

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

**Vergleich klinischer und
epidemiologischer Parameter der
primären Gliomatosis cerebri und primär
multifokaler hochgradiger Gliome im
Kindes- und Jugendalter**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Anna Tacke

aus

Göttingen

Göttingen 2024

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

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

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. H. C. Bock

Prüfungskommission

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

Ko-Referent/in: PD Dr. med. H. C. Bock

Drittreferent/in: Prof. Dr. Ralf Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 03.09.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Vergleich klinischer und epidemiologischer Parameter der primären Gliomatosis cerebri und primär multifokaler hochgradiger Gliome im Kindes- und Jugendalter" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 10.05.2024

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.1.1 Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter.....	1
1.1.2 Pädiatrische Tumoren des zentralen Nervensystems	2
1.2 WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems.....	4
1.3 Pädiatrische hochgradige Gliome	4
1.3.1 Definition und Ätiopathogenese.....	4
1.3.2 Lokalisationen pädiatrischer HGG.....	6
1.3.3 Wachstumsphänotypen pädiatrischer HGG.....	7
1.3.4 Molekularbiologie und Pathologie.....	9
1.3.5 Klinik.....	12
1.3.6 Diagnostik.....	14
1.3.7 Therapie und Prognose	15
1.4 Ziel und Fragestellung	15
2 Material und Methoden	18
2.1 Daten	18
2.2 Studienbehandlung.....	18
2.2.1 HIT-GBM-A	19
2.2.2 HIT-GBM-B	19
2.2.3 HIT-GBM-C	20
2.2.4 HIT-GBM-D.....	20
2.2.5 HIT-HGG-2007	21
2.2.6 HIT-HGG-2013	21
2.3 Auswahl der Patient*Innenkohorten	21
2.3.1 Kohorte mit primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliomen und primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri.....	22
2.3.2 Matched-Pair-Kontrolle für primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome	24
2.3.3 Kortikale diffuse pädiatrische hochgradige Gliome als Kontrolle für primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri.....	24
2.4 Definitionen von Überlebensparametern, Tumordiagnosen (inklusive jeweilig angewandter WHO-Klassifikation für Hirntumoren), Tumorlokalisationsgruppen sowie Tumorsektionsausmaß.....	24
2.4.1 Definition von Überlebensparametern	24
2.4.2 Tumordiagnosen (inklusive jeweilig angewandter WHO-Klassifikation für Tumoren des zentralen Nervensystems)	25
2.4.3 Tumorlokalisationsgruppen	27
2.4.4 Tumorsektionsausmaß	28

2.5	Statistische Auswertung.....	28
2.5.1	Deskriptive Statistik.....	28
2.5.2	Überlebenszeitanalysen.....	29
3	Auswertung/Ergebnisse.....	31
3.1	Patient*Innenkohorten.....	31
3.1.1	Primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome (PMF)	31
3.1.2	Primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri (GC).....	32
3.2	Kontrollkohorten	33
3.2.1	Kontrollkohorte gesamt	33
3.2.2	Matched-Pair-Kontrolle	34
3.2.3	Kortikale diffuse pädiatrische hochgradige Gliome	35
3.3	Deskriptive Statistik.....	39
3.3.1	Tumordiagnose.....	39
3.3.2	Tumorlokalisationsgruppe	40
3.3.3	Tumorresektionsausmaß.....	41
3.3.4	Strahlen- und Chemotherapie.....	42
3.3.5	Tumorprädispositionssyndrome	43
3.3.6	Zweitmalignom.....	44
3.4	Überlebenszeitanalysen.....	45
3.4.1	Primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome.....	45
3.4.2	Primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri.....	45
3.4.3	Kontrollkohorte gesamt	45
3.4.4	Matched-Pair-Kontrolle	46
3.4.5	Kortikale diffuse pädiatrische hochgradige Gliome	46
3.4.6	Ereignisfreies Überleben (EFS).....	46
3.4.7	Gesamtüberleben (OS).....	48
4	Diskussion.....	51
5	Zusammenfassung und Ausblick	62
6	Literaturverzeichnis	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Häufigkeiten von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter	2
Abbildung 2: Relative Häufigkeiten pädiatrischer ZNS-Tumoren.....	3
Abbildung 3: Tumorlokalisationen pädiatrischer HGG.....	7
Abbildung 4: Kraniale MRT-Bildgebung eines Patienten mit Gliomatosis cerebri.....	8
Abbildung 5: Kraniale MRT-Bildgebung eines Patienten mit primär multifokalem HGG	9
Abbildung 6: Altersverteilung, genetische Auffälligkeiten und histopathologische Befunde hochgradiger Gliome.....	10
Abbildung 7: Kraniale MRT-Bildgebung eines Patienten mit Hydrocephalus occlusus durch Tumorkompression	12
Abbildung 8: Kraniale MRT-Bildgebung eines Patienten mit HGG und perifokalem Ödem ..	13
Abbildung 9: Übersicht über die bisherigen Primärtherapiestudienprotokolle der HIT-HGG- Studiengruppe.....	19
Abbildung 10: Übersichtsdarstellung des Patient*Innen-Screening- und Auswahlprozesses....	23
Abbildung 11: Relative Häufigkeiten der verschiedenen Tumordiagnosen in den Patientenkohorten (PMF und GC)	40
Abbildung 12: Relative Häufigkeiten der Tumorlokalisationsgruppen in den Patientenkohorten (PMF und GC)	41
Abbildung 13: Relative Häufigkeiten des Tumorresektionsausmaßes in den Patientenkohorten (PMF und GC)	42
Abbildung 14: Relative Häufigkeiten der verwendeten Chemotherapieprotokolle in den Patientenkohorten (PMF und GC)	43
Abbildung 15: Relative Häufigkeiten des Vorliegens eines Tumorprädispositionssyndroms in den Patientenkohorten (PMF und GC)	44
Abbildung 16: Ereignisfreies Überleben PMF vs. <i>Matched Pair</i>	47
Abbildung 17: Ereignisfreies Überleben GC vs. kortikale diffuse pädHGG	48
Abbildung 18: Gesamtüberleben GC vs. kortikale diffuse pädHGG	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zuordnung der in der vorliegenden Arbeit aufgetretenen Tumordiagnosen in Abhängigkeit von der jeweils zum Diagnosezeitpunkt gültigen WHO-Hirntumorklassifikation	26
Tabelle 2: Auswertung der untersuchten deskriptiven Parameter in den verschiedenen Kohorten.....	36
Tabelle 3: Übersicht statistisch signifikanter Unterschiede PMF vs. GC hinsichtlich der untersuchten deskriptiven Parameter	45
Tabelle 4: Gesamtübersicht Überlebenszeitanalysen der untersuchten Kohorten	46
Tabelle 5: Übersicht statistisch signifikanter Unterschiede der Patient*Innenkohorten mit den jeweils verglichenen Kontrollkohorten hinsichtlich EFS und OS.....	50
Tabelle 6: Übersicht Gegenüberstellung Vergleichsparameter pädGC-Kohorte in vorliegender Arbeit vs. Literatur-Metaanalyse.....	55

Abkürzungsverzeichnis

AA	anaplastisches Astrozytom
AGG	anaplastisches Gangliogliom
ALK	<i>anaplastic lymphoma kinase</i>
ALT	<i>alternative lengthening of telomeres</i>
AO	anaplastisches Oligodendrogliom
AOA	anaplastisches Oligoastrozytom
APA	pilozytisches Astrozytom mit Anaplasie
APC-Gen	<i>Adenomatöses Polyposis coli-Gen</i>
AT/RT	atypischer teratoid/rhabdoid Tumor
ATRX	<i>alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked</i>
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, Lomustin
cCT	kraniale Computertomographie
CDKN2A/B	<i>cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B</i>
Cis	Cisplatin
CMMR-D-Syndrom	<i>constitutional MMR (mismatch repair) deficiency-Syndrom</i>
Cyclo	Cyclophosphamid
DAXX	<i>death domain associated protein</i>
DMG	diffuses Mittelliniengliom
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
DIPG	diffuses intrinsisches Pongliom
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EFS	<i>event-free survival</i> , ereignisfreies Überleben
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
Eto	Etoposid, VP-16
FLAIR	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>
GBM	<i>Glioblastoma multiforme</i> , Glioblastom
GC	<i>Gliomatosis cerebri</i>
GNP	Gesellschaft für Neuropädiatrie
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray
HDAC	Histon-Deacetylase
HGG	<i>high-grade glioma</i> , hochgradiges Gliom
HIT	Hirntumor, Behandlungsnetzwerk für Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren (Arbeitsgemeinschaft der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie)
HIT-GBM-A/-B/-C/-D	Therapieoptimierungsstudie der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Hirntumor-Glioblastom-A/-B/-C/-D)
HIT-HGG-2007/-2013	Therapieoptimierungsstudie der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Hirntumor-Hochgradige Gliome-2007/-2013)
HIT-SKK	Therapieoptimierungsstudie der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Hirntumor-Säuglinge und Kleinkinder)
HR	<i>hazard ratio</i>

<i>IDH1/2</i>	Isocitratdehydrogenase 1/2
i.e.	<i>id est</i> , das heißt
Ifo	Ifosfamid
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
LGG	<i>low-grade glioma</i> , niedriggradiges Gliom
<i>MDM4</i>	<i>murine double minute 4</i>
MGMT	O ⁶ -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
<i>MMR-Gen</i>	<i>deoxyribonucleic acid (DNA) mismatch repair-Gen</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NOS	<i>not otherwise specified</i>
<i>NTRK1-3</i>	<i>neurotrophin tyrosine receptor kinase 1-3</i>
OS	<i>overall survival</i> , Gesamtüberleben
pädGC	pädiatrische <i>Gliomatosis cerebri</i>
pädHGG	pädiatrisches hochgradiges Gliom
PE	Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin (P) und Etoposid (E)
PEI	Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin (P), Etoposid (E) und Ifosfamid (I)
PD	Protonendichte
<i>PDGFRA</i>	<i>platelet-derived growth factor receptor α</i>
PMC	primär multizentrisches hochgradiges Gliom
PMF	primär multifokales hochgradiges Gliom
PNET	primitiver neuroektodermaler Tumor
RNA	<i>ribonucleic acid</i> , Ribonukleinsäure
RZ-GBM	Riesenzellglioblastom
SD	<i>stable disease</i> , stabile Tumorerkrankung
SIOP	<i>Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique</i> , Internationale Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie
snoRNA	<i>small nucleolar RNA (ribonucleic acid)</i> , Ribonukleinsäure)
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TMZ	Temozolomid
<i>TP53</i>	<i>Tumorprotein 53</i>
Trofo	Trofosfamid
T1-Wichtung	Kontrastdarstellung von Magnetresonanztomographie-Bildern
T2-Wichtung	Kontrastdarstellung von Magnetresonanztomographie-Bildern
V. a.	Verdacht auf
VCR	Vincristin
VPA	<i>valproic acid</i> , Valproinsäure, Valproat
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit soll der Vergleich epidemiologischer und klinischer Parameter einschließlich Überleben zwischen primär gliomatösen und primär multifokalen Tumoraläsionen einerseits und primär tumorösen Einzelläsionen andererseits, jeweils bei pädiatrischen hochgradigen Gliomen, sein. Im Folgenden wird zunächst eine Übersicht über die Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter, insbesondere die von pädiatrischen Tumoren des zentralen Nervensystems gegeben, um im Anschluss näher auf die in dieser Arbeit thematisierten pädiatrischen hochgradigen Gliome einzugehen. Des Weiteren soll die grundlegende Definition der verschiedenen Wachstumsphänotypen pädiatrischer hochgradiger Gliome dargelegt werden.

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter stellen eine seltene Krankheitsentität dar. Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI, Institutsdirektor Univ.-Prof. Dr. Konstantin Strauch) der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz unter der Leitung von Dr. Cécile Ronckers erstellt in seinem Jahresbericht seit 1980 einen umfassenden Überblick über alle malignen Erkrankungen mit Diagnose vor dem 18. Geburtstag inklusive der nicht-malignen Tumoren im zentralen Nervensystem in Deutschland. Aktuell sind insgesamt 66.859 Erkrankungsfälle in dieser Altersgruppe registriert. Im Jahr 2018 wurden 2.255 Meldungen (unter 18 Jahre) bei insgesamt 13,5 Millionen unter 18-Jährigen in der deutschen Bevölkerung zu diesem Zeitpunkt erfasst. Durchschnittlich wurden 2.183 Meldungen (unter 18 Jahre) pro Jahr im Zeitraum von 2009 bis 2018 erfasst, was bedeutet, dass eines von 337 Neugeborenen vor dem 18. Geburtstag an einer malignen Erkrankung oder einem nicht-malignen Tumor des zentralen Nervensystems erkrankt. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 7 Jahre 8 Monate. Die Geschlechterverteilung zeigt sich hierbei zuungunsten des männlichen Geschlechts (m:w 1,26:1). 82% überleben die Krebserkrankung mindestens 15 Jahre. Innerhalb der ersten 15 Jahre nach Diagnose ereignen sich somit insgesamt ca. 410 Todesfälle pro Jahr. Pädiatrische Tumore des Zentralnervensystems (ZNS) sind hierbei die häufigsten soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter sowie die zweithäufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter insgesamt (23,6%), lediglich übertroffen von den Leukämien (29,7%). Eine mit 15,3% nicht zu vernachlässigende Krankheitsentität stellen hiernach noch die Lymphome dar. Weichteilsarkome (5,7%), periphere Nervenzelltumoren (5,5%), Knochentumoren (5,1%), Nierentumoren (4,5%), Keimzelltumoren (3,9%), Karzinome (3,2%), Retinoblastome (2,0%),

Lebertumoren (1,3%) sowie andere und unspezifizierte maligne Erkrankungen sind vergleichsweise selten (Erdmann et al. 2020).

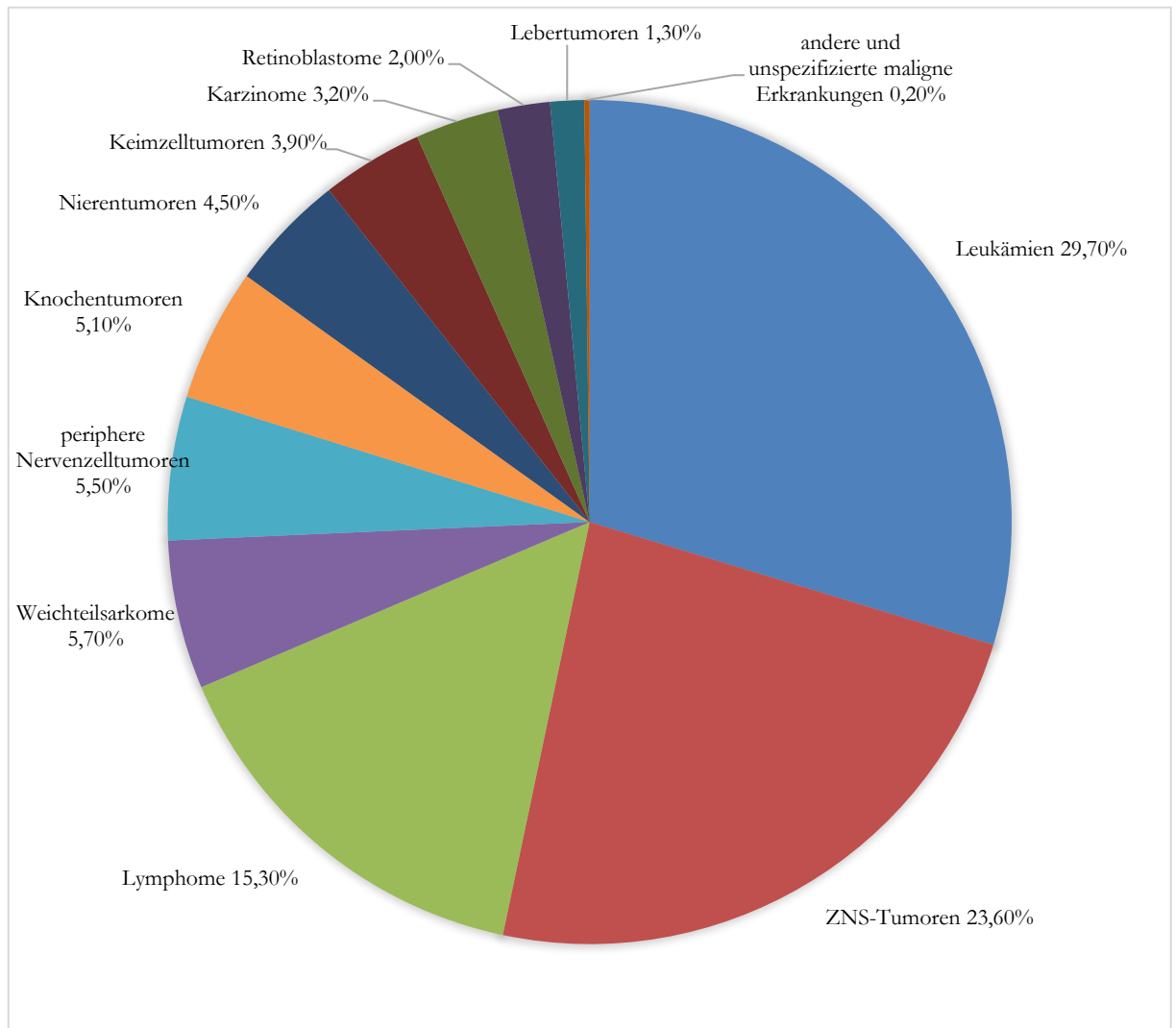


Abbildung 1: Relative Häufigkeiten von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter Dargestellt sind die an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle unter 18-jähriger Patienten nach Diagnose-Hauptgruppen im Zeitraum von 2009 bis 2018, basierend auf Erdmann et al. 2020 (Nachdruck bzw. Vervielfältigung, auch im Auszug, nur mit Quellenangabe gestattet).

1.1.2 Pädiatrische Tumoren des zentralen Nervensystems

Die Gruppe der pädiatrischen ZNS-Tumoren ist eine inhomogene Krankheitsgruppe, welche sich histologisch, genetisch und biologisch unterscheiden lässt (Fleischhack et al. 2018). Diese inhomogene Gruppe maligner und nicht-maligner Krebserkrankungen machte, wie in Abbildung 1 dargestellt, in den Jahren von 2009 bis 2018 gemäß DKKR Jahresbericht 2019 insgesamt 23,6% (5.142 Erkrankungen von insgesamt 21.831 Erkrankungsfällen) der registrierten Erkrankungsfälle aus. Sie stellen somit die zweithäufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter insgesamt sowie die häufigsten soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter dar. Das mediane Erkrankungsalter der dem DKKR gemeldeten pädiatrischen

ZNS-Tumoren lag bei 7 Jahren 11 Monaten. Wie auch bei der Gesamtbetrachtung aller Erkrankungsfälle, war das männliche Geschlecht bei den Tumoren des zentralen Nervensystems 1,2-mal häufiger betroffen als das weibliche Geschlecht (Erdmann et al. 2020).

Die Tumoren des zentralen Nervensystems lassen sich in verschiedene Tumorentitäten unterteilen. Astrozytome machen hierbei den größten Anteil mit insgesamt 2.317 gemeldeten Fällen in den Jahren von 2009 bis 2018 gemäß DKKR Jahresbericht 2019 und somit 45% der pädiatrischen ZNS-Tumoren aus. Am zweithäufigsten fanden sich Medulloblastome (12%) als Untergruppe embryonaler ZNS-Tumoren mit insgesamt 16%, gefolgt von Ependymomen und Plexustumoren (9%). Andere spezifizierete intrakranielle und intraspinale Neoplasien traten mit 17% auf, darunter Kraniopharyngeome (4%), Meningeome (1%) und Hypophysenadenome/-karzinome (1%). Seltener vertreten waren unter anderem atypische teratoide/rhabdoide Tumoren (AT/RT, 3%), primitive neuroektodermale Tumoren (PNET, 1%), Medulloepitheliome (0,35%) oder Oligodendrogliome (0,31%). Eine Übersicht hierüber bietet Abbildung 2, welche sich auf die im Zeitraum von 2009 bis 2018 an das DKKR gemeldeten ZNS-Tumoren bezieht (Erdmann et al. 2020).

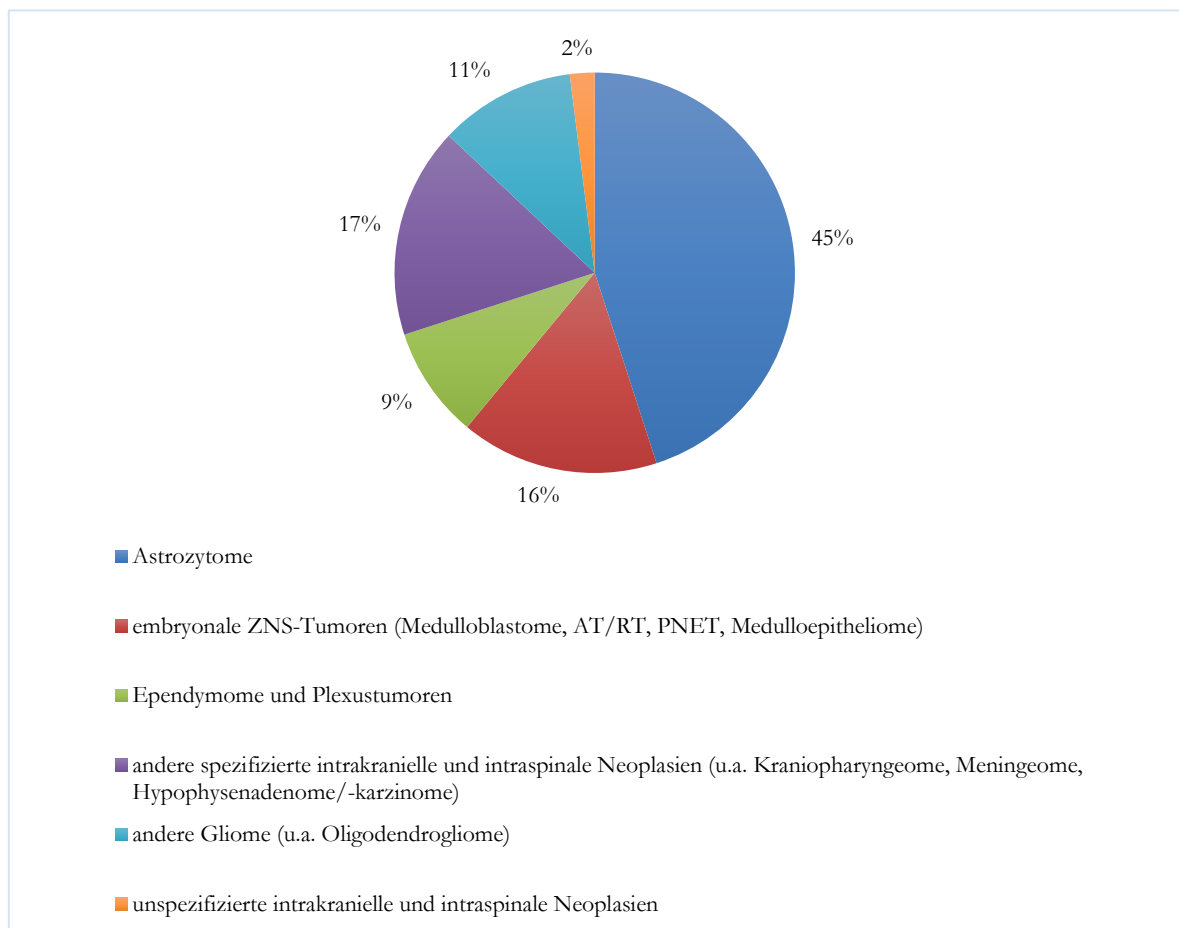


Abbildung 2: Relative Häufigkeiten pädiatrischer ZNS-Tumoren Dargestellt sind die an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten ZNS-Tumoren unter 18-jähriger Patient*Innen nach Tumorentitäten im Zeitraum von 2009 bis 2018, basierend auf Erdmann et al. 2020 (Nachdruck bzw. Vervielfältigung, auch im Auszug, nur mit Quellenangabe gestattet).

1.2 WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems

Die Tumoren des zentralen Nervensystems, sowohl im Kindes- und Jugendalter als auch im Erwachsenenalter, werden gemäß der WHO (World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation)-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems in der aktuellen 5. Edition von 2021 eingeteilt (Louis et al. 2021). Die vorliegende Arbeit bezieht sich bezüglich der Tumordiagnosen sowohl auf die aktuell gültige Version von 2021 (5. Auflage) als auch auf die zum jeweiligen Diagnosezeitpunkt gültigen Vorgängerversionen von 1993, 2000, 2007 und 2016 (Kleihues et al. 1993; Kleihues et al. 2002; Louis et al. 2007; Louis et al. 2016). Siehe hierzu auch Tabelle 1.

Anhand der histologisch und der, seit der Revision der 4. Auflage der o.g. WHO-Klassifikation von 2016, mittlerweile auch molekular definierten Malignitätsgrade ZNS WHO Grad 1-4 erfolgt eine weitere Unterscheidung der verschiedenen Typen und Subtypen von Tumoren des zentralen Nervensystems (Louis et al. 2021). Es wird zwischen niedriggradigen (eher benignen/niedrig-malignen) und hochgradigen (hoch-malignen) ZNS-Tumorerkrankungen unterschieden. Diese Gradierung soll eine Einschätzung über das biologische Verhalten und den natürlichen Krankheitsverlauf erlauben (Pietsch 2018).

1.3 Pädiatrische hochgradige Gliome

1.3.1 Definition und Ätiopathogenese

Unter hochgradigen Gliomen (*high-grade glioma*, HGG) im Kindes- und Jugendalter wird eine Gruppe verschiedener Tumorentitäten glialen Ursprungs zusammengefasst, welche durch einen malignen histologischen Phänotyp (Malignitätsgrad) und/oder einen ungünstigen klinischen Verlauf als höhergradig klassifiziert werden (Kramm und Benesch 2018). Die Ursprungszellen der Gliome, sowohl der niedriggradigen als auch der hochgradigen Gliome, sind die Gliazellen, welche das Stütz- und Nährgewebe des ZNS bilden (Yiallourous 2007). Gliazellen unterteilen sich in Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikroglia. Astrozyten sind an der Bildung der Blut-Hirn-Schranke, an synaptischen Vorgängen inklusive der Aufnahme und Freisetzung bestimmter Neurotransmitter sowie an der Ausbildung einer glialen Narbe bei Verletzungen im ZNS beteiligt. Oligodendrozyten sind für die Myelinbildung verantwortlich und tragen hierdurch zu einer beschleunigten Reizweiterleitung und metabolischen Unterstützung der vom Myelin umschlossenen Axone der Nervenzellen bei. Mikroglia erfüllen eine phagozytierende Funktion bei Beschädigungen im ZNS und sind somit an der Immunantwort beteiligt (Mittmann und Sakry 2016).

Die Klassifizierung als hochgradig (ZNS WHO-Grad 3-4 nach aktueller WHO-Klassifikation oder ZNS WHO Grad III-IV nach früheren WHO-Klassifikationen; der Einfachheit halber

werden im Folgenden nur die aktuellen arabischen ZNS WHO-Grade verwendet) bedeutet, dass es sich hierbei um hochmaligne Tumoren handelt, welche histologische Charakteristika wie Hyperzellularität, nukleäre Atypien, eine hohe mitotische Aktivität mit oder ohne mikrovaskuläre Proliferation und palisadenartige Nekrosen aufweisen (Fangusaro 2012).

