

Aus der Klinik für Pädiatrie
mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Mehrstadienmodell zur erweiterten Überlebenszeitanalyse
und Entwicklung eines prognostischen Modells für den
Krankheitsverlauf der pädiatrischen niedriggradigen Gliome*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna-Maria Goebel-Güttler, geb. Goebel

aus Prien am Chiemsee

Datum der Promotion: 03.12.2021

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----------------------------|---|----|
| Abbildung 1: | Komplettes Mehrstadienmodell für die Gesamtkohorte der PLGG-Patienten. | 16 |
| Abbildung 2: | 7-Stadien-Modell zur Mehrstadienanalyse der Gesamtkohorte von PLGG-Patienten. | 16 |
| Abbildung 3: | Stadienwahrscheinlichkeiten für die gesamte Kohorte der PLGG-Patienten. | 17 |
| Abbildung 4: | Verlauf der Stadienwahrscheinlichkeiten für PLGG-Patienten – nach Altersgruppe. | 18 |
| Abbildung 5: | Verlauf der Stadienwahrscheinlichkeiten für PLGG-Patienten – nach Geschlecht. | 18 |
| Abbildung 6: | Verlauf der Stadienwahrscheinlichkeiten für PLGG-Patienten – nach Tumorlokalisierung. | 19 |
| Abbildung 7: | Verlauf der Stadienwahrscheinlichkeiten für PLGG-Patienten – nach Histologie. | 20 |
| Abbildung 8: | Verlauf der Stadienwahrscheinlichkeiten für PLGG-Patienten – nach NF-1 Status. | 20 |
| Abbildung 9: | Prognostisches Modell des Krankheitsverlaufs für die gesamte Kohorte der PLGG-Patienten. | 23 |
| Zusatzabbildung Z1: | Schematisches Mehrstadienmodell zur Analyse der PLGG-Erkrankung. | 32 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|--------------------------|---|----|
| Tabelle 1: | Demographische und klinische Merkmale der in Deutschland behandelten Patienten mit pädiatrischem niedriggradigem Gliom. | 15 |
| Zusatztabelle Z2: | Stadienwahrscheinlichkeiten und zugehörige Aalen Standardfehler für die gesamte Kohorte von PLGG-Patienten zum Zeitpunkt 1 – 10 Jahre nach Diagnose. | 33 |
| Zusatztabelle Z3: | 5-Jahres Stadienwahrscheinlichkeiten und zugehörige Aalen Standardfehler für Untergruppen der PLGG-Patienten mit mindestens 40 Patienten pro Gruppe. | 33 |
| Zusatztabelle Z4: | Prognostisches Modell – 3-Jahres-Stadienwahrscheinlichkeiten ausgehend von den Stadien 1 – 6 zwei Jahre nach Diagnose. | 34 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| PLGG | Pädiatrische niedriggradige Gliome; US-engl. <i>pediatric low-grade glioma</i> |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation; engl. <i>World Health Organization</i> |
| OS | Überlebenswahrscheinlichkeit; engl. <i>overall survival</i> |
| EFS | Ereignisfreies Überleben; engl. <i>event-free survival</i> |
| PFS | Progressionsfreies Überleben; engl. <i>progression-free survival</i> |
| OP | Operation |
| ChT | Chemotherapie |
| RT | Radiotherapie |
| SML | Supratentorielle Mittellinie; engl. <i>supratentorial midline</i> |
| MAPK | Mitogen-aktivierte Proteinkinase |
| PI3K | Phosphatidylinositol 3-Kinase |
| AKT | Proteinkinase B |
| mTOR | Ziel des Rapamycins im Säugetier; engl. <i>mammalian target of rapamycin</i> |
| NF-1 | Neurofibromatose Typ 1 |
| PA | Pilozytisches Astrozytom WHO Grad I |
| DA | Diffuses Astrozytom WHO Grad II |
| FGFR1 | Engl. <i>Fibroblast Growth Factor Receptor 1</i> |
| FGF2 | Engl. <i>Fibroblast Growth Factor 2</i> |
| NTKR2 | Neurotrophischer Tyrosin-Kinase-Rezeptor 2 |
| MYB | Myoblastose-Onkogen |
| MYBL1 | Ligand des Myoblastose-Onkogens |
| PXA | Pleomorphes Xanthoastrozytom |
| GG | Gangliogliom |
| KM | Kaplan-Meier Schätzer |
| MSM | Mehrstadienmodell |
| CSH | Ursachenspezifische Gefährdung; engl. <i>cause-specific hazard</i> |
| CIF | Kumulative Inzidenzfunktion; engl. <i>cumulative incidence function</i> |
| SIOP-LGG 2004 | Engl. <i>International Society of Pediatric Oncology – Low-Grade Glioma 2004</i> |
| VC | Vincristin plus Carboplatin |
| VCE | Vincristin, Carboplatin plus Etoposid |
| PLGG-NOS | Niedriggradige neuroepitheliale oder gliale Läsionen, nicht anderweitig spezifiziert; US-engl. <i>pediatric low-grade glioma not otherwise specified</i> |
| TSC | Tuberose Sklerose Komplex; engl. <i>tuberous sclerosis complex</i> |
| LOGGIC | <i>Low-grade glioma in Children</i> |

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| Abbildungsverzeichnis | II |
| Tabellenverzeichnis | II |
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| Abstract (Deutsch) | 1 |
| Abstract (Englisch) | 2 |
| Anmerkungen | 3 |
| 1. Einleitung | 3 |
| 1.1 Niedriggradige Gliome im Kindes- und Jugendalter – Stand der Forschung | 3 |
| 1.1.1 Gesamtüberleben, ereignisfreies und progressionsfreies Überleben von Erkrankten mit einem PLGG | 3 |
| 1.1.2 Klinische Risikofaktoren für häufige Interventionen bei PLGG-Erkrankten | 4 |
| 1.1.3 Unerwünschte Wirkungen chirurgischer und adjuvanter Interventionen bei Überlebenden eines PLGG | 4 |
| 1.1.4 Tumorgenese bei Phakomatose-assoziierten und bei sporadischen PLGG | 5 |
| 1.1.5 Mutationsverteilung bei sporadisch auftretenden PLGG | 6 |
| 1.1.6 Klassifizierung der PLGG und neue therapeutische Möglichkeiten | 6 |
| 1.2 Grundlagen zu Überlebenszeitanalysen | 7 |
| 1.2.1 Limitationen der klassischen Überlebenszeitanalyse bei konkurrierenden Ereignissen und bei informativem Zensieren | 7 |
| 1.2.2 Das Mehrstadienmodell als erweiterte Überlebenszeitanalyse | 8 |
| 1.3 Rechtfertigung der Anwendung einer Mehrstadienanalyse auf eine Kohorte von Erkrankten mit PLGG | 9 |
| 2. Patienten und Methodik | 10 |
| 2.1 Fragestellungen | 10 |
| 2.2 Einschluss der Studienteilnehmer | 10 |
| 2.3 Statistische Analyse | 11 |
| 2.3.1 Aufbau des grundlegenden Mehrstadienmodells und des zur weiteren Analyse angewandten 7-Stadien-Modells | 11 |
| 2.3.2 Definition der Progressionsstadien | 12 |
| 2.3.3 Einteilung der Untergruppen zur Mehrstadienanalyse | 12 |
| 2.3.4 Statistische Analyse der Daten | 13 |
| 2.3.5 Angewandte Software | 13 |

| | |
|---|-----------|
| 3. Wesentliche neue Ergebnisse und Diskussion dieser im Kontext der aktuellen Literatur..... | 14 |
| 3.1 Demographische und klinische Merkmale der Kohorte | 14 |
| 3.2 Mehrstadienanalyse der gesamten Kohorte der PLGG-Patienten anhand des 7-Stadien-Modells..... | 17 |
| 3.3 Mehrstadienanalyse für mögliche Risikofaktoren..... | 18 |
| 3.3.1 Faktoren für einen progressiven Verlauf und für eine verringerte Überlebensch- | |
| lichkeit | 21 |
| 3.3.2 Faktoren für nicht-progressives Wachstumsverhalten und eine höhere Überlebensch- | |
| scheinlichkeit | 21 |
| 3.4 Prognostisches Modell – Einfluss des Krankheitsverlaufs der ersten zwei Jahre nach | |
| Diagnose auf die nachfolgenden Jahre..... | 23 |
| 3.5 Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit aktuellen Studien..... | 24 |
| 4. Klinische Anwendung und weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen..... | 25 |
| 4.1 Klinische Anwendung der vorliegenden Arbeit | 25 |
| 4.2 Limitationen der Arbeit | 26 |
| 4.3 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen | 27 |
| 4.4 Abschließende Zusammenfassung | 28 |
| Literaturverzeichnis | 29 |
| Anhang | 32 |
| Eidesstattliche Versicherung | 35 |
| Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation | 36 |
| Auszug aus der „Journal Summary List“ (Kategorie “PEDIATRICS”)..... | 39 |
| Druckexemplar der ausgewählten Publikation | 40 |
| Curriculum Vitae | 53 |
| Liste wissenschaftlicher Publikationen..... | 55 |
| Danksagung | 56 |

Anmerkung: die nachfolgenden Abstracts sind nach dem Abstract von Goebel et al.¹ übernommen und modifiziert: <https://doi.org/10.7150/jca.33463> (Übersetzung durch die Autorin).

Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Pädiatrische niedriggradige Gliome [US-engl. *pediatric low-grade glioma: PLGG*] sind die häufigsten soliden Tumore im Kindes- und Jugendalter. Ein relevanter Anteil der Erkrankten leidet an einer chronisch-progressiven PLGG-Form mit der Notwendigkeit wiederholter therapeutischer Interventionen. Das Mehrstadienmodell [MSM] ermöglicht eine erweiterte Überlebenszeitanalyse über ein erstes Ereignis hinaus. Der Einfluss von Kofaktoren sowie konkurrierender Ereignisse auf den nachfolgenden Krankheitsverlauf werden im MSM über die gesamte Beobachtungszeit berücksichtigt. Die Arbeit von Goebel et al. 2019 ist die erste Mehrstadienanalyse im Bereich der pädiatrischen Onkologie. **Methoden:** Die Analyse umfasste die Daten der in Deutschland diagnostizierten und in der *SIOP-LGG 2004-Studie* eingeschlossenen PLGG-Patienten. Das MSM beinhaltet ein initiales Stadium *Diagnose*, transiente Zwischenstadien *therapeutische Intervention* in Form von ggf. aufeinanderfolgenden chirurgischen und/oder adjuvanten Therapien (Chemo- oder Radiotherapie) sowie ein absorbierendes Stadium *Tod durch jede Ursache*. Evaluiert wurde der Verlauf der Stadienwahrscheinlichkeiten für die gesamte Kohorte sowie für größere Untergruppen. Auf Grundlage des Stadienverlaufs der ersten zwei Jahre nach Diagnose wurde ein prognostisches Modell für den Krankheitsverlauf der nachfolgenden Jahre entwickelt. **Ergebnisse:** Die Kohorte umfasste 1587 Patienten mit einem PLGG (medianer Beobachtungszeitraum 6,3 Jahre ab Diagnose). Es wurden insgesamt 22 Stadien identifiziert. Für eine robuste Mehrstadienanalyse wurde das Modell auf 7 Stadien reduziert und 3 Progressionsstufen festgelegt: nicht-, niedriggradig und hochgradig progressive PLGG-Erkrankung. Fünf Jahre nach Diagnose fand sich für die gesamte Kohorte die höchste Wahrscheinlichkeit (0,60) für eine nicht-progressive Erkrankung: keine Intervention (0,11) bzw. eine alleinige chirurgische Intervention (0,49). Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine niedriggradig progressive PLGG-Erkrankung war 0,30 und für eine hochgradig progressive PLGG-Erkrankung 0,08. Die Wahrscheinlichkeit bis zu diesem Zeitpunkt zu versterben war mit 0,02 gering. Die Risikoanalyse ergab eine erhöhte 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine hochgradig progressive Erkrankung für die *Altersgruppe < 1 Jahr bei Diagnose* (0,30), für eine *Tumorkalisation in der supratentoriellen Mittellinie* (0,17) und für die *histologische Gruppe der diffusen Astrozytome Grad II* (0,12). Erkrankte mit *Neurofibromatose Typ-1* hatten eine hohe Wahrscheinlichkeit für keine Intervention (0,36) oder eine adjuvante Therapie (0,45) innerhalb der ersten 5 Jahre. Das prognostische Modell ergab eine zunehmende 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für einen hochgradig progressiven Krankheitsverlauf oder für Versterben, je mehr Interventionen in den ersten zwei Jahren notwendig gewesen waren. **Fazit:** Mit Hilfe des MSM gelang erstmals eine verfeinerte Darstellung des

Krankheitsverlaufes einer großen PLGG-Kohorte sowie größerer Untergruppen. Die Mehrstadienanalyse identifizierte Risikogruppen für einen hochgradig progressiven Verlauf bzw. mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu versterben. Das Wachstumsverhalten in den ersten zwei Jahren nach Diagnose bestimmte den weiteren Krankheitsverlauf.

Abstract (Englisch)

Background: Pediatric low-grade glioma [PLGG] are the most frequent solid tumors in the pediatric age group. A relevant proportion of patients suffer from chronic progressive disease requiring multiple interventions. The multi-state model [MSM] allows an extended survival analysis beyond a first event. Influence of cofactors and competing events on the subsequent course of disease is considered in the MSM over the entire observation period. The study by Goebel et al. 2019 is the first multi-state analysis in the field of pediatric oncology. **Methods:** Data of PLGG-patients diagnosed in Germany and included in the *SIOP-LGG 2004 study* were analyzed. The MSM incorporated an initial state *diagnosis*, transient intermediate-states *therapeutic intervention*, i.e. subsequent surgeries and/or adjuvant interventions (chemo- or radiotherapies), and one absorbing state *death by any cause*. The course of state-probabilities was evaluated for the entire cohort as well as for larger subgroups. A prognostic model for the course of the disease in the subsequent years was developed based on the state-probabilities from the first 2 years after diagnosis. **Results:** A total of 1587 patients with PLGG (median follow-up 6.3 years from diagnosis) and 22 states were identified. For a robust multi-state analysis, the model was reduced to 7 states and 3 levels of disease-progressive-ness were determined: non, low and highly progressive. Five years after diagnosis the highest probability (0.60) for the entire cohort was to have had a non-progressive disease, i.e. no intervention (0.11) or one surgical intervention-only (0.49), whereas probability for low progressive PLGG was 0.30 and for highly progressive PLGG 0.08. Five-year probability of death was low (0.02). Risk analysis revealed an increased 5-year probability for highly progressive disease in the *age group < 1 year at diagnosis* (0.30), *supratentorial midline location* (0.17), and *diffuse astrocytoma WHO-grade II histology* (0.12). Patients with *neurofibromatosis type-1* had a high 5-year probability for no intervention (0.36) and one adjuvant therapy (0.45). The need for more interventions in the first 2 years after diagnosis predicted an increasing 5-year probability of highly progressive disease and death. **Conclusion:** This first MSM of a large cohort of PLGG-patients obtained a refined description of the course of disease including analysis of larger subgroups. The multi-state analysis identified risk groups for a highly progressive disease-course and a higher probability of death. Growth behavior in the first 2 years after diagnosis predicted further course of the disease and the probability of death.

Anmerkungen

Im Folgenden wird das generische Maskulin genutzt, um die Leserlichkeit des Textes zu verbessern. Soweit nicht anders spezifiziert, werden damit alle Geschlechteridentitäten gemeint. Weiterhin handelt es sich bei der folgenden Arbeit um eine in die aktuelle Literatur eingebettete Darstellung der bereits in englischer Sprache von Goebel et al. 2019¹ publizierten Arbeit. Inhaltliche Überschneidungen, insbesondere in den Kapiteln *Patienten und Methodik* sowie *Wesentliche neue Ergebnisse und Diskussion dieser im Kontext der aktuellen Literatur*, sind daher unumgänglich. Alle hier dargestellten Abbildungen und Tabellen wurden nach Goebel et al. 2019¹ modifiziert.

1. Einleitung

1.1 Niedriggradige Gliome im Kindes- und Jugendalter – Stand der Forschung

Die niedriggradigen Gliome im Kindes- und Jugendalter [US-engl. *pediatric low-grade glioma*: PLGG] sind mit ca. 2 Neudiagnosen pro 100.000 Menschen dieser Altersgruppe pro Jahr in Deutschland die häufigsten soliden Tumore in der Pädiatrie sowie die größte Gruppe primär solider Tumore des zentralen Nervensystems [ZNS]. Jungen sind mit einem Verhältnis von 1,2 : 1 etwas häufiger betroffen als Mädchen². PLGG stellen eine heterogene Gruppe von Hirntumoren glialen Ursprungs dar. Entsprechend ihrer Histologie und ihres Wachstumsverhaltens werden sie durch die Weltgesundheitsorganisation [engl. *World Health Organization*; WHO] in Grad I und II eingeteilt³.

1.1.1 Gesamtüberleben, ereignisfreies und progressionsfreies Überleben von Erkrankten mit einem PLGG

Die 10- bis 20-Jahres Überlebenschancen [engl. *overall survival*: OS] von Erkrankten mit einem PLGG liegt zwischen 80 und 90 %, sodass diese als prognostisch gut einzuschätzen ist^{2,4-8}. Deutlich geringer ist jedoch das in aktuellen Publikationen angegebene ereignisfreie Überleben [engl. *event-free survival*; EFS] nach 5 bzw. 10 Jahren mit 46 – 51 %^{6,9} bzw. 47 %⁶ und das progressionsfreie Überleben [engl. *progression-free survival*; PFS] nach 10 Jahren mit 44 – 62 %^{4,6,8} sowie nach 15 Jahren mit 53 – 54 %^{4,8}. Die Krankheitsgeschichten der PLGG-Patienten sind folglich oft durch einen chronischen Verlauf mit der Notwendigkeit wiederholter therapeutischer Interventionen, d. h. weiterer Operation(en) [OP], Chemotherapie(n) [ChT] oder Bestrahlung(en) [syn. Radiotherapie; RT], charakterisiert.

1.1.2 Klinische Risikofaktoren für häufige Interventionen bei PLGG-Erkrankten

Diverse Studien haben klinische Risikofaktoren für ein schlechteres EFS oder PFS von Erkrankten mit PLGG identifiziert: Alter < 1 Jahr^{6,9-11} und vermutlich ebenfalls > 8 Jahre bei Diagnose¹⁰, dienzepales Syndrom und/oder Tumordissemination bei Diagnose^{6,10}, diffuses Gliom mit WHO Grad II Histologie^{6,10,11}, Wachstum des Tumors in der supratentoriellen Mittellinie [engl. *supratentorial midline*; SML]^{6,11}, im Dienzephalon bzw. im Thalamus^{4,9}, im Rückenmark oder im Hirnstamm⁴, Tumorgroße > 3 Quadratzentimeter bei Diagnose⁹, inkomplette Resektion^{4,11} oder keine OP⁴. Der Fokus dieser Studien lag auf der Untersuchung des Krankheitsverlaufes bis zu einem ersten klinisch relevanten Ereignis nach primärer OP (EFS) bzw. bis zur ersten Progression (PFS) im Anschluss an eine adjuvante Therapie.

Generell ist ein einmaliger chirurgischer Eingriff oft ausreichend⁸. Eine Gruppe der Betroffenen leidet jedoch an einer rezidivierenden oder chronisch progressiven Tumorerkrankung^{8,12}, welche oft multipler oder multimodaler Interventionen bedarf^{4,8}. Die für einen chronisch progressiven Verlauf zugrundeliegenden Einflussfaktoren wurden bis dato kaum untersucht¹².

1.1.3 Unerwünschte Wirkungen chirurgischer und adjuvanter Interventionen bei Überlebenden eines PLGG

Jede chirurgische Intervention sowie jede adjuvante Therapie, d. h. ChT oder RT, birgt ein erhöhtes Risiko für akute⁹ oder chronische unerwünschte Wirkungen sowie direkte Schäden des ZNS mit erheblichen Einschränkungen des alltäglichen, schulischen oder beruflichen Lebens und entsprechend verringerter Lebensqualität^{4,13-16}. In ca. 30 % der Fälle treten unerwünschte Langzeitfolgen nach adjuvanten Therapien sogar erst mehr als 5 Jahre nach Therapieende neu auf⁴. In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 240 5-Jahresüberlebenden einer PLGG-Erkrankung und einer medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren fanden Armstrong et al. bei 18 % eine einseitige, in 8,8 % eine beidseitige Erblindung, 22 % der Überlebenden hatten einen Hörverlust erlitten und 26, 29 bzw. 33 % der Untersuchten zeigten Endokrinopathien (ACTH-Mangel, Wachstumshormonmangel bzw. Hypothyreose), wobei die jeweilige Tumorlokalisierung sowie vorangegangene RT unabhängige Prädiktoren hierfür waren⁴. PLGG-Überlebende nach chirurgischer oder adjuvanter Therapie hatten einen signifikant niedrigeren IQ als gesunde Vergleichsgruppen^{4,16}. Die multiple Regressionsanalyse von Armstrong et al. 2011 erbrachte eine signifikante Korrelation eines verringerten IQ mit jüngerem Alter bei Diagnose, stattgehabter ChT, Shunt-Anlage und Epilepsie⁴. Neben signifikanten Einschränkungen der Kognition wiesen auch PLGG-Überlebende mit alleiniger chirurgischer Intervention zu einem

hohen Prozentsatz neurologische Einschränkungen, Visus- und Hörschäden, psychologische Erkrankungen, geringere akademische Leistungen sowie soziale Anpassungsschwierigkeiten auf¹⁴⁻¹⁶. Holzapfel et al. 2019 berichteten, dass der Anteil der Patienten mit neurologischen Einschränkungen deutlich höher nach einer kompletten bzw. subtotalen Resektion als nach einer partialen Resektion bzw. alleiniger Biopsie war¹⁵.

1.1.4 Tumorgenese bei Phakomatose-assoziierten und bei sporadischen PLGG

Nachdem die Tumorgenese der sporadisch auftretenden PLGG lange ungeklärt war, ist mittlerweile nachgewiesen, dass den meisten PLGG eine unkontrollierte Aktivierung des Mitogen-aktivierten Proteinkinase [MAPK] Signalweges (syn.: RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg) mit konsekutiv enthemmtem Wachstum zugrunde liegt¹⁷⁻²⁰. Der MAPK-Signalweg scheint dabei eng mit dem intrazellulären Signalweg aus *Phosphatidylinositol-3-Kinase* [PI3K], *Proteinkinase B* [AKT] und *mammalian target of rapamycin* [mTOR; deutsch: *Ziel des Rapamycins im Säugetier*], dem sog. PI3K/AKT/mTOR-Signalweg, vernetzt zu sein²¹. Dabei können verschiedene genetische Veränderungen zur Aktivierung des MAPK- oder seltener direkt des PI3K-Signalweges führen, wobei meist nur eine entsprechende Alteration pro Tumor gefunden wurde¹⁷⁻²⁰.

Die Aktivierung dieser Signalwege ist seit langem für PLGG-Patienten mit Phakomatosen bekannt. Hier ist die Neurofibromatose Typ 1 [NF-1] als häufigste mit PLGG-assoziierte hereditäre Erkrankung zu nennen. In ca. 10 - 20 % der Fälle entwickeln Kinder und Jugendliche mit NF-1 ein PLGG, meistens ein pilozytisches Astrozytom WHO Grad I [PA], welches vorrangig im Bereich der SML, insbesondere im Verlauf der Sehbahn lokalisiert ist²²⁻²⁴. Der aus einer Mutation auf dem langen Arm des Chromosom 17 (17q11.2) resultierende Mangel an funktionsfähigem Neurofibromin 1 mit einer verminderten oder fehlerhaften Hemmung des RAS-Proteins führt damit indirekt zur Aktivierung des MAPK- und PI3K/AKT/mTOR-Signalweges^{25,26}. Für sporadisch auftretende PA sowie diffuse Astrozytome Grad II [DA] konnten 2008 erstmalig ebenfalls zwei genetische Alterationen im sog. BRAF-Gen (7q34), die KIAA-1549-BRAF-Fusion und die BRAF-V600E-Punktmutation, nachgewiesen werden^{27,28}. Eine Überexpression von BRAF-mRNA scheint zur Erhöhung von phosphoryliertem MEK1/2, und damit zur Aktivierung des MAPK-Signalweges in den Tumorzellen zu führen^{17,20,27,28}. Inzwischen wurden für diverse Untergruppen der PLGG weitere Gen-Mutationen bezüglich BRAF, aber auch des *Fibroblast Growth Factor Receptor 1* [FGFR1], dessen Ligand *Fibroblast Growth Factor 2* [FGF2], und des *neurotrophischen Tyrosin-Kinase-Rezeptor 2* [NTRK2] beschrieben, welche ebenso zu einer Aktivierung des MAPK- und/oder PI3K-Signalweges führen^{17,19,20}. In den letzten Jahren wurden für PLGG WHO Grad II auch Mutationen bzw. Fusionen des *Myoblastose-Onkogen* [MYB] bzw. dessen Ligand *MYBL1*, welche nicht über den MAPK-Signalweg

agieren, entdeckt^{17,19,20}. Die KIAA-1549-BRAF-Fusion und die BRAF-V600E-Punktmutation scheinen jedoch insgesamt die häufigsten genetischen Alterationen der PLGG zu sein^{18,20}.

1.1.5 Mutationsverteilung bei sporadisch auftretenden PLGG

Für einige genetische Aberrationen der PLGG zeigte sich eine klare, wenn auch nicht hundertprozentig übereinstimmende Mutationsverteilung bezüglich Tumorlokalisierung und Histologie: KIAA-1549-BRAF-Fusionen häuften sich in zerebellären PA^{17,20,27,29}, NTRK2-Fusionen bzw. -Rearrangements in Tumoren der Hemisphären, MYB/MYBL1-Rearrangements in zerebralen, diffusen Gliomen WHO II (DA, Oligodendrogliomen und angiozentrischen Gliomen)^{17,19,20}, FGFR1-Mutationen bzw. -Umstrukturierungen in extrazerebellären dysembryoplastischen-neuroepithelialen Tumoren und diffusen oligodendroglialen Tumoren^{17,19,20}. Kein klares Verteilungsmuster konnte hingegen für die in ca. 17 % diverser PLGG-Untergruppen vorkommenden BRAF-V600E-Punktmutation beschrieben werden³⁰. Am häufigsten wurde sie mit ca. 66 – 78 % in pleomorphen Xanthoastrozytomen [PXA], in 18 – 49 % bei Gangliogliomen [GG], in 23 – 43 % der DA und in bis zu 20 % der untersuchten PA gefunden^{20,27,28,30,31}.

1.1.6 Klassifizierung der PLGG und neue therapeutische Möglichkeiten

Es bedarf weiterer molekulargenetischer Untersuchungen zur genaueren Klassifizierung von histologischen Untergruppen³². Die Charakterisierung von molekular-histologischen Subgruppen, idealerweise kombiniert mit einer kompletten DNA/RNA-Sequenzierung sowie epigenetischem Methylierungsprofil³³, und die exakte Klärung der molekularen Interaktionen, könnte einerseits zu einem besseren genetischen und klinischen Verständnis der heterogenen Gruppen der PLGG als auch zu einer Anpassung der WHO-Klassifikation beitragen³². Andererseits eröffnet sie auch die Möglichkeit für eine individualisierte zielgerichtete Therapie [engl. *targeted therapy*], wie beispielsweise mit MEK1/2-Inhibitoren oder mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Diese therapeutischen Konzepte sollten jedoch mit Vorsicht und zuerst in in-vitro-Modellen auf ihre Wirksamkeit und potentielle Interaktionen oder Resistenzen untersucht werden. Erst dann könnten sie, ggf. ergänzend zur bereits etablierten und in vielen Fällen erfolgreichen chirurgischen bzw. adjuvanten Therapie, angewandt werden^{30,32}. Die erste Phase-II Studie mit *Selumetinib*, einem Typ-II-Inhibitor, d. h. MEK1/2-Inhibitor ohne paradoxe MAPK-Signalweg-Aktivierung, bei Erkrankten mit einem chronisch-progredienten oder rezidivierten PA und entweder KIAA-1549-BRAF-Fusion oder BRAF-V600E-Mutation, sowie bei Kindern und Jugendlichen mit NF-1 und PLGG, zeigte erste vielversprechende Ergebnisse, sodass bereits eine Phase-III-Studie mit *Selumetinib* in Planung ist³⁴.

