

**Erfassung und Charakterisierung von strahleninduzierten hochgradigen Gliomen nach Therapie primärer nicht-glialer Hirntumore im Kindesalter – eine retrospektive Analyse des HIT-HGG-Registers und des Referenzzentrums für Strahlentherapie bei Hirntumoren des Kindesalters am Universitätsklinikum Leipzig**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
**Dr. med.**

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

**eingereicht von:** Laura Rheinländer, geboren am 26.09.1994  
in Heilbad Heiligenstadt

**angefertigt am:** Universitätsklinikum Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

**Betreuer:** Prof. Dr. Dr. med. Nils Nicolay  
PD Dr. med. Clemens Seidel

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 24.10.2023

***Meinen Eltern***

***Klaus und Ursula Rheinländer***

---

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einführung</b> .....	1
1.1	Hirntumore im Kindesalter .....	1
1.2	Medulloblastome .....	1
1.2.1	Epidemiologie und Klinik .....	1
1.2.2	Histologie, Risikogruppen und molekulare Subgruppen .....	2
1.2.3	Diagnostik und Therapie .....	3
1.2.4	Prognose und Langzeitfolgen.....	4
1.3	Hochmaligne pädiatrische Gliome .....	5
1.3.1	Epidemiologie und Molekulargenetik .....	5
1.3.2	Klinik und Diagnostik .....	6
1.3.3	Therapie und Prognose.....	6
1.4	Strahleninduzierte hochmaligne Gliome .....	8
1.4.1	Strahlentherapie als therapeutischer Baustein .....	8
1.4.2	Definition strahleninduzierter Gliome .....	9
1.4.3	Epidemiologie, Latenzen und Risikofaktoren.....	9
1.4.4	Molekulare Eigenschaften .....	10
1.4.5	Therapie und Prognose.....	11
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung</b> .....	12
<b>3</b>	<b>Methoden</b> .....	13
3.1	Patientenauswahl.....	13
3.1.1	Fallgruppe .....	13
3.1.2	Kontrollgruppe.....	13
3.2	Molekularpathologische Analysen .....	14
3.3	Statistische Analysen .....	14
3.4	Risikoabschätzung für strahleninduzierte Gliome nach Medulloblastomtherapie im Kindesalter .....	14
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	16

4.1	Patientencharakteristika .....	16
4.1.1	Fallgruppe .....	16
4.1.2	Charakteristika der gematchten HGG-Gruppe und Vergleich mit RIG-Gruppe ...	19
4.2	Überlebensanalyse.....	22
4.2.1	Überlebenszeitvergleich von strahleninduzierten und sporadischen hochgradigen Gliomen .....	22
4.2.2	Gesamtüberleben der RIG-Gruppe in Abhängigkeit der Therapiemodalitäten ....	23
4.3	Risikoabschätzung für strahleninduzierte Gliome nach Bestrahlung eines Medulloblastoms im Kindesalter im Verhältnis zur Rate spontaner hochgradiger Gliome im Kindesalter .....	23
4.3.1	Rate spontaner hochgradiger Gliome pro Neugeborenen in Deutschland .....	23
4.3.2	Rate strahleninduzierter Gliome bei neudiagnostiziertem pädiatrischen Medulloblastom .....	24
4.4	Molekulare Genetik der strahleninduzierten Gliome .....	24
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>26</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>29</b>
	Literaturverzeichnis .....	31
	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit .....	38
	Danksagung .....	39

**Abkürzungsverzeichnis**

AA	Anaplastisches Astrozytom
Abb.	Abbildung
ACVR1	Activin-A-Rezeptor Typ I
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AURKB	Aurorakinase B
ATRX	ATP-abhängige Helikase
Bspw.	Beispielsweise
CCND1	Cyclin D1-Gen
CCND2	Cyclin D2-Gen
CDKN2A/B	Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A/B
CDK4	Cyclin-abhängige Kinase 4
CT	Computertomographie
CTNNB1	Catenin- $\beta$ -1-Gen
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DIPG	Diffuses intrinsisches Ponsgliom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor = Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
ErbB3	= HER3 = Human epidermal growth factor receptor 3 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 3
FGFR1	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1
GBM	Glioblastom
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HGG	High-grade Glioma = Hochmalignes/Hochgradiges Gliom
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
MAPK	Mitogen-activated protein kinase = Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MIP	Molecular Inversion Probe/Profiling
MIR26A2	MicroRNA 26A-2

MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification = Multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation
MRT	Magnetresonanztomographie
MYC	Myelocytomatose
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
OS	Overall Survival = Gesamtüberleben
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor A
PNET	Primitiv neuroektodermaler Tumor
PTEN	Phosphatase und Tensin Homolog
RIG	Radiation-induced Glioma = Strahleninduziertes Gliom
SHH	Sonic Hedgehog
SMO	Smoothened
TMZ	Temozolomid
TP53	Tumorsuppressorprotein p53
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation
WNT	Wingless Type
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **1 Einführung**

### **1.1 Hirntumore im Kindesalter**

Tumore des zentralen Nervensystems treten bei Kindern und Jugendlichen mit einer Inzidenz von ca. 6/100.000 auf<sup>1</sup>. Hirntumore stellen dabei die häufigsten soliden Tumore im Kindesalter und gleichzeitig die Hauptursache für krebsassoziierte Mortalität dar<sup>2-4</sup>. Es existieren zahlreiche histologische Subtypen, wobei das pilozytische Astrozytom als gutartiger Tumor am häufigsten auftritt (17,5 %), gefolgt von bösartigen Hirntumoren wie Medulloblastomen (16 %) und malignen Gliomen (14 %)<sup>3</sup>. Lokalisiert sind die pädiatrischen ZNS-Tumore zu nahezu 50 % infratentoriell, d. h. im Kleinhirn, Hirnstamm oder der Hypophyse<sup>3</sup>. In einer Studie von *Johnson et al.* wurden zahlreiche Risikofaktoren, die zur Entwicklung eines Hirntumors im Kindesalter beitragen können, diskutiert<sup>2</sup>. Hierzu zählen u. a. familiäre Vorbelastung, hereditäre Krebs syndrome, therapeutische und diagnostische Strahlenexposition im frühen Kindesalter, niedriges Geburtsgewicht, höheres Alter der Eltern bei Geburt des Kindes, kongenitale Anomalien, Atopien sowie Umweltfaktoren<sup>2</sup>. Kindliche Hirntumore treten etwas häufiger bei Jungen auf<sup>2</sup>. Das Risiko für einzelne Tumorentitäten variiert in Abhängigkeit vom Kindesalter<sup>2</sup>.

### **1.2 Medulloblastome**

#### **1.2.1 Epidemiologie und Klinik**

Medulloblastome repräsentieren die häufigsten malignen Hirntumore im Kindesalter<sup>3,5-8</sup>. Sie zählen zu den embryonalen neuroepithelialen Hirntumoren des Cerebellums, die vornehmlich in der Fossa posterior und der Region des 4. Ventrikels lokalisiert sind<sup>3,5</sup>. In der Altersgruppe von 0–19 Jahren umfassen Medulloblastome ca. 66 % aller embryonalen Tumore<sup>1</sup>. Ihre Inzidenz nimmt mit steigendem Alter ab und verzeichnet gleichzeitig einen Peak zwischen dem 3. und 4. Lebensjahr sowie zwischen dem 7. und 10. Lebensjahr<sup>1,3</sup>. Sie treten ca. 1,7 Mal häufiger bei männlichen Patienten auf<sup>1,7</sup>.

Die Klinik variiert in Abhängigkeit von Lokalisation und Ausmaß der Neoplasie. Häufig kommt es zu Kopfschmerzen oder anderen Symptomen des durch den obstruktiven Hydrozephalus ausgelösten erhöhten intrakraniellen Drucks, wie z. B. Erbrechen<sup>9</sup>. Zudem treten oft Ataxien oder Koordinationsstörungen auf<sup>9</sup>. Bei Erstdiagnose kann bei 20–30 % der Patienten bereits ein metastasiertes Tumorleiden nachgewiesen werden, welches sich vorrangig im Spinalkanal lokalisiert<sup>3</sup>. Hierbei sind zusätzlich Symptome der Rückenmarkskompression möglich<sup>3,9</sup>.

### 1.2.2 Histologie, Risikogruppen und molekulare Subgruppen

Entsprechend der WHO-Klassifikation existieren folgende histologische Varianten der Medulloblastome: klassisch, desmoplastisch/nodular, extensiv nodular sowie großzellig/anaplastisch<sup>10</sup>. Zusätzlich können die Patienten auf Basis klinischer Faktoren wie Alter, Resektionsausmaß und Metastasierung in zwei Risikogruppen eingeteilt werden: Patienten über 3 Jahren mit einem maximal 1,5 cm<sup>2</sup> messenden postoperativen Residualtumor und fehlender Metastasierung werden dabei der Standardrisikogruppe zugeordnet<sup>3,9,11,12</sup>. Patienten, die jünger als 3 Jahre sind, einen Residualtumor > 1,5 cm<sup>2</sup> vorweisen oder an einer metastasierten Erkrankung leiden, gehören der Hochrisikogruppe an<sup>3,9,11,12</sup>.

In den letzten Jahren erfolgte auf Basis molekulargenetischer Untersuchungen eine weitere Einteilung unter Berücksichtigung der Tumorbiologie und Prognose. Nach dieser molekulargenetischen Einteilung existieren im Wesentlichen 4 Subgruppen von Medulloblastomen: WNT-aktiviert, SHH-aktiviert, Gruppe 3 und Gruppe 4<sup>3,5,7,8,13–16</sup>.

Die WNT-Gruppe spiegelt ca. 10 % aller Medulloblastome wieder und betrifft zu gleichen Teilen Jungen und Mädchen<sup>15</sup>. Die Tumore entstammen Vorläuferzellen des dorsalen Hirnstamms<sup>17</sup> und sind typischerweise in der Mittellinie (mit Beteiligung des Hirnstamms), im Pedunculus cerebelli oder der Cisterna pontocerebellaris lokalisiert<sup>18</sup>. Auf molekulargenetischer Ebene kann bei etwa 90 % der WNT-aktivierten Medulloblastome eine *CTNNB1*-Mutation nachgewiesen werden<sup>19</sup>, welche auch häufig mit einer Monosomie 6 einhergeht<sup>20</sup>. Sonstige Kopienzahlvariationen treten eher selten auf<sup>20</sup>. Zusätzlich sind Mutationen in Genen wie z. B. *DDX3X*, *SMARCA4*, *TP53*, *CSNK2B*, *PIK3CA*, *EPHA7*<sup>19</sup> sowie eine erhöhte *MYC*-Expression<sup>15</sup> bekannt. Metastasen (in 5–10 % der Fälle) und Rezidive sind eher selten<sup>15</sup>. Anhand von Unterschieden bei der Genexpression und dem Methylierungsstatus können die WNT-aktivierten Medulloblastome nochmals in die Subtypen WNT $\alpha$  und WNT $\beta$  eingeteilt werden<sup>21</sup>.

Eine weitere Subgruppe stellen die SHH-aktivierten Tumore dar. Sie machen ca. 30 % der Medulloblastome aus, wobei die Inzidenz im Kleinkindalter von 0–3 Jahren sowie ab dem 16. Lebensjahr jeweils einen Peak verzeichnet<sup>15</sup>. Die Geschlechterverteilung ist auch hier ausgeglichen<sup>8,15</sup>. Als Ursprungszellen wurden Granularzellvorläufer der äußeren Granularschicht des Cerebellums identifiziert<sup>17</sup>. Im Gegensatz zu den anderen Subgruppen sind die SHH-aktivierten Medulloblastome vor allem in den cerebellären Hemisphären lokalisiert<sup>18</sup>. Die Mehrheit der Tumore präsentiert Genmutationen, die den SHH-Signalweg beeinflussen, wie z. B. *PTCH1*, *SUFU* oder *SMO*<sup>19</sup>. Auch *MYCN*-Mutationen wurden beobachtet<sup>15,19</sup>.

Die Gruppe 3 der Medulloblastome entspricht ca. 25 % der Medulloblastome und weist bei Diagnosestellung bereits eine Metastasierungsrate von 40–45 % auf<sup>15</sup>. Häufiger betroffen sind



männliche Patienten<sup>15</sup>. Die Tumore entstehen aus den cerebellären Stammzellen<sup>17</sup> und sind zumeist in der Mittellinie, angrenzend an den 4. Ventrikel, lokalisiert<sup>20</sup>. Anders als bei den bisher erläuterten Subgruppen existieren keine typischen Signalswegsmutationen<sup>19</sup>. Beschrieben sind dahingegen vor allem eine erhöhte *MYC*-Amplifikation oder Überexpression<sup>17</sup>, Mutationen in den Genen *GFI1* und *GFI1B*<sup>20</sup>, *SMARCA4*, *KBTBD4*, *CTDNEP1* und *KMT2D* sowie zahlreiche zytogenetische Veränderungen, wie z. B. Isochromosom 17q oder Verluste von Chromosom 8 und 10q<sup>19</sup>. Auch die Gruppe 3 Medulloblastome können in verschiedene Subtypen eingeteilt werden. *Schwalbe et al.* differenziert die Tumore bspw. in Abhängigkeit des Methylierungsstatus zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppen<sup>22</sup>. Laut der Studie von *Cavalli et al.* existieren die Subtypen 3 $\alpha$ , 3 $\beta$  sowie 3 $\gamma$ , wobei als Grundlage Patientenalter, Metastasierungsstatus und Genmutationen herangezogen werden<sup>21</sup>.