Hochmaligne Gliome können sich *de novo*, ohne vorbestehenden niedrigmalignen Tumor, oder sekundär entwickeln. Die therapie-assoziierte Entstehung, nach mutagener Vorbehandlung einer vorhergehenden Neoplasie, z.B. in Form einer Schädelbestrahlung oder chemotherapeutischen Behandlung mit Antimetaboliten, oder die sekundäre Entstehung durch maligne Transformation eines niedriggradigen Glioms (*low-grade glioma*, LGG) sind jedoch deutlich seltener (Kramm et al. 2008; Kramm und Benesch 2018). Die Entstehung eines sekundären HGG aus einem LGG durch maligne Transformation ist im Erwachsenenalter häufig, kommt hingegen bei pädiatrischen Patienten im Vergleich eher selten vor (Fangusaro 2012).

1.3.1.1 Tumorprädispositionssyndrome

Es existieren zudem seltene genetische Erkrankungen, welche für die Entwicklung eines HGG prädisponieren. Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist die häufigste vererbte genetische Erkrankung mit Prädisposition für Tumoren des zentralen Nervensystems. Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 haben v. a. ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines LGG im Bereich der Sehbahn (*optic pathway glioma*), seltener auch für HGG (Fangusaro 2012; Rosenfeld et al. 2010). Das Li-Fraumeni-Syndrom mit Keimbahn-Defekt im Tumorsuppressorgen *Tumorprotein 53 (TP53)* führt bereits im jungen Alter zur Entwicklung verschiedenster Malignome, darunter auch HGG (Fangusaro 2012; Varley 2003). Des Weiteren existieren noch andere seltene genetische Erkrankungen mit erhöhtem Malignomrisiko für Tumoren des zentralen Nervensystems, so beispielsweise das Turcot-Syndrom, die Tuberöse Sklerose und das von Hippel-Lindau-Syndrom. Beim Turcot-Syndrom liegen Defekte im *Adenomatöses Polyposis coli (APC)*-Gen und/oder Mutationen in *DNA mismatch repair (MMR)*-Genen vor, wobei *MMR*-Mutationen eine vermutete Assoziation mit der Entwicklung von HGG haben und *APC*-Defekte enger assoziiert werden mit der Entwicklung von Medulloblastomen (Fangusaro 2012). Die Tuberöse Sklerose und das von Hippel-Lindau-Syndrom zeigen zwar ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Tumoren des zentralen Nervensystems, jedoch nicht typischerweise für HGG (Fangusaro 2012). Ein weiteres Tumorprädispositionssyndrom mit Keimbahn-Mutation in *MMR*-Genen und u. a. erhöhtem Risiko für Hirntumoren stellt das Lynch-Syndrom dar. Biallelische Keimbahnmutationen in *MMR*-Genen führen zum sogenannten *constitutional MMR deficiency (CMMR-D)*-Syndrom mit einem klinisch distinkten Krebsyndrom im Kindesalter, welches u. a. Tumoren des zentralen Nervensystems umfasst (Therkildsen et al. 2015).

1.3.2 Lokalisationen pädiatrischer HGG

Prinzipiell können pädiatrische HGG im gesamten zentralen Nervensystem vorkommen. Häufige Tumorlokalisationen sind hierbei jedoch der Hirnstamm und vierte Ventrikel. In diesem Bereich finden sich 39% aller pädiatrischen HGG. Am zweithäufigsten (34%) sind pädiatrische HGG im Bereich des Großhirns inklusive der Seitenventrikel lokalisiert. In 13% der Fälle sind hiernach der Thalamus bzw. die Basalganglien inklusive drittem Ventrikel betroffen. Seltene Lokalisationen sind hingegen das Kleinhirn (5%), spinale Lokalisationen (3%) und das Mittelhirn (1%). In 5% der Fälle finden sich überlappende Regionen und nicht eindeutig zuzuordnende Ausgangslokalisationen (Kramm et al. 2008). Eine graphische Übersicht findet sich hierzu in Abbildung 3.

Die Definition der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Tumorlokalisationsgruppen findet sich unter 2.4.3 (Material und Methoden, Tumorlokalisationsgruppen).

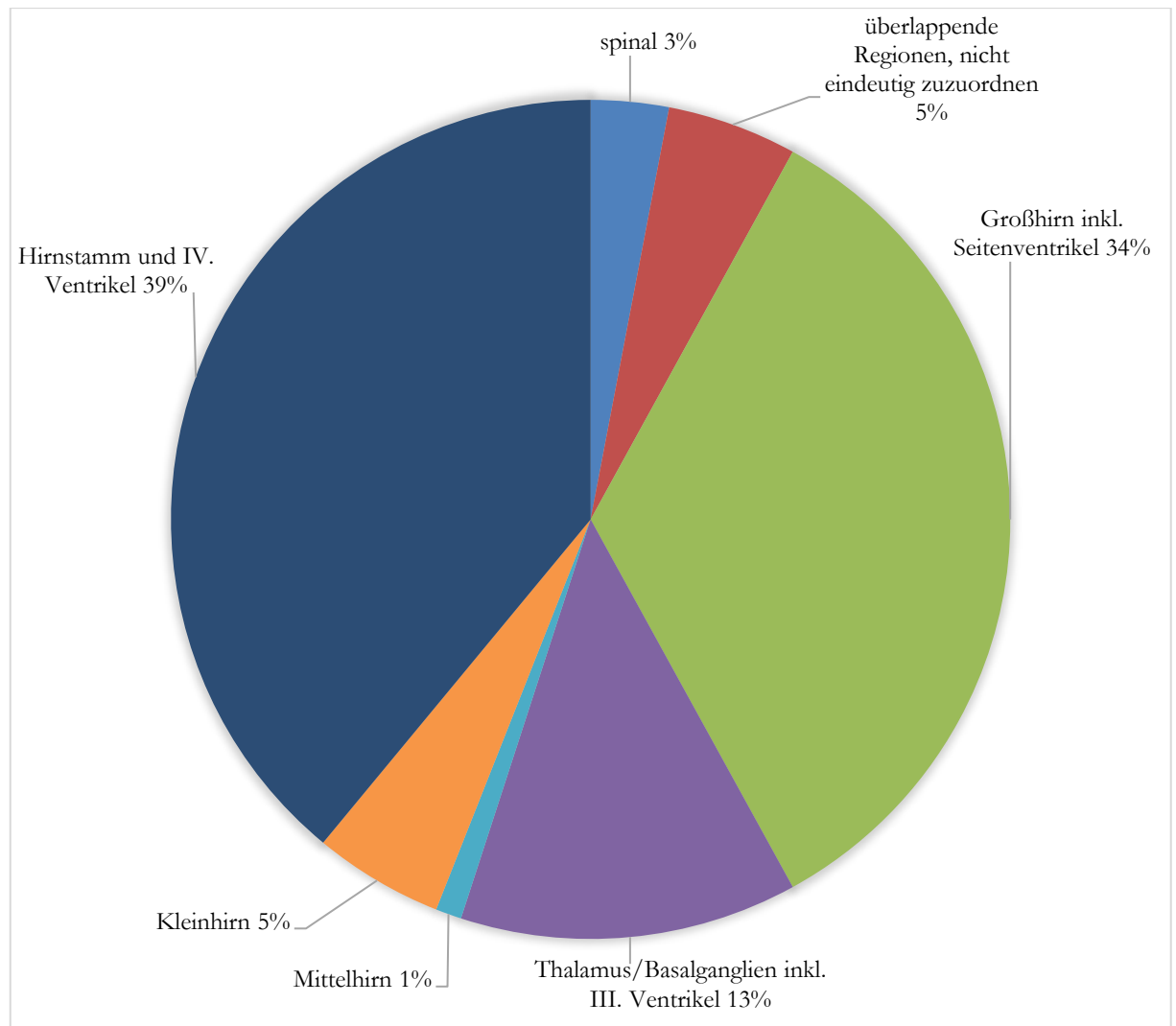


Abbildung 3: Tumorlokalisationen pädiatrischer HGG Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der verschiedenen Tumorlokalisationen pädiatrischer HGG, basierend auf den Daten von Kramm et al. 2008.

1.3.3 Wachstumsphänotypen pädiatrischer HGG

In der vorliegenden Arbeit wird zwischen primär knotig-tumorösen Einzelläsionen, primär multifokalem Wachstum und der Gliomatosis cerebri unterschieden.

Typischerweise treten hochgradige Gliome als knotige Einzelläsionen im Sinne einer unifokalen Erkrankung auf. Hinzu kommt in einigen, eher selteneren Fällen bereits initial eine liquorgene Metastasierung in Form einer ventrikulären oder spinalen/zerebralen leptomeningealen Aussaat (Kramm et al. 2008).

1.3.3.1 Gliomatosis cerebri

In der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2007 wurde die Diagnose Gliomatosis cerebri als ausgeprägt infiltrativ wachsendes diffuses Gliom mit Beteiligung von mindestens drei Hirnlappen definiert (Ranjan und Warren 2017; Broniscer et al. 2016).

Seit der überarbeiteten 4. Edition der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016 (Louis et al. 2016) wird die Gliomatosis cerebri (GC) nicht mehr als eigenständige neuropathologisch definierte Tumorentität geführt. Sie stellt vielmehr einen besonderen, neuroradiologisch definierten Wachstumsphänotyp hochgradiger Gliome mit verschiedenen histopathologischen/molekulargenetischen Diagnosen dar. Die Gliomatosis cerebri als spezielles Wachstumsmuster innerhalb der Einteilung diverser diffuser Gliomsubtypen ist hiernach gekennzeichnet durch eine ausgedehnte Hirninfiltration von drei oder mehr Hirnlappen, ein häufig bilaterales Wachstum und eine regelmäßige Ausweitung auf infratentorielle Strukturen (Louis et al. 2016).

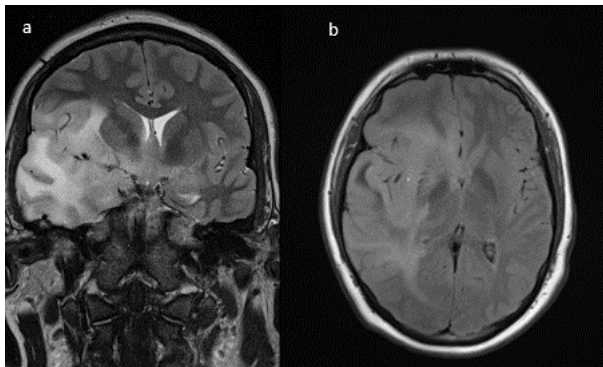


Abbildung 4: Kraniale MRT-Bildgebung eines Patienten mit Gliomatosis cerebri Kraniale MRT-Bildgebung mit Kontrastmittel in koronarer T2-Wichtung (a) sowie transversaler FLAIR-Sequenz (b) eines 15-jährigen, männlichen Patienten mit Gliomatosis cerebri (anaplastisches Astrozytom ZNS WHO Grad III, *IDH1*-Wildtyp) aus der HIT-HGG-Datenbank, Göttingen. Es zeigt sich eine flächige T2/FLAIR-Signalanhebung des rechtshemisphärischen Marklagers mit raumfordernder Wirkung und konsekutiver Mittellinienverlagerung nach links.

1.3.3.2 primär multifokales/multizentrisches Wachstum

Bei ca. 1,3% der pädiatrischen HGG lassen sich bei Diagnosestellung bereits mehrere unabhängige Tumorherde identifizieren, welche weder durch Wachstum *per continuitatem* noch durch liquorgene Metastasierung entstanden sind (Kramm et al. 2008). Eine Tumorzellmigration entlang von Nervenfaserbahnen der weißen Substanz wird als ursächlich für dieses primär multifokale Wachstum vermutet. Demgegenüber abzugrenzen ist das primär multizentrische Wachstum, bei welchem die verschiedenen Lokalisationen der Tumorherde nicht durch eine solche Tumorzellmigration erklärbar sind (Batzdorf und Malamud 1963). In der vorliegenden Arbeit wurden diese zwei Wachstumsphänotypen als primär multifokale HGG (PMF) aufgrund der in der Praxis nicht zuverlässigen Unterscheidungsmöglichkeit zusammengefasst.

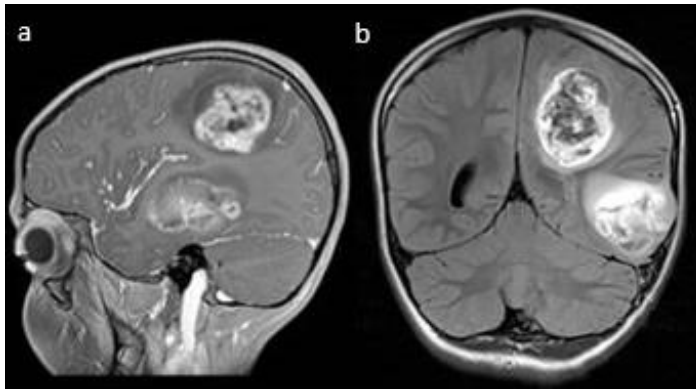


Abbildung 5: Kraniale MRT-Bildgebung eines Patienten mit primär multifokalem HGG Kraniale MRT-Bildgebung mit Kontrastmittel in sagittaler T1-Wichtung (a) sowie koronarer FLAIR-Sequenz nach Kontrastmittelgabe (b) eines 10-jährigen, männlichen Patienten mit primär multifokalem HGG (diffuses HGG vom pädiatrischen Typ ZNS WHO Grad 4, H3- und IDH-Wildtyp) aus der HIT-HGG-Datenbank, Göttingen; dankenswerterweise zur Verfügung gestellt von Dr. Brigitte Bison, HIT-Referenzzentrum Neuroradiologie, Augsburg.

1.3.4 Molekularbiologie und Pathologie

Pädiatrische HGG lassen sich histologisch und immunhistochemisch nicht sicher von adulten HGG unterscheiden. So zeigen sowohl HGG bei sehr jungen Kindern (infantile HGG) und Kindern (pädiatrische HGG) als auch bei Erwachsenen (adulte HGG) gleiche histologische Malignitätsmerkmale wie zellreiche Tumorareale, mikrovaskuläre Proliferationen, Nekrosen mit Pseudopalisaden sowie eine hohe mitotische Aktivität. Hinsichtlich ihrer molekularen Merkmale sind sie jedoch klar gegenüber den adulten HGG abgrenzbar und zeigen andere genetische und epigenetische Veränderungen (El-Ayadi et al. 2017; Sturm et al. 2017). Einen Überblick hierzu bietet Abbildung 6.

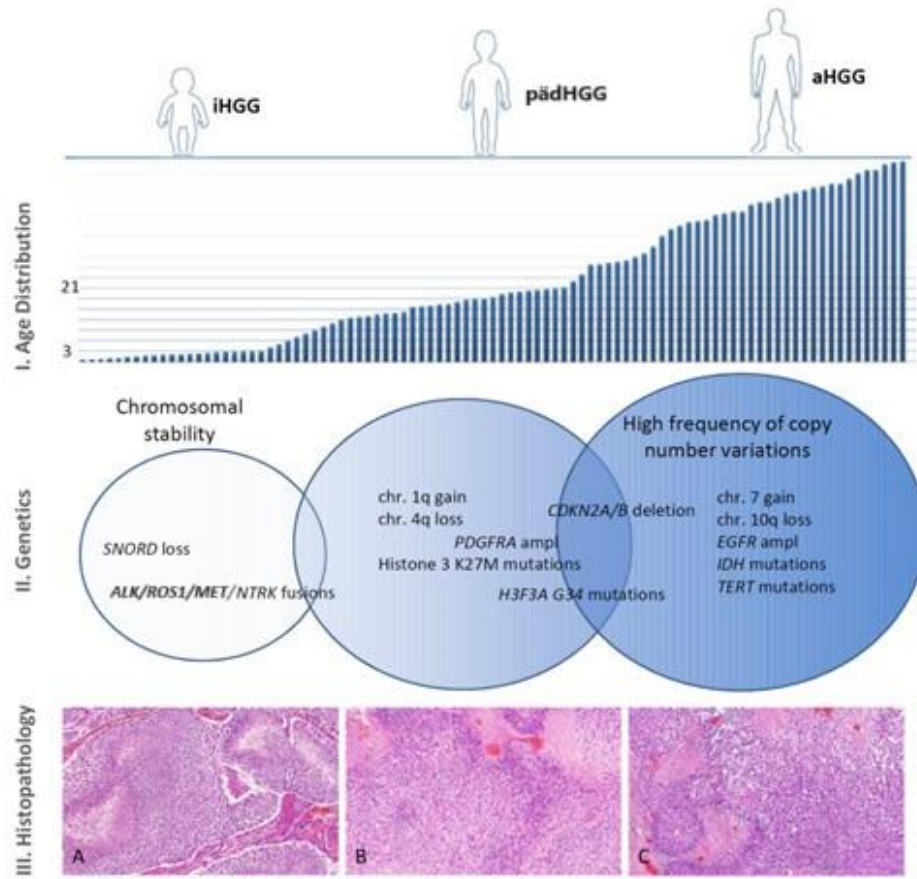


Abbildung 6: Altersverteilung, genetische Auffälligkeiten und histopathologische Befunde hochgradiger Gliome Abkürzungen: iHGG = infantile HGG, pädHGG = pädiatrische HGG, aHGG = adulte HGG; entnommen und modifiziert aus El-Ayadi et al. 2017 (Creative Commons Attribution License (CC-BY)).

1.3.4.1 strukturelle genetische Anomalien

Pädiatrische HGG weisen deutlich seltener Chromosomenanomalien als adulte HGG auf. Hierbei zeigen sich häufig Zugewinne von Chromosom 1q und seltener Zugewinne von Chromosom 7q sowie Verluste von Chromosom 10q (El-Ayadi et al. 2017).

Amplifikationen von *platelet-derived growth factor receptor α* (*PDGFRA*) lassen sich bei 12-39% pädiatrischer HGG nachweisen. Demgegenüber seltener zeigen sich Amplifikationen von *epidermal growth factor receptor* (*EGFR*), *MYC*, *MYCN* und *murine double minute 4* (*MDM4*) (El-Ayadi et al. 2017; Sturm et al. 2017).

BRAFV600E Mutationen finden sich in 5-10% der pädiatrischen HGG, zeigen dabei zusätzlich häufig homozygote *cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B* (*CDKN2A/B*) Deletionen und bieten Angriffspunkte für zielgerichtete Therapieansätze (sogenannte *targeted therapies*) (Sturm et al. 2017).

Eine besondere Untergruppe, auch hinsichtlich der molekularen Veränderungen, bilden die infantilen HGG (<3 Jahre bei Diagnosestellung). Gielen et al. (2015) konnten Verluste von *SNORD*-Genen, welche für sogenannte snoRNAs (*small nucleolar RNA*) kodieren, in 27,3% von insgesamt 35 infantilen HGG identifizieren (Gielen et al. 2015; El-Ayadi et al. 2017). Auch

finden sich Alterationen in Rezeptor-Tyrosinkinase wie *anaplastic lymphoma kinase* (ALK), ROS1, *neurotrophin tyrosine receptor kinase 1-3* (NTRK1-3) und MET, häufig in Form von Fusionsgenen (Guerreiro Stucklin et al. 2019; Clarke et al. 2020; Sturm et al. 2017).

Mutationen in *Isocitratdehydrogenase 1/2*(IDH1/2)-Genen, wie häufig bei HGG des Erwachsenenalters nachweisbar, finden sich lediglich bei einer geringen Anzahl hochgradiger Gliome bei Jugendlichen (Sturm et al. 2017).

1.3.4.2 Somatische Histonmutationen

Von besonderer Bedeutung bei pädiatrischen HGG sind Mutationen in Genen, die für die Histon-Varianten H3.3 (*H3F3A*-Gen) und H3.1 (*HIST1H3B*-, *HIST1H3C*-Gen) kodieren und zu Aminosäure-Substitutionen in zwei distinkten Positionen führen. So kommt es zum Austausch von Lysin zu Methionin in Position 27 (K27M) und Glycin zu Arginin oder Valin in Position 34 (G34R/V) (Jones et al. 2017).

K27-mutierte pädiatrische HGG sind typischerweise in der Mittellinie lokalisiert und betreffen bei H3.3-Mutationen Mittellinienstrukturen wie Hirnstamm, Thalamus und Rückenmark. H3.1-Mutationen (K27M) beschränken sich hingegen auf den Pons (diffuses intrinsisches Pongliom, DIPG). Demgegenüber finden sich G34R/V-Mutationen ausschließlich in Tumoren der kortikalen Hemisphären und zeigen Assoziationen mit *alpha thalassemia/ mental retardation syndrome X-linked*(*ATRX*)- und *death domain associated protein*(*DAXX*)-Mutationen, welche wiederum für zwei Untereinheiten eines Chromatin-remodelling-Komplex kodieren, der für die Inkorporation von H3.3 in das perizentrische Heterochromatin und Telomere notwendig ist. Des Weiteren finden sich hier gehäuft somatische *TP53*-Mutationen. Insgesamt zeigen *H3F3A*-, *ATRX*-, *DAXX*- und *TP53*-Mutationen eine hohe Assoziation mit *alternative lengthening of telomeres*(ALT)-Mechanismen, welche eine unlimitierte Zellproliferation unterstützen (Jones et al. 2017; Sturm et al. 2017; Schwartzentruber et al. 2012; Cesare und Reddel 2010).

1.3.4.3 MGMT-Promotor-Methylierung

Von weiterer nennenswerter Bedeutung ist die O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase(MGMT)-Promotor-Methylierung. Das *MGMT*-Gen kodiert für o. g. DNA-Reparaturprotein, welches Alkyl-Gruppen von der O⁶-Position von Guanin entfernt. Hohe MGMT-Aktivitätslevel in Krebszellen bedingen somit eine natürliche Resistenz gegenüber Chemotherapie-induzierten Läsionen (v. a. O⁶-Methylguanin) durch Alkylanzien, wie z. B. Temozolomid. Die Methylierung des MGMT-Promotors ist eine Form des epigenetischen *silencing*, welches zu einer Inaktivierung und somit Verminderung von DNA-Reparaturmechanismen führt (Hegi et al. 2005).

1.3.5 Klinik

Die Initialsymptomatik pädiatrischer Hirntumore, so auch pädiatrischer hochgradiger Gliome, ist häufig unspezifisch und sehr heterogen. Hierdurch ergeben sich häufig lange Latenzzeiten zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnosestellung (Rutkowski et al. 2016).

So kommt es zu Zeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung, bedingt durch das typische infiltrative Tumorstadium mit begleitendem perifokalem Ödem oder seltener bedingt durch einen Okklusivhydrozephalus durch lokale Tumorkompression (Kramm und Benesch 2018). Diese äußern sich in Form von Kopfschmerzen, (Nüchtern-)Erbrechen, einer im Verlauf zunehmenden Vigilanzminderung sowie Wesensveränderungen. Zudem kann es zu einer abnormen Kopfumfangszunahme, insbesondere bei Kindern unter zwei Jahren, kommen. Das Vorliegen von Stauungspapillen ist abhängig von Dauer sowie Ausprägung der Hirndrucksteigerung. Gelegentlich lassen sich lediglich ein Papillenödem oder bei länger bestehendem erhöhten Hirndruck eine Optikusatrophy nachweisen. Ein unauffälliger Fundusbefund schließt einen Hirntumor nicht aus (Rutkowski et al. 2016).

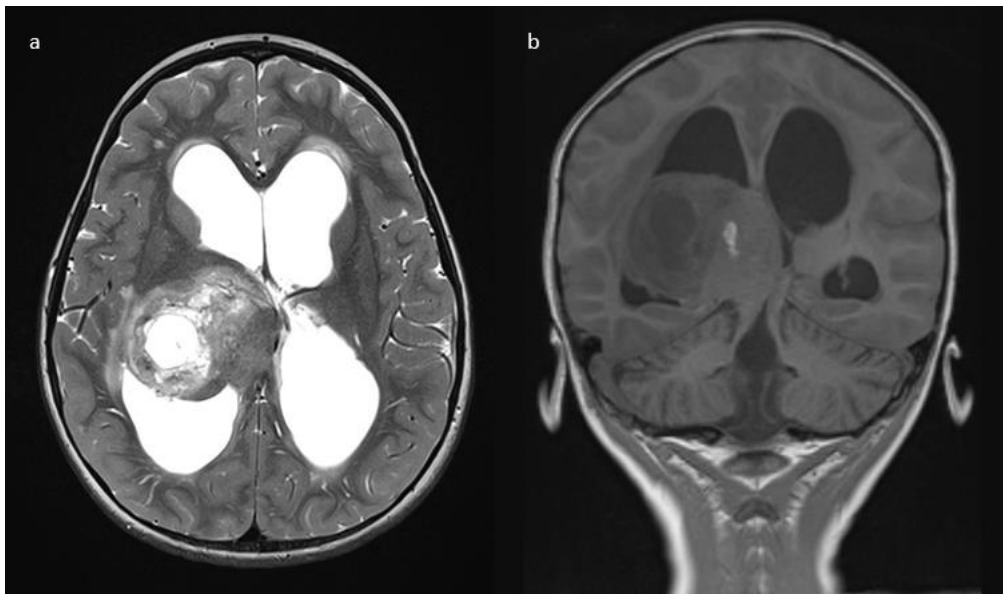


Abbildung 7: Kraniale MRT-Bildgebung eines Patienten mit Hydrocephalus occlusus durch Tumorkompression Kraniale MRT-Bildgebung in transversaler T2-Wichtung (a) sowie koronarer T1-Wichtung (b) eines 6-jährigen, männlichen Patienten mit Diffusem Mittelliniengliom (DMG) ZNS WHO Grad 4, H3K27-alteriert (H3F3A K27M Mutation) aus der HIT-HGG-Datenbank, Göttingen. Es zeigt sich eine tumorbedingte Kompression des Aquaeductus mesencephali mit massivem triventrikulärem Liquoraufstau (a+b) und Liquordiapyese in das periventrikuläre Marklager (a).

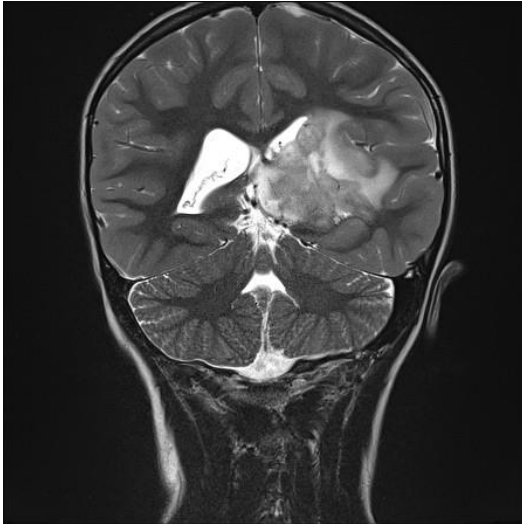


Abbildung 8: Kraniale MRT-Bildgebung eines Patienten mit HGG und perifokalem Ödem Kraniale MRT-Bildgebung mit Kontrastmittel in koronarer T2-Wichtung eines 7-jährigen, männlichen Patienten mit Diffusem Mittelliniengliom (DMG) ZNS WHO Grad 4, H3K27-alteriert (*H3F3A* K27M Mutation) aus der HIT-HGG-Datenbank, Göttingen. Es zeigt sich die intrakranielle Raumforderung frontotemporo-parietal links mit fingerförmigem Marklagerödem sowie Kompression des linken Seitenventrikels.