1.2 Grundlagen zu Überlebenszeitanalysen

1.2.1 Limitationen der klassischen Überlebenszeitanalyse bei konkurrierenden Ereignissen und bei informativem Zensieren

Der Kaplan-Meier Schätzer [KM]³⁵, welcher in klassischen Überlebenszeitanalysen [syn. Ereigniszeitanalysen] verwendet wird, ist ein nützliches und verhältnismäßig einfach anzuwendendes statistisches Werkzeug für die Berechnung von Überlebens- bzw. Ereigniswahrscheinlichkeiten, wenn nur für die Zeit zwischen einem Start- und einem Endpunkt mit zusammengefassten Ereignissen untersucht wird³⁶. Es bedarf jedoch einer erweiterten Überlebenszeitanalyse im Sinne eines Mehrstadienmodells [engl. *multistate model*; MSM], sobald im Untersuchungszeitraum konkurrierende Ereignisse auftreten.

Konkurrierende Ereignisse sind Ereignisse, welche nicht gleichzeitig auftreten können, sich gegenseitig ausschließen und/oder die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des anderen Ereignisses verändern³⁷. Beispiele hierfür sind *Gesundheit* versus *Erkrankung* versus *Tod*, *Progression* versus *Regression*, *Tod durch die Erkrankung* versus *Tod durch andere Gründe*^{36,38} oder, wie in dieser Arbeit, *Diagnose* versus *therapeutische Intervention* versus *Tod durch jegliche Ursache*. Konkurrierende Ereignisse sollten dabei auch beim Zensieren von Daten in der Überlebenszeitanalyse berücksichtigt werden. Wird in klinischen Verlaufsstudien das Auftreten eines bestimmten Ereignisses untersucht, gibt es meist eine Anzahl an Teilnehmenden, bei welchen das Ereignis nicht bzw. möglicherweise erst nach einem festgelegten zeitlichen Endpunkt der Studie eintritt. Die Daten dieser Personen gelten in der klassischen Überlebenszeitanalyse nach KM als *nichtinformativ zensiert* und es wird angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des untersuchten Ereignisses bei diesen Personen unverändert bleibt. Tritt jedoch im Untersuchungszeitraum ein konkurrierendes Ereignis ein, welches das Auftreten des zu untersuchenden Ereignisses beeinflusst bzw. sogar verhindert, werden diese Daten in der klassischen KM Analyse ebenfalls als *nichtinformativ zensiert* behandelt. In anderen Worten bedeutet dies, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses mathematisch als gleichbleibend angenommen wird, obwohl das Ereignis zum untersuchten Zeitpunkt real nicht mehr eintreten kann. Es handelt sich daher um ein sog. *informatives Zensieren*^{36,37,39}. Wird beispielsweise auf das Ereignis *Tod durch Erkrankung* untersucht, einige Personen versterben jedoch durch eine andere Ursache, ergibt sich für den KM Schätzer eine geringere Anzahl an beobachteten Personen $[n(t)]$, welche zur Anzahl an Personen mit dem Ereignis *Tod durch Erkrankung* $[d(t)]$ zum untersuchten Zeitpunkt t ins Verhältnis gesetzt werden $[d(t)/n(t)]$. Der KM Schätzer berechnet demzufolge bei *nichtinformativem Zensieren* eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Ereignis *Tod durch Erkrankung* und folglich eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit $[1 \text{ minus KM}]$ für die Gesamtkohorte mit der

Erkrankung^{35,37}. Der klassische Ansatz zur Überlebenszeitanalyse liefert hier also nur eine vergrößerte bzw. in diesem Beispiel sogar eine falsch niedrige Überlebenswahrscheinlichkeit mit der untersuchten Erkrankung^{36,37,39,40}. Dementsprechend kann auch der Einfluss von Kofaktoren bzw. (ggf. kostenintensiven) therapeutischen Interventionen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. auf ein bestimmtes (klinisch relevantes) Ereignis mittels Cox-proportionalem Hazard-Modell vergrößert oder verzerrt geschätzt und folglich missinterpretiert werden. Dies könnte zu relevanten gesundheitlichen Konsequenzen für die Patienten sowie unterschätzten finanziellen Belastungen für das Gesundheitssystem führen^{36,39-41}.

1.2.2 Das Mehrstadienmodell als erweiterte Überlebenszeitanalyse

MSM sind eine relativ neue Methode zur erweiterten Überlebenszeitanalyse⁴²⁻⁴⁵. Sie basieren auf einem semiparametrischen Regressionsmodell nach Cox⁴⁶ und sind als kontinuierliche stochastische Prozesse mit einer endlichen Anzahl an Stadien, verknüpft durch nicht-homogene Markov-Ketten, definiert^{42,45}. Der Übergang von einem Stadium zum nächsten wird dabei sowohl von dem vorangegangenen Ereignis^{42,45} als auch durch Kofaktoren beeinflusst⁴³. Die Übergänge zwischen den Stadien werden Ereignisse bzw. Transitionen genannt. Eine zu untersuchende Person besetzt zu jedem Zeitpunkt ein bestimmtes Stadium, d. h. ist in einem bestimmten Zustand^{42,43,45}. Je nach wissenschaftlicher Fragestellung wurden verschiedene Typen von MSM entwickelt. Der Aufbau des MSM bzw. die Anordnung der Stadien erfolgt dabei chronologisch und aus klinisch-logischer Sicht^{44,47}. Ausgehend von einem *initialen* Stadium werden sog. *transiente*, d. h. passierbare Zwischenstadien, sowie *absorbierende*, d. h. finale Stadien definiert. Eine Transition kann unidirektional, sprich unumkehrbar oder bidirektional, also in beide Richtungen zwischen zwei Stadien erfolgen. Die Stadien können dabei entweder sequentiell, d. h. hintereinandergeschaltet, oder verzweigt moduliert werden^{44,45,47}. Der verzweigte Aufbau wird meist bei konkurrierenden Ereignissen angewandt³⁸ und liegt auch dem MSM dieser Arbeit zugrunde (vgl. Zusatzabbildung Z1). Der Übergang zwischen den Stadien wird durch sog. *Transitionsintensitäten*, [syn. *ursachenspezifische Gefährdungen*; engl. *cause-specific hazards*; CSH] bedingt^{38,43,45,48}. Aus CSH und Überlebensfunktion wird die *kumulative Inzidenzfunktion* [engl. *cumulative incidence function*; CIF]⁴⁹, d. h. der Anteil an Personen, welche bis zu einem bestimmten Zeitpunkt ein bestimmtes Stadium okkupiert hatten oder okkupieren, moduliert. Die CIF liefert eine deutlich feiner geschätzte Ereigniswahrscheinlichkeit als der KM Schätzer. Für die Untersuchung des Einflusses von Kofaktoren auf eine bestimmte Transition ist die Regressionsanalyse der CIF folglich einer Cox-Regression nach KM vorzuziehen^{36,44,49,50}. Die CIF werden jedoch bei mehreren Transitionen schnell unübersichtlich bzw. im MSM mit vielen Stadien schwer in ihrer

Gesamtheit zu interpretieren^{36,44,49}. In epidemiologischen Studien wird daher häufiger die Berechnung von Stadienwahrscheinlichkeiten mittels Aalen-Johansen Schätzer der CIF⁴² gewählt. Es handelt sich hierbei um eine mathematische Zusammenführung der CIF verschiedener Transitionen, welche in einer gemeinsamen Abbildung (sog. *stacked-plots*) intuitiv verständlich visualisiert werden können^{36,48,51}.

MSM sind besonders geeignet für Untersuchungen von Langzeitüberlebenden oder chronischen Krankheiten, da im Verlauf diverse und ggf. konkurrierende Ereignisse eintreten könnten^{36,38,52}. Weiterhin ist es möglich, ein prädiktives Modell, ausgehend von einem bestimmten Zeitpunkt der Erkrankung, für den weiteren Krankheitsverlauf zu berechnen. Dieses kann bei zukünftigen Patienten zur Risikoabschätzung der weiteren Entwicklung sowie als Basis für klinische Entscheidungsfindungen genutzt werden^{40,44,52}. Dennoch kamen MSM bis dato wenig in klinischen Studien zur Anwendung⁴¹. Die Entwicklung von Softwareprogrammen⁵³ wie dem in dieser Studie angewandten R-Paket *mstate*⁵⁴ hat dazu beigetragen, dass MSM in jüngerer Zeit vermehrt für klinischen Studien herangezogen wurden^{51,52,55}.

1.3 Rechtfertigung der Anwendung einer Mehrstadienanalyse auf eine Kohorte von Erkrankten mit PLGG

Diese im *Journal of Cancer* 2019 publizierte Studie ist bis dato die erste Mehrstadienanalyse einer rein pädiatrisch-onkologischen Kohorte. Aufgrund des häufig chronischen Krankheitsverlaufs der PLGG ist eine detailliertere Überlebenszeitanalyse, im Sinne eines MSM, unter Berücksichtigung von konkurrierenden Ereignissen, welche in der Krankheitsgeschichte auftreten können, gerechtfertigt. Damit können die Wachstumscharakteristika der Tumore und der dynamische Einfluss multipler und multimodaler Behandlungen als nicht-primäre Ereignisse berücksichtigt werden^{42,44,45}.

Eine frühzeitige Identifizierung von Prognosefaktoren, insbesondere für eine hochgradig progressive Erkrankung, welche mehrere Interventionen erfordert und folglich ein erhöhtes Risiko für ZNS-Schäden und Langzeitfolgen birgt^{4,13-16}, ist unerlässlich. Dies könnte die Risikoabschätzung für den fortschreitenden Krankheitsverlauf sowohl zu Beginn der Erkrankung als auch im Verlauf verbessern^{36,52}. Das MSM könnte folglich als Unterstützung für evidenzbasierte Entscheidungen sowie für Gespräche mit den Patienten und ihren Familien zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung dienen^{40,44,52}.

2. Patienten und Methodik

2.1 Fragestellungen

Angesichts der im Kapitel 1.3 geschilderten Notwendigkeit für eine erweiterte Überlebenszeitanalyse der PLGG-Erkrankungen mittels MSM sowie der für das MSM im Kapitel 1.2 detailliert erörterten Möglichkeiten, ergaben sich für diese Arbeit die folgenden Fragestellungen:

- 1) Ist das MSM auf die Kohorte der PLGG-Patienten anwendbar?
- 2) Wie ist der Krankheitsverlauf nach Diagnose für a) die Gesamtgruppe bzw. b) größere Untergruppen der PLGG über ein erstes klinisches Ereignis hinaus?
- 3) Welche Untergruppen haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen progressiven Krankheitsverlauf bzw. zu versterben?
- 4) Welche Untergruppen haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für keine bzw. wenige therapeutische Interventionen im Krankheitsverlauf sowie eine geringere Wahrscheinlichkeit zu versterben?
- 5) Wie ist die prognostische Wahrscheinlichkeit für den Krankheitsverlauf der nachfolgenden Jahre anhand des Krankheitsverlaufs der ersten zwei* Jahre nach Diagnose?

2.2 Einschluss der Studienteilnehmer

Für diese Studie wurden alle Personen mit PLGG, welche im Rahmen der *International Society of Pediatric Oncology – Low-Grade Glioma 2004 [SIOP-LGG 2004] Studie* in Deutschland rekrutiert und behandelt wurden, eingeschlossen. Die prospektive Interventionsstudie *SIOP-LGG 2004* (registriert bei ClinicalTrials.gov PRS NCT00276640, EudraCT-Nummer 2005-005377-29) war vom 01.04.2004 bis zum 31.03.2012 aktiv und schloss alle Erkrankten ein, welche jünger als 18 Jahre waren, ein neudiagnostiziertes Gliom WHO Grad I oder II^{56,57} und keine vorangegangene Intervention hatten. Wenn möglich erhielten alle Patienten eine OP zur größtmöglichen Resektion des Tumors oder eine diagnostische Biopsie und wurden im Anschluss beobachtet. Kinder und Jugendliche mit NF-1 und PLGG im Bereich des Hypothalamus oder der Sehbahn sowie Erkrankte ohne NF-1, deren Tumor eindeutig eine Beteiligung der Sehbahn zeigten, wurden ohne Biopsie und entsprechend mit alleiniger klinischer und radiologischer Sicherung eines PLGG eingeschlossen. Die histologische oder radiologische Diagnose eines PLGG erfolgte durch Begutachtung in Referenzzentren. In der Beobachtungsgruppe verblieben

* Der Zeitpunkt 2 Jahre nach Diagnose wurde aus klinischer Sicht gewählt, damit Patienten nach einer ChT von 85 Wochen theoretisch noch die Möglichkeit eines weiteren Stadienwechsels hatten.

alle Teilnehmenden ohne adjuvante Therapie. Weitere chirurgische Interventionen waren jedoch möglich, wenn ein Progress im Sinne einer Zunahme des Tumolvolumens von mehr als 25 % oder eine neue Läsion radiologisch gesichert wurde und/oder klinisch relevante mit dem Tumor assoziierte ophthalmologische oder lebensbedrohliche Symptome auftraten. War eine chirurgische Intervention unter den o. g. Umständen nicht möglich, erhielten alle NF-1 negativen Kinder unter 8 Jahren eine ChT über 85 Wochen. Diese erfolgte randomisiert: Standard-Therapie Vincristin plus Carboplatin [VC] versus intensivierte Therapie mit zusätzlich Etoposid [VCE]. NF-1 negative Kinder und Jugendliche über 8 Jahre erhielten entsprechend der Einschätzung des behandelnden onkologischen Teams entweder eine ChT oder eine RT (meistens eine externe Strahlentherapie mit 54 Gy, seltener eine Protonenbestrahlung, Brachytherapie oder interstitielle Radiochirurgie). NF-1 positive Personen mit PLGG erhielten die Standard-ChT VC. Wurde eine erneute Intervention unter den o. g. Kriterien notwendig, entschied das onkologische Team der behandelnden Klinik über die Art (OP, ChT oder RT) der weiteren Therapie¹⁰.

2.3 Statistische Analyse

2.3.1 Aufbau des grundlegenden Mehrstadienmodells und des zur weiteren Analyse angewandten 7-Stadien-Modells

Das schematische Modell (Zusatzabbildung Z1) welches den nachfolgenden Berechnungen zugrunde liegt, wurde als Markov'sches MSM basierend auf einem transitionsspezifischen Cox-Modell mit fortlaufender Zeitmessung und unidirektionalen Transitionen^{45,46} konstruiert. Die *Krankheitsstadien*, welche eine Person nach dem initialen Stadium *Diagnose* durchlaufen konnte, wurden nach Art der therapeutisch notwendigen Intervention, d. h. *chirurgisch* versus *adjuvant* (ChT oder RT), unterschieden und als transiente Stadien definiert. Das Ereignis *Versterben durch jede Ursache* wurde als absorbierendes Stadium festgelegt. Der Zeitpunkt für das Eintreten in ein nächstes Stadium wurde entsprechend dem Datum einer radiologisch oder klinisch notwendigen chirurgischen oder adjuvanten Intervention bzw. dem Todesdatum definiert. Für jede Person wurde eine Status- und eine Zeitvariable pro Stadium berechnet, welche den Stadienverlauf und die Verweildauer pro Stadium über den gesamten Beobachtungszeitraum festlegte⁴⁸.

Daraus erfolgte die Berechnung eines ersten, ausführlichen Mehrstadienmodells mit allen Stadien, welche mindestens von einer Person der PLGG-Kohorte innerhalb des Beobachtungszeitraums erreicht wurden (Abbildung 1). Für eine robuste Mehrstadienanalyse wurde das Modell insofern reduziert, dass nur Transitionsstadien mit mindestens 60 Patienten berücksichtigt wurden (Abbildung 2). Gleichbleibend starteten alle Patienten

mit dem initialen Stadium *Diagnose* (Stadium 1). In diesem konnten sie im gesamten Beobachtungszeitraum verbleiben oder entlang der möglichen Transitionswege durch 5 o. g. transiente *Krankheitsstadien* (Stadien 2 – 6) sowie zu einem absorbierenden Stadium *Versterben durch jegliche Ursache* (Stadium 7) wechseln.

2.3.2 Definition der Progressionsstadien

Entsprechend der Anzahl an notwendigen Interventionen, welche aus klinischer Sicht stellvertretend für eine unterschiedliche Aggressivität der Tumorbilogie steht, wurden die folgenden drei Progressionsstufen definiert:

- (i) Nicht-progressiv: keine Intervention oder eine chirurgische Intervention ausreichend (Stadien 1 und 2).
- (ii) Niedriggradig progressiv: zwei oder mehr chirurgische Interventionen ohne vorangegangene adjuvante Therapie und/oder eine erste adjuvante Therapie (Stadien 3 und 4).
- (iii) Hochgradig progressiv: erneute chirurgische Intervention nach erster adjuvanter Intervention und/oder zwei oder mehr adjuvante Therapien (Stadien 5 und 6).

2.3.3 Einteilung der Untergruppen zur Mehrstadienanalyse

Die Einteilung der Untergruppen der PLGG-Kohorte nach Kofaktoren wurde von der vorangegangenen *HIT-LGG-1996⁶ Studie* sowie der Interventionsstudie *SIOP-LGG 2004¹⁰* übernommen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen. Entsprechend wurde der Krankheitsverlauf folgender Untergruppen mit mind. 40 PLGG-Patienten untersucht:

- (i) Altersgruppe bei Diagnose: A) < 1 Jahr, B) 1 – 7 Jahre, C) ≥ 8 Jahre.
- (ii) Geschlecht: A) männlich, B) weiblich.
- (iii) Primäre Lokalisation bei Diagnose: A) Zerebrale Hemisphäre, B) SML, C) Zerebellum, D) Hirnstamm, E) Rückenmark, F) laterale Ventrikel.
- (iv) Histologische Hauptgruppe bei Diagnose: A) PA WHO I, B) DA WHO II, C) Neuronale und gemischt neuronal-gliale Tumore, D) Niedriggradige neuroepitheliale oder gliale Läsionen, nicht anderweitig spezifiziert [US-engl. *pediatric low-grade glioma not otherwise specified*; PLGG-NOS].
- (v) NF-1 Status: A) negativ, B) positiv.

2.3.4 Statistische Analyse der Daten

Nominale Daten wurden mittels absoluter und relativer Frequenz (Abbildungen 1 – 2; Tabelle 1), metrische Daten mittels des Medians, dem Minimum und dem Maximum zusammengefasst (Tabelle 1). Die mediane Beobachtungszeit [engl. *follow-up*] für die gesamte Kohorte wurde mit dem KM Schätzer berechnet³⁵. Die Mehrstadienanalyse erfolgte entsprechend des von de Wreede et al. 2011 publizierten Tutorials⁴⁸. Die Berechnung der Stadienwahrscheinlichkeiten inkl. Aalen Standardfehler erfolgte unter Anwendung des Aalen-Johansen Schätzers⁴² für die gesamte Kohorte (Abbildung 3; Zusatztabelle Z2), für Risikogruppen mit mindestens 40 Patienten (Abbildungen 4 – 8; Zusatztabelle Z3) sowie für das Prognostische Modell (Abbildung 9; Zusatztabelle Z4). Die Analyse erfolgte bis einschließlich 10 Jahre nach Diagnose, da die mediane Beobachtungszeit der Kohorte weniger als 10 Jahre betrug und die Berechnung für spätere Zeitpunkte ungenauere Werte geliefert hätte. Um eine robuste statistische Analyse zu gewährleisten, konnte der Einfluss weiterer in Tabelle 1 aufgeführter Untergruppen mit geringeren Fallzahlen (< 40 Personen pro Gruppe) nicht untersucht werden. Die Studie wurde als rein explorative Untersuchung angelegt.

2.3.5 Angewandte Software

Die Aufbereitung der Rohdaten in das für die Analyse notwendige Format erfolgte mit *Microsoft® Excel for Mac, Version 15.30*. Die Analyse der Daten erfolgte mithilfe der statistischen Software *R 3.4.2*⁵⁸. Die Berechnung der medianen Überlebenszeit erfolgte mit dem R Packet *survival*⁵⁹. Die Berechnung der Stadienwahrscheinlichkeiten inkl. Aalen Standardfehler zu bestimmten Zeitpunkten sowie deren Visualisierung (*stacked-plot figures*) erfolgte mit dem R Packet *mstate*⁵⁴. Die Visualisierung der Stadien für das schematische Modell (Zusatzabbildung Z1) sowie der Stadien mit den absoluten Zahlen pro Stadium im gesamten (Abbildung 1) und im reduzierten Modell (Abbildung 2) erfolgte mittels *Microsoft® PowerPoint for Mac, Version 15.30*.

3. Wesentliche neue Ergebnisse und Diskussion dieser im Kontext der aktuellen Literatur

3.1 Demographische und klinische Merkmale der Kohorte

Für diese Arbeit wurden 1587 Personen mit einem PLGG, welche im Zeitraum vom 01.04.2004 bis zum 31.03.2012 in die *SIOP-LGG 2004-Studie* eingeschlossen und in Deutschland behandelt wurden, identifiziert. Die für die Mehrstadienanalyse relevanten Daten und Ereignisse wurden bis zum Stichtag 27.04.2016 erhoben. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 6,3 Jahren. In Tabelle 1 sind die demographischen und klinischen Merkmale der rekrutierten Patienten zusammengefasst. Die Verteilung dieser Merkmale entsprach vergleichbaren aktuellen epidemiologischen Studien^{6,7,11}. Für die gesamte Kohorte fanden sich bis zu 5 chirurgische Interventionen ohne vorangegangene adjuvante Therapie sowie bis zu 5 adjuvante Therapien (Abbildung 1). Die maximale Anzahl an Interventionen war 9 (4 chirurgische sowie 5 adjuvante Interventionen) für eine NF-negative Patientin mit pilomyxoidem Astrozytom Grad II im Bereich des Chiasma Opticum. Die Zusammenschau aller Ereignisse ergab ein MSM mit insgesamt 22 Stadien und 44 Transitionen zwischen diesen Stadien (Abbildung 1). Die Mehrzahl der Erkrankten (77 %) bedurfte einer und 15 % zwei chirurgischer Interventionen ohne weitere Therapie. Knapp ein Drittel (30 %) erhielt eine adjuvante Therapie mit oder ohne vorangegangene chirurgische Intervention. Insgesamt wurden bei 27 (2 %) Erkrankten im Verlauf Transformationen zu hochgradigen Gliomen diagnostiziert. Fünfundfünfzig (3 %) Patienten waren zum Stichtag verstorben.

Tabelle 1: Demographische und klinische Merkmale der in Deutschland behandelten Patienten mit pädiatrischem niedriggradigem Gliom.

| | Median | (min. / max.) |
|---|--------------------|----------------|
| Alter bei Diagnose [Jahre] | 7.60 | (0.10 / 17.90) |
| Altersgruppe bei Diagnose [Jahre] | absolut (n) | (%) |
| <1 | 75 | (4.7) |
| 1-7 | 748 | (47.1) |
| ≥ 8 | 764 | (48.1) |
| Geschlecht | | |
| Männlich | 847 | (53.4) |
| Weiblich | 740 | (46.6) |
| Primäre Lokalisation bei Diagnose | | |
| Zerebrale Hemisphären | 320 | (20.2) |
| Supratentorielle Mittellinie | 580 | (36.6) |
| Zerebellum | 467 | (29.4) |
| Kaudaler Hirnstamm | 119 | (7.5) |
| Rückenmark | 56 | (3.5) |
| Laterale Ventrikel | 44 | (2.8) |
| Primär disseminiert | 1 | (0.1) |
| Histologische Hauptgruppe bei Diagnose | | |
| Pilozytische Astrozytome WHO I | 869 | (54.8) |
| Diffuse Astrozytome WHO II | 136 | (8.6) |
| Oligodendrogliome WHO II | 4 | (0.3) |
| Oligoastrozytome WHO II | 8 | (0.5) |
| Neuronale und gemischt neuronal-gliale Tumore | 203 | (12.8) |
| PLGG-NOS | 63 | (4.0) |
| Keine Histologie / klinische Diagnose | 304 | (19.2) |
| Neurofibromatose [NF] Status | | |
| NF negativ | 1352 | (85.2) |
| NF-1 | 233 | (14.7) |
| NF-2 | 2 | (0.1) |
| Tuberose Sklerose Komplex [TSC] | | |
| TSC negativ | 1561 | (98.4) |
| TSC positiv | 26 | (1.6) |
| Tumorresektionsausmaß bei der 1. OP | | |
| Komplette Resektion | 522 | (32.9) |
| Subtotale Resektion | 138 | (8.7) |
| Partielle Resektion | 360 | (22.7) |
| Biopsie | 263 | (16.6) |

1587 Patienten mit PLGG, welche zwischen dem 01.04.2004 und dem 31.03.2012 in Deutschland behandelt und bis zum 27.04.2016 in der *SIOP-LGG 2004 Studie* beobachtet wurden. Der Prozentsatz (%) der Patienten, bezogen auf die gesamte Gruppe, ist in Klammern angegeben. Tabelle modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

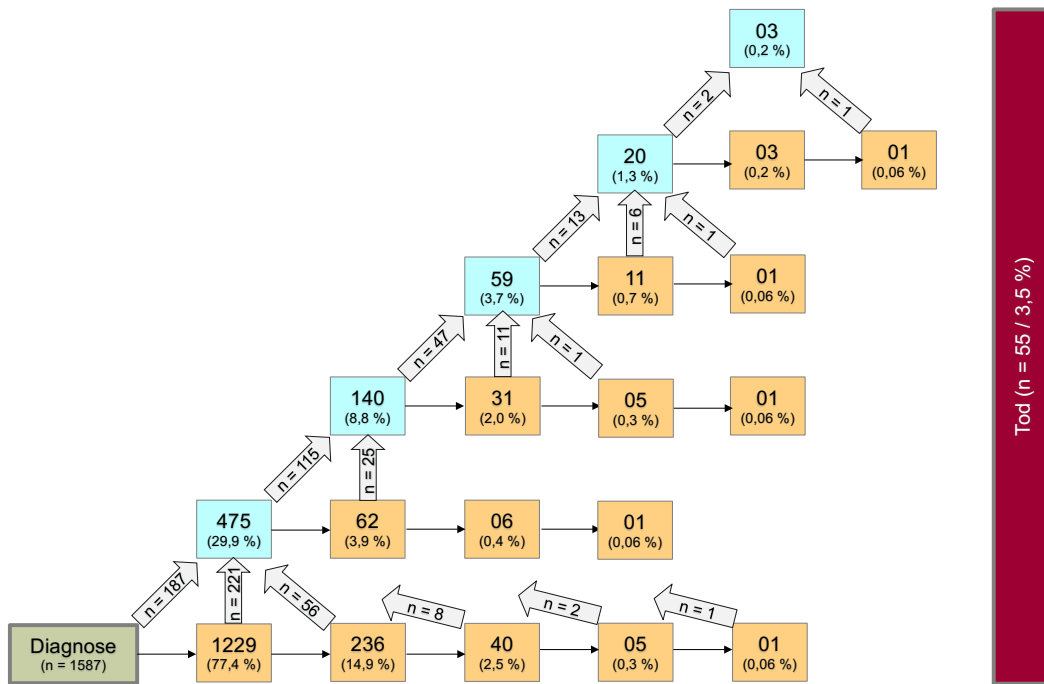


Abbildung 1: Komplettes Mehrstadienmodell für die Gesamtkohorte der PLGG-Patienten. Absolute und relative (%) Zahlen der PLGG-Patienten in Deutschland, welche jemals die jeweiligen Stadien (farbiger Kästen) durchlaufen bzw. erreicht hatten. Anzahl an Stadien: 22; Anzahl an möglichen Transitionen: 56; Anzahl an tatsächlich stattgehabten Transitionen inkl. der Transitionen in das Stadium „Tod“: 44. Initiales Stadium „Diagnose“ (grün); transiente Zwischenstadien „chirurgische Intervention“ (gelb) bzw. „adjuvante Intervention“ (türkis); absorbierendes Stadium „Tod“ (rot). Die Pfeile zwischen den Stadien entsprechen der Richtung der möglichen Transitionen. Die Nummern in den Pfeilen entsprechen der Anzahl an Personen, welche von einem zum nächsten Stadium wechselten. Die Anzahl an Personen, welche in horizontaler Richtung das Stadium wechselten, entspricht der Anzahl an Personen im entsprechend nächsten (rechten) Kasten (aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgeführt). Transitions Pfeile in das Stadium „Tod“ nicht dargestellt (Übersichtlichkeit). Abbildung modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

