117
	Korrigiertes Residuum	-2,2375	0,1724	2,3285	
	<i>p</i> -Wert	<u>0,0253</u>	0,8631	<u>0,0199</u>	
Gesamt	Anzahl	293	45	119	457
	Erwartete Anzahl	293	45	119	457

Anhang: Tabelle 35: Chi-Quadrat-Test Ausmaß der ersten OP: Kleinhirn-Hemisphären

Chi-Quadrat-Tests ^a	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig)	Signifikanz
<i>Pearson-Chi-Quadrat</i>	7,390 ^b	6	0,286	
Likelihood-Quotient	7,206	6	0,302	
Zusammenhang linear-mit-linear	2,814	1	0,093	
Anzahl der gültigen Fälle	457			

a. Unterlokalisation = Kleinhirn

Hemisphären (+Brückenwinkel)

b. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 10,73.

einfach unterstrichen: signifikant unter $p=0,05$
doppelt unterstrichen: signifikant unter Bonferroni korr. $p= 0,0025$

Anhang: Tabelle 36: Tumorlokalisation - NF1 Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit (n=554)

	ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5	Gesamt
Cerebrale Hemisphären	7 6,9%	1 1,0%	8 6,3%	7 5,8%	0 0,0%	23 4,2%
Supratentorielle Mittellinie	88 87,1%	88 89,8%	102 80,3%	103 85,1%	88 82,2%	469 84,7%
Cerebellum	1 1,0%	6 6,1%	2 1,6%	2 1,7%	3 2,8%	14 2,5%
kaudaler Hirnstamm	5 5,0%	2 2,0%	11 8,7%	7 5,8%	15 14,0%	40 7,2%
Rückenmark	0 0,0%	1 1,0%	4 3,1%	2 1,7%	1 0,9%	8 1,4%
Primär disseminiert/ multifokal	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
Gesamt	101 100,0%	98 100,0%	127 100,0%	121 100,0%	107 100,0%	554 100,0%

Anhang: Tabelle 37: Tumorlokalisation - NF1 Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (n=104)

	ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5	Gesamt
Cerebrale Hemisphären	7 24,1%	1 7,1%	4 21,1%	7 35,0%	0 0,0%	19 18,3%
Supratentorielle Mittellinie	19 65,5%	5 35,7%	8 42,1%	7 35,0%	11 50,0%	50 48,1%
Cerebellum	1 3,4%	6 42,9%	1 5,3%	2 10,0%	3 13,6%	13 12,5%
kaudaler Hirnstamm	2 6,9%	1 7,1%	4 21,1%	2 10,0%	7 31,8%	16 15,4%
Rückenmark	0 0,0%	1 7,1%	2 10,5%	2 10,0%	1 4,5%	6 5,8%
Primär disseminiert/ multifokal	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
Gesamt	29 100,0%	14 100,0%	19 100,0%	20 100,0%	22 100,0%	104 100,0%

Anhang: Tabelle 38: Ausmaß der ersten Tumorresektion - NF1 Patienten mit OP innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (n=104)

	ZG1	ZG2	ZG3	ZG4	ZG5	Gesamt
Komplette Resektion	4 13,8%	2 14,3%	3 15,8%	9 45,0%	1 4,5%	19 18,3%
Subtotale Resektion	5 17,2%	0 0,0%	1 5,3%	1 5,0%	0 0,0%	7 6,7%
Partielle Resektion	10 34,5%	6 42,9%	5 26,3%	3 15,0%	3 13,6%	27 26,0%
Biopsie	10 34,5%	5 35,7%	10 52,6%	6 30,0%	17 77,3%	48 46,2%
andere*	0 0,0%	1 7,1%	0 0,0%	1 5,0%	1 4,5%	3 2,9%
keine OP	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
Gesamt	29 100,0%	14 100,0%	19 100,0%	20 100,0%	22 100,0%	104 100,0%

Anhang: Tabelle 39: Vergleich Lokalisationsverteilung nicht operierter Patienten mit min. 365 Tage Beobachtungszeit aber insuffizienter Langzeitbeobachtungszeit und Patienten mit mindestens einer OP mit Erstintervention nach ≥365 Tagen nach Diagnose