Häufig kommt es zusätzlich zu den o. g. unspezifischen Fernsymptomen auch zu einer lokalisationspezifischen Symptomatik, welcher eine lokalisationsdiagnostische Bedeutung zukommt (Kramm et al. 2008; Rutkowski et al. 2016). Supratentorielle Tumoren äußern sich hierbei oftmals durch die Entwicklung fokaler neurologischer Symptome, wie beispielsweise spastische Mono- oder Hemiparesen, Hemianopsie oder (fokale) cerebrale Anfälle. Supraselläre Tumorlokalisationen sind häufig verbunden mit visuellen sowie endokrinologischen Auffälligkeiten. Tumoren im Bereich des Hypothalamus können Essstörungen, Störungen der zirkadianen Rhythmik, endokrinologische Störungen, Störungen der Okulomotorik und Visuseinschränkungen hervorrufen. Tumoren des kaudalen Hirnstamms können sich in Form von Hirnnervenparesen (Hirnnerven IX-XII), seitengekreuzter Ausfälle langer Bahnen und Ataxie äußern. Im Bereich des IV. Ventrikels und Vermis cerebelli lokalisierte Tumoren sind häufig gekennzeichnet durch die frühzeitige Entwicklung einer kompressionsbedingten Liquorzirkulationsstörung mit Zeichen der intrakraniellen Drucksteigerung, eine rumpf- und gangbetonte Ataxie, einen Nystagmus und Torticollis. Bei Beteiligung der Kleinhirnhemisphären zeigt sich demgegenüber oftmals eine extremitätenbetonte Ataxie mit Dysmetrie, Dysdiadochokinese und Intentionstremor sowie eine Dysarthrie mit skandierender Sprache. Spinale Tumoren können u. a. eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik durch Nerven- oder Nervenwurzelkompression, spastische oder schlaffe Paresen, Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen oder Gangstörungen verursachen. Hirnnervenparesen können sowohl lokalisationspezifische Symptome als auch Folge einer Hirndrucksteigerung sein (Rutkowski et al. 2016).

1.3.6 Diagnostik

Neben der Anamneseerhebung und umfassenden klinisch-neurologischen Untersuchung steht bei Tumoren des zentralen Nervensystems die bildgebende Diagnostik mittels kranialer und spinaler Magnetresonanztomographie (MRT) mit intravenöser Kontrastmittelapplikation im Vordergrund. Standard der kranialen MRT ist hierbei die Durchführung einer axialen T2-Wichtung mit ergänzender Protonendichte(PD)- oder *fluid attenuated inversion recovery*(FLAIR)-Sequenz sowie eine native und postkontrast-T1-Wichtung zur Dokumentation des Kontrastverhaltens. Die spinale MRT sollte T1- und T2-gewichtete Sequenzen in sagittaler Schichtrichtung sowie ergänzende axiale postkontrast-T1-Aufnahmen zur Differenzierung prominenter Venen gegenüber einer leptomeningealen Tumoraussaat umfassen (Rutkowski et al. 2016). HGG stellen sich magnetresonanztomographisch in der T1-Wichtung hypo- bis hyperintens sowie in der T2-Wichtung deutlich hyperintens aufgrund des zumeist ausgeprägten Begleitödems dar. Circa 90% der HGG zeigen eine Kontrastmittelaufnahme mit unterschiedlichem Verteilungsmuster, so zeigt sich dieses teils nodulär, linear oder bizarr-girlandenförmig (Kramm und Benesch 2018). Bei entsprechenden Zusatzfragestellungen, wie der Tumorzellichte oder dem Vorliegen von Verkalkungen, kann eine native kraniale Computertomographie (cCT) durchgeführt werden (Rutkowski et al. 2016).

Zur endgültigen Diagnosestellung, inklusive WHO-Klassifizierung und -Gradierung, werden in der Regel histopathologische, immunhistochemische und zunehmend molekularbiologische Untersuchungen von – im Rahmen von Tumorresektion oder offen-neurochirurgischer bzw. stereotaktischer Tumorbiopsie gewonnenem – Tumormaterial benötigt (Rutkowski et al. 2016).

Die Beurteilung des Resektionsausmaßes erfordert eine früh-postoperative MRT innerhalb der ersten 48 Stunden bis maximal 72 Stunden postoperativ, jedoch nicht am Operationstag aufgrund unspezifischer Kontrastmittelaustritte durch mögliche operative Gefäßeröffnungen sowie Luftartefakte. Eine spätere Bildgebung eignet sich zur Beurteilung des Vorliegens von Resttumorgewebe nicht, da sich circa drei Tage postoperativ eine unspezifische Schrankenstörung entwickeln kann, welche keine sichere Unterscheidung von Tumorresten zulässt und mit unterschiedlicher Dauer persistiert (Rutkowski et al. 2016).

Zur Beurteilung einer liquorigenen Metastasierung sollte, nach Ausschluss entsprechender Kontraindikationen im Rahmen der vorangegangenen Bildgebung, eine zytologische Liquordiagnostik angestrebt werden. Die Liquorgewinnung sollte mittels lumbaler Liquorpunktion 14 Tage postoperativ vor Beginn einer Chemo- oder Strahlentherapie erfolgen (Rutkowski et al. 2016).

Ergänzend zu genannter Diagnostik kommen weitere Untersuchungen, abhängig von Tumorlokalisierung und klinischer Symptomatik, in Frage. Hierzu gehören insbesondere ophthalmologische Untersuchungen, inklusive Funduskopie mit der Frage nach dem Vorliegen von Stauungspapillen zur Beurteilung des intrakraniellen Drucks sowie Visus- und Gesichtsfeldprüfungen. Des Weiteren können HNO-ärztliche, endokrinologische oder neurophysiologische Untersuchungen erforderlich werden (Rutkowski et al. 2016).

1.3.7 Therapie und Prognose

Die Therapie pädiatrischer HGG besteht in der Regel aus einer möglichst kompletten operativen Tumorresektion mit anschließender Bestrahlung und Chemotherapie. Die größte prognostische Relevanz hat hierbei die komplette Tumorentfernung (Kramm et al. 2008).

Der nachgewiesene therapeutische Effekt der Strahlentherapie ist geringer, überwiegt jedoch den der Chemotherapie. Die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion in Form einer lokalen konformalen Strahlentherapie mit 54-59,4 Gray (Gy) in konventioneller Fraktionierung mit Tageseinzeldosen von 1,8 Gy ist hierbei Therapiestandard. Bei leptomeningealer Metastasierung ist eine Bestrahlung der gesamten kraniospinalen Achse im Rahmen eines individuellen Bestrahlungskonzepts notwendig (Kramm et al. 2008; Kramm und Benesch 2018).

Die Monochemotherapie mit Temozolomid (TMZ) gilt als allgemeiner Goldstandard bei adulten HGG (Stupp et al. 2005) und kommt auch bei pädiatrischen HGG zum Einsatz. Ein günstiges Toxizitätsprofil und die orale Applikation erlauben hierbei eine vorwiegend ambulante Therapieführung (Kramm et al. 2008).

Bezüglich der aktuell hierzulande gängigen Therapieschemata wird hierbei auf Kapitel 2.2 (Material und Methoden, Studienbehandlung) verwiesen.

Trotz oben aufgeführter multimodaler Therapiekonzepte bleibt die Prognose pädiatrischer HGG schlecht. Häufig kommt es bereits innerhalb weniger Monate zu einem Lokalrezidiv oder einer lokalen Tumorprogression. Das Gesamtüberleben beträgt hierbei 13-60% (Kramm und Benesch 2018).

Säuglinge und Kleinkinder unter drei Jahren (infantile HGG) zeigen ein deutlich besseres Überleben im Vergleich zu älteren Kindern, obschon bei dieser Patientenpopulation auf eine primäre Strahlentherapie zur Vermeidung schwerer neuropsychologischer Schäden verzichtet wird, was auf eine andere Tumorbiologie hinweist (Kramm et al. 2008; Kramm und Benesch 2018).

1.4 Ziel und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit soll der Vergleich epidemiologischer und klinischer Parameter einschließlich Überleben zwischen primär gliomatösen und primär multifokalen Tumorerläsionen einerseits und primär knotig-tumorösen Einzelläsionen andererseits, jeweils bei pädiatrischen hochgradigen Gliomen (pädHGG), sein.

Durch den beschriebenen Vergleich sollen mögliche Unterschiede sowie deren diagnostische, therapeutische und klinisch-prognostische Bedeutung für die genannten unterschiedlichen primären Tumorwachstumsphänotypen von pädHGG identifiziert und somit das Wissen um diese seltene Krankheitsgruppe weiter vermehrt werden.

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, stellen Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter eine seltene Krankheitsentität dar. Pädiatrische Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) sind

hierbei die häufigsten soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter sowie die zweithäufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter insgesamt, lediglich übertroffen von den Leukämien (Erdmann et al. 2020). Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen sind umfassende Untersuchungen und koordinierte klinische Studien notwendig, um das Wissen und Verständnis dieser Erkrankungen sowie Optimierungen in der Therapie zu ermöglichen.

Die Gruppe der pädiatrischen ZNS-Tumoren ist eine inhomogene Krankheitsgruppe, welche sich histologisch, genetisch und biologisch unterscheiden lässt (Fleischhack et al. 2018) und durch die WHO-Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems eingeteilt wird. Anhand der histologisch und mittlerweile auch molekular definierten Malignitätsgrade ZNS WHO Grad 1-4 wird zwischen niedriggradigen (eher benignen/niedrigmalignen) und hochgradigen (hochmalignen) ZNS-Tumorerkrankungen unterschieden (Louis et al. 2021). Eine eigene Gruppe der pädiatrischen ZNS-Tumoren stellen die Gliome dar, welche aus Gliazellen (Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikrogliazellen) entstehen. Der Fokus dieser Arbeit soll auf den hochgradigen Gliomen des Kindes- und Jugendalters mit ZNS WHO Grad 3-4 liegen. Hierbei sollen unterschiedliche Phänotypen des Tumorwachstums unter epidemiologischen und klinischen Gesichtspunkten, einschließlich Überleben, miteinander verglichen werden. Dafür werden primär gliomatös, primär multifokal (ohne liquorogene Metastasierung) und primär als Einzelläsion sich präsentierende pädHGG innerhalb der Datenbank der HIT-HGG-Studiengruppe (HIT für Hirntumor, HGG für Hochgradiges Gliom), Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen, identifiziert. Die Datenbank stellt mit erfassten Verläufen von weit über 1000 pädHGG die weltweit größte Sammlung klinischer Parameter bei dieser Tumorgruppe dar und enthält die prospektiv erhobenen Daten der klinischen Studien HIT-GBM-A, -B, -C, -D, HIT-HGG-2007 sowie HIT-HGG-2013.

Im Einzelnen sollen die nachfolgend aufgeführten Arbeitshypothesen untersucht und diskutiert werden:

PädHGG mit primär multifokalem Phänotyp (ohne Leptomeningeose/liquorgene Metastasierung) unterscheiden sich bezüglich epidemiologischer Parameter (wie z. B. Alter bei Diagnose, Geschlecht), der Lokalisation, der therapeutischen Möglichkeiten (besonders bezüglich Tumorresektions- und Bestrahlungsausmaß) und auch im ereignisfreien und Gesamt-Überleben von sich primär gliomatös präsentierenden pädHGG.

PädHGG mit primär multifokalem Phänotyp (ohne Leptomeningeose/liquorgene Metastasierung) unterscheiden sich bezüglich epidemiologischer Parameter (wie z. B. Alter bei Diagnose, Geschlecht), der Lokalisation, der therapeutischen Möglichkeiten (besonders bezüglich Tumorresektions- und Bestrahlungsausmaß) und auch im ereignisfreien und Gesamt-Überleben von sich primär als tumoröse Einzelläsion präsentierenden pädHGG.

PädHGG mit primär gliomatösem Phänotyp unterscheiden sich bezüglich epidemiologischer Parameter (wie z. B. Alter bei Diagnose, Geschlecht), der Lokalisation, der therapeutischen Möglichkeiten (besonders bezüglich Tumorresektions- und Bestrahlungsausmaß) und auch im

ereignisfreien und Gesamt-Überleben von primär sich als Einzelläsion präsentierenden pädHGG.

2 Material und Methoden

2.1 Daten

Die in der vorliegenden Arbeit analysierten Daten entstammen der Datenbank der HIT-HGG-Studiengruppe (HIT für Hirntumor, HGG für Hochgradiges Gliom) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) in Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz. In dieser Datenbank sind klinische Daten zu Studien- und Beobachtungspatient*Innen der folgenden klinischen Studien erfasst:

HIT-GBM-A (Patient*Innenrekrutierung 1995-1997)

HIT-GBM-B (Patient*Innenrekrutierung 1997-1999)

HIT-GBM-C (Patient*Innenrekrutierung 2000-2003)

HIT-GBM-D (Patient*Innenrekrutierung 2003-2007)

HIT-HGG-2007 (Patient*Innenrekrutierung 2009-2017; EudraCT #2007-000128-42)

HIT-HGG-2013 (Patient*Innenrekrutierung 2018-2023 -geplant -; EudraCT #2013-004187-56)

Von den Patient*Innen bzw. ihren gesetzlichen Vertreter*Innen liegt jeweils in der behandelnden Klinik das schriftliche Einverständnis zur Datenweitergabe und -speicherung innerhalb der jeweiligen klinischen Studie vor. Ebenso bestehen hierfür studienspezifisch entsprechende positive Ethikvoten.

Die Studiendatenbank ist physisch in der Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, lokalisiert.

2.2 Studienbehandlung

Die einzelnen Behandlungen innerhalb der Primärtherapiestudien der HIT-HGG-Studiengruppe sind im Überblick in Abbildung 9 aufgeführt. Alle Studienprotokolle empfehlen die möglichst vollständige Tumorresektion, wenn machbar, sowie eine sich anschließende lokale, je nach Patientenalter und Tumorlokalisierung abgestufte, normofraktionierte Radiotherapie der erweiterten Tumorregion in Tageseinzeldosen von jeweils 1,8 Gy (3-5 Jahre: 54,0 Gy Gesamtdosis; ab 6 Jahren: 59,4 Gy Gesamtdosis. Hirnstammgliome: Generell 54,0 Gy Gesamtdosis. Spinale Gliome: Je nach Tumorausdehnung 45,0-54 Gy Gesamtdosis). Darüber hinaus ergibt sich im Detail für jede Studie das jeweils im Folgenden geschilderte therapeutische Vorgehen.

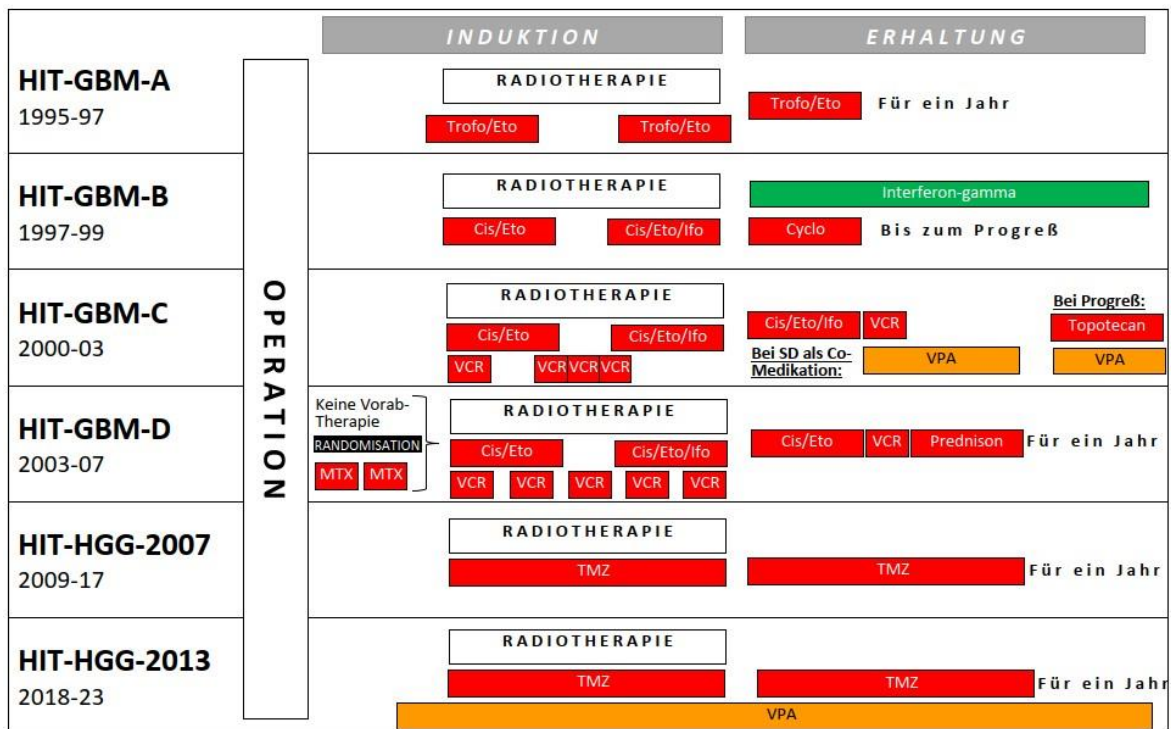


Abbildung 9: Übersicht über die bisherigen Primärtherapiestudienprotokolle der HIT-HGG-Studiengruppe Dargestellt sind die Primärtherapiestudienprotokolle HIT-GBM-A/-B/-C/-D, HIT-HGG-2007 und -2013, welche jeweils im Anschluss an eine (möglichst vollständige) Tumoroperation eine Induktionstherapie in Form einer kombinierten Radiochemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie beinhalten.

Abkürzungen: Cis = Cisplatin; Cyclo = Cyclophosphamid; Eto = Etoposid; Ifo = Ifosfamid; MTX = Methotrexat; SD = *stable disease*, stabile Tumorerkrankung; TMZ = Temozolomid; Trofo = Trofosfamid; VCR = Vincristin; VPA = *valproic acid*, Valproinsäure, Valproat.

2.2.1 HIT-GBM-A

In der HIT-GBM-A-Studie wurde zusätzlich Therapieeffizienz und -toxizität der oralen Chemotherapiekombination aus Trofosfamid (100 mg/m² pro Tag) und Etoposid (VP-16; 25 mg/m² pro Tag) untersucht, die in einem Vier-Wochen-Zyklus appliziert wurde (drei Wochen Chemotherapie, eine Woche Pause). Zwei solcher Zyklen wurden simultan zur Radiotherapie durchgeführt, wobei der erste Zyklus schon eine Woche vor Beginn der Radiotherapie starten sollte. An die Radiotherapie anschließend, sollten die Chemotherapiezyklen insgesamt über ein Jahr fortgeführt werden (Wolff et al. 2000; Wolff et al. 1996).

2.2.2 HIT-GBM-B

Simultan zur Radiotherapie wurden in der HIT-GBM-B-Studie zwei verschiedene Chemotherapieblöcke verabreicht.

Block 1 (PE-Block): Cisplatin (20 mg/m² pro Tag; Tag 1-5), Etoposid (100 mg/m² pro Tag, Tag 1-3).

Block 2 (PEI-Block): Cisplatin (20 mg/m² pro Tag; Tag 1-5), Etoposid (100 mg/m² pro Tag; Tag 1-3), Ifosfamid (1,5 g/m² pro Tag; Tag 1-5).

Für die Erhaltungstherapie wurde das Chemotherapeutikum Cyclophosphamid (300 mg/m²; alle 21 Tage) in Kombination mit einer Immuntherapie mittels eingesteigerter täglicher subkutaner Interferongaben (Beginn 25 µg/m² pro Tag, bei guter Verträglichkeit wöchentlich um 25 µg/m² steigerbar bis 175 µg/m² pro Tag) verabreicht (Wolff et al. 2002; Wolff et al. 2006). Therapieende stellte dabei das Auftreten eines Progresses bzw. Rezidives dar.

2.2.3 HIT-GBM-C

Die simultane Chemotherapie zur Bestrahlung war in der HIT-GBM-C-Studie, genauso wie in der HIT-GBM-D-Studie, lediglich ergänzt durch vier zusätzliche wöchentliche Gaben Vincristin (1,5 mg/m²; maximal 2 mg) von Tag 5 (=letzter Tag des PE-Blockes) bis Tag 26 nach Bestrahlungsbeginn; der PEI-Block erfolgte ab Tag 36.

In der Erhaltungstherapie wurde vier Wochen nach Ende der Radiotherapie alle 28 Tage ein Zyklus – bestehend aus einem PEI-Block an Tag 1, gefolgt von Vincristin an Tag 21 – insgesamt fünf Mal wiederholt. Nach dem fünften Erhaltungszyklus wurde dann noch ein sechster PEI-Block, dieses Mal ohne Vincristin angehängt.

Ab dem zweiten PEI/Vincristin-Erhaltungszyklus sollte bei stabiler Tumorerkrankung (*stable disease*, SD) zusätzlich noch Valproinsäure eingesteigert werden (Beginn mit 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag, dann wöchentliche Steigerung der täglichen Dosis um 10 mg/kg Körpergewicht bis Erreichen eines Zieltalspiegels im Serum von 100-150 µg/ml) (Wolff et al. 2010).

Bei Auftreten eines Rezidives oder Progresses der Tumorerkrankung sollte eine Zweitlinien-Therapie mit dem Chemotherapeutikum Topotecan begonnen werden (initial 0,4 mg/m² Körperoberfläche pro Tag mit wöchentlicher Steigerung von 0,1-0,2 mg/m² Körperoberfläche pro Tag bis zur Zieldosis von 2,0 mg/m² Körperoberfläche pro Tag) (Wagner et al. 2004).

2.2.4 HIT-GBM-D

In der HIT-GBM-D-Studie wurde in einem prä-radiotherapeutischen Fenster die Gabe von zwei Blöcken mittelhoch-dosiertem Methotrexat (5 g/m² Körperoberfläche) (=experimenteller Therapiearm) im Vergleich zu keiner Zusatztherapie (=Standardtherapiearm) randomisiert geprüft. In beiden Therapiearmen erfolgte dann die Radiochemotherapie identisch zur Radiochemotherapie gemäß HIT-GBM-C-Protokoll. Auch die Erhaltungstherapie war für beide Therapiearme gleich und bestand aus einem Block mit Vincristin (1,5 mg/m² Körperoberfläche; Maximaldosis 2 mg) an den Tagen 1, 8 und 15, Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea (CCNU, Lomustin; 100 mg/m²

Körperoberfläche) an Tag 2 sowie Prednison (40 mg/m² Körperoberfläche) von Tag 1 bis 11, dann ausschleichend bis Tag 17. Dieser Erhaltungstherapieblock wurde alle sechs Wochen für insgesamt acht Zyklen verabreicht (Wolff et al. 2011).

2.2.5 HIT-HGG-2007

In Analogie zur erfolgreichen klinischen Studie mit dem Chemotherapeutikum Temozolomid bei erwachsenen Patienten mit neu-diagnostiziertem Glioblastom (Stupp et al. 2005) wurde in der HIT-HGG-2007-Studie während der Radiotherapie Temozolomid (75 mg/m² Körperoberfläche pro Tag) täglich über den gesamten Zeitraum der Bestrahlung (jedoch maximal für 49 Tage) angewandt. In der Erhaltungstherapie wurde Temozolomid in einer höheren Dosierung (150-200 mg/m² Körperoberfläche pro Tag) über jeweils fünf Tage gegeben. Dieser Erhaltungstherapieblock wurde alle 28 Tage für ein Jahr wiederholt (Seidel et al. 2018). Damit war die Erhaltungstherapie doppelt so lange wie in der oben erwähnten Erwachsenen-Glioblastom-Studie (Stupp et al. 2005), wo sie nur über sechs Monate fortgeführt wurde.

2.2.6 HIT-HGG-2013

In HIT-HGG-2013 sollte die simultane Radiochemotherapie und Erhaltungstherapie mit Temozolomid, wie sie aus der Vorgängerstudie HIT-HGG-2007 bekannt war, durch die Gabe des Antiepileptikums und Histon-Deacetylase(HDAC)-Inhibitors Valproinsäure signifikant verstärkt werden. Dabei sollte so früh wie möglich nach Diagnosebestätigung, spätestens mit dem Beginn der Bestrahlung, Valproinsäure analog zum HIT-GBM-C-Protokoll eingesteigert werden (Wolff et al. 2010). Es wurde aber ein niedrigerer Zieltalspiegel im Serum im Vergleich zu HIT-GBM-C angestrebt, nämlich 75-100 µg/ml. Dieser Zieltalspiegel korrelierte mit der maximal tolerierbaren Dosis von Valproinsäure, die zur Behandlung von Kindern mit rezidierten soliden Tumoren in einer klinischen Phase 1 Studie eingesetzt wurde (Su et al. 2011).

2.3 Auswahl der Patient*Innenkohorten

Für die vorliegende Arbeit wurden anhand der HIT-HGG-Datenbank-Datei hitall1075 vom 07.01.2022 zwei pädiatrische Patient*Innenkohorten identifiziert, die entweder an einem primär multifokalen/multizentrischen hochgradigen Gliom, in der Folge unter PMF zusammengefasst, oder einer Gliomatosis cerebri (GC) litten. Anhand der klinischen und demographischen Eigenschaften der Patient*Innen in beiden Gruppen wurden dann im weiteren Verlauf verschiedene Kontrollkohorten definiert, deren Auswahlprocedere ebenso wie das Auswahlprocedere der PMF- und GC-Gruppen im Folgenden jeweils näher beschrieben werden.

Zunächst jedoch soll der primäre Screeningprozess beschrieben werden, wo aus n=1868 pädHGG-Patient*Innen der hitall1075-Datei n=1334 Patient*Innen vorausgewählt wurden, die dann in Bezug auf die PMF-, GC- und Kontrollkohorten weitere Auswahlprozesse durchliefen.

Die n=1868 pädHGG-Patient*Innen wurden anhand folgender Parameter gescreent und auf n=1334 eingengt:

1. Patient*Innen der klinischen Studien HIT-GBM-A, -B, -C, -D sowie HIT-HGG-2007 und HIT-HGG-2013.
2. Patient*Innen, die als Beobachtungspatient*Innen über HIT-SKK in der Datenbank erfasst werden.
3. Keine Patient*Innen, bei denen keine Referenzhistologie durchgeführt wurde (Ausnahme: Lokalisation „Pons“ mit durchgeführter referenzradiologischer Beurteilung).
4. Keine Patient*Innen ≥ 18 Jahre (bei Diagnosestellung).

Der Screening- und Auswahlprozess ist in Abbildung 10 dargestellt.

2.3.1 Kohorte mit primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliomen und primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri

Unter den nach erstem Screening verbliebenen n=1334 pädHGG-Patient*Innen wurden basierend auf der Sichtung der Lokalisations-, Histologie- und neuroradiologischen Referenzparameter n=72 Fälle mit V. a. PMF und n=45 mit V. a. GC identifiziert.

Mit Hilfe des Studiums der Referenzneuroradiologiebefunde in den Papierakten der Studienpatient*Innen mit V. a. PMF und V. a. GC sowie von zusätzlichen für andere Projekte erhobenen neuroradiologischen Referenzbefunden mit bestätigten PMF oder GC konnten letztendlich aus den PMF- und GC-Verdachtsfällen sowie aus den verbliebenen Kontrollpatient*Innen n=37 Patient*Innen mit PMF und n=51 Patient*Innen mit GC bestätigt werden.

Gleichzeitig wurde die Kontrollkohorte bezüglich Altersspanne und Tumordiagnose an die bestätigten PMF- und GC-Fälle angeglichen. Auch wurden alle Patient*Innen, bei denen eine bestätigte oder der Verdacht auf eine Liquormetastasierung bestand, ebenso wie alle Fälle ohne vorhandene referenzhistologische und/oder referenzneuroradiologische Tumordiagnose aus der Kontrollgruppe entfernt, sodass letztendlich die Kontrollkohorte weiter auf n=997 Patient*Innen eingeschränkt wurde.