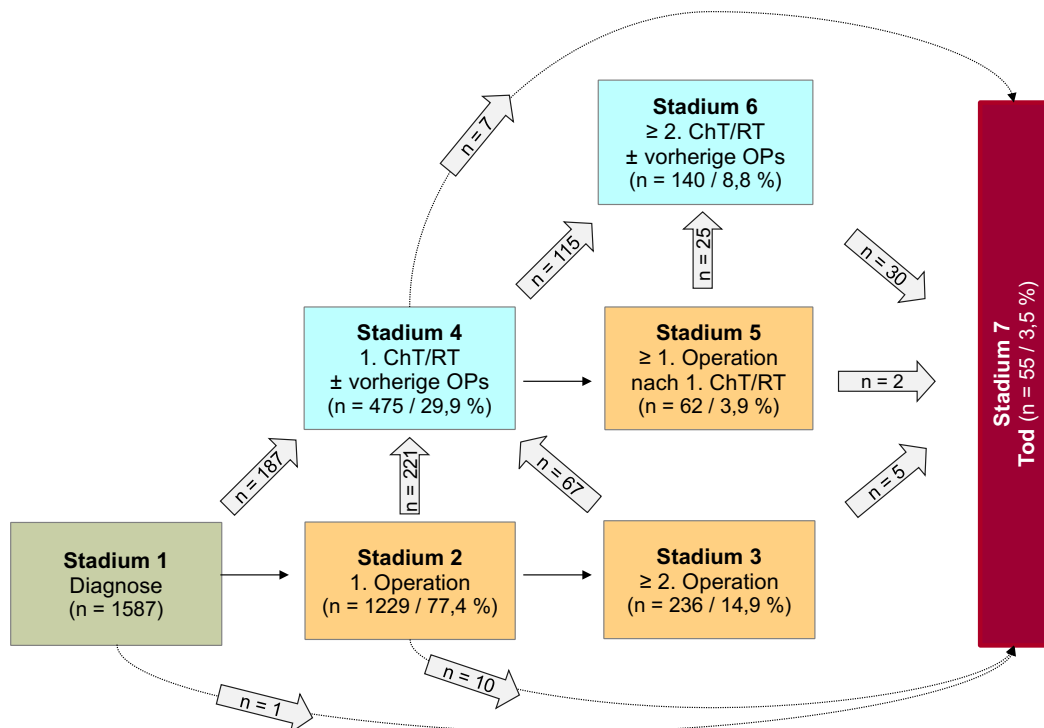


Abbildung 2: 7-Stadien-Modell zur Mehrstadienanalyse der Gesamtkohorte von PLGG-Patienten. Reduziertes MSM (Transitionsstadien mit mind. 60 Patienten pro Stadium): Absolute und relative (%) Anzahl an PLGG-Patienten in Deutschland, welche jemals die jeweiligen Stadien (farbiger Kästen) durchlaufen bzw. erreicht hatten. Anzahl an Stadien 7; Anzahl an stattgehabten Transitionen: 14. Initiales Stadium „Diagnose“ (Stadium 1; grün); transiente Zwischenstadien „chirurgische Intervention“ (Stadien 2, 3 und 5; gelb) bzw. „adjuvante Intervention“ (Stadien 4 und 6; türkis); absorbierendes Stadium „Tod“ (Stadium 7; rot). Die Pfeile zwischen den Stadien entsprechen der Richtung der möglichen Transitionen von einem zum nächsten Stadium. Die Nummern in den Pfeilen entsprechen der Anzahl an Personen, welche von einem zum nächsten Stadium wechselten. Die Anzahl an Personen, welche in horizontaler Richtung das Stadium wechselten, entspricht der Anzahl an Personen im entsprechend nächsten (rechten) Kasten (aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgeführt). Abbildung modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

3.2 Mehrstadienanalyse der gesamten Kohorte der PLGG-Patienten anhand des 7-Stadien-Modells

Das für die weitere Analyse reduzierte Modell (vgl. Punkt 2.3.1) umfasste 7 Stadien und 14 mögliche Transitionen (Abbildung 2). Abbildung 3 visualisiert die Stadienwahrscheinlichkeiten der Gesamtkohorte für die ersten 10 Jahre nach Diagnose: Die höchsten 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit fand sich für eine nicht-progressive Erkrankung, d. h. entweder keine Intervention (0,11; Stadium 1) oder eine chirurgische Intervention (0,49; Stadium 2) erhalten zu haben. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 5 Jahre nach Therapie zu versterben war mit 0,02 gering. Dies spiegelte sich bereits in anderen Studien mit klassischen KM Analysen wider^{6,7,11}. Es zeigte sich jedoch eine relevante 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 0,30 für die bisher in der Literatur statistisch wenig untersuchte niedriggradig progressive Erkrankung: d.h. mind. zwei chirurgische Interventionen ohne vorangegangene adjuvante Therapien (0,11; Stadium 3) oder eine adjuvante Therapie (0,19; Stadium 4). Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für die bisher in der Literatur noch nicht beschriebene hochgradig progressive PLGG-Erkrankung war 0,08. Diese Zahlen verdeutlichen die Belastung der Erkrankten und ihrer Familien durch die Notwendigkeit wiederkehrender chirurgischer oder adjuvanter Therapien sowie deren erhöhtes Risiko für Langzeitnebenwirkungen und verminderte Überlebensqualität^{4,13–16}.

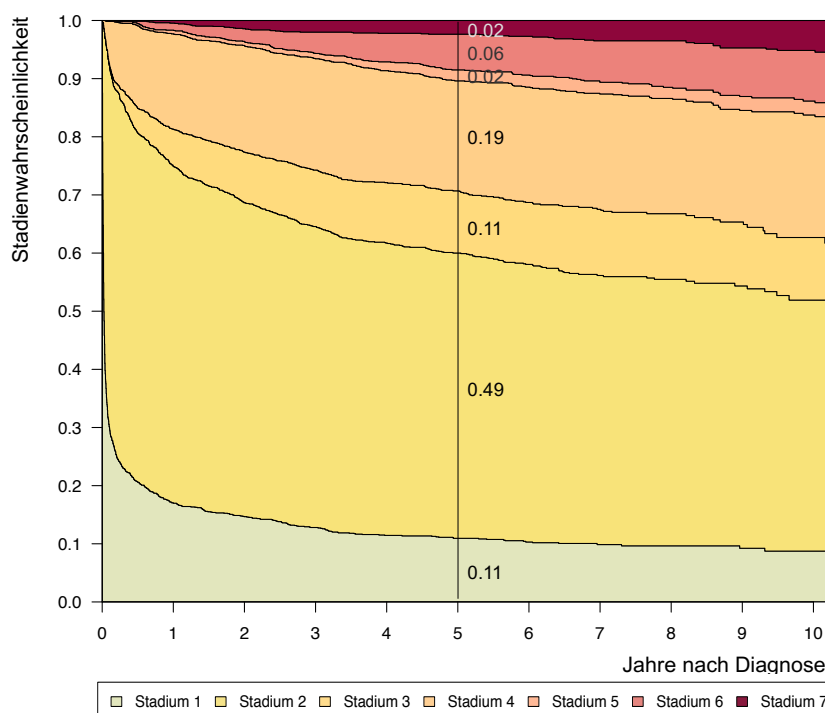


Abbildung 3: Stadienwahrscheinlichkeiten für die gesamte Kohorte der PLGG-Patienten. *Stacked-plot figure* zur Verlaufsvisualisierung über die ersten 10 Jahre nach Diagnose für die Gesamtkohorte (n = 1587) der PLGG-Patienten sowie exakte Angabe der Stadienwahrscheinlichkeiten für den Zeitpunkt 5 Jahre nach Diagnose. Stadium 1: Diagnose; Stadium 2: erste chirurgische Intervention ohne adjuvante Therapie; Stadium 3: ≥ 2 chirurgische Interventionen ohne adjuvante Therapie; Stadium 4: erste adjuvante Therapie \pm vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 5: ≥ 1 chirurgische Intervention(en) nach vorangegangener adjuvanter Therapie; Stadium 6: ≥ 2 adjuvante Therapien \pm vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 7: Tod durch jegliche Ursache. Abbildung modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

3.3 Mehrstadienanalyse für mögliche Risikofaktoren

Es folgte die Berechnung und Analyse der Stadienwahrscheinlichkeiten für die entsprechenden Untergruppen bis zu 10 Jahre nach Diagnose (vgl. Abbildungen 4 – 8 und Zusatz-tabelle Z3).

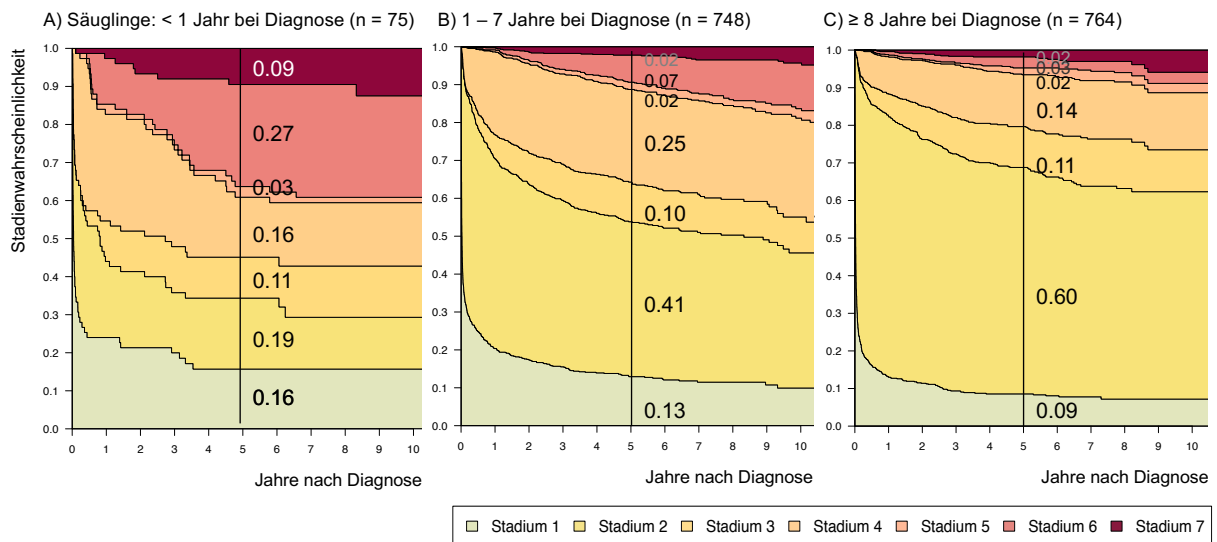


Abbildung 4: Verlauf der Stadienwahrscheinlichkeiten für PLGG-Patienten – nach Altersgruppe. *Stacked-plot figure* zur Verlaufsvisualisierung über die ersten 10 Jahre nach Diagnose für die Untergruppe *Alter* – A) < 1 Jahr bei Diagnose, B) 1 – 7 Jahre bei Diagnose, C) ≥ 8 Jahre bei Diagnose – sowie exakte Angabe der Stadienwahrscheinlichkeiten für den Zeitpunkt 5 Jahre nach Diagnose. Stadium 1: Diagnose; Stadium 2: erste chirurgische Intervention ohne adjuvante Therapie; Stadium 3: ≥ 2 chirurgische Interventionen ohne adjuvante Therapie; Stadium 4: erste adjuvante Therapie ± vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 5: ≥ 1 chirurgische Intervention(en) nach vorangegangener adjuvanter Therapie; Stadium 6: ≥ 2 adjuvante Therapien ± vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 7: Tod durch jegliche Ursache. Abbildung modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

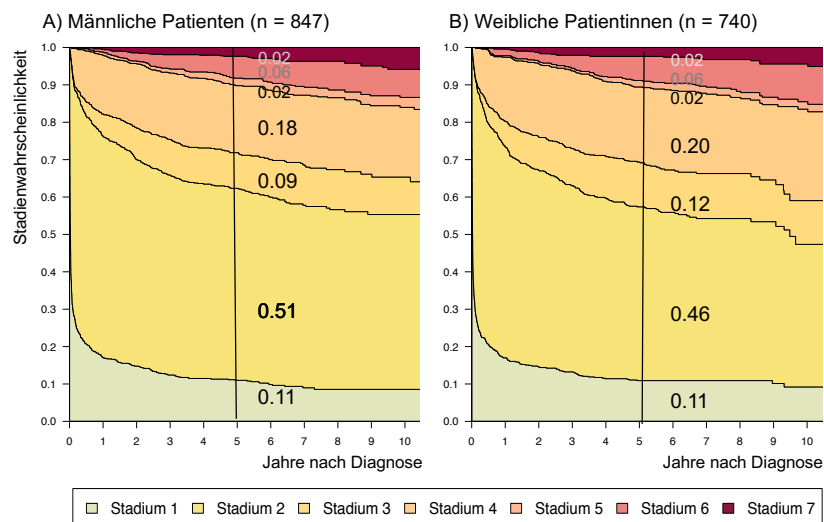


Abbildung 5: Verlauf der Stadienwahrscheinlichkeiten für PLGG-Patienten – nach Geschlecht. *Stacked-plot figure* der Stadienwahrscheinlichkeiten über die ersten 10 Jahre nach Diagnose für die Untergruppe *Geschlecht* – A) männliche Patienten, B) weibliche Patientinnen – sowie exakte Angabe der Stadienwahrscheinlichkeiten für den Zeitpunkt 5 Jahre nach Diagnose. Stadium 1: Diagnose; Stadium 2: erste chirurgische Intervention ohne adjuvante Therapie; Stadium 3: ≥ 2 chirurgische Interventionen ohne adjuvante Therapie; Stadium 4: erste adjuvante Therapie ± vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 5: ≥ 1 chirurgische Intervention(en) nach vorangegangener adjuvanter Therapie; Stadium 6: ≥ 2 adjuvante Therapien ± vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 7: Tod durch jegliche Ursache. Abbildung modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

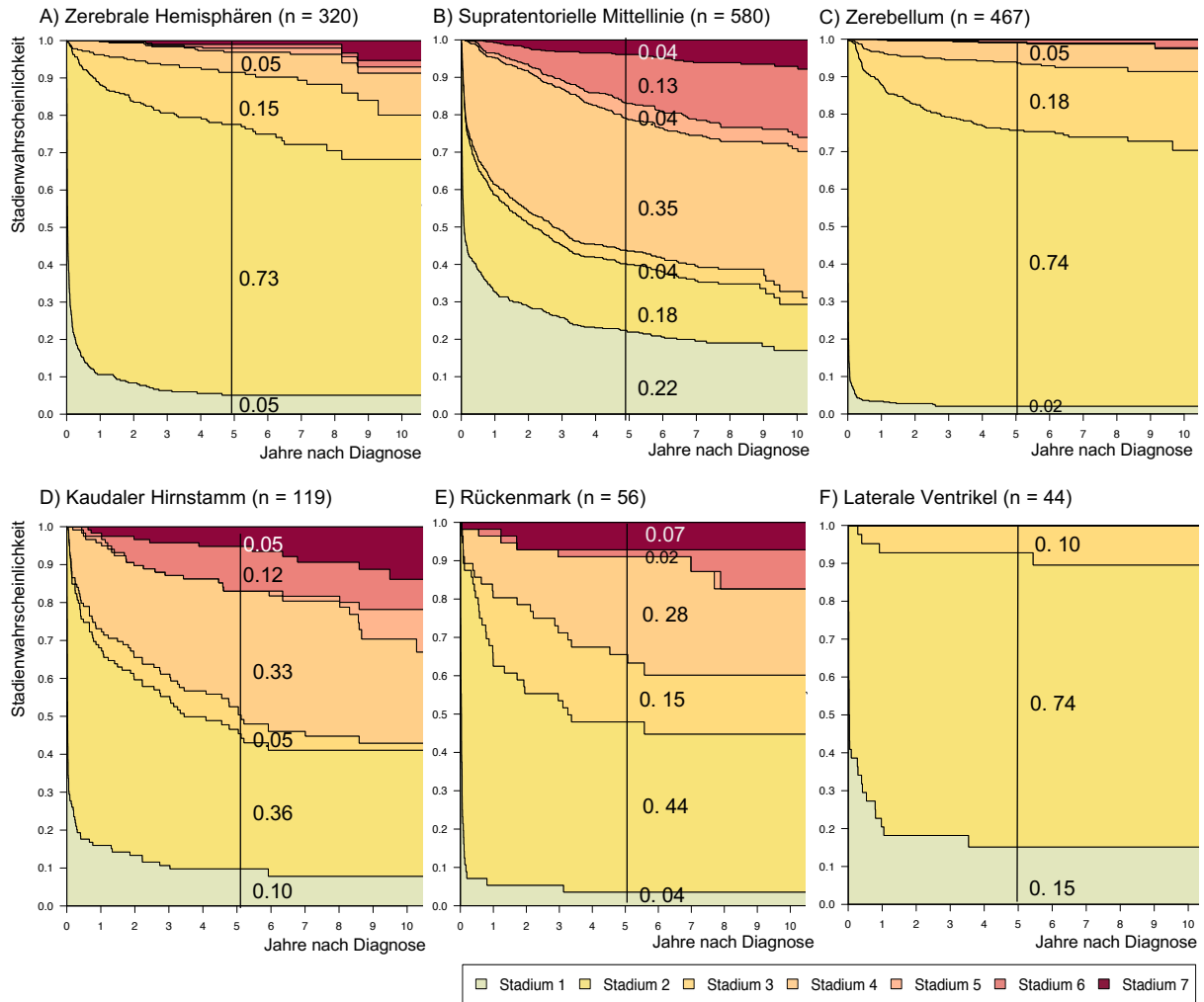


Abbildung 6: Verlauf der Stadienwahrscheinlichkeiten für PLGG-Patienten – nach Tumorlokalisation. *Stacked-plot figure* der Stadienwahrscheinlichkeiten über die ersten 10 Jahre nach Diagnose für die Untergruppe *Tumorlokalisation* – A) zerebrale Hemisphären, B) SML, C) Zerebellum, D) kaudaler Hirnstamm, E) Rückenmark, F) laterale Ventrikel – sowie exakte Angabe der Stadienwahrscheinlichkeiten für den Zeitpunkt 5 Jahre nach Diagnose. Stadium 1: Diagnose; Stadium 2: erste chirurgische Intervention ohne adjuvante Therapie; Stadium 3: ≥ 2 chirurgische Interventionen ohne adjuvante Therapie; Stadium 4: erste adjuvante Therapie \pm vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 5: ≥ 1 chirurgische Intervention(en) nach vorangegangener adjuvanter Therapie; Stadium 6: ≥ 2 adjuvante Therapien \pm vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 7: Tod durch jegliche Ursache. Abbildung modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

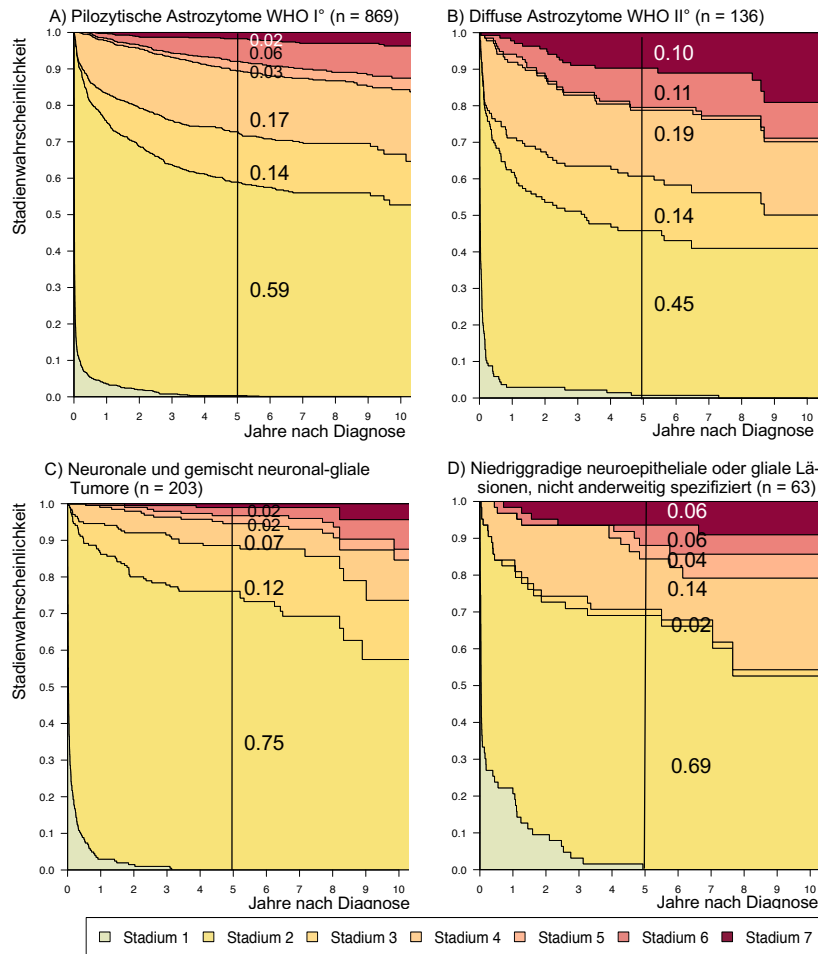


Abbildung 7: Verlauf der Stadienwahrscheinlichkeiten für PLGG-Patienten – nach Histologie. Stacked-plot figure der Stadienwahrscheinlichkeiten über die ersten 10 Jahre nach Diagnose für die Untergruppe *Histologie* – A) PA WHO I°, B) DA WHO II°, C) Neuronale und gemischt neuronal-gliale Tumore, D) PLGG-NOS – sowie exakte Angabe der Stadienwahrscheinlichkeiten für den Zeitpunkt 5 Jahre nach Diagnose. Stadium 1: Diagnose; Stadium 2: erste chirurgische Intervention ohne adjuvante Therapie; Stadium 3: ≥ 2 chirurgische Interventionen ohne adjuvante Therapie; Stadium 4: erste adjuvante Therapie \pm vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 5: ≥ 1 chirurgische Intervention(en) nach vorangegangener adjuvanter Therapie; Stadium 6: ≥ 2 adjuvante Therapien \pm vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 7: Tod durch jegliche Ursache. Abbildung modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

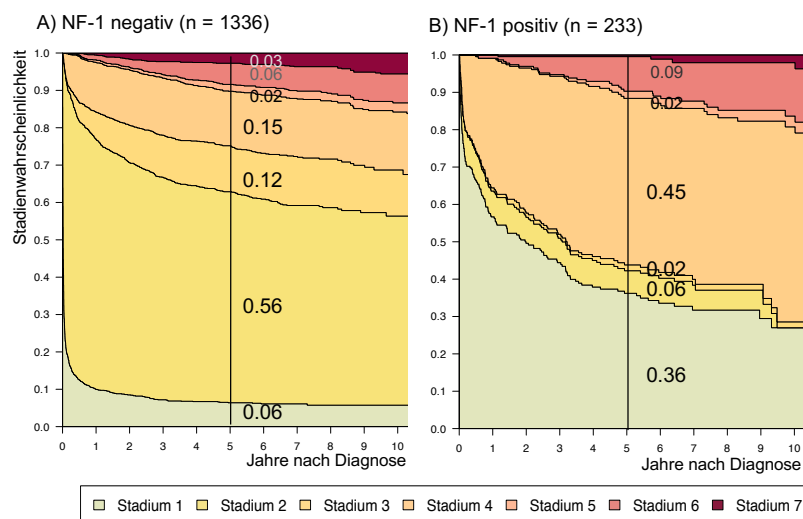


Abbildung 8: Verlauf der Stadienwahrscheinlichkeiten für PLGG-Patienten – nach NF-1 Status. Stacked-plot figure der Stadienwahrscheinlichkeiten über die ersten 10 Jahre nach Diagnose für die Untergruppe *NF-1 Status* – A) NF-1 negativ, B) NF-1 positiv – sowie exakte Angabe der Stadienwahrscheinlichkeiten für den Zeitpunkt 5 Jahre nach Diagnose. Stadium 1: Diagnose; Stadium 2: erste chirurgische Intervention ohne adjuvante Therapie; Stadium 3: ≥ 2 chirurgische Interventionen ohne adjuvante Therapie; Stadium 4: erste adjuvante Therapie \pm vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 5: ≥ 1 chirurgische Intervention(en) nach vorangegangener adjuvanter Therapie; Stadium 6: ≥ 2 adjuvante Therapien \pm vorangegangene chirurgische Intervention(en); Stadium 7: Tod durch jegliche Ursache. Abbildung modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

3.3.1 Faktoren für einen progressiven Verlauf und für eine verringerte Überlebenswahrscheinlichkeit

Die Mehrstadienanalyse relevanter Untergruppen (≥ 40 pro Gruppe) ergab eine höhere 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit zu versterben für Personen mit Diagnose eines PLGG im Säuglingsalter (0,09), mit Tumorlokalisierung im Rückenmark (0,07) sowie mit DA WHO Grad II (0,10). Im Vergleich zur Gesamtgruppe als auch zu anderen Altersgruppen hatten Säuglinge mit PLGG-Diagnose ein höheres Risiko für die Entwicklung eines hochgradig progressiven Verlaufs (0,30) und insbesondere eine hohe Wahrscheinlichkeit für zwei oder mehr adjuvante Therapien (0,27) in den ersten 5 Jahren nach Diagnose. Ein das Progressionsverhalten betreffender relevanter Geschlechterunterschied konnte nicht festgestellt werden. Bezüglich der Histologie war die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für hochgradig progressives Wachstumsverhalten am höchsten für Kinder mit DA WHO Grad II (0,12). Verglichen mit anderen Tumorlokalisationen hatten Patienten mit PLGG im Bereich der SML die höchste 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine hochgradig progressive Erkrankung (0,17). Auch war dies die Gruppe mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für eine (0,35) oder mindestens zwei (0,13) adjuvante Therapien. Allerdings fand sich in dieser Gruppe auch die größte Wahrscheinlichkeit in den ersten 5 Jahren nach Diagnose überhaupt keine Intervention erhalten zu haben (0,22). Diese Ergebnisse können mit vorangegangenen Studien mit klassischer Überlebenszeitanalyse in Einklang gebracht werden^{4-7,9-11}. Bei der Gruppe der Tumore im Bereich der SML mit einerseits hoher Wahrscheinlichkeit für eine stabile Erkrankung (Stadien 1 und 2: 0,40) oder niedriggradig progressives Wachstum (Stadien 3 und 4: 0,39) bzw. geringer Wahrscheinlichkeit zu versterben (Stadium 7: 0,04) und andererseits für hochgradig progressives Wachstumsverhalten (Stadium 5 und 6: 0,17) könnte es sich möglicherweise um zwei bereits in der Literatur beschriebene, wahrscheinlich biologisch unterschiedliche, Tumorgruppen handeln: Eine sporadisch auftretende Form mit einem aggressiven, hochgradig progressiven Wachstumsverhalten, welche trotz mehrfacher Interventionen nicht stabilisiert werden kann und eine zweite relativ niedrig-maligne Gruppe mit nicht- bzw. niedriggradig progressiver Biologie^{11,60,61}.

