



Projektförderung der
Deutschen Kinderkrebsstiftung

In Planung:

Multizentrische
Therapieoptimierungs - Studie
SIOP - CPT



Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren

11

Da Choroid Plexus Tumoren sehr selten sind, können aussagekräftige Daten über Behandlungsverläufe und -erfolge nur im Rahmen von internationalen Kooperationen gewonnen werden. Geplant ist eine weltweite Studie, SIOP-CPT, die eine Verbesserung der Behandlung von Patienten mit Choroid Plexus Tumoren zum Ziel hat. Das internationale Studienzentrum wird seinen Sitz in Regensburg mit PD Dr. med Johannes Wolff als Studienleiter haben. Bei der Kinderkrebsstiftung beantragt ist eine Förderung der Studienzentrale in Deutschland. Die Studie soll u.a. die Ergebnisse zweier Behandlungsarme, in denen verschiedene Chemotherapie-Kombinationen zum Einsatz kommen, vergleichen.

Johannes Wolff, Sabine Wagner

Choroid Plexuskarzinom und Choroid Plexuspapillom

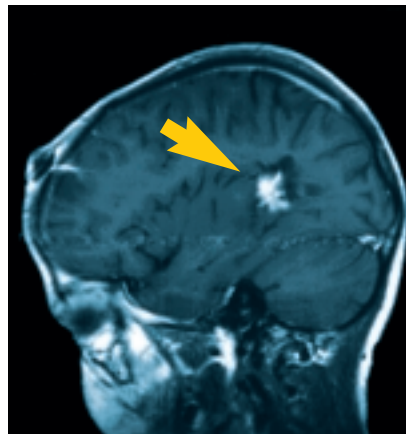
Choroid Plexus Tumoren sind selten. Die Ursprungszellen dieser Hirntumoren stammen aus dem Choroid Plexus, deutsch: Adergeflecht. Dies ist Drüsengewebe im Gehirn, das die Gehirnflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) produziert. Die Flüssigkeit füllt die inneren Räume des Gehirns (Ventrikel) aus und umgibt das Zentralnervensystem, bestehend aus Gehirn und Rückenmark, mit einem schmalen äußeren Schutzraum. Die Gehirnflüssigkeit, der Liquor cerebrospinalis, fließt von den beiden Seitenventrikeln der rechten und der linken Großhirnhälfte in den dritten Ventrikel, der sich in der Mitte des Großhirns befindet. Von dort fließt die Flüssigkeit weiter in einen schmalen Kanal, den Aquaeductus cerebri. So gelangt sie in den vierten Ventrikel zwischen dem Kleinhirn und dem Hirnstamm. Von dort aus fließt das Wasser in die äußeren Räume um das Gehirn und das Rückenmark herum. Die Produktion durch den Choroid Plexus findet vornehmlich in den Seitenventrikeln und dem vierten Ventrikel statt. Dort entstehen auch die meisten Choroid Plexus Tumoren.

Die Ursache für die Tumoren ist unbekannt. Es gibt jedoch aus Zellkultur-Untersuchungen und aus Beobachtungen bei Tieren Hinweise darauf, dass ein Virus, das SV 40 Virus, die Tumoren hervorrufen kann. Dieses Virus ruft bei Affen eine Infektionskrankheit hervor, gilt jedoch für den Menschen als nicht krankheitserregend. Ob es tatsächlich die Tu-

moren auch beim Menschen hervorrufen kann, ist noch ungeklärt.

Symptome und Diagnose:

Die Tumoren treten zumeist bei Säuglingen auf, können jedoch auch bis ins mittlere Erwachsenenalter gefunden werden. Ein Stau der Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit löst meistens die Symptome aus. Bei kleinen Säuglingen nimmt die Kopfgröße



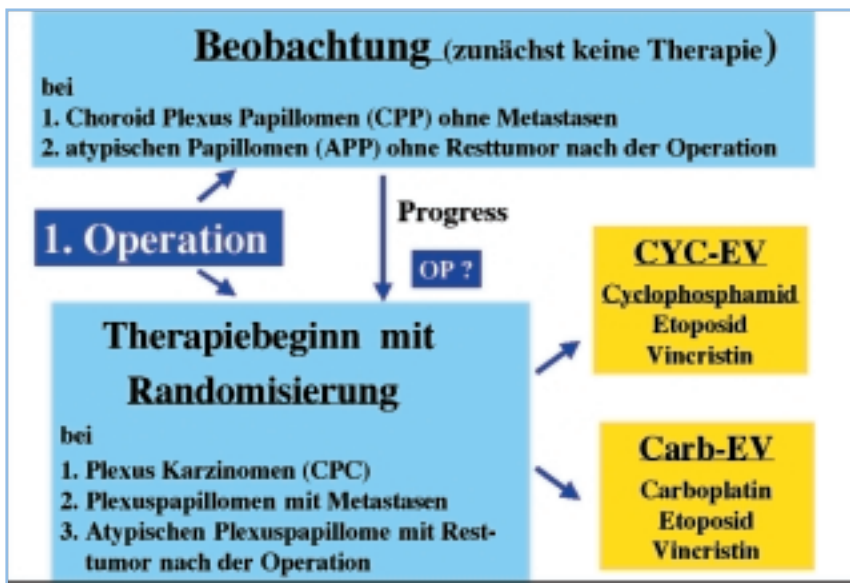
Kernspintomographie eines Kindes mit einem Choroid-Plexus Karzinom

schneller zu, als im normalen Wachstum üblich. Weil die Schädelnähte noch nicht verschlossen sind, kann der Schädel hier dem zunehmenden Druck im Inneren nachgeben. Eine als große Fontanelle bezeichnete Lücke zwischen den Schädelknochen des Säuglings, die nur durch Bindegewebe verschlossen ist, wölbt sich bei zunehmendem Druck oben auf dem Kopf vor. Bei größeren Kindern und Erwachsenen sind die

Schädelnähte und die Fontanelle knöchern verschlossen. Die Patienten bekommen bei Hirndruck Kopfschmerzen und morgendliches Erbrechen. Seltener andere Symptome können Krampfanfälle oder Lähmungen sein. Bei Verdacht auf einen Hirntumor im Kindesalter sollte eine kernspintomographische Untersuchung (bildgebendes radiologisches Verfahren, auch kurz MRT genannt) durchgeführt werden. Bei dieser Untersuchung zeigen sich Choroid Plexuspapillome und Choroid Plexuskarzinome als raumforderndes Gewebe in der Nähe der Ventrikel. Nach Kontrastmittel-Gabe sind die Tumoren sehr viel deutlicher zu erkennen, man spricht von „starker Kontrastmittelaufnahme“. Aus der kernspintomographischen Untersuchung kann man jedoch in aller Regel nicht die exakte Diagnose stellen. Dazu bedarf es der operativen Gewebeentnahme.

Operation:

Kinder mit Choroid Plexus Tumoren und aufgestautem Liquor cerebrospinalis kommen oft als Notfall ins Krankenhaus. Die wichtigste erste Maßnahme ist die Senkung des erhöhten Druckes im Kopf. Meist ist dies durch eine „Liquorableitung“ zu erreichen. In einer Operation wird ein Kunststoffschlauch in die gestauten Ventrikel des Kopfes gelegt. Man kann eine „temporäre externe Ableitung“ legen, dann leitet der Schlauch die Flüssigkeit vorübergehend nach außen ab. Im Umgang mit solch ei-



Therapieoptionen bei Choroid Plexus Tumoren

dem äußeren Ableitungssystem sind allerstrengste hygienische Maßnahmen notwendig. Sie müssen verhindern, dass Bakterien von außen in den Kopf gelangen. Dort könnten sie eine gefährliche Infektion hervorrufen. Wenn solch ein Schlauchsystem dauerhaft notwendig ist, so wird das Ende nach innen in den Körper, in den Bauchraum oder in das Herz verlegt. Dort können auch große Liquormengen vom Körper ohne Probleme wieder aufgenommen werden; das geschlossene System schützt vor der Infektionsgefahr. Die operative Entfernung des Tumors kann bei einigen Kindern bereits den Stau des Liquor cerebrospinalis beheben, so dass kein Ableitungssystem notwendig ist.

Die operative Entfernung ist gleichzeitig ein wichtiger Schritt, um die genaue Diagnose zu finden, denn sie liefert Material für die feingewebliche Untersuchung (Histologie). Choroid Plexus Tumoren sind stark durchblutet. Manche der Tumoren bekommen das Blut aus einem großen Blutgefäß. Manchmal ist es sinnvoll, dieses Blutgefäß vor der Operation zu verschließen, um die Blutungsgefahr während der Operation zu vermindern. Der Gefäßverschluss kann unter Röntgenkontrolle mit einem winzigen Katheter, der durch die Adern am Hals bis in die Adern des Kopfes vorgeschoben wird, gelingen. Ob solch ein Versuch sinnvoll ist, hängt von der genauen Lage und Größe des

Tumors und vom Alter des Kindes ab. Es kommt vor, dass Operationen wegen starker Blutungen zunächst unterbrochen werden müssen. Dann muss man erwägen, ob nicht doch eine weitere Operation sinnvoll ist, denn der Erfolg der Operation ist ein entscheidender Faktor für den Erfolg der gesamten Behandlung. In seltenen Fällen ist nicht mehr als eine Gewebeentnahme, eine Biopsie, möglich, um zumindest die genaue feingewebliche Diagnose zu stellen.

Histologie, gutartig oder bösartig?

Die meisten Tumoren kann man als „gutartig“ (benigne) oder als „bösartig“ (maligne) beschreiben. Typische gutartige Tumoren wachsen sehr langsam, verdrängen das umgebende Gewebe und führen nicht zu Tumorabsiedlungen (Metastasen). Typische bösartige Tumoren wachsen schnell, infiltrieren das benachbarte Gewebe, führen zu Absiedlungstumoren und schließlich zum Tod des Patienten. Im Gehirn gelingt diese Klassifizierung nur unvollständig, denn auch langsam wachsende Tumoren können zum Tode führen, weil im Kopf nicht unbegrenzt Platz für Größenzunahme ist. Man spricht daher meist nicht von gutartigen Tumoren, sondern von niedriggradigen. Im Falle der Choroid Plexus Tumoren gibt es eine niedriggradige Variante, sie heißt „Choroid Plexuspapillom“. In der Gradeinteilung der Malignität

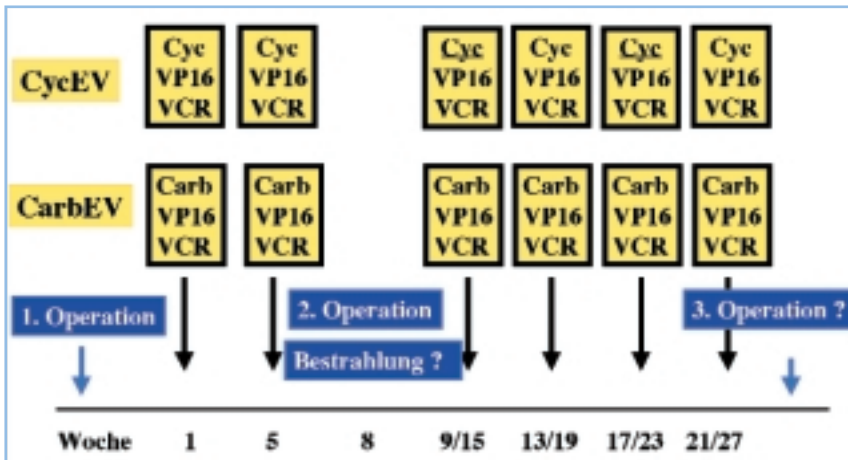
(Bösartigkeit) gehören Choroid Plexuspapillome zu der günstigsten Variante, dem Grad I. Die ungünstigste Variante der Choroid Plexus Tumoren heißt „Choroid Plexuskarzinom“. Dies ist ein Grad III Tumor. Choroid Plexuskarzinome neigen zu Absiedlungen. Meist schwimmen Tumorzellen mit dem Liquor cerebrospinalis vom Primärtumor weg und siedeln sich dann in den Gehirnv ventrikeln und in den äußeren Räumen um das Gehirn oder um das Rückenmark an. Die dort entstehenden Metastasen sind durch Kernspintomographie zu erkennen. In seltenen Fällen geschieht dies auch bei Choroid Plexuspapillomen. Die Diagnose eines Choroid Plexuspapilloms oder eines Choroid Plexuskarzinoms wird vom zuständigen Neuropathologen gestellt. Da die Erkrankung sehr selten ist, wird in der Regel eine zweite Meinung durch ein Referenzzentrum zur Absicherung der Diagnose empfohlen.

Chemotherapie:

Choroid Plexus Tumoren sind meist nicht einfach mit Chemotherapie zu behandeln. Weniger als die Hälfte der Tumoren schrumpft durch die Behandlung. Es wird jedoch vielfach berichtet, dass ein Tumor, der anfangs nicht operabel war, z.B. weil er zu stark blutete, nach der Chemotherapie seine Textur verändert hatte, so dass in einer zweiten Operation doch die Entfernung gelang. Daher wird Chemotherapie bei vielen Choroid Plexus Tumoren empfohlen. Die Wahl der eingesetzten Substanzen richtete sich in der Vergangenheit mehr nach dem Alter des Patienten. Erfolgreiche Behandlungen wurden mit folgenden Medikamenten berichtet: Cyclophosphamid, Vincristin, Etoposid, Cisplatin, Carboplatin, Methotrexat sowie mit Kombinationen aus diesen Medikamenten und Kombinationen mit anderen.

Strahlentherapie:

Auch Strahlentherapie ist bei Choroid Plexus Tumoren nicht so häufig effektiv wie bei vielen anderen Tumoren des Kindesalters. Bei Choroid Plexuskarzinomen, der bösartigeren Variante, überleben mehr Kinder,



Therapieplan für Patienten mit vorgesehener Chemotherapie

wenn sie bestrahlt werden. Leider sind die Nebenwirkungen der Strahlentherapie vom Alter des Kindes abhängig. Das Gehirngewebe des Säuglings ist besonders bestrahlungsempfindlich. Strahlennebenwirkungen hängen auch von der Strahlendosis, dem bestrahlten Volumen und der Fraktionierung (Einteilung der Gesamt-Strahlendosis in kleinere Einzeldosen) ab. Da Choroid Plexus Tumoren meistens bei Säuglingen vorkommen, können die meisten dieser Patienten jedoch nicht bestrahlt werden. Bei Kindern jenseits des dritten Lebensjahres und bei Erwachsenen ist die Bestrahlung weniger problematisch und kann oft sinnvoll eingesetzt werden.

Internationales Therapieprotokoll zur Behandlung von Choroid Plexus Tumoren:

Die internationale Fachgesellschaft für pädiatrische Onkologie (SIOP) hat ein Behandlungsprotokoll zusammengestellt, um die verschiedenen Behandlungsarten sinnvoll einheitlich aufeinander abzustimmen und mehr über die Chemotherapie für zukünftige Patienten zu lernen. Man nennt das Protokoll „CPT-SIOP-2000“. Die Behandlung beginnt mit einer möglichst vollständigen Entfernung des Tumors. Wenn nötig, kann dies in mehreren Operationen erfolgen. Die mikroskopische Diagnose wird durch ein Referenzzentrum überprüft. Das Vorgehen nach der Operation richtet sich nach der Ausdehnung des Tumors, dem Ergebnis der feingeweblichen Untersuchung