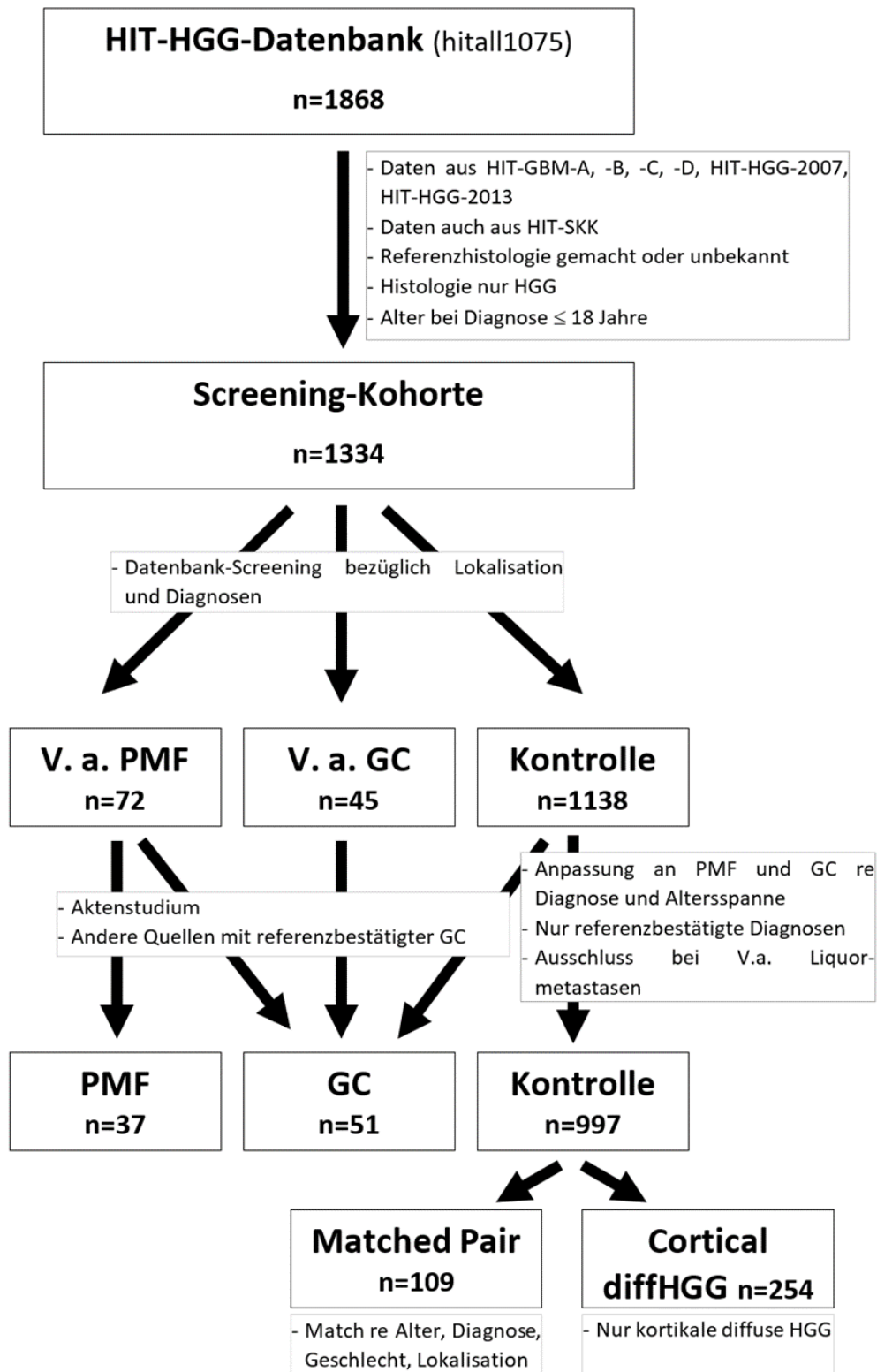


Abbildung 10: Übersichtsdarstellung des Patient*Innen-Screening- und Auswahlprozesses
Abkürzungen: Cortical diffHGG = kortikale diffuse pädiatrische hochgradige Gliome als Kontrolle für primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri; GC = primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri; HGG = hochgradiges Gliom; Matched Pair = Matched-Pair-Kontrolle für primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome; PMF = Primär multifokales pädiatrisches hochgradiges Gliom; re = *regarding*, bezüglich; V. a. = Verdacht auf.

2.3.2 Matched-Pair-Kontrolle für primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome

Aus der Kontrollkohorte wurden n=109 Patient*Innen identifiziert, die ein *Matched Pair* bezüglich Alter, Tumordiagnose, Geschlecht und Lokalisation für die PMF-Patient*Innen darstellten. Nicht immer konnte bezüglich aller vier Parameter ein vollständiges *Match* gefunden werden; die passende Tumordiagnose war allerdings obligat. Bezüglich Alter, Geschlecht und Lokalisation wurde dann immer das bestmögliche *Match* gesucht. Für einige PMF-Patient*Innen ergab sich nur ein akzeptables *Match*, für andere bezüglich aller vier Parameter mehrere sehr gut passende Match-Patient*Innen. Daraus ergibt sich die Zahl von 109 Matched-Pair-Kontrollpatient*Innen.

2.3.3 Kortikale diffuse pädiatrische hochgradige Gliome als Kontrolle für primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri

Für die Patient*Innen mit bestätigter Gliomatosis cerebri wurde eine Kontrollkohorte definiert, in der alle Patient*Innen aus der allgemeinen Kontrollgruppe mit führender kortikaler Tumorlokalisation und Diagnose eines diffusen hochgradigen Glioms geführt wurden (n=254). Damit sollte dem Charakter der Gliomatosis cerebri als diffuses hochgradiges Gliom mit definitionsgemäß überwiegend kortikalem Befallsmuster Rechnung getragen werden.

2.4 Definitionen von Überlebensparametern, Tumordiagnosen (inklusive jeweilig angewandter WHO-Klassifikation für Hirntumoren), Tumorlokalisationsgruppen sowie Tumorresektionsausmaß

In der vorliegenden Arbeit wurde für die statistische Auswertung auf die Definitionen von Parametern zurückgegriffen, wie sie in den jeweiligen Studienprotokollen (siehe 2.2) formuliert waren.

2.4.1 Definition von Überlebensparametern

Ereignis (*event*): Ein Ereignis umfasst in der vorliegenden Arbeit entsprechend der gleichbleibenden Definition in allen einfließenden Studienprotokollen folgende vier Ereignisse, die die jeweiligen Studienpatient*Innen betreffen können: Tumorprogress, Tumorrezidiv, Zweitmalignom, Tod jeglicher Ursache.

Ereignisfreies Überleben (*event-free survival, EFS*): Entsprechend obiger Definition eines Ereignisses beschreibt das EFS die Zeitdauer zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem dokumentierten Datum für das Auftreten eines Ereignisses (Progress, Rezidiv, Zweitmalignom, Tod). Bei Patient*Innen, bei denen bisher kein solches Ereignis eingetreten

ist, bezieht sich die EFS-Definition auf den Zeitraum von Erstdiagnose bis zum Datum der letzten in der HIT-HGG-Studiendatenbank dokumentierten Beobachtung.

Gesamtüberleben (*overall survival, OS*): Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Erstdiagnosedatum und dem Todesdatum einer Patient*In. Bei Patient*Innen, die als lebend geführt werden, bezieht sich die OS-Definition auf den Zeitraum von Erstdiagnose bis zum Datum der letzten in der HIT-HGG-Studiendatenbank dokumentierten Beobachtung.

2.4.2 Tumordiagnosen (inklusive jeweilig angewandter WHO-Klassifikation für Tumoren des zentralen Nervensystems)

Die Tumordiagnosen, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, basieren, dem Jahr der Diagnosestellung entsprechend, auf vier neuen und einer überarbeiteten Edition der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems (Kleihues et al. 1993; Kleihues et al. 2002; Louis et al. 2007; Louis et al. 2016; Louis et al. 2021).

Die Tumordiagnosen „Diffuses intrinsisches Ponsgliom (DIPG)“ und „Gliomatosis cerebri (GC)“ stellen reine neuroradiologische und im eigentlichen Sinne keine histopathologischen/molekulargenetischen Diagnosen dar; in den o.g. WHO-Klassifikationen sind sie seit der überarbeiteten 4. Edition von 2016 nicht mehr als neuropathologisch definierte Tumordiagnosen vertreten (Louis et al. 2016).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Tumordiagnosen mit den entsprechenden Bezeichnungen aus den zum Diagnosezeitpunkt gültigen WHO-Klassifikationen werden in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Zuordnung der in der vorliegenden Arbeit aufgetretenen Tumordiagnosen in Abhängigkeit von der jeweils zum Diagnosezeitpunkt gültigen WHO-Hirntumorklassifikation

Tumor-diagnose	2. Edition (1993)	3. Edition (2000)	4. Edition (2007)	Überarbeitete 4. Edition (2016)	5. Edition (2021)
Glioblastom WHO IV (GBM IV)	- Glioblastom*	- Glioblastom*	- Glioblastom*	- Glioblastom, IDH-Wildtyp - Glioblastom-IDH-Wildtyp, epitheloides Glioblastom - Glioblastom-IDH-Wildtyp, Gliosarkom - Glioblastom-IDH mutiert - Glioblastom, NOS	- Astrocytoma, IDH mutant, CNS 4**** - Glioblastoma, IDH-Wildtyp**** - Glioblastom, NOS - Diffuses hemisphärisches Gliom, H3 G34-mutiert - Diffuses hochgradiges Gliom vom pädiatrischen Typ, H3-Wildtyp und IDH-Wildtyp# - (Hemisphärisches Gliom vom infantilen Typ)
Riesenzellglioblastom WHO IV (RZ-GBM IV)	- Riesenzellglioblastom	- Riesenzellglioblastom	- Riesenzellglioblastom	- Glioblastom, IDH-Wildtyp, Riesenzellglioblastom	- Glioblastom, IDH-Wildtyp, Riesenzellglioblastom
Diffus intrinsisches Pongliom/Diffuses Mittelliniengliom WHO IV (DIPG/DMG IV)				- DMG**	- DMG***
Anaplastisches Astrozytom WHO III (AA III)	- Anaplastisches (malignes) Astrozytom*	- Anaplastisches Astrozytom*	- Anaplastisches Astrozytom*	- Anaplastisches Astrozytom, IDH mutiert - Anaplastisches Astrozytom, IDH Wildtyp - Anaplastisches Astrozytom, NOS	- Astrocytoma, IDH mutant, CNS 3**** - Anaplastisches Astrozytom, NOS - Diffuses hochgradiges Gliom vom pädiatrischen Typ, H3-Wildtyp und IDH-Wildtyp#
Pilozytisches Astrozytom mit Anaplasie Analog WHO III (APA III)	- Anaplastisches (pilozytisches) Astrozytom	- Anaplastisches (malignes) pilozytisches Astrozytom	- Anaplastisches (malignes) pilozytisches Astrozytom	- Pilozytisches Astrozytom mit Anaplasiezeichen	- Pilozytisches Astrozytom mit Anaplasiezeichen - (Hochgradiges Astrozytom mit piloiden Charakteristika)##
Anaplastisches Oligodendrogliom WHO III (AO III)	- Anaplastisches (malignes) Oligodendrogliom	- Anaplastisches Oligodendrogliom	- Anaplastisches Oligodendrogliom	- Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert - Anaplastisches Oligodendrogliom, NOS	- Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert, CNS 3 - Anaplastisches Oligodendrogliom, NOS

Tumor-diagnose	2. Edition (1993)	3. Edition (2000)	4. Edition (2007)	Überarbeitete 4. Edition (2016)	5. Edition (2021)
Anaplastisches Oligoastrozytom WHO III (AOA III)	- Anaplastisches (malignes) Oligoastrozytom	- Anaplastisches Oligoastrozytom	- Anaplastisches Oligoastrozytom	- Anaplastic Oligoastrozytom, NOS	- Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert, CNS 3 - Anaplastisches Oligoastrozytom, NOS
Anaplastisches Gangliogliom WHO III (AGG III)	- Anaplastisches (malignes) Gangliogliom	- Anaplastisches Gangliogliom	- Anaplastisches Gangliogliom	- Anaplastisches Gangliogliom	- Nicht mehr erwähnt
Gliomatosis cerebri (GC)	- Gliomatosis cerebri	- Gliomatosis cerebri	- Gliomatosis cerebri	- Nicht mehr erwähnt	- Nicht mehr erwähnt

Erklärungen: WHO und CNS sind Abkürzungen, die tumorklassifikationsspezifisch den jeweiligen Malignitätsgrad (Dignität) in der üblichen I-IV bzw. 1-4 Skala wiedergeben. NOS steht für „*not otherwise specified*“ und beschreibt Tumordiagnosen, die sich aus vielfältigsten Gründen der molekularen Klassifizierung entzogen haben.

*Glioblastome und anaplastische Astrozytome in Mittellinienlokalisationen könnten nach 2016 auch als DMG, H3K27M mutiert, WHO IV, diagnostiziert worden sein.

**Nur wenn im DIPG-Biopsat eine H3K27M-Mutation gefunden wurde; DIPG als neuroradiologische Diagnose ohne Biopsie existiert nur noch beschreibend.

***Nur wenn im DIPG-Biopsat eine H3K27M-Mutation oder eine EZHIP-Überexpression gefunden wurde; DIPG als neuroradiologische Diagnose ohne Biopsie existiert nur noch beschreibend.

****Eigentlich als „vom adulten Typ“ klassifiziert.

#Anaplastische Astrozytome und Glioblastome der früheren WHO-Klassifikationen können nun gemeinsam in dieser neuen Tumorgruppe auftauchen.

##Diese Tumorgruppe hat mit dem anaplastischen pilozytischen Astrozytom früherer WHO-Klassifikationen wahrscheinlich nichts gemein und kommt meist nur im Erwachsenenalter vor.

2.4.3 Tumorlokalisationsgruppen

Je nach führender Tumorlokalisation in der HIT-HGG-Datenbank wurden die Tumore durch zwei Untersucher*Innen (Anna Tacke, Christof Kramm) einer der folgenden fünf Tumorlokalisationsgruppen zugeordnet. Bei großen überlappenden Tumoren wurde die erstgenannte Tumorlokalisation im Freitexttumorlokalisationsparameter, der in der Regel auf der Tumorlokalisationsbeschreibung im neuroradiologischen Referenzbefund beruht, für die Einteilung in die Tumorlokalisationsgruppe verwendet. Bei den sehr wenigen hiernach unklar gebliebenen Einzelfällen wurde nach Diskussion unter den beiden Untersucher*Innen die am ehesten zutreffende Tumorlokalisationsgruppeneinteilung getroffen:

- Kortex (Kortex plus kortikales Marklager, Seitenventrikel, Balken).
- Hirnstamm (Pons, Medulla oblongata, Tegmentum, Tectum, Mesenzephalon).

- Thalamus (Thalamus, Basalganglien, 3. Ventrikel, Hypothalamus, Pinealisloge, Hypophyse).
- Zerebellum (Kleinhirn, 4. Ventrikel).
- Spinal.

2.4.4 Tumorresektionsausmaß

Das Tumorresektionsausmaß, auch als Resektionsgrad bezeichnet, wird interdisziplinär durch Neurochirurgen und Neuroradiologen nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Hirntumore (*Brain Tumour Group*) der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (*Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique*, SIOP) beurteilt (Gnekow 1995). Diese Definition galt gleichermaßen für alle in der vorliegenden Arbeit gültigen Studienprotokolle.

Nach dieser Definition ergeben sich folgende Tumorresektionsausmaße:

- Total (Komplette Tumorresektion, kein Hinweis auf Resttumor im frühpostoperativen MRT).
- Subtotal (weitgehende, in der Regel $\geq 90\%$ erfolgte Tumorresektion; maximal nur randbetonte Kontrastmittelanreicherung im Operationsgebiet, kein ausmessbarer Resttumor im frühpostoperativen MRT).
- Partiiell (in der Regel deutlich $< 90\%$ erfolgte Tumorresektion; in mindestens zwei Diametern ausmessbarer Resttumor im frühpostoperativen MRT).
- Biopsie (nur Entnahme von Gewebeproben; im frühpostoperativen MRT keine signifikante Veränderung der Tumorgröße im Vergleich zur präoperativen Tumorgröße).

2.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit wurde die Statistik-Software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) in der Version 27 verwendet (IBM Deutschland, Ehningen, Deutschland).

Für die Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ verwendet, die korrespondierenden signifikanten p-Werte lagen entsprechend bei $p<0,05$, es wurde ein Konfidenzintervall (*confidence interval*, CI) von 95% festgelegt.

2.5.1 Deskriptive Statistik

Im Bereich der deskriptiven Statistik wurden folgende Parameter für die verschiedenen Kohorten (PMF, GC, Kontrolle allgemein, *Matched Pair*, kortikale diffuse HGG) erfasst:

- Tumordiagnose.
- Altersparameter (Mittelwert, Median, Spanne).
- Tumorlokalisationsgruppe.
- Tumorresektionsausmaß.
- Bestrahlungsparameter (Bestrahlung ja/nein; Mittelwerte und Mediane der Bestrahlungsdosen).
- Chemotherapieparameter (Chemotherapie ja/nein; Chemotherapie nach welchem Studienprotokoll).
- Tumorprädispositionssyndrom (ja/nein).
- HGG als Zweitmalignom (ja/nein).

Signifikanztestungen in Bezug auf etwaige Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Parameter zwischen den verschiedenen Gruppen erfolgten mittels Chi-Quadrat-Test, bei Vergleich von Mittelwerten unter Annahme einer Normalverteilung der verglichenen Kohorten mittels Student's t-Test. Auf Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov getestet.

2.5.2 Überlebenszeitanalysen

Die Überlebenszeitanalysen für EFS und OS wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und jeweils in folgenden Pärchen miteinander verglichen:

- Primär multifokale pädiatrische HGG versus primäre pädiatrische GC.
- Primär multifokale pädiatrische HGG versus Gesamtkontrolle pädiatrischer HGG.
- Primär multifokale pädiatrische HGG versus Matched-Pair-Kontrolle.
- Primäre pädiatrische GC versus Gesamtkontrolle pädiatrischer HGG.
- Primäre pädiatrische GC versus Kontrolle mit kortikalen diffusen pädiatrischen HGG.

Die Signifikanz etwaiger Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten im Pärchenvergleich wurde mittels Log-Rank-Test geprüft.

Multivariatanalysen des EFS und OS unter Einbeziehung der Parameter Alter, Geschlecht, Tumordiagnose, Tumorresektionsausmaß (nicht für primäre pädiatrische GC) und Lokalisationsgruppe erfolgte mittels Cox-Regressionsanalyse für alle Kohorten.

Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse wurden mittels *Hazard Ratio* (HR), dem 95%-Konfidenzintervall (CI) sowie den jeweiligen Signifikanzwerten für die unterschiedlichen Parameter dargestellt. Die *Hazard Ratio* ist dabei ein Maß für das zu jeder Zeit instantane

Risiko der jeweiligen Patient*Innen-Kohorte zu versterben, im Vergleich zu dem zu jeder Zeit instantanen Risiko einer Referenzgruppe, zu versterben. Bei einer *Hazard Ratio*=1 ist das instantane Risiko, zu versterben in den verglichenen Kohorten gleich. Ist die *Hazard Ratio*>1, ist das instantane Risiko der Nicht-Referenzkohorte, zu versterben, größer. Bei einer *Hazard Ratio*<1 ist das instantane Risiko, zu versterben, geringer (Zwiener et al. 2011).

3 Auswertung/Ergebnisse

3.1 Patient*Innenkohorten

3.1.1 Primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome (PMF)

Nach in Kapitel 2.3 (Material und Methoden) beschriebenem Screening-Prozess wurden aus der HIT-HGG Datenbank insgesamt n=37 Patient*Innen mit primär multifokalem pädiatrischen hochgradigen Gliom (PMF) identifiziert.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei 12,6 Jahren mit einem Altersmittelwert von 11,7 Jahren und einer Altersrange von 2,9-17,0 Jahre.

Unter den 37 Patient*Innen befanden sich n=13 weibliche (35%) und n=24 männliche (65%) Patient*Innen.

Bezüglich der Tumordiagnosen fanden sich jeweils n=1 Patient*In mit DIPG/DMG IV (3%), APA III (3%), AO/AOA III (3%), AGG III (3%) sowie GC (2%). Bei n=18 Patient*Innen ergab sich die Diagnose eines GBM IV (49%) und bei n=2 Patient*Innen die eines RZ-GBM IV (5%). Des Weiteren erhielten n=12 Patient*innen die Diagnose eines AA III (32%). Unter den genannten Patient*Innen ließen sich insgesamt n=5 Patient*Innen identifizieren, welche zusätzlich zu einem primär multifokalen Wachstum auch die radiologischen Kriterien einer Gliomatosis cerebri erfüllten. Von diesen n=5 Patient*Innen wurden n=3 der Tumordiagnose GBM IV sowie jeweils n=1 der Gruppe der AA III und GC zugeordnet.

Bei den primär multifokalen pädHGG (PMF) war die Haupttumorlokalisation Kortex mit n=21 Patient*Innen (57%) am häufigsten vertreten. Am zweithäufigsten fand sich die Hauptlokalisation Thalamus mit n=10 Patient*Innen (27%), gefolgt von der Hauptlokalisation Zerebellum bei n=4 Patient*Innen (11%). Die Hauptlokalisationen Hirnstamm und spinal waren mit jeweils n=1 Patient*In am seltensten vertreten.

Von den n=37 Patient*Innen wurde bei n=1 Patient*In (3%) eine totale Tumoresektion und bei n=6 Patient*Innen (16%) eine subtotale Tumoresektion erreicht. Bei n=16 Patient*Innen (43%) wurde eine partielle Tumoresektion durchgeführt. N=14 Patient*Innen (38%) erhielten lediglich eine Tumorbiopsie.

Bezüglich der weiteren Behandlung erhielten n=34 Patient*Innen (92%) eine Radiotherapie, demgegenüber gab es n=3 Patient*Innen (8%), welche nicht bestrahlt wurden. Die Dosisspanne lag zwischen 30 und 60 Gy mit einem Dosis-Mittelwert von 55,9 Gy und einer medianen Strahlendosis von 57 Gy. Von den insgesamt n=37 Patient*Innen erhielten n=2 (5%) keine Chemotherapie. N=2 Patient*Innen (5%) wurden im Rahmen des HIT-GBM-C Protokolls, n=10 Patient*Innen (27%) gemäß HIT-GBM-D Protokoll sowie n=23 Patient*Innen (62%) gemäß HIT-HGG-2007 Protokoll chemotherapeutisch behandelt.

Bei n=25 PMF-Patient*Innen (68%) lagen Informationen bezüglich des Vorliegens eines Tumorprädispositionssyndroms vor. Von genannten n=25 Patient*Innen wiesen 20% (n=5) eine bekannte Tumorprädisposition, demgegenüber zeigten 80% (n=20) keine solche Prädisposition.

Bei n=2 Patient*Innen (5%) handelte es sich bei dem primär multifokalen HGG um ein Zweitmalignom. N=22 (60%) wiesen keine vorausgegangene Tumorerkrankung auf. Für die restlichen 13 Patient*Innen (35%) lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

3.1.2 Primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri (GC)

Aus der HIT-HGG-Datenbank konnten n=51 Patient*Innen mit primär pädiatrischer Gliomatosis cerebri (GC) identifiziert werden.

Das Alter bei Diagnosestellung lag in dieser Patientenkohorte zwischen 4,3 und 17,6 Jahren mit einem Altersmittelwert von 12,6 Jahren und einem Altersmedian von 12,3 Jahre.

Die Patientenkohorte bestand zu 31% aus weiblichen (n=16) und 69% aus männlichen (n=35) Patient*Innen.

Die führende Tumordiagnose in der Gruppe der primären pädiatrischen GC war das AA III mit 55% (n=28), gefolgt von GC als radiologischer Diagnose mit 17% (n=9) und GBM IV mit 16% (n=8). Es fanden sich zudem n=2 Patient*Innen (4%) mit RZ-GBM IV und n=1 Patient*In (2%) mit der Diagnose eines DIPG/DMG IV. N=3 weitere Patient*Innen (6%) fielen unter die Diagnosegruppe „andere HGG“. APA III, AO/AOA III sowie AGG III fanden sich nicht unter den primären pädiatrischen GC.

Alle n=51 GC-Patient*Innen (100%) wiesen die Tumorthauptlokalisierung Kortex auf.

N=35 Patient*Innen (68%) erhielten lediglich eine Tumorbiopsie und n=4 Patient*Innen (8%) keine Tumoroperation. Bei n=9 Patient*Innen (18%) wurde eine partielle Resektion durchgeführt. Bei n=2 Patient*Innen (4%) konnte eine subtotalre und bei n=1 Patient*In (2%) eine totale Tumoresektion erreicht werden.

80% der GC-Patient*Innen (n=41) wurden einer Radiotherapie, mit einer Strahlendosis zwischen 30 und 59,4 Gy, zugeführt. Der Dosis-Mittelwert betrug 54,3 Gy, der Dosis-Median lag bei 54 Gy. Von den n=50 (98%) mit diesbezüglichen Angaben erhielt n=1 Patient*In (2%) keine Chemotherapie und n=3 Patient*Innen (6%) wurden mit anderen Chemotherapien behandelt als den in Kapitel 2.2 beschriebenen Primärtherapiestudien der HIT-HGG-Studiengruppe entsprechend. N=1 Patient*In (2%) wurde chemotherapeutisch gemäß HIT-GBM-A, n=8 Patient*Innen (16%) gemäß HIT-GBM-D, n=26 Patient*Innen (52%) gemäß HIT-HGG-2007 und n=11 Patient*Innen (22%) gemäß HIT-HGG-2013 behandelt.

Eine bekannte Tumorprädisposition fand sich bei n=1 (3%) von n=36 Patient*Innen, bei denen diesbezügliche Informationen vorlagen (71%). N=35 Patient*Innen hiervon (97%) wiesen keine Tumorprädisposition auf.

Bei n=1 GC-Patient*In (2%) handelte es sich um ein Zweitmalignom. 72% (n=37) wiesen keine vorausgegangene Tumorerkrankung auf. Für weitere n=13 Patient*Innen (26%) lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

3.2 Kontrollkohorten

3.2.1 Kontrollkohorte gesamt

Die Kontrollkohorte bestand aus insgesamt n=997 Patient*Innen der HIT-HGG-Studiendatenbank mit pädiatrischem hochgradigem Gliom, die den in Kapitel 2.3 beschriebenen Screeningprozess durchlaufen haben.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei 10,1 Jahren mit einem Altersmittelwert von 10,1 Jahren und einer Altersrange von 2,9-17,9 Jahre.

Unter den n=997 Patient*Innen befanden sich n=466 weibliche (47%) und n=531 männliche (53%) Patient*Innen.

Von den n=997 Patient*Innen erhielten n=324 Patient*Innen (32%) die Diagnose eines DIPG/DMG IV sowie n=322 Patient*Innen (32%) die eines GBM IV. N=246 Patient*Innen (25%) hatten ein AA III. Mit jeweils 3 % waren die Tumordiagnosen RZ-GBM IV (n=26) und APA III (n=27) vertreten. AO/AOA III (n=20) und AGG III (n=22) machten je 2% der Tumordiagnosen der Kontrollkohorte aus. Weitere n=10 Patient*Innen (1%) fielen unter die Diagnosegruppe „andere HGG“.

Die Tumorstammlokalisation Hirnstamm war mit 45% (n=447) am häufigsten vertreten, gefolgt von Kortex mit 30% (n=297) und Thalamus 18% (n=176). Die Hauptlokalisationen Zerebellum mit n=43 Patient*Innen (4%) und spinal mit n=34 Patient*Innen (3%) waren am seltensten vertreten.