3.3.2 Faktoren für nicht-progressives Wachstumsverhalten und eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit

Im Vergleich zur Gesamtgruppe als auch innerhalb der jeweiligen Untergruppen fand sich ein besserer Verlauf mit höherer 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für keine Intervention oder lediglich eine OP (nicht-progressives Wachstumsverhalten; Stadien 1 und 2) für folgende Gruppen: Kinder, welche bei Diagnose älter als 1 Jahr waren (1 – 7 Jahre: 0,54; ≥ 8 Jahre: 0,69) sowie Erkrankte mit Tumorlokalisierung in den zerebralen Hemisphären (0,77), dem Zerebellum (0,76) oder in den lateralen Ventrikeln (0,89). Letztere hatten eine

fast hundertprozentige 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine stabile Erkrankung ohne adjuvante Therapie. Die neuronalen und gemischt neuronal-glialen Tumore hatten eine 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 0,75 für einen nicht-progressiven Verlauf. Es fand sich dabei insbesondere eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine oder mehrere chirurgische Interventionen (Stadien 2 und 3: 0,87). Letzteres ist unter anderem durch die Verteilung dieser Tumore im ZNS zu erklären: 69 % der neuronalen und gemischt neuronal-glialen Tumore waren in den chirurgisch einfacher bzw. risikoärmer zu erreichenden zerebralen Hemisphären lokalisiert und nur 8 % im Bereich der SML (Daten nicht dargestellt). Die Gruppe der PLGG-NOS-Patienten hatten ebenfalls eine hohe 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für einen nicht-progressiven Verlauf (0,69). Gleichzeitig zeigte sie jedoch auch eine 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit von je 0,06 für zwei oder mehr adjuvante Therapien sowie für Versterben. Die histologische Heterogenität dieser Gruppe von verschiedensten PLGG lässt keine klare Interpretation der Ergebnisse zu. Hier bedarf es weiterer molekularbiologischer Analysen zur Klassifikation der Tumore bzw. eindeutiger Zuordnung zu entsprechenden Untergruppen^{18,30}. Erkrankte mit einer rein radiologischen Diagnose und dementsprechend ohne histologische Sicherung blieben am wahrscheinlichsten unbehandelt (0,57; Stadium 1) oder erhielten eine adjuvante Therapie (0,43; Stadium 4). Fünfundsechzig Prozent (n = 198) dieser Patienten hatten Tumore im Bereich der Sehbahn und 59 % (n = 178) waren Personen mit NF-1 (Daten nicht dargestellt). Diese Zahlen spiegeln sich in den Stadienwahrscheinlichkeiten für Patienten mit NF-1 wider, bei welchen 77 % (n = 180) der Tumore im Bereich der Sehbahn lagen (Daten nicht dargestellt) und welche eine hohe 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für keine Behandlung (0,36) oder für eine adjuvante Therapie (0,45) hatten.

3.4 Prognostisches Modell – Einfluss des Krankheitsverlaufs der ersten zwei Jahre nach Diagnose auf die nachfolgenden Jahre

Ausgehend vom bisherigen Krankheits- bzw. Stadienverlauf der ersten 2 Jahre nach Diagnose wurden die Stadienwahrscheinlichkeiten der Gesamtkohorte für die folgenden Jahre berechnet (vgl. Abbildung 9; Zusatztabelle Z4): Die Vorhersagewahrscheinlichkeit für einen hochgradig progressiven Krankheitsverlauf (Stadien 5 und 6) innerhalb der nächsten 3 Jahre war am geringsten für Personen, welche innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnose keine Intervention (Stadium 1) oder lediglich eine chirurgische Intervention (Stadium 2) erhalten hatten (0,01 bzw. 0,02). Erkrankte mit einer adjuvanten Therapie (Stadium 4) innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnose hatten eine deutlich höhere 3-Jahres Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine hochgradig progressive PLGG-Erkrankung (0,25). Je höher die Anzahl der Interventionen in den ersten 2 Jahren nach Diagnose gewesen war, umso höher war die prognostische Wahrscheinlichkeit in den nächsten 3 Jahren zu versterben.

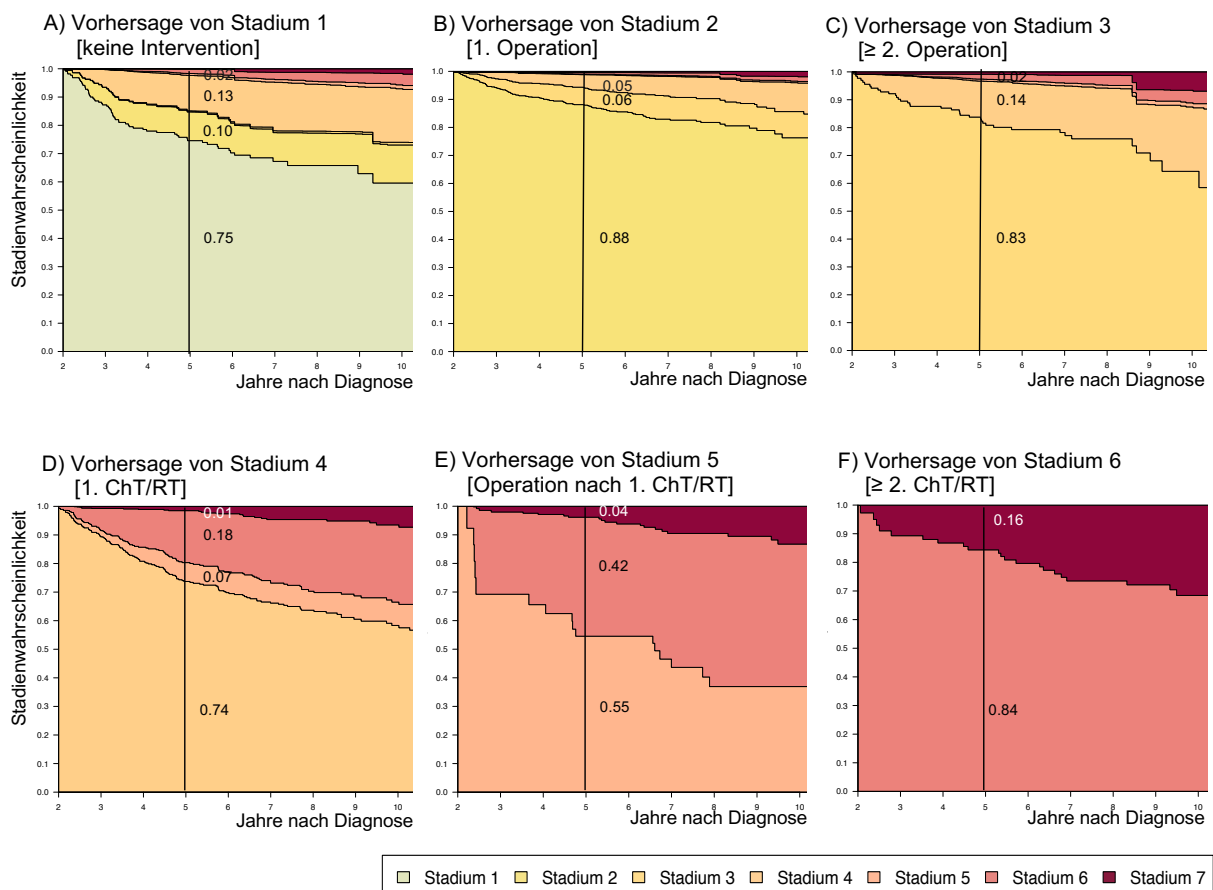


Abbildung 9: Prognostisches Modell des Krankheitsverlaufs für die gesamte Kohorte der PLGG-Patienten. Stacked-plot figure der Stadienwahrscheinlichkeiten im Zeitraum 2 – 10 Jahre nach Diagnose entsprechend des Ausgangsstadiums 2 Jahre nach Diagnose – A) Stadium 1: keine Intervention, B) Stadium 2: erste chirurgische Intervention ohne adjuvante Therapie, C) Stadium 3: ≥ 2 chirurgische Interventionen ohne adjuvante Therapie, D) Stadium 4: erste adjuvante Therapie \pm vorangegangene chirurgische Intervention(en), E) Stadium 5: ≥ 1 chirurgische Intervention(en) nach erster adjuvanter Therapie, F) Stadium 6: ≥ 2 adjuvante Therapie(n) \pm vorangegangene chirurgische Intervention(en) – der Gesamtkohorte der Patienten mit einem PLGG sowie exakte Angabe der Stadienwahrscheinlichkeiten für den Zeitpunkt 5 Jahre nach Diagnose. Stadium 7: Tod durch jegliche Ursache. Abbildung modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

3.5 Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit aktuellen Studien

Ergebnisse größerer epidemiologischer Studien mit klassischen KM Analysen zu EFS und PFS können aufgrund des unterschiedlichen statistischen Designs kaum mit den Studienwahrscheinlichkeiten dieser Arbeit in Vergleich gesetzt werden. Auch fand sich keine Studie mit einer größeren Anzahl an PLGG-Erkrankten mit Rezidiv bzw. zweiter Therapie bei Progress, welche mit dieser Studie hätte verglichen werden können. Lediglich zwei Studien mit größeren Kohorten berichteten über den Verlauf nach einer ersten Therapie^{4,8}. Die Ergebnisse sind jedoch schlecht mit dieser Studie vergleichbar, da sich die Kohorten bzw. die Untergruppen deutlich voneinander unterscheiden: Beide o. g. Studien schlossen Patienten bis 21 Jahre ein während die hiesige Studie nur Patienten unter 18 Jahren untersuchte. Armstrong et al. fassten weiterhin die Gruppe der pilomyxoiden Astrozytome, Oligoastrozytome, Oligodendrogliome sowie PLGG-NOS in eine gemeinsame Kategorie „Gad-II-Astrozytom“ zusammen⁴. Youland et al. schlossen nur PLGG-Patienten mit chirurgischer Intervention oder Biopsie ein, selbst wenn es sich um NF-1 Patienten handelte. Auch die mehrfache Anpassung der WHO-Kriterien über die vergangenen Jahrzehnte limitiert die Vergleichbarkeit der vorliegenden mit anderen Arbeiten. Dennoch unterstützen die Ergebnisse dieser Untersuchung das bisherige Bild der PLGG-Erkrankungen mit einem meist niedriggradig malignen, d. h. nicht- oder niedriggradig progressivem Krankheitsverlauf und einem guten Gesamtüberleben. Gleichzeitig zeigte sich in dieser Studie eine relevante Wahrscheinlichkeit für hochgradig progressives Wachstumsverhalten, insbesondere in den o. g. Risikogruppen. Die in dieser Arbeit identifizierten Risikogruppen bestätigten die Ergebnisse anderer Studien mit klassischen KM Analysen^{4-7,9-11}. Das stadienbasierte prognostische Modell dieser Arbeit ist bisher einmalig in der Literatur und kann daher ebenfalls nicht mit anderen PLGG-Studien verglichen werden.

4. Klinische Anwendung und weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

4.1 Klinische Anwendung der vorliegenden Arbeit

In dieser Arbeit konnte die Anwendbarkeit eines MSM auf eine große Kohorte von Personen mit PLGG bewiesen werden. Sie schafft erstmals einen erweiterten Überblick der vielfältigen Verlaufsmöglichkeiten der PLGG-Erkrankungen in visueller und tabellarischer Form. Damit erweiterte die vorliegende Arbeit die bisherige Studienlage mit der klassischen Analyse von EFS, PFS und OS, insbesondere bezüglich des hochgradig progressiven Krankheitsverlaufs und der Notwendigkeit wiederholter therapeutischer Interventionen bei Progression. Die Tabellen und die zugehörigen Illustrierungen der verschiedenen Krankheitsverläufe für die Gesamtgruppe sowie wesentlicher epidemiologischer Untergruppen der PLGG (vgl. Zusatztabellen Z2 – Z3; Abbildungen 3 – 8) können zukünftig für klinische Entscheidungsfindungen bei PLGG-Erkrankungen zugrunde gelegt werden. Weiterhin schaffen die Ergebnisse eine anschauliche und intuitiv verständliche Grundlage für Gespräche mit Patienten und ihren Familien. Beispielsweise könnten mithilfe der in Abbildung 3 visualisierten Stadienverläufe Patienten bei Neudiagnose im Generellen bzw. bei Nachweis der genauen Diagnose mit ausgewählten *stacked-plot figures* (Abbildungen 4 – 8) im Speziellen ein realistisches Bild der wahrscheinlichen Interventionen vermittelt werden. Die Ungewissheit und damit verbundene Besorgnis der Kinder bzw. Jugendlichen und deren Familien bezüglich der Entwicklung einer Hirntumorerkrankung und der im Verlauf notwendigen Interventionen kann so im Gespräch thematisiert und möglichst aufgelöst werden. Sowohl für die nicht- bzw. niedriggradig progressiven als auch für die hochgradig progressiven Verläufe können mit dem onkologischen Team von Beginn der Erkrankung an gezieltere Bewältigungsstrategien und konkretere Unterstützungsmöglichkeiten zur Prävention von unerwünschten Wirkungen sowohl für den Alltag während der Therapie als auch für das weitere Leben eruiert werden. Um einen Progress frühzeitig zu erkennen, könnten Verlaufsuntersuchungen gezielter bzw. engmaschiger geplant werden, wenn eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein hochgradig progressives Wachstumsverhalten besteht.

Schließlich kann insbesondere für Patienten mit chronischen PLGG-Formen 2 Jahre nach Diagnose mithilfe des in Abbildung 9 illustrierten prognostischen Modells und entsprechend des tatsächlichen Krankheitsverlaufes erneut die wahrscheinlichste weitere Entwicklung abgeschätzt und die Intensität der Verlaufsuntersuchungen angepasst werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten klinische Entscheidungsprozesse für oder wider

aggressivere Behandlungen oder den Einsatz neuerer Therapeutika wie beispielsweise einer zielgerichteten Therapie unterstützen. Auch könnten bereits getroffene supportive Alltags- oder Rehabilitationsmaßnahmen für den weiteren Lebensverlauf evaluiert und ggf. angepasst werden.

4.2 Limitationen der Arbeit

Diese Studie war eine erste, rein explorative Untersuchung und ist wie unter Punkt 3.5 geschildert, kaum mit vorangegangenen klinischen Studien in Vergleich zu setzen. Aufgrund der geringen Patientenzahl bestimmter Untergruppen (< 40 Personen pro Gruppe) konnten diese nicht einzeln analysiert werden. Ferner wurde auf eine weitere Verfeinerung der Stadien, d. h. Aufteilung der adjuvanten Interventionen in ChT oder RT bzw. Aufteilung nach Art der ChT bzw. RT, verzichtet. Der Aufbau der *SIOP-LGG 2004-Studie* (Stratifizierung der adjuvanten Interventionen für Patienten ≥ 8 Jahre, Entscheidung über Art der nächsten Intervention nach einer ersten adjuvanten Therapie durch das lokale behandelnde Team)¹⁰ hätte hierfür keine robuste statistische Analyse des Krankheitsverlaufs ermöglicht. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten auch die Stadien der chirurgischen Interventionen nicht weiter aufgeteilt werden (z. B. therapeutische OP vs. diagnostische Biopsie). Auch konnten molekularbiologische Marker, wie beispielsweise BRAF-Fusion bzw. -Mutation, nicht in die Analyse miteinbezogen werden, da diese zu Beginn der Rekrutierung der *SIOP-LGG 2004-Studie* noch nicht für sporadische PLGG beschrieben worden waren^{27,28}. Das Resektionsausmaß bei der ersten OP konnte nicht als Untergruppe analysiert werden, da in der vorliegenden MSM-Struktur die erste OP statistisch gesehen als zeitabhängige Variable anzusehen und das Resektionsausmaß bei Diagnose nicht bekannt war. Insbesondere das Stadium 4 (erste adjuvante Therapie) war inhomogen, da es Patienten ohne chirurgische Intervention (Stadium 1), nach einer (Stadium 2) sowie nach zwei oder mehr (Stadium 3) OPs zu unterschiedlichsten Zeitpunkten und mit unterschiedlichem Resektionsausmaß enthalten konnte. Um eine statistisch robuste Analyse durchführen zu können, wurde jedoch auf die Aufteilung des Stadium 4 verzichtet. Aus klinischer Sicht entspricht dieses Stadium jedoch generell einer Gruppe schwerer zu kontrollierenden progressiven Tumoren, da die Entscheidung für eine adjuvante Therapie nur bei schwerwiegenden klinischen Symptomen bzw. radiologischem Tumorprogress getroffen wurde und eine chirurgische Therapie wegen eines zu hohen Risikos für die erkrankte Person nicht in Frage kam.

4.3 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Die Ergebnisse dieser ersten Mehrstadienanalyse von PLGG-Patienten sollten in einer weiteren, wenn möglich größeren Studie bestätigt werden. Bei einer größeren Patientenzahl wäre auch die Analyse weiterer Untergruppen möglich. Diese Studie sollte auch für zweite und weitere adjuvante Interventionen klare Behandlungsempfehlungen beinhalten, sodass im MSM nach Art der adjuvanten Therapie unterschieden werden könnte. Für die seit Anfang des Jahres 2019 gestartete prospektive *LOGGIC* [engl. *low-grade glioma in children*] *Core Bioclinical Databank Studie* in Kooperation mit der *HIT-LOGGIC-Register-Studie* werden sowohl klinische als auch molekularbiologische Marker erfasst. Eine Mehrstadienanalyse dieser Daten ist geplant. Insbesondere die Kombination von histologischen und molekularbiologischen Merkmalen in einem MSM könnte zu einer exakteren Charakterisierung der Untergruppen bezüglich Krankheitsverlauf und Therapieansprechen herangezogen werden und wesentlich zur Klärung ihrer prognostischen Bedeutung bezüglich nicht, niedrig- oder hochgradig progressiver Biologie beitragen. Neben Interventionsstadien könnten auch „klinisch-funktionale“ Stadien, z.B. unerwünschte Wirkungen der Therapien, im MSM untersucht werden. Akute unerwünschte Wirkungen und Langzeitfolgen bedeuten für die Erkrankten relevante Einschränkungen in ihrer (Über-)Lebensqualität und der Teilhabe an alltäglichen, sozialen, schulischen oder beruflichen Aktivitäten^{4,13-16}. Sie sind daher, neben einer radiologisch oder klinisch gesicherten Progression, relevante Ereignisse und für die Patienten wahrnehmbarer „Marker“ über die Effektivität bzw. den Nutzen einer Therapie³².

In einem separaten MSM mit einem initialen Stadium zum Zeitpunkt der ersten OP könnte das Resektionsausmaß der ersten chirurgischen Intervention bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs analysiert werden. Dies wäre insbesondere aus neurochirurgischer Sicht interessant. In vorangegangenen Studien waren inkomplette Resektion^{4,11} oder keine OP⁴ mit einem schlechteren OS und PFS assoziiert. Ein größeres Resektionsausmaß birgt jedoch die Gefahr eloquentes Gewebe zu schädigen und zu kognitiven, neurologischen, psychologischen, endokrinen, sozialen und akademischen Einschränkungen zu führen¹⁴⁻¹⁶. Eine Analyse mittels MSM könnte wie in dieser Arbeit ein verfeinertes und detaillierteres Bild für eine Gesamtkohorte sowie größere Untergruppen mit Stadienwahrscheinlichkeiten über ein erstes Ereignis hinaus liefern. Diese Ergebnisse könnten den klinischen Entscheidungen für oder gegen eine aggressive bzw. zurückhaltende chirurgische Intervention zugrunde gelegt werden.

4.4 Abschließende Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist die erste Mehrstadienanalyse für den Bereich der pädiatrischen Onkologie und zeigt die Anwendbarkeit dieses statistischen Modells auf die chronische Erkrankung mit einem PLGG. Erstmals konnte ein detaillierter Krankheitsverlauf für eine große Kohorte ($n = 1587$) von an einem PLGG Erkrankten sowie für größere Untergruppen mit mindestens 40 Personen pro Gruppe, unter Berücksichtigung verschiedener, aufeinanderfolgender und ggf. konkurrierender Ereignisse, d. h. chirurgische oder adjuvante Intervention sowie Versterben durch jegliche Ursache, über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren nach Diagnose statistisch analysiert und visualisiert werden. Es konnten Wahrscheinlichkeiten für einen nicht-, niedrig- und hochgradig progressiven Verlauf aufgedeckt und Risikogruppen mit höheren Wahrscheinlichkeiten für einen hochgradig progressiven Verlauf und Tod identifiziert werden. Weiterhin gelang es, ein prognostisches Modell für das Wachstumsverhalten anhand des klinischen Verlaufs der ersten 2 Jahre nach Diagnose zu entwickeln. Je mehr Interventionen eine Person in den ersten zwei Jahren benötigt hatte, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für einen weiteren hochgradig progressiven Krankheitsverlauf sowie zu versterben.

Literaturverzeichnis

- (1) Goebel, A.-M.; Gnekow, A. K.; Kandels, D.; Witt, O.; Schmidt, R.; Hernáiz Driever, P. Natural History of Pediatric Low-Grade Glioma Disease - First Multi-State Model Analysis. *J. Cancer* 2019, 10 (25), 6314–6326.
- (2) Kaatsch, P.; Grabow, D.; Spix, C. *German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2018 (1980 -2017)*; Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2019.
- (3) Louis, D. N.; Perry, A.; Reifenberger, G.; von Deimling, A.; Figarella-Branger, D.; Cavenee, W. K.; Ohgaki, H.; Wiestler, O. D.; Kleihues, P.; Ellison, D. W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2016, 131 (6), 803–820.
- (4) Armstrong, G. T.; Conklin, H. M.; Huang, S.; Srivastava, D.; Sanford, R.; Ellison, D. W.; Merchant, T. E.; Hudson, M. M.; Hoehn, M. E.; Robison, L. L.; Gajjar, A.; Morris, E. B. Survival and Long-Term Health and Cognitive Outcomes after Low-Grade Glioma. *Neuro-Oncol.* 2011, 13 (2), 223–234.
- (5) Bandopadhyay, P.; Bergthold, G.; London, W. B.; Goumnerova, L. C.; Morales La Madrid, A.; Marcus, K. J.; Guo, D.; Ullrich, N. J.; Robison, N. J.; Chi, S. N.; Beroukhim, R.; Kieran, M. W.; Manley, P. E. Long-Term Outcome of 4,040 Children Diagnosed With Pediatric Low-Grade Gliomas: An Analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Database. *Pediatr. Blood Cancer* 2014, 61 (7), 1173–1179.
- (6) Gnekow, A. K.; Falkenstein, F.; von Hornstein, S.; Zwiener, I.; Berkefeld, S.; Bison, B.; Warmuth-Metz, M.; Hernáiz Driever, P.; Soerensen, N.; Kortmann, R.-D.; Pietsch, T.; Faldum, A. Long-Term Follow-up of the Multicenter, Multidisciplinary Treatment Study HIT-LGG-1996 for Low-Grade Glioma in Children and Adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro-Oncol.* 2012, 14 (10), 1265–1284.
- (7) Krishnatry, R.; Zhukova, N.; Guerreiro Stucklin, A. S.; Pole, J. D.; Mistry, M.; Fried, I.; Ramaswamy, V.; Bartels, U.; Huang, A.; Laperriere, N.; Dirks, P.; Nathan, P. C.; Greenberg, M.; Malkin, D.; Hawkins, C.; Bandopadhyay, P.; Kieran, M. W.; Manley, P. E.; Bouffet, E.; Tabori, U. Clinical and Treatment Factors Determining Long-Term Outcomes for Adult Survivors of Childhood Low-Grade Glioma: A Population-Based Study. *Cancer* 2016, 122 (8), 1261–1269.
- (8) Youland, R. S.; Khwaja, S. S.; Schomas, D. A.; Keating, G. F.; Wetjen, N. M.; Laack, N. N. Prognostic Factors and Survival Patterns in Pediatric Low-Grade Gliomas over 4 Decades. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013, 35 (3), 197–205.
- (9) Ater, J. L.; Zhou, T.; Holmes, E.; Mazewski, C. M.; Booth, T. N.; Freyer, D. R.; Lazarus, K. H.; Packer, R. J.; Prados, M.; Sposto, R.; Vezina, G.; Wisoff, J. H.; Pollack, I. F. Randomized Study of Two Chemotherapy Regimens for Treatment of Low-Grade Glioma in Young Children: A Report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2012, 30 (21), 2641–2647.
- (10) Gnekow, A. K.; Walker, D. A.; Kandels, D.; Picton, S.; Perilongo, G.; Grill, J.; Stokland, T.; Sandstrom, P. E.; Warmuth-Metz, M.; Pietsch, T.; Giangaspero, F.; Schmidt, R.; Faldum, A.; Kilmartin, D.; De Paoli, A.; De Salvo, G. L.; of the Low Grade Glioma Consortium and the participating centers. A European Randomised Controlled Trial of the Addition of Etoposide to Standard Vincristine and Carboplatin Induction as Part of an 18-Month Treatment Programme for Childhood (≤ 16 Years) Low Grade Glioma - A Final Report. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 2017, 81, 206–225.
- (11) Stokland, T.; Liu, J.-F.; Ironside, J. W.; Ellison, D. W.; Taylor, R.; Robinson, K. J.; Picton, S. V.; Walker, D. A. A Multivariate Analysis of Factors Determining Tumor Progression in Childhood Low-Grade Glioma: A Population-Based Cohort Study (CCLG CNS9702). *Neuro-Oncol.* 2010, 12 (12), 1257–1268.
- (12) Scheinemann, K.; Bartels, U.; Tsangaris, E.; Hawkins, C.; Huang, A.; Dirks, P.; Fried, I.; Bouffet, E.; Tabori, U. Feasibility and Efficacy of Repeated Chemotherapy for Progressive Pediatric Low-Grade Gliomas. *Pediatr. Blood Cancer* 2011, 57 (1), 84–88.
- (13) Aarsen, F. K.; Paquier, P. F.; Reddingius, R. E.; Streng, I. C.; Arts, W.-F. M.; Evera-Preesman, M.; Catsman-Berrevoets, C. E. Functional Outcome after Low-Grade Astrocytoma Treatment in Childhood. *Cancer* 2006, 106 (2), 396–402.
- (14) Beebe, D. W.; Ris, M. D.; Armstrong, F. D.; Fontanesi, J.; Mulhern, R.; Holmes, E.; Wisoff, J. H. Cognitive and Adaptive Outcome in Low-Grade Pediatric Cerebellar Astrocytomas: Evidence of Diminished Cognitive and Adaptive Functioning in National Collaborative Research Studies (CCG 9891/POG 9130). *J. Clin. Oncol.* 2005, 23 (22), 5198–5204.
- (15) Holzapfel, J.; Kandels, D.; Schmidt, R.; Pietsch, T.; Warmuth-Metz, M.; Bison, B.; Krauss, J.; Kortmann, R.-D.; Timmermann, B.; Thomale, U.-W.; Albert, M. H.; Hernáiz Driever, P.; Witt, O.; Gnekow, A. K. Favorable Prognosis in Pediatric Brainstem Low-Grade Glioma - Report from the German SIOP-LGG 2004 Cohort. *Int. J. Cancer* 2019.
- (16) Turner, C. D.; Chordas, C. A.; Liptak, C. C.; Rey-Casserly, C.; Delaney, B. L.; Ullrich, N. J.; Goumnerova, L. C.; Scott, R. M.; Begley, H. C.; Fletcher, W. J.; Yao, X.; Chi, S.; Kieran, M. W. Medical, Psychological, Cognitive and Educational Late-Effects in Pediatric Low-Grade Glioma Survivors Treated with Surgery Only. *Pediatr. Blood Cancer* 2009, 53 (3), 417–423.
- (17) Jones, D. T. W.; Hutter, B.; Jäger, N.; Korshunov, A.; Kool, M.; Warnatz, H.-J.; Zichner, T.; Lambert, S. R.; Ryzhova, M.; Quang, D. A. K.; Fontebasso, A. M.; Stütz, A. M.; Hutter, S.; Zuckermann, M.; Sturm, D.; Gronych, J.; Lasitschka, B.; Schmidt, S.; Seker-Cin, H.; Witt, H.; Sultan, M.; Ralsler, M.; Northcott, P. A.; Hovestadt, V.; Bender, S.; Pfaff, E.; Stark, S.; Faury, D.; Schwartzruber, J.; Majewski, J.; Weber, U. D.; Zapatka, M.; Raeder, B.; Schlesner, M.; Worth, C. L.; Bartholomae, C. C.; von Kalle, C.; Imbusch, C. D.; Radomski, S.; Lawrenz, C.; van Sluis, P.; Koster, J.; Volckmann, R.; Versteeg, R.; Lehrach, H.; Monoranu, C.; Winkler, B.; Unterberg, A.; Herold-Mende, C.; Milde, T.; Kulozik, A. E.; Ebinger, M.; Schuhmann, M. U.; Cho, Y.-J.; Pomeroy, S. L.; von Deimling, A.; Witt, O.; Taylor, M. D.; Wolf, S.; Karajannis, M. A.; Eberhart, C. G.; Scheurle, W.; Hasselblatt, M.; Ligon, K. L.; Kieran, M. W.; Korbel, J. O.; Yaspo, M.-L.; Brors, B.; Felsberg, J.; Reifenberger, G.; Collins, V. P.; Jabado, N.; Eils, R.; Lichter, P.; Pfister, S. M.; International Cancer Genome Consortium PedBrain Tumor Project. Recurrent Somatic Alterations of FGFR1 and NTRK2 in Pilocytic Astrocytoma. *Nat. Genet.* 2013, 45 (8), 927–932.
- (18) Packer, R. J.; Pfister, S.; Bouffet, E.; Avery, R.; Bandopadhyay, P.; Bornhorst, M.; Bowers, D. C.; Ellison, D.; Fangusaro, J.; Foreman, N.; Fouladi, M.; Gajjar, A.; Haas-Kogan, D.; Hawkins, C.; Ho, C.-Y.; Hwang, E.; Jabado, N.; Kilburn, L. B.; Lassaletta, A.; Ligon, K. L.; Massimino, M.; Meeteren, S.; Mueller, S.; Nicolaidis, T.; Perilongo, G.; Tabori, U.; Vezina, G.; Warren, K.; Witt, O.; Zhu, Y.; Jones, D. T.; Kieran, M. Pediatric Low-Grade Gliomas: Implications of the Biologic Era. *Neuro-Oncol.* 2017, 19 (6), 750–761.
- (19) Qaddoumi, I.; Orisme, W.; Wen, J.; Santiago, T.; Gupta, K.; Dalton, J. D.; Tang, B.; Hauptfear, K.; Punchihewa, C.; Easton, J.; Mulder, H.; Boggs, K.; Shao, Y.; Rusch, M.; Becksfort, J.; Gupta, P.; Wang, S.; Lee, R. P.; Brat, D.; Peter Collins, V.;

