

Diplomarbeit

**Optionen für die Therapie von rezidierten oder
progredienten hochmalignen Gliomen bei Kindern
und Jugendlichen (pHGG): eine Umfrage
innerhalb der International Society of Paediatric
Oncology Europe (SIOPE)-Brain Tumour Group
und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie
und Hämatologie (GPOH)**

eingereicht von

Barbara-Jasmin Giese

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie

unter der Anleitung von

OA Dr. med. univ. Thomas Perwein

und

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Martin Benesch

Graz, 25.05.2023

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 25.05.2023

Barbara-Jasmin Giese eh

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während meines Medizinstudiums und der Verfassung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst möchte ich mich bei meinen Betreuern Herrn Univ.-Prof. Dr. Benesch sowie Herrn OA Dr. Perwein bedanken. Ihre Unterstützung, Expertise und ständige Hilfsbereitschaft ermöglichten das Erstellen dieser Arbeit. Sie standen mir jederzeit mit Rat und Tat sowie ihrer fachlichen Kompetenz beiseite. Von Beginn an wurde ich genauestens in dieses Projekt eingeführt. Bei sämtlichen Besprechungen nahmen sie sich außerordentlich viel Zeit, motivierten mich stets mit ihrem Feedback und förderten so mein wissenschaftliches Arbeiten und die Leidenschaft für meine weitere medizinische Zukunft. Nicht nur das ärztliche Bild, das ich von Ihnen habe, sondern auch Ihre strukturierte Herangehensweise an wissenschaftlichen Aufgabenstellungen hat eine große Vorbildfunktion für mich und meinen medizinischen Werdegang.

Ich möchte mich auch für sämtliche Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Kramm, PD Dr. Dr. von Bueren, Herrn Dr. Nussbaumer sowie Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Seidel bedanken. Die gute Zusammenarbeit und der ständige Austausch mit ihnen war stets sehr konstruktiv. Ihre Geduld, Ratschläge und wertvollen Anregungen erleichterten die Durchführung dieser Arbeit.

Abschließend gilt besonderer Dank meiner Familie, vor allem meiner Mutter und Großmutter, die mich immer unterstützt und dadurch einen sehr wichtigen Bestandteil meines gesamten Medizinstudiums darstellten.

KERNAUSSAGEN

- Die Umfrage wurde am 10.12.2020 gestartet und am 11.03.2021 beendet. Insgesamt nahmen 143 Personen aus 22 Ländern teil, wovon 139 (97%) als Ärzt*innen identifiziert werden konnten. Die Abschlussquote betrug rund 66% mit einer durchschnittlichen Bearbeitungsdauer von insgesamt 25 Minuten.
- Die meisten Teilnehmer*innen entschieden sich in drei von vier Fallszenarien für eine (multimodale) weitere onkologische Behandlung (91-99%). Im Fall der Gliomatosis cerebri stimmte die Mehrheit (56%) für eine palliative Therapie bzw. „Best Supportive Care“.
- In zwei von vier Fallszenarien stimmten die meisten Befragten für die Durchführung invasiver diagnostischer bzw. therapeutischer Maßnahmen (Fall 1: 74%; Fall 4: 50%). In den anderen beiden Fällen würde die Mehrheit eine überwiegend ambulante Behandlung (Fall 2: 75%; Fall 3: 69%) mit einem akzeptablen Toxizitäts- bzw. Stressprofil wählen (Fall 2: 75%; Fall 3: 86%).
- 76-97% aller Ärzt*innen würden die Teilnahme an klinischen Phase I/II-Studien veranlassen.
- Abhängig vom Fall entschieden sich 8-92% Expert*innen für eine (Re-) Resektion, dabei immer im Zusammenhang mit molekularer Diagnostik.
- 55-77% Ärzt*innen würden eine weitere Bestrahlung empfehlen, davon vorwiegend lokal mit >20 Gy.
- 31-72% der Befragten würden eine Chemotherapie einleiten, dabei am häufigsten mit Temozolomid (19%), gefolgt von CCNU (17%), PCV (8%) und der oralen Einnahme von Etoposid/Trofosfamid (8%).

- Die Option einer Immuntherapie wurde von 20-69% aller Teilnehmer*innen gewählt, davon überwiegend mit Checkpoint-Inhibitoren (30%) und Tumorstoffen (16%).
- Die meisten Teilnehmer*innen (79-99%) stimmten in jedem der vier Fallszenarien, abhängig von der molekularen Diagnostik, für den Einsatz einer zielgerichteten („Targeted“) Therapie. BRAF/MEK-Inhibitoren wurden dabei am häufigsten ausgewählt (64-88%).
- Eine Bevacizumab-Therapie wurde in 6-18% vorgeschlagen.
- Tumor Treating Fields (Optune®) wurden von 1-26% der Befragten in multimodalen Therapiekonzepten kombiniert.
- Eine intraventrikuläre Chemotherapie wurde von 4-24% der Expert*innen empfohlen.

KURZFASSUNG

Einleitung

Die Prognose von hochmalignen Gliomen im Kindes- und Jugendalter (paediatric high-grade glioma, pHGG) ist aufgrund des aggressiven und schnellen Wachstums sowie der hohen Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs trotz neuer molekulargenetischer Erkenntnisse und moderneren, gezielten Therapiemöglichkeiten nach wie vor ungünstig. Diese Studie sollte dazu dienen, eine Übersicht über verschiedene Behandlungsstrategien bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierten oder progredienten pHGG zu gewinnen.

Methodik

In vier fiktiven Fallszenarien von Kindern bzw. Jugendlichen mit rezidivierten oder progredienten pHGG konnten Mitglieder der International Society of Paediatric Oncology Europe (SIOPE)-Brain Tumour Group und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) über das Umfrageportal SurveyMonkey® verschiedene diagnostisch-therapeutische Maßnahmen wählen.

Ergebnisse

An der Umfrage nahmen 139 Ärzt*innen mit Erfahrung auf dem Gebiet der pädiatrischen Neuro-Onkologie aus 22 europäischen Ländern teil. Die Mehrheit der Befragten entschied sich in drei von vier Rezidivfällen für eine weitere onkologische Behandlung, davon in zwei Fällen mit kurativer Intention. In einem Fall (Gliomatosis cerebri) würden die meisten Teilnehmer*innen (56%) eine palliative Behandlung bzw. „Best Supportive Care“ einleiten. 76-97% aller Ärzt*innen würden die Teilnahme an klinischen Phase I/II-Studien veranlassen.

Fallabhängig entschieden sich 8-92% der Expert*innen für eine (Re-)Resektion, überwiegend mit molekularer Diagnostik, 31-72% für eine Chemotherapie (Temozolomid: 19%; CCNU: 17%; PCV: 8%; Etoposid/Trofosamid: 8%), 55-77% für eine (Re-)Bestrahlung (davon bevorzugt lokal mit einer Energiedosis von >20 Gy) und 20-69% für eine Immuntherapie (Checkpoint-Inhibitoren: 30%; Tumorstoffe: 16%).

In jedem Fallszenario stimmte die Mehrzahl der Befragten für die Teilnahme an klinischen Studien und eine zielgerichtete Therapie (79-99%), abhängig von der molekularen Diagnostik (*BRAF*-Alterationen: BRAF/MEK-Inhibitoren in 64-88%; EGFR-Überexpression: Anti-EGFR-gerichtete Therapie in 46%; *CDKN2A*-Deletionen: CDK-Inhibitoren in 18%; *SMARCB1*-Deletion: EZH2-Inhibitor in 12%). Multimodale Konzepte mit Bevacizumab (6-18%), HDAC-Inhibitoren (4-15%), Tumor Treating Fields (Optune®) (1-26%) sowie einer intraventrikulären Chemotherapie (4-24%) wurden fallabhängig ebenfalls gewählt.

Schlussfolgerung

In jedem Fall würden die Befragten versuchen, eine konventionelle multimodale Therapie mit einer (Re-)Bestrahlung sowie einer zielgerichteten Therapie auf Basis molekulargenetischer Untersuchungen zu kombinieren. Internationale Studien, die (Chemo-)Therapien mit zielgerichteten Therapieansätzen für definierte Subgruppen kombinieren, können dazu beitragen, valide klinische Daten zu gewinnen und somit die Behandlung bei pädiatrischen Patient*innen mit rezidivierten oder progredienten pHGG zu verbessern.

ABSTRACT

Introduction

The prognosis of paediatric high-grade gliomas (pHGG) is unfavourable due to their aggressive and rapid growth, as well as the high probability of recurrence despite new molecular genetic findings and increasing options for targeted treatment that have expanded the spectrum of relapse therapy for HGG. The present study aimed to provide an overview of different treatment strategies in children and adolescents with recurrent or progressing pHGG.

Methods

In four fictitious case scenarios of children or adolescents with relapsed or progressive pHGG, members of the International Society of Paediatric Oncology Europe (SIOPE)-Brain Tumour Group and the Society for Paediatric Oncology and Haematology (GPOH) could select various diagnostic-therapeutic measures via the survey portal SurveyMonkey®. The results were analyzed using SurveyMonkey® and GraphPad Prism 9®.

Results

139 physicians with experience in the field of paediatric neuro-oncology from 22 European countries participated in the survey. The majority of respondents opted for further oncological treatment in three out of four case scenarios: in two of them with curative intent. In one case (gliomatosis cerebri), most participants (56%) would initiate palliative treatment or best supportive care. 76-97% of all physicians would include the patients in phase I/II clinical trials.

Depending on the individual case, 8-92% of the experts would initiate a (re-)resection, predominantly with molecular diagnostics, 31-72% chemotherapy (temozolomide, 19%; CCNU, 17%; PCV, 8%; etoposide/trofosfamide, 8%). 55-77% opted for a (re-)irradiation (preferably local radiotherapy with a dose of >20 Gy) and 20-69% for immunotherapy (checkpoint inhibitors, 30%; tumor vaccine, 16%). In each case scenario, the majority of respondents would administer targeted therapy (79-99%),

depending on molecular genetic findings (*BRAF* alterations: BRAF/MEK inhibitors, 64-88%; EGFR overexpression: anti-EGFR treatment, 46%; *CDKN2A* deletions: CDK inhibitors, 18%; *SMARCB1* deletion: EZH2 inhibitor, 12%). Multimodal concepts including bevacizumab (6-18%), HDAC inhibitors (4-15%), tumor treating fields (Optune®) (1-26%) and intraventricular chemotherapy (4-24%) were also chosen depending on the individual case.

Conclusions

In each case, respondents would try to combine conventional multimodal therapy with (re-)irradiation and targeted therapy based on molecular genetic findings. International studies combining (chemo-)therapy with targeted therapeutic approaches for defined subgroups may help to obtain valid clinical data and thus improve the treatment of patients with recurrent/progressing pHGG.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	I
DANKSAGUNG	II
KERNAUSSAGEN	III
KURZFASSUNG	V
ABSTRACT	VII
I. GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	1
1. HOCHMALIGNE GLIOME IM KINDES- UND JUGENDALTER	3
1.1. EINLEITUNG.....	3
1.2. EPIDEMIOLOGIE	3
1.3. KLASSIFIKATION.....	5
1.4. DIAGNOSTIK	7
1.5. KLINIK	8
1.6. PROGNOSE	9
1.7. THERAPIE.....	10
1.8. RESEKTION	10
1.9. BESTRAHLUNG	10
1.10. CHEMOTHERAPIE.....	11
1.11. „TARGETED“ THERAPIE.....	11
1.12. IMMUNTHERAPIE.....	12
1.13. INTRAVENTRIKULÄRE CHEMOTHERAPIE.....	12
1.14. TUMOR TREATING FIELDS (OPTUNE®)	13
2. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND	14
2.1. METHODIK.....	14
2.2. FALL 1.....	14
2.3. FALL 2.....	15
2.4. FALL 3.....	15
2.5. FALL 4.....	16
2.6. E-MAIL BEANTWORTUNGEN	19
2.7. WEBLINK BEANTWORTUNGEN	20
2.8. STATISTISCHE METHODEN.....	20
3. ERGEBNISSE	21

3.1.	ALLGEMEINE ERKENNTNISSE	21
3.2.	LÄNDERVERTEILUNG.....	21
3.3.	ZIELGRUPPEN.....	21
3.4.	BERUF.....	21
3.5.	LÄNDERSPEZIFISCHE ERGEBNISSE	22
3.6.	GEWÄHLTE DIAGNOSTISCH-THERAPEUTISCHE MAßNAHMEN	22
3.7.	<i>FALL 1</i> – 7-JÄHRIGER MIT ANAPLASTISCHEM ASTROZYTOM, WHO 3	23
3.8.	<i>FALL 2</i> – 11-JÄHRIGE MIT DMG H3 K27-MUTATION, WHO 4	25
3.9.	<i>FALL 3</i> – 17-JÄHRIGE MIT ANAPLASTISCHEM ASTROZYTOM IDH 1/2 WILDTyp, WHO 3.....	27
3.10.	<i>FALL 4</i> – 2-JÄHRIGER MIT DISSEMINIERTEM PILOZYTISCHEN ASTROZYTOM, KIAA1549: BRAF-FUSION	29
3.11.	ANDERE THERAPIEOPTIONEN GESAMT	30
4.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	33
4.1.	KOMBINATIONEN	33
4.2.	LÄNDERSPEZIFISCHE ERGEBNISSE	34
5.	DISKUSSION	35
5.1.	METHODIK UND LIMITATIONEN.....	35
5.2.	THERAPIEWAHL.....	37
6.	SCHLUSSFOLGERUNG.....	44
	LITERATURVERZEICHNIS	45
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	52
	TABELLENVERZEICHNIS.....	53
	ANHANG	54
6.1.	FALLSZENARIEN	54
6.2.	FRAGEBOGEN	57

I. GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

ALK	Anaplastic lymphoma kinase
APC	Antigen presenting cell
ARA-C	Cytarabin
ASCR	Autologous stem cell rescue
BEV	Bevacizumab
DRD2	Dopamine receptor D2
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EZH2	Enhancer of zeste homolog 2
FoxP3	Forkhead box P3
HDAC	Histone deacetylase
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
IGF1R	Insulin-like growth factor 1 receptor kinase, catalytic subunit alpha
KIT	Proto-oncogene receptor protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor
MGMT	O-(6)-methylguanine-DNA methyltransferase
MHC	Major histocompatibility complex
mTOR	Mammalian/mechanistic target of rapamycin
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase
PARP	Poly adenosine diphosphate-ribose polymerase
PCV	Procarbazin, CCNU und Vincristin
PD-1	Programmed cell death protein 1
PDGFRA	Platelet-derived growth factor alpha
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat 3-kinase
Re-RT	Re-Bestrahlung
ROS1	Reactive oxygen species
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
Topo	Topotecan

TP53	p53-Protein (Tumorsuppressor)
TRK	Tyrosine receptor kinase
Trofo	Trofosamid
VAC	Vincristin, Actinomycin-D, Cyclophosphamid
VBL	Vinblastin
VCR	Vincristin
VP-16	Etoposid

1. HOCHMALIGNE GLIOME IM KINDES- UND JUGENDALTER

1.1. Einleitung

Hochmaligne Gliome (HGG) zählen zu den primären Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) und treten im Kindes- und Jugendalter nur selten auf. Aufgrund ihres schnellen und aggressiven Wachstums sind sie jedoch besonders bösartig. Sie infiltrieren nicht nur das gesunde Hirngewebe, sondern bilden auch Absiedelungen (Metastasen) innerhalb des ZNS [1-5].

Trotz optimierter Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten ist die Prognose äußerst ungünstig. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach erfolgreicher Erstbehandlung ist hoch. Durch neue molekulargenetische Erkenntnisse und modernere, gezielte Therapieoptionen hat sich das Spektrum an potenziell wirksamen therapeutischen Strategien erweitert, was in Zukunft dazu beitragen könnte, das Gesamtüberleben zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern [1-5].

1.2. Epidemiologie

ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter stellen nach den Leukämien mit ca. 20% die zweitgrößte Gruppe von bösartigen Tumoren dar, sind jedoch die häufigste krebsbedingte Todesursache (Abbildung 1) [3, 6]. Gliome sind die häufigsten ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter, wovon die Mehrheit als niedrigmaligne (low-grade) Gliome (LGG) gilt (ZNS WHO-Grade 1 und 2). Da eine maligne Transformation dieser Tumoren im Kindes- und Jugendalter nur sehr selten vorkommt, haben diese im Vergleich zu den IDH-mutierten LGG im Erwachsenenalter eine günstige Prognose [1]. Hochmaligne Gliome (ZNS WHO-Grade 3 und 4) machen wiederum etwa ein Fünftel aller Hirntumoren aus und gelten trotz therapeutischer Fortschritte nach wie vor als nahezu unheilbar (Abbildung 2). Sie können sich über alle Altersgruppen und anatomischen ZNS-Kompartimente manifestieren [1, 7]. Die am häufigsten vorkommenden ZNS-Tumorarten im Kindes- und Jugendalter sind einerseits das niedriggradige pilozytische Astrozytom und das maligne Medulloblastom. Andere gutartige und bösartige Gliome, Ependymome, Kraniopharyngeome, Rhabdoidtumore,

Tumore des Plexus Choroideus und der Pinealis, Keimzelltumore, Meningeome oder auch Hypophysenadenome finden sich weniger häufig [8].