Als letzte Subgruppe ist die Gruppe 4 zu nennen, welche zwar bei > 30 % der Medulloblastome vorliegt, jedoch von allen Subgruppen bisher molekularpathologisch am wenigsten verstanden ist<sup>15</sup>. Lokalisiert sind sie vor allem in der Mittellinie<sup>18</sup>, wobei die Ursprungszellen für die Tumorentstehung bislang unbekannt sind<sup>17</sup>. Männliche Patienten sind mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger betroffen als weibliche Patientinnen<sup>15</sup>. Die häufigsten somatischen Mutationen liegen in den Genen *KDM6A*, *ZMYM3*, *KTM2C* und *KBTBD4*, sind jedoch mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von nur 6–9 % selten<sup>19</sup>. Auch die Expression von *MYC* und *MYCN* ist eher gering<sup>15</sup>. Bei Diagnosestellung liegt bei 35–40 % eine Fernmetastasierung vor<sup>15</sup>. In Abhängigkeit von den Subtypen, die *Schwalbe et al.* in Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe einteilt, entspricht das 10-Jahres-Überleben jeweils 36 % bzw. 72 %<sup>22</sup>. Eine alternative Einteilung erfolgt durch *Cavalli et al.* anhand von molekularen Unterschieden, ähnlich wie bei Gruppe 3, in die Gruppen 4 $\alpha$ , 4 $\beta$  und 4 $\gamma$ <sup>21</sup>.

### 1.2.3 Diagnostik und Therapie

Die Diagnosestellung der Medulloblastome erfolgt mithilfe der MRT des Schädels<sup>5</sup>. Der Tumor ist mit seinem Erscheinungsbild dabei radiologisch meist unterscheidbar von anderen in dieser Hirnregion auftretenden Tumoren, wie z. B. Astrozytomen, Ependymomen oder Hirnstammgliomen<sup>3</sup>. Zusätzlich ist eine MRT der gesamten Neuroachse zum initialen Staging indiziert, um liquorgene Abtropfmetastasen und einen leptomeningealen Befall auszuschließen<sup>5,9,23</sup>. Als weiterführende Diagnostik ist zudem eine Liquordiagnostik einschließlich Liquorzytologie erforderlich<sup>5,9,23</sup>.

Die Therapie des Medulloblastoms ist multimodal und umfasst die 3 Säulen der Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie<sup>6,9</sup>. In Abhängigkeit von Alter, Risiko- und Subgruppe erfolgt

die individuelle Anpassung der verschiedenen Modalitäten. Die zunächst größtmögliche operative Entfernung des Tumors hat dabei in allen Alters- und Risikogruppen hohe Priorität<sup>3,5</sup>. Hierbei sollten die umliegenden Strukturen weitestgehend verschont bleiben sowie eine Resektion mit besonderer Vorsicht erfolgen, um eine intraoperative Dissemination zu vermeiden<sup>5</sup>. Die adjuvante Radiotherapie der kraniospinalen Achse einschließlich Boost im Tumorbett spielt bei der lokalen Tumorkontrolle sowie zum Management von Mikrometastasen eine große Rolle<sup>5</sup>. Aufgrund der Vulnerabilität des noch unreifen ZNS gegenüber neurotoxischen Substanzen und ionisierender Strahlung ist die Therapieplanung bei sehr jungen Patienten jedoch besonders anspruchsvoll. Bei Patienten unter 3 Jahren wird die maximale Dosisreduktion, eine Verschiebung oder ein gänzlichliches Auslassen einer adjuvanten Radiotherapie angestrebt<sup>23,24</sup>. Die Therapie von Kindern über 3 Jahren basiert auf einer adjuvanten Radiotherapie der gesamten Neuroachse mit Boost im Tumorbett in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie<sup>3,7</sup>.

Die molekulargenetische Einteilung in verschiedene Subgruppen erlaubt zukünftig eine vermehrte Anpassung der einzelnen Modalitäten an die jeweilige molekulare Signatur sowie potentiell den gezielten Einsatz von Medikamenten, die in die einzelnen Signalwege eingreifen und damit das Tumorstadium beeinflussen, z. B. SHH-Pathway Inhibitoren<sup>7,25</sup> oder Histon-Deacetylase-Inhibitoren<sup>26</sup>.

### 1.2.4 Prognose und Langzeitfolgen

Die Überlebenszeit der Patienten wird von vielerlei Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen u. a. das Alter bei Erstdiagnose, Tumorstadium bzw. Metastasierungsgrad, molekulare Subgruppe, Resektionsausmaß sowie das Therapieansprechen<sup>5</sup>. Eine komplette Resektion verbessert die Prognose erheblich<sup>3</sup>. Für die Standardrisikogruppe wird nach intensiver Therapie von 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 80–90 % berichtet<sup>3,5,27</sup>, wobei die Mehrheit der Patienten nach Beendigung der Therapie als geheilt gilt<sup>3</sup>. Demgegenüber steht die Hochrisikogruppe, für die ein geringeres 5-Jahres-Überleben von 50–70 % beschrieben wird<sup>3,6</sup>. Bei aggressiven Subtypen mit Metastasierung bestehen 5-Jahres-Überlebensraten von < 40 %<sup>5</sup>. Insbesondere Patienten der Hochrisikogruppe erleiden trotz aggressiver Therapie häufig ein Rezidiv<sup>9</sup>. In diesem Fall ist das Outcome mit einem 5-Jahres-Überleben von nur 25 % sehr schlecht<sup>5,9,23</sup>.

Neben der Unterscheidung zwischen den Risikogruppen können auch prognostische Aussagen anhand der jeweiligen Subgruppe getroffen werden. Patienten der Subgruppe WNT verzeichnen hierbei eine sehr gute Prognose<sup>16</sup> mit einem 5-Jahres-Überleben von > 90 %<sup>5,7,8,15</sup>, gefolgt von der Subgruppe SHH mit einem Overall Survival von 70–80 %<sup>8,28</sup>. Hierbei ist der

*TP53*-Mutationsstatus als prognostischer Marker der SHH-aktivierten Tumore zu berücksichtigen<sup>6</sup>: Patienten mit *TP53*-mutierten Tumoren zeigen ein 5-Jahres-Überleben von knapp 40 %, wohingegen die Patienten mit *TP53*-Wildtyp mit einer Rate von 80 % in derselben Zeitspanne überleben<sup>7</sup>. Die Gruppe 3 der Medulloblastome weist das schlechteste Outcome<sup>8,16</sup> mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 40–65 %<sup>5</sup> auf<sup>14</sup>. Liegt bei den Patienten zusätzlich eine Aktivierung der *MYC*-Signatur vor, sinkt diese Rate auf nur 20 %<sup>7</sup>. Für die Gruppe 4 sind Überlebensraten zwischen 65–95 % beschrieben<sup>5,6</sup>. Insgesamt liegt die Mortalität im ersten Jahr nach Diagnosestellung eines Medulloblastoms bei ca. 15 %<sup>5</sup>.

Die Mehrheit der Patienten kann dank der aktuellen Therapiemöglichkeiten von ihrer Erkrankung geheilt werden<sup>5</sup>. Trotz moderner Therapien und der hohen Heilungsrate sind Langzeitauswirkungen, die zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität führen können, nicht zu unterschätzen. Zahlreiche Folgeschäden, wie z. B. dauerhaft neurologische und kognitive Einschränkungen sowie endokrinologische Effekte<sup>3,5</sup>, Wachstumsstörungen<sup>5</sup>, Hörverluste<sup>3,7</sup>, Vasculopathien<sup>7</sup>, zerebrovaskuläre Komplikationen und sekundäre Malignome<sup>3,7,15</sup>, die insgesamt vorrangig durch die Langzeit-Normalgewebstoxizität der Strahlentherapie verursacht werden, sind zu bedenken und machen weitere Therapieoptimierungen erforderlich<sup>5,7</sup>.

### 1.3 Hochmaligne pädiatrische Gliome

#### 1.3.1 Epidemiologie und Molekulargenetik

Hochmaligne Gliome repräsentieren zwischen 15–20 % aller ZNS-Tumore im Kindesalter<sup>29</sup>. Zu den häufigsten zählen das anaplastische Astrozytom (WHO Grad 3), das Glioblastoma multiforme (WHO Grad 4) sowie das im Hirnstamm lokalisierte diffus intrinsische Pongliom (WHO Grad 4)<sup>13,30</sup>. Unter den Hirnstammtumoren, die wiederum insgesamt ca. 10 % der ZNS-Tumore repräsentieren<sup>31</sup>, stellt das DIPG mit 80 % die häufigste Entität dar<sup>32</sup>. Insgesamt liegt die Inzidenzrate der pädiatrischen HGG bei 0,26/100.000<sup>33</sup>. Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so sind Jungen im Vergleich zu Mädchen häufiger betroffen<sup>29,34</sup>.

Es ist bekannt, dass sich die kindlichen HGG hinsichtlich ihrer molekularen Eigenschaften von denen der adulten HGG unterscheiden<sup>35</sup>. Zahlreiche differente Mutationen wurden nachgewiesen<sup>3</sup>. Ein wichtiges Charakteristikum bei Hirnstammgliomen sind Mutationen in Genen, die für Histon 3 Varianten codieren<sup>35</sup>. In der Gruppe der DIPG konnten bei 80 % der Tumoren Mutationen der Histone H3.3 oder H3.1 beobachtet werden, die in adulten Gliomen seltener auftreten<sup>3</sup>. Zudem wurden Mutationen im *ACVR1*-Gen festgestellt, welche spezifisch für die Hirnstammtumore sein könnten<sup>3</sup>. Vermehrt finden sich Mutationen in *p53* (*TP53*), *ATRX*, *BRAF*

*V600E*, *PDGFRA* und in den *MAPK* kodierenden Proteinen<sup>3,4</sup>. Außerdem sind *KRAS*-Mutationen sowie *NTRK*-Fusionen häufiger als bei Erwachsenen<sup>3,4</sup>. Das Vorliegen dieser spezifischen Mutationen hat sowohl prognostische, diagnostische (Einteilung in entsprechende Subgruppen) als auch potentiell therapeutische Relevanz<sup>10,35</sup>.

### 1.3.2 Klinik und Diagnostik

Die Initialsymptomatik kann entsprechend variierender Tumorlokalisationen sehr vielgestaltig sein. Kopfschmerzen, morgendliche Müdigkeit und Verhaltensauffälligkeiten<sup>3</sup>, Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks sowie motorische, sensorische und visuelle Störungen<sup>4</sup> bis hin zu einer Hirnstammdysfunktion<sup>35</sup> können auftreten. Auch epileptische Anfälle gehören zum klinischen Erscheinungsbild<sup>9</sup>.

Um die Diagnose eines HGG zu sichern, erfolgt zunächst die radiologische Darstellung mittels kranialer MRT<sup>3,4</sup>. Bei einigen Entitäten ist eine spinale MRT zum Ausschluss intraspinaler Metastasen erforderlich<sup>3,4</sup>.

### 1.3.3 Therapie und Prognose

Die Therapie der hochmalignen Gliome gestaltet sich schwierig und stellt die Medizin noch heute vor große Herausforderungen. Trotz aggressiver Therapiestrategien kann oftmals keine Heilung der Patienten erzielt werden<sup>36</sup>. Initiales Therapieziel ist häufig eine möglichst komplette chirurgische Resektion<sup>37</sup>. Diese ist jedoch vor allem bei den DIPG meist nicht umsetzbar, da die Tumore aufgrund ihrer anatomischen Lage im Hirnstamm sowie ihres infiltrativen Wachstums einer chirurgischen Resektion häufig schlichtweg nicht zugänglich sind<sup>3,37</sup>. Standardmäßig kommen bei der Therapie der DIPG nach Biopsie sowohl Radio- als auch Chemotherapie zum Einsatz<sup>32,38</sup>. Die Bestrahlung stellt hierbei die effektivste Therapiekomponente dar<sup>37,39</sup>; eine Chemotherapie, z. B. mit Temozolomid, ist weniger wirksam<sup>3,40</sup>. Bei zerebralen HGG (z. B. Glioblastomen und anaplastischen Astrozytomen) gilt neben der chirurgischen Resektion der kombinierte Einsatz von Radio- und Chemotherapie mit Temozolomid als heutiger Standard<sup>3,4,13</sup>. Eine Ausnahme bildet die Gruppe der unter 3-Jährigen, bei denen aufgrund des unreifen ZNS möglichst auf eine Radiotherapie verzichtet bzw. diese verschoben wird, um schwere neurologische Folgeschäden zu vermeiden<sup>36</sup>. Eine aggressive Chemotherapie sollte bei allen pädiatrischen Patienten immer diskutiert werden, da durch eine intensivere Therapie in manchen Fällen einerseits zwar eine Prognoseverbesserung erreicht werden, diese jedoch mit ernstzunehmenden, durch die Zytostatika verursachten Langzeitfolgen einhergehen kann<sup>36</sup>. Um diesen Langzeitfolgen vorzubeugen und die Prognose zu verbessern, ist auch hier

die Entwicklung neuer Therapiestrategien als Alternative oder Ergänzung zu den klassischen Herangehensweisen insbesondere für pädiatrische Patienten ein erstrebenswertes Ziel für die Zukunft.

Aufgrund der molekularen Unterschiede zwischen pädiatrischen und adulten Gliomen, sind Therapieergebnisse auch in Hinsicht auf zielgerichtete Therapien nicht problemlos von Erwachsenen auf Kinder übertragbar<sup>36,37</sup>. Zahlreiche Studien, die spezifische Ansätze mit z. B. *EGFR*-, *VEGF*-, *Integrin*-, *Telomerase*-Inhibitoren, *Bradykinin*-Antagonisten, Gentherapien oder Immuntherapien wie Vakzinierungen mit dendritischen Zellen verfolgten, blieben bisher ohne klinischen Durchbruch<sup>3,36,41</sup>.

Eine Eigenschaft, die pädiatrische Gliome mit ihren adulten Verwandten gemein haben, ist die sehr schlechte Prognose<sup>37</sup>. Hierbei sind verschiedene Faktoren bekannt, welche diese vorrangig beeinflussen können. Einer der wichtigsten und wegweisendsten Faktoren ist das Ausmaß der chirurgischen Resektion<sup>36,37,42,43</sup>, gefolgt von der Tumorphistologie<sup>37</sup> sowie –lokalisation<sup>36</sup>. Die Prognose verbessert sich dabei mit Zunahme des Resektionsausmaßes<sup>36,37,42,43</sup>. Auch ein niedriger histologischer Tumorgrad ist mit einem längeren Gesamtüberleben verbunden; so sind bei Tumoren mit WHO Grad 3 längere Überlebenszeiten bekannt als bei WHO Grad 4 Tumoren<sup>37</sup>. Pontin gelegene Tumore gehen mit einer eher schlechteren Prognose einher als Tumore der zerebralen Hemisphären<sup>36</sup>.