Bei n=981 von 997 Kontroll-Patient*Innen (98%) lagen Angaben zum Ausmaß der Tumoroperation vor. Von diesen n=981 Patient*Innen konnte bei n=172 Patient*Innen (17%) eine totale und bei n=130 Patient*Innen (13%) eine subtotale Tumorsektion erreicht werden. Bei n=141 Patient*Innen (14%) wurde eine partielle Tumorsektion durchgeführt. N=277 Patient*Innen (28%) erhielten lediglich eine Tumorbiopsie und n=261 Patient*Innen (26%) keine Tumoroperation.

Bezüglich einer Strahlentherapie lagen bei n=61 der 997 Patient*Innen (6%) der Kontrollkohorte keine diesbezüglichen Angaben vor. Von den übrigen n=936 Patient*Innen erhielten 97% (n=912) eine Radiotherapie mit einer medianen Strahlendosis von 54 Gy bei

einem Dosis-Mittelwert von 55,5 Gy und einer Dosis-Spanne zwischen 1,8 bis 80 Gy. N=24 Patient*Innen (3% der 936 Patient*Innen) wurden nicht bestrahlt.

Von den insgesamt n=997 Patient*Innen fanden sich bei 7% (n=71) keine Angaben zum Erhalt einer Chemotherapie. Bezogen auf die n=926 Patient*Innen mit diesbezüglichen Angaben erhielten 5% (n=44) keine Chemotherapie und 3% (n=27) andere Chemotherapien als die der Therapieprotokolle der HIT-HGG-Studiengruppe. N=24 Patient*Innen (3%) wurden gemäß HIT-GBM-A, n=42 Patient*Innen (5%) gemäß HIT-GBM-B, n=113 Patient*Innen (12%) gemäß HIT-GBM-C, n=213 Patient*Innen (23%) gemäß HIT-GBM-D, n=408 Patient*Innen (44%) gemäß HIT-HGG-2007 und n=55 Patient*Innen (6%) gemäß HIT-HGG-2013 Studienprotokoll chemotherapeutisch behandelt.

Bei 3% (n=23) von n=714 Patient*Innen lag eine bekannte Tumorprädisposition, gegenüber 97% (n=691) ohne eine solche Prädisposition, vor. Bei n=283 der insgesamt 997 Kontroll-Patient*Innen (28%) fand sich hierzu keine Angabe.

Bei n=39 von 710 Kontroll-Patient*Innen (5%) mit diesbezüglich bekannter Angabe handelte es sich um ein Zweitmalignom. N=671 Patient*Innen (95%) wiesen keine vorausgegangene Tumorerkrankung auf. Für weitere n=287 Patient*Innen (29% der Gesamtkohorte) lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

3.2.2 Matched-Pair-Kontrolle

Aus oben beschriebener Kontrollkohorte wurden n=109 Patient*Innen identifiziert, die ein *Matched Pair* bezüglich Alter, Tumordiagnose, Geschlecht und Lokalisation für die Patientenkohorte der primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome (PMF) darstellten. Hierunter befanden sich n=49 weibliche (45%) und n=60 männliche (55%) Patient*Innen in einem Alter zwischen 2,9 und 17,9 Jahren bei Diagnosestellung. Der Altersmittelwert lag hierbei bei 13,4 Jahren und das mediane Alter bei Diagnosestellung bei 12,2 Jahren.

Bezüglich der Tumordiagnosen waren GBM IV mit 56% (n=62) und AA III mit 36% (n=39) am häufigsten vertreten. 3% der Patient*Innen (n=3) hatten ein RZ-GBM IV und 2% (n=2) ein DIPG/DMG IV. Mit jeweils 1% (n=1) kamen die Diagnosen APA III, AO/AOA III und AGG III vor.

Die häufigste Tumorauslokalisation war bei 56% der Patient*Innen (n=61) im Bereich des Kortex. Die Hauptlokalisation Thalamus war mit 35% (n=38) am zweithäufigsten zu finden, gefolgt von einer zerebellären Hauptlokalisation bei 6% (n=7), der Hauptlokalisation Hirnstamm bei 2% (n=2) und am seltensten einer spinalen Hauptlokalisation mit nur n=1 Patient*In (1%).

Bei n=3 Patient*Innen der Matched-Pair-Kohorte (3%) fanden sich keine Angaben zum Ausmaß der Tumoroperation. Von den verbleibenden n=106 Patient*Innen erhielten n=29 (27%) eine totale und n=28 (26%) eine subtotale Tumorresektion. Bei n=23 Patient*Innen

(22%) wurde eine partielle Tumoresektion durchgeführt. N=24 Patient*Innen (23%) erhielten eine Tumorbiopsie und n=2 Patient*Innen (2%) keine Tumoroperation.

Angaben zu einer Bestrahlung oder Chemotherapie lagen bei n=104 der 109 Matched-Pair-Patient*Innen (95%) vor. Hiervon erhielten 97% (n=101) eine Strahlentherapie mit einer medianen Strahlendosis von 59,4 Gy, der Dosis-Mittelwert lag bei 57,7 Gy bei einer Dosis-Spanne von 12 bis 68 Gy. Bezogen auf die n=104 Patient*Innen mit diesbezüglichen Angaben erhielten 1% (n=1) keine Chemotherapie und 7% (n=7) andere Chemotherapien als die der Therapieprotokolle der HIT-HGG-Studiengruppe. N=3 Patient*Innen (3%) wurden gemäß HIT-GBM-A, n=3 Patient*Innen (3%) gemäß HIT-GBM-B, n=15 Patient*Innen (14%) gemäß HIT-GBM-C, n=25 Patient*Innen (24%) gemäß HIT-GBM-D, n=45 Patient*Innen (43%) gemäß HIT-HGG-2007 und n=5 Patient*Innen (5%) gemäß HIT-HGG-2013 Studienprotokoll chemotherapeutisch behandelt.

Bei n=4 von 78 Patient*Innen (5%) der Matched-Pair-Kohorte lag eine Tumörprädisposition, gegenüber n=74 Patient*Innen (95%) ohne eine solche, vor. Bei n=31 Patient*Innen lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

Bei n=9 von 76 Patient*Innen (12%) handelte es sich bei dem pädHGG um ein Zweitmalignom, n=67 Patient*Innen (88%) hatten keine vorausgegangene Tumorerkrankung. Für die restlichen n=33 der 109 Matched-Pair-Patient*Innen (30%) waren diesbezüglich keine Angaben gemacht worden.

3.2.3 Kortikale diffuse pädiatrische hochgradige Gliome

Aus der allgemeinen Kontrollkohorte konnten n=254 Patient*Innen mit führender kortikaler Tumorlokalisation und Diagnose eines diffusen hochgradigen Glioms als Kontrollkohorte für die primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri identifiziert werden.

Das Alter bei Diagnosestellung dieser Kontrollkohorte lag zwischen 2,9 und 17,9 Jahren mit einem Mittelwert von 12,2 Jahren und einem medianen Alter bei Diagnosestellung von 12,9 Jahren.

Von den n=254 Kontrollpatient*Innen waren n=115 weiblich (45%) und n=139 männlich (55%).

Bezüglich der Tumordiagnosen fanden sich jeweils n=1 Patient*In (1%) mit DIPG/DMG IV sowie „andere HGG“-Diagnose. Bei n=149 Patient*Innen (59%) ergab sich die Diagnose eines GBM IV und bei n=23 Patient*Innen (9%) die eines RZ-GBM IV. Des Weiteren erhielten n=80 Patient*Innen (31%) die Diagnose eines AA III.

Alle n=254 Patient*Innen (100%) wiesen definitionsgemäß die Tumorthauptlokalisation Kortex auf.

Von den n=254 Patient*Innen fanden sich bei n=250 (98%) Angaben zur Tumoroperation, hiervon konnte bei n=99 Patient*Innen (40%) eine totale Tumoresektion und bei n=70

Patient*Innen (28%) eine subtotale Tumorresektion erreicht werden. Bei n=41 Patient*Innen (16%) wurde eine partielle Tumorresektion durchgeführt. N=40 Patient*Innen (16%) erhielten lediglich eine Tumorbiopsie.

Bei n=9 der insgesamt 254 Patient*Innen (4%) umfassenden Kontrollkohorte fanden sich keine Angaben bezüglich einer Strahlentherapie. Von den übrigen n=245 Kontrollpatient*Innen erhielten n=242 (99%) eine Bestrahlung mit einer medianen Strahlendosis von 59,4 Gy bei einer Dosis-Spanne von 12 bis 80 Gy mit einem Mittelwert von 57,9 Gy.

Bezüglich einer Chemotherapie fanden sich bei 6% (n=16) der Patient*Innen keine Informationen. Bezogen auf die n=238 Patient*Innen mit diesbezüglichen Angaben erhielten 3% (n=8) keine Chemotherapie und 3% (n=6) andere Chemotherapien als die der Therapieprotokolle der HIT-HGG-Studiengruppe. N=8 Patient*Innen (3%) wurden gemäß HIT-GBM-A, n=10 Patient*Innen (4%) gemäß HIT-GBM-B, n=32 Patient*Innen (13%) gemäß HIT-GBM-C, n=63 Patient*Innen (26%) gemäß HIT-GBM-D, n=93 Patient*Innen (39%) gemäß HIT-HGG-2007 und n=18 Patient*Innen (8%) gemäß HIT-HGG-2013 Studienprotokoll chemotherapeutisch behandelt.

Bei n=194 Kontrollpatient*Innen (76%) lagen Informationen bezüglich des Vorliegens eines Tumorprädispositionssyndroms vor. Von genannten n=194 Patient*Innen wiesen 8% (n=15) eine bekannte Tumorprädisposition, gegenüber 92% (n=179) ohne eine solche Prädisposition, auf.

Bei n=23 von 197 Patient*Innen (12%) mit diesbezüglich verfügbaren Angaben handelte es sich bei dem kortikalen diffusen HGG um ein Zweitmalignom. 88% (n=174) wiesen keine vorausgegangene Tumorerkrankung auf.

Eine Übersichtsdarstellung findet sich nachfolgend in Tabelle 2.

Tabelle 2: Auswertung der untersuchten deskriptiven Parameter in den verschiedenen Kohorten

Parameter	Primär multi-fokale pädHGG	Primäre PädGC	Kontroll-pädHGG (gesamt) 1	Kontroll-pädHGG (Matched Pair) 2	Kontroll-pädHGG (kortikale diffuse pädHGG) 3
Anzahl Patienten	n=37	n=51	n=997	n=109	n=254
<u>Alter bei Diagnose:</u>					
Altersmedian	12,6 Jahre	12,3 Jahre	10,1 Jahre	12,2 Jahre	12,9 Jahre
Altersmittelwert	11,7 Jahre	12,6 Jahre	10,1 Jahre	13,4 Jahre	12,2 Jahre
Altersrange	2,9-17,0 Jahre	4,3-17,6 Jahre	2,9-17,9 Jahre	2,9-17,9	2,9-17,9
<u>Geschlecht:</u>					
Weiblich	n=13 (35%)	n=16 (31%)	n=466 (47%)	n=49 (45%)	n=115 (45%)
Männlich	n=24 (65%)	n=35 (69%)	n=531 (53%)	n=60 (55%)	n=139 (55%)

Parameter	Primär multi-fokale pädHGG	Primäre PädGC	Kontroll-pädHGG (gesamt) 1	Kontroll-pädHGG (Matched Pair) 2	Kontroll-pädHGG (kortikale diffuse pädHGG) 3
<u>Tumordiagnose:</u>					
DIPG*/DMG IV	n=1 (3%)	n=1 (2%)	n=324 (32%)	n=2 (2%)	n=1 (<1%)
GBM IV	n=18§ (49%)	n=8 (16%)	n=322 (32%)	n=62 (56%)	n=149 (59%)
RZ-GBM IV	n=2 (5%)	n=2 (4%)	n=26 (3%)	n=3 (3%)	n=23 (9%)
AA III	n=12§ (32%)	n=28 (55%)	n=246 (25%)	n=39 (36%)	n=80 (31%)
APA III	n=1 (3%)	0	n=27 (3%)	n=1 (1%)	0
AO/AOA III	n=1 (3%)	0	n=20 (2%)	n=1 (1%)	0
AGG III	n=1 (3%)	0	n=22 (2%)	n=1 (1%)	0
GC*	n=1§ (2%)	n=9 (17%)	0	0	0
Andere HGG	0	n=3 (6%)	n=10 (1%)	0	n=1 (<1%)
<u>Hauptlokalisation:</u>					
Kortex	n=21 (57%)	n=51 (100%)	n=297 (30%)	n=61 (56%)	n=254 (100%)
Hirnstamm	n=1 (2%)	0	n=447 (45%)	n=2 (2%)	0
Thalamus	n=10 (27%)	0	n=176 (18%)	n=38 (35%)	0
Zerebellum	n=4 (11%)	0	n=43 (4%)	n=7 (6%)	0
Spinal	n=1 (3%)	0	n=34 (3%)	n=1 (1%)	0
<u>Ausmaß Tumor-OP:</u>					
Total	n=1 (3%)	n=1 (2%)	n=172 (17% a)	n=29 (27% f)	n=99 (40% m)
Subtotal	n=6 (16%)	n=2 (4%)	n=130 (13% a)	n=28 (26% f)	n=70 (28% m)
Partiell	n=16 (43%)	n=9 (18%)	n=141 (14% a)	n=23 (22% f)	n=41 (16% m)
Biopsie	n=14 (38%)	n=35 (68%)	n=277 (28% a)	n=24 (23% f)	n=40 (16%)
Keine OP	0	n=4 (8%)	n=261 (26% a)	n=2 (2% f)	0
Nicht bekannt	0	0	n=16/997 (2%)	n=3/109 (3%)	n=4/254 (2%)
<u>Bestrahlung:</u>					
Ja	34 (92%)	n=41 (80%)	n=912 (97% b)	n=101 (97% g)	n=242 (99% o)
Nein	3 (8%)	n=10 (20%)	n=24 (3% b)	n=3 (3% g)	n=3 (1% o)
Nicht bekannt	0	0	n=61/997 (6%)	n=5/109 (5%)	n=9/254 (4%)
Dosis-Spanne	30-60 Gy	30-59,4 Gy	1,8-80 Gy	12-68 Gy	12-80 Gy
Dosis-Mittelwert	55,9 Gy	54,3 Gy	55,5 Gy	57,7 Gy	57,9 Gy
Dosis-Median	57 Gy	54 Gy	54 Gy	59,4 Gy	59,4 Gy

Parameter	Primär multifokale pädHGG	Primäre PädGC	Kontroll-pädHGG (gesamt) 1	Kontroll-pädHGG (Matched Pair) 2	Kontroll-pädHGG (kortikale diffuse pädHGG) 3
<u>Chemotherapie:</u>					
Keine Chemotherapie	n=2 (5%)	n=1 (2%ox)	n=44 (5% c)	n=1 (1% h)	n=8 (3% p)
Hit-GBM-A	0	n=1 (2%ox)	n=24 (3% c)	n=3 (3% h)	n=8 (3% p)
HIT-GBM-B	0	0	n=42 (5% c)	n=3 (3% h)	n=10 (4% p)
HIT-GBM-C	n=2 (5%)	0	n=113 (12% c)	n=15 (14% h)	n=32 (13% p)
HIT-GBM-D	n=10 (27%)	n=8 (16%ox)	n=213 (23% c)	n=25 (24% h)	n=63 (26% p)
HIT-HGG-2007	n=23 (62%)	n=26 (52%ox)	n=408 (44% c)	n=45 (43% h)	n=93 (39% p)
HIT-HGG-2013	0	n=11 (22%ox)	n=55 (6% c)	n=5 (5% h)	n=18 (8% p)
Andere	0	n=3 (6%ox)	n=27 (3% c)	n=7 (7% h)	n=6 (3% p)
Nicht bekannt	0	n=1/51 (2%)	n=71/997 (7%)	n=5/109 (5%)	n=16/254 (6%)
<u>Tumorprädisposition:</u>					
Ja	n=5/25 (20%)	n=1/36 (3%)	n=23/ (3% d)	n=4 (5% i)	n=15 (8% q)
Nein	n=20/25 (80%)	n=35/36 (97%)	n=691 (97% d)	n=74 (95% i)	n=179 (92% q)
Nicht bekannt	n=12/37 (32%)	n=15/51 (29%)	n=283/997(28%)	n=31/109 (28%)	n=60/254 (24%)
<u>Zweitmalignom:</u>					
Ja	n=2 (5%)	n=1 (2%)	n=39 (5% e)	n=9 (12% k)	n=23 (12% r)
Nein	n=22 (60%)	n=37 (72%)	n=671 (95% e)	n=67 (88% k)	n=174 (88% r)
Nicht bekannt	n=13 (35%)	n=13 (26%)	n=287/997(29%)	n=33/109 (30%)	n=57/254 (22%)

Erläuterungen: * radiologische Diagnose;

§ n=5 Patient*Innen (GBM n=3; AA n=1; GC n=1) erfüllen auch die radiologischen Kriterien einer GC zusätzlich zu primär multifokalem Wachstum;

a bezogen auf 981 Fälle mit bekannten Angaben zum „Ausmaß Tumor-OP“;

b bezogen auf 936 Fälle mit bekannten Angaben zur „Bestrahlung“;

c bezogen auf 926 Fälle mit bekannten Angaben zur „Chemotherapie“;

d bezogen auf 714 Fälle mit bekannten Angaben zu „Tumorprädisposition“;

e bezogen auf 710 Fälle mit bekannten Angaben zu „Zweitmalignom“;

f bezogen auf 106 Fälle mit bekannten Angaben zum „Ausmaß Tumor-OP“;

g bezogen auf 104 Fälle mit bekannten Angaben zur „Bestrahlung“;

h bezogen auf 104 Fälle mit bekannten Angaben zur „Chemotherapie“;

i bezogen auf 78 Fälle mit bekannten Angaben zu „Tumorprädisposition“;

k bezogen auf 76 Fälle mit bekannten Angaben zu „Zweitmalignom“;

m bezogen auf 250 Fälle mit bekannten Angaben zum „Ausmaß Tumor-OP“;

- o bezogen auf 245 Fälle mit bekannten Angaben zur „Bestrahlung“;
- p bezogen auf 238 Fälle mit bekannten Angaben zur „Chemotherapie“;
- q bezogen auf 194 Fälle mit bekannten Angaben zu „Tumorprädisposition“;
- r bezogen auf 197 Fälle mit bekannten Angaben zu „Zweitmalignom“;
- x bezogen auf 50 Fälle mit bekannten Angaben zur „Chemotherapie“.

3.3 Deskriptive Statistik

Die zwei Patientenkohorten der primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome und der primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri wurden hinsichtlich ihrer Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der oben beschriebenen Parameter untersucht.

Die Geschlechterverteilung wies ebenso wie der Altersmittelwert bei Diagnosestellung keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientenkohorten auf.

3.3.1 Tumordiagnose

In der PMF-Kohorte wurde mit n=18 Patient*Innen (49%) am häufigsten ein GBM IV diagnostiziert, gefolgt vom AA III, welches bei n=12 Patient*Innen (32%) vorkam. Ein RZ-GBM IV wurde bei n=2 Patient*Innen (5%) diagnostiziert. Am seltensten kamen die Tumordiagnosen DIPG/DMG IV (3%), APA III (3%), AO/AOA III (3%), AGG III (3%) sowie GC (2%) vor.

Bei den GC-Patient*Innen hingegen wurde mit 55% (n=28) am häufigsten ein AA III diagnostiziert. Die hiernach häufigsten Tumorentitäten waren mit 17% (n=9) eine GC sowie mit 16% (n=8) ein GBM IV. Am seltensten lagen die Tumordiagnosen RZ-GBM IV mit 4% (n=2) und DIPG/DMG IV mit 2% (n=1) vor. „Andere HGG“-Diagnosen waren mit 6% (n=3) vertreten.

Die beschriebenen Unterschiede bezüglich der Häufigkeitsverteilung der diagnostizierten Tumorentitäten waren statistisch signifikant ($p=0,012$). Hierzu siehe auch Abbildung 11 und Tabelle 3.

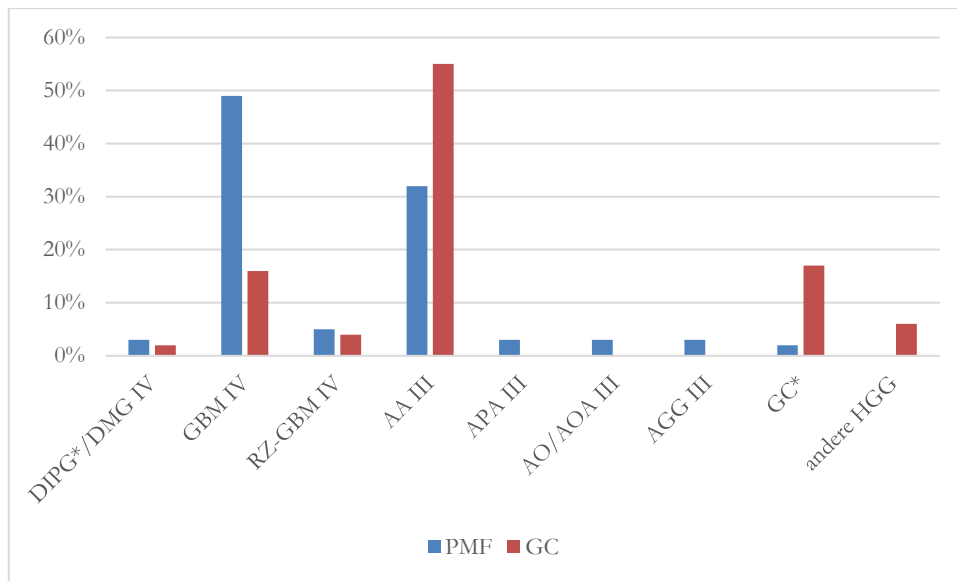


Abbildung 11: Relative Häufigkeiten der verschiedenen Tumordiagnosen in den Patientenkohorten (PMF und GC) Dargestellt ist der jeweilige prozentuale Anteil (Ordinate) der Tumordiagnosen (Abszisse) in den Patientenkohorten primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome (PMF) und primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri; Erläuterungen: * = radiologische Diagnose.

3.3.2 Tumorlokalisationsgruppe

Alle GC-Patient*Innen (100%) wiesen die Tumorhauptlokalisation Kortex auf, wohingegen diese Lokalisation bei den PMF-Patient*Innen mit 57% (n=21) zwar am häufigsten vorkam, jedoch noch weitere Tumorlokalisationsgruppen vertreten waren. So fand sich mit 27% (n=10) eine thalamische, mit 11% (n=4) eine zerebelläre Hauptlokalisation und mit 2% bzw. 3% am seltensten die Tumorlokalisationsgruppen Hirnstamm und spinal.

Die beschriebenen Unterschiede (Abbildung 12) wiesen eine statistische Signifikanz ($p < 0,0001$) auf (Tabelle 3).

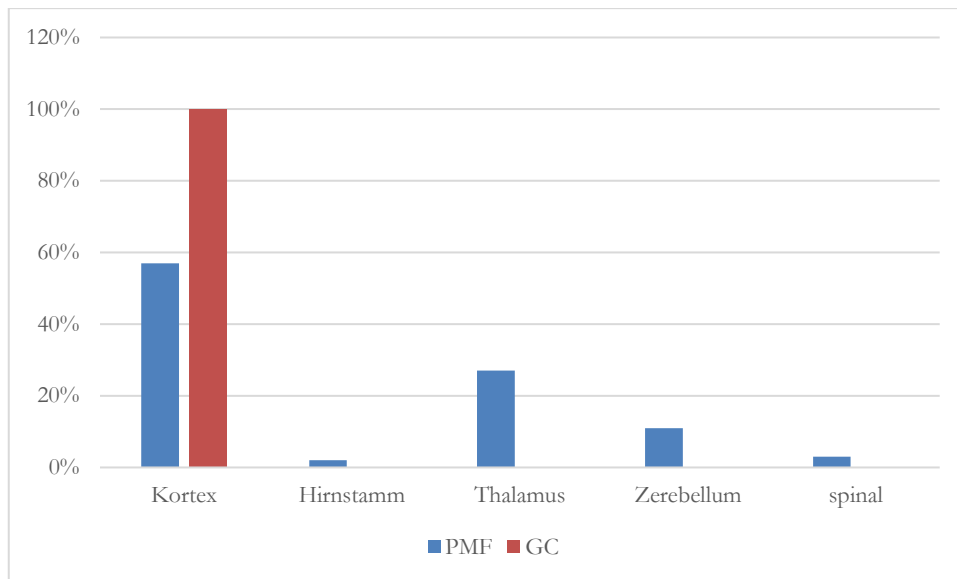


Abbildung 12: Relative Häufigkeiten der Tumorlokalisationsgruppen in den Patientenkohorten (PMF und GC) Dargestellt ist der jeweilige prozentuale Anteil (Ordinate) der Tumorlokalisationsgruppen (Abszisse) in den Patientenkohorten primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome (PMF) und primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri (GC).

3.3.3 Tumorresektionsausmaß

In beiden Patientenkohorten konnte bei jeweils $n=1$ Patient*In (PMF 3%, GC 2%) eine totale Tumorresektion erreicht werden. Eine subtotale Tumorresektion wurde bei $n=6$ PMF-Patient*Innen (16%) gegenüber $n=2$ GC-Patient*Innen (4%) durchgeführt. $N=16$ PMF-Patient*Innen (43%) und $n=9$ GC-Patient*Innen (18%) erhielten eine partielle Resektion, wohingegen bei $n=14$ PMF-Patient*Innen (38%) respektive $n=35$ GC-Patient*Innen (68%) lediglich eine Tumorbiopsie erfolgte. $N=4$ GC-Patient*Innen (8%) wurden keiner Tumoroperation unterzogen.

Die Unterschiede hinsichtlich des Tumorresektionsausmaßes (Abbildung 13) zwischen beiden Patientengruppen waren statistisch signifikant ($p=0,004$; Tabelle 3).

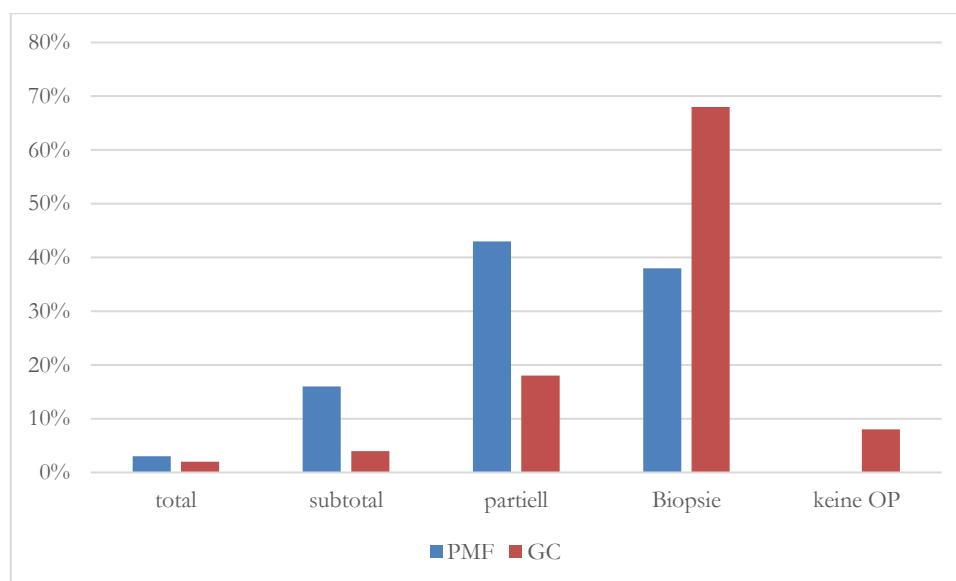


Abbildung 13: Relative Häufigkeiten des Tumorresektionsausmaßes in den Patientenkohorten (PMF und GC) Dargestellt ist der jeweilige prozentuale Anteil (Ordinate) des Tumorresektionsausmaßes (Abszisse) in den Patientenkohorten primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome (PMF) und primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri (GC).