Tumorlokalisierung	ZG5 keine OP min. 1 Jahr Beobachtungszeit		OP > 365 d nach Diagnose	
Cerebrale Hemisphären	14	9,5%	78	32,5%
supratentorielle Mittellinie	123	83,1%	125	52,1%
Cerebellum	3	2,0%	27	11,3%
kaudaler Hirnstamm	8	5,4%	7	2,9%
Rückenmark	0	0,0%	3	1,3%
primär disseminiert/multifokal	0	0,0%	0	0,0%
Gesamt	148		240	

Anhang: Tabelle 40: Binär logistische Regressionsanalyse: Untersuchtes Kollektiv: Mindestens eine Resektion innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose, oder mindestens ein Jahr Beobachtungszeit (n=3991)

B= Regressionskoeffizient B; Wald: Wald Test für jeweiligen Regressionskoeffizienten B (B/Standardfehler-B); df= Freiheitsgrade; Sig= Signifikanz; OR= Odds-Ratio; 95% CI OR= 95%iges Konfidenzintervall der Odds-Ratio.

Komplette Resektion	B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	OR	95% CI OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	-0,045	0,007	42,868	1	<0,001	0,956	0,943	0,969
Alter bei Diagnose (in Jahren)	0,049	0,009	29,949	1	<0,001	1,050	1,032	1,069
Geschlecht	-0,003	0,082	0,001	1	0,973	0,997	0,849	1,172
Hauptlok.: Großhirn (Referenz)			607,667	5	<0,001			
SML	-2,633	0,148	315,871	1	<0,001	0,072	0,054	0,096
Cerebellum	0,554	0,094	34,413	1	<0,001	1,740	1,446	2,094
kaudaler Hirnstamm	-2,887	0,305	89,488	1	<0,001	0,056	0,031	0,101
Rückenmark	-1,161	0,235	24,427	1	<0,001	0,313	0,198	0,496
andere*	-20,673	20028,5	0,000	1	0,999	<0,001	0,000	
NF1: nein (Referenz)			21,564	2	<0,001			
NF1: ja	-1,195	0,260	21,038	1	<0,001	0,303	0,182	0,505
NF1: andere**	0,518	0,771	0,450	1	0,502	1,678	0,370	7,608
Tuberöse Sklerose	-0,463	0,300	2,388	1	0,122	0,629	0,350	1,132
Subtotale Resektion								
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	-0,080	0,009	78,701	1	<0,001	0,923	0,907	0,940
Alter bei Diagnose (in Jahren)	0,000	0,012	0,000	1	0,986	1,000	0,977	1,024
Geschlecht	0,034	0,109	0,096	1	0,756	1,035	0,835	1,282
Hauptlok.: Großhirn (Referenz)			44,513	5	<0,001			
SML	-0,780	0,172	20,484	1	<0,001	0,459	0,327	0,643
Cerebellum	0,116	0,141	0,680	1	0,410	1,123	0,852	1,481
kaudaler Hirnstamm	0,434	0,201	4,674	1	0,031	1,543	1,041	2,287
Rückenmark	-0,009	0,301	0,001	1	0,976	0,991	0,549	1,788
andere*	-18,844	19977,9	0,000	1	0,999	<0,001	0,000	
NF1: nein (Referenz)			20,825	2	<0,001			
NF1: ja	-1,796	0,393	20,825	1	<0,001	0,166	0,077	0,359
NF1: andere**	-19,317	11630,0	0,000	1	0,999	<0,001	0,000	
Tuberöse Sklerose	-0,625	0,533	1,374	1	0,241	0,535	0,188	1,522
Partielle Resektion								
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	0,052	0,007	60,261	1	<0,001	1,053	1,040	1,067
Alter bei Diagnose (in Jahren)	-0,026	0,008	9,698	1	0,002	0,974	0,958	0,990
Geschlecht	-0,004	0,078	0,003	1	0,959	0,996	0,854	1,162
Hauptlok.: Großhirn (Referenz)			81,378	5	<0,001			
SML	-0,044	0,111	0,159	1	0,691	0,957	0,770	1,189
Cerebellum	-0,223	0,108	4,235	1	0,040	0,800	0,647	0,989