Zahlreiche Studien haben die Prognose der kindlichen HGG nach verschiedenen Therapiestrategien untersucht. In einer Studie wurde unter anderem gezeigt, dass eine komplette Tumorresektion in Kombination mit adjuvanter Chemo- und Radiotherapie zu einem 5-Jahres-Überleben von ca. 60 % führen kann<sup>38</sup>. Liegt entweder eine Inoperabilität vor oder kann keine vollständige Resektion durchgeführt werden, sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate trotz adjuvanter Therapie auf ca. 20 %<sup>38</sup>. In einer weiteren Studie zeigte sich ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben bei GBM und AA von jeweils 35 % und 44 % bei totaler Resektion (> 90 % des Tumorgewebes) im Vergleich zu je 17 % und 22 % bei partieller Resektion<sup>4</sup>. Insgesamt sind in der Altersgruppe von 0–14 Jahren 5-Jahres-Überlebensraten von 19,6 % bei GBM sowie 24,8 % bei AA veröffentlicht<sup>1</sup>. Der Stellenwert einer kombinierten adjuvanten Radiochemotherapie bei kindlichen HGG wurde u. a. in einer Studie von *Sposto et al.* untersucht. Beim Einsatz kombinierter Radiochemotherapie mit Temozolomid wurde ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben von 46 % beobachtet; demgegenüber steht ein 5-Jahres-Überleben von nur 18 % bei alleiniger postoperativer Radiotherapie<sup>44</sup>.

Unter den pädiatrischen HGG nehmen die DIPG eine kritische Sonderstellung ein. Aufgrund fehlender spezifischer Therapieoptionen und der initial oftmals nicht umsetzbaren Resektion besteht meist bereits eine primär palliative Situation<sup>40</sup> mit einer sehr schlechten Prognose<sup>3</sup>.

Mehr als 90 % der Patienten sterben innerhalb von 2 Jahren nach Erstdiagnose; mit einer Latenz von im Median 5–9 Monaten kommt es bereits zum Progress der Erkrankung<sup>40</sup>. Eine erneute Bestrahlung kann hierbei zum Einen die neurologischen Begleitsymptome der Tumorerkrankung lindern und zudem das Gesamtüberleben für wenige Monate verlängern<sup>40</sup>, sollte jedoch insbesondere bei sehr jungen Patienten kritisch betrachtet werden<sup>45</sup>. Für das Gesamtüberleben ist ein Median von 10 Monaten nach Diagnose des DIPG beschrieben<sup>40</sup>.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Outcome bei der Mehrheit der Patienten mit kindlichen HGG trotz verbesserter Strategien in der Neurochirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie nach wie vor schlecht ist. In präklinischen Studien konnte zwar vereinzelt ein besseres Therapieansprechen durch z. B. den zusätzlichen Einsatz von Radiosensitizern oder die Anwendung antiangiogenetischer, immunologischer oder genetischer Therapie gezeigt werden<sup>41</sup>, jedoch unterstreichen die nach wie vor niedrigen Überlebensraten die Notwendigkeit der Entwicklung effektiverer Therapien sowie die Erfordernis reger Forschungs- und Studienaktivitäten.

## **1.4 Strahleninduzierte hochmaligne Gliome**

### **1.4.1 Strahlentherapie als therapeutischer Baustein**

Die Strahlentherapie stellt ein wichtiges Instrument der onkologischen Therapie dar und kommt, wie teilweise bereits dargestellt, z. B. im Rahmen der Behandlung von intrakraniellen Gliomen, Ependymomen, Meningeomen, Medulloblastomen, Hypophysenläsionen oder vaskulären Malformationen zum Einsatz<sup>46,47</sup>. Als postoperative oder primäre Therapie wird die Strahlentherapie oft standardmäßig eingesetzt<sup>46,47</sup>. Dennoch ist die Indikation für eine Bestrahlung nicht leichtfertig zu stellen, denn neben den onkologischen Therapieeffekten kann es zu zahlreichen akuten oder langfristig auftretenden Komplikationen kommen. Die akuten Schäden können sich z. B. in Form eines Hirnödems äußern<sup>48</sup>. Zu den Spätfolgen zählen u. a. die Strahlennekrose<sup>48,49</sup> und Vaskulopathien<sup>50</sup>. Eine im Vergleich seltene, jedoch besonders schwerwiegende Spätfolge stellen strahleninduzierte Zweitmalignome dar, welche relevante Mortalitätsursachen unter Langzeitüberlebenden nach onkologischer Therapie und Mittelpunkt dieser klinischen Forschungsarbeit sind<sup>47,50</sup>. Der Hauptmechanismus für die Entwicklung von Sekundärtumoren ist die Aktivierung von Onkogenen bzw. die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen durch DNA-Strangbrüche infolge von Strahlentherapie<sup>51</sup>. Insbesondere kindliche Gewebe reagieren im Vergleich zu Erwachsenen sehr sensibel auf die karzinogenen Effekte der ionisierenden Strahlen<sup>52</sup>. Hinzu kommen hohe Heilungsraten nach Erstlinientherapie bei einigen Tumoren, insbesondere Medulloblastomen<sup>53</sup>, sowie auch die allgemein höhere Lebenserwartung im Vergleich zu Erwachsenen, sodass das Risiko für Langzeitfolgen und damit

die therapieassoziierte Morbidität und Mortalität zunehmen<sup>52</sup>. Die häufigsten einer Strahlentherapie unterzogenen Primärerkrankungen, in deren Folge es zur Entwicklung von Zweitmalignomen kommt, sind hämatologische Erkrankungen wie die akute lymphatische Leukämie<sup>51,54</sup>, gefolgt von Medulloblastomen<sup>51</sup>, Hypophysenadenomen<sup>51,55</sup>, niedrigmalignen Gliomen oder Kraniopharyngeomen<sup>55</sup>. Histologisch werden als strahleninduzierte Hirntumore in absteigender Häufigkeit Meningeome, Gliome oder Sarkome beobachtet, wobei die Gliome typischerweise hochmaligne infiltrative Astrozytome mit aggressivem Wachstum darstellen<sup>50,55</sup>.

#### 1.4.2 Definition strahleninduzierter Gliome

Die Diagnose eines strahleninduzierten Glioms basiert auf 4 wesentlichen Kriterien, die bereits durch *Cahan et al.* beschrieben wurden<sup>56</sup>:

- I) Lokalisation des Sekundärtumors innerhalb des initialen Bestrahlungsfeldes
- II) Histologie des Sekundärtumors unterscheidet sich von der des Primärtumors
- III) Ausreichende Latenz zwischen initialer Radiotherapie und Auftreten des Sekundärtumors
- IV) Ausschluss von Tumorprädispositionssyndromen

Die Mehrheit der RIG ist im ehemaligen Gebiet der Bestrahlung lokalisiert<sup>55</sup>. In verschiedenen Untersuchungen wird beschrieben, dass die Entstehung von strahleninduzierten Tumoren prinzipiell in allen Regionen des Hirns möglich ist<sup>54</sup>. Gehäuft finden sich strahleninduzierte Tumore im Cerebellum oder Rückenmark; diese Lokalisationen treten bei primär entstehenden HGG eher selten auf<sup>51,54</sup>.

#### 1.4.3 Epidemiologie, Latenzen und Risikofaktoren

Strahleninduzierte Hirntumore stellen eine eher seltene Spätfolge von Radiotherapie dar. Ihre Inzidenz liegt bei ca. 1 %<sup>57,58</sup>. Hinsichtlich der strahleninduzierten Gliome im Speziellen beschrieb *Tsang et al.* ein kumulatives Risiko von 1,7 % in 10 Jahren bzw. 2,5 % in 15 Jahren<sup>59</sup>. Die Mehrheit der strahleninduzierten Hirntumore tritt bei Kindern auf, die vor ihrem 10. Lebensjahr einer Strahlentherapie unterzogen wurden<sup>55</sup>. Das Alter bei Auftreten der RIG ist dabei im Allgemeinen jünger als bei der Entwicklung von spontanen Gliomen<sup>51,54,55</sup>. Letztere treten überwiegend bei Erwachsenen auf; nur ca. 1 % betreffen Patienten, die jünger als 20 Jahre sind<sup>51</sup>. RIG finden sich bei Patienten allen Alters und in beiden Geschlechtern<sup>46,51</sup>.

Die mediane Latenz zwischen initialer Radiotherapie und Auftreten der RIG wird mit 8,3 Jahren bis 11 Jahren beschrieben<sup>48,51,60–62</sup>. Möglicherweise bestehen zwei Peaks bei 5–9 Jahren bzw. 10–14 Jahren nach initialer Radiotherapie, innerhalb derer es zu einer Häufung des Auftretens von RIG kommt<sup>48</sup>. Die Latenz ist assoziiert mit klinischen Faktoren wie Patientenalter bei initialer Radiotherapie<sup>55,63</sup>, Pathologie<sup>63</sup>, Volumen der Radiotherapie<sup>48,54,55</sup> sowie stattgehabter bzw. ausgelassener Resektion des Primärtumors<sup>63</sup>. Nach Bestrahlung der gesamten Neuroachse ist in einer Serie beschrieben, dass 72,5 % der RIG innerhalb von 10 Jahren nach Bestrahlung auftraten (Median 7,1 Jahre) und 27,5 % nach mehr als 10 Jahren nach initialer Radiotherapie<sup>48</sup>. Die Latenz erschien dabei kürzer als nach lokaler Bestrahlung: Hier kam es bei 51,2 % der Patienten innerhalb von 10 Jahren (Median 10,2 Jahre) zur Entwicklung eines RIG<sup>48</sup>. Der parallele Einsatz einer Chemotherapie könnte zur Verkürzung der Latenz beitragen<sup>63</sup>, da beide Therapiebausteine teils synergistische Wirkungen aufweisen<sup>51,63</sup> und gleichermaßen zu DNA-Doppelstrangbrüchen und damit zur Induktion von Karzinogenen<sup>51</sup> führen.

Das Risiko für ein Sekundärmalignom wird von einigen Autoren mit ca. 4 % in 10 Jahren angegeben<sup>51,53,64</sup>, wobei die Inzidenz nach multimodaler Therapie im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie mit 5,5 % minimal höher liegt<sup>53</sup>. Auch das Risiko für die Entwicklung eines hochmalignen Sekundärtumors steigt nach vorheriger multimodaler Therapie<sup>65</sup>. Die Auslösung von Zweittumoren ist prinzipiell als stochastischer, d. h. nicht dosisabhängiger Effekt nach Bestrahlung auch außerhalb des Bestrahlungsvolumens möglich; dennoch erscheint mit zunehmender Bestrahlungsdosis auch eine Zunahme der Tumorwahrscheinlichkeit<sup>66</sup>. Als ein weiterer dosisunabhängiger hochrelevanter Risikofaktor zählt die Genetik<sup>51</sup>. Patienten mit Tumorprädispositionssyndromen, wie z. B. Li Fraumeni oder Neurofibromatose sind einem massiv erhöhten Risiko für Sekundärmalignome ausgesetzt<sup>63</sup>. Formal werden Neoplasien, die im Rahmen dieser Dispositionen entstehen, entsprechend den oben genannten Kriterien zwar nicht als strahlentherapieinduzierte Tumoren im engeren Sinne bezeichnet, den Einsatz einer Strahlentherapie gilt es bei diesen Syndromen jedoch insgesamt zu vermeiden.

### 1.4.4 Molekulare Eigenschaften

Die Differenzierung zwischen primären und strahleninduzierten pädiatrischen GBM kann durch molekulargenetische Analysen versucht werden. Das Spektrum der genetischen Veränderungen strahleninduzierter hochmaligner pädiatrischer Gliome ähnelt in einigen Aspekten denen der spontanen pädiatrischen GBM<sup>51,58</sup>. So werden bei beiden Gruppen Alterationen von *p53*, *KRAS*, *PDGFRA*, *EGFR* und *p16* beschrieben<sup>51,57,58,62,67</sup>, wobei letztere beiden bei RIG etwas seltener auftreten<sup>58,68</sup>. Jedoch konnten dahingegen *PTEN*-Mutationen, die in spontanen GBM relativ häufig vorzufinden sind, in den RIG nicht nachgewiesen werden<sup>58</sup>. Auch zeigte



eine Studie eine im Vergleich zu HGG erhöhte Expression von *PDGFR* und *ErbB3* in RIG<sup>68</sup>. In einer Serie wiesen pädiatrische RIG ein homogeneres genetisches Muster als spontane GBM auf; diese Homogenität lässt einen gemeinsamen onkogenen Ursprung bzw. ein gemeinsames auslösendes Ereignis, also die Einwirkung von ionisierenden Strahlen, vermuten<sup>68</sup>. Primäre GBM präsentierten in dieser Serie heterogenere molekularpathologische Muster<sup>68</sup>. Insgesamt sind RIG bisher nicht in großer Zahl eingehend charakterisiert.

#### 1.4.5 Therapie und Prognose

Die Therapie strahleninduzierter hochmaligner Gliome ist schwierig und wird aufgrund fehlender Evidenz nicht einheitlich gehandhabt. Mögliche Therapieoptionen stellen hierbei ähnlich wie bei spontanen Gliomen die chirurgische Resektion, gefolgt von Chemo- und/oder Radiotherapie dar<sup>51,63</sup>. Der erneuten Bestrahlung insbesondere des vorbestrahlten Areals stehen viele Onkologen vorsichtig gegenüber, da bereits eine entsprechende Exposition während der Therapie des Primärtumors stattgefunden hat und somit das Risiko für Komplikationen wie Hirnnekrosen erhöht ist<sup>48</sup>. Die Entscheidung für oder gegen die Therapie sollte dabei unter Berücksichtigung der Dosis und des Volumens bei Erstbestrahlung, der Latenzzeit sowie des klinischen Zustands des Patienten getroffen werden<sup>49</sup>. Bei Rezidivbestrahlungen wird berücksichtigt, dass kumulative Dosen von > 100 Gy nicht überschritten werden, um das Risiko für Hirnnekrosen gering zu halten<sup>69</sup>.