3.3.4 Strahlen- und Chemotherapie

Von den PMF-Patient*Innen erhielten 92% (n=34) eine Strahlentherapie mit einem Dosismittelwert von 55,9 Gy. Im Vergleich hierzu wurden 80% (n=41) der GC-Patient*Innen mit einem Dosis-Mittelwert von 54,3 Gy bestrahlt. In der Patientenkohorte der primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome erhielten 95% der Patient*Innen (n=35) eine Chemotherapie gegenüber 96% (n=49) in der Gruppe der primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri. Bezüglich der Therapieprotokolle wurden die PMF-Patient*Innen gemäß HIT-GBM-C (5%, n=2), HIT-GBM-D (27%, n=10) und HIT-HGG-2007 (62%, n=23) chemotherapeutisch behandelt. Die Patient*Innen der GC-Kohorte waren Chemotherapien gemäß HIT-GBM-A (2%, n=1), HIT-GBM-D (16%, n=8), HIT-HGG-2007 (52%, n=26) sowie HIT-HGG-2013 (22%, n=11) zugeführt worden. Zudem wurden 6% (n=3) der GC-Patient*Innen mit anderen Chemotherapien behandelt, welche nicht den in Kapitel 2.2 (Material und Methoden, Studienbehandlung) beschriebenen Primärtherapiestudien der HIT-HGG-Studiengruppe entsprachen.

Der Anteil der Patient*Innen, welche strahlentherapeutisch behandelt wurden, wies zwischen beiden Kohorten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Demgegenüber unterschied sich der Mittelwert der applizierten Strahlendosis in beiden Gruppen statistisch signifikant ($p=0,014$). Bezüglich der für die chemotherapeutische Behandlung verwendeten Therapieprotokolle ergaben sich oben beschriebene statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p=0,024$; Abbildung 14 und Tabelle 3).

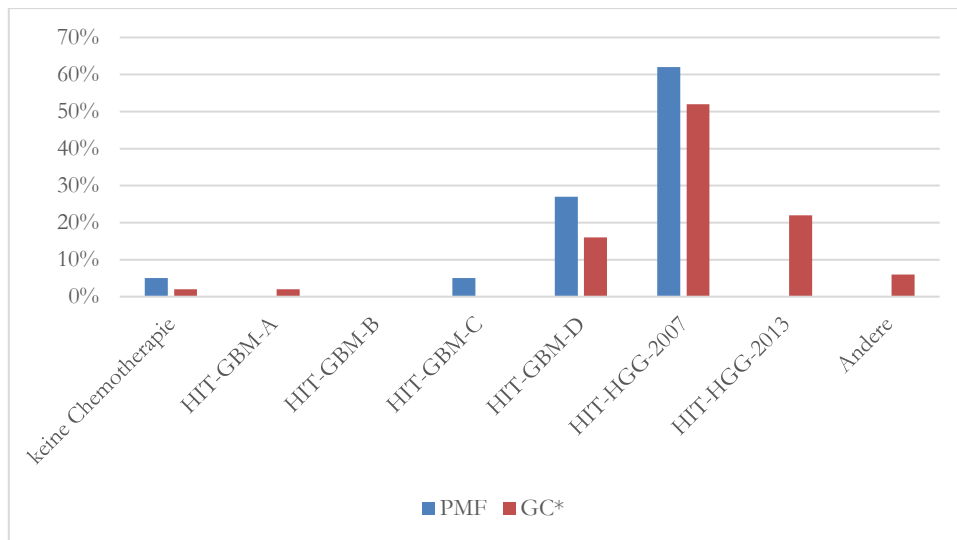


Abbildung 14: Relative Häufigkeiten der verwendeten Chemotherapieprotokolle in den Patientenkohorten (PMF und GC) Dargestellt ist der jeweilige prozentuale Anteil (Ordinate) der verwendeten Chemotherapieprotokolle (Abszisse) in den Patientenkohorten primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome (PMF) und primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri (GC); Erläuterungen: * = in der Gruppe der primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri (n=51) beziehen sich die angegebenen Häufigkeiten auf n=50 Fälle mit diesbezüglichen Angaben, bei einem Patienten (1/51) waren zur chemotherapeutischen Behandlung keine Angaben verfügbar.

3.3.5 Tumorprädispositionssyndrome

Bezüglich des Auftretens der pädiatrischen hochgradigen Gliome im Rahmen eines Tumorprädispositionssyndroms konnte zwischen den beiden Patientenkohorten PMF und GC lediglich ein statistischer Trend nachgewiesen werden ($p=0,058$). Ein Tumorprädispositionssyndrom lag bei 20% ($n=5/25$) der PMF- sowie 3% ($n=1/36$) der GC-Patient*Innen – gegenüber 80% ($n=20/25$, PMF) bzw. 97% ($n=35/36$, GC) ohne Tumorprädisposition – vor (Abbildung 15).

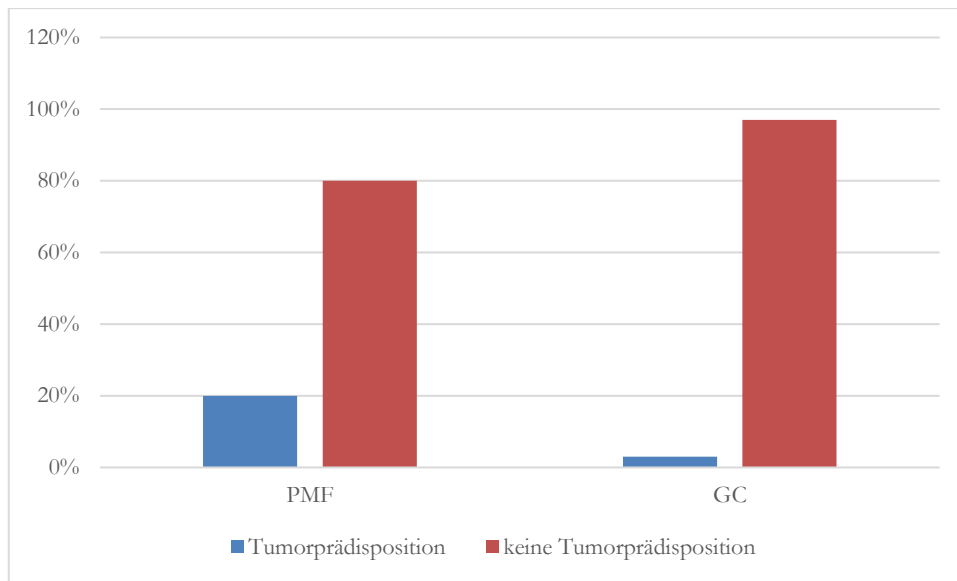


Abbildung 15: Relative Häufigkeiten des Vorliegens eines Tumorprädispositionssyndroms in den Patientenkohorten (PMF und GC) Die prozentualen Häufigkeitsangaben (Ordinate) beziehen sich auf die jeweilige Anzahl an Patient*Innen mit vorhandenen Angaben zum Vorliegen eines Tumorprädispositionssyndroms (Abszisse; n=25 von 37 PMF-Patient*Innen und n=36 von 51 GC-Patient*Innen).

3.3.6 Zweitmalignom

Bei 5% (n=2) der Patient*Innen mit primär multifokalem pädiatrischen hochgradigen Gliom handelte es sich bei dem HGG um ein Zweitmalignom, 60% (n=22) wiesen keine vorausgegangene maligne Erkrankung auf und bei weiteren 35% (n=13) waren diesbezüglich keine Angaben bekannt. In der Gruppe der primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri trat die Tumorerkrankung lediglich bei 2% (n=1) als Zweitmalignom auf. Für 26% (n=13) fehlten hierzu Informationen und für 72% (n=37) wurde eine onkologische Vorerkrankung verneint.

Die aufgeführten Unterschiede wiesen keine statistische Signifikanz auf.

Tabelle 3: Übersicht statistisch signifikanter Unterschiede PMF vs. GC hinsichtlich der untersuchten deskriptiven Parameter

Parameter	PMF versus GC
Alter (Mittelwert)	Nicht signifikant
Geschlecht	Nicht signifikant
Tumordiagnose	p=0,012
Lokalisation	p<0,0001
Tumoresektionsausmaß	p=0,004
Bestrahlung durchgeführt	Nicht signifikant
Bestrahlungsdosis (Mittelwert)	p=0,014
Chemotherapieprotokoll	p=0,024
Tumorprädispositionssyndrome	Trend: p=0,058
pädHGG als Zweitmalignom	Nicht signifikant

3.4 Überlebenszeitanalysen

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen bietet Tabelle 4.

3.4.1 Primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome

In der Gruppe der primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome lag das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) bei 7,4 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 4,7 bis 10,1 Monate. Das 5-Jahres-EFS lag in dieser Kohorte bei 8,8 +/- 4,8%. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 8,4 Monate mit einem 95%-Konfidenzintervall von 6,6 bis 10,1 Monaten. Das 5-Jahres-OS lag bei 10,2 +/- 5,5%.

3.4.2 Primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri

Die Patient*innen der Gruppe der primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri zeigten ein medianes ereignisfreies Überleben (EFS) von 9,2 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 4,4 bis 14,0 Monate. Das 5-Jahres-EFS lag bei 7,0 +/- 4,2%. Das mediane Gesamtüberleben (OS) in dieser Patientenkohorte betrug 9,2 Monate bei einem 95%-Konfidenzintervall von 4,9 bis 13,4 Monate. Das 5-Jahres-OS lag bei 8,2 +/- 4,8%.

3.4.3 Kontrollkohorte gesamt

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) in der Kontrollkohorte der pädiatrischen hochgradigen Gliome betrug 8,4 Monate mit einem 95%-Konfidenzintervall von 7,8 bis 8,9 Monate. Das 5-Jahres-EFS lag hier bei 13,1 +/- 1,1%. Bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) zeigte sich ein medianes OS von 8,5 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 8,0 bis 9,0 Monate. Das 5-Jahres-OS lag bei 15,8 +/- 1,2%.

3.4.4 Matched-Pair-Kontrolle

Die Matched-Pair-Kontrolle für die primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome wiesen ein medianes ereignisfreies Überleben (EFS) von 9,5 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 6,6 bis 12,3 Monate auf. Das 5-Jahres-EFS lag bei 22,6 +/- 4,2%. Das mediane Gesamtüberleben (OS) in dieser Kontrollkohorte betrug 9,9 Monate mit einem 95%-Konfidenzintervall von 7,1 bis 12,7 Monate. Das 5-Jahres-OS lag bei 24,0 +/- 4,3%.

3.4.5 Kortikale diffuse pädiatrische hochgradige Gliome

Bei den Kontroll-Patient*Innen der Gruppe der kortikalen diffusen pädiatrischen hochgradigen Gliome lag das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) bei 11,1 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 9,5 bis 12,7 Monate. Das 5-Jahres-EFS betrug hier 20,8 +/- 2,6%. Diese Gruppe wies ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 11,6 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 9,8 bis 13,4 Monate auf. Das 5-Jahres-OS lag bei 25,5 +/- 2,9%.

Tabelle 4: Gesamtübersicht Überlebenszeitanalysen der untersuchten Kohorten

Tumorgruppe	Median-EFS	5-Jahres- EFS	Median-OS	5-Jahres-OS
Primär multifokale pädHGG n=37	7,4 Monate (CI 4,7/10,1 Monate)	8,8 +/- 4,8 %	8,4 Monate (CI 6,6/10,1 Monate)	10,2 +/- 5,5%
Primäre pädGC n=51	9,2 Monate (CI 4,4/14,0 Monate)	7,0 +/- 4,2 %	9,2 Monate (CI 4,9/13,4 Monate)	8,2 +/- 4,8%
Kontroll-pädHGG 1 (gesamt) n=997	8,4 Monate (CI 7,8/8,9 Monate)	13,1 +/- 1,1 %	8,5 Monate (CI 8,0/9,0 Monate)	15,8 +/- 1,2%
Kontroll-pädHGG 2 (Matched Pair) n=109	9,5 Monate (CI 6,6/12,3 Monate)	22,6 +/- 4,2%	9,9 Monate (CI 7,1/12,7 Monate)	24,0 +/- 4,3%
Kontroll-pädHGG 3 (kortikale diffuse pädHGG) n=254	11,1 Monate (CI 9,5/12,7 Monate)	20,8 +/- 2,6%	11,6 Monate (CI 9,8/13,4 Monate)	25,5 +/- 2,9%

3.4.6 Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) betrug in der Gruppe der primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome 7,4 Monate gegenüber 9,2 Monaten bei den Patient*Innen mit primärer pädiatrischer Gliomatosis cerebri. Das 5-Jahres-EFS lag bei den PMF-Patient*Innen bei 8,8 +/- 4,8%, wohingegen dies bei den GC-Patient*Innen bei 7,0 +/- 4,2% lag. Vergleicht man nun das ereignisfreie Überleben (EFS) in der Gruppe der

primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome mit dem der primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri, so waren die beschriebenen Unterschiede nicht statistisch signifikant (Tabelle 5).

Vergleicht man die Gruppe der primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome mit der Gesamt-Kontrollkohorte hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens (EFS), so beträgt dieses im Median 7,4 Monate bei den PMF-Patient*Innen und 8,4 Monate in der Gesamt-Kontrollkohorte. Das 5-Jahres-EFS lag in diesen Gruppen bei 8,8 +/- 4,8% (PMF) gegenüber 13,1 +/- 1,1% (Gesamt-Kontrollkohorte). Es ergaben sich hierbei keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 5).

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) der primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome mit 7,4 Monaten gegenüber 9,5 Monaten in der Gruppe der Matched-Pair-Kontrolle sowie das 5-Jahres-EFS von 8,8 +/- 4,8% der PMF-Patient*Innen im Gegensatz zu 22,6 +/- 4,2% der Matched-Pair-Patient*Innen wiesen statistisch signifikante Unterschiede ($p=0,032$) auf (Abbildung 16 und Tabelle 5).

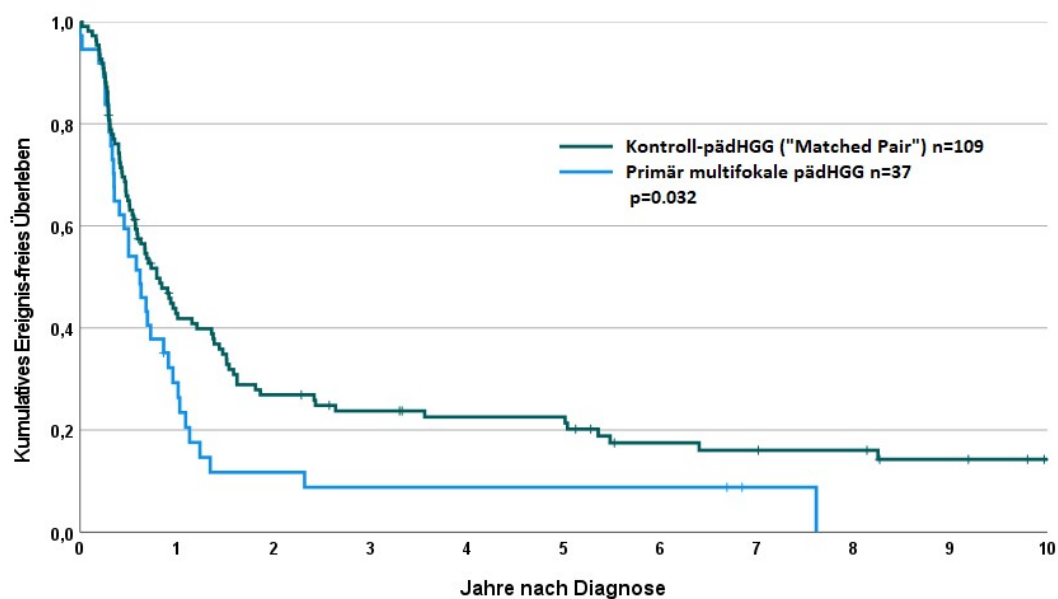


Abbildung 16: Ereignisfreies Überleben PMF vs. Matched Pair Dargestellt ist der Vergleich des kumulativen ereignisfreien Überlebens in der Patient*Innenkohorte der primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome gegenüber der Kontrollkohorte der Matched-Pair-Kontrolle als Kaplan-Meier-Kurve.

Der Vergleich der Gruppe der primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri mit der Gesamt-Kontrollkohorte wies bezüglich des ereignisfreien Überlebens (EFS) keine statistisch signifikanten Unterschiede auf bei einem medianen EFS von 9,2 Monaten (GC) respektive 8,4 Monaten (Gesamt-Kontrollkohorte) sowie einem 5-Jahres-EFS von 7,0 +/- 4,2% (GC) gegenüber 13,1 +/- 1,1% (Tabelle 5).

Die Gruppe der kortikalen diffusen pädiatrischen hochgradigen Gliome als Kontrolle für die primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri zeigte ein medianes ereignisfreies Überleben (EFS)

von 11,1 Monaten sowie ein 5-Jahres-EFS von $20,8 \pm 2,6\%$, wohingegen die Patient*Innengruppe der primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri ein medianes EFS von 9,2 Monaten und ein 5-Jahres-EFS von $7,0 \pm 4,2\%$ aufwies. Hiermit ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,022$) zwischen den beiden genannten Gruppen (Abbildung 17 und Tabelle 5).

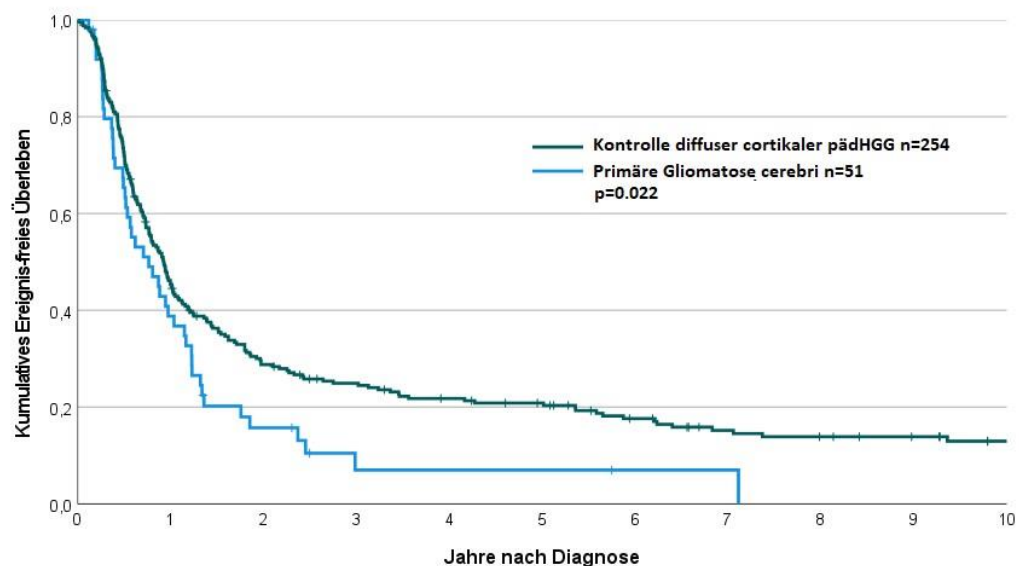


Abbildung 17: Ereignisfreies Überleben GC vs. kortikale diffuse pädiatrische HGG Dargestellt ist der Vergleich des kumulativen ereignisfreien Überlebens in der Patient*Innenkohorte der primären (pädiatrischen) Gliomatosis cerebri gegenüber der Kontrollkohorte der kortikalen diffusen pädiatrischen hochgradigen Gliome (Kontrolle diffuser kortikaler pädiatrische HGG) als Kaplan-Meier-Kurve.

3.4.7 Gesamtüberleben (OS)

Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag in der Gruppe der primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome bei 8,4 Monate gegenüber 9,2 Monaten bei den Patient*Innen mit primärer pädiatrischer Gliomatosis cerebri. Das 5-Jahres-OS betrug $10,2 \pm 5,5\%$ für die PMF-Patient*Innen und $8,2 \pm 4,8\%$ für die GC-Patient*Innen. Die hier beschriebenen Unterschiede wiesen keine statistische Signifikanz auf (Tabelle 5).

Vergleicht man die Gruppe der primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome mit der Gesamt-Kontrollkohorte bezüglich des Gesamtüberlebens (OS), so betrug dieses im Median 8,4 Monate bei den PMF-Patient*Innen und 8,5 Monate in der Gesamt-Kontrollkohorte. Das 5-Jahres-OS lag in diesen Gruppen bei $10,2 \pm 5,5\%$ (PMF) gegenüber $15,8 \pm 1,2\%$ (Gesamt-Kontrollkohorte). Es ergaben sich hierbei keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 5).

Das mediane Gesamtüberleben (OS) der primär multifokalen pädiatrischen hochgradigen Gliome mit 8,4 Monaten gegenüber 9,9 Monaten in der Gruppe der Matched-Pair-Kontrolle sowie das 5-Jahres-OS von $10,2 \pm 5,5\%$ der PMF-Patient*Innen im Gegensatz zu

24,0 +/- 4,3% der Matched-Pair-Patient*Innen zeigten sich statistisch nicht signifikant verschieden zueinander (Tabelle 5).

Vergleicht man nun die Gruppe der primär pädiatrischen Gliomatosis cerebri mit der Gesamt-Kontrollkohorte in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS), so betrug dieses im Median 9,2 Monate bei den GC-Patient*Innen und 8,5 Monate in der Gesamt-Kontrollkohorte. Das 5-Jahres-OS lag in diesen Gruppen bei 8,2 +/- 4,8% (GC) gegenüber 15,8 +/- 1,2% (Gesamt-Kontrollkohorte). Es ergaben sich hierbei keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 5).

Die Gruppe der kortikalen diffusen pädiatrischen hochgradigen Gliome wies ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 11,6 Monaten sowie ein 5-Jahres-OS von 25,5 +/- 2,9% auf, wohingegen die Patient*Innengruppe der primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri ein medianes OS von 9,2 Monaten und ein 5-Jahres-OS von 8,2 +/- 4,8% aufzeigte. Hiermit ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,017$) im Hinblick auf das Gesamtüberleben zwischen den beiden genannten Gruppen (Abbildung 18 und Tabelle 5).

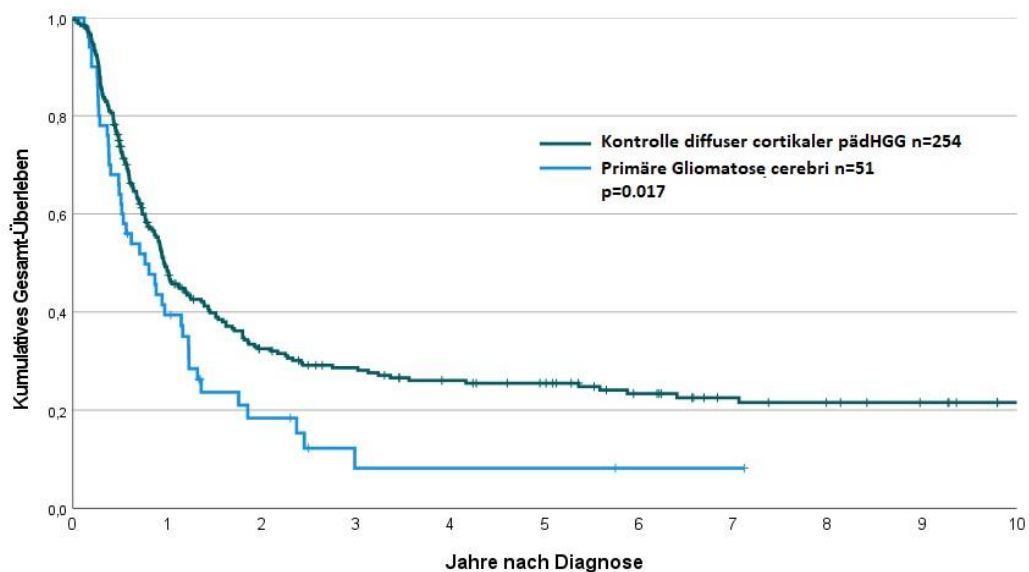


Abbildung 18: Gesamtüberleben GC vs. kortikale diffuse pädHGG Dargestellt ist der Vergleich des kumulativen Gesamtüberlebens in der Patient*Innenkohorte der primären (pädiatrischen) Gliomatosis cerebri gegenüber der Kontrollkohorte der kortikalen diffusen pädiatrischen hochgradigen Gliome (Kontrolle diffuser corticaler pädHGG) als Kaplan-Meier-Kurve.

Tabelle 5: Übersicht statistisch signifikanter Unterschiede der Patient*Innenkohorten mit den jeweils verglichenen Kontrollkohorten hinsichtlich EFS und OS

Überleben	PMF versus GC	PMF versus Gesamt	PMF versus Matched Pair	GC versus Gesamt	GC versus Kortex
EFS	Nicht signifikant	Nicht signifikant	p=0,032	Nicht signifikant	p=0,022
OS	Nicht signifikant	Nicht signifikant	Nicht signifikant	Nicht signifikant	p=0,017

Abkürzungen: EFS = *event-free survival*, ereignisfreies Überleben; OS = *overall survival*, Gesamtüberleben; PMF = Patient*Innenkohorte primär multifokale pädiatrische hochgradige Gliome; GC = Patient*Innenkohorte primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri; Gesamt = Gesamt-Kontrollkohorte; Matched Pair = Matched-Pair-Kontrollkohorte für PMF; Kortex = kortikale diffuse pädiatrische hochgradige Gliome als Kontrollkohorte für GC.

4 Diskussion

Insgesamt stellen Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter eine seltene Erkrankungsgruppe dar. Pädiatrische Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) sind hierbei die häufigsten soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter sowie die zweithäufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter insgesamt (23,6%) (Erdmann et al. 2020). Die Gruppe der pädiatrischen ZNS-Tumoren ist eine inhomogene Tumorerkrankungsgruppe, welche sich untereinander histologisch, genetisch und biologisch unterscheiden lässt (Fleischhack et al. 2018). Die pädiatrischen hochgradigen Gliome stellen hierbei eine Gruppe von ZNS-Tumoren verschiedener Tumortypen glialen Ursprungs dar, welche sich durch einen malignen histologisch-molekularen Phänotyp (Malignitätsgrad) und/oder einen ungünstigen klinischen Verlauf als höhergradig klassifizieren lassen (Kramm und Benesch 2018).

Die allermeisten hochgradigen Gliome im Kindes- und Jugendalter (pädHGG) präsentieren sich bei Diagnosestellung als unifokale Erkrankung in Form eines singulären soliden, intraparenchymatösen (i.e. intrazerebralen oder intramedullären) Tumorknotens mit mehr oder weniger ausgeprägtem Begleitödem, ohne Metastasen (Kramm und Benesch 2018; Kramm et al. 2008). Etwaige Satellitenherde zeigen noch eine bildmorphologisch nachweisbare Verbindung zum Haupttumor, sind also durch Wachstum *per continuitatem* entstanden und als lokale Metastasierung zu werten (Batzdorf und Malamud 1963; Reichenthal et al. 1983).

Primäre Metastasen findet man sehr selten, in einer Größenordnung von 3-5%. Meist (3,7%) handelt es sich um typische liquorgen entstandene Metastasen, d. h. um eine ventrikuläre und/oder leptomeningeale Tumordissemination, wie man es auch von einigen anderen bösartigen kindlichen Hirntumoren, vor allem vom Medulloblastom her kennt (Kramm und Benesch 2018; Kramm et al. 2008; Cocito et al. 2023).