- Dahiya, S.; George, D.; Konomos, W.; Kurian, K. M.; McFadden, K.; Serafini, L. N.; Nickols, H.; Perry, A.; Shurtleff, S.; Gajjar, A.; Boop, F. A.; Klimo, P. D.; Mardis, E. R.; Wilson, R. K.; Baker, S. J.; Zhang, J.; Wu, G.; Downing, J. R.; Tatevossian, R. G.; Ellison, D. W. Genetic Alterations in Uncommon Low-Grade Neuroepithelial Tumors: BRAF, FGFR1, and MYB Mutations Occur at High Frequency and Align with Morphology. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2016, *131* (6), 833–845.
- (20) Zhang, J.; Wu, G.; Miller, C. P.; Tatevossian, R. G.; Dalton, J. D.; Tang, B.; Orisme, W.; Punchihewa, C.; Parker, M.; Qaddoumi, I.; Boop, F. A.; Lu, C.; Kandath, C.; Ding, L.; Lee, R.; Huether, R.; Chen, X.; Hedlund, E.; Nagahawatte, P.; Rusch, M.; Boggs, K.; Cheng, J.; Becksfort, J.; Ma, J.; Song, G.; Li, Y.; Wei, L.; Wang, J.; Shurtleff, S.; Easton, J.; Zhao, D.; Fulton, R. S.; Fulton, L. L.; Dooling, D. J.; Vadodaria, B.; Mulder, H. L.; Tang, C.; Ochoa, K.; Mullighan, C. G.; Gajjar, A.; Kriwacki, R.; Sheer, D.; Gilbertson, R. J.; Mardis, E. R.; Wilson, R. K.; Downing, J. R.; Baker, S. J.; Ellison, D. W. Whole-Genome Sequencing Identifies Genetic Alterations in Pediatric Low-Grade Gliomas. *Nat. Genet.* 2013, *45* (6), 602–612.
- (21) Mendoza, M. C.; Er, E. E.; Blenis, J. The Ras-ERK and PI3K-MTOR Pathways: Cross-Talk and Compensation. *Trends Biochem. Sci.* 2011, *36* (6), 320–328.
- (22) Blazo, M. A.; Lewis, R. A.; Chintagumpala, M. M.; Frazier, M.; McCluggage, C.; Plon, S. E. Outcomes of Systematic Screening for Optic Pathway Tumors in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Am. J. Med. Genet. A.* 2004, *127A* (3), 224–229.
- (23) Cnossen, M.; de Goede-Bolder, A.; van den Broek, K. M.; Waasdorp, C.; Oranje, A.; Stroink, H.; Simonsz, H.; van den Ouweland, A. M. W.; Halley, D.; Niermeijer, M. A Prospective 10 Year Follow up Study of Patients with Neurofibromatosis Type 1. *Arch. Dis. Child.* 1998, *78* (5), 408–412.
- (24) Hernáiz Driever, P.; von Hornstein, S.; Pietsch, T.; Kortmann, R.; Warmuth-Metz, M.; Emser, A.; Gnekow, A. K. Natural History and Management of Low-Grade Glioma in NF-1 Children. *J. Neurooncol.* 2010, *100* (2), 199–207.
- (25) Lau, N.; Feldkamp, M. M.; Roncari, L.; Loehr, A. H.; Shannon, P.; Gutmann, D. H.; Guha, A. Loss of Neurofibromin Is Associated with Activation of RAS/MAPK and PI3-K/AKT Signaling in a Neurofibromatosis 1 Astrocytoma. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000, *59* (9), 759–767.
- (26) Xu, G. F.; Lin, B.; Tanaka, K.; Dunn, D.; Wood, D.; Gesteland, R.; White, R.; Weiss, R.; Tamanoi, F. The Catalytic Domain of the Neurofibromatosis Type 1 Gene Product Stimulates Ras GTPase and Complements Ira Mutants of *S. Cerevisiae*. *Cell* 1990, *63* (4), 835–841.
- (27) Jones, D. T. W.; Kocalkowski, S.; Liu, L.; Pearson, D. M.; Bäcklund, L. M.; Ichimura, K.; Collins, V. P. Tandem Duplication Producing a Novel Oncogenic BRAF Fusion Gene Defines the Majority of Pilocytic Astrocytomas. *Cancer Res.* 2008, *68* (21), 8673–8677.
- (28) Pfister, S.; Janzarik, W. G.; Remke, M.; Ernst, A.; Werft, W.; Becker, N.; Toedt, G.; Wittmann, A.; Kratz, C.; Olbrich, H.; Ahmadi, R.; Thieme, B.; Joos, S.; Radlwimmer, B.; Kulozik, A.; Pietsch, T.; Herold-Mende, C.; Gnekow, A.; Reifenberger, G.; Korshunov, A.; Scheurlen, W.; Omran, H.; Lichter, P. BRAF Gene Duplication Constitutes a Mechanism of MAPK Pathway Activation in Low-Grade Astrocytomas. *J. Clin. Invest.* 2008, *118* (5), 1739–1749.
- (29) Jones, D. T. W.; Kocalkowski, S.; Liu, L.; Pearson, D. M.; Ichimura, K.; Collins, V. P. Oncogenic RAF1 Rearrangement and a Novel BRAF Mutation as Alternatives to KIAA1549:BRAF Fusion in Activating the MAPK Pathway in Pilocytic Astrocytoma. *Oncogene* 2009, *28* (20), 2119–2123.
- (30) Lassaletta, A.; Zapotocky, M.; Mistry, M.; Ramaswamy, V.; Honnorat, M.; Krishnatry, R.; Guerreiro Stucklin, A.; Zhukova, N.; Arnoldo, A.; Ryall, S.; Ling, C.; McKeown, T.; Loukides, J.; Cruz, O.; de Torres, C.; Ho, C.-Y.; Packer, R. J.; Tatevossian, R.; Qaddoumi, I.; Harreld, J. H.; Dalton, J. D.; Mulcahy-Levy, J.; Foreman, N.; Karajannis, M. A.; Wang, S.; Snuderl, M.; Nageswara Rao, A.; Giannini, C.; Kieran, M.; Ligon, K. L.; Garre, M. L.; Nozza, P.; Mascelli, S.; Raso, A.; Mueller, S.; Nicolaidis, T.; Silva, K.; Perbet, R.; Vasiljevic, A.; Faure Conter, C.; Frappaz, D.; Leary, S.; Crane, C.; Chan, A.; Ng, H.-K.; Shi, Z.-F.; Mao, Y.; Finch, E.; Eisenstat, D.; Wilson, B.; Carret, A. S.; Hauser, P.; Sumerauer, D.; Krskova, L.; Larouche, V.; Fleming, A.; Zelcer, S.; Jabado, N.; Rutka, J. T.; Dirks, P.; Taylor, M. D.; Chen, S.; Bartels, U.; Huang, A.; Ellison, D. W.; Bouffet, E.; Hawkins, C.; Tabori, U. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2017, *35* (25), 2934–2941.
- (31) Schindler, G.; Capper, D.; Meyer, J.; Janzarik, W.; Omran, H.; Herold-Mende, C.; Schmieder, K.; Wesseling, P.; Mawrin, C.; Hasselblatt, M.; Louis, D. N.; Korshunov, A.; Pfister, S.; Hartmann, C.; Paulus, W.; Reifenberger, G.; von Deimling, A. Analysis of BRAF V600E Mutation in 1,320 Nervous System Tumors Reveals High Mutation Frequencies in Pleomorphic Xanthoastrocytoma, Ganglioglioma and Extra-Cerebellar Pilocytic Astrocytoma. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2011, *121* (3), 397–405.
- (32) Jones, D. T. W.; Kieran, M. W.; Bouffet, E.; Alexandrescu, S.; Bandopadhyay, P.; Bornhorst, M.; Ellison, D.; Fangusaro, J.; Fisher, M. J.; Foreman, N.; Fouladi, M.; Hargrave, D.; Hawkins, C.; Jabado, N.; Massimino, M.; Mueller, S.; Perilongo, G.; Schouten van Meeteren, A. Y. N.; Tabori, U.; Warren, K.; Waanders, A. J.; Walker, D.; Weiss, W.; Witt, O.; Wright, K.; Zhu, Y.; Bowers, D. C.; Pfister, S. M.; Packer, R. J. Pediatric Low-Grade Gliomas: Next Biologically Driven Steps. *Neuro-Oncol.* 2018, *20* (2), 160–173.
- (33) Capper, D.; Jones, D. T. W.; Sill, M.; Hovestadt, V.; Schrimpf, D.; Sturm, D.; Koelsche, C.; Sahm, F.; Chavez, L.; Reuss, D. E.; Kratz, A.; Wefers, A. K.; Huang, K.; Pajtler, K. W.; Schweizer, L.; Stichel, D.; Olar, A.; Engel, N. W.; Lindenberg, K.; Harter, P. N.; Braczynski, A. K.; Plate, K. H.; Dohmen, H.; Garvalov, B. K.; Coras, R.; Hölsken, A.; Hewer, E.; Bewerunge-Hudler, M.; Schick, M.; Fischer, R.; Beschoner, R.; Schittenhelm, J.; Staszewski, O.; Wani, K.; Varlet, P.; Pages, M.; Temming, P.; Lohmann, D.; Selt, F.; Witt, H.; Milde, T.; Witt, O.; Aronica, E.; Giangaspero, F.; Rushing, E.; Scheurlen, W.; Geisenberger, C.; Rodriguez, F. J.; Becker, A.; Preusser, M.; Haberler, C.; Bjerkvig, R.; Cryan, J.; Farrell, M.; Deckert, M.; Hench, J.; Frank, S.; Serrano, J.; Kannan, K.; Tsigiris, A.; Brück, W.; Hofer, S.; Brehmer, S.; Seiz-Rosenhagen, M.; Hänggi, D.; Hans, V.; Rozsnoki, S.; Hansford, J. R.; Kohlhof, P.; Kristensen, B. W.; Lechner, M.; Lopes, B.; Mawrin, C.; Ketter, R.; Kulozik, A.; Khatib, Z.; Heppner, F.; Koch, A.; Jouvet, A.; Keohane, C.; Mühleisen, H.; Mueller, W.; Pohl, U.; Prinz, M.; Benner, A.; Zapatka, M.; Gottardo, N. G.; Hernáiz Driever, P.; Kramm, C. M.; Müller, H. L.; Rutkowski, S.; von Hoff, K.; Frühwald, M. C.; Gnekow, A.; Fleischhack, G.; Tippelt, S.; Calaminus, G.; Monoranu, C.-M.; Perry, A.; Jones, C.; Jacques, T. S.; Radlwimmer, B.; Gessi, M.; Pietsch, T.; Schramm, J.; Schackert, G.; Westphal, M.; Lopes, B.; Mawrin, C.; Wesseling, P.; Weller, M.; Collins, V. P.; Blümcke, I.; Bendszus, M.; Debus, J.; Huang, A.; Jabado, N.; Northcott, P. A.; Paulus, W.; Gajjar, A.; Robinson, G. W.; Taylor, M. D.; Jaunmuktane, Z.; Ryzhova, M.; Platten, M.; Unterberg, A.; Wick, W.; Karajannis, M. A.; Mittelbronn, M.; Acker, T.; Hartmann, C.; Aldape, K.; Schüller, U.; Buslei, R.; Lichter, P.; Kool, M.;

- Herold-Mende, C.; Ellison, D. W.; Hasselblatt, M.; Snuderl, M.; Brandner, S.; Korshunov, A.; von Deimling, A.; Pfister, S. M. DNA Methylation-Based Classification of Central Nervous System Tumours. *Nature* 2018, 555 (7697), 469–474.
- (34) Fangusaro, J.; Onar-Thomas, A.; Poussaint, T. Y.; Wu, S.; Ligon, A. H.; Lindeman, N.; Banerjee, A.; Packer, R. J.; Kilburn, L. B.; Goldman, S.; Pollack, I. F.; Qaddoumi, I.; Jakacki, R. I.; Fisher, P. G.; Dhall, G.; Baxter, P.; Kreissman, S. G.; Stewart, C. F.; Jones, D. T. W.; Pfister, S. M.; Vezina, G.; Stern, J. S.; Panigrahy, A.; Patay, Z.; Tamrazi, B.; Jones, J. Y.; Haque, S. S.; Enterline, D. S.; Cha, S.; Fisher, M. J.; Doyle, L. A.; Smith, M.; Dunkel, I. J.; Fouladi, M. Selumetinib in Paediatric Patients with BRAF-Aberrant or Neurofibromatosis Type 1-Associated Recurrent, Refractory, or Progressive Low-Grade Glioma: A Multicentre, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol.* 2019, 20 (7), 1011–1022.
- (35) Kaplan, E. L.; Meier, P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958, 53 (282), 457–481.
- (36) Allignol, A.; Beyersmann, J.; Schmoor, C. Statistical Issues in the Analysis of Adverse Events in Time-to-Event Data. *Pharm. Stat.* 2016, 15 (4), 297–305.
- (37) Gooley, T. A.; Leisenring, W.; Crowley, J.; Storer, B. E. Estimation of Failure Probabilities in the Presence of Competing Risks: New Representations of Old Estimators. *Stat. Med.* 1999, 18 (6), 695–706.
- (38) Andersen, P. K.; Abildstrom, S. Z.; Rosthøj, S. Competing Risks as a Multi-State Model. *Stat. Methods Med. Res.* 2002, 11 (2), 203–215.
- (39) Beyersmann, J.; Wolkewitz, M.; Schumacher, M. The Impact of Time-Dependent Bias in Proportional Hazards Modelling. *Stat. Med.* 2008, 27 (30), 6439–6454.
- (40) Wolbers, M.; Koller, M. T.; Wittman, J. C. M.; Steyerberg, E. W. Prognostic Models with Competing Risks: Methods and Application to Coronary Risk Prediction. *Epidemiology* 2009, 20 (4), 555–561.
- (41) Koller, M. T.; Raatz, H.; Steyerberg, E. W.; Wolbers, M. Competing Risks and the Clinical Community: Irrelevance or Ignorance? *Stat. Med.* 2012, 31 (11–12), 1089–1097.
- (42) Aalen, O. O.; Johansen, S. An Empirical Transition Matrix for Non-Homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations. *Scand. J. Stat.* 1978, 5 (3), 141–150.
- (43) Andersen, P. K.; Hansen, L. S.; Keiding, N. Non- and Semi-Parametric Estimation of Transition Probabilities from Censored Observation of a Non-Homogeneous Markov Process. *Scand. J. Stat.* 1991, 18 (2), 153–167.
- (44) Andersen, P. K.; Keiding, N. Multi-State Models for Event History Analysis. *Stat. Methods Med. Res.* 2002, 11 (2), 91–115.
- (45) Kay, R. A Markov Model for Analysing Cancer Markers and Disease States in Survival Studies. *Biometrics* 1986, 42 (4), 855–865.
- (46) Cox, D. R. Regression Models and Life-Tables. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.* 1972, 34 (2), 187–220.
- (47) Hougaard, P. Multi-State Models: A Review. *Lifetime Data Anal.* 1999, 5 (3), 239–264.
- (48) de Wreede, L. C.; Fiocco, M.; Putter, H. Mstate: An R Package for the Analysis of Competing Risks and Multi-State Models. *J. Stat. Softw.* 2011, 38 (7), 1–30.
- (49) Kalbfleisch, J. D.; Prentice, R. L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, 1980.
- (50) Fine, J. P.; Gray, R. J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J. Am. Stat. Assoc.* 1999, 94 (446), 496–509.
- (51) Meira-Machado, L.; Sestelo, M. Estimation in the Progressive Illness-Death Model: A Nonexhaustive Review. *Biom. J. Biom. Z.* 2019, 61 (2), 245–263.
- (52) Meira-Machado, L.; de Uña-Alvarez, J.; Cadarso-Suárez, C.; Andersen, P. K. Multi-State Models for the Analysis of Time-to-Event Data. *Stat. Methods Med. Res.* 2009, 18 (2), 195–222.
- (53) Allignol, A.; Latouche, A. CRAN Task View: Survival Analysis. 2020.
- (54) Putter, H.; Wreede, L. de; Fiocco, M.; Geskus, R. *Mstate: Data Preparation, Estimation and Prediction in Multi-State Models*; 2016.
- (55) Beyersmann, J.; Wolkewitz, M.; Allignol, A.; Grambauer, N.; Schumacher, M. Application of Multistate Models in Hospital Epidemiology: Advances and Challenges. *Biom. J. Biom. Z.* 2011, 53 (2), 332–350.
- (56) Kleihues, P.; Louis, D. N.; Scheithauer, B. W.; Rorke, L. B.; Reifenberger, G.; Burger, P. C.; Cavenee, W. K. The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002, 61 (3), 215–225.
- (57) Louis, D. N.; Ohgaki, H.; Wiestler, O. D.; Cavenee, W. K.; Burger, P. C.; Jouvett, A.; Scheithauer, B. W.; Kleihues, P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2007, 114 (2), 97–109.
- (58) R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2017.
- (59) Therneau, T. M. *A Package for Survival Analysis in S. Version 2.38*; 2015.
- (60) Chateil, J. F.; Soussotte, C.; Pédespan, J. M.; Brun, M.; Le Manh, C.; Diard, F. MRI and Clinical Differences between Optic Pathway Tumours in Children with and without Neurofibromatosis. *Br. J. Radiol.* 2001, 74 (877), 24–31.
- (61) Czyzyk, E.; Józwiak, S.; Roszkowski, M.; Schwartz, R. A. Optic Pathway Gliomas in Children with and without Neurofibromatosis 1. *J. Child Neurol.* 2003, 18 (7), 471–478.

Zusatztable Z2: Stadienwahrscheinlichkeiten und zugehörige Aalen Standardfehler für die gesamte Kohorte von PLGG-Patienten zum Zeitpunkt 1 – 10 Jahre nach Diagnose.

| | Stadium 1 [Diagnose] | Stadium 2 [1. OP] | Stadium 3 [≥2. OP] | Stadium 4 [1. ChT/RT ± vorherige OP] | Stadium 5 [≥1. OP nach 1. ChT/RT] | Stadium 6 [≥2. ChT/RT ± vorherige OP] | Stadium 7 [Tod] |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|---|---|----------------------------|
| Zeitpunkt [Jahre] | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) |
| 1 | 0.17 (0.009) | 0.58 (0.012) | 0.06 (0.006) | 0.16 (0.009) | 0.01 (0.002) | 0.01 (0.003) | 0.00 (0.002) |
| 2 | 0.15 (0.009) | 0.54 (0.013) | 0.09 (0.007) | 0.18 (0.010) | 0.01 (0.002) | 0.02 (0.004) | 0.01 (0.003) |
| 3 | 0.13 (0.008) | 0.52 (0.013) | 0.10 (0.008) | 0.19 (0.010) | 0.01 (0.002) | 0.04 (0.005) | 0.02 (0.004) |
| 4 | 0.11 (0.008) | 0.50 (0.013) | 0.10 (0.008) | 0.19 (0.010) | 0.02 (0.003) | 0.05 (0.005) | 0.02 (0.004) |
| 5 | 0.11 (0.008) | 0.49 (0.013) | 0.11 (0.008) | 0.19 (0.010) | 0.02 (0.004) | 0.06 (0.006) | 0.02 (0.004) |
| 6 | 0.10 (0.008) | 0.48 (0.013) | 0.11 (0.008) | 0.20 (0.011) | 0.02 (0.004) | 0.07 (0.007) | 0.03 (0.004) |
| 7 | 0.10 (0.008) | 0.46 (0.013) | 0.11 (0.009) | 0.20 (0.011) | 0.02 (0.004) | 0.07 (0.007) | 0.03 (0.005) |
| 8 | 0.10 (0.008) | 0.46 (0.014) | 0.11 (0.009) | 0.20 (0.012) | 0.02 (0.004) | 0.08 (0.008) | 0.03 (0.005) |
| 9 | 0.09 (0.009) | 0.45 (0.016) | 0.11 (0.011) | 0.20 (0.013) | 0.02 (0.005) | 0.08 (0.008) | 0.05 (0.008) |
| 10 | 0.09 (0.009) | 0.43 (0.019) | 0.11 (0.014) | 0.21 (0.017) | 0.02 (0.005) | 0.09 (0.009) | 0.05 (0.009) |

Stadium 1: PLGG-Diagnose ohne Intervention. Stadium 2: erste chirurgische Intervention ohne adjuvante Therapie. Stadium 3: ≥ 2 chirurgische Interventionen ohne adjuvante Therapie. Stadium 4: erste adjuvante Therapie (ChT/RT) ± vorangegangene chirurgische Intervention(en). Stadium 5: ≥ 1 weitere chirurgische Intervention(en) nach erster adjuvanter Therapie. Stadium 6: ≥ 2 adjuvante Therapien (ChT/RT) ± vorangegangene chirurgische Intervention(en). Stadium 7: Tod durch jegliche Ursache. Progressions-Stadien: nicht-progressive (Stadien 1 und 2), niedriggradig progressive (Stadien 3 und 4) und hochgradig progressive (Stadien 5 und 6) PLGG-Erkrankung. Tabelle modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

Zusatztable Z3: 5-Jahres Stadienwahrscheinlichkeiten und zugehörige Aalen Standardfehler für Untergruppen der PLGG-Patienten mit mindestens 40 Patienten pro Gruppe.

| | Stadium 1 [Diagnose] | Stadium 2 [1. OP] | Stadium 3 [≥2. OP] | Stadium 4 [1. ChT/RT ± vorherige OP] | Stadium 5 [≥1. OP nach 1. ChT/RT] | Stadium 6 [≥2. ChT/RT ± vorherige OP] | Stadium 7 [Tod] |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|---|---|-------------------------|
| Untergruppen der PLGG-Patienten (n ≥ 40) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) |
| Altersgruppe [Jahre] | | | | | | | |
| <1 | 0.16 (0.041) | 0.19 (0.044) | 0.11 (0.034) | 0.16 (0.041) | 0.03 (0.017) | 0.27 (0.049) | 0.09 (0.032) |
| 1-7 ^{11/12} | 0.13 (0.012) | 0.41 (0.018) | 0.10 (0.011) | 0.25 (0.016) | 0.02 (0.005) | 0.07 (0.010) | 0.02 (0.005) |
| ≥ 8 | 0.09 (0.010) | 0.60 (0.018) | 0.11 (0.012) | 0.14 (0.013) | 0.02 (0.005) | 0.03 (0.006) | 0.02 (0.005) |
| Geschlecht | | | | | | | |
| Weiblich | 0.11 (0.012) | 0.46 (0.019) | 0.12 (0.012) | 0.20 (0.015) | 0.02 (0.005) | 0.06 (0.009) | 0.02 (0.006) |
| Männlich | 0.11 (0.011) | 0.51 (0.018) | 0.09 (0.010) | 0.18 (0.014) | 0.02 (0.005) | 0.06 (0.008) | 0.02 (0.005) |
| Primäre Lokalisation bei Diagnose | | | | | | | |
| Zerebrale Hemisphären | 0.05 (0.013) | 0.72 (0.027) | 0.15 (0.021) | 0.05 (0.013) | 0.01 (0.006) | 0.01 (0.005) | 0.01 (0.006) |
| Supratentorielle Mittellinie | 0.22 (0.017) | 0.18 (0.016) | 0.04 (0.008) | 0.35 (0.020) | 0.04 (0.009) | 0.13 (0.014) | 0.04 (0.008) |
| Zerebellum | 0.02 (0.006) | 0.74 (0.021) | 0.18 (0.019) | 0.05 (0.011) | 0.00 (0.002) | 0.00 (0.003) | 0.00 (0.002) |
| Kaudaler Hirnstamm | 0.10 (0.027) | 0.36 (0.045) | 0.05 (0.020) | 0.33 (0.045) | 0.00 (0.000) | 0.12 (0.030) | 0.05 (0.020) |
| Rückenmark | 0.04 (0.022) | 0.44 (0.065) | 0.15 (0.048) | 0.28 (0.059) | 0.00 (0.000) | 0.02 (0.019) | 0.07 (0.034) |
| Laterale Ventrikel | 0.15 (0.052) | 0.74 (0.067) | 0.10 (0.049) | 0.00 (0.000) | 0.00 (0.000) | 0.00 (0.000) | 0.00 (0.000) |
| Histologische Hauptgruppe bei Diagnose | | | | | | | |
| Pilozytische Astrozytome WHO I | 0.00 (0.002) | 0.59 (0.017) | 0.14 (0.012) | 0.17 (0.013) | 0.03 (0.006) | 0.06 (0.008) | 0.02 (0.004) |
| Diffuse Astrozytome WHO II | 0.01 (0.006) | 0.45 (0.043) | 0.14 (0.031) | 0.19 (0.035) | 0.01 (0.006) | 0.11 (0.026) | 0.10 (0.025) |
| Neuronale und gemischt neuronale-gliale Tumore | 0.00 (0.000) | 0.75 (0.031) | 0.12 (0.024) | 0.07 (0.019) | 0.02 (0.010) | 0.02 (0.010) | 0.01 (0.007) |
| PLGG-NOS | 0.00 (0.000) | 0.69 (0.058) | 0.02 (0.014) | 0.14 (0.043) | 0.04 (0.022) | 0.06 (0.028) | 0.06 (0.030) |
| Neurofibromatose Typ 1 [NF-1] Status | | | | | | | |
| NF-1 negativ | 0.06 (0.007) | 0.56 (0.014) | 0.12 (0.009) | 0.15 (0.010) | 0.02 (0.004) | 0.06 (0.007) | 0.03 (0.005) |
| NF-1 positiv | 0.36 (0.033) | 0.06 (0.016) | 0.02 (0.008) | 0.45 (0.034) | 0.02 (0.009) | 0.09 (0.020) | 0.00 (0.004) |