Aus verschiedenen Untersuchungen geht jedoch eine Wirksamkeit der Radiotherapie bei RIG hervor. In einer Serie lag nach erneuter Bestrahlung das mediane OS bei 13 Monaten sowie die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten bei jeweils 58,9 %, 20,5 % und 6,8 %<sup>48</sup>. Demgegenüber stand ein medianes OS von 8 Monaten sowie 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von jeweils 15,1 %, 3 % und 0 % bei Verzicht auf die Re-Bestrahlung<sup>48</sup>. Die Prognose der RIG erscheint außerdem ähnlich wie bei sporadischen Tumoren abhängig von der Histologie. Patienten mit einem GBM wiesen in einer Serie ein medianes OS von 9 Monaten und 1-, 2- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von jeweils 29,3 %, 7,3 % und 0 % auf<sup>48</sup>. Bei Patienten mit AA lag das OS im Median bei 17 Monaten und die Überlebensraten bei je 59,7 %, 30,3 % und 20,2 %<sup>48</sup>. Der Stellenwert einer kombinierten Radiochemotherapie ist nicht geklärt<sup>51</sup>.

## 2 Aufgabenstellung

Therapieassoziierte hochmaligne Gliome repräsentieren eine schwerwiegende Komplikation kranialer Radiotherapie bei Kindern mit Leukämie und hämatologischen Neoplasien, Hirntumoren sowie soliden Tumoren mit engem Bezug zur Neuroachse<sup>53,70</sup>.

Speziell zu RIG nach Bestrahlung von primären nicht-glialen Hirntumoren im Kindesalter (z. B. nach Medulloblastomen oder Ependymomen) sind jedoch bislang wenig gesicherte Erkenntnisse vorhanden<sup>51</sup>. Systematisch erhobene, detaillierte Arbeiten, die über kleine Fallserien hinausgehen, fehlen bisher; hochwertige Evidenz zu dieser Erkrankung ist entsprechend spärlich. Auch die bisher zitierten molekularen Daten zur RIG beruhen auf kleinen und älteren unsystematischen Serien. Das Ziel dieser retrospektiven Studie stellte die Identifikation und Charakterisierung von RIG nach Radiotherapie von primären Hirntumoren innerhalb einer umfassenden registerbasierten Kohorte von Kindern und jungen Erwachsenen im deutschsprachigen Raum dar. Auch das Risiko für RIG nach Therapie von Medulloblastomen im Kindesalter sollte betrachtet werden. Die Ergebnisse dieser Erfassung von klinischen und neuropathologischen Daten sollen mit Stand 12/2021 in dieser Promotion dargelegt werden. Hierbei erfolgte die Durchführung einer umfassenden neuropathologischen, molekulargenetischen Untersuchung durch Dr. med. Gerrit Gielen am Neuropathologischen Referenzzentrum für Hirntumore des Kindesalters, Bonn, Deutschland. Die Erfassung und Auswertung der klinischen Daten erfolgte im Rahmen dieser Promotion durch die Doktorandin.

### **3 Methoden**

#### **3.1 Patientenauswahl**

##### **3.1.1 Fallgruppe**

Die Patienten mit RIG nach initialer Therapie eines nicht-glialen primären Hirntumors wurden in der HIT-HGG-Datenbank der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH; Göttingen, Deutschland) in Deutschland, Österreich und der Schweiz sowie der Datenbank des Referenzzentrums für Strahlentherapie bei Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter (bis 2018 in Leipzig, Deutschland) erfasst. Sowohl die Patienten als auch ihre Betreuer haben in die anonymisierte Verwendung ihrer personenbezogenen Daten eingewilligt. Für die Auswertung der Patientendaten für diese Analyse liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig vor.

Folgende Einschlusskriterien wurden für die aktuelle Analyse festgelegt:

- I) Diagnosestellung des RIG zwischen dem 01.01.1995 und 01.11.2018 nach initialer Therapie eines nicht-glialen pädiatrischen Hirntumors
- II) Alter  $\leq$  25 Jahre bei Diagnosestellung des RIG
- III) Bestrahlung oder Radiochemotherapie des Ersttumors mindestens ein Jahr vor Diagnosestellung des RIG
- IV) Histopathologische oder radiologische Diagnose eines RIG, definiert als WHO Grad 3–4 Gliom, durch zentrale neuroradiologische und/oder neuropathologische Untersuchung gemäß der überarbeiteten 4. Ausgabe der WHO-Klassifikation<sup>13</sup> (Neuropathologisches Referenzzentrum für Hirntumore des Kindesalters, Bonn, Deutschland) oder neuroradiologische Diagnose eines pontinen Glioms/DIPG oder Gliomatosis cerebri (Neuroradiologisches Referenzzentrum für pädiatrische HIT-Studien, bis 2020 Würzburg, seit 2021 Augsburg, Deutschland)

Die Lokalisation der RIG wurde den klinischen Berichten sowie MRT Befunden entnommen. Initiale Bestrahlungspläne wurden je nach Verfügbarkeit zusammengetragen.

##### **3.1.2 Kontrollgruppe**

Zu Vergleichszwecken wurde eine Kontrollkohorte primärer pädiatrischer HGG aus der HIT-HGG-Datenbank erstellt. Unter Verwendung derselben Einschlusskriterien, mit Ausnahme des nicht-glialen Hirntumors in der Vorgeschichte, wurde die Kontroll- und Fallkohorte hinsichtlich Histologie sowie Tumorlokalisierung abgeglichen. Molekulare Analysen wurden für die Kontrollkohorte nicht durchgeführt.

### **3.2 Molekularpathologische Analysen**

Die molekularpathologischen Analysen wurden durch Dr. med. Gerrit Gielen am neuropathologischen Referenzzentrum für Hirntumore des Kindesalters der Universität Bonn durchgeführt.

Verfügbare formalinfixierte, in Paraffin eingebettete Gewebeproben aus RIG nach Radiotherapie eines primären Medulloblastoms wurden mittels MLPA-Assay ( $n = 6$ ) sowie MIP-Assay ( $n = 5$ ) gemäß der Richtlinien der jeweiligen Hersteller molekulargenetisch analysiert (MLPA: MRC Holland, Amsterdam; Höming-Hölzel und Savola 2012. MIP: Version v2.0, Affymetrix, Santa Clara, CA). Die DNA der Proben wurde unter Nutzung des QIAamp DNA Mini Tissue KIT (Qiagen GmbH, Düsseldorf, Deutschland) gemäß den Anweisungen des Herstellers nach Proteinase-K-Digestion gereinigt. Die HE-gefärbten Schnitte jedes einzelnen Falls wurden sorgfältig auf mindestens 80 % vitale Tumorzellen geprüft, bevor sie für die DNA-Extraktion ausgewählt wurden.

Die MLPA-Analysen erfolgten mithilfe der GeneMapper Software (Applied Bioscience). Eine Differenz von  $\pm 3$ -facher Standardabweichung vom normalisierten Mittelwert wurde als signifikanter Verlust bzw. Zugewinn eingeordnet. Als hohe Anzahl an Kopien (Amplifikation) wurde eine durchschnittliche Kopienzahl von  $> 10$  definiert.

Die MIP-Daten wurden unter Verwendung der Nexus Copy Number 7.0 Discovery Edition Software (BioDiscovery, El Segundo, CA) und deren SNP-FASST2-Segmentationsalgorithmus analysiert, um Aussagen zur Kopienzahl und Verlust der Heterozygotie zu treffen.

### **3.3 Statistische Analysen**

Die statistischen Analysen wurden mittels SPSS, Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Mithilfe von Kaplan-Meier-Analysen und log-rank Tests wurde das Gesamtüberleben untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0.05$  festgesetzt. Es erfolgten keine Korrekturen für Mehrfachtestungen.

### **3.4 Risikoabschätzung für strahleninduzierte Gliome nach Medulloblastomtherapie im Kindesalter**

Zur Abschätzung des strahlentherapiebedingten RIG-Risikos nach Medulloblastomtherapie in Deutschland wurde ein Vergleich der jährlichen Raten von RIG pro neu diagnostizierten

Medulloblastomen mit der Jahresrate von spontanen HGG pro Anzahl der jährlichen Neugeborenen durchgeführt.

Das geschätzte Risiko für ein RIG pro neudiagnostizierter pädiatrischer Medulloblastome pro Jahr in Deutschland wurde basierend auf der Anzahl der in dieser Analyse ermittelten RIG und der Anzahl der innerhalb einer repräsentativen Zeitspanne (01.01.2010 bis 31.12.2015) im HIT-MED Register Hamburg, Deutschland registrierten Medulloblastompatienten kalkuliert. Diese Rate wurde mit der geschätzten Rate der jährlich neu in Deutschland diagnostizierten spontanen pädiatrischen HGG pro Anzahl der jährlichen Neugeborenen für den gleichen repräsentativen Zeitraum aus der HIT-HGG-Datenbank verglichen.

Das HIT-MED Register und die HIT-HGG-Datenbank decken innerhalb dieser analysierten Zeitspanne > 90 % der pädiatrischen Medulloblastome und pädiatrischen HGG in Deutschland ab. Die Risikoberechnung erfolgte in Absprache mit dem Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie in Leipzig (Herr PD Dr. med. C. Engel).

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientencharakteristika**

#### **4.1.1 Fallgruppe**

Von 1328 pädiatrischen HGG-Patienten der HIT-HGG-/GBM-Datenbank wurden 26 RIG nach Therapie eines nicht-glialen HGG in der Kindheit dokumentiert. Nach Therapie eines Medulloblastoms traten 19 (70 %) auf, 4 (19 %) nach Therapie eines Ependymoms, 2 (7 %) nach Therapie eines PNET und eines (4 %) nach Therapie eines Kraniopharyngeoms. In 18 Fällen (69 %) entsprach die histologische Diagnose einem Glioblastom, in 5 der Fälle (19 %) einem anaplastischen Astrozytom. Zusätzlich wurden ein anaplastisches Oligodendrogliom (4 %), ein DIPG (4 %) sowie ein Gliosarkom (4 %) als Einzelfälle erfasst.

Von 26 RIG konnten 19 RIG aufgrund detaillierter klinischer Informationen (Tabelle 1) in die weitere eingehende klinische Charakterisierung einbezogen werden. Zur Berechnung des Risikos für RIG bei Medulloblastomen wurden jedoch alle 19 erfassten, teils klinisch nicht eingehend charakterisierten Fälle verwendet.

	Age at RIG (years)	Sex	Primary tumor				RIG				RIG in high dose area	Latency MED - RIG (years)	OS since RIG (months)
			Histology	Location	RTx (CSI/boost dose)	CTx	Histology WHO 2007	Location	RTx (SD/ED)	CTx			
1	7.7	m	PNET	Parieto-occipital left	36 Gy/72 Gy	Yes	GSM	Temporal Left	none	Carboplatin, Etoposide, MTX	Yes	2.4	12.5
2	13.5	f	MED	Post. fossa	36 Gy/68 Gy	Yes	GBM	Pons/Right Cerebellum	5Gy/30Gy	TMZ	Yes	4.6	115 (alive)
3	15.7	m	MED	Post. fossa	36 Gy/54 Gy	Yes	AA	Cerebellum Right	5Gy/30Gy	None	Yes	1.8	13.7
4	8.6	m	AE	Post. fossa	54 Gy	Yes	GBM	Pons/Fourth ventricle	None	TMZ	Yes	5.7	7.8
5	20.1	m	AE	Mesencephalon	60 Gy	No	AA	Cerebellum and Brain-stem	None	None	Yes	7	4.2
6	14.8	m	MED (M2+3)	Post. fossa	39,6 Gy/54 Gy	Yes	GBM	Brainstem to frontal right	2Gy/36Gy	Carboplatin, Etoposide	Yes	10.3	4.6
7	25.2	m	MED (M1+3)	Post. fossa	40 Gy/68 Gy, hfx	Yes	GBM	Cerebellum Left	2Gy/30Gy	None	Yes	5.3	11
8	15.5	m	MED (M1)	Post. fossa	40 Gy/68 Gy, hfx	Yes	AA	Frontal Right	1,8Gy/45Gy	TMZ	No	6.9	10
9	18.2	m	MED	Post. fossa	23,4 Gy/55,8 Gy	Yes	GBM	Gliomatosis cerebri	None	TMZ	No	5.8	6
10	11.3	m	MED	Post. fossa	36 Gy/54 Gy	No	AA	Pons/Right brainstem	None	None	Yes	6.7	4.5
11	16.8	m	MED	Post. fossa	36 Gy/68 Gy	Yes	GBM	Cerebellum Right	2Gy/36Gy	TMZ	Yes	8.3	7
12	10.3	m	MED	Post. fossa	30,6 Gy/54,6 Gy	Yes	AOD	Cerebellum Right	2Gy/54Gy	TMZ	Yes	6.6	7.7
13	9.9	f	AE	Post. fossa	54 Gy	Yes	DIPG	Pons and cerebellum	2,5Gy/35Gy	None	Yes	6.1	3.2
14	14.5	m	MED	Post. fossa	35,2 Gy/55 Gy	Yes	GBM	Cerebellum Right	None	None	Yes	3.7	3.5
15	8.5	m	MED	Post. fossa	35,2 Gy/55 Gy	Yes	GBM	Cerebellum Left	None	None	Yes	3	2.2
16	9.3	m	AE	Frontal left	54 Gy	Yes	GBM	Brainstem/Thalamus left	None	None	Yes	7.5	42.7 (alive)

17	17.3	f	MED	Post. fossa	40 Gy/68 Gy	Yes	GBM	Cerebellum	1,8Gy/54Gy	TMZ	Yes	4.3	16 (alive)
18	13.8	f	MED	Post. fossa	CSI: yes, no exact data	Yes	GBM	Brain stem/ Left brain hemisphere	None	Etoposide, Trafosphamide	No	11	11.8
19	16.8	f	MED	Post. fossa	35,2 Gy/55,2 Gy	Yes	GBM	Left hemisphere	None	TMZ	No	8.1	8.0

**Tab. 1: Tabellarische Übersicht der Patienten mit strahleninduzierten Gliomen inklusive Angaben zu Tumorart, Lage, Therapie und Verlauf**

**Abkürzungen:** GBM – Glioblastom, GSM – Gliosarkom, MED – Medulloblastom, AE – Anaplastisches Ependyom, AA – Anaplastisches Astrozytom, AOD – Anaplastisches Oligodendrogliom, AOA – Anaplastisches Oligoastrozytom, DIPG – Diffuses intrinsisches pontines Gliom, Post. Fossa – Fossa posterior, Histo – Histologie, Lat. MED – HGG (yrs.) – Latenz Medulloblastom – HGG in Jahren, Surv. since HGG (mo) – Überlebenszeit seit HGG in Monaten, TMZ – Temozolomid, MTX – Methotrexat, CSI – Kraniospinale Bestrahlung, m – männlich, f – weiblich, PNET – Primitiver neuroektodermaler Tumor, RTx – Radiotherapie, CTx – Chemotherapie, SD – Einzeldosis, ED – Enddosis, M1-M3 Medulloblastom Metastasierungsgrad 1-3, grau hinterlegte Fälle = molekulargenetisch analysierte Fälle



Das mediane Alter bei Diagnose des Ersttumors betrug 8 Jahre (Range 0,89–19,2 Jahre) sowie bei Diagnose des RIG 14,5 Jahre (Range 7,7–25,2 Jahre). Daraus ergab sich eine mediane Latenz von 6,5 Jahren (Range 1,8–11 Jahre) zwischen initialer Radiotherapie und Entwicklung eines RIG. Der überwiegende Anteil der Patienten war männlichen Geschlechts (74 % männlich, 26 % weiblich).

