



Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren

Ein gemeinsames Projekt der
Arbeitsgruppe für Hirntumoren der GPOH
und der Deutschen Kinderkrebsstiftung

Um der großen Vielfalt an unterschiedlichen Hirntumoren gerecht zu werden und unter Berücksichtigung der zahlreichen medizinischen Fachbereiche, die sich mit der Diagnostik und Therapie von Kindern mit Hirntumoren beschäftigen, ist zur Verbesserung der Prognose von Kindern mit Hirntumoren ein komplexes Behandlungsnetzwerk notwendig, das mit Unterstützung der Deutschen Kinderkrebsstiftung realisiert wird. (Tabelle 1).

Einführung in die Pädiatrische Neuro-Onkologie¹

Die Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) sind mit etwa 20% aller Krebserkrankungen im Kindesalter die größte Diagnosegruppe unter den soliden Tumoren. Im Kindesalter werden alle Hirntumoren zu den Malignomen, d.h. den bösartigen Tumoren gerechnet, da auch feingeweblich gutartig erscheinende Tumoren klinisch einen bösartigen Verlauf nehmen und zum Tod führen können, wenn sie aufgrund ihres Wachstums in gesundes Hirngewebe oder ihrer Lokalisation nicht operativ entfernt werden können. Daher werden alle Kinder mit Hirntumoren vom Kinderkrebsregister in Mainz erfasst. In der Bundesrepublik erkranken jährlich ca. 2,5 von 100.000 Kindern neu an einem Hirntumor. Daher muss unter Einbeziehung von jugendlichen Patienten mit ca. 380 Neuerkrankungen pro Jahr gerechnet werden. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 6 1/2 Jahren. Knaben erkranken 1,2-mal häufiger als Mädchen.

aus. Die oberhalb der hinteren Schädelgrube supratentoriell liegenden Hirntumoren wachsen zu gleichen Teilen in den Großhirnhälften und in der Mittellinie (Sehnerven-Kreuzung, Zwischenhirn, III. Hirnkammer, Pinealisregion und Mittelhirn). Nur ca. 3% aller Tumoren des ZNS entstehen im Rückenmark.

Die Tumoren werden entsprechend dem Ausmaß bestimmter Merkmale (z.B. Abnormalität der Tumorzellen und Gefäßneubildungen) vier

Aufgaben des Behandlungsnetzwerks für Kinder mit Hirntumoren

- n **Vollständige Erfassung** aller Kinder mit Hirntumoren in Deutschland
- n Intensivierung der **interdisziplinären Zusammenarbeit** aller medizinischen Fachbereiche, die an der Betreuung von Kindern mit Hirntumoren beteiligt sind
- n Förderung der **Früherkennung**
- n **Diagnostik:** Standardisierung und Qualitätskontrolle
Prüfung neuer Methoden (z.B. MR-Spektroskopie, Szintigraphie, PET)
- n **Therapie:** Durchführung von **Therapie-Optimierungsstudien und Qualitätskontrolle** der Operation, Bestrahlung und Chemotherapie
- n Förderung von **experimentellen Therapiestudien**
zur Prüfung neuer Therapieansätze
- n Förderung der **Grundlagenforschung** (z.B. Krebsgene, Zelltod/Apoptose und Tumorgefäßneubildung/Neoangiogenese) durch Bereitstellung von Tumormaterial
- n Erfassung der **Spätfolgen**,
die durch den Tumor und die Therapie bedingt sind
- n Steigerung der **Lebensqualität** durch eine **risikoadaptierte Therapie**,
die so schonend wie möglich und nur so intensiv wie nötig durchgeführt wird
- n **Nachsorge und Rehabilitation**

Tabelle 1

Die *feingewebliche Diagnose des Tumors (Histologie)* stellt der Neuropathologe. Bei der Beurteilung von Hirntumoren werden die Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO-Klassifikation) für Tumoren des Nervensystems zugrunde gelegt. Die Einteilung erfolgt entsprechend dem überwiegend vorliegenden Zelltyp, aus dem der Tumor aufgebaut ist. Astrozytome sind mit ca. 50% aller Hirntumoren die größte Gruppe. Es folgen das Medulloblastom mit 20%, das Ependymom mit 10% und das Kranio-pharyngeom mit 8% (Tabelle 2). In der hinteren Schädelgrube sind 2/3 aller Tumoren lokalisiert (Tabelle 3). Dort gehen 3/4 vom Kleinhirn und der Rest vom Hirnstamm