Stadium 1: PLGG-Diagnose ohne Intervention. Stadium 2: erste chirurgische Intervention ohne adjuvante Therapie. Stadium 3: ≥ 2 chirurgische Interventionen ohne adjuvante Therapie. Stadium 4: erste adjuvante Therapie (ChT/RT) ± vorangegangene chirurgische Intervention(en). Stadium 5: ≥ 1 weitere chirurgische Intervention(en) nach erster adjuvanter Therapie. Stadium 6: ≥ 2 adjuvante Therapie(n) (ChT/RT) ± vorangegangene chirurgische Intervention(en). Stadium 7: Tod durch jegliche Ursache. Progressions-Stadien: nicht-progressive (Stadien 1 und 2), niedriggradig progressive (Stadien 3 und 4) und hochgradig progressive (Stadien 5 und 6) PLGG-Erkrankung. Tabelle modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

Zusatztable Z4: Prognostisches Modell – 3-Jahres-Stadienwahrscheinlichkeiten ausgehend von den Stadien 1 – 6 zwei Jahre nach Diagnose.

| | Stadium 1 [Diagnose] | Stadium 2 [1. OP] | Stadium 3 [≥2. OP] | Stadium 4 [1. ChT/RT ± vorherige OP] | Stadium 5 [≥1. OP nach 1. ChT/RT] | Stadium 6 [≥2. ChT/RT ± vorherige OP] | Stadium 7 [Tod] |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|---|---|----------------------------|
| Ausgangs- stadium | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) | Wahrscheinlichkeit (SE) |
| Stadium 1 | 0.75 (0.030) | 0.10 (0.020) | 0.00 (0.001) | 0.13 (0.021) | 0.01 (0.002) | 0.02 (0.004) | 0.00 (0.000) |
| Stadium 2 | | 0.88 (0.012) | 0.06 (0.009) | 0.05 (0.007) | 0.00 (0.001) | 0.01 (0.001) | 0.00 (0.002) |
| Stadium 3 | | | 0.83 (0.031) | 0.14 (0.026) | 0.01 (0.002) | 0.02 (0.004) | 0.01 (0.008) |
| Stadium 4 | | | | 0.74 (0.025) | 0.07 (0.013) | 0.18 (0.021) | 0.01 (0.006) |
| Stadium 5 | | | | | 0.55 (0.104) | 0.42 (0.094) | 0.04 (0.018) |
| Stadium 6 | | | | | | 0.84 (0.049) | 0.16 (0.049) |

Fünf-Jahres Stadienwahrscheinlichkeiten (Stadium 1 – 7) und zugehörige Aalen Standardfehler [engl. *standard error*; SE] für Patienten mit PLGG, welche in den ersten zwei Jahren nach Diagnose Stadium 1 – 6 erreicht hatten. Stadium 1: PLGG-Diagnose ohne Intervention. Stadium 2: erste chirurgische Intervention ohne vorangegangene adjuvante Therapie. Stadium 3: ≥ 2 chirurgische Intervention(en) ohne vorangegangene adjuvante Therapie. Stadium 4: erste adjuvante Therapie (ChT/RT) ± vorangegangene chirurgische Intervention(en). Stadium 5: ≥ 2 chirurgische Intervention(en) nach erster adjuvanter Therapie. Stadium 6: zweite und ggf. weitere adjuvante Therapie(n) (ChT/RT) ± vorangegangene chirurgische Intervention(en). Stadium 7: Tod durch jegliche Ursache. Progressions-Stadien: nicht-progressive (Stadien 1 und 2), niedriggradig progressive (Stadien 3 und 4) und hochgradig progressive (Stadien 5 und 6) PLGG-Erkrankung. Tabelle modifiziert nach Goebel et al. 2019¹.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna-Maria Goebel-Güttler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *Mehrstadienmodell zur erweiterten Überlebenszeitanalyse und Entwicklung eines prognostischen Modells für den Krankheitsverlauf der pädiatrischen niedriggradigen Gliome* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. Pablo Hernáiz Driever, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum, Unterschrift Anna-Maria Goebel-Güttler (Doktorandin)

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Goebel, Anna-Maria; Gnekow, Astrid; Kandels, Daniela; Witt, Olaf; Schmidt[†], Rene; Hernáiz Driever[†], Pablo. Natural History of Pediatric Low-Grade Glioma Disease – First Multi-State Model Analysis. Journal of Cancer, 2019.

Beitrag durch mich, Frau Anna-Maria Goebel-Güttler (Doktorandin), im Einzelnen:

1) Erarbeitung der Fragestellung, Ein- und Ausschlusskriterien sowie des statistischen Konzepts

Die analytische Methode *Mehrstadienmodell* wurde von mir in Kooperation mit Herrn PD Dr. rer. nat. Rene Schmidt in der Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. med. Hernáiz Driever etabliert. Das schematische Mehrstadienmodell (supplemental figure S1), welches der Analyse der o. g. Publikation zugrunde liegt, wurde von mir in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Pablo Hernáiz Driever, Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie und Hämatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin sowie mit Herrn PD Dr. rer. nat. Rene Schmidt, Institut für Biometrie und klinische Forschung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, gemeinsam konzipiert. Gemeinsam mit allen Koautoren legte ich die Fragestellungen, die Ein- und Ausschlusskriterien, die minimale Patientenzahl pro Stadium für die Berechnung sowie den Startzeitpunkt für das Prädiktive Model fest.

2) Datenerhebung

Im Anschluss erstellte ich im Rahmen mehrerer Aufenthalte in der *SIOP-LGG-2004* Studienzentrale, Schwäbisches Kinderkrebszentrum, Universitätsklinikum Augsburg, eigenständig eine umfangreiche Tabelle mit den für die Analyse notwendigen Daten. Hierfür identifizierte ich zunächst alle die Einschlusskriterien erfüllenden Patientinnen und Patienten (n = 1587) über die *SIOP-LGG-2004*-Datenbank. Aus der Studiendatenbank *MARVIN* sowie einer lokalen Datenbank, welche bereits von der Studienzentrale unter Leitung von Frau Dr. med. Astrid Gnekow und durch die Studienärztin Frau Daniela Kandels, *SIOP-LGG 2004* Studienzentrale, erstellt worden waren, konnte ich folgende Daten für meine Tabelle zusammenführen:

- Pseudonym-Kürzel, Geburtsdatum, Geschlecht, NF-Status, TBS-Status, Altersgruppe bei Diagnose, Lokalisation bei Diagnose, Histologie bei Diagnose, Datum des ersten MRT, Datum der Diagnose, ggf. Todesdatum und -ursache, Datum der ersten OP, ggf. Datum der ersten adjuvanten Therapie, Malignisierung im Krankheitsverlauf, Datum des letzten Follow-up, Datum des letzten Kontakts vor einem etwaigen *lost-to follow-up*.

Anschließend prüfte ich die Tabelle auf Vollständigkeit bzw. Widersprüchlichkeiten und suchte fehlende bzw. unklare Daten der o. g. Kategorien in den entsprechenden Studienakten

[†] R. Schmidt und P. Hernáiz Driever sind gleichberechtigte Seniorautoren dieses Manuskripts.

(Papierform) heraus. Daraufhin sichtete ich alle weiteren Studienakten der 1587 Patientinnen und Patienten unter Abgleich mit der von mir erstellten digitalen Tabelle um ggf. klinische Ereignisse jüngerer Datums zu ergänzen, Übertragungsfehler zu korrigieren sowie zur Extraktion weiterer für die Mehrstadienanalyse essentieller Daten, welche nicht in den o. g. Datenbanken dokumentiert worden waren:

- Anzahl an stattgehabten OPs, Datum ggf. zweiter bis weiterer therapeutischer OP(s), Anzahl an stattgehabten adjuvanten Therapien, Datum ggf. zweiter bis weiterer adjuvanter Therapie(n).

3) Statistische Analyse der Daten und Visualisierung der Ergebnisse

Alle in der o. g. Publikation bzw. im Manteltext dieser Dissertation veröffentlichten Ergebnisse (Publikation: *table 1, supplemental table S2 – S4, figure 1 – 9, supplemental figure S1*; bzw. Bezeichnungen im Manteltext: *Tabelle 1, Zusatztabelle Z2 – Z4, Abbildungen 1 – 9, Zusatzabbildung Z1*) berechnete und visualisierte ich eigenständig. Dabei wurde der statistische Anteil von Herrn PD Dr. rer. nat. Rene Schmidt und der klinische Anteil von Herrn PD Dr. med. Pablo Hernáiz Driever supervidiert.

- Mittels *Microsoft® Excel für Mac, Version 15.30* berechnete ich entsprechend des schematischen Modells (*supplemental figure S1*) die Zeit- und Status-Variable für jedes Stadium. Im Folgenden wandelte ich die Excel Tabelle in ein für das *Programm R 3.4.2* kompatibles CSV Format um und importierte sie in *R*.
- Mittels *R* berechnete ich die demographischen und klinischen Charakteristiken der Kohorte, welche ich anschließend als CSV-Datei exportierte um sie mit *Microsoft® Word for Mac, Version 15.28* in einer Tabelle zu visualisieren (*table 1*).
- Die mediane Beobachtungszeit (engl. *median follow-up*) der Kohorte berechnete ich mit dem *R-Paket survival*.
- Die absoluten Anzahlen an Personen pro Stadium (*figure 1 – 2*), die Stadienwahrscheinlichkeiten und zugehörigen Aalen Standardfehler für die Gesamtgruppe (*figure 3; supplemental table S2*) sowie für relevante Subgruppen (≥ 40 Patienten pro Gruppe; *figure 4 – 8; supplemental table S3*) als auch das prädiktive Modell (*figure 9; supplemental table S4*) berechnete ich eigenständig entsprechend der von de Wreede et al. 2011 publizierten Methodik mit dem *R-Paket mstate*. Dabei identifizierte ich drei unterschiedliche Progressions-Niveaus für die Gesamtgruppe der PLGG. Anhand dieser Progressions-Niveaus identifizierte ich Risikogruppen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen hochgradig progressiven Verlauf bzw. zu Versterben. Weiterhin identifizierte ich prognostisch günstigere Faktoren mit nicht- oder niedriggradig progressivem Krankheitsverlauf und geringer Wahrscheinlichkeit zu versterben. Anhand des Stadienverlaufs der ersten 2 Jahre nach Diagnose gelang es mir, ein prädiktives Modell des Krankheits- bzw. Progressionsverlaufs für die nächsten 3 Jahre für die Gesamtgruppe der PLGG zu ermitteln.

- Zur Visualisierung der Ergebnisse nutze ich *Microsoft® PowerPoint for Mac, Version 15.30* (*figure 1 – 2, supplemental figure S1*) bzw. das *R-Paket mstate* (*stacked-plot figures: figure 3 – 9*).
- Für die Zusammenfassung der Stadienwahrscheinlichkeiten und zugehörige Aalen Standardfehler exportierte ich die Daten als CSV-Datei und formatierte sie mittels *Microsoft® Word for Mac, Version 15.28* zu Tabellen (*supplemental table S2 – S4*).

4) Verfassung des Manuskripts und Veröffentlichung der Ergebnisse im *Journal of Cancer*

Das Manuskript für die Publikation schrieb ich unter Supervision von Herrn PD Dr. med. Hernáiz Driever sowie – bezüglich statistischer Inhalte – in regelmäßiger Rücksprache mit Herrn PD Dr. rer. nat. Rene Schmidt. Ich nutzte dazu das Programm *Microsoft® Word for Mac, Version 15.28*. Eine Revision erfolgte durch alle Koautoren. Anschließend überarbeitete ich das Manuskript selbstständig und reichte es, nach abschließender Revision und im Einverständnis aller Koautoren, am 24.01.2019 beim *Journal of Cancer* ein.

Nach positiver Antwort am 24.04.2019 von MD., Ph.D. Yan-Gao Man, Editor-in-Chief, formulierte ich den Großteil des Antwortbriefes an die Gutachter sowie eine entsprechend der Anmerkungen der Gutachter überarbeitete Version des Manuskripts. Nach einer Revision der beiden Texte durch alle Koautoren, reichte ich die von mir fertiggestellte finale Version des Antwortbriefes an die Gutachter sowie das von mir finalisierte Manuskript am 03.05.2019 ein. Ich übernahm die Formatierung des Manuskripts inklusive aller Tabellen (*table 1; supplemental table S2 – S4*) und Abbildungen (*figure 1 – 9; supplemental figure S1*) für die finale Version der Publikation. Herr PD Dr. med. Hernáiz Driever und ich beantragten gemeinsam die Förderung der Publikationskosten durch den Open-Access-Fond der *German Research Foundation (DFG)* und des *Open Access Publication Funds der Charité – Universitätsmedizin Berlin*.

Datum, Unterschrift
Anna-Maria Goebel-Güttler
(Doktorandin)

Datum, Stempel und Unterschrift
PD Dr. med. Hernáiz Driever
(betreuender Hochschullehrer)

Auszug aus der „Journal Summary List“ (Kategorie “PEDIATRICS”)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: “PEDIATRICS” Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 123 Journale

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|--|-------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | JAMA Pediatrics | 8,016 | 12.004 | 0.044320 |
| 2 | JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY | 19,942 | 6.391 | 0.019370 |
| 3 | PEDIATRICS | 80,070 | 5.401 | 0.109340 |
| 4 | PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY | 4,360 | 4.654 | 0.006520 |
| 5 | JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH | 15,535 | 3.957 | 0.029260 |
| 6 | Seminars in Fetal & Neonatal Medicine | 2,428 | 3.846 | 0.004670 |
| 7 | Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition | 4,193 | 3.776 | 0.008410 |
| 8 | EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY | 5,186 | 3.740 | 0.009270 |
| 9 | JOURNAL OF PEDIATRICS | 32,002 | 3.739 | 0.045030 |
| 10 | Pediatric Obesity | 1,944 | 3.713 | 0.005650 |
| 11 | DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY | 12,256 | 3.532 | 0.013840 |
| 12 | PEDIATRIC DIABETES | 4,182 | 3.347 | 0.008070 |
| 13 | PEDIATRIC DENTISTRY | 3,000 | 3.312 | 0.001950 |
| 14 | Maternal and Child Nutrition | 2,829 | 3.305 | 0.006390 |
| 15 | ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD | 16,646 | 3.158 | 0.014630 |
| 16 | JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION | 12,812 | 3.015 | 0.016910 |
| 17 | SEMINARS IN PERINATOLOGY | 3,334 | 2.883 | 0.005240 |
| 18 | PEDIATRIC RESEARCH | 13,760 | 2.880 | 0.014760 |
| 19 | PEDIATRIC NEPHROLOGY | 8,796 | 2.816 | 0.010470 |
| 20 | PEDIATRIC PULMONOLOGY | 6,746 | 2.801 | 0.010550 |



Research Paper

Natural History of Pediatric Low-Grade Glioma Disease – First Multi-State Model Analysis

Anna-Maria Goebel¹, Astrid K. Gnekow², Daniela Kandels², Olaf Witt^{3,4,5}, Rene Schmidt^{6*}, Pablo Hernáiz Driever^{1*}✉

1. Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Pediatric Oncology/Hematology, Berlin, Germany
2. Augsburg University Hospital, SIOP-LGG central study registry, Swabian Children's Cancer Center, Augsburg, Germany
3. Heidelberg University Hospital, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Heidelberg, Germany
4. German Cancer Research Center (DKFZ) and German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), Heidelberg, Germany
5. Hopp Children's Cancer Center at the NCT Heidelberg (KiTZ), Heidelberg, Germany
6. University of Muenster, Institute of Biostatistics and Clinical Research, Muenster, Germany

*Authors equally contributed to this work

✉ Corresponding author: Pablo Hernáiz Driever, MD; Department of Pediatric Oncology/Hematology; Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health; Augustenburger Platz 1; 13353 Berlin; Tel: +4930450666173; Fax: +4930450566906; E-Mail: pablo.hernaiz@charite.de

© The author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). See <http://ivyspring.com/terms> for full terms and conditions.

Received: 2019.01.24; Accepted: 2019.07.05; Published: 2019.10.17

Abstract

Background: Pediatric low-grade glioma [PLGG] is often a chronic progressive disease requiring multiple treatments, i.e. surgery, chemotherapy and irradiation. The multi-state model [MSM] allows an extended analysis of disease-states, that patients may undergo, incorporating competing risks over the course of time.

Purpose: We studied disease-state-probabilities of the German SIOP-LGG 2004 cohort from the initial state "diagnosis" to the final state "death". Transient "disease-states" incorporated successive surgical and non-surgical treatments. We evaluated clinical risk factors for highly progressive disease requiring multiple interventions and death.

Results: We identified 22 states within 1587 patients (median follow-up 6.3 years). For robust statistical calculation, we reduced the model to 7 states and eventually to three levels of disease-progressiveness: non, low and highly progressive. Five years after diagnosis state-probabilities were: 0.11 no therapy, 0.49 one and 0.11 two or more surgeries only, 0.19 one and 0.06 two or more non-surgical interventions with or without prior surgery. At this time point higher probability for highly progressive disease was found in infants (0.30), supratentorial-midline location (0.17) and diffuse astrocytoma WHO-grade II (0.12). Neurofibromatosis type-I patients were most likely not to be treated (0.36) or to have received only non-surgical therapy (0.45). Two years after diagnosis 3-year predictions for highly progressive disease and death increased with the number of interventions patients underwent in the first 2 years after diagnosis.

Conclusion: In this first MSM analysis we delineated a refined description of PLGG disease course over time, identifying three levels of progressiveness. Growth behavior in the first two years predicted future progressiveness and death.

Key words: pediatric low-grade glioma, multi-state model, survival, multiple interventions, chronic progressive disease

1. Introduction

Pediatric low-grade glioma [PLGG] are a heterogeneous group of World Health Organization [WHO] grade I and II brain tumors¹ that represent the

most frequent solid primary CNS tumors in the pediatric age group². As 10 to 20 year overall survival [OS] ranges between 80% and 90% the prognosis is

generally favorable²⁻⁷. For many patients, a single surgical approach is curative^{7,8}. In contrast, a relevant number of patients suffer from chronic progressive disease⁹⁻¹² requiring multiple and often multimodal interventions^{3,11}. Each adjuvant therapy, even surgical therapy-only, harbor a relevant risk for increased long-term sequelae such as cognitive deficits, blindness, hearing-loss, hormonal disturbance, or obesity many years after onset of disease^{3,13,14}.

Various studies identified clinical risk factors for poor event- and progression-free survival after first non-surgical treatment such as age < 1 year at diagnosis^{5,15-17}, diencephalic syndrome and/or tumor dissemination at diagnosis^{5,16,18}, diffuse glioma WHO grade II histology^{5,16,17}, location in the supratentorial midline [SML]^{5,17}, the diencephalon, the spinal cord or the brainstem³, thalamic tumor site¹⁵, incomplete resection^{3,15-17} or no surgery³, tumor size > 3 square-centimeter^{15,19}, and possibly age > 8 years¹⁶. While these studies focused on first events and progression after the first non-surgical treatment, clinical outcome and risk factors for multiple interventions, i.e. chronic progressive PLGG disease-forms, have scarcely been addressed so far^{12,20}.

Classic survival analysis does not discriminate competing risks. Event-probability and influence of cofactors onto occurrence of one event may be rather coarsely estimated when ignoring presence of further possible events with the Kaplan-Meier estimator. Considering only one start and one endpoint limits the depiction of chronic progressive disease with its possible necessity for multiple interventions and the potentially associated risk for deterioration of quality of survival²¹⁻²⁴.

Based on the semiparametric regression model described by Cox²⁵, Aalen and Johansen developed a model to estimate transition-probabilities between a finite number of states of non-homogenous Markov chains²⁶. In 1986 Kay²⁷ introduced a method to analyze survival-time incorporating disease-states and cofactors with a Markov Model. Since then, different multi-state model [MSM] types have been developed to enable a more detailed analysis of the course of chronic diseases and estimations of future events²⁸. The recent introduction of easier-to-use software such as the R-packages "*mstate*"²⁹ facilitated wider use of MSM analysis in clinical oncology and hematology³⁰⁻³³. Apart from one single-center study by Zeidner et al.³³ with a mixed cohort of 71 pediatric and adult patients with chronic myeloid leukemia, none of the pediatric cancer diseases have been analyzed using this model so far. In the field of neuro-oncology the MSM has not been applied at all. Yet, the MSM is especially useful for the application to

chronic disease as it harbors several advantages: (i) It allows inclusion of more than 2 time points for survival analysis including competing events for which patients may be at risk. (ii) It describes development of disease over time. (iii) It includes the influence of subsequent events and treatment interventions at different time points onto the further course of disease. (iv) It evaluates more the prognostic covariates that may influence different stages of disease at different time points^{24,34-36}.

Due to the protracted disease-evolution, a more detailed analysis of PLGG is warranted to delineate growth characteristics and dynamic influence of multiple and multimodal treatments, i.e. non-primary events as a result of chronic progressive disease activity. An early identification of patients at risk for highly progressive disease requiring multiple interventions is essential. This may improve future treatment planning and risk estimation for progression as well as brain damage at certain disease-states^{24,29,37}. PLGG are considered a cohort of disease entities characterized by a single canonical pathologic activation of the mitogen-activated protein kinase [MAPK] signaling pathway by various genetic alterations^{38,39}. Unfortunately, as recruiting of patients started far before these key molecular findings were revealed, molecular information was not available for this MSM study.

So far, only one study with a PLGG-cohort incorporated analysis of competing risks but only for cause of death⁴. This is the very first MSM analysis of a population-based cohort of PLGG patients. Our aim was to provide a unique MSM of patients' progress with transitions to different states beyond the classical survival analysis on the base of recent advances in PLGG treatment strategy. We expected to delineate a more extended and refined course of PLGG disease, to verify previously identified subgroups with less interventions and superior OS, as well as risk groups for highly progressive disease and death. Finally, our aim was to enable a predictive model for future growth behavior and probability for death considering the course of PLGG disease in the first two years after diagnosis. We expect the MSM to facilitate evidence-based decision making in the management of even chronic progressive PLGG in the future and serve as an illustrative basis for prognosis and outcome when discussing with families.

2. Patients and Methods

2.1 Participants cohort

This multi-state analysis of pediatric patients with LGG included 1587 PLGG patients from Germany, registered in the International Society of

Pediatric Oncology – Low-Grade Glioma [SIOP-LGG] 2004 study. SIOP-LGG 2004 was a prospective, multinational intervention-study active from April 1st, 2004 to March 31st, 2012 for pediatric patients with grade I and II gliomas (according the WHO classifications of 2000 and 2007^{40,41}) aged 18 years and younger at diagnosis. If possible, patients received the first surgery for tumor resection or diagnostic biopsy and were observed thereafter. Patients with neurofibromatosis type 1 [NF-1] and hypothalamic/visual pathway glioma and children without NF-1, whose tumor showed unequivocal contiguous involvement of the visual pathways were accepted without biopsy. The term “observation” included possible further surgical interventions (e.g. in case of radiologic progressive disease [PD]). Following incomplete resection or radiological diagnosis only, observation was recommended as long as there was no radiologic tumor growth and the patient did not suffer from significant tumor-related symptoms. The definition for “surgical intervention” in our analysis involved any extent of tumor resection as well as diagnostic biopsy, while surgery for other reasons, i.e. shunting procedures for reduction of increased intracranial pressure, was not included. In case of radiologic PD and/or severe or progressive clinical symptoms, patients were stratified to receive non-surgical intervention, i.e. primary chemotherapy [ChT] for children younger than 8 years. For children of 8 years and older, radiotherapy [RT] or ChT could be applied (physician’s choice). Patients with NF-1 received standard ChT, i.e. 85 weeks of vincristine and carboplatin [VC]. The protocol included randomization of standard VC versus an intensified regimen with additional etoposide [VCE] for non-NF-1 patients. Central review was performed for histology and imaging¹⁶. After their first treatment, patients were followed. In case of further need of intervention, i.e. PD or threatening clinical event, patients received further surgical or non-surgical therapy (ChT or RT) at the discretion of the local oncology team.

2.2 Statistical analysis/Multi-state analysis

Analyses were done using the statistical software R 3.4.2⁴². Categorical data were summarized as absolute and relative frequency. Metric data were summarized by median, minimum, and maximum. Multi-state analysis was performed to analyze the probabilities and risk factors for non, low, and highly progressive disease requiring multiple interventions following diagnosis, as well as to develop a prediction model with starting point 2 years after diagnosis. For every patient, the outcome of interest was the types of intervention over time, differentiated into surgical

and non-surgical intervention (ChT or RT). Accordingly, a Markovian MSM with the clock-forward approach and unidirectional arrows was used. Time was measured in years from diagnosis. Supplemental Figure S1 displays the schematic model of possible states and transitions used for first data structuring. The sequences of observed multiple interventions are summarized in Figure 1. For the multi-state analysis, however, a coarsened model based on only 7 states was considered in which each state was occupied by a sufficient number of patients ($n \geq 60$). Figure 2 illustrates this underlying seven-state model. The arrows indicate the directions in which transitions were possible. At any given point throughout the observation period, a patient was classified to be in one of 7 states comprising the initial state “*diagnosis*” (state 1), five transient “*disease-states*” (state 2-6) and the absorbing state “*death of any cause*” (state 7). PLGG histology was centrally confirmed and neuroimaging was centrally assessed at diagnosis, upon progression, and/or following surgical and non-surgical interventions. A patient without any adjuvant therapy so far, could move from state 1 to 2 and from state 2 to 3 at the time of the first and second surgery, respectively. Third and further surgeries as well as 3rd and further adjuvant therapies are not detailed in Figure 2 due to small occupation numbers (< 60 patients per state). At the start of the first adjuvant therapy (ChT or RT), patients moved directly from state 1, 2, or 3 to state 4. A patient with only one adjuvant therapy so far, could move from state 4 to state 5 if a surgery followed first adjuvant therapy. At the start of a second adjuvant therapy, patients moved from state 4 or 5 to state 6. The absorbing state “*death of any cause*” could be reached instantaneously from any other state. The multi-state methodology allowed us obtaining the probabilities for combinations of interventions by defined risk factors during the course of time. State-probabilities at certain time points for the whole cohort and subgroups with at least 40 patients per group were obtained from the Aalen-Johansen estimate²⁶ calculated by the “*mstate*” R-package²⁹. State-probabilities were based on a transition-specific Cox model. For better inter-study comparability of our results we chose identical classification of subgroups as stated in the preceding HIT-LGG 1996 study⁵ and confirmed in the SIOP-LGG 2004 trial for non-NF-1-patients receiving ChT¹⁶. Cofactors for analysis of state-specific risk groups and influences were as follows: age group according to age at diagnosis (< 1 year, 1-7^{11/12} years, ≥ 8 years), sex, main histology, main location, and NF-1 status.

We did not analyze subgroups with patient numbers below 40 per group, i.e. disseminated tumor, oligodendroglioma WHO grade II, oligoastrocytoma WHO grade II, Neurofibromatosis type 2 [NF-2] as well as Tuberous Sclerosis Complex [TSC]. Moreover,

we refrained from further state-differentiation, i.e. ChT, RT or type of ChT, as stratification for 1st adjuvant therapy and physician's choice on further adjuvant treatment would not allow robust statistical conclusions of later disease course.