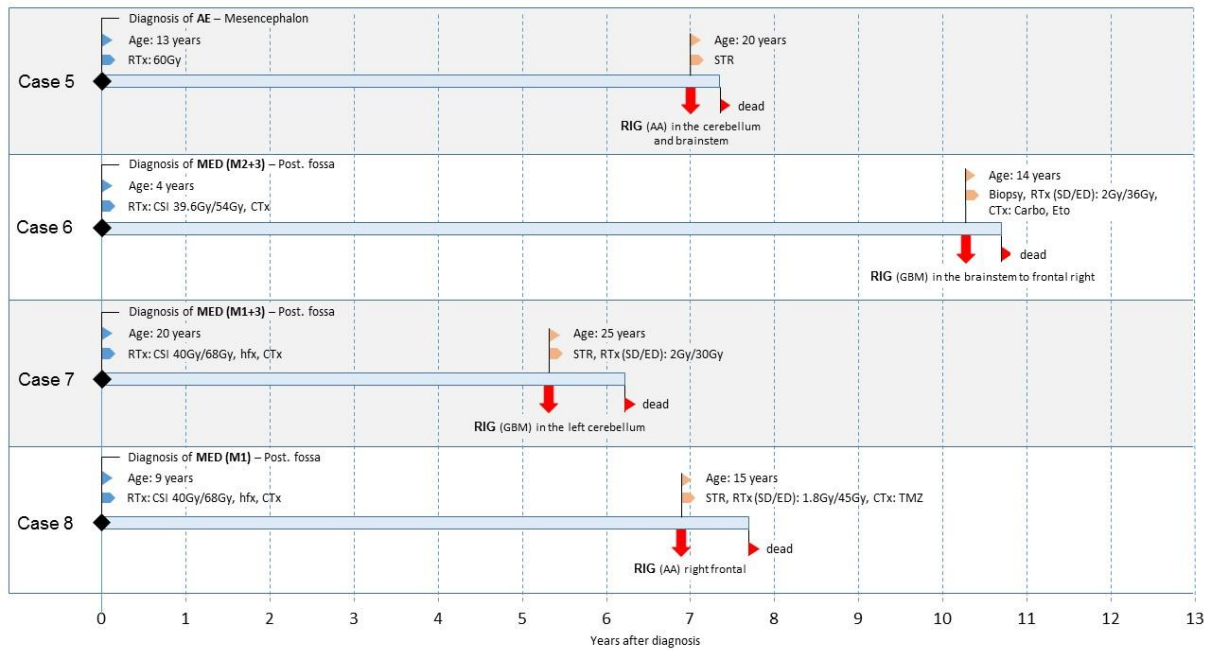
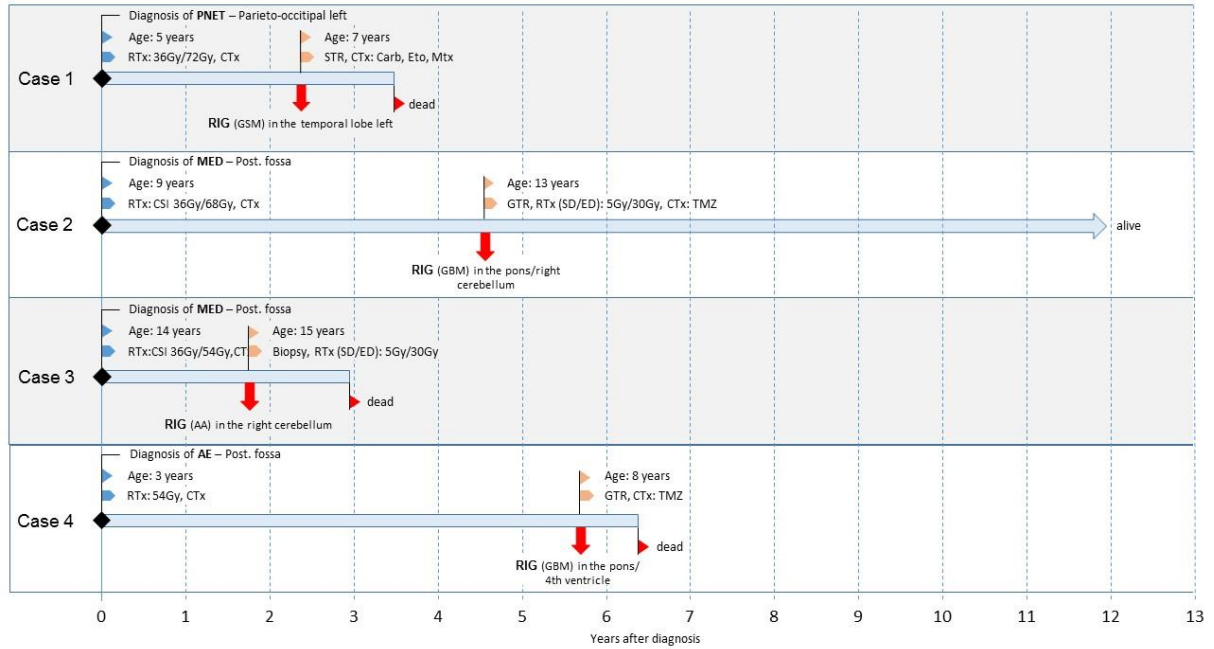
Insgesamt waren 7 (37 %) der Tumore im Cerebellum, 7 (37 %) im Hirnstamm und 5 (26 %) in den zerebralen Hemisphären lokalisiert. Nach Bewertung der Angaben zu den verwendeten Strahlentherapiekonzepten befanden sich mit Ausnahme von 3 Fällen alle RIG in der Hochdosis-/Boost-Region der initialen Radiotherapie.

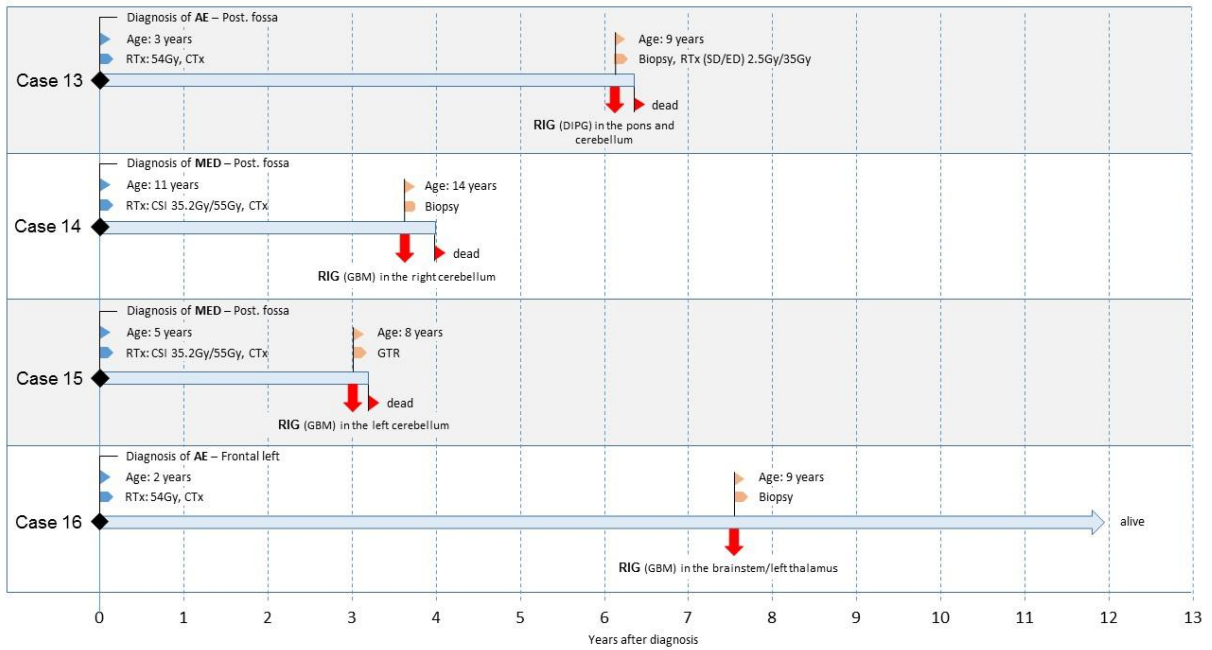
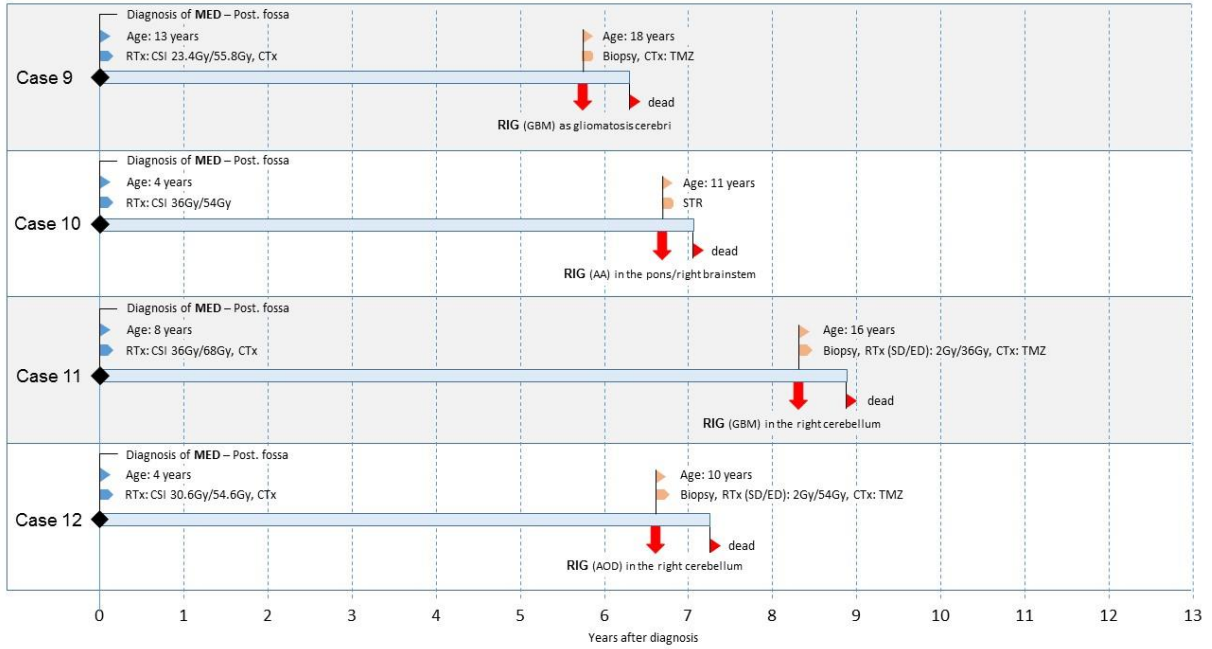
Eine totale oder subtotale Tumorresektion des RIG konnte bei 46 % der Patienten durchgeführt werden; von 6 Patienten fehlen entsprechende Daten. Die weiteren Therapiestrategien umfassten Radiotherapie in 9 Fällen (47 %), darunter 5 Patienten (26 %) mit Radiochemotherapie (TMZ). Die Mehrheit der Patienten erhielt eine hypofraktionierte Radiotherapie mit einer Enddosis von 30–36 Gy (Single Fraktion 2,5–5,0 Gy). Insgesamt 4 Patienten erhielten eine konventionelle fraktionierte Therapie mit 1,8–2,0 Gy, 2 Patienten mit einer Gesamtdosis von 36 Gy und 45 Gy sowie 2 Patienten mit einer Dosis von 54 Gy. Eine alleinige Chemotherapie wurde in 5 Fällen (26 %; Details siehe Tabelle 1 und Abb. 1) durchgeführt. 5 Patienten (26 %) erhielten Best Supportive Care ohne spezifische Therapie.

#### **4.1.2 Charakteristika der gematchten HGG-Gruppe und Vergleich mit RIG-Gruppe**

Eine Kontrollgruppe mit 39 Patienten wurde aus der HIT-HGG-Datenbank etabliert. Die Verteilung der histologischen Diagnosen sowie der Tumorlokalisationen wurde zur Fallgruppe gematcht.