kaudaler Hirnstamm	0,684	0,153	20,059	1	<0,001	1,981	1,469	2,672
Rückenmark	1,220	0,202	36,430	1	<0,001	3,387	2,279	5,033
andere*	-20,469	20033,9	0,000	1	0,999	<0,001	0,000	
NF1: nein (Referenz)			102,096	2	<0,001			
NF1: ja	-2,094	0,208	101,045	1	<0,001	0,123	0,082	0,185
NF1: andere**	-1,204	1,064	1,280	1	0,258	0,300	0,037	2,416
Tuberöse Sklerose	-0,789	0,415	3,614	1	0,057	0,454	0,201	1,025
Biopsie								
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	-0,001	0,008	0,022	1	0,881	0,999	0,984	1,014
Alter bei Diagnose (in Jahren)	-0,005	0,010	0,285	1	0,593	0,995	0,975	1,015
Geschlecht	-0,077	0,095	0,652	1	0,419	0,926	0,769	1,116
Hauptlok.: Großhirn (Referenz)			346,965	5	<0,001			
SML	1,575	0,135	135,985	1	<0,001	4,832	3,708	6,297
Cerebellum	-1,267	0,206	37,898	1	<0,001	0,282	0,188	0,421
kaudaler Hirnstamm	1,482	0,177	69,966	1	<0,001	4,400	3,109	6,226
Rückenmark	0,242	0,300	0,651	1	0,420	1,274	0,707	2,294
andere*	2,203	1,010	4,760	1	0,029	9,049	1,251	65,466
NF1: nein (Referenz)			101,329	2	<0,001			
NF1: ja	-1,662	0,165	101,243	1	<0,001	0,190	0,137	0,262
NF1: andere**	0,052	0,846	0,004	1	0,951	1,054	0,201	5,529
Tuberöse Sklerose	-1,189	0,733	2,635	1	0,105	0,304	0,072	1,280
Keine OP								
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	0,051	0,009	30,146	1	<0,001	1,053	1,034	1,072
Alter bei Diagnose (in Jahren)	-0,016	0,012	1,878	1	0,171	0,984	0,961	1,007
Geschlecht	0,099	0,110	0,816	1	0,366	1,104	0,891	1,369
Hauptlok.: Großhirn (Referenz)			331,598	5	<0,001			
SML	2,101	0,179	138,225	1	<0,001	8,178	5,761	11,609
Cerebellum	-0,920	0,270	11,615	1	0,001	0,398	0,235	0,676
kaudaler Hirnstamm	0,486	0,266	3,345	1	0,067	1,626	0,966	2,739
Rückenmark	-0,642	0,519	1,533	1	0,216	0,526	0,190	1,454
andere*	-18,319	20032,6	0,000	1	0,999	<0,001	0,000	
NF1: nein (Referenz)			476,241	2	<0,001			
NF1: ja	3,006	0,138	476,241	1	<0,001	20,206	15,426	26,469
NF1: andere**	0,650	0,891	0,532	1	0,466	1,916	0,334	10,983
Tuberöse Sklerose	2,835	0,326	75,543	1	<0,001	17,039	8,990	32,295
andere*								
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	0,227	0,049	21,511	1	<0,001	1,254	1,140	1,380
Alter bei Diagnose (in Jahren)	-0,020	0,038	0,274	1	0,600	0,980	0,910	1,056
Geschlecht	-0,115	0,360	0,102	1	0,749	0,891	0,440	1,805
Hauptlok.: Großhirn (Referenz)			20,145	5	0,001			
SML	-1,177	0,545	4,666	1	0,031	0,308	0,106	0,897
Cerebellum	-0,408	0,427	0,916	1	0,338	0,665	0,288	1,534

kaudaler Hirnstamm	-16,881	2216,416	0,000	1	0,994	<0,001	0,000	
Rückenmark	-0,497	1,056	0,222	1	0,638	0,608	0,077	4,819
andere*	3,924	1,136	11,939	1	0,001	50,617	5,465	468,864
NF1: nein (Referenz)			3,410	2	0,182			
NF1: ja	0,154	0,707	0,047	1	0,828	1,166	0,292	4,664
NF1: andere**	2,251	1,219	3,408	1	0,065	9,496	0,870	103,629
Tuberöse Sklerose	-16,313	5181,071	0,000	1	0,997	<0,001	0,000	

*=primär disseminiert/ multifokal

**=andere genetische Erkrankungen MEN-I, Noonansyndrom, Trisomie 21

*** Metastasen OP oder keine Information über Resektionsausmaß

Der Omnibustest zu Signifikanztestung des Regressionsmodells fiel für alle Testungen signifikant aus. Aus diesem Grund wurde die Analyse fortgesetzt.

Die Modellgüte ist in Anhang: Tabelle 41 aufgeführt.