Daneben findet man initial bei Diagnosestellung pädiatrischer hochgradiger Gliome in circa 1,3% der Fälle mehrere Tumorherde, die weder durch eine direkte Verbindung zum Haupt-/Primärtumor noch durch eine liquorgene Aussaat erklärbar sind (Kramm und Benesch 2018; Kramm et al. 2008). Hier unterscheidet man prinzipiell zwischen primär multifokalen und primär multizentrischen Tumorherden (Batzdorf und Malamud 1963).

Für primär multifokale Gliomherde wird postuliert, dass die Entstehung mehrerer Herde durch Tumorzellmigration entlang Nervenfaserbahnen in der weißen Substanz, wie den Kommissuren, nachvollziehbar erklärbar ist (Batzdorf und Malamud 1963). Es dürfen keine direkten Verbindungen untereinander, die ein Wachstum *per continuitatem* nahelegen, bildmorphologisch nachweisbar sein.

Primär multizentrische Gliomherde unterscheiden sich nach den weiterhin gültigen Definitionen aus den 1960er Jahren von den primär multifokalen Herden dadurch, dass ihre Lokalisation in anderen anatomischen ZNS-Strukturen nicht ohne Weiteres durch

Tumorzellmigration über Kommissuren und andere Hauptnervenfaserbahnen in der weißen Substanz erklärbar ist (Batzdorf und Malamud 1963). Meistens sind die Tumorherde hierbei deutlich weiter voneinander entfernt als bei o. g. multifokalen Wachstumsphänotyp, betreffen dabei sogar andere Hirnlappen und/oder die andere Hemisphäre. Aber auch hier liegen wieder klar definierte Tumorherde bildmorphologisch vor.

Ebenfalls andere Hirnlappen oder sogar die andere Hemisphäre und auch infratentorielle Strukturen kann der primär gliomatöse Wachstumsphänotyp eines pädHGG betreffen (Louis et al. 2016). Bis einschließlich der 4. Fassung der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems wurde die Gliomatosis cerebri als eigenständige Tumorentität geführt, welche als diffuses, üblicherweise astrozytäres Wachstumsmuster von Gliomen mit extensiver diffuser Infiltration größerer Abschnitte des ZNS definiert wurde. Die GC musste dabei mindestens drei Hirnlappen befallen haben, konnte auch bihemisphärisch auftreten, das tiefe Marklager infiltrieren und sich sogar bis in den Hirnstamm, das Kleinhirn und das Rückenmark ausdehnen (Louis et al. 2007). In der neuroradiologischen Bildgebung sowie makroskopischen pathologischen Betrachtung zeigt sich dabei in der Regel nur ein diffuser Befall mit Volumenvergrößerung der betroffenen Regionen ohne abgrenzbaren soliden Tumorknoten und ohne eindeutige Zerstörung der ZNS-Architektur, wie man sie bei einem Tumorknotenwachstum findet (Yu et al. 2006; Greenfield et al. 2016). Da zwei Publikationen in adulten und pädiatrischen GC keine molekularen Phänotypen fanden, die sich signifikant von den korrespondierenden histologischen Diagnosen mit jeweils solidem Tumorknotenwachstum unterschieden (Broniscer et al. 2016; Herrlinger et al. 2016), verwarf die revidierte 4. Version der WHO-Klassifikation den Status der GC als eigenständige Tumorentität und bezeichnete die Gliomatosis cerebri fortan als extensiv infiltrativen Phänotyp des jeweils zugrunde liegenden diffusen Glioms (Louis et al. 2016). Bei dieser Einordnung bleibt es auch in der WHO-Klassifikation von 2021 (Louis et al. 2021).

Es gibt demnach fünf verschiedene Phänotypen hinsichtlich des Wachstums- und Metastasierungsmusters bei pädHGG:

1. Primär singuläres Gliom ohne Metastasen.
2. Primär metastasiertes Gliom mit leptomeningealer/ventrikulärer/subependymaler Tumoraussaat.
3. Primär multifokales Gliom (PMF).
4. Primär multizentrisches Gliom (PMC).
5. Gliomatosis cerebri (GC).

Thema der vorliegenden Arbeit war es, die primär nicht metastasierten Phänotypen pädiatrischer hochgradiger Gliome in Bezug auf epidemiologische und klinische Parameter, einschließlich Überleben, zu untersuchen. Vor allem bei pädiatrischen GC, PMF und PMC gibt es wegen deren Seltenheit kaum Informationen, die Aussagen zu eventuellen prädisponierenden Faktoren, Prognoseparametern sowie zum am ehesten geeigneten

Therapiemanagement zulassen. Eine Beratung von betroffenen Patient*Innen und deren Familien scheint über die wahrscheinlich durchweg schlechte Prognose hinaus zurzeit nicht möglich.

Auch wenn keine molekularen Daten zur Verfügung standen, die eventuell auch Aussagen zu molekularen Risikogruppen und molekular ausgerichteten Therapieoptionen zulassen würden, konnte dennoch eine größere Zahl dieser seltenen pädHGG-Phänotypen in der zugrunde gelegten HIT-HGG-Studiendatenbank identifiziert werden, die eine Korrelation von epidemiologischen und klinischen Parametern, einschließlich Überleben, erlaubte. Für pädiatrische PMF und PMC, die in der vorliegenden Arbeit unter „PMF“ zusammengefasst ausgewertet wurden, da eine Unterscheidung nach den oben beschriebenen Kriterien von Batzdorf und Malamud (1963) nicht ausreichend zuverlässig erschien, konnte in der vorliegenden Arbeit überhaupt erstmalig eine Serie generiert werden. Bisher wurden nur Ein- und Zwei-Patient*Innen-Fallberichte veröffentlicht. Aber auch für pädiatrische GC konnte eine repräsentative Fallserie generiert werden, die größer als die einzige bisher publizierte von Broniscer et al. (2016) ist. Allerdings gibt es noch eine deutlich größere europäische pädiatrische GC-Serie, die bisher nur als Abstract zu Kongressbeiträgen vorliegt (Nussbaumer et al. 2023) und in die ein großer Teil der in der vorliegenden Arbeit untersuchten pädiatrischen GC-Patient*Innen auch eingeflossen ist. Als Kontrolle für PMF/PMC und GC fungierte eine sehr große Fallserie von pädHGG mit bekannten initial nicht-metastasierten Einzelläsionen.

Wie bereits erwähnt, wurden die PMF/PMC, GC und auch die pädHGG-Kontrolltumoren in der Datenbank der HIT-HGG-Studienzentrale in Göttingen identifiziert. Die Datenbank, in die Studien- und Beobachtungspatient*Innen aus 6 konsekutiven klinischen Studien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit pädHGG seit 1995 eingeschlossen wurden, zeigt vor allem seit der dritten und vierten Studie (HIT-GBM-C/HIT-GBM-D, seit 2000) eine populationsbasierte Patientenrekrutierung bezüglich pädHGG in Deutschland, der im Durchschnitt ca. 80-90% der entsprechenden pädHGG-Meldungen an das Deutsche Kinderkrebsregister in Mainz entsprechen. Alle existierenden Kinderonkologien in Deutschland nehmen ebenfalls seit dem gleichen Zeitraum an den pädHGG-Studien der GPOH teil, was den populationsbasierten repräsentativen Charakter der HIT-HGG-Studiendatenbank ebenfalls noch unterstreicht. Seit HIT-GBM-D (seit 2003) ist eine Bestätigung der pädHGG-Diagnosen bei Studienpatient*Innen durch Referenzbegutachtung obligat, d. h. neuropathologische Diagnosen werden durch die Referenzneuropathologie im Institut für Neuropathologie am Universitätsklinikum Bonn und allein für sich ausreichende neuroradiologische Diagnosen (DIPG, GC) durch die Referenzneuroradiologie in der Klinik für Neuroradiologie in Würzburg bzw. heutzutage in Augsburg mitbeurteilt. Die Diagnosebestätigung durch Referenzbegutachtung stellt gerade in der vorliegenden Arbeit ein essenzielles Qualitätsmerkmal dar. Insbesondere bei der Diagnose einer GC ist die Bestätigung durch die neuroradiologische Referenzbegutachtung

angesichts der Seltenheit der Erkrankung eine unabdingbare Voraussetzung für die Zuverlässigkeit der vorliegenden Auswertung. Bei der bereits oben angesprochenen europäischen pädiatrischen GC-Studie wurden von den lokal neuroradiologisch als GC eingestuften pädHGG-Fällen aus 14 Ländern fast ein Drittel von der Referenzneuroradiologie in Würzburg/Augsburg als Nicht-GC-Fälle ausgeschlossen¹ (Nussbaumer et al. 2023). Für PMF/PMC und die pädHGG-Kontrolle wurden ebenfalls ausschließlich Patient*Innen mit referenzbestätigter Diagnose eingeschlossen. Des Weiteren wurde auch bei der Bestätigung von mindestens zwei und mehr Tumorherden, die keine leptomeningealen/ventrikulären/(sub)ependymalen Metastasen darstellen, auf die Bestätigung der Referenzneuroradiologie zurückgegriffen. Die einzige bestehenbleibende Unsicherheit, welche sich naturgemäß jedoch nicht auflösen lässt, ist eine eventuelle Unsicherheit hinsichtlich der Histologie des/der jeweils nicht biopsierten Herde(s). In einer großen Post-Mortem-Serie von Gliomen (n=241) bei Erwachsenen wurde beschrieben, dass PMC-Gliome mit einer Gesamtinzidenz von 7,5% auftraten. Bei mehr als einem Drittel (2,9% Gesamtinzidenz) fanden sich Gliome von unterschiedlicher Dignität und Histologie in der gleichen Patient*In (Barnard und Geddes 1987). Auch bei drei Kindern wurde bei multizentrisch auftretenden Gliomen eine unterschiedliche Histologie bzw. Dignität der einzelnen Herde beschrieben (Reichenthal et al. 1983; Pell et al. 1991; Tsutsumi et al. 2009). Hier traten die zusätzlichen Herde jedoch in zwei von drei Fällen erst nach Radiotherapie auf (Pell et al. 1991; Tsutsumi et al. 2009). Auch kann in zumindest einem der Patient*Innen eine familiäre Belastung im Sinne eines Tumorprädispositionssyndroms nicht sicher ausgeschlossen werden, was das Auftreten eines sequentiellen multizentrischen Tumorgeschehens mit erklären kann (Reichenthal et al. 1983). Angesichts der Durchführung dieser Untersuchung in der Prä-Ära der modernen ZNS-Bildgebung (1981) ist sogar eher zu bezweifeln, dass die beschriebenen multizentrischen Gliome schon initial bei Diagnosestellung vorhanden waren und nicht erst im weiteren Krankheitsverlauf nach Behandlung aufgetreten sind. Für diese Lesart spricht, dass es in mehr aktuellen Zeiten mit guter MRT-Bildgebung Beschreibungen von initial multizentrischen Gliomen überhaupt und von unterschiedlichen Histologien der Herde nicht mehr zu geben scheint. Die oben kritisch angesprochene Unsicherheit, ob ein weiterer nicht biopsierter Herd wirklich Teil des initialen HGG-Geschehens ist, kann hiermit wahrscheinlich doch deutlich relativiert und somit letztendlich vernachlässigt werden.

Bezüglich der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten gibt es eine Phänotyp-spezifische Vergleichskohorte aus der Literatur nur für pädiatrische GC, nicht jedoch für pädiatrische PMF/PMC. Die Gegenüberstellung der Vergleichsdaten unserer Vergleichskohorte sowie einer Literatur-Metaanalyse zu 182 pädiatrischen GC-Fällen (Georgakis et al. 2019) ist in Tabelle 6 dargestellt. Zwar ist die Patientenzahl der Literatur-Metaanalyse mit n=182 deutlich höher als die unserer GC-Kohorte, die Daten sind jedoch nur bereits veröffentlichten

¹ Persönliche Kommunikation Gunther Nussbaumer und Christof Kramm.

Publikationen entnommen und entstammen dabei kleineren pädiatrischen GC-Serien, Einzelfall- und Zweifallbeschreibungen sowie einzelnen pädiatrischen Patient*Innen aus größeren adulten GC-Serien. Die größten pädiatrischen GC-Serien dieser Metaanalyse sind dabei Broniscer et al. (2016; n=32), Chappé et al. (2013; n=14) sowie Armstrong et al. (2006; n=13). Die hier vorgestellte eigene pädiatrische GC-Serie mit n=51 ist also größer als jede einzelne dieser Fallserien und somit größer als jede bisher veröffentlichte pädiatrische GC-Serie (Armstrong et al. 2006; Chappé et al. 2013; Broniscer et al. 2016).

Tabelle 6: Übersicht Gegenüberstellung Vergleichsparameter pädGC-Kohorte in vorliegender Arbeit vs. Literatur-Metaanalyse

Parameter	PädGC aus der aktuellen Arbeit	PädGC aus Georgakis et al. (2019)*
Gesamt-Patient*Innenzahl	n=51	n=182
<u>Alter:</u>		
Range	4,3-17,6 Jahre	0-18 Jahre
<u>Geschlecht:</u>		
Weiblich	31% (n=16/51)	37% (n=68/182)
Männlich	69% (n=35/51)	63% (n=114/182)
<u>Tumordiagnose:</u>		
Astrozytom	82% (n=42/51)	83% (n=101/122)
Oligodendrogliom/Oligoastrozytom	0	17% (n=21/122)
Nur neuroradiologische Diagnose	18% (n=9/51)	
<u>Tumorprädisposition:</u>		
Nein	97% (n=35/36)	95% (n=164/173)
Ja	3% (n=1/36)	5% (n=9/173)
<u>Bestrahlung:</u>		
Nein	20% (n=10/51)	24% (n=31/130)
Ja	80% (n=41/51)	76% (n=99/130)
<u>Chemotherapie:</u>		
Nein	2% (n=1/50)	30% (n=41/135)
Ja	98% (n=49/50)	70% (n=94/135)
- Temozolomid	- 76% (n=37/49)	- 34% (n=32/94)
- Andere Chemotherapie	- 24% (n=12/49)	- 66% (n=62/94)
<u>Ausmaß Tumor-OP:</u>		
Total/subtotal	6% (n=3/51)	10% (n=13/132)**
Partiell	18% (n=9/51)	16% (n=21/132)
Biopsie/Keine OP	76% (n=39/51)	74% (n=98/132)

Parameter	PädGC aus der aktuellen Arbeit	PädGC aus Georgakis et al. (2019)*
<u>Overall Survival (OS):</u>		
1-Jahres-OS	37% (n=19/51)§	67% (n=90/135)
2-Jahres-OS	14% (n=7/51)§§	26% (n=35/135)
5-Jahres-OS	4% (n=2/51)§§§	8% (n=11/135)

*Unter n=143 pädGC mit Information über Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen einer primären pädGC sind n=4 (2.8%) mit nicht-primärer pädGC.

**Die Angabe „*Extensive resection*“ wurde in die Kategorie „Total/subtotal“ eingeordnet.

§ Nach Kaplan-Meier-Analyse: 39±7%

§§ Nach Kaplan-Meier-Analyse: 18±6%

§§§ Nach Kaplan-Meier-Analyse: 8±5%.

Die Altersrange ist etwas unterschiedlich zwischen unseren eigenen Daten und den Literaturdaten; in der vorliegenden Arbeit ist sie 4-18 Jahre, in der Literaturkohorte 0-18 Jahre. Gerade Patient*Innen unter drei Jahren mit einem hochgradigen Gliom, sogenannte infantile HGG, scheinen eine bessere Prognose zu besitzen als vergleichbare HGG bei Kindern über drei Jahren bei Diagnosestellung (Dufour et al. 2006; El-Ayadi et al. 2017). Der Bericht eines Neugeborenen mit Gliomatosis cerebri, welches nach Hemisphärektomie und HIT-SKK-Chemotherapie (analog zur Behandlung von sehr jungen Kindern mit Medulloblastom; Rutkowski et al. 2009) innerhalb des berichteten Follow-up von zwei Jahren rezidivfrei blieb (Wacker-Gussmann et al. 2011), deutet darauf hin, dass bei sehr jungen Kindern auch die Prognose einer Gliomatosis cerebri besser als bei älteren Kindern sein könnte. Weiterführende Daten ließen sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht eruieren.

Keinen wesentlichen Unterschied zwischen den demographischen Daten zur pädiatrischen GC in der vorliegenden Arbeit und den Literaturdaten gibt es bezüglich Geschlechterverteilung, histologischer Tumordiagnose sowie Tumorprädisposition. Die Geschlechterverteilung zeigt eine deutliche Prävalenz für das männliche Geschlecht. Dies ist aber allgemein nicht ungewöhnlich für pädiatrische und adulte HGG (Kramm et al. 2008; Patil et al. 2021). Die Beobachtung, dass bei den pädiatrischen GC-Patient*Innen der vorliegenden Arbeit die männliche Prävalenz noch etwas deutlicher ausgeprägt erscheint als in der Literatur oder auch in den Nicht-GC-Kohorten der vorliegenden Arbeit, würde ich am ehesten auf die geringe Fallzahl von pädiatrischen GC-Patient*Innen zurückführen. Die Aussagekraft des Vergleichs von Tumorprädisposition und Tumordiagnosen zwischen der vorliegenden Arbeit und den Literaturdaten erscheint ebenfalls eher eingeschränkt, da einerseits die Fallzahl von nachgewiesenen Tumorprädispositionen extrem klein war (z. B. in der vorliegenden Arbeit n=1) und andererseits der Vergleich Astrozytom versus Oligodendrogliom/Oligoastrozytom eindeutig zu grob erscheint, insbesondere angesichts der deutlichen Entwicklung zu vielfältig aufgesplitteten, oft molekular definierten Diagnosen

in der 5. Ausgabe der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems (Louis et al. 2021). Die aktuelle WHO-Klassifikation definiert etliche neue Tumortypen bei den pädiatrischen HGG, die in der vorliegenden Arbeit und auch in der Literatur-Metanalyse nicht berücksichtigt werden konnten. Nichtsdestotrotz ist ein Teil der eigenen, hier dargestellten Patientenkohorte auch in der unveröffentlichten Untersuchung von Dr. Gunther Nussbaumer (Graz, Österreich) und Kooperationspartner*Innen berücksichtigt. Die Daten dieser europäischen Studie sind bisher nur, wie oben bereits angesprochen, als Meeting-Abstract veröffentlicht, die entsprechende Publikation ist bereits eingereicht zur Publikation. In der Tat deutet sich in den molekularen Untersuchungsergebnissen an, dass eventuell doch eine gewisse molekulare Signatur für einen besonders hochinfiltrativen Phänotyp pädiatrischer HGG, wie die Gliomatosis cerebri, hypothesisiert werden kann (Nussbaumer et al. 2023). Damit tritt diese Untersuchung in Widerspruch zu den bisher veröffentlichten molekularen Untersuchungen bei pädiatrischen und adulten GC, die genau das Vorhandensein eines bestimmten molekularen Phänotyps verneinten (Broniscer et al. 2016; Herrlinger et al. 2016). Auch die Fallzahlen der Nussbaumer-Untersuchungen sind zu gering, um abschließend das Vorhandensein einer molekularen pädiatrischen GC-Signatur zu beweisen oder zu verfestigen. Wir kommen jedoch mit dieser Untersuchung der weiteren Aufklärung des Phänomens Gliomatosis cerebri ein gutes Stück näher.

Interessant ist auch der Vergleich der Behandlungsmodalitäten bei pädiatrischer GC zwischen der vorliegenden Arbeit und der Literatur-Metaanalyse. Die Prozentzahlen der verschiedenen operativen Tumor-Eingriffe sind hierbei ähnlich sowie auch die Häufigkeit einer durchgeführten Bestrahlung. Lediglich hinsichtlich einer Chemotherapie gibt es größere Unterschiede, wobei fast alle pädiatrischen GC-Patient*Innen der vorliegenden Arbeit eine Chemotherapie erhielten (n=49/50, 98%), hingegen nur 70% der Patient*Innen aus der Literatur (Tabelle 6). Die, nach dem ersten von bislang vier internationalen pädiatrische GC-Expert*Innentreffen (zuletzt im September 2023 in New York City, New York, USA), noch nicht aktualisierten Diagnostik- und Therapieempfehlungen (Greenfield et al. 2016) sehen vor, dass nach neuroradiologischer Bestätigung einer pädiatrischen GC die Biopsie mit histologischer (molekularer) Aufarbeitung der zugrunde liegenden HGG-Diagnose angestrebt werden sollte. Größere Tumorresektionen sollten nur bei der Notwendigkeit eines Tumordebulkings bei symptomatischen Masseneffekten unternommen werden (Greenfield et al. 2016). Obwohl es keinen formellen Konsensus bezüglich der tatsächlichen therapeutischen Wertigkeit von Chemo- und/oder Radiotherapie bei pädiatrischer GC gab, empfiehlt die Konferenz auf Basis der NOA-05-Studie (Glas et al. 2011) zunächst die alleinige Chemotherapie. Als Chemotherapie sollte das Therapieregime gewählt werden, welches an den jeweiligen Institutionen vorzugsweise bei (pädiatrischen) HGG eingesetzt wird (Greenfield et al. 2016). In der NOA-05-Studie wurde nach alleiniger Chemotherapie mit Procarbazin und CCNU bei erwachsenen GC-Patient*Innen ein Therapieansprechen mit einem medianen OS von 30 Monaten berichtet (Glas et al. 2011). Eine Bestrahlung wurde nur als Salvage-Therapie bei Progress unter/nach Chemotherapie

oder bei vorzeitigem Therapieabbruch initiiert (Glas et al. 2011). Entsprechend wurde auch in der GC-Expert*Innenempfehlung die Radiotherapie eher als Therapiemaßnahme bei Progress gesehen. Eine Upfront-Radiotherapie bei symptomarmen Patient*Innen könnte nach Expert*Innenmeinung auch unter Umständen zu einer Verschlechterung der klinischen Situation führen (Greenfield et al. 2016).

In der Patient*Innenserie der vorliegenden Arbeit scheint diese Chemotherapy-First-Empfehlung auch umgesetzt worden zu sein, da bis auf eine*n Patient*In alle anderen pädiatrischen GC-Patient*Innen Chemotherapie erhalten hatten, während in der Literatur-Metanaanalyse, wie oben bereits genannt, nur 70% der Patient*Innen mit Chemotherapie behandelt worden waren. In der Patient*Innenserie der vorliegenden Arbeit wurde entgegen der Expert*Innenempfehlung die Radiotherapie meistens *upfront*, gemeinsam mit der jeweiligen Chemotherapie, eingesetzt. Wann bei den Literaturfällen bestrahlt wurde, ob *upfront* allein, *upfront* mit Chemotherapie oder erst im Progress, lässt sich aus der Metaanalyse nicht eruieren. Interessant ist, dass sowohl in der pädiatrischen GC-Serie der vorliegenden Arbeit als auch in der Literatur-Metanaanalyse die Prozentzahlen überlebender Patient*Innen zu den gewählten Zeitpunkten nach einem Jahr, zwei und fünf Jahren jeweils ähnlich sind. Das in der NOA-05-Studie bei adulter GC erzielte mediane OS von 30 Monaten erscheint somit nicht repräsentativ für pädiatrische GC. In der vorliegenden Arbeit lag das mediane OS nur bei 9,2 Monaten. Dieser deutliche Unterschied könnte dadurch erklärt werden, dass fast 50% (n=12/25) der diesbezüglich untersuchten adulten GC-Patient*Innen in der NOA-05-Studie eine prognostisch sehr günstige *IDH1*-Mutation in ihren Tumoren aufwiesen (Glas et al. 2011). Vergleicht man innerhalb der NOA-05-Studie nun das mediane Overall Survival der Patient*Innen mit *IDH1*-Mutation und der Patient*Innen ohne (*IDH*-Wildtyp), dann zeigt sich ein Unterschied von 36,3 Monaten versus 8 Monaten (Glas et al. 2011). Bei pädiatrischen Patient*Innen mit niedriggradigen und hochgradigen Gliomen findet man *IDH1/2*-Mutationen nur bei unter 10% der Patient*Innen, wobei die Häufigkeit zwischen 0 und 9 Jahren bei 0,5% und zwischen 10 und 21 Jahren bei 16,1% liegt (Yeo et al. 2023). Bei pädHGG mit *IDH1/2*-Mutation zeigt sich auch ein verbessertes 5-Jahres-Gesamtüberleben von 84% (Yeo et al. 2023). Nach den bislang unveröffentlichten Ergebnissen der europäischen pädiatrischen GC-Studie von Dr. Gunther Nussbaumer (Graz, Österreich) zeigen sich *IDH*-Mutationen nur in ca. 11% der untersuchten Fälle². Das mediane OS liegt bei 15,5 Monaten³ und damit etwas besser als in der vorliegenden Arbeit.

Im Rahmen der geplanten Analysen wurden die Serien von pädiatrischen GC und pädiatrischen PMF/PMC direkt miteinander verglichen (Tabelle 2). Dabei lagen insgesamt drei Kontrollen von pädiatrischen HGG aus der HIT-HGG-Datenbank vor. Für pädiatrische GC und PMF/PMC als gemeinsame Kontrolle fungierten dabei pädiatrische HGG-Patient*Innen mit solitärem Tumorwachstum zwischen 2,9 und 17,9 Jahren, die

² Persönliche Kommunikation Gunther Nussbaumer.

³ Persönliche Kommunikation Gunther Nussbaumer.

bezüglich der Tumordiagnosen an pädiatrische GC und PMF/PMC angepasst wurden. Dabei konnten 997 Kontrollpatient*Innen (Kontroll-pädHGG 1 (gesamt)) identifiziert werden. Für pädiatrische GC und PMF/PMC wurden noch jeweils eine zusätzliche Kontrollkohorte definiert: Eine bezüglich der Parameter Tumordiagnose/Lokalisation/Geschlecht/Alter gematchte Kontroll-pädHGG 2 (Matched Pair)-Kohorte (n=109 Patient*Innen mit Match-Verhältnis 1:1 bis 1:3) für die pädiatrischen PMF/PMC sowie eine Kontroll-pädHGG 3 (kortikale diffuse pädHGG)-Kohorte (n=254) mit hauptsächlich kortikal lokalisierten diffusen pädHGG, die jeweils aus der Kontroll-pädHGG 1 (gesamt)-Kohorte extrahiert wurden.

Beim direkten Vergleich pädiatrische GC vs. PMF/PMC fällt auf, dass bei der pädiatrischen GC – wie aus der Literatur bekannt (Tabelle 6) – als zugrundeliegende neuropathologische Tumordiagnose eher das Anaplastische Astrozytom WHO 3/III mit 55%-Anteil im Vordergrund steht, während bei den PMF/PMC-pädHGG Grad 4/IV Tumoren (DIPG, GBM, RZ-GBM; Gesamtanteil 57%) am häufigsten vertreten sind. Die Verteilung der Tumordiagnosen zwischen GC und PMF/PMC zeigt einen signifikanten Unterschied ($p=0,012$, Tabelle 3). Obwohl keine Aussagen bezüglich der neuen (molekularen) Diagnosen entsprechend der WHO-Klassifikation von 2021 gemacht werden können, in denen es zumindest für die pädiatrischen Tumortypen keine WHO ZNS Grad 3-Tumoren mehr gibt (Louis et al. 2021), suggeriert der Verteilungsunterschied bezüglich früherer WHO Grad III- und IV-Tumoren doch, dass der histologische Phänotyp bei den PMF/PMC-pädHGG möglicherweise aggressiver als bei der GC erscheint. Dies spiegelt sich jedoch nicht im Überleben wider, es konnten nämlich keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen beiden Kohorten nachgewiesen werden (Tabelle 5).