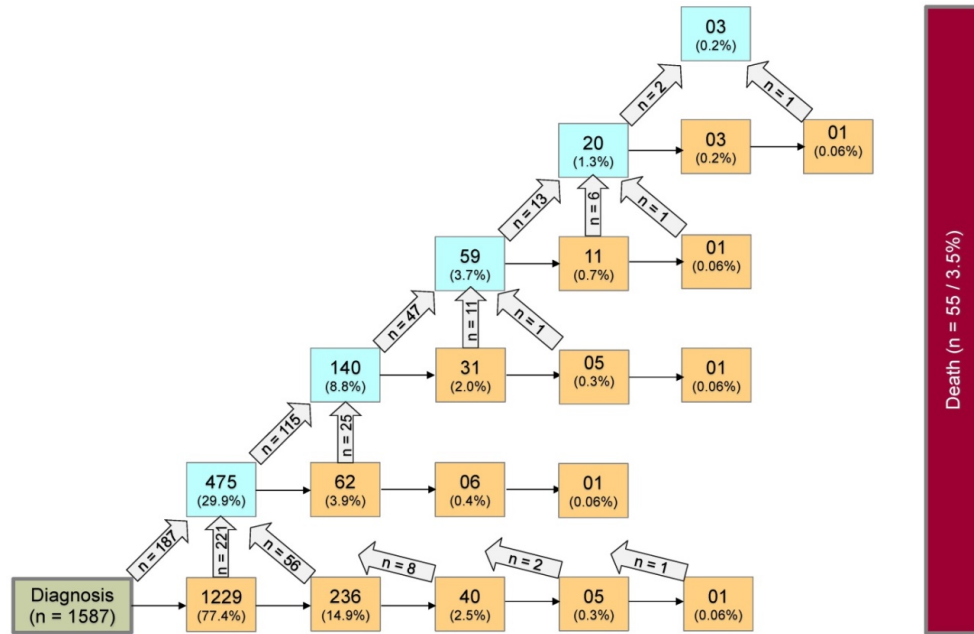


Figure 1. Whole multi-state model for PLGG: Complete disease development of whole group of patients with PLGG. Number of states: 22; Number of transitions including those to absorbing state "death": 44; Possible transitions: 56. The numbers in the boxes (states) correspond to the number of patients who had ever reached the corresponding state. The numbers in the arrows represent the number of transitions of patients from one state to the other. Number of transitions in the horizontal plane correspond to the number in each box to the right of the transition and were not specified for reasons of clarity. The number of transitions to death is not shown for reasons of clarity.

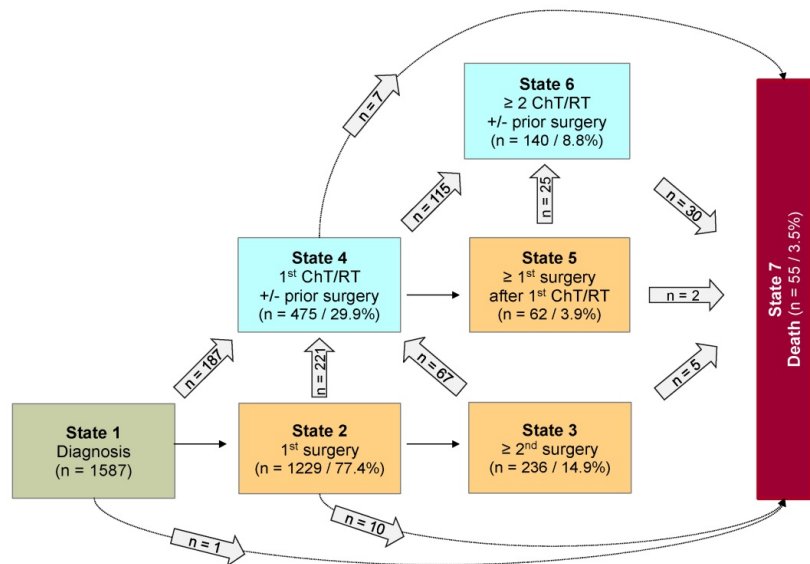


Figure 2. Seven-state model for patients with PLGG. Seven-state MSM, used for further calculations. Number of states: 7; Number of transitions: 14. The numbers in the boxes (states) correspond to the number of patients who had ever reached the corresponding state. The numbers in the arrows represent the number of transitions of patients from one state to the other. Number of transitions in the horizontal plane correspond to the number in each box to the right of the transition and were not specified for reasons of clarity. Levels of progressiveness: non-progressive (states 1 and 2), low progressive (states 3 and 4) and highly progressive (states 5 and 6) PLGG. ChT: chemotherapy. RT: radiotherapy.

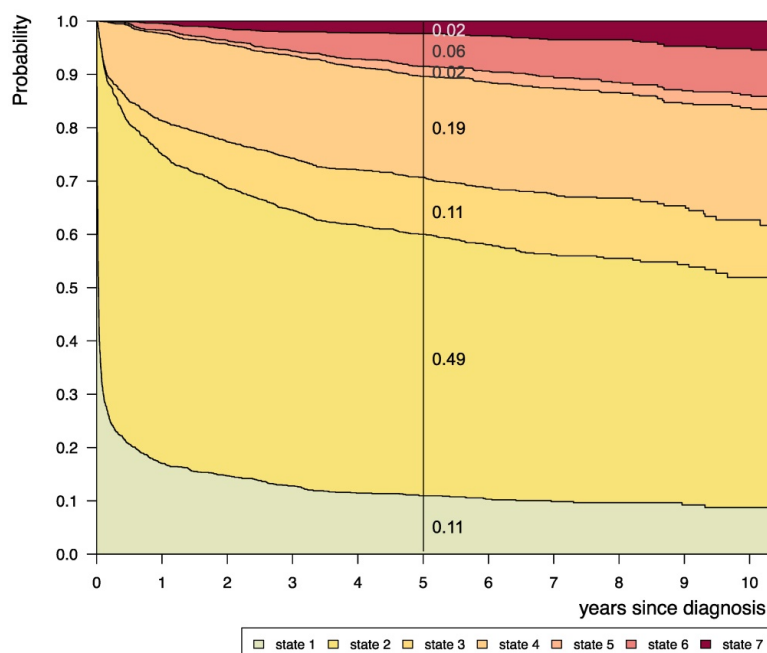


Figure 3. Disease-state development for whole group of patients from Germany (n=1587) with PLGG. Stacked-plot of disease-state development over first 10 years after diagnosis for the whole group of patients with PLGG, starting from date of diagnosis. State-probabilities derived from the multi-state model of Figure 2. Exact numbers given for state-probabilities at time point 5 years after diagnosis. State 1: no intervention. State 2: first surgery without prior adjuvant therapy. State 3: two or more surgeries without prior adjuvant therapy. State 4: first adjuvant therapy. State 5: one or more surgeries after first adjuvant therapy. State 6: two or more adjuvant therapies. State 7: death of any cause. Levels of progressiveness: non-progressive (states 1 and 2), low progressive (states 3 and 4), and highly progressive (states 5 and 6) PLGG.

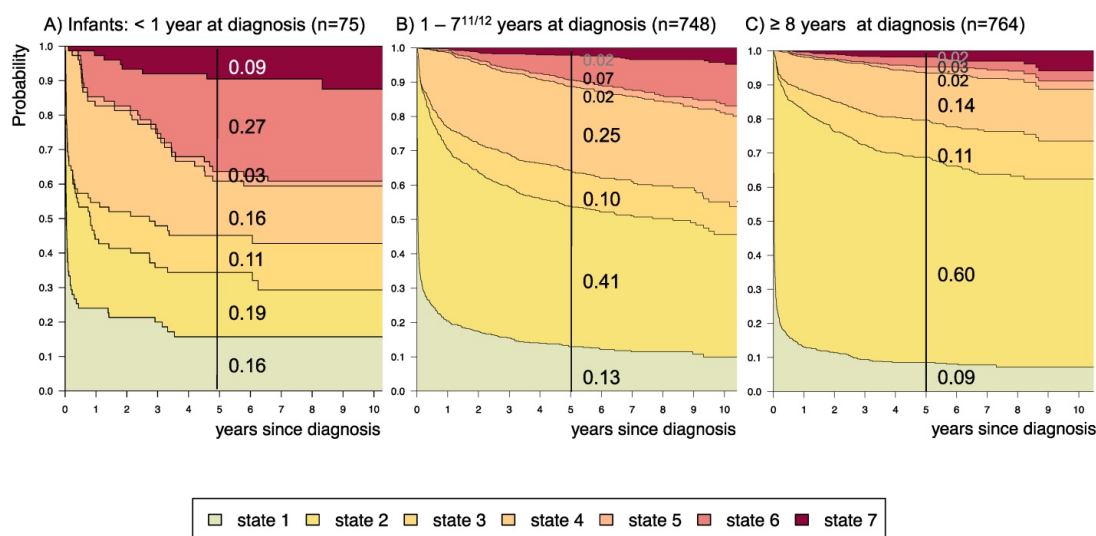


Figure 4. Disease-state development for patients with PLGG by subgroup age-group. Stacked-plot of disease-state development over first 10 years after diagnosis for the subgroup age-group, starting from date of diagnosis: (A) Infant-age < 1 year at diagnosis, (B) 1-7^{11/12} years at diagnosis, and (C) ≥ 8 years at diagnosis. State-probabilities derived from the multi-state model of Figure 2. Exact numbers given for state-probabilities at time point 5 years after diagnosis. State 1: no intervention. State 2: first surgery without prior adjuvant therapy. State 3: two or more surgeries without prior adjuvant therapy. State 4: first adjuvant therapy. State 5: one or more surgeries after first adjuvant therapy. State 6: two or more adjuvant therapies. State 7: death of any cause. Levels of progressiveness: non-progressive (states 1 and 2), low progressive (states 3 and 4), and highly progressive (states 5 and 6) PLGG.

Stacked-plot figures were produced with the “mstate” R-package²⁹ and are shown with state-probabilities 5 years after diagnosis starting (i) from state 1 at time of diagnosis (Figure 3-8) or (ii)

from different states at 2 years after diagnosis (Figure 9). The starting point “2 years after diagnosis” was chosen from a clinical point of view, since ChT lasts approximately 1.6 years and patients who received

their first adjuvant therapy shortly after diagnosis still had the possibility of a state-transition. Figures 4-8 show the state-probabilities for different subgroups, i.e. age group, sex, location, histology and NF-1 status. Since median observation time has not yet reached 10 years, we cropped all figures at 10 years after diagnosis. We additionally evaluated clinical risk factors that are possibly associated with a higher probability to require multiple interventions or more intense treatment, i.e. any intervention beyond diagnosis and 1st surgery (states 1 and 2). From a clinical point of view we graded progressive disease by the number of subsequent interventions received at the time point of analysis into (i) "non-progressive PLGG" (states 1 and 2) (ii) "low progressive PLGG" including 1st adjuvant therapy or at least a 2nd surgery without prior adjuvant therapy (states 3 and 4) and (iii) "highly progressive PLGG" including interventions beyond 1st adjuvant therapy (states 5 and 6). The analysis was considered as exploratory. Accordingly, no adjustment for multiple testing was done and p-values are not given.

3. Results

3.1 Demographic and clinical characteristics of cohort

Table 1 summarizes demographic and clinical characteristics of our cohort. We identified 1587 patients with primary diagnosis PLGG treated in Germany from the SIOP-LGG 2004 database and followed them up until April 27th, 2016. Median follow-up was 6.3 years. Five years after diagnosis, 36 patients had deceased and 10 tumors had transformed to high-grade glioma. Throughout the observation time we identified 22 disease states and 44 transitions between states, displayed in Figure 1:

- 1229/236/40/5/1 patients received 1/2/3/4/5 surgical interventions without prior adjuvant therapy, respectively.
- 475/140/59/20/3 patients received 1/2/3/4/5 adjuvant therapies with or without prior surgical intervention, respectively.
- 27 transformed to high-grade histology.
- 55 patients deceased.

3.2 Multi-state analysis of the whole group of patients with PLGG

Considering only transition-states with at least 60 patients, we summarized 7 states with 14 transitions for the final model (Figure 2). Figure 3 visualizes state-probabilities for the whole group up to an observation time of 10 years. Supplemental table S2 indicates development of state-probabilities and

Aalen standard errors [SE] for the first 10 years after diagnosis. Five years after diagnosis the highest probability for the whole cohort was to have received one surgical intervention only (0.49). At this same time point probability for 1st adjuvant therapy was 0.19. We found identical probabilities to have had two or more surgical interventions without prior adjuvant therapy (0.11), and not to have received any treatment at all (0.11). Probability for low progressive PLGG (states 3 and 4) was 0.30 and for highly progressive PLGG (states 5 and 6) 0.08. Probability for death 5 years after diagnosis was 0.02.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of German patients with pediatric low-grade glioma (n=1587)

| | median | (min / max) |
|--|-----------|----------------|
| Age at diagnosis [years] | 7.60 | (0.10 / 17.90) |
| Age-group at diagnosis [years] | total (n) | (%) |
| <1 | 75 | (4.7) |
| 1-7 ^{11/12} | 748 | (47.1) |
| ≥ 8 | 764 | (48.1) |
| Sex | | |
| Female | 740 | (46.6) |
| Male | 847 | (53.4) |
| Main location at diagnosis | | |
| Cerebral hemispheres | 320 | (20.2) |
| Supratentorial midline | 580 | (36.6) |
| Cerebellum | 467 | (29.4) |
| Caudal brain stem | 119 | (7.5) |
| Spinal cord | 56 | (3.5) |
| Lateral ventricles | 44 | (2.8) |
| Initially disseminated | 1 | (0.1) |
| Main histology at diagnosis | | |
| Pilocytic Astrocytoma WHO I | 869 | (54.8) |
| Diffuse Astrocytoma WHO II | 136 | (8.6) |
| Oligodendroglioma WHO II | 4 | (0.3) |
| Oligoastrocytoma WHO II | 8 | (0.5) |
| Neuronal and mixed neuronal-glioma tumors | 203 | (12.8) |
| Low-grade neuroepithelial or glial lesions not otherwise specified [LGG-NOS] | 63 | (4.0) |
| No histology/radiologic diagnosis-only | 304 | (19.2) |
| Neurofibromatosis [NF] status | | |
| NF negative | 1352 | (85.2) |
| NF-1 | 233 | (14.7) |
| NF-2 | 2 | (0.1) |
| Tuberous sclerosis complex [TSC] | | |
| TSC negative | 1561 | (98.4) |
| TSC positive* | 26 | (1.6) |
| Extent of resection at 1st surgery (n=1283) | | |
| Complete resection | 522 | (32.9) |
| Subtotal resection | 138 | (8.7) |
| Partial resection | 360 | (22.7) |
| Biopsy-only | 263 | (16.6) |

1587 patients with pediatric low-grade glioma [PLGG] treated in Germany between 01.04.2004 and 31.03.2012 and followed until 27.04.2016 in the International Society of Paediatric Oncology - Low Grade Glioma subcommittee [SIOP-LGG] 2004 study. The percentage (%) of patients is given in brackets in respect to the whole group. * treatment with everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in TSC patients was not documented, they remained in the observation group.

3.3 Multi-state analysis for probable risk factors

Supplemental table S3 displays 5-year state-probability and Aalen SE for clinical subgroups with at least 40 PLGG-patients. Figures 4-8 show

state-probabilities over 10 years after diagnosis for these subgroups. We found a higher 5-year-probability to decrease for infants (0.09),

patients with tumor location in the spinal cord (0.07), and astrocytic tumors WHO grade II (0.10).

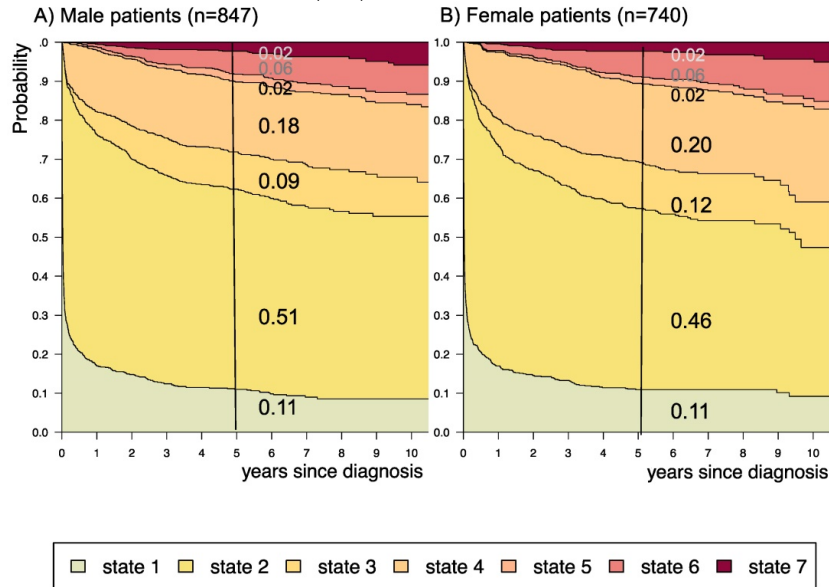


Figure 5. Disease-state development for patients with PLGG by subgroup sex. Stacked-plot of disease-state development over first 10 years after diagnosis for the subgroup sex, starting from date of diagnosis: (A) Male patients and (B) Female patients. State-probabilities derived from the multi-state model of Figure 2. Exact numbers given for state-probabilities at time point 5 years after diagnosis. State 1: no intervention. State 2: first surgery without prior adjuvant therapy. State 3: two or more surgeries without prior adjuvant therapy. State 4: first adjuvant therapy. State 5: one or more surgeries after first adjuvant therapy. State 6: two or more adjuvant therapies. State 7: death of any cause. Levels of progressiveness: non-progressive (states 1 and 2), low progressive (states 3 and 4), and highly progressive (states 5 and 6) PLGG.

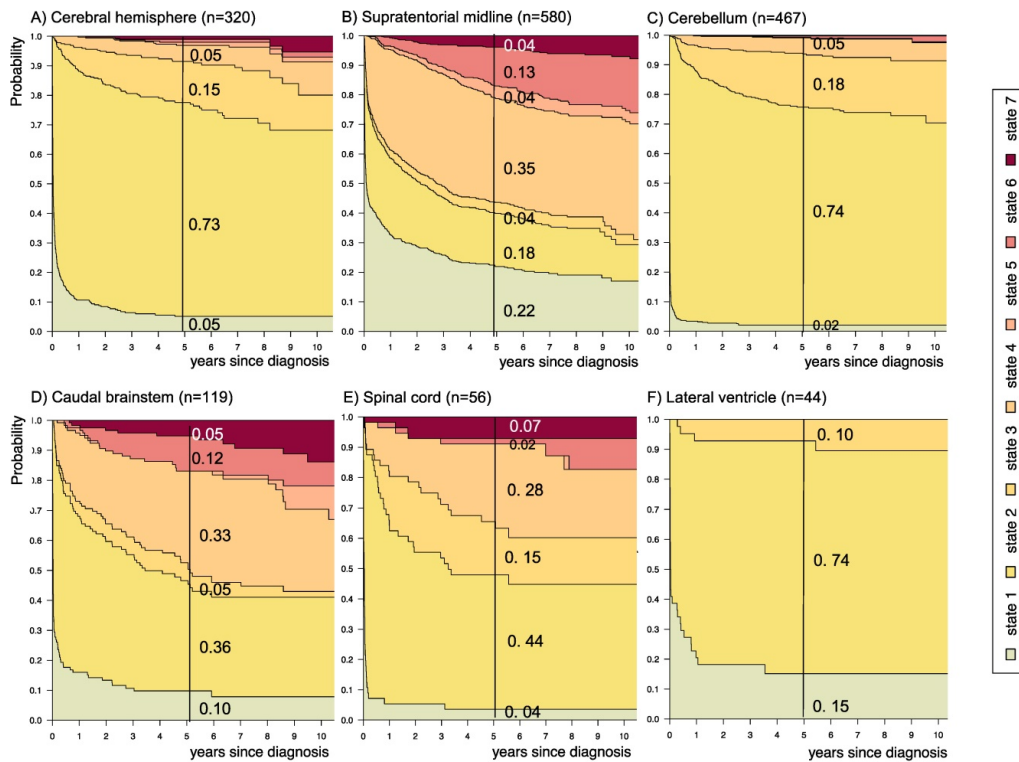


Figure 6. Disease-state development for patients with PLGG by subgroup main location. Stacked-plot of disease-state development over first 10 years after diagnosis for the subgroup *main location*, starting from date of diagnosis: (A) Cerebral hemisphere, (B) Supratentorial midline, (C) Cerebellum, (D) Caudal brainstem, (E) Spinal cord, and (F) Lateral ventricle. State-probabilities derived from the multi-state model of Figure 2. Exact numbers given for state-probabilities at time point 5 years after diagnosis. State 1: no intervention. State 2: first surgery without prior adjuvant therapy. State 3: two or more surgeries without prior adjuvant therapy. State 4: first adjuvant therapy. State 5: one or more surgeries after first adjuvant therapy. State 6: two or more adjuvant therapies. State 7: death of any cause. Levels of progressiveness: non-progressive (states 1 and 2), low progressive (states 3 and 4), and highly progressive (states 5 and 6) PLGG.

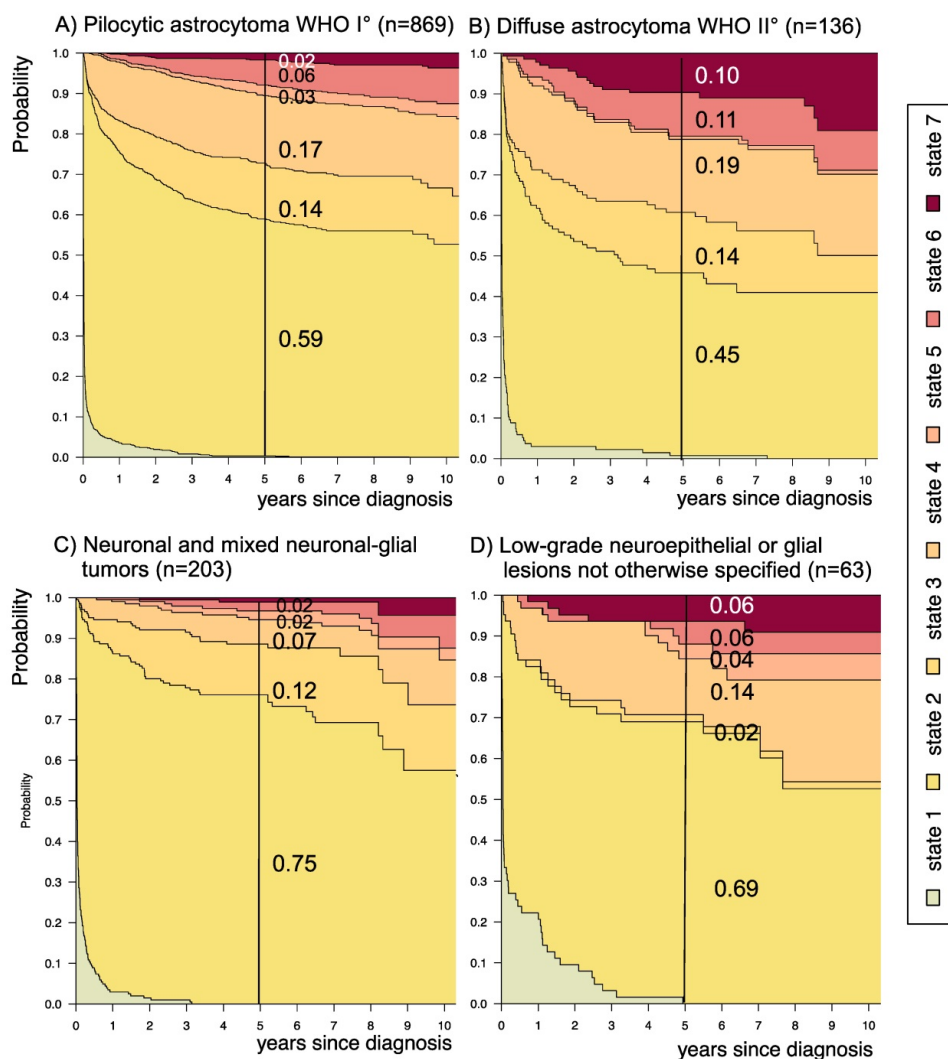


Figure 7. Disease-state development for patients with PLGG by subgroup main histology. Stacked-plot of disease-state development over first 10 years after diagnosis for the subgroup *main histology*, starting from date of diagnosis: (A) Pilocytic astrocytoma WHO grade I, (B) Diffuse astrocytoma WHO grade II, (C) Neuronal and mixed neuronal-glioma tumors, and (D) Low-grade neuroepithelial or glial lesions not otherwise specified (LGG-NOS). State-probabilities derived from the multi-state model of Figure 2. Exact numbers given for state-probabilities at time point 5 years after diagnosis. State 1: no intervention. State 2: first surgery without prior adjuvant therapy. State 3: two or more surgeries without prior adjuvant therapy. State 4: first adjuvant therapy. State 5: one or more surgeries after first adjuvant therapy. State 6: two or more adjuvant therapies. State 7: death of any cause. Levels of progressiveness: non-progressive (states 1 and 2), low progressive (states 3 and 4), and highly progressive (states 5 and 6) PLGG.

The probability to harbor highly progressive disease was especially high for infants (0.30) with a noticeably higher probability for 2 or more adjuvant therapies (0.27). We found no relevant differences in state-probability for highly progressive PLGG concerning sex. Compared to patients with other tumor locations, those with a SML-glioma showed a high probability to need one (0.35) or at least two adjuvant therapies (0.13) and the highest

5-year-probability for highly progressive disease (0.17). Nevertheless, the probability of patients with a SML-PLGG to stay untreated for at least 5 years after diagnosis still was 0.22. Concerning histology, astrocytic tumors WHO grade II showed the highest probability for highly progressive disease (0.12).

A more favorable course of disease with no intervention at all or only one surgical intervention (states 1 and 2), i.e. non-progressive PLGG, was found

for patients older than 1 year at diagnosis ($1-7^{11/12}$ years: 0.54; ≥ 8 years: 0.69) and for tumor location in the cerebral hemispheres (0.77) or the cerebellum (0.76). Patients with a tumor in the lateral ventricles had the highest probability to stay stable without any adjuvant therapy (1.00). Five years after diagnosis patients with a tumor of non-astrocytic histology, i.e. neuronal and mixed neuronal-glial tumors as well as low-grade neuroepithelial or glial lesions not otherwise specified [LGG-NOS], had a probability of 0.75 and 0.69, respectively, to have had at most one surgical intervention (states 1 and 2). Still, the latter group of patients showed a probability of 0.06 for 2nd adjuvant therapy and as well for death. Patients with radiologic tumor diagnosis and without histological confirmation were most likely to remain observed (0.57; state 1) or to receive one adjuvant therapy only (0.43, state 4). Sixty-five percent (n=198) of these tumors were located in the optic pathways and 58.7% (n=178) were patients with NF-1 (data not shown). This is reflected by the state-probabilities for NF-1 patients with main tumor location in the optic pathway (n=180; 77.3%; data not shown) not to be treated at all (0.36) or to have received only one adjuvant therapy (0.45) 5 years after diagnosis.

3.4 Impact of disease state at 2 years after diagnosis upon prognosis for the subsequent 3 years

Supplemental table S4 displays 3-year prediction and Aalen SE for further disease development for patients assessed at 2 years after diagnosis at their

respective states. Figure 9 displays the corresponding state-probabilities with exact numbers for each state-probability at the time point 5 years after diagnosis. Patients who had received no intervention at all or surgical interventions without prior adjuvant therapy in the first 2 years after diagnosis (states 1 and 2) had the lowest probability (0.01-0.02) for highly progressive PLGG (states 5 and 6), while this 5-year-probability increased noticeably for patients who had undergone their 1st adjuvant therapy (state 4) already in the first 2 years after diagnosis (0.25). The probability for death increased with the number of interventions that a patient had undergone in the first 2 years after diagnosis.

4. Discussion

In this study, we used a MSM to delineate a more refined course of PLGG disease in the German SIOP-LGG 2004 cohort of 1587 patients from diagnosis throughout possible subsequent interventions, i.e. surgery, ChT and RT. To our knowledge this is the first multi-state analysis in the field of neuro-oncology, especially so in PLGG disease. With the help of the MSM we were able to evaluate the probabilities for the evolution of 7 predefined states of disease and 3 levels of progressiveness - for the whole cohort as well as for defined subgroups. Based on the state of disease 2 years after diagnosis, we generated a prediction model for the subsequent 3-year disease development.