Die Patienten mit Diagnose eines primären HGG waren mit einem Median von 11,7 Jahren (Range 7,4–16,8 Jahre) jünger als in der RIG-Gruppe und im Wesentlichen gleichverteilt zwischen den Geschlechtern (51,3 % weiblich, 48,7 % männlich). Eine totale oder subtotale Resektion erfolgte bei 55 % der Patienten (ein Patient ohne Daten) und damit ähnlich wie in der Fallkohorte. Die postoperative Therapie unterschied sich zu großen Teilen von der RIG-Gruppe. Fast alle Patienten erhielten eine Radiochemotherapie mit einer deutlich höheren Dosis: In 38 von 39 Fällen wurde eine Radiochemotherapie durchgeführt (TMZ in 18, Cisplatinbasierte Chemotherapie in 16 Fällen), alle konventionell fraktioniert (Einzeldosis 1,8–2,0 Gy) und bei 34 Patienten (88 %) mit einer Gesamtdosis von  $\geq 54$  Gy. Nur ein Patient (3 %) erhielt keine adjuvante Therapie; demgegenüber stehen 5 Patienten (26 %) in der RIG-Gruppe mit primärer Best Supportive Care.





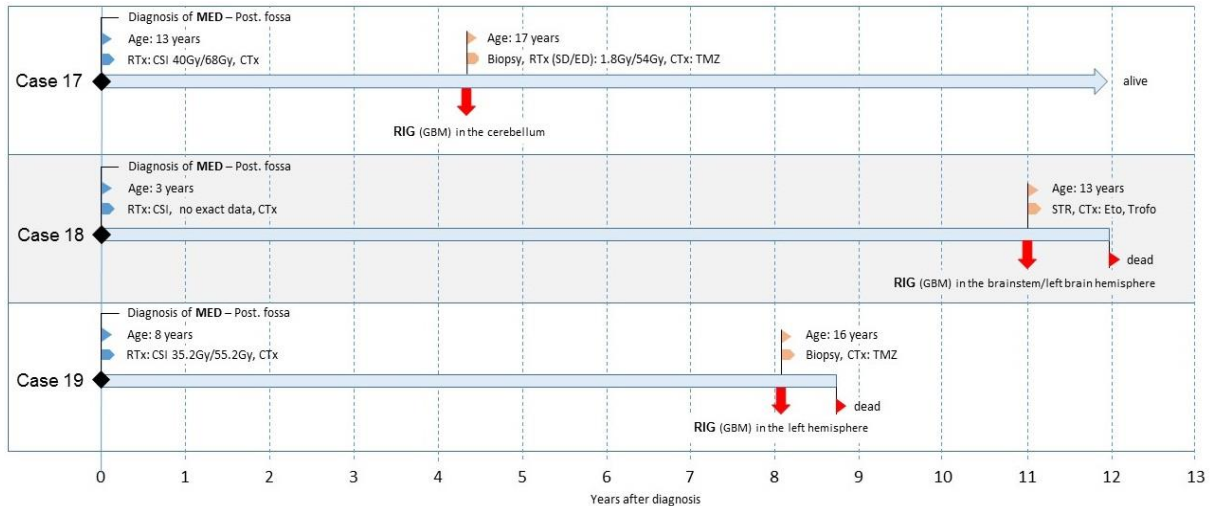


Abb. 1: Detaillierte klinische Verläufe der Patienten mit strahleninduziertem Gliom

## 4.2 Überlebensanalyse

### 4.2.1 Überlebenszeitvergleich von strahleninduzierten und sporadischen hochgradigen Gliomen

Das mediane Gesamtüberleben (Abb. 2) zeigte sich in beiden Gruppen ähnlich mit 0,66 Jahren (Range 0,18–9,58 Jahre) in der RIG-Gruppe sowie 0,9 Jahren (Range 0,06–20,8 Jahre) in der Gruppe mit sporadischen HGG (log-rank Test:  $p = 0.462$ ).

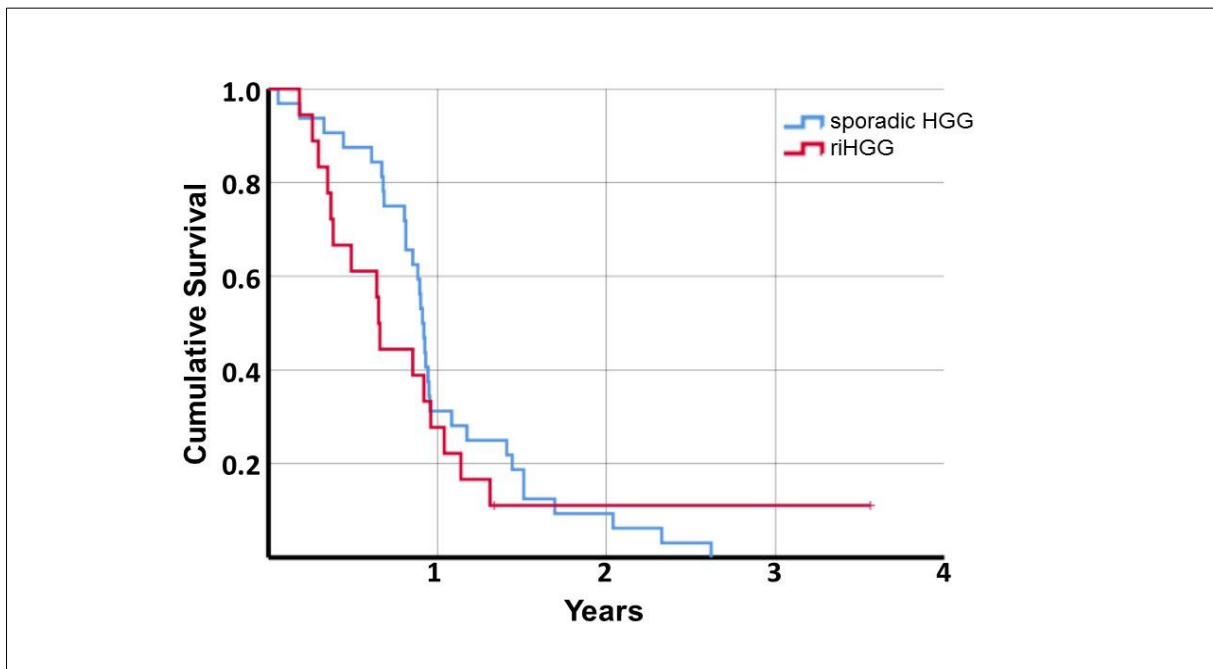


Abb. 2: Überlebenszeitvergleich von RIG- und sporadischer HGG-Gruppe

#### 4.2.2 Gesamtüberleben der RIG-Gruppe in Abhängigkeit der Therapiemodalitäten

Nach Radiochemotherapie zeigte sich das mediane OS bei RIG-Patienten verglichen mit Patienten nach einer alleinigen Chemo- oder Radiotherapie verlängert (1,15 Jahre vs. 0,78 Jahre vs. 0,49 Jahre; log-rank Test:  $p = 0,007$ ). Das geringste mediane Überleben hatten Patienten ohne jegliche Therapie (0,35 Jahre; Abb. 3).

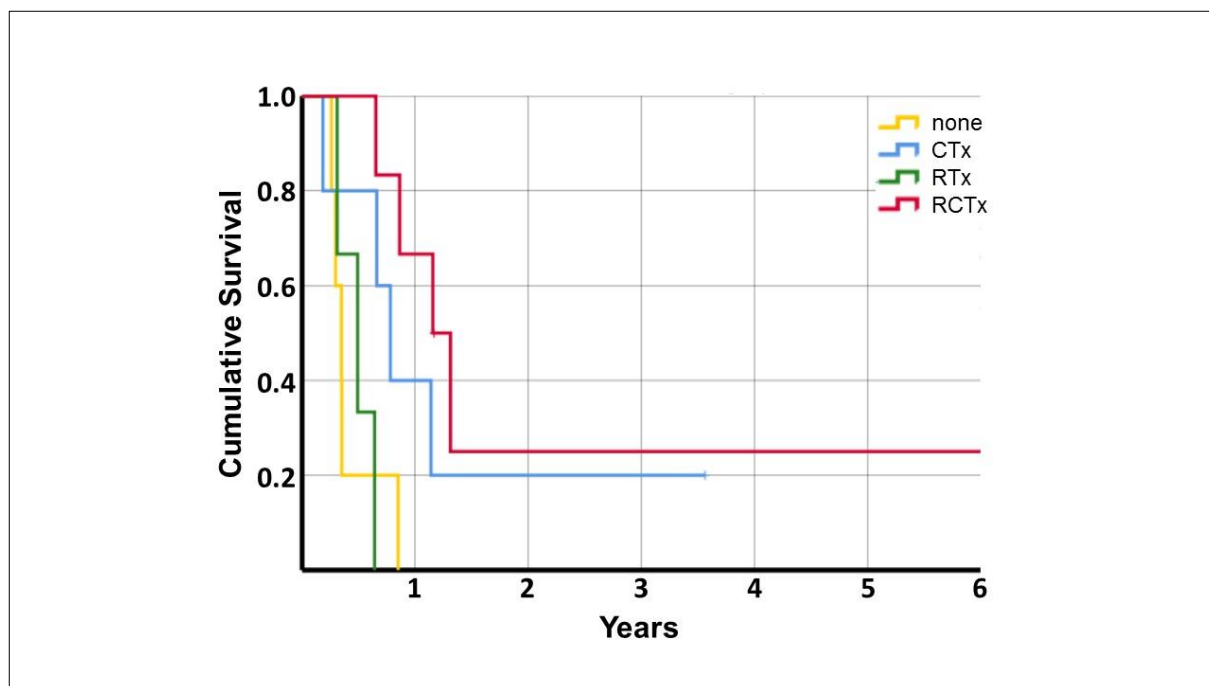


Abb. 3: Gesamtüberleben der RIG-Gruppe in Abhängigkeit der Therapiemodalitäten

#### 4.3 Risikoabschätzung für strahleninduzierte Gliome nach Bestrahlung eines Medulloblastoms im Kindesalter im Verhältnis zur Rate spontaner hochgradiger Gliome im Kindesalter

##### 4.3.1 Rate spontaner hochgradiger Gliome pro Neugeborenen in Deutschland

Im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2015 wurden insgesamt 462 pädiatrische Patienten unter 18 Jahren mit einem neudiagnostizierten HGG in der HIT-HGG-Datenbank registriert. Dies entspricht einer jährlichen Anzahl von 77. Mit 26 RIG (= 1,09 pro Jahr) nach initialer Radiotherapie eines nicht-glialen Hirntumors in 23,8 Jahren (01.01.1995 bis 01.11.2018) entsprechen die RIG ca. 1,4 % der pädiatrischen HGG in Deutschland.

Zwischen 1995 und 2018 sind ungefähr 727.000 Kinder in Deutschland geboren<sup>71</sup>. Somit liegt die geschätzte Rate von spontanen HGG bei 75,6 pro 727.000 Neugeborenen (= 0,000104) pro Jahr.

#### **4.3.2 Rate strahleninduzierter Gliome bei neudiagnostiziertem pädiatrischen Medulloblastom**

Innerhalb von 23,8 Jahren (01.01.1995 bis 01.11.2018) wurden 19 RIG bei Kindern mit Medulloblastom festgestellt, d. h. jährlich 0,8 RIG auf alle Medulloblastompatienten in Deutschland. Im Alter von unter 18 Jahren wurden in Deutschland in der HIT-MED Datenbank im genannten Zeitraum 380 Patienten mit einem neu diagnostizierten Medulloblastom registriert, dies entspricht 63,3 pro Jahr. Dementsprechend ergibt sich eine jährliche Rate von 0,8 RIG auf 63,3 neu diagnostizierten Medulloblastomen (= 0,013).

Vergleicht man diese Rate RIG/neu diagnostizierte Medulloblastome mit der Rate spontaner HGG/Neugeborene (0,000104) ergibt sich ein Verhältnis von 125:1.

#### **4.4 Molekulare Genetik der strahleninduzierten Gliome**

Von 6 RIG (männlich, n = 5, weiblich, n = 1) war die DNA verfügbar, darunter 4 GBM und 2 AA (WHO Grad 3). Die DNA genügte für 6 MLPA- und nur 5 MIP-Analysen.

Die MLPA-Analyse zeigte in 4 von 6 Fällen (67 %) als häufigste Kopienzahlvariante eine Amplifikation des *TP53* Signalwegregulators *MDM4* (Abb. 4a). In 2 von 6 Fällen (33 %) konnten Gliom-assoziierte Alterationen wie die Amplifikation von *PDGFRA*, *MYCN* und *ALK* identifiziert werden. Einzelfälle zeigten weiterhin Amplifikationen von *PTEN*, *MIR26A2*, *DHFR* oder *CCND1*. Zusätzlich konnten folgende Deletionen beobachtet werden: Verlust von *FGFR1* in 2 von 6 (33 %) Fällen, Verlust von *TP53*, *SMO*, *ABL*, *CCND2*, *AURKB* sowie einer homozygoten Deletion von *CDKN2A/B* in einem Fall. Amplifikationen der Kopienanzahl von *EGFR*, *CDK4* oder *MET* sowie eine Mutation von *BRAF V600E* konnten in den analysierten Proben nicht nachgewiesen werden. Chromosomenaberrationen, die bei 5 RIG nach Medulloblastomtherapie durch MIP-Arrays analysiert wurden, sind in Abb. 4b sowie Abb. 4c durch ihr kumulativ zusammengeführtes virtuelles Karyogramm dargestellt. In 4 von 5 Fällen (80 %) ließ sich ein Zugewinn von Chromosom 1q als häufigste Chromosomenaberration nachweisen. Als zweithäufigste Aberration zeigte sich in 3 Fällen (60 %) der Verlust von Chromosom 13q und 14q. Ein kombinierter Verlust von Chromosom 7 und 10 als typischer Befund in adulten IDH-Wildtyp GBM konnte in den analysierten RIG nicht nachgewiesen werden. Anhalt für vererbte Tumorsyndrome bestanden in den untersuchten Tumoren nicht.