Weitere signifikante Häufigkeitsverteilungsunterschiede zwischen GC und PMF/PMC gibt es noch bezüglich Lokalisation ($p<0,0001$), Tumorresektionsausmaß ($p=0,004$), Mittelwert der Bestrahlungsdosis ($p=0,014$) sowie dem jeweils angewandten Chemotherapieprotokoll ($p=0,024$; Tabelle 3). Unterschiedliche Lokalisationen erklären sich durch die Definition der GC, deren Hauptlokalisierung immer kortikal ist. Die unterschiedliche Häufigkeit bei den zur Anwendung gekommenen Chemotherapieprotokollen ist ebenfalls Analyse-bedingt, da das jeweilige Chemotherapieprotokoll lediglich den Zeitpunkt der Tumordiagnose widerspiegelt, also dem Zufall geschuldet ist. Unterschiede hinsichtlich Tumorresektionsausmaß und Bestrahlungsdosis können hingegen schon das unterschiedliche Ausbreitungsverhalten reflektieren, da die diffus infiltrierende, mit normalen ZNS-Zellen durchsetzte GC sehr oft nur biopsiert werden kann, während bei PMF/PMC Tumorresektionen eher möglich sind. Auch lassen sich einzelne Tumorherde eher bestrahlen und mit in der Regel deutlich weniger Zurückhaltung als eine großflächig die gesamte Hemisphäre oder sogar fast ein ganzes Gehirn durchsetzende GC. Das gilt vor allem für die Situation bei jüngeren Kindern.

Interessant, wenn auch statistisch nicht signifikant unterschiedlich bezüglich der Häufigkeitsverteilung (nur Trend: $p=0,058$), ist die Beobachtung, dass in der PMF/PMC-

Kohorte bei 20% der Patient*Innen mit entsprechend zugänglichen Informationen ein Tumorprädispositionssyndrom vorliegt, demgegenüber nur bei 3% der GC-Patient*Innen (Tabelle 2). Die Dunkelziffer ist nach neuesten Erkenntnissen über Tumorprädisposition bei pädiatrischen HGG wahrscheinlich in beiden Kohorten noch höher (Gröbner et al. 2018; Sturm et al. 2023). Es lässt sich allerdings postulieren, dass man vor allem auch bei multifokalem/multizentrischem Wachstum primär bei Diagnosestellung immer eine humangenetische Beratung zum Ausschluss einer familiären Tumorprädisposition empfehlen sollte.

Vergleicht man nun das Überleben von pädGC und pädiatrischen PMF/PMC mit der allgemeinen und den jeweiligen spezifischen Vergleichskohorten, so zeigen sich interessanterweise nur im Vergleich mit den spezifischen Kontrollgruppen signifikante Überlebensunterschiede (Tabelle 5, Abbildung 16, Abbildung 17 und Abbildung 18), beim Vergleich mit der allgemeinen Kontrollgruppe hingegen nicht. Letzteres könnte an den prognostisch sehr ungünstigen diffusen Mittelliniengliomen (DMG) liegen, deren Anteil in der allgemeinen Kontrollgruppe bei 32% liegt, bei pädGC und PMF/PMC-pädHGG dagegen nur bei 2% respektive 3%. In den spezifischen Kontrollgruppen ist der Anteil von DIPG/DMG dagegen auch nur bei <1% (Kontroll-pädHGG 3 (Kortex)) bzw. 2% (Kontroll-pädHGG 2 (*Matched Pair*)). Insgesamt zeigen diese Vergleiche aber, dass sowohl pädGC als auch pädiatrische PMF/PMC *per se* noch einmal eine schlechtere Prognose bedingen als die üblichen pädiatrischen HGG-Wachstumsphänotypen, die an sich bereits eine schlechte Prognose aufweisen. Nur DIPG/DMG weisen eine ähnlich schlechte Prognose wie pädGC und pädiatrische PMF/PMC auf.

Was zeigt nun die vorliegende Arbeit zusammengefasst an möglicherweise relevanten Ergebnissen und wie können sich diese Ergebnisse in aktuelle und zukünftige Forschungsbemühungen integrieren lassen?

Die vorliegende Arbeit untersucht zum ersten Mal bei pädiatrischen HGG-Patient*Innen im direkten Vergleich besondere Tumorwachstumsformen wie GC und PMF/PMC. Dies ist meines Wissens bisher noch nicht in ähnlicher Weise erfolgt. Zu primärer pädiatrischer GC gibt es wenige Publikationen, zu primär multifokalen/multizentrischen pädiatrischen HGG sogar noch deutlich weniger. Vergleicht man nun beide Entitäten untereinander und mit adaptierten spezifischen pädHGG-Kontrollkohorten mit vorwiegend solitär-knotigem Tumorwachstum, so zeigt sich ein signifikant schlechteres Überleben bei der primären pädiatrischen GC und primär multifokalen/multizentrischen pädiatrischen HGG. In der aktuell gültigen WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems wird ein solch außergewöhnliches Wachstumsverhalten lediglich kurz erwähnt, die diagnostische, therapeutische, klinisch-prognostische Bedeutung wird hingegen thematisch nicht ausgeführt (Louis et al. 2021). Damit wird man der hier dargestellten schlechten Prognose der primären pädiatrischen GC und primär multifokaler/multizentrischer pädiatrischer HGG nach meiner Auffassung nicht ausreichend gerecht. Noch ist der neuroradiologische

Befund kein Kriterium für die Tumordiagnostik entsprechend der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems, obwohl auch jetzt schon bestimmte Tumortypen wie das diffuse hemisphärische Gliom, H3G34-mutiert oder das diffuse Mittelliniengliom, H3K27-alteriert nicht nur der molekularen Diagnostik bedürfen, sondern auch des bildgebenden Nachweises der hemisphärischen bzw. in der Mittellinie angesiedelten Lokalisation des jeweiligen Tumorgeschehens (Louis et al. 2021). Wenn man nun auch die MRT-Bildgebung als Diagnostikbestandteil zukünftig integrieren würde, könnte man neben der Tumordignität, die als WHO ZNS Grad 1-4 beschrieben wird, auch noch Prognose-relevante Zusatzangaben für den Wachstumsphänotyp wie M (primär metastatisch), MF (primär multifokal/multizentrisch) und G (primär gliomatös) einführen, um den Tumor noch besser zu charakterisieren im Hinblick auf den zu erwartenden klinischen Verlauf und die Prognose mit möglichen Auswirkungen auf die anwendbare Therapie. Ein diffuses hochgradiges Gliom, H3-Wildtyp/IDH-Wildtyp, wäre zukünftig im Falle einer pädGC nicht nur WHO ZNS Grad 4, sondern WHO ZNS Grad 4G. Hiermit könnte man das diagnostisch-klinische Bewusstsein für besondere Tumorwachstumsformen schärfen und damit die sicherlich vorhandene pädGC- und PMF/PMC-pädHGG-Dunkelziffer verbessern sowie zu einer besseren und genaueren Definition individueller Tumordiagnosen beitragen. Letzteres würde zum Beispiel auch die Vergleichbarkeit klinischer Studienergebnisse erhöhen.

Des Weiteren passt ein zukünftig verbessertes Augenmerk auf GC- und PMF/PMC-Tumorwachstumsverhalten auch sehr gut in die aktuellen Konzepte des neu etablierten Gebietes *Cancer Neuroscience*. Hier werden – über das bisherige Tumor-Microenvironment-Konzept hinaus – (in-)direkte, auch entferntere Interaktionen zwischen Tumorzellen und z.B. ZNS-Neuronen oder auch mit anderen Tumorzellen postuliert, die u. a. über neuronale (synaptische/perisynaptische) und/oder para- und endokrine Mechanismen sowie interzelluläre Netzwerke (via *tumor microtubes* und *gap junctions*) vermittelt werden (Winkler et al. 2023). Diese neuen Konzepte finden aktuell schon über klinische Studien zur medikamentösen Beeinflussung von Tumorzell-Interaktionen Eingang in die klinische Therapieforschung bei malignen Gliomen (Zeyen et al. 2022).

5 Zusammenfassung und Ausblick

Bisher wird bei hochgradigen Gliomen des Kindes- und Jugendalters nicht zwischen unterschiedlichen Wachstumsphänotypen differenziert. Dementsprechend gibt es klinische und therapeutische sowie molekulare und tumorbiologische Daten fast ausschließlich nur für den häufigsten Tumorstadiumsphenotyp des primär singulären soliden, intraparenchymatösen (i.e. intrazerebralen oder intramedullären) Tumorknotens. Bezüglich anderer Wachstumsphänotypen gibt es nur vereinzelte Informationen zu primär leptomeningeal metastasierten pädiatrischen hochgradigen Gliomen und zur primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri, nicht aber zu primär multifokal/multizentrisch auftretenden pädiatrischen hochgradigen Gliomen.

Die vorliegende Arbeit versucht nun erstmalig, die primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri und primär multifokal/multizentrisch auftretende pädiatrische hochgradige Gliome miteinander zu vergleichen bezüglich epidemiologischer, klinischer und prognostischer Verlaufparameter und diese als eigenständige Phänotypen gegenüber den primär als solitäre Tumorknoten wachsenden pädiatrischen hochgradigen Gliomen abzugrenzen. Für diese Untersuchungen stand die Datenbank der HIT-HGG-Studiengruppe in Göttingen, Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin zur Verfügung. Hier konnten über mehr als 20 Jahre die größten bisher bekannten Patient*Innenserien bezüglich primärer pädiatrischer Gliomatosis cerebri und primär multifokalen/multizentrischen pädiatrischen hochgradigen Gliomen identifiziert werden. Damit konnten mit repräsentativen Patient*Innenzahlen die geplanten Analysen durchgeführt werden.

Bezüglich epidemiologischer und klinischer Parameter unterschieden sich die primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri und primär multifokale/multizentrische pädiatrische hochgradige Gliome signifikant im Hinblick auf histologische Diagnosen – mit einem relativen Überwiegen von WHO Grad 3/III-Tumoren bei der primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri und WHO Grad 4/IV-Tumoren bei primär multifokalen/multizentrischen pädiatrischen hochgradigen Gliomen –, Tumorsektionsausmaß sowie Bestrahlungsdosis. Alle diese Unterschiede führten aber zu keinem nachweisbaren Überlebensvorteil oder -nachteil.

Interessant sowie möglicherweise zukünftig klinisch relevant, wenn auch statistisch bisher bei wahrscheinlich doch nicht ausreichender Fallzahl nicht signifikant, ist die Beobachtung, dass bei 20% der primär multifokalen/multizentrischen pädiatrischen hochgradigen Gliom-Patient*Innen ein Tumorstadiumsphenotypsyndrom vorlag, aber nur bei 3% der primären pädiatrischen Gliomatosis cerebri-Patient*Innen. Hieraus könnte sich zukünftig die Maßnahme ableiten, bei multifokalem/multizentrischem Wachstum eines pädiatrischen hochgradigen Glioms prinzipiell eine humangenetische Beratung zum Ausschluss einer familiären Tumorstadiumsphenotyp zu empfehlen. Molekulare Tumorstadiumsphenotyp- und Keimbahnanalysen

bei größeren Fallzahlen müssen hier aber sicherlich zur Bestätigung dieser Beobachtung herangezogen werden.

Beim Vergleich der Überlebensdaten von primärer pädiatrischer Gliomatosis cerebri und primär multifokalen/multizentrischen pädiatrischen hochgradigen Gliomen mit spezifischen, adaptierten Vergleichskohorten zeigten sich signifikante Unterschiede. Insgesamt zeigen diese Vergleiche, dass sowohl die primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri als auch primär multifokale/multizentrische pädiatrische hochgradige Gliome *per se* eine noch schlechtere Prognose bedingen als die üblichen Wachstumsphänotypen bei pädiatrischen hochgradigen Gliomen, die an sich bereits eine schlechte Prognose innehaben. Nur diffus intrinsische Pongliome/diffuse Mittelliniengliome weisen eine ähnlich schlechte Prognose wie die primäre pädiatrische Gliomatosis cerebri und primär multifokale/multizentrische pädiatrische hochgradige Gliome auf.

Trotz dieser relevanten Überlebensunterschiede wird in der aktuell gültigen WHO-Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems außergewöhnliches Wachstumsverhalten – wie die Gliomatosis cerebri – lediglich kurz erwähnt, primär multifokales/multizentrisches Wachstum hingegen gar nicht. Um den genannten Unterschieden in Zukunft auch in der WHO-Klassifikation gerecht zu werden, lautet der aus der vorliegenden Arbeit abgeleitete Vorschlag, auch neuroradiologische Befunde bei pädiatrischen hochgradigen Gliomen als Diagnostikbestandteil zukünftig zu integrieren. Neben der Tumordignität, die als WHO ZNS Grad 1-4 beschrieben wird, könnten dann auch noch Prognose-relevante Zusatzangaben für den Wachstumsphänotyp wie M (primär metastatisch), MF (primär multifokal/multizentrisch) und G (primär gliomatös) aufgeführt werden, um den Tumor noch besser im Hinblick auf klinischen Verlauf und Prognose zu charakterisieren. Hierdurch könnte man insgesamt möglicherweise zu einer klinisch relevanteren Definition individueller Tumordiagnosen als bisher beitragen, was z. B. auch die Vergleichbarkeit klinischer Studienergebnisse erhöhen könnte.

Des Weiteren passt die Beschreibung und Untersuchung von gliomatösem und primär multifokalem/multizentrischem Tumorwachstumsverhalten auch sehr gut in die aktuellen Konzepte des neu etablierten Gebietes *Cancer Neuroscience*. Diese neuen Konzepte finden aktuell schon Eingang in klinische Studien und könnten damit auch die zukünftige Behandlung von primärer pädiatrischer Gliomatosis cerebri und primär multifokalen/multizentrischen pädiatrischen hochgradigen Gliomen verändern.

6 Literaturverzeichnis

- Armstrong GT, Phillips PC, Rorke-Adams LB, Judkins AR, Localio AR, Fisher MJ (2006): Gliomatosis cerebri: 20 Years of experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Cancer* 107, 1597–1606
- Barnard RO, Geddes JF (1987): The incidence of multifocal cerebral gliomas: A histologic study of large hemisphere sections. *Cancer* 60, 1519–1531
- Batzdorf U, Malamud N (1963): The Problem of Multicentric Gliomas. *J Neurosurg* 20, 122–136
- Broniscer A, Chamdine O, Hwang S, Lin T, Pounds S, Onar-Thomas A, Shurtleff S, Allen S, Gajjar A, Northcott P et al. (2016): Gliomatosis cerebri in children shares molecular characteristics with other pediatric gliomas. *Acta Neuropathol* 131, 299–307
- Cesare AJ, Reddel RR (2010): Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications. *Nat Rev Genet* 11, 319–330
- Chappé C, Riffaud L, Tréguier C, Carsin-Nicol B, Veillard D, Chiforeanu DC, Grill J, Frappaz D, André N, Millot F et al. (2013): Primary gliomatosis cerebri involving gray matter in pediatrics: a distinct entity? A multicenter study of 14 cases. *Childs Nerv Syst* 29, 565–571
- Clarke M, Mackay A, Ismer B, Pickles JC, Tatevossian RG, Newman S, Bale TA, Stoler I, Izquierdo E, Temelso S et al. (2020): Infant High-Grade Gliomas Comprise Multiple Subgroups Characterized by Novel Targetable Gene Fusions and Favorable Outcomes. *Cancer Discov* 10, 942–963
- Cocito C, Martin B, Giantini-Larsen AM, Valcarce-Aspegren M, Souweidane MM, Szalontay L, Dahmane N, Greenfield JP (2023): Leptomeningeal dissemination in pediatric brain tumors. *Neoplasia* 39, 100898
- Dufour C, Grill J, Lellouch-Tubiana A, Puget S, Chastagner P, Frappaz D, Doz F, Pichon F, Plantaz D, Gentet JC et al. (2006): High-grade glioma in children under 5 years of age: a chemotherapy only approach with the BBSFOP protocol. *Eur J Cancer* 42, 2939–2945
- El-Ayadi M, Ansari M, Sturm D, Gielen GH, Warmuth-Metz M, Kramm CM, Bueren AO von (2017): High-grade glioma in very young children: a rare and particular patient population. *Oncotarget* 8, 64564–64578
- Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C (2020): German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2020.
https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf,
abgerufen am: 02.04.2022

- Fangusaro J (2012): Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front Oncol* 2, 105
- Fleischhack G, Rutkowski S, Pfister SM: ZNS-Tumoren: Einführung; In: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; hrsg. v. Niemeyer C, Eggert A. (Springer Reference Medizin), 2. Aufl. 2018: Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2018, 361
- Georgakis MK, Tsivgoulis G, Pourtsidis A, Petridou ET (2019): Gliomatosis Cerebri Among Children and Adolescents: An Individual-Patient Data Meta-analysis of 182 Patients. *J Child Neurol* 34, 394–401
- Gielen GH, Gessi M, Buttarelli FR, Baldi C, Hammes J, zur Muehlen A, Doerner E, Denkhaus D, Warmuth-Metz M, Giangaspero F et al. (2015): Genetic Analysis of Diffuse High-Grade Astrocytomas in Infancy Defines a Novel Molecular Entity. *Brain Pathol* 25, 409–417
- Glas M, Bähr O, Felsberg J, Rasch K, Wiewrodt D, Schabet M, Simon M, Urbach H, Steinbach JP, Rieger J et al. (2011): NOA-05 phase 2 trial of procarbazine and lomustine therapy in gliomatosis cerebri. *Ann Neurol* 70, 445–453
- Gnekow AK (1995): Recommendations of the Brain Tumor Subcommittee for the reporting of trials. *Med Pediatr Oncol* 24, 104–108
- Greenfield JP, Castañeda Heredia A, George E, Kieran MW, La Morales Madrid A (2016): Gliomatosis cerebri: A consensus summary report from the First International Gliomatosis cerebri Group Meeting, March 26-27, 2015, Paris, France. *Pediatr Blood Cancer* 63, 2072–2077
- Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, Johann PD, Balasubramanian GP, Segura-Wang M, Brabetz S et al. (2018): The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 555, 321–327
- Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, Zapotocky M, Lassaletta A, Li C, Bridge T, Kim B, Arnoldo A, Kowalski PE et al. (2019): Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun* 10, 4343
- Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, Tribolet N de, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L et al. (2005): MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 997–1003
- Herrlinger U, Jones DTW, Glas M, Hattingen E, Gramatzki D, Stuplich M, Felsberg J, Bähr O, Gielen GH, Simon M et al. (2016): Gliomatosis cerebri: no evidence for a separate brain tumor entity. *Acta Neuropathol* 131, 309–319
- Jones C, Karajannis MA, Jones DTW, Kieran MW, Monje M, Baker SJ, Becher OJ, Cho Y-J, Gupta N, Hawkins C et al. (2017): Pediatric high-grade glioma: biologically and clinically in need of new thinking. *Neuro Oncol* 19, 153–161

- Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW (1993): The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 3, 255–268
- Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK (2002): The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 61, 215-25; discussion 226-9
- Kramm C, Benesch M: ZNS-Tumoren: Spezifische Tumorentitäten: Gliome mit hoher Malignität und diffus intrinsische Pongliome; In: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; hrsg. v. Niemeyer C, Eggert A. (Springer Reference Medizin), 2. Aufl. 2018: Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2018, 388–392
- Kramm C, Rausche U, Butenhoff S, Kühnöl C, Kunze C, Kortmann R, Wolff J, van Gool S (2008): Hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 156, 1201–1207
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007): The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114, 97–109
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A von, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016): The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131, 803–820
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G et al. (2021): The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 23, 1231–1251
- Mittmann T, Sakry D (2016): Gliazellen: Unterschätzte Gehirnzellen. *Dtsch Arztebl (Supplement: Perspektiven der Neurologie)* 113, 19–20
- Nussbaumer G, Benesch M, Grabovska Y, Mackay A, Castel D, Grill J, Alonso Roldán MM, Antonelli M, Bailey S, Baugh JN et al. (2023): Gliomatosis cerebri in children: A poor prognostic, highly infiltrative phenotype of diffuse pediatric high-grade gliomas with distinct molecular features. Meeting Abstract im Rahmen der 2023 SNO Pediatric Neuro-Oncology Research Conference, Washington, 22.-24.06.2023. <https://virtual.oxfordabstracts.com/#/event/3441/submission/103>, abgerufen am: 10.11.2023
- Patil N, Somasundaram E, Waite KA, Lathia JD, Machtay M, Gilbert MR, Connor JR, Rubin JB, Berens ME, Buerki RA et al. (2021): Independently validated sex-specific nomograms for predicting survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: NRG Oncology RTOG 0525 and 0825. *J Neurooncol* 155, 363–372
- Pell MF, Revesz T, Thomas DG (1991): Multicentric malignant glioma. *Br J Neurosurg* 5, 631–634

- Pietsch T: ZNS-Tumoren: Klassifikation, Pathogenese und Molekularbiologie: Klassifikation; In: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; hrsg. v. Niemeyer C, Eggert A. (Springer Reference Medizin), 2. Aufl. 2018: Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2018, 361–364
- Ranjan S, Warren KE (2017): Gliomatosis Cerebri: Current Understanding and Controversies. *Front Oncol* 7, 165
- Reichenthal E, Cohen ML, Zucker G, Rubinstein A, Israeli J (1983): Multicentric gliomas of brain and spinal cord. *Acta Neurochir (Wien)* 69, 225–230
- Rosenfeld A, Listernick R, Charrow J, Goldman S (2010): Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system. *Childs Nerv Syst* 26, 663–667
- Rutkowski S, Gerber NU, Hoff K von, Gnekow A, Bode U, Graf N, Berthold F, Henze G, Wolff JEA, Warmuth-Metz M et al. (2009): Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro Oncol* 11, 201–210
- Rutkowski S, Trollmann R, Korinthenberg R, Warmuth-Metz M, Weckesser M, Krauss J, Pietsch T (2016): S1-Leitlinie: Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter: Gemeinsame Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-022l_S1_ZNS-Tumoren_Kinder_Jugendliche_2016-09-abgelaufen.pdf; abgerufen am 07.06.2022, abgerufen am: 10.11.2023
- Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu X-Y, Jones DTW, Pfaff E, Jacob K, Sturm D, Fontebasso AM, Quang D-AK, Tönjes M et al. (2012): Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 482, 226–231
- Seidel C, Bueren AO von, Bojko S, Hoffmann M, Pietsch T, Gielen GH, Warmuth-Metz M, Bison B, Kortmann R-D, Kramm CM (2018): Konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid vs. konkomitante Cisplatin-basierte Radiochemotherapie Akuttoxizität bei Kindern mit hochmalignen Gliomen. *Strahlenther Onkol* 194, 215–224
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U et al. (2005): Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 987–996
- Sturm D, Capper D, Andreiuolo F, Gessi M, Kölsche C, Reinhardt A, Sievers P, Wefers AK, Ebrahimi A, Suwala AK et al. (2023): Multiomic neuropathology improves diagnostic accuracy in pediatric neuro-oncology. *Nat Med* 29, 917–926
- Sturm D, Pfister SM, Jones DTW (2017): Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *J Clin Oncol* 35, 2370–2377

- Su JM, Li X-N, Thompson P, Ou C-N, Ingle AM, Russell H, Lau CC, Adamson PC, Blaney SM (2011): Phase 1 study of valproic acid in pediatric patients with refractory solid or CNS tumors: a children's oncology group report. *Clin Cancer Res* 17, 589–597
- Therkildsen C, Ladelund S, Rambech E, Persson A, Petersen A, Nilbert M (2015): Glioblastomas, astrocytomas and oligodendrogliomas linked to Lynch syndrome. *Eur J Neurol* 22, 717–724
- Tsutsumi S, Yasumoto Y, Ito M (2009): Pediatric multicentric glioma occurring after cranial irradiation. *J Clin Neurosci* 16, 1086–1088
- Varley JM (2003): Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* 21, 313–320
- Wacker-Gussmann A, Neunhoeffler F, Alber M, Scheel-Walter H-G, Schittenhelm J, Will BE (2011): Eine neonatale intrazerebrale Blutung als Initialsymptom einer Gliomatosis cerebri WHO III - neurologisches Outcome nach partieller Hemisphärektomie. *Z Geburtshilfe Neonatol* 215, 212–215
- Wagner S, Erdlenbruch B, Längler A, Gnekow A, Kühl J, Albani M, Völpel S, Bucsky P, Emser A, Peters O et al. (2004): Oral topotecan in children with recurrent or progressive high-grade glioma: a Phase I/II study by the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Cancer* 100, 1750–1757
- Winkler F, Venkatesh HS, Amit M, Batchelor T, Demir IE, Deneen B, Gutmann DH, Hervey-Jumper S, Kuner T, Mabbott D et al. (2023): Cancer neuroscience: State of the field, emerging directions. *Cell* 186, 1689–1707
- Wolff JE, Boos J, Kühl J (1996): HIT-GBM: Multizentrische Studie zur Behandlung von Kindern mit malignen Gliomen. *Klin Padiatr* 208, 193–196
- Wolff JE, Kortmann R-D, Wolff B, Pietsch T, Peters O, Schmid H-J, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Kramm C (2011): High dose methotrexate for pediatric high grade glioma: results of the HIT-GBM-D pilot study. *J Neurooncol* 102, 433–442
- Wolff JEA, Driever PH, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T, Parker C, Metz MW, Gnekow A, Kramm CM (2010): Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer* 116, 705–712
- Wolff JEA, Mlenkamp G, Westphal S, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann R-D, Kuehl J (2000): Oral trofosfamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 89, 2131–2137
- Wolff JEA, Wagner S, Reinert C, Gnekow A, Kortmann R-D, Kühl J, van Gool SW (2006): Maintenance treatment with interferon-gamma and low-dose cyclophosphamide for pediatric high-grade glioma. *J Neurooncol* 79, 315–321

- Wolff JEA, Wagner S, Sindichakis M, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann R-D, Sträter R, Kuehl J (2002): Simultaneous radiochemotherapy in pediatric patients with high-grade glioma: a phase I study. *Anticancer Res* 22, 3569–3572
- Yeo KK, Alexandrescu S, Cotter JA, Vogelzang J, Bhave V, Li MM, Ji J, Benhamida JK, Rosenblum MK, Bale TA et al. (2023): Multi-institutional study of the frequency, genomic landscape, and outcome of IDH-mutant glioma in pediatrics. *Neuro Oncol* 25, 199–210
- Yiallourou M (2007): Hochmaligne Gliome. https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e25383/e28824/hochmaligneGliome_17092020_ger.pdf, abgerufen am: 12.06.2022
- Yu A, Li K, Li H (2006): Value of diagnosis and differential diagnosis of MRI and MR spectroscopy in gliomatosis cerebri. *Eur J Radiol* 59, 216–221
- Zeyen T, Potthoff A-L, Nemeth R, Heiland DH, Burger MC, Steinbach JP, Hau P, Tabatabai G, Glas M, Schlegel U et al. (2022): Phase I/II trial of meclofenamate in progressive MGMT-methylated glioblastoma under temozolomide second-line therapy-the MecMeth/NOA-24 trial. *Trials* 23, 57
- Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011): Survival Analysis. *Dtsch Arztebl Int* 108, 163–169

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben, meinen tiefen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater, Univ.-Prof. Dr. med. Christof Kramm, für die ausgezeichnete Betreuung dieser Dissertation. Außerordentlich wertvoll waren die konstruktiven Gespräche zur methodischen und wissenschaftlichen Umsetzung, die stete Verfügbarkeit und Begeisterung für die Thematik.

Darüber hinaus möchte ich allen Mitarbeiter*Innen der HIT-HGG-Studienzentrale sowie der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin für Ihre Unterstützung und langjährige Zusammenarbeit danken.