Anhang: Tabelle 41: Modellzusammenfassung binär logistische Regressionsanalyse

*** Metastasen OP oder keine Information über Resektionsausmaß

Modellzusammenfassung binär logistische Regressionsanalyse			
Keine OP	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
	2240,140	0,352	<u>0,559</u>
Biopsie	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
	2893,144	0,125	0,217
Partielle Resektion	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
	3995,396	0,075	0,114
Subtotale Resektion	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
	2363,378	0,051	0,107
Komplette Resektion	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
	3562,240	0,293	<u>0,412</u>
andere***	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
	329,165	0,016	0,166

Anhang: Tabelle 42: Binär logistische Regressionsanalyse - Patienten mit Operation im 1. Jahr nach Diagnose und/oder Beobachtung über >1 Jahr ohne OP – unkorrigiert, der Einfluss jeder Variable wurde einzeln getestet.

Komplette Resektion	B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	OR	95% CI OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	-0,0265	0,006	22,017	1	<0,001	0,974	0,963	0,985
Diagnosejahr (pro 10 Jahre)	-0,265	0,056	22,017	1	<0,001	0,767	0,687	0,857
Alter bei Diagnose (in Jahren)	-0,073	0,007	100,265	1	<0,001	1,076	1,060	1,091
Subtotale Resektion								
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	-0,078	0,009	79,528	1	<0,001	0,925	0,909	0,941
Diagnosejahr (pro 10 Jahre)	-0,783	0,088	79,528	1	<0,001	0,457	0,385	0,543
Alter bei Diagnose (in Jahren)	0,010	0,011	0,763	1	0,382	1,010	0,988	1,032
Partielle Resektion								
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	0,044	0,006	46,589	1	<0,001	1,045	1,032	1,059
Diagnosejahr (pro 10 Jahre)	0,442	0,065	46,589	1	<0,001	1,557	1,371	1,767
Alter bei Diagnose (in Jahren)	-0,005	0,073	252,582	1	0,511	0,995	0,980	1,010
Biopsie								
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	-0,008	0,007	1,288	1	0,256	0,992	0,978	1,006
Diagnosejahr (pro 10 Jahre)	-0,082	0,072	1,288	1	0,256	0,921	0,800	1,061
Alter bei Diagnose (in Jahren)	-0,017	0,009	3,479	1	0,062	0,983	0,965	1,001
Keine OP								
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	0,032	0,007	22,835	1	<0,001	1,033	1,019	1,047
Diagnosejahr (pro 10 Jahre)	0,323	0,068	22,835	1	<0,001	1,381	1,210	1,577
Alter bei Diagnose (in Jahren)	-0,088	0,009	97,414	1	<0,001	0,916	0,900	0,932
andere*								
Diagnosejahr (Veränderung pro Jahr)	0,234	0,049	23,263	1	<0,001	1,264	1,149	1,390
Diagnosejahr (pro 10 Jahre)	2,343	0,486	23,263	1	<0,001	10,416	4,019	26,991
Alter bei Diagnose (in Jahren)	0,002	0,036	0,002	1	0,966	1,002	0,933	1,075
*=primär disseminiert/ multifokal								

*=primär disseminiert/ multifokal

VIII Danksagungen

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

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. Michael Frühwald, I. Klinik für Kinder und Jugendliche – Universitätsklinikum Augsburg, für die enorme Unterstützung und für die Überlassung des Themas der gesamten Arbeit.

Herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. Thomale, Leiter der Pädiatrischen Neurochirurgie – Charité Berlin, der meine Arbeit mit dem neurochirurgischen Blickwinkel betreut hat.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Tim Tobias Arndt M. Sc. für die unkomplizierte und professionelle statistische Beratung bedanken.

Mein ganz besonders großer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Astrid K. Gnekow, Universitätsklinikum Augsburg. Durch ihre herzliche Art, ihr immenses Wissen und ihre Begeisterung für die medizinische Forschung konnte ich in zahllosen Besprechungen persönlich, medizinisch und vor allem wissenschaftlich viel von ihr lernen.

Vielen lieben Dank an Daniela Kandels und Sabine Breitmoser-Greiner für die stets unkomplizierte und angenehme Zusammenarbeit.

Meiner Freundin Luise, meinen Eltern Sylke und Béla, meiner Schwester Elena und meinen Freunden Robin, Charlotte, Jule, Luca, Sophie, Nic, Johannes, Fabian, Sebastian und Johnny möchte ich für die Unterstützung und Ermutigung danken.