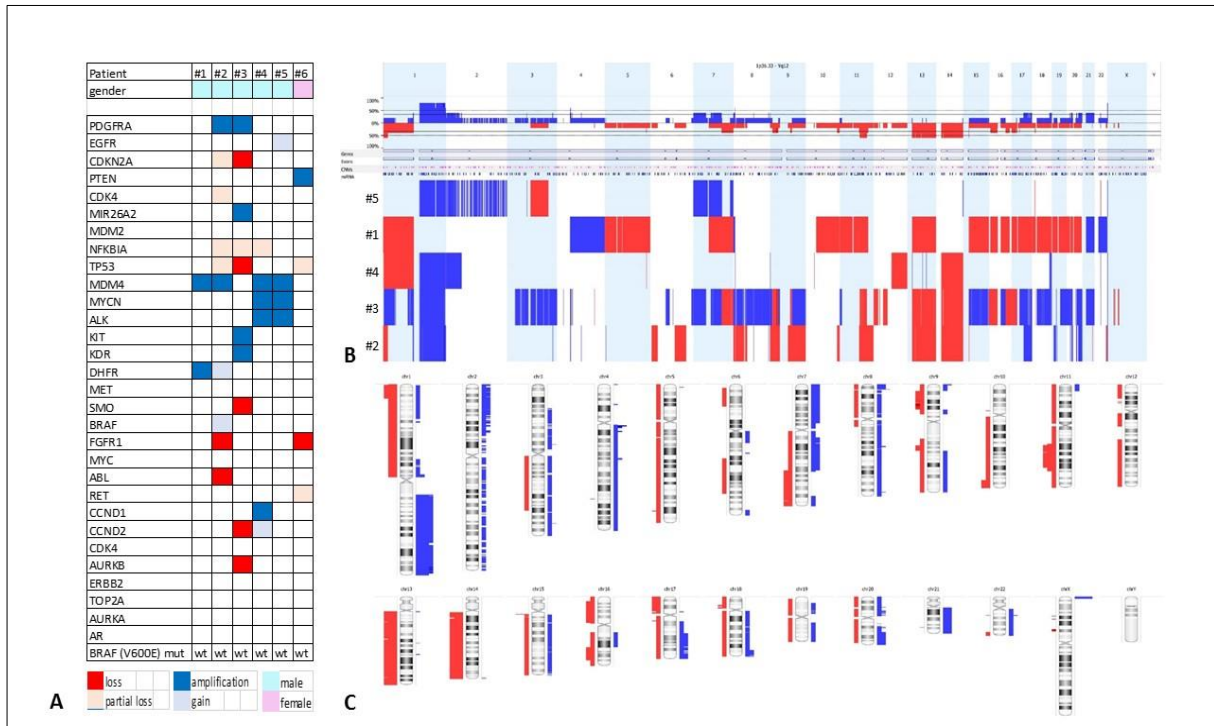


Abb. 4: Molekulare Genetik der strahleninduzierten Gliome (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. G. Gielen, Institut für Neuropathologie, Bonn)

## 5 Diskussion

Strahleninduzierte Malignome stellen eine schwerwiegende Komplikation von Radiotherapie im Kindesalter dar<sup>70,72,73</sup> und sind die zweithäufigste Todesursache nach kurativer Medulloblastomtherapie<sup>60</sup>. Systematische detaillierte Informationen zu RIG, die unter den strahleninduzierten Hirntumoren sehr häufig vorkommen, sind jedoch nach wie vor sehr rar.

Die vorliegende Studie, in der 19 RIG nach Therapie eines Medulloblastoms oder anderen primären pädiatrischen nicht-glialen Hirntumoren mit detaillierten klinischen Informationen und einigen molekularen Daten identifiziert werden konnten, stellt die bisher umfassendste ihrer Art dar. Da die HIT-HGG- und HIT-MED-Datenbanken die Inzidenzraten für pädiatrische HGG und Medulloblastome in Deutschland gut abbilden, konnte ein Anteil der RIG unter pädiatrischen HGG in Deutschland von 1,4 % ermittelt werden. Aufgrund von nicht dokumentierten Fällen bei Erwachsenen sowie nicht biopsierten Verdachtsrezidiven nach Behandlung von Hirntumoren im Kindesalter liegt dieser Anteil jedoch höchstwahrscheinlich noch höher. Da die histopathologische Diagnose eines RIG auch nach einer Biopsie schwierig sein kann<sup>62</sup>, gilt in Deutschland die Empfehlung, neben einer Biopsie neuer Läsionen nach initialer Hirntumortherapie<sup>74</sup> auch eine umfassende molekulargenetische Untersuchung durchzuführen, um zuverlässig zwischen Rezidiv und strahleninduziertem sekundären Malignom differenzieren zu können.

Auf Basis unserer Daten versuchten wir eine Risikoberechnung für RIG im Verhältnis zum Risiko für spontane HGG. Hierbei wurde ein um Faktor 125 erhöhtes Risiko für RIG nach initialer Therapie von pädiatrischen Medulloblastomen ermittelt. Dieser Wert ist eher als Schätzung und nicht als exakter Wert anzusehen, da er nicht auf umfassenden Registerdaten beruht. Dennoch liefern diese Daten erstmals einen Anhalt als bevölkerungsbasierte Risikobewertung für RIG speziell nach Therapie eines Medulloblastoms im Kindesalter.

Das geschätzte Risikoverhältnis von 125 erscheint höher als das Zweitumorrisiko, welches von einigen anderen Autoren berechnet wurde. In einem systematischen Review von *Bowers et al.* wurde eine standardisierte Inzidenz Ratio (SIR) für ZNS-Zweitumore (einschließlich Meningeome und Gliome) von 8 bis 52,3 bei Langzeitüberlebenden von Tumoren im Kindesalter angegeben<sup>75</sup>. Im Rahmen einer umfassenden Analyse der Childhood Cancer Survivor Study konnte ein linear mit der verwendeten Bestrahlungsdosis zunehmendes relatives Risiko für Zweitumore nachgewiesen werden: Bei einer Bestrahlungsdosis von 50 Gy lag es für Gliome bei 20 und für Sarkome bei 70<sup>66</sup>. Auch andere Autoren geben ein relatives Risiko für therapieinduzierte Zweitumore von etwa 10 bis 60 bei Krebsüberlebenden nach Tumortherapie im Kindesalter an<sup>53,70,73</sup>.



Unsere Daten fokussieren sich ausschließlich auf RIG nach Therapie von Medulloblastomen im Kindesalter und liefern hierzu erstmals nationale spezifische Daten. Sie könnten einen Hinweis dafür geben, dass das Risiko für RIG nach Medulloblastomtherapie besonders erhöht ist. Gleichzeitig existieren Limitationen für unsere Berechnungen: Einerseits wurden möglicherweise nicht alle spontanen HGG und Medulloblastome in Deutschland erfasst. Darüber hinaus könnten vereinzelt auch Daten zu eventuellen Vortherapien bei spontan gezählten HGG fehlen.

Die Mehrheit der RIG-Patienten unserer Studie ist männlich. Neben einem bei der geringen Fallzahl möglichen Zufallseffekt ist durchaus bekannt, dass HGG häufiger bei Männern auftreten<sup>76</sup>. Entsprechend unserer Analyse könnten auch RIG bei männlichen Patienten häufiger sein<sup>51,77</sup>.

Medulloblastome haben dank der wirksamen Initialtherapie insgesamt meist eine gute Prognose<sup>27</sup>. Das Auftreten eines RIG ist jedoch eine gewissermaßen inakzeptable Komplikation. In Anbetracht des beobachteten nahezu ausschließlichen Auftretens von RIG im Hochdosisbereich der Strahlentherapie müssen zur Vorbeugung von RIG weitere Strategien zur Senkung der Bestrahlungszieldosis und zur Begrenzung des Boostvolumens, auch unter Berücksichtigung von Protonentherapie, zukünftig Anwendung finden.

Die Prognose von RIG war mit einem medianen Gesamtüberleben von 6 Monaten sehr schlecht. Im Gegensatz zu anderen Studien<sup>36,78</sup> schien das Gesamtüberleben jedoch nicht signifikant schlechter zu sein als in der gematchten Gruppe mit sporadischen pädiatrischen HGG. Ursächlich für einen fehlenden signifikanten Unterschied könnte die relativ geringe Anzahl an Patienten sein, die in die Studie eingeschlossen werden konnten. Zudem lokalisierten sich alle sporadischen HGG unserer Kontrollgruppe innerhalb des Hirnstamms oder der Fossa posterior und wiesen damit eine ohnehin initial schlechtere Prognose auf als Patienten mit supratentoriell gelegenen Tumoren<sup>30,32,79</sup>.

Hinsichtlich der Therapie von RIG deutet die vorliegende Analyse darauf hin, dass das OS der RIG-Patienten durch die erneute Anwendung einer Radiochemotherapie auf ein Jahr verlängert werden kann, im Vergleich zu einem OS von 3 Monaten bei alleiniger Supportivtherapie. Diese Ergebnisse stehen vorbehaltlich von Selektionseffekten im Einklang mit vorherigen Studien zur Re-Bestrahlung von DIPG<sup>80,81</sup> und RIG<sup>48</sup>. Demnach scheint es, dass die Prognose von RIG nicht per se auf wenige Monate limitiert ist, sondern Patienten durchaus von einer intensiven Radio- oder Radiochemotherapie profitieren können. Der Überlebenszeitgewinn stellt jedoch nicht den einzigen relevanten Parameter bei der Beurteilung des Outcomes dar.

In zukünftigen Studien sollte weiterführend untersucht werden, ob die zugewonnene Überlebenszeit mit einer adäquaten Lebensqualität einhergeht, wie bereits in re-bestrahlten DIPG-Patienten gezeigt werden konnte<sup>81</sup>.

Die molekularen Signaturen von pädiatrischen RIG sind aufgrund ihrer Seltenheit weitaus weniger verstanden als von primären HGG. Es wird angenommen, dass ionisierende Strahlung charakteristische Mutationssignaturen verursacht<sup>82</sup>, die auch in einer kleinen Reihe von 5 pädiatrischen RIG nachgewiesen werden konnten<sup>68</sup>. In unserer Fallgruppe wurden in > 80 % der Fälle Alterationen des *p53*-Signalwegs (*MDM4*-Amplifikation und *TP53*-Verlust) und ein Gewinn von Chromosom 1q sowie in 60 % der Fälle ein kombinierter Verlust der Chromosomen 13q und 14q nachgewiesen. Diese Befunde deuten auf ein häufigeres Auftreten als in primären pädiatrischen GBM hin<sup>83</sup>. Im Gegensatz dazu zeigten sich in unserer RIG-Fallkohorte weniger *PDGFRA*-Amplifikationen sowie Verluste von *CDKN2A/B*, als sie in primären pädiatrischen HGG vorhanden sind<sup>84</sup>. Demnach untermauern die molekularen Befunde unserer Studie bisher die These, dass pädiatrische RIG über eine charakteristische genomische Signatur verfügen<sup>50</sup>. Die Anzahl der molekularpathologisch untersuchten Fälle ist jedoch zu gering, um valide Schlussfolgerungen ziehen zu können. Um die bisherigen Ergebnisse zu erhärten, müssen und werden weitere Fälle untersucht werden. Zudem sollen weitere eingehende genetische Untersuchungen, u. a. Methylierungsanalysen erfolgen.

Interessanterweise ist die Mehrheit der RIG unserer Studie innerhalb des Hirnstamms und der Fossa posterior lokalisiert. In einer aktuellen Studie mit 6 Fällen strahleninduzierter DIPG nach Radiotherapie primärer Medulloblastome wurde die Hypothese aufgestellt, dass der Hirnstamm eine präferierte Region für das Auftreten von RIG ist<sup>85</sup>. Unsere Studie scheint diese These zu stützen, jedoch kann sie nicht zwischen einem Dosiseffekt der Strahlentherapie (Hirnstamm und hintere Schädelgrube sind Boost-Bereiche bei der Bestrahlung von Medulloblastomen) und einer intrinsisch erhöhten Strahlenvulnerabilität des Hirnstamms differenzieren.

## 6 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

### **Erfassung und Charakterisierung von strahleninduzierten hochgradigen Gliomen nach Therapie primärer nicht-glialer Hirntumore im Kindesalter – eine retrospektive Analyse des HIT-HGG-Registers und des Referenzzentrums für Strahlentherapie bei Hirntumoren des Kindesalters am Universitätsklinikum Leipzig**

Eingereicht von: Laura Rheinländer

Angefertigt am: Universitätsklinikum Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Betreuer: Prof. Dr. Dr. med. Nils Nicolay  
PD Dr. med. Clemens Seidel

Oktober 2022

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die bisher größte Kohorte von Patientenverläufen mit strahleninduzierten malignen Gliomen nach Behandlung von anderen pädiatrischen Hirntumoren (v. a. Medulloblastomen) im deutschsprachigen Raum erfasst sowie klinisch und zum Teil neuropathologisch charakterisiert. In einer ersten Schätzung erscheint im Vergleich zur Häufigkeit von sporadischen HGG die Rate von RIG nach Therapie von pädiatrischen Medulloblastomen um bis zu 125-fach erhöht zu sein. Überwiegend sind RIG in der hinteren Schädelgrube, d. h. im Bereich des Primärtumors bei Medulloblastomen und somit im Hochdosisbereich der erfolgten Strahlentherapie lokalisiert. Die Prognose von RIG ähnelt der von sporadischen HGG mit Lage in ähnlichen Hirnregionen. Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten, zeigten im Vergleich zu Patienten mit weniger intensiven Therapien oder Best Supportive Care eine bessere Prognose. In Anbetracht ähnlicher Daten bei anderen Hirnstammtumoren scheint in der Tat ein Therapieeffekt und weniger ein Selektionseffekt vorzuliegen. Auf molekularer Ebene sind die RIG durch einen kombinierten Verlust von Chromosom 13q und 14q charakterisiert. Veränderungen von *TP53* und Signalwegregulatoren (z. B. *MDM4*) können als genetische Kennzeichen der RIG gewertet werden, finden sich jedoch seltener in primären HGG. Zur Abgrenzung von Rezidiven des Primärtumors oder Strahlennekrosen sollte möglichst eine

Biopsie erfolgen. Zur Vermeidung von RIG als schwere Therapiefolge erscheint in Studien eine weitere Reduktion der Strahlentherapiedosis bzw. Begrenzung des Boostvolumens wünschenswert. Auch die Verwendung von Protonentherapie statt Photonenbestrahlung könnte in dieser Hinsicht vorteilhaft sein.