Graden der Bösartigkeit zugeordnet (Tabelle 2). Diese *Malignitätsgrade* stimmen häufig gut überein mit dem Wachstums- und Ausbreitungsverhalten der Tumoren und der Prognose der Kinder. Feingeweblich gutartige Tumoren werden als WHO-Grad I eingestuft. Der WHO-Grad II entspricht einer niedrigen Malignität. Tumoren von hoher Malignität weisen Veränderungen auf, wie z.B. bei WHO-Grad III eine erhöhte Zellteilungsrate (Mitosen) oder bei WHO-Grad IV zusätzlich flächige Tumorzelluntergänge (Nekrosen).

Die *Ursache von Hirntumoren* ist weitgehend unbekannt. Unter den sehr seltenen äußeren Ursachen

¹ Lehre von den Hirntumoren im Kindesalters



Malignitätsgrad und Häufigkeit der für das Kindesalter typischen Hirntumoren

Histologie	WHO-Grad	Häufigkeit (ca.)
Astrozytom		50 %
pilozytisch	I	60 %
fibrillär	II	25 %
anaplastisch	III	10 %
Glioblastom	IV	5 %
Medulloblastom	IV	20 %
sonstige PNET	IV	3 %
Ependymom	II	
anaplastisch	III	10%
myxopapillär	I	
Kraniopharyngeom	I	8 %
Keimzelltumoren	-	3 %
Gangliogliom	I	
DNT	I	2%
Plexus - Papillom	I	
- Carcinom	III, IV	1 %

Tabelle 2

stehen radioaktive Strahlen im Vordergrund. Kinder von Eltern, die krebserzeugenden chemischen Stoffen ausgesetzt waren, hatten häufiger Hirntumoren. Ob Viren beim Menschen Hirntumoren auslösen können, ist noch nicht bewiesen. Die genetische Basis für das häufigere Auftreten bestimmter Hirntumoren bei Erberkrankungen ist teilweise aufgeklärt. Das beste Beispiel ist die Neurofibromatose von Recklinghausen (NF-1), bei der häufiger Astrozytome der Sehbahn und des Hirnstamms auftreten. Dabei spielt das NF-1 Gen auf dem Chromosom Nr. 17 eine wesentliche Rolle. Die Erforschung der Krebsgene wird zukünftig zu einem besseren Verständnis der Entstehung aber auch des sehr unterschiedlichen Wachstums- und Ausbreitungsverhalten von Hirntumoren beitragen.

Die häufigsten Symptome wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Gangstörungen, Sehstörungen, zerebrale Krampfanfälle und Wesensveränderungen werden oft nicht recht-

zeitig als ein Leitsymptom eines Hirntumors erkannt. Die Diagnose wird daher bei 2/3 der Kinder mit Hirntumoren um mehr als 4 Wochen verzögert, bei gutartigen Tumoren zum Teil um Jahre. Da die Verzögerung der Diagnose zu einer Verschlechterung der Therapiemöglichkeiten und damit der Prognose führen kann, kommt der Früherkennung eine große Bedeutung zu. Sie muss durch die gezielte Fortbildung der niedergelassenen Ärzte erreicht werden. Bei Kindern mit unspezifischen, aber anhaltenden Beschwerden wie Kopfschmerzen, Erbrechen und Wesensveränderungen, wie z.B. Aggressivität oder Teilnahmslosigkeit, muss daher eine ausführliche neurologische Untersuchung durch einen im Umgang mit Kindern erfahrenen Arzt erfolgen. Finden sich weitere Zeichen des Hirndrucks oder neurologische Ausfallerscheinungen, ist eine bildgebende Untersuchung angezeigt. Dies gilt auch für Kinder mit einem ersten zerebralen Krampfanfall, Sehstörungen, bedingt durch Gesichtsfeldausfälle oder eine Stau-

ung der Sehnerven oder hormonelle Störungen, wie z.B. Minderwuchs oder ein gestörtes Trinkverhalten (Diabetes insipidus).

Die Heilungsrate von Kindern mit Hirntumoren ist immer noch schlechter als die von Kindern mit Krebserkrankungen außerhalb des Zentralnervensystems. Die vom Deutschen Kinderkrebsregister ermittelte Überlebensrate von Kindern mit Tumoren des ZNS lag nach 5 Jahren nur bei 60%, obwohl weniger als die Hälfte der Tumoren von hoher Malignität waren.