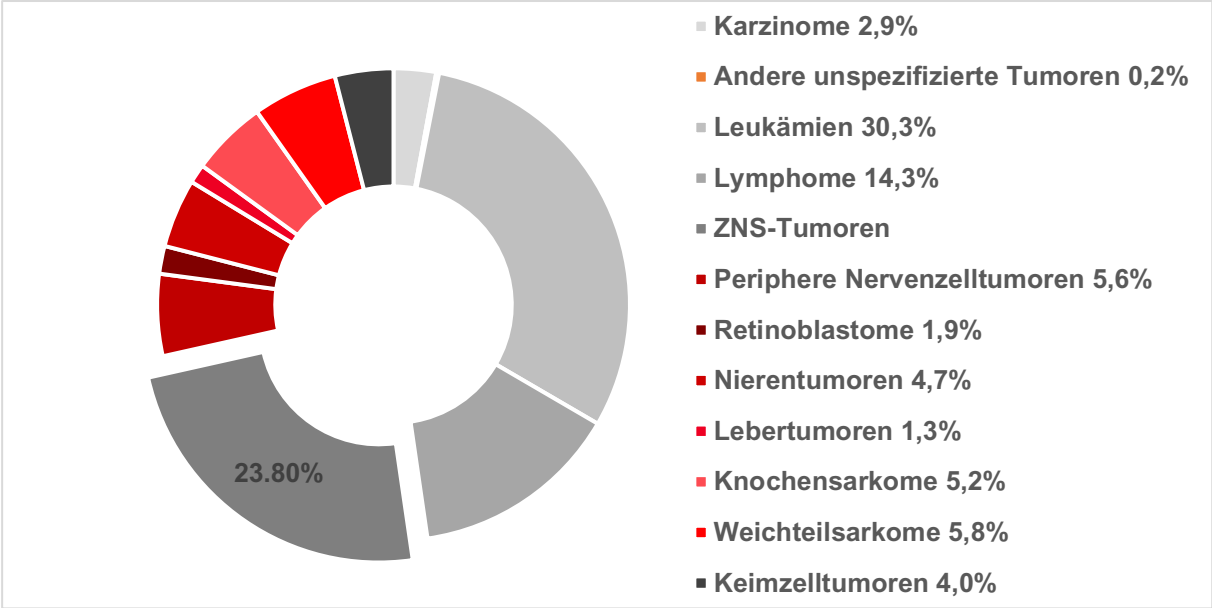


Abbildung 1: **Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. (Eigene Darstellung).** Wellbrock, M., Spix, C., Grabow, D. et al. (2021). Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. *Onkologie* 27, 401-409. <https://doi.org/10.1007/s00761-021-00941-8>.

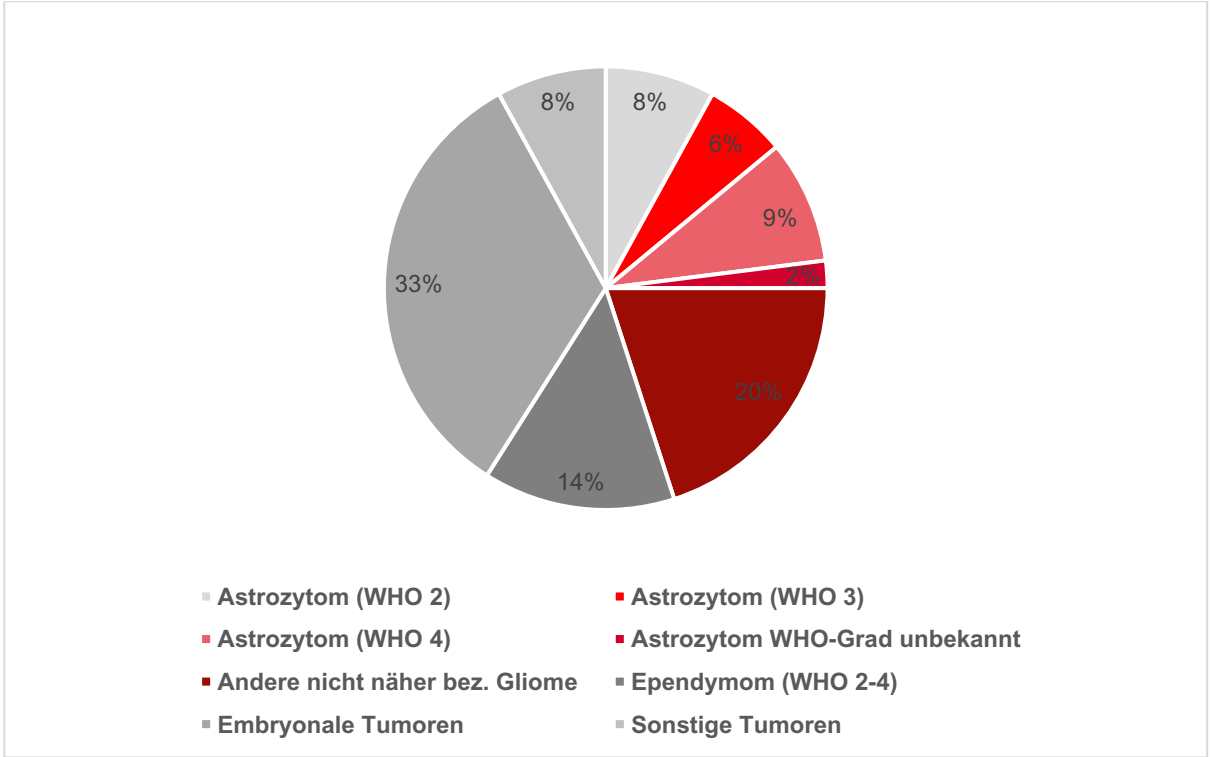


Abbildung 2: **Verteilung der wesentlichen histologischen Gruppen der Tumoren des Gehirns für Kinder unter 15 Jahren (2007 bis 2016) (Eigene Darstellung).** Kraywinkel, K., Spix, C. (2019). Epidemiologie primärer Hirntumoren bei Kindern und Erwachsenen in Deutschland. *Onkologie* 25, 5-9. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0501-1>.

1.3. Klassifikation

Ursprünglich wurden die Subtypen nach histologischen Kriterien (Zellkernatypen, erhöhte Proliferations- und Mitoseaktivität), aber auch unabhängig von der Histologie nach klinischem Verlauf eingeteilt: Dabei fanden sich klassischerweise unter den hochmalignen Gliomen des Kindes- und Jugendalters (paediatric high-grade glioma, pHGG) am häufigsten das Hirnstammgliom (inklusive das anhand von radiologischen Kriterien diagnostizierte diffuse intrinsische Pongsgliom) mit einer Häufigkeit von 36,9%, gefolgt vom Glioblastoma multiforme (WHO Grad 4) mit 29,2% sowie dem anaplastischen Astrozytom (WHO Grad 3) mit 22,5%. Andere Subtypen kommen nur selten vor (Tabelle 1) [5].

Ein neues Konzept, welches nicht nur auf histologischen Merkmalen, sondern auch auf der Integration von molekularen Markern aufbaut, wurde in der WHO-Klassifikation für ZNS-Tumoren 2021 veröffentlicht. Mithilfe von molekulargenetischen Untersuchungen inklusive der DNA-Methylierungsanalyse konnten wichtige molekulare Marker und neue Tumortypen identifiziert und eingeführt werden [9]. Nach dieser aktuell gültigen Einteilung werden diffuse HGG vom pädiatrischen Typ von jenen vom adulten Typ unterschieden, wobei das Glioblastom (WHO Grad 4) und das diffuse (anaplastische) Astrozytom (IDH-mutiert, WHO Grad 3) sowie Oligodendrogliome mit IDH-Mutation und 1p/19q-Codeletion eher im Erwachsenenalter oder bei älteren Jugendlichen auftreten. Im Kindes- und Jugendalter finden sich hingegen vor allem H3 K27-alterierte diffuse Mittelliniengliome (DMG, WHO Grad 4), welche in fast 85% der Fälle eine typische Mutation in Histon 3-Genen (H3 K27M-Mutation) aufweisen und eine besonders ungünstige Prognose haben, H3 G34-mutierte, diffuse hemisphärische Gliome (WHO Grad 4) sowie diffuse hochgradige Gliome vom pädiatrischen Typ (IDH- und H3-Wildtyp; WHO Grad 4) neben hemisphärischen Gliomen vom infantilen Typ (mit *NTRK1-3*, *ALK*, *ROS* oder *MET*-Fusionen) (Tabelle 2&3) [8, 9]. Daneben gibt es auch umschriebene hochgradige astrozytäre Gliome wie das hochgradige Astrozytom mit piloiden Merkmalen (früher „anaplastisches pilozytisches Astrozytom“) oder das pleomorphe Xanthoastrozytom sowie glioneuronale und neuronale Tumortypen.

Auf molekularer Ebene sind pädiatrische hochmaligne Gliome gekennzeichnet durch Genamplifikationen, Deletionen und andere Arten von Mutationen. Zu den am häufigsten amplifizierten Genen in pHGG zählen Rezeptor-Tyrosinkinasen, einschließlich *PDGFRA*, *EGFR*, *KIT*, *IGF1R* und *MET*. Zu den häufigsten Gen-Deletionen gehören *CDKN2A*, *TP53* und *ADAM3A*. Auch andere Mutationen, sowohl aktivierende als auch inaktivierende wurden berichtet. Bei den inaktivierenden Mutationen sind die homozygote Inaktivierung von *p53* und *Histon 3.3* am häufigsten [1-2, 4-5, 10].

Qualifikation als hochmalignes Gliom	Subtyp des hochmalignen Glioms	Häufigkeit %
Ungünstiger klinischer Verlauf unabhängig von der Histologie und/oder dem WHO-Grad	Hirnstammgliom inkl. Ponsgliom	36,9
	Gliomatosis cerebri	0,9
WHO Grad 3 Histologie	Anaplastisches Astrozytom	22,5
	Anaplastisches Oligodendrogliom/Oligoastrozytom	1,8
	Pleomorphes Xanthoastrozytom mit Anaplasie	0,9
	Anaplastisches Gangliogliom	1,4
	Anaplastisches pilozytisches Astrozytom	2,5
WHO Grad 4 Histologie	Glioblastoma multiforme	29,2
	Riesenzellglioblastom	3
	Gliosarkom	0,9

Tabelle 1: **Definition und Häufigkeiten pädiatrischer HGG. (Eigene Darstellung).** Kramm, C. & Rausche, U. et al. (2008). Hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 156. 1201-1207. 10.1007/s00112-008-1799-3.

Tab. 1 Einteilung der diffusen Gliome gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS 2021 [3]	
Diagnose	ZNS-WHO-Grad
<i>Diffuse Gliome vom adulten Typ</i>	
Astrozytom, IDH-mutiert	2, 3 oder 4
Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert	2 oder 3
Glioblastom, IDH-Wildtyp	4
<i>Diffuse niedriggradige Gliome vom pädiatrischen Typ</i>	
Diffuses Astrozytom, MYB- oder MYBL1-alteriert	1
Angiozentrisches Gliom	1
Polymorpher niedriggradiger neuroepithelialer Tumor des Jugendalters	1
Diffuses niedriggradiges Gliom, MAPK-Signalweg-alteriert	–
<i>Diffuse hochgradige Gliome vom pädiatrischen Typ</i>	
Diffuses Mittelliniengliom, H3-K27-alteriert	4
Diffuses hemisphärisches Gliom, H3-G34-mutiert	4
Diffuses hochgradiges Gliom vom pädiatrischen Typ, IDH- und H3-Wildtyp	4
Hemisphärisches Gliom vom infantilen Typ	–

Tabelle 2: Einteilung der diffusen Gliome gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS 2021. Weller, M. et al. (2022). Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021. Onkologie 28, 155-163. <https://doi.org/10.007/s00761-021-01083-7>.

Tab. 2 Übersicht über die gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS 2021 [3] für die Diagnostik von diffusen Gliomen relevanten genetischen bzw. chromosomalen Alterationen	
Diagnose	Gen/Chromosom: Alteration
Astrozytom, IDH-mutiert	IDH1/IDH2: Mutation
	ATRX: Mutation/Verlust der nukleären Expression
	CDKN2A/B: homozygote Deletion
Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert	IDH1/IDH2: Mutation
	1p/19q: Kodeletion
Glioblastom, IDH-Wildtyp	IDH1/IDH2: Wildtyp
	Histon H3: Wildtyp
	TERT-Promotor: Mutation
	EGFR: Amplifikation
	+7/-10: Kopienzahlveränderung
	MGMT: Promotormethylierung
	Diffuses Astrozytom, MYB- oder MYBL1-alteriert
Angiozentrisches Gliom	MYB-QKI: Fusion
Polymorpher niedriggradiger neuroepithelialer Tumor des Jugendalters	BRAF: V600-Mutation
	FGFR: Fusionen
Diffuses niedriggradiges Gliom, MAPK-Signalweg-alteriert	BRAF: V600-Mutation
	FGFR1: interne Tandemduplikation
Diffuses Mittelliniengliom, H3-K27-alteriert	H3 K27me3: Verlust der nukleären Expression
	H3-3A: K27M-Mutation
	H3C2/H3C3: K27M-Mutation
	EZH2: Überexpression
	EGFR: Mutation/Amplifikation
Diffuses hemisphärisches Gliom, H3-G34-mutiert	H3-3A: G34-R/V-Mutation
Diffuses hochgradiges Gliom vom pädiatrischen Typ, IDH- und H3-Wildtyp	IDH1/IDH2: Wildtyp
	H3 K27/H3 G34: Wildtyp
	MYCN: Amplifikation
	EGFR: Amplifikation
	PDGFRA: Amplifikation
	DNA-Methylierungsprofil
	Hemisphärisches Gliom vom infantilen Typ

Tabelle 3: Übersicht über die gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS 2021 für die Diagnostik von diffusen Gliomen relevanten genetischen bzw. chromosomalen Alterationen. Weller, M., Knobbe-Thomsen, C.B., Le Rhun, E. et al. (2022). Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021. Onkologie 28, 155-163 <https://doi.org/10.1007/s00761-021-01083-7>.

1.4. Diagnostik

Die bildgebende Methode der Wahl stellt die kraniale MRT mit und ohne Kontrastmittel dar. Zusätzlich werden die Durchführung einer spinalen MRT sowie eine Lumbalpunktion mit zytologischer Liquoranalyse empfohlen [3-5]. Eine endgültige Diagnose wird jedoch erst nach einer histopathologischen, immunhistochemischen und molekularbiologischen Untersuchung des gewonnenen Tumormaterials gestellt.

Zur Abklärung des Ausmaßes der klinischen Beeinträchtigung sind ophthalmologische, HNO-ärztliche, endokrinologische, neurophysiologische und psychologische Untersuchungen indiziert [3-5, 8, 11].

1.5. Klinik

Neben den unspezifischen Symptomen, die aufgrund einer intrakraniellen Druckerhöhung hervorgerufen werden, lassen sich zusätzlich Lokalsymptome unterscheiden, die durch Infiltration des Hirngewebes entstehen. Diese lösen wiederum je nach lokalisiertem Tumorsitz bestimmte Symptome aus und haben außerdem prognostische Bedeutung (Tabelle 4). Zu den Zeichen einer intrakraniellen Druckerhöhung, die sich bereits früh vorwiegend bei Tumoren im Kleinhirn und der Mittellinie manifestieren, zählen vor allem Kopfschmerzen, Nüchternerebrechen, Nackensteife, aber auch zunehmende Bewusstseinsstörungen und Funktionsstörungen des kaudalen Hirnstamms. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf können diese zu zentralen Atmungs- und Kreislaufregulationsstörungen führen [1-4].

Symptomatik	Großhirn	Kleinhirn	Rückenmark	Hirnstamm	Thalamus/ Basalganglien	Sehbahn	Hypophyse	Hypothalamus
Cerebrale Ausfälle	X							
Paresen			X	X				
Sensibilitätsstörungen	X		X		X			
Ataxie		X	X	X				
Dysarthrie		X		X				
Visusminderung	X					X	X	
Gesichtsfeldausfälle	X					X	X	
Strabismus/Okulomotorikstörungen		X		X				
Hirnnervenausfälle	X	X		X				
Endokrine Störungen						X	X	X
Gewichtsveränderungen								X
Miktions-/Defäkationsstörungen			X					

Tabelle 4: **Symptomatik nach Hirnregion. (Eigene Darstellung)** Karremann, M., Perwein, T., von Bueren, AO., Behrens, L., Gielen, GH., Bison, B., Kramm, CM. (2021). Hirntumore im Kindes- und Jugendalter. Teil 1: Allgemeine Pädiatrische Neuroonkologie. Kinderärztliche Praxis 92, 151-156.