Mit letzter Sicherheit konnte nicht geklärt werden, ob die hintere Schädelgrube ein Ort der Prädisposition für RIG ist oder ob die erreichte Strahlentherapiedosis hier der alleinige ausschlaggebende Faktor ist. Weitere molekulargenetische Untersuchungen zur detaillierteren Charakterisierung dieser und möglichst weiterer RIG mit Methylierungsassays sowie ein Abgleich der Fallzahlen mit Datenbanken des HIT-MED und HIT-REZ Registers sind zur Ergänzung und Validierung vor der Publikation der Ergebnisse geplant.

**Literaturverzeichnis**

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. Primary Brain and other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-oncology*. 2020;22(S1):1-96.
2. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(12):2716-2736.
3. Wells EM, Packer RJ. Pediatric brain tumors. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2015;21(2):373-396.
4. Dang M, Phillips PC. Pediatric Brain Tumors. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2017;23(6):1727-1757.
5. Mahapatra S, Amsbaugh MJ. *StatPearls: Medulloblastoma*. Treasure Island (FL); 2021.
6. Ramaswamy V, Remke M, Adamski J, et al. Medulloblastoma subgroup-specific outcomes in irradiated children: who are the true high-risk patients? *Neuro-oncology*. 2016;18(2):291-297.
7. Archer TC, Mahoney EL, Pomeroy SL. Medulloblastoma: Molecular Classification-Based Personal Therapeutics. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2017;14(2):265-273.
8. Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta neuropathologica*. 2012;123(4):473-484.
9. Dhall G. Medulloblastoma. *Journal of child neurology*. 2009;24(11):1418-1430.
10. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology*. 2021;23(8):1231-1251.
11. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *The Lancet Oncology*. 2006;7(10):813-820.
12. Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. *The Lancet Oncology*. 2004;5(4):209-218.
13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-820.

14. Northcott PA, Shih DJH, Remke M, et al. Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta neuropathologica*. 2012;123(4):615-626.
15. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta neuropathologica*. 2012;123(4):465-472.
16. Shih DJH, Northcott PA, Remke M, et al. Cytogenetic Prognostication Within Medulloblastoma Subgroups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(9):886-896.
17. Huang GH, Xu QF, Cui YH, et al. Medulloblastoma stem cells: Promising targets in medulloblastoma therapy. *Cancer science*. 2016;107(5):583-589.
18. Perreault S, Ramaswamy V, Achrol AS, et al. MRI surrogates for molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2014;35(7):1263-1269.
19. Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature*. 2017;547(7663):311-317.
20. Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. 2019;24(4):353-363.
21. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer cell*. 2017;31(6):737-754.e6.
22. Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):958-971.
23. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *Journal of child neurology*. 2016;31(12):1341-1353.
24. Lafay-Cousin L, Smith A, Chi SN, et al. Clinical, pathological and molecular characterization of infant medulloblastomas treated with sequential high-dose chemotherapy. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(9):1527-1534.
25. Gajjar A, Stewart CF, Ellison DW, et al. Phase I study of vismodegib in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a pediatric brain tumor consortium (PBTC) study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(22):6305-6312.
26. Pei Y, Kun-Wei L, Garancher A, et al. HDAC and PI3K Antagonists Cooperate to Inhibit Growth of MYC-Driven Medulloblastoma. *Cancer cell*. 2016;29(3):311-323.
27. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(25):4202-4208.

28. Cho Y-J, Tsherniak A, Tamayo P, et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(11):1424-1430.
29. Kramm C, Rausche U, Butenhoff S, et al. Hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2008;156(12):1201-1207.
30. Karremann M, Gielen GH, Hoffmann M, et al. Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. *Neuro-oncology*. 2018;20(1):123-131.
31. Freeman CR FJP. Pediatric brain stem gliomas: A review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;40(2):265-271.
32. Hassan H, Pinches A, Picton SV, et al. Survival rates and prognostic predictors of high grade brain stem gliomas in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neuro-oncology*. 2017;135(1):13-20.
33. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro-oncology*. 2016;18(suppl\_5):v1-v75.
34. Niemeyer C, Eggert A. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. Springer Reference Medizin Ser. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=5152976>.
35. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(21):2370-2377.
36. MacDonald TJ, Aguilera D, Kramm CM. Treatment of high-grade glioma in children and adolescents. *Neuro-oncology*. 2011;13(10):1049-1058.
37. Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. 2019;23(3):261-273.
38. Wolff JEA, Driever PH, Erdlenbruch B, et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer*. 2010;116(3):705-712.
39. Green AL, Kieran MW. Pediatric brainstem gliomas: new understanding leads to potential new treatments for two very different tumors. *Current oncology reports*. 2015;17(3):436.
40. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2006;7(3):241-248.
41. Broniscer A, Gajjar A. Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *The oncologist*. 2004;9(2):197-206.

42. Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A. Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: a review of 6212 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *Cancer*. 2009;115(24):5761-5770.
43. Kramm CM, Wagner S, Van Gool S, et al. Improved Survival after Gross Total Resection of Malignant Gliomas in Pediatric Patients from the HIT-GBM Studies. *Anticancer research*. 2006;26(5B):3773-3780.
44. Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD, et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *Journal of neuro-oncology*. 1989;7(2):165-177.
45. Espinoza JC, Haley K, Patel N, et al. Outcome of young children with high-grade glioma treated with irradiation-avoiding intensive chemotherapy regimens: Final report of the Head Start II and III trials. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(10):1806-1813.
46. Nishio S, Morioka T, Inamura T, et al. Radiation-induced brain tumours: potential late complications of radiation therapy for brain tumours. *Acta neurochirurgica*. 1998;140(8):763-770.
47. Chowdhary A, Spence AM, Sales L, et al. Radiation associated tumors following therapeutic cranial radiation. *Surgical neurology international*. 2012;3(48):1-6.
48. Paulino AC, Mai WY, Chintagumpala M, et al. Radiation-induced malignant gliomas: is there a role for reirradiation? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;71(5):1381-1387.
49. Mucha-Małecka A, Wojton-Dziewonska D, Adamek D, et al. Radiation-induced anaplastic astrocytoma following treatment of medulloblastoma. *Folia neuropathologica*. 2019;57(1):80-86.
50. López GY, van Ziffle J, Onodera C, et al. The genetic landscape of gliomas arising after therapeutic radiation. *Acta neuropathologica*. 2019;137(1):139-150.
51. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-induced gliomas: a comprehensive review and meta-analysis. *Neurosurgical review*. 2018;41(3):719-731.
52. Kleinerman RA. Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children. *Pediatric radiology*. 2006;36 Suppl 2:121-125.
53. Tsui K, Gajjar A, Li C, et al. Subsequent neoplasms in survivors of childhood central nervous system tumors: risk after modern multimodal therapy. *Neuro-oncology*. 2015;17(3):448-456.
54. Salvati M, D'Elia A, Melone GA, et al. Radio-induced gliomas: 20-year experience and critical review of the pathology. *Journal of neuro-oncology*. 2008;89(2):169-177.
55. Wang Y, Song S, Su X, et al. Radiation-induced glioblastoma with rhabdoid characteristics following treatment for medulloblastoma: A case report and review of the literature. *Molecular and clinical oncology*. 2018;9(4):415-418.



56. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, et al. Sarcoma arising in irradiated bone. Report of eleven cases. *Cancer*. 1998;82(1):8-34.
57. Yang SY, Wang KC, Cho BK, et al. Radiation-induced cerebellar glioblastoma at the site of a treated medulloblastoma: case report. 2005;102(4):417-422.
58. Brat DJ, James CD, Jedlicka AE, et al. Molekular Genetic Alteations in Radiation-Induced Astrozytomas. *American Journal of Pathology*. 1999;154(5):1431-1438.
59. Tsang RW, Laperriere NJ, Simpson WJ, et al. Glioma arising after radiation therapy for pituitary adenoma. A report of four patients and estimation of risk. *Cancer*. 1993;72(7):2227-2233.
60. Ning MS, Perkins SM, Dewees T, et al. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2015;122(2):321-327.
61. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(21):1528-1537.
62. Phi JH, Park AK, Lee S, et al. Genomic analysis reveals secondary glioblastoma after radiotherapy in a subset of recurrent medulloblastomas. *Acta neuropathologica*. 2018;135(6):939-953.
63. You SH, Lyu CJ, Kim DS, et al. Second primary brain tumors following cranial irradiation for pediatric solid brain tumors. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2013;29(10):1865-1870.
64. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *The Lancet*. 1999;354(9172):34-39.
65. Packer RJ, Zhou T, Holmes E, et al. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro-oncology*. 2013;15(1):97-103.
66. Inskip PD, Sigurdson AJ, Veiga L, et al. Radiation-Related New Primary Solid Cancers in the Childhood Cancer Survivor Study: Comparative Radiation Dose Response and Modification of Treatment Effects. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;94(4):800-807.
67. Gessi M, Maderna E, Guzzetti S, et al. Radiation-induced glioblastoma in a medulloblastoma patient: a case report with molecular features. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 2008;28(6):633-639.
68. Donson AM, Erwin NS, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Unique Molecular Characteristics of Radiation-Induced Glioblastoma. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2007;66(8):740-749.
69. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991;21(1):109-122.

70. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, et al. Population-Based Risks of CNS Tumors in Survivors of Childhood Cancer: The British Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(36):5287-5293.
71. Statista Research Department (2022). Anzahl der Geburten in Deutschland von 1991 bis 2021: Website of Statista, <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/235/umfrage/anzahl-der-geburten-seit-1993/>, letzter Zugriff: 28.08.2022.
72. Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA. Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden. *Cancer causes & control : CCC*. 1997;8(6):865-871.
73. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent Neoplasms in 5-year Survivors of Childhood Cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(14):1083-1095.
74. Von Bueren AO, Kortmann RD, Von Hoff K. Treatment of Children and Adolescents With Metastatic Medulloblastoma and Prognostic Relevance of Clinical and Biologic Parameters. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(34):4151-4160.
75. Bowers DC, Nathan PC, Constine L, et al. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. *The Lancet. Oncology*. 2013;14(8):e321-8.
76. Soon WC, Goacher E, Solanki S, et al. The role of sex genotype in paediatric CNS tumour incidence and survival. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2021;37(7):2177-2186.
77. Deng MY, Sturm D, Pfaff E, et al. Radiation-induced gliomas represent H3-/IDH-wild type pediatric gliomas with recurrent PDGFRA amplification and loss of CDKN2A/B. *Nature communications*. 2021;12(1):5530.
78. Carret AS, Tabori U, Crooks B, et al. Outcome of secondary high-grade glioma in children previously treated for a malignant condition: a study of the Canadian Pediatric Brain Tumour Consortium. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2006;81(1):33-38.
79. El-Khouly FE, Veldhuijzen van Zanten SEM, Santa-Maria Lopez V, et al. Diagnostics and treatment of diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? *Journal of neuro-oncology*. 2019;145(1):177-184.
80. Fontanilla HP, Pinnix CC, Ketonen LM, et al. Palliative reirradiation for progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *American journal of clinical oncology*. 2012;35(1):51-57.
81. Janssens GO, Gandola L, Bolle S, et al. Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression: A matched-cohort

- analysis on behalf of the SIOP-E-HGG/DIPG working group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;73:38-47.
82. Behjati S, Gundem G, Wedge DC, et al. Mutational signatures of ionizing radiation in second malignancies. *Nature communications*. 2016;7:12605.
83. Pollack IF, Finkelstein SD, Burnham J, et al. Age and TP53 Mutation Frequency in Childhood Malignant Gliomas: Results in a Multi-institutional Cohort. *Cancer Research*. 2001;61(20):7404-7407.
84. Paugh BS, Qu C, Jones C, et al. Integrated Molecular Genetic Profiling of Pediatric High-Grade Gliomas Reveals Key Differences With the Adult Disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(18):3061-3068.
85. Gits HC, Anderson M, Stallard S, et al. Medulloblastoma therapy generates risk of a poorly-prognostic H3 wild-type subgroup of diffuse intrinsic pontine glioma: a report from the International DIPG Registry. *Acta neuropathologica communications*. 2018;6(1):67.

### **Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

**01.11.2023**

Datum

A handwritten signature in black ink, consisting of a large 'R' followed by a stylized 'h' and a wavy line extending to the right.

Unterschrift

## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle von ganzem Herzen bei allen Personen bedanken, die mich auf meinem Weg bis hierher begleitet und zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Dr. med. Nils Nicolay für die Möglichkeit, an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Leipzig promovieren zu können.

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. med. Clemens Seidel für die großartige inhaltliche und wissenschaftliche Unterstützung sowie sein jederzeit offenes Ohr für jedwede Frage. Danke für den besonders freundlichen und humorvollen Austausch und die Flexibilität in der Erstellung dieser Arbeit.

Ein freundlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Gerrit Gielen vom neuropathologischen Referenzzentrum für Hirntumore des Kindesalters der Universität Bonn für die Durchführung und Bereitstellung der molekulargenetischen Analysen, die einen großen Zugewinn für diese Arbeit darstellen.

Von ganzem Herzen möchte ich mich auch bei meinen Eltern Klaus und Ursula Rheinländer bedanken, die mir den Weg zu meinem Studium geebnet haben. Ein spezieller Dank gilt meiner Mutter für die jahrelange Unterstützung während und nach meines Studiums, die mir zahlreiche Erfahrungen und Freiheiten ermöglicht hat.

Danke sagen möchte ich außerdem meinen Geschwistern und meinem Großvater, die mich begleitet haben, sowie meinen guten Freunden Isabel Otlewski, Felix Doliwa und Laura Gericke für die unvergessliche Studienzeit in Leipzig, euren Beistand in jeder Situation und die stets motivierenden und passenden Worte.

Danke, dass ihr immer für mich da seid!