Das biologische Verhalten der Tumoren und die Prognose der Kinder hängen hauptsächlich von folgenden Faktoren ab:

- n Feingeweblicher Typ (Histologie) und Grad der Bösartigkeit (WHO-Grad I-IV)
- n Lokalisation und Operabilität des Tumors
- n Nachweis von Tumorzellabsiedelungen (Metastasen) im ZNS
- n Alter des Patienten

Typische Lokalisationen der häufigsten Hirntumoren

infratentoriell ¹	(„unter dem Zelt“ = hintere Schädelgrube) Kleinhirn (KH) - Wurm Kleinhirn (KH) - Hälften IV. Hirnkammer u. KH-Brückenwinkel Hirnstamm	Medulloblastom Astrozytom WHO ⁰ I Ependymom Astrozytom WHO ⁰ II-IV
supratentoriell ¹	(„über dem Zelt“) Sehnerv/-bahn Mittellinie Sella-Region ² Pinealis-Region ³ Großhirnhälften Hirnkammern	Astrozytom WHO ⁰ I Astrozytom Kraniopharyngeom Keimzelltumor LC-Histiozytose Keimzelltumor Pineoblastom Astrozytom Gangliogliom PNET Ependymom Plexustumor
Rückenmark		Astrozytom WHO ⁰ I, II Gangliogliom Ependymom

¹ Das Tentorium (Zelt) ist ausgespannt über der hinteren Schädelgrube

² Sella = „Türkensattel“-Region: Hirnanhangdrüse/Zwischenhirn

³ Pinealisdüse = Zirbeldrüse (hinter der III. Hirnkammer)

Tabelle 3



Einfluss der Histologie und Operabilität der häufigsten Hirntumoren auf die Prognose der Kinder

	Operative Tumorentfernung (Resektion)	
	vollständig	unvollständig (inoperabel)
gutartige Tumoren	Heilungsrate > 90 % pilozytisches Astrozytom Gangliogliom, DNT Plexuspapillom Überlebensrate 70 - 80 % Kraniopharyngeom	Überlebensrate 70 - 90 % Optikus-Chiasma -Hypothalamus-Gliom (Astrozytom)
bösartige Tumoren	Überlebensrate 60-70 % Medulloblastom Ependymom	Überlebensrate 10 - 15 % Gliome hoher Malignität Überlebensrate < 5 % Ponsgliom, diffus intrinsisch

Tabelle 4

Etwas vereinfacht kann festgestellt werden, dass die Prognose für ein Kind mit einem Hirntumor nur dann sehr gut ist, wenn es sich um einen gut zu entfernenden und feingeweblich gutartigen Tumor handelt. Kinder mit gutartigen Tumoren, die jedoch nicht oder nur teilweise operativ zu entfernen sind, haben schon eine schlechtere Prognose. Die besten Heilungschancen haben daher Kinder mit einem komplett entfernten, gutartigen (pilozytären) Kleinhirnstrozytom, Gangliogliom oder Kraniopharyngeom (Tabelle 4). Die schlechtesten Heilungschancen haben dagegen Kinder mit einem nicht entfernbaren, diffusen Ponsgliom oder einem metastasierenden Tumor.

Eine *Verbesserung der Überlebensraten* von allen Kindern mit Hirntumoren kann nur erreicht werden im Rahmen multizentrischer Therapieoptimierungsstudien und durch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit aller medizinischen Fachbereiche, die sich mit der Diagnostik und Therapie von Kindern mit Hirntumoren beschäftigen:

Neuroradiologie: Bildgebende Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und gelegentlich Angiographie zur Erfassung

des Tumors und seiner Ausbreitung im ZNS

Neuropathologie: Feingewebliche Untersuchung des Hirntumors und Festlegung des Grades der Bösartigkeit

Neurochirurgie: Operative Entfernung (Resektion) des Tumors sowie, falls erforderlich, Einpflanzung einer Ableitung der gestauten Hirnrückenmarkflüssigkeit (Liquor-Shunt) oder von Kathetersystemen (Ommaya-Reservoir, Rickham-Kapsel) für die direkte Einspritzung von Medikamenten in die Hirnrückenmarkflüssigkeit (Liquor)

Strahlentherapie: Planung und Durchführung der Tumorbestrahlung sowie Bestrahlung des gesamten Hirnrückenmarkraumes bei bestimmten bösartigen Tumoren