(Choroid Plexuspapillom oder Choroid Plexuskarzinom) und nach dem Erfolg der Operation. Wenn alles sichtbare Tumorgewebe entfernt werden konnte und der Tumor nur den niedrigsten Malignitätsgrad hat (Choroid Plexuspapillom, Grad I), dann ist eine weitere Behandlung nicht notwendig. Bei einem Choroid Plexuskarzinom jedoch muss die Behandlung sogar fortgesetzt werden, wenn alles sichtbare Tumorgewebe bei der Operation entfernt werden konnte. Bei einem unvollständig entfernten Choroid Plexuspapillom muss nicht sofort weiter behandelt werden. Man kann in engmaschiger Kontrolle die Tumoren beobachten und erst dann mit einer Behandlung beginnen, wenn es eindeutig zu Tumorstadium gekommen ist. Hat man sich für eine weitere Behandlung entschieden, dann ist dies zunächst eine Chemotherapie. Wenn der Patient bzw. seine Erziehungsberechtigten zustimmen, folgt die Zuteilung zu einem von zwei verschiedenen Chemotherapieprotokollen. Die beiden Protokolle unterscheiden sich nur in einer Substanz. Das eine beinhaltet die Medikamente Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, das andere die Medikamente Carboplatin, Etoposid, Vincristin. Die Entscheidung, welche Chemotherapie eingesetzt wird, erfolgt nach einer computergesteuerten Zufallsverteilung, der sog. Randomisierung. Die Studienzentrale in Regensburg gibt den behandelnden Ärzten die Entscheidung bekannt, sobald ein Patient gemeldet wird. Man weiß nach dem heutigen Erkenntnis-

stand noch nicht, welche Medikamentenkombination einen besseren Therapieerfolg bringen wird.

Die Nebenwirkungen der Chemotherapie unterscheiden sich nicht relevant von denen anderer chemotherapeutischer Behandlungen. Es kommt häufig zu Haarausfall, Übelkeit oder Erbrechen, Verminderung von Abwehrzellen im Blut und daher zur Immunschwäche. Infektionen müssen schnell und gründlich behandelt werden. Diese häufigen Nebenwirkungen sind reversibel, die Übelkeit verschwindet wenige Tage nach der Chemotherapie, die Blutzellen erholen sich zwei bis drei Wochen später, die Haare wachsen ein bis zwei Monate später wieder. In seltenen Fällen kann es jedoch auch zu bleibenden Schäden kommen. Diese können theoretisch jedes Organ des Körpers betreffen. In den Therapieprotokollen muss man besonders auf die Nierenfunktion achten, um eine mögliche Schädigung rechtzeitig zu bemerken.

Nach zwei Blöcken Chemotherapie wird die Wirkung überprüft. Dazu ist eine kernspintomographische Untersuchung notwendig. Es folgt weitere Therapie. Kinder, die das dritte Lebensjahr vollendet haben, und Erwachsene sollten zu diesem Zeitpunkt bestrahlt werden. Die Bestrahlung geschieht einmal am Tag an fünf Tagen pro Woche und dauert etwa sechs Wochen. Danach folgen weitere vier Blöcke Chemotherapie.

Kontaktadresse:

PD Dr. med. Johannes Wolff
 Leiter der Abteilung Pädiatrische
 Hämatologie und Onkologie
 Krankenhaus Barmherzige
 Brüder, Klinik St. Hedwig
 Steinmetzstr. 1-3
 93049 Regensburg

Studienkoordinatorin:

Dr. med. Sabine Wagner
 Telefon: 0941/36 99-51 29
 FAX: 0941/36 9-54 05
 oder 54 94
 mailto: KZVAHITGBM@aol.com