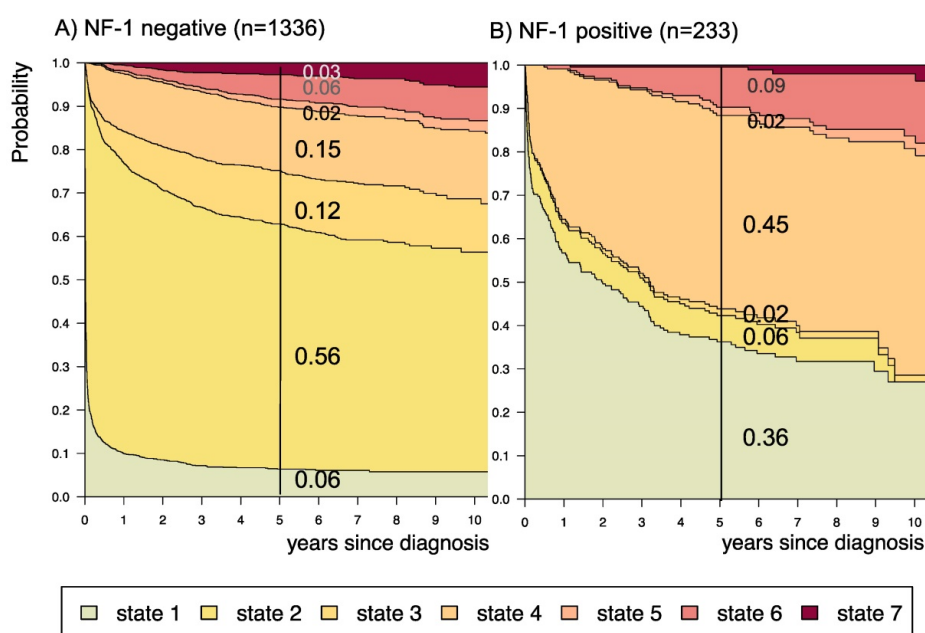


Figure 8. Disease-state development for patients with PLGG by subgroup neurofibromatosis type 1 [NF-1] status. Stacked-plot of disease-state development over first 10 years after diagnosis for the subgroup NF-1 status, starting from date of diagnosis: (A) NF-1 negative and (B) NF-1 positive. State-probabilities derived from the multi-state model of Figure 2. Exact numbers given for state-probabilities at time point 5 years after diagnosis. State 1: no intervention. State 2: first surgery without prior adjuvant therapy. State 3: two or more surgeries without prior adjuvant therapy. State 4: first adjuvant therapy. State 5: one or more surgeries after first adjuvant therapy. State 6: two or more adjuvant therapies. State 7: death of any cause. Levels of progressiveness: non-progressive (states 1 and 2), low progressive (states 3 and 4), and highly progressive (states 5 and 6) PLGG.

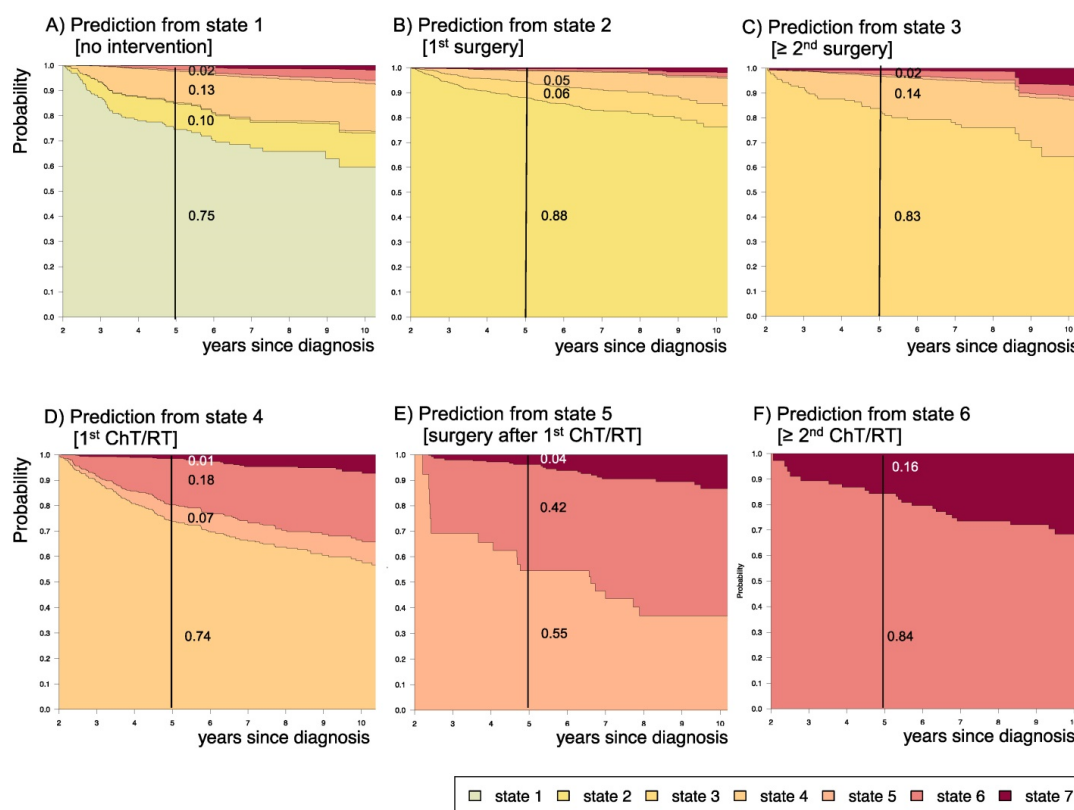


Figure 9. Impact of state at 2 years after diagnosis on prognosis for the following 3 years. Stacked-plot of disease-state development from 2 to 10 years after diagnosis for the whole group of patients with PLGG, starting from different states: A) State 1: no intervention, B) State 2: first surgery without prior adjuvant therapy, C) State 3: two or more surgeries without prior adjuvant therapy, D) State 4: first adjuvant therapy, E) State 5: one or more surgeries after first adjuvant therapy, F) State 6: two or more adjuvant therapies. State-probabilities derived from the multi-state model of Figure 2. Exact numbers given for state-probabilities at time point 5 years after diagnosis. State 7: death of any cause. Levels of progressiveness: non-progressive (states 1 and 2), low progressive (states 3 and 4), and highly progressive (states 5 and 6) PLGG.

In our cohort the distribution of epidemiological characteristics such as sex, age at diagnosis, NF-status, tumor site, and histologic subgroups was comparable to other recent series^{5,6,17}. Within a follow-up period of 6.3 years, patients underwent up to 5 surgical interventions and/or up to 5 adjuvant therapies, resulting into 22 intervention-states with 44 transitions.

At 5 years after diagnosis the highest probability for patients was either to have received no intervention at all (0.11) or one surgical intervention only (0.49). A relevant probability was to have undergone one adjuvant therapy (0.19) or at least two surgical interventions without adjuvant therapy (0.11), defined by us as low progressive disease. Still, the probability for needing more than one adjuvant

treatment – defined as highly progressive PLGG – was 0.08. In the series of Gnekow et al., 2012 and Stokland et al., 2010 the comparable treatment groups comprised 1031 patients (n=668 observation arm including surgical interventions; n=363 with non-surgical intervention) and 639 patients (n=474 observation arm; n= 165 with non-surgical intervention), respectively. Due to the lack of similar analyses no direct comparison to treatment and risk groups of other cohorts can be made. While risk group definitions generally consider time and frequency of tumor-related events, in our model probabilities assessed by the MSM relate to interventions following tumor-related events. Nevertheless, we identified subgroups with a higher probability for the necessity of more than one

adjuvant treatment, i.e. infants, tumor location in the SML, and patients with astrocytic tumors WHO grade II. We also revealed subgroups with fewer interventions – indicating a more favorable course of disease, i.e. older age (1-7^{11/12} years and ≥ 8 years), tumor location in the cerebral hemispheres, the cerebellum and the lateral ventricles, histology of neuronal and mixed neuronal-glial tumors or LGG-NOS, and patients with NF-1. The number of necessary interventions could be a surrogate parameter for more or less aggressive tumor biology.

In our cohort of patients with PLGG, the general course of disease was favorable with the highest probability to have no or only one surgical intervention and a low probability for death, i.e. non-progressive biology. This corresponds to previous findings of classical survival analyses of larger patient series reporting excellent OS in the range of 90% for various groups of PLGG, that even included subgroups with multiple and multimodal interventions^{5,6,8,17,43}.

Still, we found a relevant probability for patients with PLGG to suffer from low (0.30) or highly progressive PLGG (0.08) 5 years after diagnosis. These probabilities indicate the burden of treatment for surviving patients. Both surgical interventions with the risk of permanent neurological impairment due to damage of healthy brain tissue^{13,14}, as well as multiple adjuvant treatments with the risk for enhanced long-term neurotoxicity³, may lead to significant impairment of long-term quality of survival.

Few studies focus upon relapse or progression beyond first adjuvant therapy and efficacy of second-line treatment, with either small numbers⁹⁻¹², selected subgroups of PLGGs, i.e. only astrocytoma grade I and II³, or surgery-only⁷. In addition to those limitations, results with respect to progression-free survival of those reports cannot be compared to state-probabilities due to the different concept of the MSM integrating the extensive course of disease of a large number of patients. The fact that diagnostic entities and underlying WHO criteria have changed over the last decades further limits comparability of our results to former studies.

The risk and protective factors identified in the German SIOP-LGG 2004 cohort when using the MSM confirmed the results of the classical clinical survival analysis. An impaired prognosis with a higher risk for treatment failure and progressive disease was reported for infants, location other than cerebellum especially the SML, and LGG WHO grade II^{3-6,15-17}.

In our cohort, patients with a tumor location in the SML were characterized by a higher probability for more advanced disease states (0.17). Yet, they had also a high probability to stay untreated (0.22) within

5 years after diagnosis. This may reflect two subgroups of PLGG located within the visual pathway, i.e. on the one hand those associated with NF-1 and good prognosis and on the other hand sporadic visual-pathway glioma with a more aggressive growth behavior^{17,44,45}.

Patients with a PLGG of neuronal and mixed neuronal-glial histology had an excellent prognosis, reflected in a low probability for highly progressive PLGG (0.04). At the same time, they showed a higher probability for either one (0.75) or several (0.12) surgical interventions without prior adjuvant therapy. This may relate to the distribution pattern of tumor location with an easier access for surgery, i.e. mainly in the cerebral hemispheres (69%, data not shown) and less frequent in the SML (8.4%, data not shown).

Finally, patients with LGG-NOS were difficult to analyze. The heterogeneity and histological uncertainty of this mix of PLGGs that do not meet clear criteria for histological classification hampered elaborating general statements for this group. Therefore, molecular biological analyses are urgently needed for clarification of these tumor entities and to subdivide histological subgroups^{38,46,47}.

The MSM allowed predicting further outcome on the basis of the state of disease at 2 years after diagnosis: The more interventions were necessary in the first 2 years after diagnosis, the higher was the probability for further interventions as well as for death.

This finding might facilitate the assessment and estimation of disease course of future patients with PLGG and serve as a basis for clinical decision-making at different time points of an often-chronic disease.

Limitations

We acknowledge certain limitations of our study. This study was purely explorative. Moreover, some subgroups could not be analyzed separately due to the small number of patients. We did not include extent of resection at 1st surgery into subgroup analysis, as from a statistical point of view this is a time-dependent variable, with the future extent of resection not known at the time of diagnosis. For surgical intervention, we did not distinguish between therapeutic tumor resection and diagnostic biopsy. Due to the protocol's stratification structure of adjuvant therapy and the possibilities for physician's choice of further adjuvant intervention type, i.e. ChT or RT, we were not able to analyze influence of type of non-surgical intervention onto subsequent disease course. We acknowledge that especially the cohort of state 4 is inhomogeneous with respect to the variety of prior surgical interventions. It included patients who

received no, one, two or more prior surgeries of different extent and at varying time points. For the sake of robust statistical analysis, we refrained from separating these subgroups further. Nevertheless, from a clinical point of view, this state reflects a group of patients whose tumor progression was more difficult to handle, as the decision for adjuvant therapy was made only when PD or threatening clinical symptoms could not be controlled with a surgical intervention. Due to a different statistical design of the MSM as well as to changing treatment strategies and WHO criteria over the last decades, our results could not be directly compared to other clinical studies of PLGG. Finally, as information on molecular markers was not available for patients of the SIOP-LGG 2004 study we could not include them into the histological subgroup analysis.

Conclusion

In summary, we illustrated the potentials and feasibility of a MSM for PLGG, extending classic survival analysis and incorporating different states within the course of patients' disease, especially of chronic forms. Our study provides a comprehensive and refined picture of the heterogeneity of PLGG, and helps to describe the course of disease and treatment with respect to epidemiological subgroups over time. Our disease-state-probabilities reaffirm risk and prognostic factors already described, particularly regarding their relation to the risk for multiple interventions. The distribution of disease-states confirmed the known dichotomy of tumor behavior in the SML, i.e. some tumors needing no intervention at all, while others requiring multiple treatments. The prognostic model developed in this study provides the possibility for a better assessment of disease and may serve as a tool for clinical decision-making for patients with disease progression. Patients with non-progressive disease in the first 2 years after diagnosis are unlikely to show further need of intervention within the next 3 years while patients with progressive disease behavior in the first 2 years after diagnosis most likely further maintain this aggressive biology.

Further studies with an a priori multi-state design including molecular and toxicity data are necessary to confirm our findings and enable more exact and individualized treatment recommendation for less frequent subgroups. To distinguish subgroups further and better explain divergent growth behavior, biological markers need to be included for future risk group analysis^{38,46} - especially since there is the hypothesis of mainly stable molecular genetics in PLGG⁴⁸ that might determine the growth of the individual tumor even in the long run. Molecular data

will be considered and analyzed with a MSM in the ongoing LOGGIC Core Bioclinical Databank.

Novelty and Impact

First multi-state analysis of a very large population-based cohort of pediatric low-grade glioma [PLGG]. It extends classical survival analysis by considering subsequent and competing events of chronic diseases, such as PLGG. Our seven-state model delineated a more refined course over time, including influence of subsequent events and prognostic factors. We identified three levels of progressiveness and generated a prediction model for PLGG-disease. This unique approach will be validated prospectively in the ongoing LOGGIC Core Bioclinical Databank.

Abbreviations

PLGG: Pediatric low-grade glioma; WHO: World Health Organization; OS: Overall survival; SML: Supratentorial midline; MSM: Multi-state model; MAPK: mitogen-activated protein kinase; SIOP-LGG: International Society of Pediatric Oncology - Low-Grade Glioma; NF-1: Neurofibromatosis type 1; ChT: Chemotherapy; RT: Radiotherapy; VC: Vincristine plus Carboplatin; VCE: Vincristine, Carboplatin plus Etoposide; NF-2: Neurofibromatosis type 2; TSC: Tuberous Sclerosis Complex; SE: standard error; LGG-NOS: Low-grade neuroepithelial or glial lesions not otherwise specified; SD: Stable disease, < 25% volume changes; PD: Progressive disease, ≥ 25% increase in tumor volume or new lesion; OR: Objective response, 25-50% reduction in volume; PR: Partial response, > 50% reduction in volume.

Supplementary Material

Supplementary figure and tables.
<http://www.jcancer.org/v10p6314s1.pdf>

Acknowledgments

We thank all patients and parents for their commitment in the SIOP-LGG 2004 trial. Furthermore, we express special appreciation to Marina Geh and Sabine Breitmoser-Greiner for outstanding support. We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Funds of Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Funding sources

The SIOP-LGG study-center, Augsburg, as well as the Institute of Biostatistics and Clinical Research, University of Muenster, Germany, was supported by grants from the "Deutsche Kinderkrebsstiftung"

(German Childhood Cancer Foundation).

Competing Interests

The authors have declared that no competing interest exists.

References

- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):803-820.
- Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2017 (1980 -2016). Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz; 2018.
- Armstrong GT, Conklin HM, Huang S, et al. Survival and long-term health and cognitive outcomes after low-grade glioma. *Neuro-Oncol*. 2011;13(2):223-234.
- Bandopadhyay P, Berghold G, London WB, et al. Long-Term Outcome of 4,040 Children Diagnosed With Pediatric Low-Grade Gliomas: An Analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Database. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1173-1179.
- Gnekow AK, Falkenstein F, von Hornstein S, et al. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro-Oncol*. 2012;14(10):1265-1284.
- Krishnatry R, Zhukova N, Guerreiro Stucklin AS, et al. Clinical and treatment factors determining long-term outcomes for adult survivors of childhood low-grade glioma: A population-based study. *Cancer*. 2016;122(8):1261-1269.
- Youland RS, Khwaja SS, Schomas DA, et al. Prognostic factors and survival patterns in pediatric low-grade gliomas over 4 decades. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(3):197-205.
- Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, et al. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery*. 2011;68(6):1548-1554.
- Gururangan S, Fangusaro J, Poussaint TY, et al. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas-a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro-Oncol*. 2014;16(2):310-317.
- Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro-Oncol*. 2007;9(2):161-168.
- Hwang EL, Jakacki RI, Fisher MJ, et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(5):776-782.
- Scheinmann K, Bartels U, Tsangaris E, et al. Feasibility and efficacy of repeated chemotherapy for progressive pediatric low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(1):84-88.
- Beebe DW, Ris MD, Armstrong FD, et al. Cognitive and adaptive outcome in low-grade pediatric cerebellar astrocytomas: evidence of diminished cognitive and adaptive functioning in National Collaborative Research Studies (CCG 9891/POG 9130). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(22):5198-5204.
- Rueckriegel SM, Bruhn H, Thomale UW, et al. Cerebral white matter fractional anisotropy and tract volume as measured by MR imaging are associated with impaired cognitive and motor function in pediatric posterior fossa tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(7):1252-1258.
- Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(21):2641-2647.
- Gnekow AK, Walker DA, Kandels D, et al. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma - A final report. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;81:206-225.
- Stokland T, Liu J-F, Ironside JW, et al. A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study (CCLG CNS9702). *Neuro-Oncol*. 2010;12(12):1257-1268.
- Mirow C, Pietsch T, Berkefeld S, et al. Children <1 year show an inferior outcome when treated according to the traditional LGG treatment strategy: a report from the German multicenter trial HIT-LGG 1996 for children with low grade glioma (LGG). *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(3):457-463.
- Kaufmann A, Gerber NU, Kandels D, et al. Management of Primary Tectal Plate Low-Grade Glioma in Pediatric Patients: Results of the Multicenter Treatment Study SIOP-LGG 2004. *Neuropediatrics*. 2018; 49(5):314-323
- Kandels D, Schmidt R, Warmuth-Metz M, et al. LGG-23. REPEATED PROGRESSIONS IN PEDIATRIC CHIASMATIC-HYPOTHALAMIC GLIOMAS (CHG): CAN WE IDENTIFY SUCCESSFUL TREATMENT STRATEGIES? *Neuro-Oncol*. 2018;20(suppl_2):i109-i109.
- Allignol A, Beyersmann J, Schmoor C. Statistical issues in the analysis of adverse events in time-to-event data. *Pharm Stat*. 2016;15(4):297-305.
- Beyersmann J, Wolkewitz M, Schumacher M. The impact of time-dependent bias in proportional hazards modelling. *Stat Med*. 2008;27(30):6439-6454.
- Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol*. 2009;170(2):244-256.
- Putter H, Fiocco M, Geskus RonaldB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*. 2007;26(11):2389-2430.
- Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1972;34(2):187-220.
- Aalen OO, Johansen S. An Empirical Transition Matrix for Non-Homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations. *Scand J Stat*. 1978;5(3):141-150.
- Kay R. A Markov Model for Analysing Cancer Markers and Disease States in Survival Studies. *Biometrics*. 1986;42(4):855-865.
- Hougaard P. Multi-state Models: A Review. *Lifetime Data Anal*. 1999;5(3):239-264.
- de Wreede LC, Fiocco M, Putter H. The mstate package for estimation and prediction in non- and semi-parametric multi-state and competing risks models. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;99(3):261-274.
- Eefting M, de Wreede LC, Halkes CJM, et al. Multi-state analysis illustrates treatment success after stem cell transplantation for acute myeloid leukemia followed by donor lymphocyte infusion. *Haematologica*. 2016;101(4):506-514.
- Galvin A, Helmer C, Coureau G, et al. Determinants of cancer treatment and mortality in older cancer patients using a multi-state model: Results from a population-based study (the INCAPAC study). *Cancer Epidemiol*. 2018;55:39-44.
- Willeumier JJ, Rueten-Budde AJ, Jeys LM, et al. Individualised risk assessment for local recurrence and distant metastases in a retrospective transatlantic cohort of 687 patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a multistate model. *BMJ Open*. 2017;7(2).
- Zeidner JF, Zahurak M, Rosner GL, et al. The evolution of treatment strategies for patients with chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplant: can tyrosine kinase inhibitors replace donor lymphocyte infusions? *Leuk Lymphoma*. 2015;56(1):128-134.
- Andersen PK, Keiding N. Multi-state models for event history analysis. *Stat Methods Med Res*. 2002;11(2):91-115.
- Andersen PK, Pohar Perme M. Inference for outcome probabilities in multi-state models. *Lifetime Data Anal*. 2008;14(4):405-431.
- Meira-Machado L, de Una-Alvarez J, Cadarso-Suárez C, Andersen PK. Multistate models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res*. 2009;18(2):195-222.
- Klein JP, Keiding N, Copelan EA. Plotting summary predictions in multistate survival models: probabilities of relapse and death in remission for bone marrow transplantation patients. *Stat Med*. 1993;12(24):2315-2332.
- Packer RJ, Pfister S, Bouffet E, et al. Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro-Oncol*. 2017;19(6):750-761.
- Jones DTW, Kieran MW, Bouffet E, et al. Pediatric low-grade gliomas: next biologically driven steps. *Neuro-Oncol*. 2018;20(2):160-173.
- Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer*. 2000;88(12):2887-2887.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007;114(2):97-109.
- R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017.
- Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A. Outcome and prognostic features in pediatric gliomas. *Cancer*. 2009;115(24):5761-5770.
- Chateil JF, Soussotte C, Pédésan JM, et al. MRI and clinical differences between optic pathway tumours in children with and without neurofibromatosis. *Br J Radiol*. 2001;74(877):24-31.
- Czyzyk E, Jóźwiak S, Roszkowski M, et al. Optic pathway gliomas in children with and without neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*. 2003;18(7):471-478.
- Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, et al. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(25):2934-2941.
- van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010;120(3):297-304.
- Broniscer A, Baker SJ, West AN, et al. Clinical and molecular characteristics of malignant transformation of low-grade glioma in children. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(6):682-689.

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Liste wissenschaftlicher Publikationen

Artikel in wissenschaftlichen Fachzeitschriften

- Goebel, A.-M.**; Gnekow, A. K.; Kandels, D.; Witt, O.; Schmidt, R.; Hernáiz Driever, P. Natural History of Pediatric Low-Grade Glioma Disease - First Multi-State Model Analysis. *J. Cancer* **2019**, *10* (25), 6314–6326. <https://doi.org/10.7150/jca.33463>. JIF 3,182
EF 0,00936
- Goebel, A.-M.**; Koustenis, E.; Rueckriegel, S. M.; Pfuhlmann, L.; Brandsma, R.; Sival, D.; Skarabis, H.; Schuelke, M.; Hernáiz Driever, P. Motor Function in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Chemotherapy-Only. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **2019**, *23* (2), 304–316. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.12.005>. JIF 2,496
EF 0,00583
- Schlenke, J.; Jung, M.; **Goebel, A.-M.**; Hernáiz Driever, P. Preliminary Recommendations for a Literature-Based Physiotherapeutic Concept for Children and Adolescents with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *SM Phys. Med. Rehabil.* **2018**, *2* (1), 1004 (JIF und EF nicht vorhanden)

Abstracts in wissenschaftlichen Fachzeitschriften[‡]

Poster-Präsentation 18th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Denver, 2018:

Goebel, A.-M.; Gnekow, A. K.; Kandels, D.; Witt, O.; Schmidt, R.; Hernáiz Driever, P. LGG-48. MULTI-STATE-ANALYSIS FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH LOW-GRADE GLIOMA. *Neuro-Oncol.* **2018**, *20* (suppl_2), i115. <https://doi.org/10.1093/neuonc/ny059.389>.

Poster-Präsentation 33. Deutscher Krebskongress 2018, Berlin, 2018:

Goebel, A.-M.; Koustenis, E.; Rueckriegel, S. M.; Pfuhlmann, L.; Brandsma, R.; Sival, D. A.; Skarabis, H.; Schuelke, M.; Hernáiz Driever, P. Motor Function in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Chemotherapy-Only. *Oncol. Res. Treat.* **2018**, *41* (Suppl. 1), 199. <https://doi.org/10.1159/000487109>.

Vortrag 89. Wissenschaftliche Halbjahrestagung der GPOH e. V, Berlin, 2017:

Goebel, A.-M.; Koustenis, E.; Rueckriegel, S. M.; Schuelke, M.; Pfuhlmann, L.; Brandsma, R.; Sival, D. A.; Skarabis, H.; Hernáiz Driever, P. Motorische Fähigkeiten bei nichtbestrahlten Überlebenden einer ALL im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr. Kinderheilkd.* **2017**, *165* (7), 645. <https://doi.org/10.1007/s00112-017-0315-z>.

Vortrag 43. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie 2017, Bad Nauheim, 2017:

Goebel, A.-M.; Koustenis, E.; Rueckriegel, S. M.; Schuelke, M.; Pfuhlmann, L.; Brandsma, R.; Sival, D. A.; Hernáiz Driever, P. Motor Function in Pediatric ALL Survivors after Chemotherapy-Only. *Neuropediatrics* **2017**, *48* (S 01), OP11. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602908>.

[‡] Publikation der Abstracts ohne Peer-Review Verfahren, daher keine Angabe von JIF [Journal Impact Faktor] und EF [Eigenfaktor].

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle allen 1587 Patientinnen und Patienten für die Teilnahme an der *SIOP-LGG 2004-Studie* und die Einwilligung zur wissenschaftlichen Auswertung und Veröffentlichung ihrer Daten. Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Hernáiz Driever für die sehr gute, regelmäßige und konstruktiv-unterstützende Betreuung und Begleitung meiner Dissertation, welche stets auf Augenhöhe und in kollegialer Atmosphäre stattfand. Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn PD Dr. rer-nat. Rene Schmidt für die Begleitung und fachliche Unterstützung insbesondere bei statistischen Fragen zur Datenanalyse bedanken. Frau Daniela Kandels und Frau Dr. med. Astrid Gnekow gilt mein herzlicher Dank für ihre Unterstützung meiner Recherche-Arbeit in der *SIOP-LGG 2004-Studienzentrale*, für die Erlaubnis ihre lokale Datenbank zu nutzen sowie für die fruchtbaren Diskussionen während meiner Recherchearbeit vor Ort, bei der Verfassung des in der Zeitschrift *Neuro-Oncology* publizierten Abstracts sowie des im *Journal of Cancer* publizierten Manuskripts. Ebenfalls möchte ich mich bei Marina Geh und Sabine Breitmoser-Greiner für die Einarbeitung in die Studien-Software *MARVIN*, die Patientenaktenstruktur in der *SIOP-LGG 2004-Studienzentrale* sowie die vielen schnellen Hilfen bzw. Problemlösungen während meiner Arbeit vor Ort bedanken, ohne die meine Recherchearbeit deutlich beschwerlicher gewesen wäre. Für die gastfreundliche Beherbergung während meiner Recherchearbeit in Augsburg und die dabei entstandene Freundschaft möchte ich mich bei Christine und Wolfgang Opitz bedanken. Weiterhin möchte ich mich herzlich bei meiner Familie, insbesondere bei meinem Mann Christopher Güttler und meinen Eltern für ihren Rückhalt und ihre vielseitige Unterstützung bedanken, ohne die diese Arbeit nicht gelungen wäre.