Pädiatrische Onkologie: Koordinierung der Diagnostik und Therapie sowie der Langzeitbetreuung der überlebenden Kinder; Durchführung der Therapie mit Tumorzellgiften (zytostatische Chemotherapie)

Pädiatrische Neurologie, Endokrinologie und Neuropsychologie: Diagnostik, Nachsorge und Rehabilitation

Experimentelle Neuroonkologie: Grundlagenforschung und Erprobung neuer Therapieansätze

Die Prognose und der Erfolg einer Therapie muss bei Kindern mit Hirntumoren auch an der späteren

Lebensqualität der geheilten Kinder gemessen werden. Häufig führen neurologische, geistige, hormonelle und psychosoziale Störungen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität (Tabelle 5). Den Eltern hirntumorkrankter Kinder fällt es zudem oft schwer, den Zustand ihrer Kinder zu akzeptieren und damit umzugehen. Eine intensive Rehabilitation ist notwendig, damit auch Kinder, die an einem Hirntumor erkrankt waren, ihren Platz nicht am Rande, sondern in der Mitte unserer Gesellschaft finden. Gerade dies ist auch ein wichtiges Ziel des Behandlungsnetzwerkes für Kinder mit Hirntumoren.

Zur Steigerung des Qualitätsstandards der Diagnostik und Therapie von Kindern mit Hirntumoren und zur Verbesserung ihrer Prognose wurde 1987 die *Arbeitsgruppe für Hirntumoren im Kindesalter* von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie gegründet. Zwischen 1987 und 1999 wurden 8 Therapiestudien und eine Hirntumordokumentationsstudie durchgeführt.

Die Therapieoptimierungsstudien der Arbeitsgruppe für Hirntumoren werden in Zukunft enger miteinander

Spätfolgen, die bei Kindern mit Hirntumoren auftreten können

- geistige Entwicklungsverzögerung**
 - niedriger Intelligenzquotient (IQ)
 - Wahrnehmungsstörungen
 - Schulschwierigkeiten
- hormonelle Störungen**
 - Minderwuchs
 - Schilddrüsenunterfunktion
 - gestörtes Ess-/Trinkverhalten
 - Unfruchtbarkeit
- psychosoziale Probleme**
 - Verhaltensstörungen
 - Reintegrationsprobleme
 - Arbeitslosigkeit
- selten:
- Leukenzephalopathie** (Schwund weißer Hirnsubstanz)
- Zweiterkrankungen**
 - Akute myeloische Leukämie
 - Hirntumoren

Tabelle 5



Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren

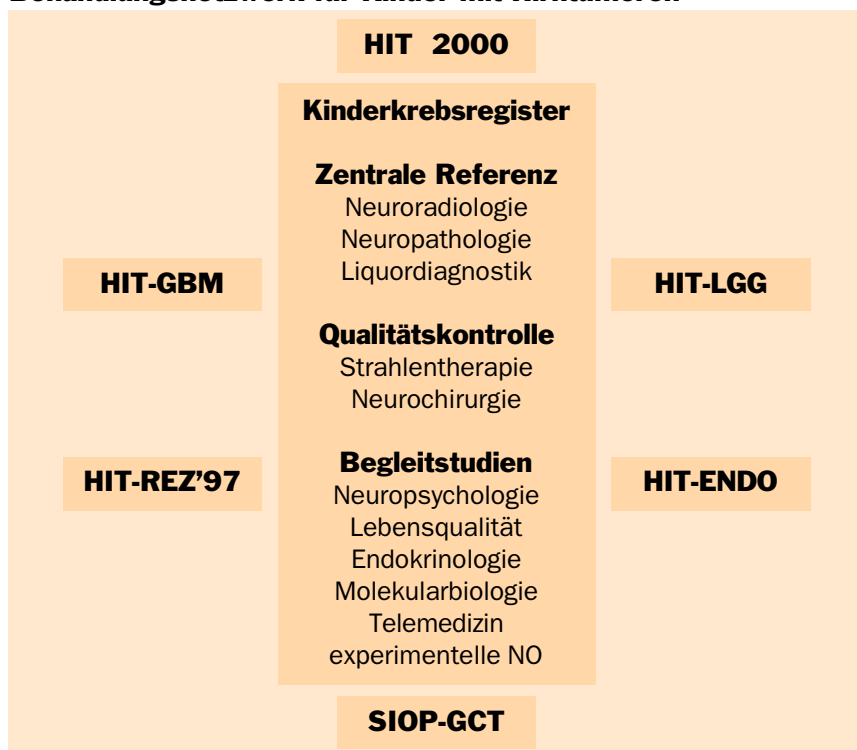


Abbildung 1

der vernetzt werden. Das Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren soll eine bessere Nutzung der gemeinsamen Ressourcen und eine effizientere Zusammenarbeit mit den gemeinsamen Referenzzentren, Begleitstudien und sonstigen Kooperationspartnern ermöglichen. Folgende Therapiestudien werden sich am Behandlungsnetzwerk beteiligen (Abb. 1):

HIT 2000: Multizentrische Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakranial lokalisierten primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET/Medulloblastom) und Ependymom
PD Dr. J. Kühl, Würzburg

HIT-LGG: Internationale multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von „Niedrig malignen Gliomen“ bei Kindern und Jugendlichen
Frau Dr. A.K. Gnekow, Augsburg

HIT-GBM-C: Multizentrische Studie zur Behandlung von malignen Gliomen im Kindesalter (anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III, Glioblastom WHO-Grad IV und Pongliom)
PD Dr. J.E.A. Wolff, Calgary (Stellvertreterin: Frau Dr. A.K. Gnekow, Augsburg)

HIT-REZ'97: Multizentrische, kooperative Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit therapieresistenten oder rezidierten primitiv neuroektodermalen Hirntumoren
Prof. Dr. U. Bode, Bonn

HIT-ENDO: Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kranio-pharyngeom
PD Dr. H. Müller, Würzburg

SIOP CNS GCT: Internationale multizentrische Therapiestudie – Protokoll für die Diagnose, Dokumentation und Behandlung von Kindern mit bösartigen, im Gehirn lokalisierten Keimzelltumoren
Frau Dr. G.C. Calaminus, Düsseldorf

Das Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren bietet die Möglichkeit, zentrale Referenzzentren und auch wichtige Begleitstudien gemeinsam zu nutzen (Abb.1). Die wichtigsten Kooperationspartner der Therapiestudien sind:

Kinderkrebsregister

Erfassung aller Kinder mit Hirntumoren; epidemiologische Studien zur Untersuchung von Ursachen der

Tumorentstehung; Betreuung einzelner Studien bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse
Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Mainz

Zentrale Referenzzentren

für Neuropathologie: Einheitliche Beurteilung der Histologie von Hirntumoren

Institut für Neuropathologie, Bonn

für Neuroradiologie: Einheitliche Beurteilung der MRT-/CT-Bilder von der Diagnose (Erkrankungsstadium) über den Therapieverlauf (Ansprechen eines Resttumors oder von Metastasen auf die Therapie) bis zur Nachsorge (Rezidivbeurteilung; Entdeckung struktureller Veränderungen an der Hirnsubstanz)

Abteilung für Neuroradiologie, Würzburg

für die Liquordiagnostik: Nachweis von Tumorzellen im Liquor mit speziellen Methoden und Festlegung des Metastasierungsstadiums

Kinderklinik, Würzburg

Zentrale Qualitätskontrolle

der Strahlentherapie: Beratung bei der Bestrahlungsplanung, Überprüfung der Bestrahlungsqualität (z.B. vollständige Erfassung aller zu bestrahlenden Strukturen; Schonung der nicht zu bestrahlenden Strukturen; richtige Dosis) und Analyse der akuten Nebenwirkungen und Spätfolgen

Abteilung für Strahlentherapie, Tübingen

der Neurochirurgie: Beratung bei der Planung von operativen Eingriffen, Analyse von Operationsfolgen

Abteilung für Kinderneurochirurgie, Würzburg

Begleitstudien

zur Untersuchung des Einflusses der Tumorerkrankung und der Therapie auf die geistige Entwicklung (Neuropsychologie) und Lebensqualität sowie hormonelle Steuerung der körperlichen Entwicklung (Endokrinologie) der Kinder mit Hirn-



Zuordnung der im Kindesalter vorkommenden Hirntumoren zu den 5 Hirntumor-Studienzentralen

Noch gibt es nicht für alle Tumoren ein Therapieprotokoll,

doch auch diese Patienten werden von dem jeweils zuständigen Zentralen betreut.

<p>HIT-MED : Würzburg (HIT 2000)</p> <p>Medulloblastom Medulloblastom-Varianten PNET supratentoriell, spinal Ependymoblastom Pineoblastom Neuroblastom, zerebral Rhabdoidtumor Medulloepitheliom Ependymom Plexus-Papillom/-Carcinom Sarkom</p>	<p>HIT-LGG : Augsburg</p> <p>Gliome WHO° I und II Astrozytom pilozytisch fibrillär Oligodendrogliom Gangliogliom Gangliozytom Dysembryoplastischer neuroektodermaler Tumor (DNT) Optikus-Chiasma-Hypothalamus-Gliom Hirnstammtumoren: fokal, cervicomedullär, tektal, dorsal exophytisch (WHO° I, II) Pineozytom Neurozytom Hämangioperizytom/-blastom</p>
<p>HIT-ENDO : Würzburg</p> <p>Kraniopharyngeom Hypophysenadenom Meningeom</p> <p>SIOP CNS GCT : Düsseldorf</p> <p>Keimzelltumoren</p> <p>HIT-REZ '97: Bonn</p> <p>Therapieresistente oder rezidierte PNET</p>	<p>HIT-GBM : Augsburg/Calgary</p> <p>maligne Gliome WHO° III und IV anaplastisches Astrozytom anaplastisches Oligodendrogliom gemischte anaplastische Gliome Glioblastom diffuses Gliom/Astrozytom</p> <p>Ponsgliom, diffus intrinsisch Hirnstammtumore WHO° III und IV Gliomatosis cerebri</p>

Tabelle 6

tumoren. Die Förderung der experimentellen Grundlagenforschung und experimenteller Therapiestudien kann gemeinsame Grundlage für die Weiterentwicklung der laufenden Therapiestudien sein.

Es besteht eine enge Verknüpfung mit Projekten des *Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie*:

- n *Molekulare Grundlagen pädiatrisch-onkologischer Erkrankungen*: Untersuchung der Bedeutung von molekularbiologischen (Krebsgene) Veränderungen u.a. für die Diagnose, Therapie und Prognose von Kindern mit bestimmten bösartigen Hirntumoren
- n *Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Spätfolgen bei krebskranken Kindern und Jugendlichen*: Erprobung und Einführung eines Basiserfassungsprogramms als Grundlage für die Nachsorge und Rehabilitation u.a. auch von Kindern mit Hirntumoren.

n *Telemedizin in der pädiatrischen Onkologie*: Optimierung der Vernetzung von Studienleitungen, Behandlungszentren und zentralen Referenzzentren.

Erste Früchte des Behandlungsnetzwerks für Kinder mit Hirntumoren:

Ende 1997 wurde die Dokumentationsstudie für Hirntumoren HIT-DOK beendet, die ein Sammelbecken für alle Kinder mit ZNS-Tumoren war, die keiner der Therapiestudien zugeordnet werden konnten. Diese Aufgabe der zentralen Datenerfassung und Auswertung wird jetzt von den etablierten HIT-Studienzentralen im Rahmen des Behandlungsnetzwerks für Kinder mit Hirntumoren übernommen (Tabelle 6): HIT 2000 erfasst alle PNET sowie andere ZNS-Tumoren von WHO-Grad IV und alle Ependymome sowie die Plexustumoren. HIT-GBM erfasst alle malignen Gliome von WHO-Grad III und IV einschließlich der Hirnstammtumo-

ren und der Gliomatosis cerebri. HIT-LGG erfasst alle Gliome niedriger Malignität sowie seltene ZNS-Tumoren von WHO-Grad I und II. Von der HIT-Endo-Studienzentrale werden außer den Kraniopharyngeomen auch Hypophysenadenome und Meningeome erfasst.

Das Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren bedeutet für die darin aktiven Institutionen einen sehr hohen personellen Aufwand, der von den beteiligten Kliniken, Abteilungen und Instituten aus eigener Kraft nicht bewältigt werden kann. Daher beabsichtigt die Deutsche Kinderkrebsstiftung, alle HIT-Therapiestudien und einzelne Referenzzentren über einen adäquaten Zeitraum finanziell zu unterstützen. In den folgenden Ausgaben von „WIR“ werden sich die Studien und Referenzzentren vorstellen und über ihren Beitrag zum Behandlungsnetzwerk berichten.

PD Dr. Joachim Kühl
Universitäts-Kinderklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg