

Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen

Die pädiatrische Neuroonkologie ist ein dynamisches Wissenschaftsgebiet, auf dem in den letzten Jahren zahlreiche entscheidende Fortschritte zu verzeichnen waren. Sie helfen, die biologischen Grundlagen kindlicher Hirntumoren besser zu verstehen und molekulare Ergebnisse in die klinische Anwendung zu übertragen.

Von **Nastassja Scheidegger und Michael Grotzer**

Primäre Hirntumoren sind die häufigsten soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter und machen zirka 25 Prozent aller Kinderkreberkrankungen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 6 Jahren. Die häufigsten Tumoren im Kindesalter sind Astrozytome (ca. 40%), Medulloblastome (ca. 20%) und Ependymome (ca. 10%). Weniger häufig sind Kranio-pharyngeome, Gangliogliome, Plexustumoren, Pinealstumoren, Keimzelltumoren und Meningeome. Die Mehrzahl der kindlichen Hirntumoren entsteht sporadisch, ohne erkennbare familiäre oder umgebungsbedingte Ursachen. Familiäre und hereditäre Syndrome sind in 15 bis 20 Prozent aller Hirntumoren im Kindesalter ursächlich. So vor allem die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) mit Astrozytomen der Sehbahn und des Hirnstamms, das Von-Hippel-Lindau-Syndrom, die tuberöse Sklerose, das Li-Fraumeni- und das Gorlin-Goltz-Syndrom sowie wenige weitere syndromale Erkrankungen. Die Überlebensraten bei kindlichen Hirntumoren haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert. Während vor 1970 nur etwa 35 Prozent der Patienten überlebten, liegen die 5-Jahres-Überlebensraten heute mit 70 Prozent deutlich höher. Abhängig von klinischen, histologischen und molekularen Faktoren variieren Therapie und Prognose im Einzelfall stark.

Klinische Symptome

Die klinischen Manifestationen kindlicher Hirntumoren sind vor allem vom Alter des Kindes und von der Lokalisation, weniger von der Histologie abhängig (1).

Alter

Kongenitale ZNS-Tumoren können zu Geburtskomplikationen wie prolongierten Wehen, Dystokie und neonatalem Atemnotsyndrom führen. Häufigstes klinisches Zeichen ist aber die Makrozephalie.

Tumoren beim Kleinkind sind berüchtigt für ihre vielfältigen klinischen Manifestationen. Sie reichen von psychischen Veränderungen wie Teilnahmslosigkeit, Reizbarkeit und Antriebsstörung über Erbrechen und Ge-

deihstörung bis zur progressiven Makrozephalie. Durch die noch offenen Suturen und Fontanellen manifestiert sich ein durch den Tumor bedingter Hydrocephalus occlusivus weniger häufig durch Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks, sondern häufiger durch übermäßiges Kopfwachstum.

Bei Tumoren von älteren Kindern manifestiert sich der erhöhte intrakranielle Druck mit klassischen Hirndruckzeichen, da die Suturen nun geschlossen sind. Solche Hirndruckzeichen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen (nicht immer morgendliches Nüchternerebrechen!) und Stauungspapillen.

Lokalisation

Symptome eines gesteigerten intrakraniellen Drucks sind häufig bei Tumoren der hinteren Schädelgrube, der Pinealisregion und der suprasellären Region, da es hier zur Obstruktion von Liquorabflusswegen und damit zu einem Hydrocephalus occlusivus kommt. Neben diesen unspezifischen Zeichen und Symptomen weisen bestimmte Hirntumoren spezifischere Zeichen und Symptome auf:

- Beim diffusen ponto-medullären Hirnstammtumor kommt es typischerweise zu einer Symptomentrias mit Hirnnervenparesen (vor allem N. VI und N. VII), Ataxie und Pyramidenbahnzeichen.
- In der Sehbahn und hypothalamisch lokalisierte Tumoren verursachen Visus- und Gesichtsfeldeinschränkungen (wird im Kindes- und Adoleszentenalter häufig subjektiv nicht wahrgenommen oder dissimuliert) sowie Verhaltensänderungen wie Appetitstörungen, emotionale und kognitive Störungen.
- Pinealstumoren führen zu erhöhtem intrakraniellen Druck und sind häufig assoziiert mit dem durch Kompression des Mittelhirns bedingten Parinaud-Syndrom (Konvergenzparese, vertikale Blickparese nach oben, Pupillenafferenzstörung).

Für eine verzögerungsfreie Diagnosestellung sind Anamnese und neurologische Untersuchung entscheidender als die Bildgebung.

Symptome richtig deuten

Die hohe Inzidenz von Kopfschmerzen und Erbrechen sowie die Unspezifität vieler anderer Symptome erschweren die Diagnose Hirntumor. Verzögerungen in der Diagnosestellung sind einerseits dadurch bedingt, dass Erstsymptome von Eltern als nicht besorgniserregend empfunden werden und nicht zu einer unmittelbaren Arztkonsultation veranlassen. Andererseits können relativ unspezifische Symptome vom untersuchenden Arzt missgedeutet und Zeichen aufgrund einer ausbleibenden neurologischen Untersuchung unbemerkt bleiben (1).

Jeder fokale Krampfanfall muss mittels MRI-Bildgebung weiter abgeklärt werden.

Weil aber die grosse Mehrheit der Patienten nach dem Erstsymptom weitere Symptome und Zeichen entwickelt, sollten eine genaue Anamnese und eine frühzeitig durchgeführte und korrekt interpretierte neurologische Untersuchung (inklusive Beurteilung des Augenhintergrundes) zu einer verzögerungsfreien Diagnose führen.

Krampfanfälle

Der Zusammenhang zwischen Krampfanfällen und Hirntumoren ist gut dokumentiert. Krampfanfälle sind zwar nur in 0,2 bis 0,3 Prozent der Fälle durch Hirntumoren bedingt, Hirntumoren können sich jedoch, abhängig von Lokalisation und Alter, relativ häufig durch Krampfanfälle manifestieren. In einer Retrospektivuntersuchung von 3291 Kindern der Childhood Brain Tumor Consortium Database hatten 22 Prozent der unter 14-jährigen Kinder mit supratentoriellen Tumoren Krampfanfälle. Diese Prävalenz stieg auf 46 Prozent für ältere (14- bis 20-jährige) Teenager.

Superfizielle kortikale Tumoren ohne sichtbare Involvement tiefer Strukturen (wie Thalamus, 3. Ventrikel oder Hypothalamus) verursachten häufiger Krampfanfälle als solche mit Involvement tiefer Strukturen oder solche ohne kortikale Beteiligung.

Ein neu aufgetretener Schiefhals ist bis zum Beweis des Gegenteils durch einen Hirntumor bedingt.

Bei den infratentoriellen Tumoren betrug die Prävalenz von Krampfanfällen über alle Altersgruppen relativ konstant um 6 Prozent. Bei den Krampfanfällen handelt es sich meistens um fokale Anfälle. Für die Praxis gilt deshalb: Jeder fokale Krampfanfall muss mittels MRI-Bildgebung weiter abgeklärt werden.

Hirndruck manifestiert sich unterschiedlich

Bei Kindern unter 2 Jahren manifestiert sich der Hirndruck aufgrund der noch offenen Suturen und Fontanelle vor allem durch übermässiges Kopfwachstum und vorgewölbte Fontanelle. Bei älteren Kindern überwiegen Kopfschmerzen, Erbrechen und Stauungspapillen. Die frühzeitige Wahrnehmung von Hirndruck ist dann schwierig, wenn er sich initial nur durch eine Wesensveränderung manifestiert. Hier gilt es für den Praktiker, grosszügig den Kopfumfang zu messen (ein übermässiges Kopfwachstum wird durch die Eltern häufig nicht bemerkt) und (eventuell repetitiv) neurologisch zu untersuchen. Mühe bereiten bei älteren Kindern vor allem die Wahrnehmung und die korrekte Interpretation von (manchmal sehr diskreten) motorischen Störungen («er

ist halt einfach etwas ungeschickt»), neu aufgetretenem Schiefhals, Abduzensparese (subjektiv oft nicht störend), Visusstörung (subjektiv oft nicht störend), Gesichtsfeld einschränkung (subjektiv oft nicht störend), Wesensveränderung (oft schleichend) und Kopfschmerzen.

Anamnese wichtiger als Bildgebung

Die Qualität der Anamneseerhebung und eine gute (gegebenenfalls wiederholte) neurologische Untersuchung sind entscheidender für eine verzögerungsfreie Diagnosestellung als die zur Verfügung stehenden bildgebenden Möglichkeiten. Exemplarisch kommt dies zum Ausdruck beim Management des Kindes mit Kopfschmerzen. Nur ein kleiner Teil dieser Patienten hat einen Hirntumor, und eine unkritisch veranlasste Bildgebung hätte eine grosse Zahl unauffälliger Befunde zur Folge. Die meisten Kinder mit Hirntumor und Erstsymptom Kopfschmerzen zeigen jedoch innert relativ kurzer Zeit weitere Symptome und Zeichen. Eine neurologische Untersuchung des Kindes mit Kopfweh ist deshalb nicht nur initial wichtig, sondern auch in den weiteren Verlaufskontrollen. Häufige Zeichen, die aktiv gesucht werden müssen, sind dabei Hirnnervenausfälle, Koordinationsstörungen, Ataxie sowie motorische Störungen. Ein neu aufgetretener Schiefhals ist bis zum Beweis des Gegenteils durch einen Hirntumor bedingt.

Ob eine frühere Diagnose eines kindlichen Hirntumors zu einer besseren Überlebenschance und zu einer geringeren operationsbedingten Morbidität führt, muss zurzeit offengelassen werden. Klar erwiesen ist jedoch, dass das Ausmass der Tumorsektion prognostisch signifikant ist für Medulloblastome, Ependymome und Astrozytome. Klar ist auch, dass kleine Tumoren einfacher zu resektieren sind als grössere, die eventuell bereits metastasiert haben. Ebenso klar ist es, dass es für die Eltern von entscheidender Bedeutung ist zu wissen, dass der Praktiker verzögerungsfrei gearbeitet hat.

Inzidentalome

Inzidentalom ist ein Neologismus für das angelsächsische «incidental tumor». Damit wird eine Raumforderung bezeichnet, die zufällig, meist bei bildgebenden Untersuchungen gefunden wird, ohne dass klinische Symptome oder ein Anfangsverdacht vorliegen.

Durch die zunehmende Verbreitung und Verbesserung der bildgebenden Diagnostik finden sich Inzidentalome heute bei 0,1 bis 1 Prozent aller kraniellen Kernspintomografien im Kindesalter. Bei fehlenden Symptomen, unauffälliger Klinik und radiologisch typischer, benigner Raumforderung kann ein abwartendes Vorgehen mit regelmässigen klinischen und neuroradiologischen Kontrollen ausreichen (2). Im Einzelfall kann die Entscheidungsfindung jedoch herausfordernd sein, und es lohnt sich, bei solchen Befunden grosszügig das Tumorboard eines grossen Zentrums in Anspruch zu nehmen.

Therapieprinzipien

Bei den meisten kindlichen Hirntumoren steht die Operation an erster Stelle der Behandlungskette. Handelt es sich um gutartige Tumoren, kann bei vollständiger Tumorentfernung eine Heilung erzielt werden. Ist eine vollständige Tumorentfernung nicht möglich, werden bei gutartigen Tumoren regelmässige MRT-Kontrollen

durchgeführt und bei Wachstumstendenz des Tumorstes adjuvante Therapien (Chemotherapie und/oder Bestrahlung) durchgeführt. Bei malignen Tumoren erfolgt nach der Operation immer eine Chemotherapie und/oder Bestrahlung.

Die pädiatrische Neuroonkologie spielt eine langjährige und äusserst erfolgreiche Rolle in der klinisch-interventionellen Forschung. Ziel muss sein, möglichst jeden Patienten innerhalb einer internationalen Therapiestudie zu behandeln und diese Therapiestudien durch aktive Studienkommissionsarbeit weiterzuentwickeln. Weil sich kindliche Hirntumoren durch eine enorme biologische Heterogenität auszeichnen, wurde in den letzten zehn Jahren erkannt, dass es spezifischere Therapieschemata braucht. Entsprechend werden die Patienten nicht nur aufgrund klinischer und histologischer, sondern auch aufgrund molekulargenetischer Merkmale stratifiziert. Um Studienfragen zu beantworten, reichen nationale Kohorten schon lange nicht mehr. Zunehmend werden internationale Therapiestudien entwickelt, bei denen europäische Nationen mit den USA, Kanada und weiteren Ländern zusammenspannen, was regulatorisch und auch finanziell eine grosse Herausforderung bedeutet.

Klinische und translationale Forschung am Beispiel Medulloblastom

Medulloblastome (MB) machen mehr als 20 Prozent aller Hirntumoren im Kindesalter aus. Sie sind charakterisiert durch ihr aggressiv infiltrierendes Wachstum und die Tendenz, über die Liquorwege zu metastasieren. Die erfolgreiche Behandlung von MB-Patienten setzt deshalb Therapien voraus, die nicht nur lokoregional, sondern im gesamten Zentralnervensystem wirksam sind (3). Nach einer möglichst vollständigen Tumorresektion sind die Radiotherapie (mit Bestrahlung des gesamten Gehirns und der spinalen Achse sowie Aufsättigung im Bereich der erweiterten Tumorregion) sowie Chemotherapie. Die Überlebensraten von MB-Patienten haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert. Leider zeigte sich aber, dass 40 bis 100 Prozent der MB-Langzeitüberlebenden zum Teil beträchtliche Wachstums- und endokrine Dysfunktionen und nahezu 90 Prozent kognitive Defizite aufweisen. Die kognitiven Defizite sind üblicherweise keine unmittelbare Folge des Tumors oder der Tumoroperation, sondern hängen – abhängig von der Strahlendosis und vom Alter des Patienten – vor allem mit der Radiotherapie dieser Kinder zusammen.

Bei Kindern, die bei Diagnosestellung jünger als 3 Jahre sind, wird mittels prolongierter und intensiver Chemotherapie versucht, die Radiotherapie zeitlich hinauszuzögern oder sogar ganz zu vermeiden, um strahlenbedingte Langzeitfolgen in Grenzen zu halten.

Durch serielle Analyse der Genexpression an mehreren hundert MB gelang es in den letzten Jahren, molekulare Subgruppen des MB zu identifizieren. Zurzeit werden MB nach molekularbiologischen Kriterien in vier Untergruppen eingeteilt (Wnt/Wingless = WNT; Sonic hedgehog = SHH; Gruppe 3; Gruppe 4). Diese Subgruppen unterscheiden sich auch in epidemiologischen und klinischen Kriterien. Evidenz für Metastasierung findet man beim WNT-Subtyp sehr selten, beim SHH-Subtyp selten, bei den Gruppen 3 und 4 dagegen häufig. Die Prognose ist beim WNT-Subtyp sehr günstig, beim SHH-Subtyp für

Kleinkinder günstig und für Ältere intermediär, beim Gruppe-3-Subtyp schlecht und beim Gruppe-4-Subtyp intermediär. Insbesondere beim SHH-Subtyp eröffnen sich neue Therapieoptionen durch den Einsatz von SMO-Inhibitoren* (4).

Obwohl man heute viel über die genetischen und epigenetischen Unterschiede zwischen den molekularen Subgruppen des MB weiss, steht bis jetzt noch keine gezielte «antiinfiltrative» oder «antimetastatische» Therapie zur Verfügung. Um tumorintrinsic und umgebungsabhängige Faktoren zu bestimmen, welche die Gewebeeinfiltration des MB begünstigen, haben wir eine zellbasierte Screeningplattform entwickelt (5). Sie ermöglicht es, Signalwege in den Tumorzellen zu identifizieren, welche die Migration und die Invasion fördern. Dies hat zur Entdeckung eines neuen Signaleffekts zwischen dem «basic fibroblast growth factor» (bFGF) und dem «tumor growth factor beta» (TGfb) geführt. Dieser Signaleffekt ermöglicht es den MB-Zellen, sich im komplexen Milieu des Zerebellumgewebes effizient zu bewegen. Zusätzlich konnten wir das bFGF-Rezeptor-Adapterprotein FRS2 als ein vielversprechendes therapeutisches Zielmolekül identifizieren. Um die Gewebeeinfiltration und die Tumorzell-dissemination in einem physiologisch relevanten Milieu zu untersuchen, haben wir das Wachstum von Tumorsphäroiden in der organotypischen Gehirnschnittkultur etabliert (6). Dieser Ansatz ist neu in der MB-Forschung

Die neurologische Untersuchung eines Kindes mit Kopfweg ist nicht nur initial wichtig, sondern auch in den weiteren Verlaufskontrollen.

und ermöglicht es nun zum ersten Mal, die Interaktion zwischen Tumor und Mikroumgebung in einer hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung zu untersuchen. Wir haben so die Relevanz der bFGF-Rezeptor-FRS2-Signaltransduktion für die Tumorzellausbreitung validiert, den Wachstumsfaktor EGF (epithelial growth factor) als effizienten Promoter der Zellinvasion bestätigt und untersuchen zurzeit weitere molekulare Determinanten der Wachstums- und Disseminationskontrolle in MB der Klassen SHH und Gruppe 3. In laufenden Forschungsprojekten entwickeln wir neue Therapieansätze, um die Gewebeeinfiltration und die metastatische Verbreitung spezifisch zu unterbinden.

Langzeitfolgen der Therapie

Hoch spezialisierte Medizin ohne «Outcome-Forschung» ist nicht zu vertreten. Gerade in der Onkologie und ganz speziell in der Neuroonkologie sind informierte Entscheide zusammen mit Patienten und Patientenfamilien nur dann möglich, wenn man fundierte Kenntnisse über die Langzeitfolgen therapeutischer Interventionen hat. Entsprechend befassen wir uns seit vielen Jahren auch intensiv mit therapieassoziierten Spätfolgen (kognitive Störungen, Endokrinopathien, Hörminderung, Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, Zweitkrebskrankungen, psychoemotionale Störungen etc.). Je nach Fragestellung finden diese Studien lokal oder in Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Kinderkrebsregister (SKKR) statt.

* SMO-Inhibitoren hemmen einen intrazellulären Signalweg, den sogenannten Hedgehog-Signalweg, dem bei einigen Krebsarten eine grosse Bedeutung zukommt. Die SMO-Inhibitoren blockieren selektiv einen Transmembranrezeptor mit der Bezeichnung «smoothened» (SMO).

Fazit

Die hohe Inzidenz von Kopfschmerzen und Erbrechen sowie die Unspezifität vieler anderer Symptome erschweren die Diagnose Hirntumor im Kindesalter. Weil aber die grosse Mehrheit der Patienten nach dem Erstsymptom weitere Symptome und Zeichen entwickelt, sollten eine genaue Anamnese und eine frühzeitig durchgeführte und korrekt interpretierte neurologische Untersuchung zu einer verzögerungsfreien Diagnose führen. Eine rasche Zuweisung an ein grosses und international vernetztes Zentrum ist für die Patienten von entscheidender Bedeutung.

Abklärung und Behandlung von Kindern mit ZNS-Tumoren ist hoch spezialisierte Medizin und gelingt nur in einem gut eingespielten und routinierten Team von Neuropädiatern, Neuroradiologen, Neuroonkologen, Neurochirurgen und Radioonkologen. Interdisziplinäre Zusammenarbeit, internationale Vernetzung und eigene Forschung sind Grundpfeiler qualitativ hochstehender Patientenversorgung. Ziel ist es, mit personalisierten Ansätzen die Überlebenschancen von Hochrisikopatienten zu verbessern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität für alle Patienten zu optimieren.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Michael Grotzer
Leiter Zentrum Onkologie/Immunologie/Hämatologie/SZT
Universitäts-Kinderspital Zürich
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
E-Mail: Michael.Grotzer@kispi.uzh.ch

Interessenlage: Die Autoren deklarieren keine potenziellen Interessenkonflikte.

Literatur:

1. Dobrovolic M et al.: Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 663–667.
2. Perret C et al.: Incidental findings of mass lesions on neuroimages in children. *Neurosurg Focus* 2011; 31(6): E20.
3. Gerber NU et al.: Recent developments and current concepts in medulloblastoma. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(3): 356–365.
4. Ramawamy V et al.: Medulloblastoma: from myth to molecular. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2355–2363.
5. Kumar KS et al.: Computer-assisted quantification of motile and invasive capabilities of cancer cells. *Sci Rep* 2015; 5: 15338.
6. Neve A et al.: Investigation of brain tissue infiltration by medulloblastoma cells in an ex vivo model. *Sci Rep* 2017; 7(1): 5297.