1.6. Prognose

Trotz stetig verbesserter und modernerer Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten ist die Prognose nach wie vor äußerst ungünstig. Nach erfolgreicher, multimodaler Erstbehandlung tritt oftmals innerhalb weniger Monate ein Rezidiv bzw. eine lokale Progression auf, was die Behandlung zusätzlich erschwert und die Prognose deutlich verschlechtert. Lediglich Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren weisen nach Behandlung mit Resektion sowie Chemotherapie ein besseres Langzeitüberleben als ältere Kinder auf [2, 4-5]. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für pHGG liegt zwischen 15-35% [12]. Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Säuglingen und Kleinkindern (Kinder < 3 Jahren) und älteren Kindern (Kinder > 3 Jahren und

Jugendliche) wurde von Hunger 2020 untersucht. Während Säuglinge und Kleinkinder nach fünf Jahren ein Gesamtüberleben von 62,2% +/- 6,6% zeigten, betrug der Anteil an Überlebenden bei Kindern über drei Jahre lediglich 21,1% +/- 1,8% [13].

1.7. Therapie

Die derzeitige Behandlung von pHGG erfolgt meist im Rahmen intensiver, multimodaler Therapiekonzepte. Dieses umfasst typischerweise eine möglichst maximale Resektion, ausgenommen bei Hirnstammgliomen und der Gliomatosis cerebri, gefolgt von einer lokalen Bestrahlung mit 54-59,4 Gy als zentrales Element (bei Kindern älter als 3 Jahre) begleitet von einer gleichzeitigen und nachfolgenden systemischen Chemotherapie, meist mit Temozolomid. Angesichts des Mangels an effektiven Therapien für pHGG sollten Patient*innen nach Möglichkeit im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden. Wenn Gliome rezidivieren, hängt der Behandlungsansatz außerdem von der Therapie ab, die die Patient*innen zuvor erhalten haben [1-5, 8-11].

1.8. Resektion

Es besteht weitgehender Konsens, dass die vollständige Resektion die Prognose von Patient*innen mit pHGG verbessert [1, 4-5, 8, 11]. Patient*innen mit inoperablen Tumoren haben deshalb einen deutlichen Überlebensnachteil. Zu den inoperablen Tumoren zählen beispielsweise Gliome im Bereich der Mittellinie und des Hirnstamms. Das diffuse, infiltrative Tumorwachstum verhindert zudem eine vollständige Resektion [14].

1.9. Bestrahlung

Die Strahlentherapie ist in der Behandlung von Patient*innen über drei Jahren mit pHGG Standard. Diese wird hauptsächlich lokal mit einer Dosis von 51,0-59,4 Gy durchgeführt, wobei die betroffene Region mit einer täglichen Dosis von 1,8 Gy über mehrere Wochen bestrahlt wird. Im Fall einer leptomeningealen Streuung der Tumoren wird eher eine craniospinale Bestrahlung empfohlen [1, 4-5]. Aufgrund der erhöhten Empfindlichkeit des sich noch entwickelnden Hirngewebes bei Kindern unter drei

Jahren kann die Toxizität der Strahlentherapie bei Kindern jedoch gravierende Auswirkungen zeigen. Zu den langfristigen Nebenwirkungen bei Überlebenden gehören einerseits kognitive und endokrinologische Defizite, zerebrovaskuläre Erkrankungen, aber auch sekundäre Tumoren, was die Lebensqualität der Patient*innen zusätzlich beeinträchtigt [1-4].

1.10. Chemotherapie

Obwohl die Wirksamkeit der Chemotherapeutika bei pHGG geringer ist als bei anderen Malignomen, werden sie in der Behandlung eingesetzt [8]. Heute basiert die Chemotherapie von pHGG überwiegend auf dem Einsatz von Temozolomid, während intensivere Regime aufgrund der Toxizität weitgehend verlassen wurden [1]. Das PCV-Regime (Procarbazin/CCNU/Vincristin) galt als erstes pädiatrisches Upfront-Radio-Chemotherapie-Regime, das einer alleinigen Strahlentherapie überlegen war. Es zeigte sich mit der synchronen Radiochemotherapie eine vorübergehende klinische Verbesserung sowie ein längeres Überleben [7, 15]. CCNU zusammen mit Temozolomid als adjuvante Erhaltungstherapie verbesserte bei Kindern und Jugendlichen in einer amerikanischen Studie sowohl das ereignisfreie als auch das Gesamtüberleben, verglichen mit einer Temozolomid-Monotherapie [16]. CCNU weist jedoch eine erhebliche hämatologische Toxizität auf [15-17].

1.11. „Targeted“ Therapie

Derzeit werden verschiedene Wirkstoffe, die auf die Beeinflussung pathologisch veränderter Signalwege abzielen, für die Behandlung von pHGG untersucht [6,10]. *BRAF/MEK*-Inhibitoren können einerseits als Monotherapie oder auch in Kombination bei *BRAFV600E*-mutierten pHGG eingesetzt werden. So wird beispielsweise die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib in klinischen Phase II Studien untersucht (Clinicaltrials.gov: NCT02684058). Andere mögliche Angriffspunkte stellen *EGFR*-Antikörper im Fall einer *EGFR*-Überexpression, *CDK*-Inhibitoren bei einer *CDKN2A*-Deletion und *EZH2*-Inhibitoren, etwa für H3 K27M mutierte DMG mit einer *SMARCB1*-Deletion dar [7, 18-21].

1.12. Immuntherapie

Im Gegensatz zur Standardbehandlung für pHGG stellt die Immuntherapie eine Möglichkeit des körpereigenen Immunsystems dar, neoplastische Zellen anzugreifen und zu eliminieren. Durch die Expression von Molekülen, die Effektor-Immunzellen inaktivieren, können die Krebszellen während einer Tumorprogression der Immundetektion entkommen. Zudem sind mehrere Immunzellpopulationen wie z.B. FoxP3+ regulatorische T-Zellen und myeloische Suppressorzellen dafür bekannt, die Tumordinfiltration und die Bildung einer immunsuppressiven Tumorumgebung fördern zu können. Um eine Antitumorreaktion zu ermöglichen, werden derzeit zahlreiche Strategien untersucht, die der immunsuppressiven Tumorumgebung entgegenwirken sollen. Hierfür werden Immunzellen aktiviert, mobilisiert oder geprimert. Unter diesen potenziellen Therapieansätzen für pHGG finden sich einerseits Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI), Krebsimpfstoffe, chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie und monoklonale Antikörper gegen immunsuppressive Moleküle. Immun-Checkpoint-Moleküle werden auf aktivierten T-Zellen exprimiert, um Effektor-T-Zellen ausschalten zu können. Das programmierte Zelltodprotein-1 (PD-1) stellt einen der B7-Kosimulatorrezeptoren auf aktivierten T- und B-Zellen dar. Mit seinem Liganden PDL1 besitzt es die Möglichkeit, zwischen Antigen-präsentierenden Zellen (APC) und Tumorzellen zu interagieren [6-7, 10, 22].

Die Entwicklung von Impfstoffen ermöglicht die Aktivierung von tumorspezifischen T-Zellen durch Tumorantigene, welche in MHC-1 und/oder MHC-2 von APC geladen werden können. Im Gegensatz dazu zielen CAR-T-Zellen auf spezifische Tumorantigene ab. Die CAR-T-Zelltherapie hängt somit nicht von einer endogenen Immunantwort ab, die für andere Immuntherapien wie beispielsweise für die Checkpoint-Inhibitoren benötigt wird. Ein weiterer vielversprechender Therapieansatz in der Immuntherapie für pHGG zielt auf immunsuppressive Moleküle ab [6-7, 10, 22].

1.13. Intraventrikuläre Chemotherapie

Die intraventrikuläre Chemotherapie stellt eine Ergänzung zur systemischen Chemotherapie dar und wird oft im Rahmen metronomischer, antiangiogenetischer Konzepte eingesetzt [1-3, 23].

1.14. Tumor Treating Fields (Optune®)

Tumor Treating Fields stellen eine Krebsbehandlungsmodalität dar, die durch elektrische Wechselfelder mit Zwischenfrequenzen ($\sim 100\text{-}500\text{ kHz}$) und geringer Intensität ($1\text{-}3\text{ V / cm}$) die Zellteilung unterbinden sollen. Diese werden auf der Haut in der Nähe des Tumors platziert und sollen lokal und nicht-invasiv das Tumorstadium hemmen. Während Tumor Treating Fields im Erwachsenenalter bereits bei Patient*innen mit Glioblastoma multiforme zum Einsatz kommen, werden sie trotz Durchführbarkeit und guter Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen kaum verwendet. Sicherheit sowie Effizienz von Tumor Treating Fields werden derzeit in klinischen Studien überprüft [24-26].

2. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Es gibt bisher keine kurative Therapie für Patient*innen mit rezidierten oder progredienten pHGG. Eine optimale Behandlungsstrategie bei Rezidiv oder Progression ist jedoch von entscheidender Bedeutung, um Überlebensraten und Lebensqualität von betroffenen Kindern und Jugendlichen zu verbessern.

Das Ziel dieser internationalen Online-Umfrage innerhalb der SIOPE-BTG und der GPOH war es verschiedene diagnostische Optionen und Therapiemöglichkeiten bei pHGG zu erheben und Unterschiede innerhalb einer Expert*innengruppe hervorzuheben. Die Erkenntnisse dieser Analyse sollen zur Orientierung bei der Wahl einer Rezidivtherapie bei pHGG dienen.

2.1. Methodik

Die Fallszenarien sollten typische, möglichst reale Behandlungssituationen von Kindern bzw. Jugendlichen mit rezidierten oder progredienten pHGG darstellen. Hierfür wurden von einem Team aus pädiatrischen Onkologen, die Mitglieder des HIT („Hirntumor“-Behandlungsnetzwerks für Kinder und Jugendliche mit ZNS-Tumoren sowie der SIOPE-BTG sind (Martin Benesch, Thomas Perwein und Gunther Nussbaumer, Graz, Österreich; Christof Kramm, Göttingen, Deutschland; André von Bueren, Genf, Schweiz), vier Fallszenarien generiert und ein „Multiple Choice“-Fragebogen entwickelt. Um einen Kompromiss zwischen dem einerseits breiten Therapiespektrum zu finden, andererseits um den Zeitrahmen für die Beantwortung möglichst angemessen zu halten (circa 15 Minuten), wurde der Fragebogen vor Einsatz mehrmals vom Autorenteam getestet.

Anschließend wurden die vier Fallszenarien im Online-Umfrageportal SurveyMonkey® hochgeladen und Mitglieder der SIOPE-BTG und GPOH zur Teilnahme eingeladen.

2.2. Fall 1

Bei einem 7 Jahre alten Patienten erfolgte eine komplette Resektion einer parietalen Läsion. Histopathologisch wurde ein anaplastisches Astrozytom (WHO Grad 3) diagnostiziert. Es wurden keine weiteren molekularen Untersuchungen durchgeführt. Nach totaler Resektion erhielt der Patient eine lokale Bestrahlung (54 Gy/1.8 Gy) mit

synchronem Temozolomid, gefolgt von zwölf Temozolomidzyklen. Drei Monate nach dem letzten Zyklus zeigte sich in der MRT-Kontrolle ein Rezidiv im Bestrahlungsfeld des ehemaligen Primärtumors. Der Bub befand sich zu diesem Zeitpunkt in einem guten klinischen Zustand ohne neurologische Defizite.

2.3. Fall 2

Bei einer 11 Jahre alten Patientin mit DMG mit *H3F3A (K27M)*-Mutation (WHO Grad 4) im linken Thalamus und Ausdehnung ins Mesencephalon erfolgte eine endoskopische Tumorbiopsie sowie eine Ventrikulozisternostomie. Eine Radiochemotherapie (59 Gy/1.8 Gy) mit Temozolomid und Valproinsäure als HDAC-Inhibitor und Radio-/Chemosensibilisator wurde bis zur Progression des Tumors, 27 Monate nach der Diagnose durchgeführt. Im Rahmen einer erneuten Biopsie mit molekulargenetischer Untersuchung des Tumormaterials wurde eine *BRAF (V600E)*-Mutation sowie eine *SMARCB1*-Deletion diagnostiziert. Das Mädchen war zu diesem Zeitpunkt in einem guten klinischen Zustand.

2.4. Fall 3

Bei einem 17-jährigen Mädchen fand sich ein anaplastisches Astrozytom, *IDH1/2* Wildtyp (Diffuses HGG vom pädiatrischen Typ, H3-Wildtyp und IDH-Wildtyp, WHO Grad 3), neuroradiologisch als Gliomatosis cerebri mit Befall linker Frontal-, Parietal- und Temporallappen, beider Thalami, Basalganglien rechts, Corpus callosum, Mesencephalon und Pons. Molekulare Untersuchungen zeigten eine *EGFR*-Alteration, immunhistochemische *EGFR*-Expression und eine homozygote *CDKN2A*-Deletion. Eine *MGMT*-Promotor Hypermethylierung, H3 K27M-Mutation, *BRAFV600E*-Mutation oder der Verlust von DNA-Reparatur-Enzymen *MSH2/MSH6/MLH1/PMS2* konnten nicht nachgewiesen werden. Eine Therapie nach HIT-HGG-2013 mit kombinierter Radiochemotherapie mit Temozolomid und Valproinsäure wurde initiiert. Der gesamte Tumor wurde mit 59 Gy/1.8 Gy bestrahlt. Nach acht Monaten kam es zur Tumorprogression. Die Patientin zeigte zu diesem Zeitpunkt ausgeprägte klinische Symptome (Kopfschmerzen, Schwindel mit Gangstörungen, Appetitlosigkeit, persistierende Übelkeit mit Erbrechen und daraus resultierender Gewichtsverlust).

2.5. Fall 4

Ein 2 Jahre alter Patient entwickelte lumbale Schmerzen und eine Paraparese aufgrund eines Rückenmarktumors, der teilreseziert und als hochgradiges, anaplastisches Gliom mit hoher Proliferationsrate (30%) und deutlich erhöhter Mitoseaktivität eingestuft wurde. Eine KIAA1549-BRAF Fusion sprach zusammen mit dem Ergebnis des 850K Methylierungsarrays für das Vorliegen eines niedriggradigen pilozytischen Astrozytoms. Der Patient erhielt aufgrund der histopathologischen Merkmale drei Chemotherapiezyklen HIT-SKK (1 x Cyclophosphamid/Vincristin, 2 x Hochdosis-Methotrexat/Vincristin und 1 x Carboplatin/Etoposid). Eine erneute Biopsie des Resttumors zeigte eine Proliferationsrate von nur 2%, weshalb die Therapie beendet wurde. Die Paraparese hatte sich seit der ersten Resektion fast vollständig rückgebildet. Nach acht Monaten „Watch-and-Wait“ fand sich radiologisch eine deutliche Progression mit ausgedehnter spinaler Dissemination ohne klinische Symptomatik. Eine weitere Biopsie zeigte ein hochgradiges Gliom mit einer Proliferationsrate von 5-15%. Weitere molekulare Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Um einen Vergleich der Optionen für die Rezidivtherapie in den vier Fallszenarien gewährleisten zu können, wurde zu jedem Fall ein standardisierter Multiple-Choice-Fragebogen (siehe Anhang), mit folgenden Punkten entwickelt.

1) Therapeutisches Ziel:

Anzugeben war, ob eine Indikation für eine onkologische Behandlung (kurativ oder nicht kurativ), oder eine Palliativtherapie bzw. „Best supportive care“ bestand.

2) Diagnostische/therapeutische Maßnahmen:

Es bestand die Wahl zwischen invasiven diagnostischen und/oder therapeutischen Maßnahmen, überwiegend stationärer oder ambulanter Behandlung oder Heimtherapie. Des Weiteren konnten die Teilnehmer*innen angeben, ob ein belastendes Behandlungsregime mit ausgeprägter Toxizität akzeptabel ist, oder die Behandlung ein vertretbares Toxizitäts-/Belastungsprofil aufweisen sollte.

- 3) Es sollte weiters angeführt werden, ob eine Indikation für die Teilnahme an einer klinischen Phase I/II- Studie bestand.
- 4) Bei Auswahl eines operativen Eingriffs konnten die Teilnehmer*innen zwischen Biopsie oder Resektion mit molekularer Untersuchung wählen.
- 5) Bei Entscheidung für eine Bestrahlung konnte zwischen einer craniospinalen oder einer lokalen Bestrahlung, sowie zwischen der gewünschten Energiedosis (≤ 20 Gy oder > 20 Gy) gewählt werden. Bezüglich weiterer Therapiemöglichkeiten (6-11) bestand die Wahl zwischen Chemotherapie, „Targeted“ Therapie, Immuntherapie, Tumor Treating Fields (Optune®), intraventrikulären Chemotherapie und weiteren Behandlungsoptionen.

Bei den Fragen 4) – 8), sowie 10), war es möglich, Präzisierungen in den freien Textfeldern vorzunehmen. Am Beginn wurde das Land der Arbeitsstätte, der Beruf, sowie die Berufserfahrung (< 10 Jahre oder > 10 Jahre) abgefragt.

Die Umfrage wurde den Teilnehmer*innen über die von SurveyMonkey® (Survey Monkey Inc., San Mateo, CA, US) generierten E-Mail-Einladungen (Abbildung 3) mit einem Einführungstext zugestellt. Potenzielle Teilnehmer*innen aus deutschsprachigen Ländern erhielten zusätzlich eine Einladung über die GPOH. Die Teilnahme war auch über einen Weblink möglich (Abbildung 4). Die Umfrage erfolgte von 10. Dezember 2020 bis 11. März 2021.

HGG Survey 2020

Dear all,

Following the interesting discussion concerning the use of lomustine/CCNU as second line approach for (recurrent) pediatric HGG, we would invite you to participate in a case scenario based web survey on treatment options in children with relapsed/refractory high grade gliomas to get an impression about different strategies in this setting. These case scenarios (mini case reports) were taken from daily clinical routine. The questionnaire was developed by Christof, André, Thomas and me and take only about 15 minutes to complete. We have tried to find a compromise between the broad spectrum of available diagnostic and therapeutic options and acceptable time and effort. We hope you like the survey as much as we do! Have fun!

Thanks to all of you for your participation!

Best wishes

Martin, Christof, Andre, Thomas, Barbara-Jasmin

[Begin Survey](#)

Please do not forward this email as its survey link is unique to you.

[Privacy](#) | [Unsubscribe](#)

Powered by  SurveyMonkey

Abbildung 3: *E-Mail Einladung*

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Namen der HIT-HGG-Studiengruppe möchten wir Sie hiermit zu einer fallbasierten Online-Umfrage via SurveyMonkey zu Behandlungsmöglichkeiten von rezidivierten/refraktären hochmalignen Gliomen im Kindes- und Jugendalter einladen. Da wir diese Umfrage auch an die Mitglieder der SIOPE-BTG („Brain Tumour Group“) senden, ist der Fragebogen in Englisch abgefasst. Die Kurzfallberichte sind der täglichen klinischen Routine entnommen. Wir haben versucht, einen Mittelweg zwischen vertretbarem Zeitaufwand auf der einen Seite – das Ausfüllen des Fragebogens dauert etwa 15 Minuten – und den zahlreichen verfügbaren diagnostisch-therapeutischen Möglichkeiten auf der anderen Seite zu finden. Wir würden uns freuen, wenn möglichst viele neuroonkologisch tätige Kolleginnen und Kollegen unserer Einladung folgen würden. Den SurveyMonkey-Fragebogen erreichen Sie über den folgenden Weblink:

de.surveymonkey.com/r/28YQHWT

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Mit herzlichen Grüßen, auch für ein trotz allem schönes Weihnachtsfest in diesen seltsamen Zeiten, bleiben Sie gesund!

Ihr Martin Benesch (Graz), André von Bueren (Genf), Barbara-Jasmin Giese (Graz), Thomas Perwein (Graz), Christof Kramm (Göttingen)

Abbildung 4: *Weblink-Einladung*

2.6. E-Mail Beantwortungen

Es wurden insgesamt 212 E-Mail-Einladungen an die SIOPE-BTG verschickt, wobei 82 (39%) geöffnet wurden und 112 (53%) ungeöffnet geblieben sind. 15 (7%) konnten nicht zugestellt werden, drei (1%) Ärzt*innen wurden nicht mittels E-Mail erreicht. 48 Teilnehmer*innen brachen die Umfrage bereits nach dem Einführungstext ab. 39 Teilnehmer*innen nahmen an der Umfrage teil. Davon schlossen 27 Personen (69%) die Umfrage vollständig ab, 12 Personen (31%) brachen sie im Verlauf ab (Abbildung 5).

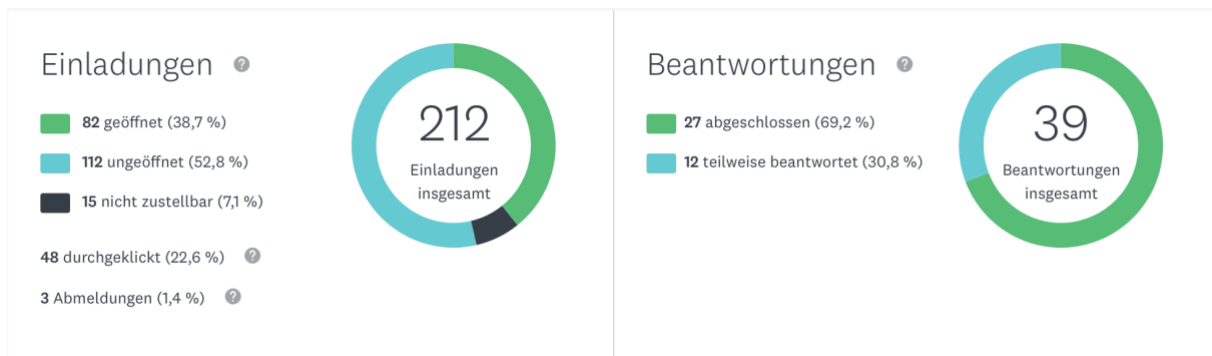


Abbildung 5: E-Mail-Beantwortungen

2.7. Weblink Beantwortungen

Über den zur Verfügung gestellten Weblink öffneten 104 Personen die Umfrage, von denen 67 (64%) die Umfrage vollständig abschlossen. Die restlichen 37 Teilnehmer*innen (36%) beantworteten die Umfrage nur teilweise.

2.8. Statistische Methoden

Die Ergebnisse wurden mithilfe des Umfrageportals SurveyMonkey® (Momentive Europe UC, Dublin, Irland) erhoben, zusammengefasst, extrahiert und in eine Microsoft-Excel Tabelle übertragen. Mittels Microsoft Excel erfolgte dann die Auswertung und Darstellung in Diagrammen und Tabellen. Weiterführende statistische Analysen wurden mittels GraphPad Prism 9® (GraphPad Software, Boston, MA, USA) durchgeführt. Um die Ergebnisse miteinander zu vergleichen, wurde der „Fisher’s exact test“ angewandt, bei dem ein P-Wert von 0.05 als Signifikanzlevel gewählt wurde. Als Übersicht für jeden Fall wurden Flussdiagramme über The Sankey Diagram Generator v1.2 (acquireprocure.com) erstellt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Allgemeine Erkenntnisse

Insgesamt nahmen 143 Personen aus 22 Ländern an der Umfrage teil, wobei 139 als Ärzt*innen identifiziert wurden. Während 94 Teilnehmer*innen (68%) den Fragebogen vollständig abschlossen, brachen 45 (32%) die Umfrage im Verlauf ab. Die durchschnittliche Bearbeitungsdauer aller Teilnehmer*innen betrug rund 18 Minuten. Alle vollständig beantworteten Umfragen nahmen durchschnittlich circa 25 Minuten in Anspruch.

3.2. Länderverteilung

Knapp die Hälfte aller Teilnehmer*innen stammte aus Deutschland (n=69; 50%), gefolgt von Italien (n=9; 6,5%), Schweiz (n=7; 5%), Frankreich (n=6; 4%), Spanien (n=6; 4%), Vereinigtes Königreich (n=6; 4%), Niederlande (n=5; 4%); Österreich (n=4; 3%); Portugal (n=4; 3%), Litauen (n=3; 2%), Russland (n=3; 2%), Belgien (n=2; 1%), Dänemark (n=2; 1%), Griechenland (n=2; 1%), Ungarn (n=2; 1%), Norwegen (n=2; 1%) und Schweden (n=2; 1%). Aus Kroatien, Tschechien, Island, Irland und der Türkei nahm jeweils ein/e Teilnehmer*in teil (1%).

3.3. Zielgruppen

69 der 143 Teilnehmer*innen (48%) gaben an, Mitglieder der SIOPE-BTG zu sein, von denen 72,5% alle Fragen beantworteten. 27,5% brachen die Umfrage im Verlauf ab. 74 von 143 Teilnehmer*innen (52%) gaben an, Mitglieder der GPOH zu sein. 59,5% der GPOH-Mitglieder beantworteten die Umfrage vollständig, 40,5% teilweise.

3.4. Beruf

115 von 139 teilnehmenden Ärzt*innen gaben an, als pädiatrische Hämatolog*innen bzw. Onkolog*innen tätig zu sein (83%). Vier Teilnehmer*innen gaben keinen Beruf an. Zehn (7%) gaben an Ärzt*in zu sein, fünf (4%) Pädiater*innen, sechs (4%) Radiolog*innen, eine/r (1%) Neuroonkolog*in, eine/r Neurochirurg*in (1%), sowie eine/r (1%) Biolog*in.

122 Teilnehmer*innen (88%) gaben außerdem an, bereits über zehn Jahre Berufserfahrung zu verfügen. 17 Personen (12%) hatten <10 Jahre Berufserfahrung.

3.5. Länderspezifische Ergebnisse

69 Teilnehmer*innen (50%) stammten aus Deutschland, von denen 52 (75%) als pädiatrische Hämato-/Onkolog*innen identifiziert werden konnten. Neun (13%) gaben den Beruf „Ärzt*in“ an, gefolgt von Pädiater*innen (n=5; 7%). 60 (87%) der deutschen Teilnehmer*innen gaben außerdem mehr als zehn Jahre Berufserfahrung an. 70 Teilnehmer*innen stammten aus anderen Ländern, 63 (90%) davon gaben an als pädiatrische Hämato-/Onkolog*innen zu arbeiten und eine/r (1%) als Neuroonkolog*in. Der Beruf „Arzt“ wurde ebenfalls einmal (1%) angegeben.

3.6. Gewählte diagnostisch-therapeutische Maßnahmen

Aufgrund der in den einzelnen Fallszenarien stark voneinander abweichenden Teilnehmer*innenzahl und unterschiedlichen Freitexteingaben werden die gewählten diagnostisch-therapeutischen Maßnahmen fallbezogen präsentiert und nur Prozentwerte und keine Absolutzahlen angegeben.

3.7. Fall 1 – 7-Jähriger mit anaplastischem Astrozytom, WHO 3

Diagnostisch-therapeutische Ziele und Maßnahmen

98,5% der Befragten stimmten für eine weitere onkologische Behandlung (kurativ: 63%; nicht kurativ: 37%), 1,5% für eine Palliativbetreuung bzw. „Best Supportive Care“. 74% der Ärzt*innen entschieden sich für invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen, 21% für eine überwiegend stationäre, 40% für eine überwiegend ambulante Therapie, während 6% einer Behandlung zu Hause den Vorzug geben würden. Eine belastende Therapie war für 17% der Teilnehmer*innen akzeptabel, 48% sprachen sich für eine Behandlung mit günstigem Toxizitätsprofil aus (Abbildung 6).

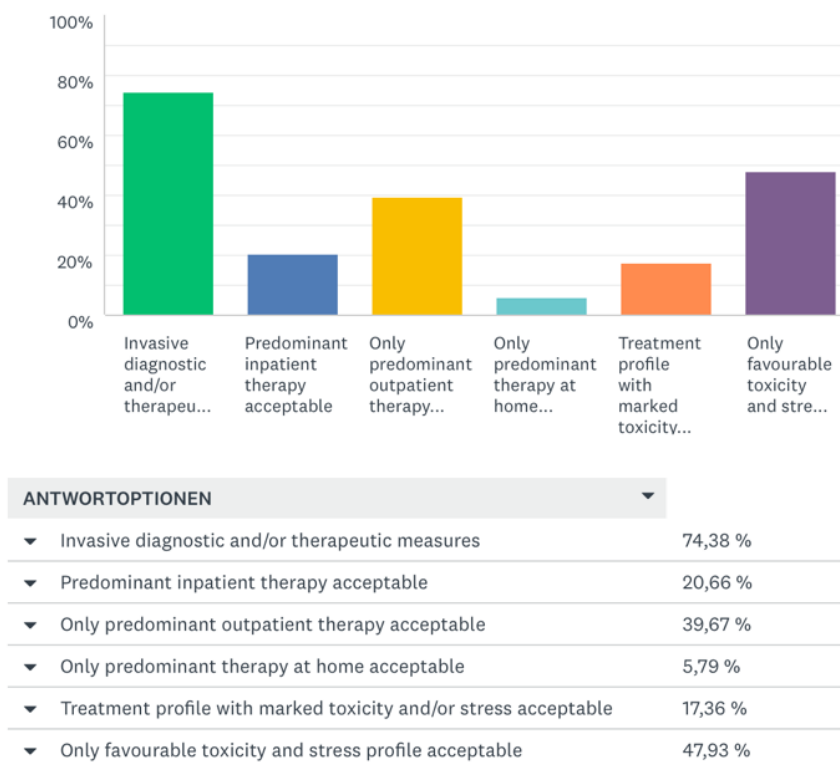


Abbildung 6: Fall 1 - Diagnostisch/therapeutische Ziele und Maßnahmen

92% der Teilnehmer*innen sahen eine Indikation für die Teilnahme an klinischen Phase I/II-Studien. 92% stimmten für eine (Re-)Resektion (maximal: 90%; Biopsie: 10%; molekulare Diagnostik: 96%). Eine erneute Bestrahlung wurde von 77% der Ärzt*innen favorisiert, überwiegend lokal mit einer Energiedosis von >20 Gy. 72% der Befragten wählten eine Chemotherapie. Die Mehrheit entschied sich für CCNU (22%), gefolgt von Temozolomid (11%) und PCV (11%). 94% sprachen sich für eine

zielgerichtete Therapie aus. Bevacizumab wurde am häufigsten angegeben (16%), gefolgt von einer Therapie mit BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren (9%). Eine Immuntherapie wurde von 69% der Ärzt*innen vorgeschlagen, hauptsächlich mit Checkpoint-Inhibitoren. Weitere Therapieoptionen waren eine intraventrikuläre Chemotherapie (14%) und Tumor Treating Fields (26%) (Abbildung 7).

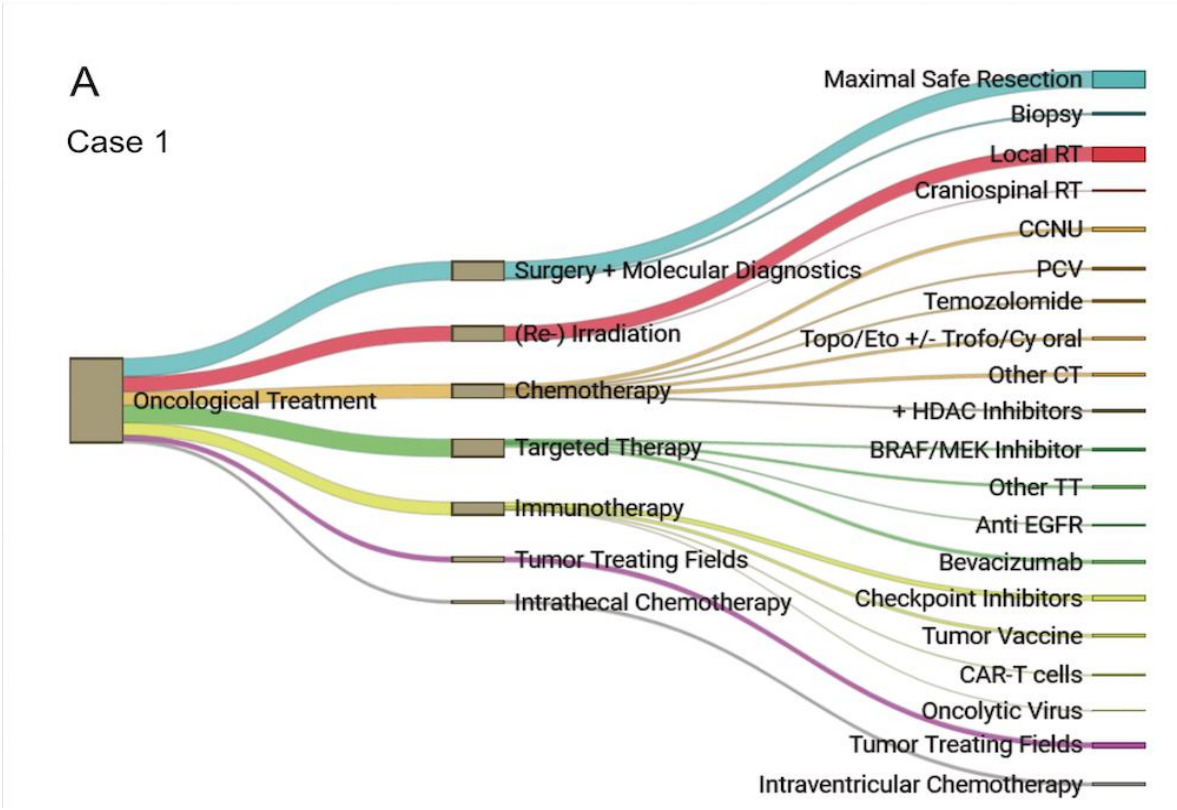
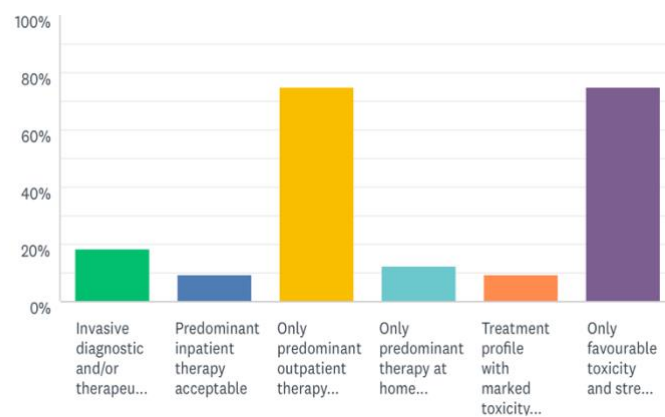


Abbildung 7: Fall 1 - Zusammenfassung

3.8. Fall 2 – 11-Jährige mit DMG H3 K27-Mutation, WHO 4

Diagnostisch-therapeutische Ziele und Maßnahmen

94% der Teilnehmer*innen wählten eine weitere onkologische Behandlung (nicht kurativ: 84%; kurativ: 16%), 6 % eine Palliativbetreuung bzw. „Best Supportive Care“. 19% der Befragten entschieden sich für invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen, 9% für eine überwiegend stationäre, 75% für eine überwiegend ambulante Therapie. 12,5% würden einer Behandlung zu Hause den Vorzug geben. Eine belastende Therapie war für 9% der Teilnehmer*innen akzeptabel, 75% sprachen sich für eine Behandlung mit günstigem Toxizitätsprofil aus (Abbildung 8).



ANTWORTOPTIONEN	
▼ Invasive diagnostic and/or therapeutic measures	18,75 %
▼ Predominant inpatient therapy acceptable	9,38 %
▼ Only predominant outpatient therapy acceptable	75,00 %
▼ Only predominant therapy at home acceptable	12,50 %
▼ Treatment profile with marked toxicity and/or stress acceptable	9,38 %
▼ Only favourable toxicity and stress profile acceptable	75,00 %

Abbildung 8: Fall 2 - Diagnostischtherapeutische Ziele und Maßnahmen

97% der Teilnehmer*innen sahen eine Indikation für die Teilnahme an klinischen Phase I/II-Studien. 8% stimmten für eine (Re-)Resektion (maximal: 75%; Biopsie: 25%; molekulare Diagnostik: 100%). Eine erneute Bestrahlung wurde von 73% der Ärzt*innen favorisiert, überwiegend lokal mit einer Energiedosis von >20 Gy. 31% der Befragten wählten eine Chemotherapie, überwiegend mit CCNU (14%), 99% sprachen sich für eine zielgerichtete Therapie aus. BRAF- und MEK-Inhibitoren wurde am häufigsten angegeben (88%). Eine Immuntherapie wurde von 40% der

Teilnehmer*innen vorgeschlagen, hauptsächlich mit Checkpoint-Inhibitoren. Weitere Therapieoptionen waren eine intraventrikuläre Chemotherapie (4%) und Tumor Treating Fields (16%) (Abbildung 9).

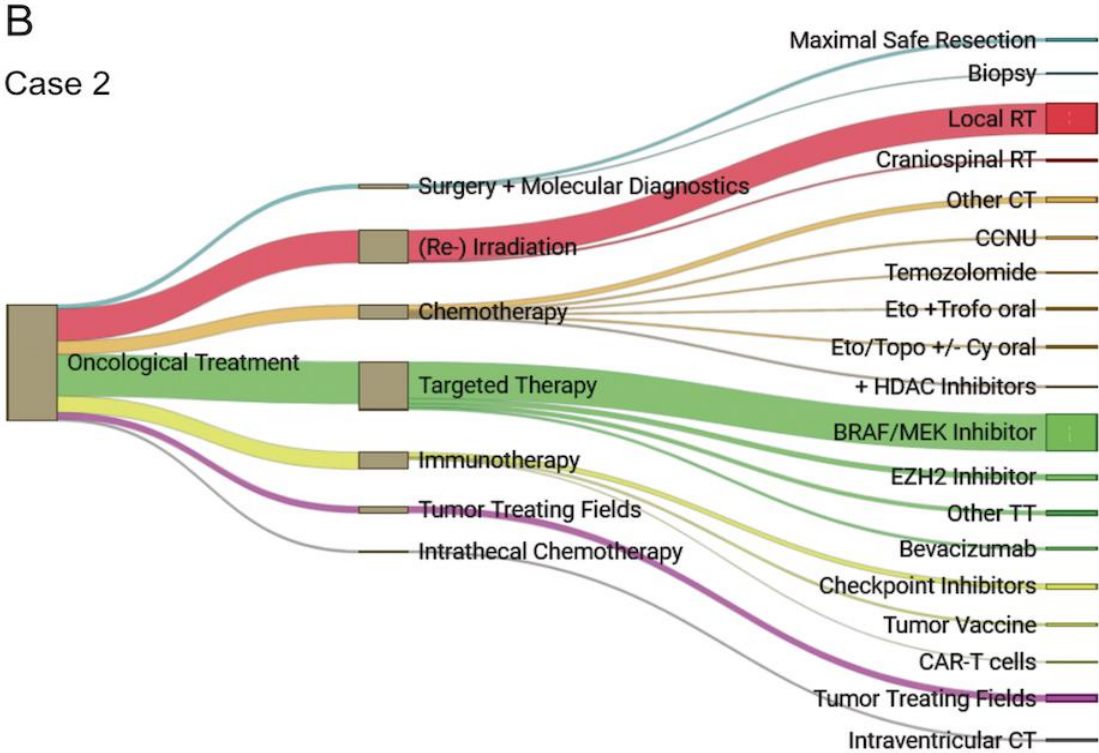


Abbildung 9: Fall 2 - Zusammenfassung

3.9. Fall 3 – 17-Jährige mit anaplastischem Astrozytom IDH 1/2 Wildtyp, WHO 3

Diagnostisch-therapeutische Ziele und Maßnahmen

56% der Befragten stimmten für eine Palliativbetreuung bzw. „Best Supportive Care“, 44% für eine weitere onkologische Behandlung (nicht kurativ: 90,5%; kurativ: 9,5%). 21% der Ärzt*innen entschieden sich für invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen, 14% für eine überwiegend stationäre, 69% für eine überwiegend ambulante Therapie, während 24% einer Behandlung zu Hause den Vorzug geben würden. Eine belastende Therapie war für 9,5% der Teilnehmer*innen akzeptabel, 86% sprachen sich für eine Behandlung mit günstigem Toxizitätsprofil aus (Abbildung 10).



Abbildung 10: Fall 3 - Diagnostisch/therapeutische Ziele und Maßnahmen

76% der Teilnehmer*innen sahen eine Indikation für die Teilnahme an klinischen Phase I/II-Studien. 24% stimmten für eine (Re-)Resektion (maximal: 40%; Biopsie: 60%; molekulare Diagnostik: 100%). Eine Bestrahlung wurde von 55% der Ärzt*innen favorisiert, überwiegend lokal mit einer Energiedosis von >20 Gy. 55% wählten eine Chemotherapie, die Mehrheit entschied sich für CCNU (35%), gefolgt von PCV (17%), 79% der Ärzt*innen sprachen sich für eine zielgerichtete Therapie. Eine Anti-EGFR

Therapie wurde am häufigsten angegeben (45,5%), gefolgt von einer Therapie mit Bevacizumab (n=6, 18%) und CDK-Inhibitoren (18%). Eine Immuntherapie wurde von 31% der Befragten vorgeschlagen. Weitere Therapieoptionen waren Tumor Treating Fields (19%) und eine intraventrikuläre Chemotherapie (7%) (Abbildung 11).

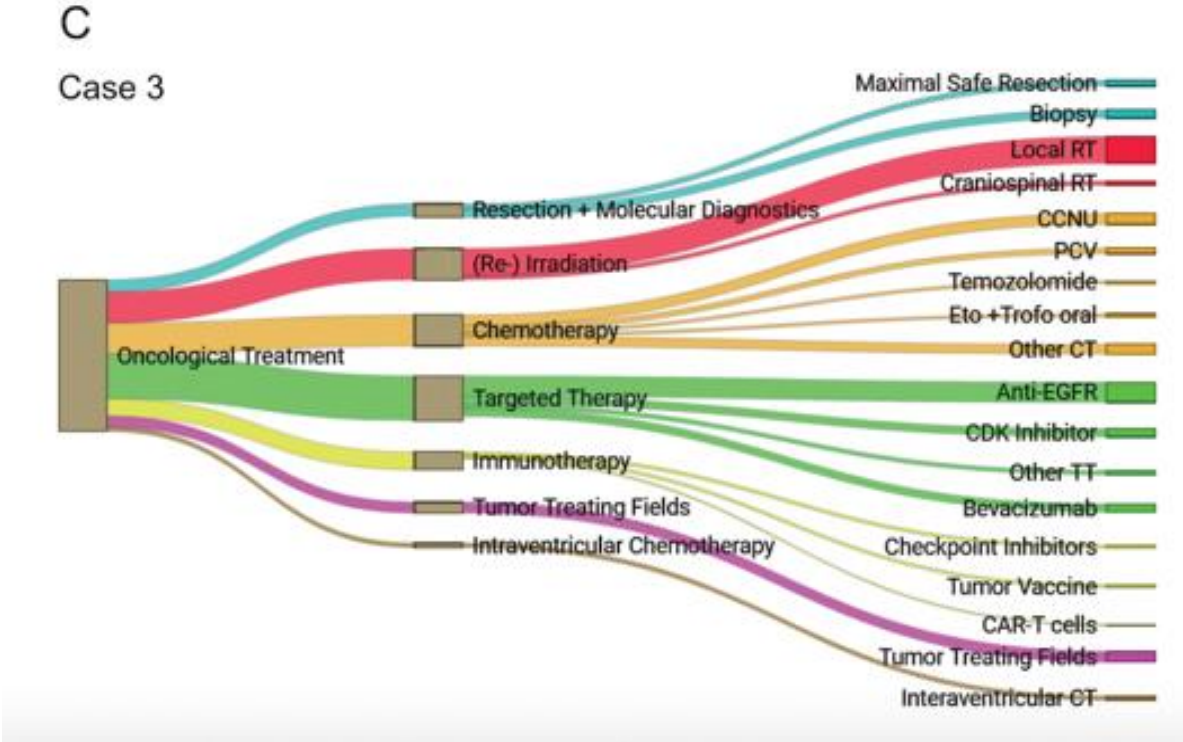


Abbildung 11: Fall 3 - Zusammenfassung

3.10. Fall 4 – 2-Jähriger mit disseminiertem pilozytischen Astrozytom, KIAA1549: BRAF-Fusion

Diagnostisch-therapeutische Ziele und Maßnahmen

90,5% der Teilnehmer*innen entschieden sich für eine weitere onkologische Behandlung (kurativ: 67%; nicht kurativ: 33%), 9,5% für eine Palliativbetreuung bzw. „Best Supportive Care“. 50% entschieden sich für invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen, 36% für eine überwiegend stationäre oder für eine überwiegend ambulante Therapie. 9% der Ärzt*innen würden einer Behandlung zu Hause den Vorzug geben. Eine belastende Therapie war für 31% akzeptabel, 43% sprachen sich für eine Behandlung mit günstigem Toxizitätsprofil aus (Abbildung 12).

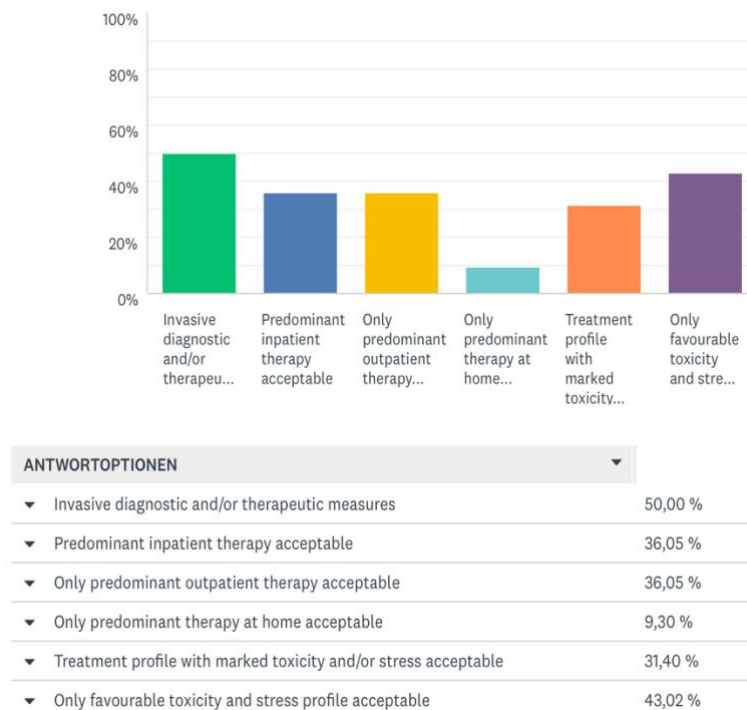


Abbildung 12: Fall 4 - Diagnostisch/therapeutische Ziele und Maßnahmen

81% der Teilnehmer*innen sahen eine Indikation für die Teilnahme an klinischen Phase I/II-Studien. 24% stimmten für eine (Re-)Resektion (maximal: 48%; Biopsie: 52%; molekulare Diagnostik: 86%). Eine erneute Bestrahlung wurde von 63% der Ärzt*innen, überwiegend craniospinal mit einer Energiedosis von >20 Gy favorisiert. 70% der Befragten wählten eine Chemotherapie, überwiegend mit Temozolomid (38%), 79% sprachen sich für eine zielgerichtete Therapie aus. BRAF- und MEK-Inhibitoren wurden am häufigsten angegeben (64%). Eine Immuntherapie wurde von

20% der Teilnehmer*innen vorgeschlagen. Weitere Therapieoptionen waren eine intraventrikuläre Chemotherapie (23,5%) und Tumor Treating Fields (1%) (Abbildung 13).

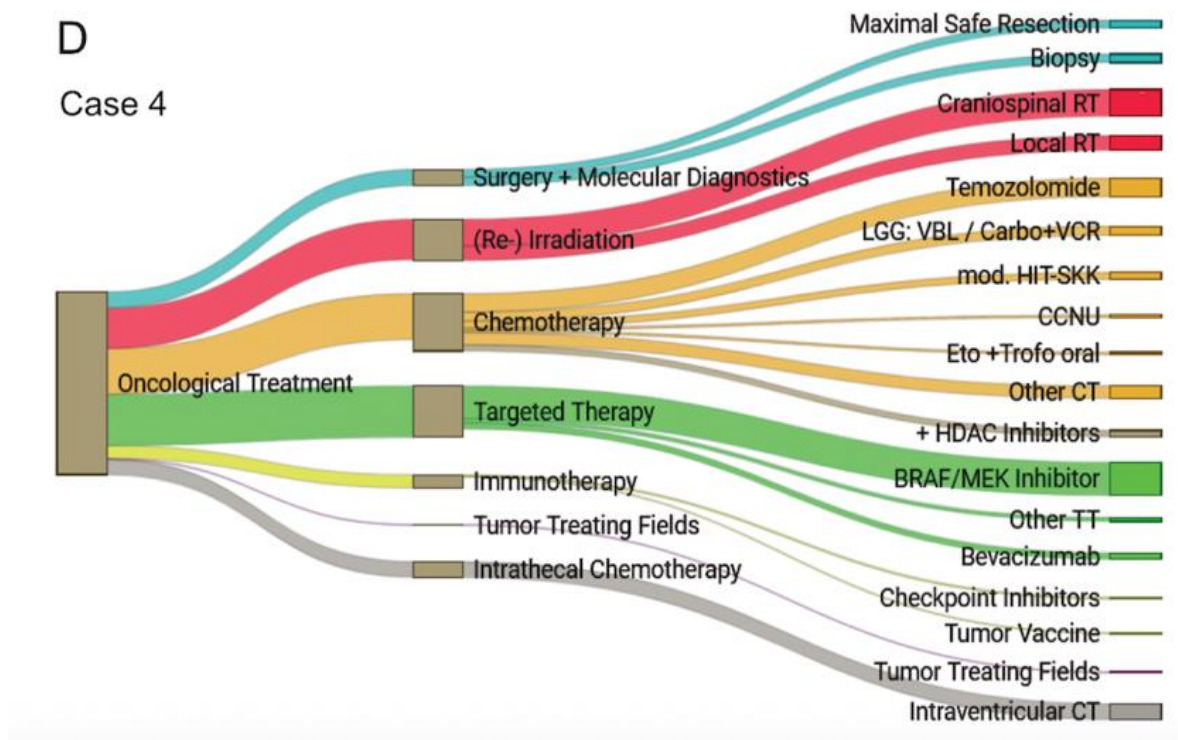


Abbildung 13: Fall 4 - Zusammenfassung

3.11. Andere Therapieoptionen gesamt

Auch der Einsatz von komplementärmedizinischen Therapiemöglichkeiten bzw. der Einsatz von Homöopathie wurde diskutiert. Hierbei wurde die Verabreichung von Cannabidiol, Weihrauch oder Dehydrocorydalin von jeweils einer Person vorgeschlagen.

Behandlung	Total	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4
	n=139	n=133	n=104	n=95	n=95
Palliative care	16%	1,5%	6%	56%	9,5%
Onkologische Behandlung	84%	98,5%	94%	44%	90,5%
Kurativ	45%	63%	16%	9,5%	67%
Phase I/II Studien	89%	92%	97%	76%	81%
(Re-)Resektion	43%	92%	8%	24%	24%
Maximal	80%	90%	75%	40%	48%
Biopsie	20%	10%	25%	60%	52%
Molekulare Diagnostik	95%	96%	100%	100%	86%
(Re-)Bestrahlung	69,5%	77%	73%	55%	63%
Lokal	81%	98%	94%	87%	35%
Craniospinal	19%	2%	6%	13%	65%
Dosis > 20 Gy	68%	66%	61%	61%	81,5%
Chemotherapie	58%	72%	31%	55%	70%
Lomustin (CCNU)	17%	22%	14%	35%	5%
PCV	8%	11%	3%	17%	2%
Temozolomid	19%	11%	10%	9%	38%
Etoposid + Trofosamid	8%	9%	10%	9%	5%
Andere Chemotherapie ^a	42%	37%	45%	22%	55%
Targeted Therapie	89%	94%	99%	79%	79%
Abhängig von Diagnostik/Studien	39%	81%	7%	15%	28%
BRAF/MEK-Inhibitoren	44%	9%	88%	-	64%
Anti-EGFR	7,5%	5%	2%	45,5%	-
EZH2-Inhibitoren	4%	-	12%	-	-
CDK-Inhibitoren	2%	-	-	18%	-
Andere Targeted Therapie ^b	9,5%	13%	7%	9%	7,5%
Bevacizumab	12%	16%	6%	18%	12%
Immuntherapie	43%	69%	40%	31%	20%
Checkpoint Inhibitor	30%	38%	28%	15%	12%
Tumorvakzine	16%	21%	11%	15%	6%
Andere Immuntherapie ^c	5%	6,5%	3%	8%	-
Tumor Treating Fields	16%	26%	16%	19%	1%
Intraventrikuläre Chemotherapie	13%	14%	4%	7%	23,5%

Tabelle 5: *Behandlungsübersicht Fall 1 bis 4*

^a orales Topotecan/Etoposid±Cyclophosphamid: 7,3%; HIT-SKK: 5,2%; Irinotecan+Bevacizumab: 4,1%; Vinblastin: 3,6%; orale antiangiogenetische Kombination: 3,6%; "metronomische Chemotherapie" nicht spezifiziert: 2,1%; HIT-HGG-Rez-Immunovac Studie: 2,1%; LGG Chemotherapie (Carboplatin, Vincristin): 2,1%; Vincristin oder Vinorelbin: 2,1%; PEI (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid): 1,6%; Carboplatin+Etoposid: 1,6%; Hoch-dosierte

Chemotherapie+autologe Stammzelltransfusion: 1,0%; RIST (Rapamycin, Irinotecan, Dasatinib, Temozolomid): 1,0%; ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid): 1,0%; Carboplatin-basiert: 0,5%; Eribulin: 0,5%; Fotemustin: 0,5%; Metro-PD1: 0,5%; Adriamycin: 0,5%; Vindesin: 0,5%; VAC (Vincristin, Actinomycin-D, Cyclophosphamid): 0,5%

^b TRK-Inhibitoren: 2,0%; DRD2-Inhibitoren (ONC 201): 2,0%; mTOR-Inhibitoren: 2,0%; multi-TKI: 1,4%; Hedgehog-Inhibitoren: 0,7%; PDGFR-Inhibitoren: 0,3%; PIK3CA-Inhibitoren: 0,3%; PARP-Inhibitoren: 0,3%; ALK-Inhibitoren: 0,3%

^c CAR-T-Zellen: 3,5%; Onkolytisches Virus: 1,4%

4. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Die Mehrheit der Befragten entschied sich in drei von vier Rezidivfällen für eine weitere onkologische Behandlung, davon in zwei Fällen mit kurativer Intention. In einem Fall würden die Teilnehmer*innen eine palliative Behandlung einleiten. Fallabhängig entschieden sich 8-92% der Expert*innen für eine Re-Resektion mit molekularer Diagnostik, 31-72% für eine Chemotherapie, 55-77% für eine Re-Bestrahlung, davon bevorzugt lokal mit einer Energiedosis von >20 Gy und 20-69% für eine Immuntherapie. In jedem Fallszenario stimmte die Mehrzahl der Befragten für die Teilnahme an klinischen Phase I/II-Studien (76-97%) und eine „Targeted“ Therapie (79-99%), abhängig von der molekularen Diagnostik. Multimodale Konzepte mit Tumor Treating Fields (Optune®) wurden insgesamt 52-mal (16%) ausgewählt, eine intraventrikuläre Chemotherapie 42-mal (13%). 15-21% gaben außerdem noch andere Therapieoptionen an.

4.1. Kombinationen

Fall 1

Die häufigste Kombination im Fall des rezidivierten hemisphärischen anaplastischen Astrozytoms beinhaltete eine maximal sichere Resektion, eine erneute Lokalbestrahlung, eine zielgerichtete Therapie abhängig von der molekulargenetischen Diagnostik, eine Chemotherapie sowie eine Immuntherapie.

Fall 2 & Fall 3

Im zweiten (DMG, H3 K27M-alteriert) sowie im dritten (Gliomatosis cerebri) Fallszenario wurde auf jeden Fall der Einsatz einer erneuten lokalen Bestrahlung und eine zielgerichtete Therapie empfohlen. Auch eine zusätzliche Chemotherapie oder Immuntherapie wurde vorgeschlagen.

Fall 4

Die meisten Ärzt*innen kombinierten im Fall des 4-Jährigen mit disseminiertem anaplastischen pilozytischen Astrozytom eine zielgerichtete Therapie mit einer Chemotherapie und einer craniospinalen Bestrahlung.

4.2. Länderspezifische Ergebnisse

Bezüglich der Behandlung zeigten sich deutliche länderspezifische Unterschiede: die Teilnehmer*innen, die aus Deutschland stammten, wählten im Vergleich zu den Ärzt*innen aus den anderen Ländern in keinem Fall PCV als Chemotherapie aus (0% vs. 20,9%; $p=0,0028$). Stattdessen bevorzugten diese eine orale Behandlung mit Etoposid bzw. Trofosamid (15,6% vs. 1%; $p=0,002$), eine modifizierte HIT-SKK Chemotherapie (8% vs. 2%; $p=0,0472$) und den Einsatz von HDAC-Inhibitoren (23% vs. 3%; $p<0,0001$). Während eine Therapie mit Bevacizumab (4% vs. 20%; $p<0,0001$) weniger oft von deutschen Ärzt*innen ausgewählt wurde, wurden sowohl eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren (40% vs. 17%; $p=0,0051$) und eine Therapie mit Tumorstimmungsantigenen (26% vs. 6%; $p=0,0012$), als auch eine intraventrikuläre Chemotherapie (17,5% vs. 9%; $p=0,305$) deutlich häufiger angegeben als in den anderen Ländern.

5. DISKUSSION

Das Ziel dieser internationalen Online-Umfrage innerhalb der SIOPE-BTG und der GPOH war es, unterschiedliche diagnostische Optionen und Therapiemöglichkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierten oder progredienten pHGG zu erheben. Unterschiede in den Maßnahmen- und Therapiepräferenzen innerhalb dieser Expert*innengruppe sollten herausgearbeitet und dargestellt werden. Die Erkenntnisse dieser Analyse sollen letztendlich zur Orientierung bei der Wahl einer Rezidivtherapie bei Kindern und Jugendlichen mit hochmalignen Gliomen dienen.

Bei ClinicalTrials.gov wurden mit Stand April 2023 165 klinische Studien mit Einschlussmöglichkeit von pädiatrischen Patient*innen mit HGG registriert, was die weltweite Suche nach einer dringend benötigten, wirksamen Therapie von hochmalignen Gliomen im Kindes- und Jugendalter widerspiegelt. Aufgrund des Fehlens eines standardisierten Behandlungsschemas von Kindern und Jugendlichen mit rezidiviertem bzw. progressivem hochgradigen Gliom, zielte die vorliegende Studie deshalb darauf ab, einen Überblick über die verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Strategien zu gewinnen. Expert*innen auf dem Gebiet der pädiatrischen (Neuro-)Onkologie in ganz Europa wurden daher nach ihren Maßnahmen- und Therapiepräferenzen in vier fiktiven, jedoch typischen, klinischen Alltagsbeispielen befragt.

5.1. Methodik und Limitationen

Umfragen weisen generell aufgrund vorgefertigter Fallszenarien sowie Fragebögen bestimmte Limitationen auf. Um eine möglichst schnelle und einfache Teilnahme ermöglichen zu können, wurde eine webbasierte Umfrage erstellt und den Expert*innen per Mail-Einladungen und Weblink zur Verfügung gestellt. Vorteile einer Online-Umfrage sind erstens die schnelle und einfache internationale Erreichbarkeit der Teilnehmer*innen innerhalb gewünschter Zielgruppen. Zweitens war es stets möglich, den aktuellen Umfragestand abzurufen und die Daten mithilfe von Diagrammen zu veranschaulichen. Die Zielpersonen konnten außerdem gegebenenfalls an die Teilnahme erinnert werden. Die hohe Abbruchrate, bedingt

durch eine geringere Aufmerksamkeitsspanne im Internet, die Möglichkeit, die Umfrage im Verlauf abzubrechen sowie Unklarheiten bei vordefinierten Antworten, die auf möglichst einfache Ebene standardisiert wurden, sind Nachteile dieser Studienform. Auch die Möglichkeit der Teilnahme von anderen Berufsgruppen stellte eine Limitation dar, die jedoch bei der Auswertung mithilfe der Frage nach dem Beruf ausgeglichen werden konnte.

Die Umfrage stellte einen Kompromiss zwischen einer einerseits ausreichenden Informationsbeschaffung, andererseits einem angemessenen Zeitaufwand dar. Zusätzliche Freitextfelder ermöglichten den Teilnehmer*innen zwar weitere Vorschläge, erschwerten die Auswertung und führten zu potenziellen Verzerrungen bei der Interpretation und Verallgemeinerung der Ergebnisse. Darüber hinaus war die Möglichkeit für individuelle Fragen oder Diskussionen aufgrund der vorgefertigten Fallbeispiele nicht gegeben. Möglicherweise wäre die Interpretation der Fallbeispiele bei Vorhandensein einer zusätzlichen Bildgebung oder detaillierteren Beschreibung klarer gewesen, um dadurch ebenfalls einen visuellen Eindruck zu erhalten, oder eine Pseudoprogression auszuschließen. Einige Behandlungsentscheidungen könnten außerdem auf subjektiven Meinungen und persönlichen Präferenzen beruhen. Die Bewertung der gewählten therapeutischen Strategien war jedoch nicht Ziel dieser Studie [27].

Die hohe Anzahl an Umfrageteilnehmer*innen unterstreicht die Bedeutung nach einem internationalen Austausch im Bereich der pädiatrischen (Neuro-)Onkologie bezüglich der Behandlung junger Patient*innen mit rezidiviertem/progredientem pHGG. Die Tatsache, dass alle Befragten aus europäischen Ländern stammten, im gemeinsamen SIOPE-BTG-Netzwerk integriert waren und in ähnlichen beruflichen Situationen arbeiteten, wobei die meisten von ihnen bereits eine langjährige Berufserfahrung mit sich brachten, ermöglichten vergleichbare und aussagekräftige Ergebnisse [27].

5.2. Therapiewahl

In allen Fallbeispielen sahen die meisten Teilnehmer*innen aus allen europäischen Ländern eine Indikation, pädiatrische Patient*innen bei Progression oder Rückfall eines hochmalignen Glioms in klinische Phase I/II-Studien einzuschließen [27].

In drei von vier Fallbeispielen stimmte die überwiegende Mehrheit der Befragten für eine weitere onkologische Behandlung. Zwei Drittel sahen beim 7-Jährigen mit parietalem anaplastischen Astrozytom und 2-Jährigen mit disseminiertem, anaplastischen, pilozytischen Astrozytom eine kurative Option und akzeptierte sogar den Einsatz von invasiven Maßnahmen mit erhöhter Behandlungstoxizität. Im Fall des 11-jährigen Mädchens in gutem klinischem Zustand mit einer ungewöhnlich späten Progression eines H3 K27-alterierten DMG wurde eine onkologische Behandlung empfohlen, diese aber als nicht kurativ angesehen. Die Mehrheit der Befragten würde hier daher nur eine Therapie mit günstigem Toxizitätsprofil durchführen. Im Fall der 17-jährigen Patientin mit Gliomatosis cerebri und ausgeprägter Symptomatik wählte mehr als die Hälfte aller Teilnehmer*innen eine palliative Behandlung/ „Best Supportive Care“ [27].

In allen Fallszenarien wurde die Bestrahlung als eine der Hauptbestandteile einer multimodalen Rezidivbehandlung angesehen. Die meisten Ärzt*innen würden eine lokale Re-Bestrahlung bis zur maximal anwendbaren Dosis (über 20 Gy) bei Patient*innen mit lokalisierten supratentoriellen Tumoren, DMG oder Gliomatosis cerebri bevorzugen. Kline et al. zeigten in einer Metaanalyse von Therapieansätzen der letzten 20 Jahre bei Patient*innen mit rezidiviertem pHGG ein Gesamtüberleben von 14 Monaten mit einer lokalen Re-Bestrahlung, was somit im Vergleich zu anderen Therapieansätzen deutlich länger war [27-28]. Eine erneute Bestrahlung mit einem Abstand von über einem Jahr zwischen erster und zweiter Bestrahlung mit 30-54 Gy führte zu einer vorübergehenden und signifikanten Verbesserung bei Kindern und Jugendlichen mit pHGG. Die damit verbundene mediane Überlebenszeit betrug neun bis elf Monaten nach Progression [29-30]. Auch bei Kindern und Jugendlichen mit rezidiviertem DMG/DIPG führte eine erneute Bestrahlung nicht nur zu einer Verbesserung des klinischen Zustands, sondern auch zu einem Überlebensvorteil von

circa drei Monaten [31-33]. Die Vorteile einer craniospinalen Bestrahlung mit fokalem Boost bei disseminierten pHGG sind bisher noch nicht geklärt [34]. Zwei Drittel aller Expert*innen empfahlen im Fall Patient mit disseminiertem, anaplastischen pilozytischen Astrozytom eine craniospinale Bestrahlung (vorzugsweise nach Aufschub durch Chemotherapie) [27].

Nur im Fall des lokalisierten, hemisphärischen anaplastischen Astrozytoms wurde die maximal sichere Resektion konsistent als Behandlungsoption angesehen. Während eine ausgedehnte Resektion bei Gliomen des Hirnstamms, der Basalganglien und des Thalamus nicht durchführbar ist, stellt eine maximale Resektion einen positiven prognostischen Faktor für das tumorfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben bei nicht pontinen pHGG dar [7, 16, 35-36]. Um detaillierte molekulare Erkenntnisse, u.a. für eine potenzielle zielgerichtete Therapie gewinnen zu können, empfahlen fast alle Teilnehmer*innen die Durchführung einer Biopsie [27, 31, 37-38].

Nahezu alle Expert*innen waren sich hinsichtlich einer molekulargenetischen Abklärung einig, als Basis für eine potenzielle zielgerichtete Behandlung. BRAF- und MEK-Inhibitoren sind bei *BRAF(V600E)*-mutierten rezidierten pHGG (z.B. nicht-diffuse Grad 3-Tumoren) effektiv und in Kombination wahrscheinlich wirksamer [7, 18-19, 27]. Die Kombination von Dabrafenib und Trametinib bei Kindern mit rezidiertem/refraktärem HGG wird derzeit in einer Phase-II-Studie untersucht (Clinicaltrials.gov: NCT02684058). Die Verwendung des gegen VEGF gerichteten monoklonalen Antikörpers Bevacizumab mit einer Radiochemotherapie (z.B. Temozolomid oder Irinotecan) bei pädiatrischen Patient*innen mit pontinen und diffusen HGG außerhalb des Hirnstamms führte nicht zu einer Verbesserung des Überlebens [27, 39-42]. *EGFR*-Veränderungen kommen bei pHGG seltener als bei Tumoren im Erwachsenenalter vor [43]. Der Einsatz des monoklonalen *EGFR*-Antikörpers Nimotuzumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und einer Chemotherapie (z.B. Vinorelbin) führte bei einigen Patient*innen mit rezidiertem pHGG, unter anderem auch DIPG, zu einem verlängerten Gesamtüberleben [27, 33, 43-44]. Mit Erlotinib, einem *EGFR*-TKI, wurde bei rezidierten/refraktären pHGG als Monotherapie oder in Kombination mit einer

Strahlentherapie bei DIPG eine Tumorregression und eine klinische Besserung erzielt [38]. Tazemetostat ist ein Inhibitor der Histon-Methyltransferase „Enhancer of Zeste Homolog 2“ (EZH2) und damit ein potenzielles therapeutisches Ziel für Tumore mit fehlerhafter Aktivierung von EZH2 oder Funktionsverlust in *SMARCA4* oder *SMARCB1* dar [20], ebenso wie die CDK-Inhibitoren (z. B. Palbociclib). Bei Vorliegen einer *ALK*-Mutation oder *NTRK1-3*-Fusion haben sich *ALK*- oder *TRK*-Inhibitoren bei mehreren pädiatrischen Tumorentitäten als teilweise hoch wirksam erwiesen, sodass diese Therapieoptionen in der Erstlinienbehandlung bei Säuglingen und sehr jungen Kleinkindern mit pHGG in Betracht zu ziehen sind. Bei diffus intrinsischen Pongliomen konnte mit zielgerichteten Behandlungsschemata bisher kein Überlebensvorteil im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie erzielt werden. Dennoch werden Langzeitüberlebende von mehr als zwei Jahren bei Patient*innen mit DMG beobachtet, die eine zusätzliche zielgerichtete Behandlung erhalten haben [21, 27, 31, 45]. Ein beträchtlicher Anteil der Patient*innen mit einem pHGG weisen genetische Alterationen, die für eine zielgerichtete Therapie zugänglich sind, auf. Die Kombination von zielgerichteter Therapie mit anderen Behandlungsmodalitäten kann zu synergistischen Effekten bei der Hemmung des Tumorwachstums und der Erhöhung der Exposition führen [21, 27, 43].

Bis zu drei Viertel aller Expert*innen sprachen sich für den Einsatz einer systemischen Chemotherapie aus, ausgenommen davon war lediglich die Patientin mit DMG. CCNU (Lomustin) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen wurde bei jenen Fällen bevorzugt, die bereits im Rahmen ihrer Erstbehandlung eine Radiochemotherapie mit Temozolomid erhalten hatten. Das PCV-Regime (Procarbazin/CCNU/Vincristin), war als erstes pädiatrisches Upfront-Radio-Chemotherapie-Therapieschema einer alleinigen Strahlentherapie überlegen. Es führte zu einer vorübergehenden Verbesserung sowie zu einem verlängerten Überleben [7, 15]. CCNU in Kombination mit Temozolomid als adjuvante Erhaltungstherapie verbesserte sowohl das ereignisfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben, verglichen mit einer Erhaltungstherapie nur mit Temozolomid, insbesondere bei Patient*innen mit unvollständiger Resektion, Glioblastom und solchen mit MGMT-Überexpression [16]. CCNU weist jedoch eine erhebliche

hämatologische Toxizität auf [15-17, 27]. Andere gewählte Chemotherapieoptionen beinhalteten oral verabreichte Topoisomerase-Inhibitoren wie z.B. Etoposid oder Topotecan zusammen mit oralem Trofosfamid oder Cyclophosphamid. Orales Topotecan erschien in einer Metaanalyse als unwirksam [46-47]. Mit oralem Etoposid konnte ein verbessertes Gesamtüberleben bei Erwachsenen erzielt werden, nicht jedoch bei Kindern [46]. In den prospektiven, konsekutiven Kohortenvergleichsstudien HIT-GBM A bis D der GPOH wurden verschiedene Chemotherapieschemata in Kombination mit einer Resektion und einer Strahlentherapie getestet: Dabei zeigte die Erstlinientherapie mit oral verabreichtem Trofosfamid und Etoposid (HIT-GBM-A) keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe [48]. Auch die Behandlung mit einer intensiveren simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin/Etoposid/Vincristin/Ifosfamid und anschließender Konsolidierung mit Interferon Gamma und Cyclophosphamid (HIT-GBM-B) bzw. PEI-Blöcken (HIT-GBM-C) brachte keinen signifikanten Überlebensvorteil, während eine Induktionstherapie mit hochdosiertem Methotrexat vor simultaner Radiochemotherapie mit Cisplatin/Etoposid/Vincristin/Ifosfamid, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Prednisolon, CCNU und Vincristin nur zu einer geringen Verbesserung des Überlebens führte [49-50]. Etoposid zusammen mit Carboplatin, Ifosfamid oder Cyclophosphamid in einem Hochdosis-Chemotherapieschema vor der Bestrahlung zeigte keinen Nutzen, war jedoch mit einer erhöhten Toxizität verbunden [51]. Eine Radiochemotherapie mit Temozolomid hingegen erwies sich als weniger toxisch [52]. Während Irinotecan bei Erwachsenen mit einem schlechteren Überleben verbunden ist, zeigte sich bei Kindern ein besseres Gesamtüberleben [46]. Die Kombination von Irinotecan mit Bevacizumab war bei Kindern mit pHGG jedoch unwirksam, aber ebenfalls mit einer höheren Toxizität verbunden [27, 46]. Obwohl zahlreiche Monotherapie- und Kombinationschemotherapie-Strategien sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patient*innen mit pHGG getestet wurden, zeigte kein bestimmtes Regime eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, führte aber zu höheren Toxizitätsraten bei Kombinationsregimen [53]. So fand sich in der Analyse von Kline et al. bei rezidivierten pHGG für verschiedene Chemotherapieansätze ein Gesamtüberleben von nur 4 Monaten [27-28]. Die Kombination einer systemischen

Chemotherapie mit einer Strahlentherapie ergab bei DIPG keinen Vorteil gegenüber einer Behandlung mit alleiniger Strahlentherapie [31]. Bei Säuglingen und jüngeren Kindern mit pHGG ermöglicht eine Chemotherapie in der Erstbehandlung eine Strahlentherapie mit ihren negativen Auswirkungen auf die neurokognitive Entwicklung, zu verschieben oder überhaupt zu vermeiden [27, 54].

Mehr als zehn Prozent empfahlen zusätzlich zu den oben diskutierten Therapiestrategien eine epigenetische Behandlung mit Inhibitoren der Histon-Deacetylase (HDAC), z.B. Valproinsäure. Diese kann dann beitragen, die epigenetische Dysregulation bei pHGG umzukehren [20]. Valproinsäure kann nicht nur zu einer Induktion von Apoptose, Tumorzeldifferenzierung und zu einem Wachstumsstillstand führen, sondern zeigt zusätzlich moderate Aktivität als Erhaltungstherapie bei pHGG [27, 55-56]. Valproinsäure kann pHGG für eine Radiochemotherapie sensibilisieren, obwohl dafür bisher kein signifikanter klinischer Nutzen belegt ist [27, 55]. In der aktuellen HIT-HGG 2013-Studie wird Valproinsäure mit Bestrahlung und synchronem Temozolomid sowie einer Temozolomid-Erhaltungstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit pHGG kombiniert (Eudra-CT-Nr.: 2013-004187-56).

Immuntherapeutische Ansätze wurden in der vorliegenden Umfrage nur im ersten Fallbeispiel mit einem hemisphäriell lokalisierten pHGG von der Mehrheit der Befragten ausgewählt, wobei die Wahl der Immuntherapie von der Verfügbarkeit klinischer Studien abhing. Hinsichtlich einer Checkpoint-Blockade mit Nivolumab und einer Impfstofftherapie mit dendritischen Zellen zeigten sich jedoch Unterschiede. Zu diesem Zeitpunkt rekrutierte eine Phase-I/II-Immuntherapiestudie für rezidierte HGG (HIT-REZ-Immunovac-Studie). Checkpoint-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination bei Glioblastompatient*innen mit erhöhter Tumormutationslast („Tumor Mutational Burden“, TMB) und damit verbundener hoher Expression von T-Zell-aktivierenden Neoantigenen erwies sich bei pHGG als wirksam, jedoch in geringerem Ausmaß als bei Erwachsenen [43, 57]. Zudem konnte bei einigen pädiatrischen Patient*innen mit rezidierten HGG und hoher TMB, die sich einer Checkpoint-Blockade unterzogen, ein anhaltendes Ansprechen, insbesondere bei kombinierter

Anwendung beobachtet werden [21, 27, 58]. Mehrere Phase-II-Studien mit dendritischen Zellimpfstoffen zeigten einen Überlebensvorteil bei geimpften Patient*innen [58]. In der laufenden Phase-I/II-Studie HIT-Rez-Immunovac wird metronomisches Cyclophosphamid, gefolgt von einer autologen dendritischen Zellimpfung mit Checkpoint-Blockade (Nivolumab/Ipilimumab) kombiniert. Bisher veröffentlichte Zwischenergebnisse (ohne Checkpoint-Inhibitoren) zeigten sowohl eine geringe Toxizität bei 11 pädiatrischen und erwachsenen Patient*innen mit rezidiviertem HGG, als auch ein 6-Monats-Gesamtüberleben von 100 % [59]. Die Voraussetzung für den Erfolg aktueller Tumorimpfungen ist jedoch eine vollständige bzw. nahezu vollständige Resektion [27, 58, 60]. Eine wiederholte Verabreichung von HER2-gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen, entweder in das Tumorgebiet oder das Ventrikelsystem wird derzeit bei Kindern mit refraktären oder rezidivierten ZNS-Tumoren, einschließlich DMG in der BrainChild-01-Studie (NCT0350099) untersucht [61]. Eine weitere vielversprechende Option könnte die Anwendung von Anti-GD2-gesteuerten CAR-T-Zellen für DMG darstellen. Diese kann jedoch zu schwerer Neurotoxizität im ZNS führen [43]. Die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke, geringe Mutationslast, Heterogenität und Antigen-Escape sowie die geringe T-Zell-Infiltration schränken die Wirksamkeit neuartiger immuntherapeutischer Ansätze ein [27, 43].

Andere Therapieoptionen wie Tumor Treating Fields oder eine intraventrikuläre Chemotherapie wurden in unserer Umfrage von weniger als einem Viertel der Befragten im Rahmen eines multimodalen Behandlungssettings gewählt. Bei erwachsenen Patient*innen mit Glioblastom, die eine standardisierte Radiochemotherapie erhalten hatten, zeigte eine randomisierte klinische Studie ein verbessertes progressionsfreies und Gesamtüberleben bei zusätzlichem Einsatz von Tumor Treating Fields zur Temozolomid-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zu einer Mono-Erhaltungstherapie mit Temozolomid [62]. Trotz Belastungen durch hohes Gewicht und langer Anwendungszeit, die zu Compliance-Problemen führen, haben sich Tumor Treating Fields auch bei pädiatrischen Patient*innen als praktikabel und gut verträglich erwiesen [27, 63-64] und werden derzeit in einer laufenden Studie getestet (NCT03598244).

Insbesondere in Fall 4 mit disseminiertem, anaplastischen, pilozytischen Astrozytom wurde eine intraventrikuläre Chemotherapie als Teil des multimodalen Behandlungskonzepts bzw. eines metronomischen antiangiogenetischen Behandlungskonzepts gewählt. Während etwa 3 % aller pHGG eine primär disseminierte Erkrankung aufweisen, tritt eine sekundäre Dissemination bei rund 17 % der pHGG oder DIPG auf [23]. Bei der Primärerkrankung werden lokale Bestrahlungskonzepte bevorzugt. Bei sekundär disseminierten pHGG ist jedoch eine craniospinale Strahlentherapie mit lokalem Tumor-Boost eine praktikable Option [23, 27].

6. Schlussfolgerung

Zusammenfassend spiegelt diese internationale webbasierte Umfrage Behandlungsvorschläge von über hundert erfahrenen Fachleuten zu klinischen Alltagsszenarien bei pädiatrischen Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem pHGG wider. Sie könnte daher als Leitfaden für Ärzt*innen dienen, die pädiatrische Patient*innen in dieser herausfordernden Situation behandeln. Darüber unterstreicht diese Studie die Bereitschaft von pädiatrischen Onkolog*innen in ganz Europa dar, ihr Fachwissen zu teilen, um gemeinsame und multimodale Behandlungskonzepte für pädiatrische Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem HGG entwickeln zu können. Unsere Umfrage könnte daher als Anstoß zur Standardisierung einer Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit rezidivierten oder progredienten hochgradigen Gliomen dienen. Auf Basis dieser Umfrage beinhaltet diese eine maximal sichere Resektion, v.a. bei supratentoriellen HGG oder, insbesondere bei DMG, Gliomatosis cerebri oder disseminierten Tumoren, eine Biopsie mit molekularer Analyse, eine erneute Bestrahlung bis zur maximal verträglichen Dosis sowie eine adjuvante Chemotherapie, vorzugsweise mit Lomustin bei mit Temozolomid vorbehandelten Patient*innen. Bei Erfüllung der Voraussetzung könnten die konventionellen Therapiestrategien außerdem als Grundlage für eine personalisierte, zielgerichtete Therapie nach molekulargenetischen Erkenntnissen oder für neuartige immuntherapeutische Ansätze dienen [27].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] GPOH Kinderkrebsinfo. Hochmaligne Gliome (Kurzinformation). Maria Yiallourous et al., (2007, accessed 3 March 2007).
- [2] Creutzig U, Henze G, Bielack S et al. (2003) Krebserkrankungen bei Kindern. Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dtsch Ärztebl 100: 712-719.
- [3] Rutkowski S, Fleischhack G., Gnekow A. et al. Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen: Leitsymptome und diagnostische Standards. Monatsschr Kinderheilk, Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2008, 156:1165-1172.
- [4] Fleischhack G, Rutkowski S, Pfister SM et al.: ZNS-Tumoren. in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 359.
- [5] Kramm C, Benesch M, et al. Gliome mit hoher Malignität und diffuse intrinsische Pongliome ZNS-Tumoren. in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 388.
- [6] Chatwin HV et al. Pediatric high-grade glioma: moving toward subtype specific multimodal therapy. The FEBS Journal 2021.6127-6141. doi: 10.1111/febs.15739.Epub 2021 Feb 11. PMID: 33523591.
- [7] Braunstein Steve et al. Neurooncol. 2017 Sep. Paediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches. J Neurooncol 134:541-549. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2393-0>.
- [8] Perwein T, Karremann M, von Bueren AO, Behrens L, Gielen GH, Bison B, Kramm CM. (2021) Hirntumore im Kindes- und Jugendalter. Teil 2: Spezielle Pädiatrische Neuroonkologie. Kinderärztliche Praxis 92, 384-392.
- [9] Weller M, Knobbe-Thomsen CB, et al. Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021: Neuerungen zur Diagnostik diffuser Gliome und deren Bedeutung für die klinische Praxis. Onkologe 2022 · 28:155–163. <https://doi.org/10.1007/s00761-021-01083-7>.
- [10] Glod J, Rahme GJ, Kaur H et al. Pediatric Brain Tumors: Current Knowledge and Therapeutic Opportunities; J Pediatr Hematol Oncol. 2016; 38(4): 249-260. doi: 10.1097/MPH.0000000000000551. PMID: 26989915; PMCID: PMC5003110.
- [11] Karremann M, Perwein T, von Bueren AO, Behrens L, Gielen GH, Bison Brigitte, Kramm CM. (2021) Hirntumore im Kindes- und Jugendalter. Teil 1: Allgemeine Pädiatrische Neuroonkologie. Kinderärztliche Praxis 92, 151-156.

- [12] Broniscer A, Gajjar A (2004): Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *Oncologist* 9, 197-2006. doi: 10.1634/theoncologist.9-2-197.
- [13] Antonia Gisela Hunger. (2020) Epidemiologische und klinische Charakterisierung von Langzeitüberlebenden mit hochgradigem Gliom im Kindes- und Jugendalter. Inaugural-Dissertation. <http://dx.doi.org/10.53846/goediss-8785>.
- [14] Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front Oncol.* 2012 Aug 24;2:105. doi: 10.3389/fonc.2012.00105. PMID: 22937526; PMCID: PMC3426754.
- [15] Weller M, Le Rhun E (2020) How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat Rev* 87:102029. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102029>.
- [16] Jakacki RI, Cohen KJ, Buxton A et al. (2016) Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. *Neuro Oncol* 18:1442–1450. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov038>.
- [17] Bennett J, Erker C, Lafay-Cousin L et al. (2020) Canadian Pediatric Neuro-Oncology Standards of Practice. *Front Oncol* 10:593192. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.593192>.
- [18] Toll SA, Tran HN, Cotter J et al. (2019) Sustained response of three pediatric BRAFV600E mutated high-grade gliomas to combined BRAF and MEK inhibitor therapy. *Oncotarget* 10:551–557. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26560>.
- [19] Nobre L, Zapotocky M, Ramaswamy V et al. (2020) Outcomes of BRAF V600E Pediatric Gliomas Treated with Targeted BRAF Inhibition. *JCO Precis Oncol* 4. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00298>.
- [20] Vanan MI, Underhill DA, Eisenstat DD (2017) Targeting Epigenetic Pathways in the Treatment of Pediatric Diffuse (High Grade) Gliomas. *Neurotherapeutics* 14:274–283. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0514-2>.
- [21] Gojo J, Pavelka Z, Zapletalova D et al. (2019) Personalized Treatment of H3K27M-Mutant Pediatric Diffuse Gliomas Provides Improved Therapeutic Opportunities. *Front Oncol* 9:1436. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01436>.
- [22] Sturm D et al. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:2370-2377. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.0242>.

- [23] Wagner S, Benesch M, Berthold F et al. (2006) Secondary dissemination in children with high-grade malignant gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *Br J Cancer* 95:991–997. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603402>.
- [24] Wenger A et al. Patient-derived cells modeling pediatric glioma. *Aging (Albany NY)* 2017. 9(5): 1353-1354. <https://doi.18632/aging.101237>.
- [25] Gött H, Kiez S, Dohmen H et al. Tumor treating fields therapy is feasible and safe in a 3-year-old patient with diffuse midline glioma H3K27M - a case report. *Child Nerv Syst.* 2022. <https://doi.1007/s00381-022-05465-z>.
- [26] Liu, S., Zhao, Q., Shi, W., Zheng, Z., Liu, Z., Meng, L., Dong, L., Jiang, X. (2021). Advances in radiotherapy and comprehensive treatment of high-grade glioma: immunotherapy and tumor-treating fields. *Journal of Cancer*, 12(4), 1094-1104. <https://doi.org/10.7150/jca.51107>.
- [27] Perwein T, Giese B, Nussbaumer G, von Bueren AO, van Buijen M, Benesch M, Kramm CM. How I treat recurrent pediatric high-grade glioma (pHGG): a Europe-wide survey study. *J Neurooncol.* 2023. Feb; 161(3): 525-538. doi: 10.1007/s11060-023-04241-6. Epub 2023 Feb 1. PMID. 36720762; PMCID: PMC9992031.
- [28] Kline C, Felton E, Allen IE et al. (2018) Survival outcomes in pediatric recurrent -grade glioma: results of a 20-year systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* 137:103–110. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2701-8>.
- [29] Tsang DS, Oliveira C, Bouffet E et al. (2019) Repeat irradiation for children with supratentorial high-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer* 66:e27881. <https://doi.org/10.1002/pbc.27881>.
- [30] Müller K, Scheithauer H, Pietschmann S et al. (2014) Reirradiation as part of a salvage treatment approach for progressive non-pontine pediatric high-grade gliomas: preliminary experiences from the German HIT-HGG study group. *Radiat Oncol* 9:177. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-177>.
- [31] Vanan MI, Eisenstat DD (2015) DIPG in Children - What Can We Learn from the Past? *Front Oncol* 5:237. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00237>.
- [32] Janssens GO, Gandola L, Bolle S et al. (2017) 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. *Eur J Cancer* 73:38–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.007>.
- [33] Massimino M, Biassoni V, Miceli R et al. (2014) Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. *J Neurooncol* 118:305–312. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1428-z>.

- [34] Müller K, Schlamann A, Guckenberger M et al. (2014) Craniospinal irradiation with concurrent temozolomide for primary metastatic pediatric high-grade or diffuse intrinsic pontine gliomas. A first report from the GPOH-HIT-HGG Study Group. *Strahlenther Onkol* 190:377–381. <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0513-0>.
- [35] Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD et al. (1989) The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Neurooncol* 7:165–177. <https://doi.org/10.1007/BF00165101>.
- [36] Kramm CM, Wagner S, van Gool S et al. (2006) Improved survival after gross total resection of malignant gliomas in pediatric patients from the HIT-GBM studies. *Anticancer Res* 26:3773–3779. PMID: 17094400.
- [37] Pfaff E, El Damaty A, Balasubramanian GP et al. (2019) Brainstem biopsy in pediatric diffuse intrinsic pontine glioma in the era of precision medicine: the INFORM study experience. *Eur J Cancer* 114:27–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.03.019>.
- [38] Georger B, Hargrave D, Thomas F et al. (2011) Innovative Therapies for Children with Cancer pediatric phase I study of erlotinib in brainstem glioma and relapsing/refractory brain tumors. *Neuro Oncol* 13:109–118. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq141>.
- [39] Su JM-F, Murray JC, McNall-Knapp RY et al. (2020) A phase 2 study of valproic acid and radiation, followed by maintenance valproic acid and bevacizumab in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma or high-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer* 67:e28283. <https://doi.org/10.1002/pbc.28283>.
- [40] Grill J, Massimino M, Bouffet E et al. (2018) Phase II, Open-Label, Randomized, Multicenter Trial (HERBY) of Bevacizumab in Pediatric Patients With Newly Diagnosed High-Grade Glioma. *J Clin Oncol* 36:951–958. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.0611>.
- [41] Parekh C, Jubran R, Erdreich-Epstein A et al. (2011) Treatment of children with recurrent high grade gliomas with a bevacizumab containing regimen. *J Neurooncol* 103:673–680. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0444-x>.
- [42] Narayana A, Kunnakkat S, Chacko-Mathew J et al. (2010) Bevacizumab in recurrent high-grade pediatric gliomas. *Neuro Oncol* 12:985–990. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq033>.
- [43] Fleischhack G, Massimino M, Warmuth-Metz M et al. (2019) Nimotuzumab and radiotherapy for treatment of newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a phase III clinical study. *J Neurooncol* 143:107–113. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03140-z>.

- [44] Saurez G, Cabanas R, Zaldívar M et al. (2009) Clinical experience with nimotuzumab in Cuban pediatric patients with brain tumors, 2005 to 2007. *MEDICC Rev* 11:27–33. <https://doi.org/10.37757/MR2009V11.N3.7>.
- [45] Hoffman LM, van Veldhuijzen Zanten SEM, Colditz N et al. (2018) Clinical, Radiologic, Pathologic, and Molecular Characteristics of Long-Term Survivors of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): A Collaborative Report From the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *J Clin Oncol* 36:1963–1972. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9308>.
- [46] Leonard A, Wolff JE (2013) Etoposide improves survival in high-grade glioma: a meta-analysis. *Anticancer Res* 33:3307–3315. PMID: 23898097.
- [47] Wagner S, Erdlenbruch B, Längler A 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.20168>.
- [48] Wolff JEA, Mlenkamp G, Westphal S et al. (2000) Oral trofosfamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 89:2131–2137. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001115\)89:10<2131:aid-cncr14>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001115)89:10<2131:aid-cncr14>3.0.co;2-j).
- [49] Wolff JEA, Kortmann R-D, Wolff B et al. (2011) High dose methotrexate for pediatric high grade glioma: results of the HIT-GBM-D pilot study. *J Neurooncol* 102:433–442. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0334-2>.
- [50] Wolff JEA, Driever PH, Erdlenbruch B et al. (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. <https://doi.org/10.1002/cncr.24730>.
- [51] MacDonald TJ, Arenson EB, Ater J et al. (2005) Phase II study of high-dose chemotherapy before radiation in children with newly diagnosed high-grade astrocytoma: final analysis of Children's Cancer Group Study 9933. *Cancer* 104:2862–2871. <https://doi.org/10.1002/cncr.21593>.
- [52] Seidel C, Bueren AO von, Bojko S et al. (2018) Konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid vs. konkomitante Cisplatin-basierte Radiochemotherapie : Akuttoxizität bei Kindern mit hochmalignen Gliomen (Concurrent radiotherapy with temozolomide vs. concurrent radiotherapy with a cisplatinum-based polychemotherapy regimen : Acute toxicity in pediatric high-grade glioma patients). *Strahlenther Onkol* 194:215–224. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1218-6>.
- [53] V Weller M, Cloughesy T, Perry JR et al. (2013) Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet? *Neuro Oncol* 15:4–27. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos273>.

- [54] Dufour C, Grill J, Lellouch-Tubiana A 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.06.021>.
- [55] Masoudi A, Elope M, Amini E et al. (2008) Influence of valproic acid on outcome of high-grade gliomas in children. *Anticancer Res* 28:2437–2442. PMID: 18751431.
- [56] Felix FHC, Araujo OL de, da Trindade KM et al. (2014) Retrospective evaluation of the outcomes of children with diffuse intrinsic pontine glioma treated with radiochemotherapy and valproic acid in a single center. *J Neurooncol* 116:261–266. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1280-6>.
- [57] Wang SS, Bandopadhyay P, Jenkins MR (2019) Towards Immunotherapy for Pediatric Brain Tumors. *Trends Immunol* 40:748-761. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.009>.
- [58] Cacciotti C, Choi J, Alexandrescu S et al. (2020) Immune checkpoint inhibition for pediatric patients with recurrent/refractory CNS tumors: a single institution experience. *J Neurooncol* 149:113–122. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03578-6>.
- [59] Löhr M, Freitag B, Technau A et al. (2018) High-grade glioma associated immunosuppression does not prevent immune responses induced by therapeutic vaccines in combination with Treg depletion. *Cancer Immunol Immunother* 67:1545–1558. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2214-0>.
- [60] Müller K, Henke G, Pietschmann S et al. (2015) Re-irradiation or re-operation followed by dendritic cell vaccination? Comparison of two different salvage strategies for relapsed high-grade gliomas by means of a new prognostic model. *J Neurooncol* 124:325–332. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1844-8>.
- [61] Vitanza NA, Johnson AJ, Wilson AL et al. (2021) Locoregional infusion of HER2-specific CAR T cells in children and young adults with recurrent or refractory CNS tumors: an interim analysis. *Nat Med* 27:1544–1552. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01404-8>.
- [62] Stupp R, Taillibert S, Kanner A et al. (2017) Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318:2306–2316. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>.
- [63] Crawford J, Saria MG, Dhall G et al. (2020) Feasibility of Treating High Grade Gliomas in Children with Tumor-Treating Fields: A Case Series. *Cureus* 12:e10804. <https://doi.org/10.7759/cureus.10804>.

- [64] Green AL, Mulcahy Levy JM, Vibhakar R et al. (2017) Tumor treating fields in pediatric high-grade glioma. *Childs Nerv Syst* 33:1043–1045. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3431-0>.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. (Eigene Darstellung). Wellbrock, M., Spix, C., Grabow, D. et al. (2021). Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Onkologe 27, 401-409. https://doi.org/10.1007/s00761-021-00941-8	4
Abbildung 2: Verteilung der wesentlichen histologischen Gruppen der bösartigen Tumoren des Gehirns für Kinder unter 15 Jahren (2007 bis 2016) (Eigene Darstellung). Kraywinkel, K., Spix, C. (2019). Epidemiologie primärer Hirntumoren bei Kindern und Erwachsenen in Deutschland. Onkologe 25, 5-9. https://doi.org/10.1007/s00761-018-0501-1	4
Abbildung 3: E-Mail Einladung	18
Abbildung 4: Weblink-Einladung	19
Abbildung 5: E-Mail-Beantwortungen	20
Abbildung 6: Fall 1 - Diagnostisch/therapeutische Ziele und Maßnahmen	23
Abbildung 7: Fall 1 - Zusammenfassung	24
Abbildung 8: Fall 2 - Diagnostisch/therapeutische Ziele und Maßnahmen	25
Abbildung 9: Fall 2 - Zusammenfassung	26
Abbildung 10: Fall 3 - Diagnostisch/therapeutische Ziele und Maßnahmen	27
Abbildung 11: Fall 3 - Zusammenfassung	28
Abbildung 12: Fall 4 - Diagnostisch/therapeutische Ziele und Maßnahmen	29
Abbildung 13: Fall 4 - Zusammenfassung	30

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Definition und Häufigkeiten pädiatrischer HGG. (Eigene Darstellung). Kramm, C. & Rausche, U. et al. (2008). Hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde. 156. 1201-1207. 10.1007/s00112-008- 1799-3.	6
Tabelle 2: Einteilung der diffusen Gliome gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS 2021. Weller, M. et al. (2022). Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021. Onkologe 28, 155-163. https://doi.org/10.007/s00761-021-01083-7	7
Tabelle 3: Übersicht über die gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS 2021 für die Diagnostik von diffusen Gliomen relevanten genetischen bzw. chromosomalen Alterationen. Weller, M., Knobbe-Thomsen, C.B., Le Rhun, E. et al. (2022). Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021. Onkologe 28, 155-163 https://doi.org/10.1007/s00761-021-01083-7	7
Tabelle 4: Symptomatik nach Hirnregion. (Eigene Darstellung) Karremann, M., Perwein, T., von Bueren, AO., Behrens, L., Gielen, GH., Bison, B., Kramm, CM. (2021). Hirntumore im Kindes- und Jugendalter. Teil 1: Allgemeine Pädiatrische Neuroonkologie. Kinderärztliche Praxis 92, 151-156.	9
Tabelle 5: Behandlungsübersicht Fall 1 bis 4	31

ANHANG

6.1. Fallszenarien

Case1

A 7-year-old boy underwent total resection of an enhancing parietal lesion. Histopathology disclosed anaplastic astrocytoma WHO grade III. No additional molecular characterization was done. He received 54 Gy/1.8 Gy local radiotherapy with concomitant temozolomide followed by 12 courses of temozolomide maintenance chemotherapy. Three months after the last course, routine follow-up MR imaging showed a progressive enhancing nodule within the radiation field of the primary lesion. At that time, the boy was in good clinical condition without apparent neurological deficits.

Case 2

An 11-year-old girl was diagnosed with a diffuse midline glioma, *H3.3K27M (H3F3A)* mutant, WHO grade IV (DMG), located in the left thalamus, extending into the mesencephalon and obstructing the aqueduct with a resulting hydrocephalus. Endoscopic tumor biopsy and ventriculo-cisternostomy were performed. After confirmation of DMG by central neuropathological review, radiochemotherapy (59 Gy/1.8 Gy) with temozolomide and valproic acid as HDAC inhibitor and radio- and chemosensitizer was performed. Temozolomide and valproic acid maintenance was continued until the tumor locally progressed 27 months after diagnosis. The tumor was biopsied again via open surgery, and tumor samples were subjected to further molecular work-up. A *BRAFV600E* mutation was found as well as a *SMARCB1* deletion. The girl showed an unaffected clinical condition at relapse with a very good quality of life.

Case 3

A 17-year-old female was diagnosed with an anaplastic astrocytoma WHO grade III, *IDH1/2* wild-type, after stereotactical biopsy of the tumor lesion. Neuroradiologically, there were typical findings of a gliomatosis cerebri involving the left frontal, parietal, and temporal lobes, both thalami, the right basal ganglia, corpus callosum, mesencephalon and pons. Potentially relevant molecular findings were *EGFR* alterations with marked immunohistochemical *EGFR* expression and a homozygous *CDKN2A* deletion. No *MGMT* promotor hypermethylation, no *H3K27M*, no *BRAFV600E* or loss of DNA repair enzymes *MSH2/MSH6/MLH1/PMS2* were identified. Treatment within HIT-HGG-2013 with temozolomide radiochemotherapy and valproic acid was initiated. Radiotherapy (59 Gy/1.8 Gy) was applied to the whole lesion. Tumor progression was discovered upon maintenance with temozolomide and valproic acid after 8 months. The patient showed marked symptoms with headache, gait disturbance due to a marked dizziness and a loss of weight to persistent nausea, vomiting and loss of appetite.

Case 4

A 2-year-old boy developed lumbar pain and paraparesis due to a spinal tumor and was subsequently diagnosed by central neuropathological review with an anaplastic glial tumor of high-grade nature, characterized by a high proliferation index of 30% and markedly increased mitotic activity. There was an unresolvable discrepancy to the histological diagnosis by the accompanying molecular work up: A *KIAA1549-BRAF* fusion was found; this fusion and the 850K methylation array both suggested a pilocytic astrocytoma WHO grade I. Nevertheless, it was decided to treat the patient with three cycles of HIT-SKK chemotherapy, each cycle consisting of four treatment elements with 1 x cyclophosphamide/vincristine, 2 x high dose methotrexate/vincristine, and 1 x carboplatin/etoposide. After chemotherapy, rebiopsy of the residual tumor showed no increased mitotic activity with a proliferation index of 2% indicating no further presence of a high-grade glioma histology. Consequently, no further therapy was applied. Clinically, paraparesis

resolved almost completely following first resection. After 8 months of watch-and-wait, the patient showed a radiological relapse with marked spinal dissemination, but without apparent clinical pathology. Re-re-biopsy demonstrated again a high-grade glioma histology with a proliferation index of 5-15%. No molecular work up was performed at that time.

6.2. Fragebogen

- Please select your country of employment:
- Profession:
- Duration of professional experience:
 - < 10 years
 - > 10 years

- How would you treat this patient?

1) Please define YOUR therapeutic goals:

a. Oncological treatment

- With curative intent
- With non-curative intent

b. No further oncological treatment (palliative care/best supportive care)

- Yes No
-

2) Please choose between the following options (single/multiple answers possible)

- Invasive diagnostic and/or therapeutic measures?
 - Yes No
 - Predominant inpatient therapy acceptable
 - Yes No
 - Only predominant outpatient therapy acceptable
 - Yes No
 - Only predominant therapy at home acceptable
 - Yes No
 - Treatment profile with marked toxicity and/or stress acceptable
 - Yes No
-

- Only favorable toxicity and stress profile acceptable

Yes No

3) Do you see an indication for participation in early clinical trials (phase I/II)?

Yes No

4) Surgery

Yes No

If yes:

- a) Rebiopsy only
 - b) Maximal safe resection
 - + Molecular work up
-

5) (Re-)irradiation

Yes No

If yes:

Only local Craniospinal

Energy dose:

≤ 20 Gy > 20

Please specify:

6) Chemotherapy

Yes No

If yes, please specify:

7) Targeted therapy

Yes No

If yes, please specify:

8) Immunotherapy

Yes No

If yes, please specify:

9) Tumor treating fields (e.g. Optune®)

Yes No

10) Intraventricular chemotherapy

Yes No

If yes, please specify:

11) Other treatment options:

Yes No

If yes, please specify:
