



kinderkrebsinfo.de

Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Rhabdoide Tumoren des Zentralnervensystems (AT/ RT) – Kurzinformation

Copyright © 2020 www.kinderkrebsinfo.de

Autor: Maria Yiallouros, Freigabe: Prof. Dr. Dr. med. Michael C.Frühwald, zuletzt bearbeitet: 14.09.2020

Kinderkrebsinfo wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert





Inhaltsverzeichnis

1. Krankheitsbild	4
2. Häufigkeit	4
3. Ursachen	5
4. Symptome	5
4.1. Unspezifische Krankheitszeichen	5
4.2. Spezifische Krankheitszeichen	6
5. Diagnose	6
5.1. Bildgebende Verfahren zum Tumornachweis	6
5.2. Gewebeentnahme (Biopsie)	7
5.3. Untersuchungen zur Ausbreitung der Erkrankung	7
5.4. Untersuchungen vor Beginn der Behandlung	8
5.5. Empfehlungen bei Verdacht auf ein Rhabdoid-Tumor-Dispositions-Syndrom	8
6. Therapieplanung	8
7. Behandlung	9
7.1. Behandlungsmethoden	9
7.1.1. Operation	10
7.1.2. Chemotherapie	10
7.1.3. Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation	10
7.1.4. Strahlentherapie	11
7.1.5. Neue Therapieansätze	12
8. Therapieoptimierungsstudien und Register	12
9. Prognose	13
Literatur	15
Glossar	17

Rhabdoide Tumoren des Zentralnervensystems (AT/RT) – Kurzinformation

1. Krankheitsbild

Rhabdoide Tumoren sind seltene, sehr aggressiv wachsende *Tumoren*, die vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern in den ersten zwei Lebensjahren auftreten. Sie gehören zu den *embryonalen* Tumoren, das heißt, sie gehen aus extrem unreifen (*undifferenzierten*) Zellen hervor. Rhabdoide Tumoren können in allen Geweben des Körpers entstehen. Am häufigsten sind jedoch *Gehirn* und *Rückenmark* (also das *Zentralnervensystem*), die Nieren und die Leber sowie die Weichgewebe (zum Beispiel im Bereich von Hals, Oberschenkel, Brustwand) betroffen.

Rhabdoide Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) werden auch als „atypische, teratoide, rhabdoide Tumoren – kurz AT/RT – bezeichnet.

AT/RT entstehen in etwa 50 % der Fälle im so genannten *Kleinhirnbrückenwinkel* im Bereich des *Kleinhirns* und befallen von dort aus invasiv die umliegenden Strukturen. Etwa 40 % der Tumoren finden sich oberhalb des *Kleinhirnzelles* (*supratentoriell*), also zum Beispiel im *Großhirn*. Die restlichen AT/RT verteilen sich auf den Bereich der Zirbeldrüse (5 %), das Rückenmark (2 %) oder kommen an mehreren Stellen im Körper vor, sind also multifokal (2 %). Bei bis zu 20 % der Patienten mit AT/RT können zum Zeitpunkt der Diagnose bereits *Metastasen* vorliegen.

Die folgenden Informationen betreffen ausschließlich die Rhabdoidtumoren des Zentralnervensystems. Informationen zu rhabdoiden Tumoren in anderen Bereichen des Körpers finden Sie [hier](#).

2. Häufigkeit

Rhabdoidtumoren kommen insgesamt selten vor. Allerdings gehen Experten in Deutschland davon aus, dass das Auftreten dieser Tumoren bis vor kurzem zu niedrig eingeschätzt worden ist, da sie oft nicht als eigenständige Tumorarten erkannt, sondern anderen Erkrankungen zugeordnet wurden. So zum Beispiel wurde ein Rhabdoidtumor des Zentralnervensystems (AT/RT) aufgrund von feingeweblichen Ähnlichkeiten oft als *Medulloblastom* diagnostiziert. Die aktuellen Daten des Europäischen Registers für Rhabdoidtumoren (EU-RHAB) zeigen, dass AT/RT bei Säuglingen und Kleinkindern ebenso häufig auftreten wie das Medulloblastom, dem insgesamt häufigsten bösartigen Hirntumor bei Kindern und Jugendlichen. Laut EU-RHAB wurden in den vergangenen Jahren etwa 15-22 Patienten mit AT/RT pro Jahr in Deutschland registriert. (zu EU-RHAB siehe Kapitel „*Therapieoptimierungsstudien und Register*“)

AT/RT treten in fast Altersgruppen auf, am häufigsten betroffen (mit circa 80 %) sind jedoch Säuglinge und Kleinkinder in den ersten beiden Lebensjahren. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei etwa 1,5 Jahren. Jungen erkranken etwas häufiger als Mädchen (Geschlechterverhältnis: 1,2:1).

3. Ursachen

Die Ursachen für die Entstehung eines Rhabdoidtumors sind noch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist jedoch, dass fast alle (das heißt, über 95 % der) Rhabdoidtumoren – unabhängig von ihrer Lage im Körper – eine Veränderung in einem bestimmten *Gen* auf *Chromosom 22* aufweisen. Es handelt sich dabei um das SMARCB1-Gen, welches für die Herstellung des *Proteins* SMARCB1 (auch INI1) zuständig ist. Dieses Protein spielt unter anderem eine wichtige Rolle für zelluläre Mechanismen wie Zellwachstum und Zellreifung (Differenzierung). Durch den Gendefekt (*Mutation*) kommt es zum Ausfall der Proteinproduktion, der in der Folge wiederum zu Zellentartung und Tumorentstehung führen kann.

Meist ist das veränderte SMARCB1-Gen nur in den Tumorzellen selbst nachweisbar, hervorgerufen durch eine spontane Entartung in einer Körperzelle. In selteneren Fällen (bei bis zu 30 % aller Patienten) sind auch die Zellen der *Keimbahn* (*Keimzellen*) und somit alle Zellen des Körpers betroffen (Keimbahnmutation). Ursache hierfür kann sowohl eine spontane genetische Veränderung in der Keimbahn des Patienten während der *Embryonalentwicklung* oder (sehr selten) eine von einem Elternteil ererbte Störung sein. In beiden Fällen ist die Erkrankung in Folge erblich, das heißt, das veränderte Gen und somit auch die Veranlagung für die Entwicklung von Rhabdoidtumoren kann an die Nachkommen weitervererbt werden. Fachleute sprechen von einem Rhabdoid-Tumor-Dispositions-Syndrom oder Rhabdoid-Tumor-Prädispositions-Syndrom (von englisch: **R**habdoid **T**umour **P**redisposition **S**yndrome, RTPS). Allerdings entwickeln nicht alle Patienten mit einer SMARCB1-Mutation einen Rhabdoidtumor. Neben SMARCB1-Mutationen sind Mutationen in SMARCA4 sehr selten Ursache für die Tumorerkrankung.

Gut zu wissen: Liegt ein Rhabdoid-Tumor-Dispositions-Syndrom, also eine Keimbahnmutation vor, haben auch die Geschwister eines erkrankten Kindes ein erhöhtes Krankheitsrisiko. Aus diesem Grund werden bei Verdacht auf einen erblich bedingten Rhabdoidtumor Vorsorgemaßnahmen für die Familie des betroffenen Patienten empfohlen (*siehe Abschnitt „Diagnose“*).

4. Symptome

Die Krankheitszeichen (*Symptome*) eines Rhabdoidtumors des *Zentralnervensystems* (AT/RT) richten sich (wie bei anderen Arten von *ZNS-Tumoren*) vor allem nach dem Alter des Patienten und der Lage und Ausbreitung des Tumors. Dabei werden allgemeine (unspezifische) und lokale (spezifische) Krankheitszeichen unterschieden.

4.1. Unspezifische Krankheitszeichen

Unspezifische Allgemeinsymptome treten unabhängig von der Lage des Tumors auf und ganz generell auch bei anderen Krankheiten, die nichts mit einem ZNS-Tumor zu tun haben. Bei

Säuglingen und Kleinkindern, der Haupterkrankungsgruppe, äußern sie sich zum Beispiel durch schrilles Schreien, Unruhe, Müdigkeit, Lethargie, Trinkunlust/Nahrungsverweigerung, Erbrechen, Entwicklungs- und/oder Wachstumsstörungen. Sehr oft findet man auch eine Schiefhaltung des Kopfes bei Lähmung von Hirnnerven. Ältere Kinder können beispielsweise über Kopf- und/oder Rückenschmerzen oder Schwindelgefühle klagen; auch Leistungsknick, Konzentrationsstörungen und Wesensveränderungen gehören zu den möglichen Allgemeinsymptomen eines ZNS-Tumors.

Die Ursache für diese Symptome ist meist der langsam zunehmende Druck im Schädelinneren (oder Rückenmarkskanal), der direkt durch den wachsenden Tumor bedingt sein kann und/oder durch eine vom Tumor verursachte Zirkulations- oder Abflussstörung der *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor). Letztere kann auch zur Bildung eines Wasserkopfes (*Hydrocephalus*) führen. Bei Babys und Kleinkindern mit noch offenen *Fontanelle*n kann eine verstärkte Zunahme des Kopfumfanges (*Makrocephalus*) auf einen Hirntumor hinweisen.

4.2. Spezifische Krankheitszeichen

Lokale (spezifische) Symptome hingegen können Hinweise darauf geben, wo sich der Tumor im Zentralnervensystem befindet und welche Aufgabenzentren er dort beeinträchtigt. So kann ein Rhabdoidtumor im Bereich des *Kleinhirns* beispielsweise Störungen von Bewegungsabläufen, Sehstörungen, Gleichgewichts- und Gangstörungen hervorrufen, während ein Tumor im *Großhirn* unter anderem mit Halbseitenlähmungen, *Krampfanfällen*, Sprach- und Verhaltensstörungen sowie Störungen der Gefühlsempfindung einhergehen kann. Ein Tumor im Bereich des Rückenmarks wiederum kann durch starke Schmerzen und verschiedenartige Lähmungen (zum Beispiel der Blasen-Mastdarm Funktion) auf sich aufmerksam machen.

Gut zu wissen: In der Regel entwickeln sich Symptome bei Kindern und Jugendlichen mit einem Rhabdoidtumor aufgrund des schnellen Tumorwachstums im Laufe von wenigen Wochen.

5. Diagnose

Findet der (Kinder-)Arzt durch Krankheitsgeschichte (*Anamnese*) und *körperliche Untersuchung* Hinweise auf einen bösartigen Tumor des Zentralnervensystems, wird er den Patienten in ein Krankenhaus überweisen, das auf Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen spezialisiert ist (Klinik für pädiatrische Onkologie/Hämatologie). Denn bei Verdacht auf einen solchen Tumor sind umfangreiche Untersuchungen und die Zusammenarbeit von Spezialisten unterschiedlicher Fachrichtungen notwendig, um festzustellen, ob tatsächlich ein bösartiger *ZNS-Tumor* vorliegt und, wenn ja, um welche Form des Tumors es sich handelt und wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist. Die Klärung dieser Fragen ist Voraussetzung für eine optimale Behandlung und *Prognose* des Patienten.

5.1. Bildgebende Verfahren zum Tumornachweis

Zur Verdachtsdiagnose eines Rhabdoidtumors des ZNS (AT/RT) führen – nach erneuter sorgfältiger Anamnese und körperlicher sowie *neurologischer* Untersuchung – zunächst *bildgebende Verfahren*

wie die *Ultraschall*untersuchung und die *Magnetresonanztomographie* (MRT). Für eine rasch erforderliche Abklärung kann auch eine *Computertomographie* (Notfall-CT) erforderlich sein. Mit Hilfe dieser bildgebenden Methoden lässt sich genau feststellen, ob ein Tumor des *Zentralnervensystems* vorliegt. Auch Lage und Größe des Tumors sowie seine Abgrenzung zu Nachbarstrukturen sind sehr gut sichtbar.

5.2. Gewebeentnahme (Biopsie)

Zur endgültigen Sicherung der Diagnose muss eine Gewebeprobe entnommen werden (*Biopsie*). Meist ist dazu ein chirurgischer Eingriff (Operation) erforderlich. Das entnommene Gewebe wird anschließend feingeweblich (*histologisch*), *immunhistochemisch*, *zytogenetisch* und *molekulargenetisch* untersucht. Insbesondere der Nachweis eines veränderten SMARCB1-Gens erleichtert die Diagnose eines Rhabdoidtumors (*siehe Abschnitt „Ursachen“*). Im Rahmen der immunhistochemischen Untersuchung kann durch eine spezielle Färbung des Tumorgewebes festgestellt werden, ob das SMARCB1-Protein aufgrund eines defekten Gens in den Zellen fehlt. Zytogenetik und Molekulargenetik dienen dem direkten Nachweis dieses Gendefekts.

Liegt tatsächlich eine SMARCB1-Mutation im Tumorgewebe vor, wird in der Regel auch das Blut molekulargenetisch untersucht, um eine *Keimbahnmutation*, also ein Rhabdoid-Tumor-Dispositions-Syndrom (RTPS), auszuschließen. Denn bei einer Keimbahnmutation enthalten auch die Blutzellen das veränderte Gen. Der Verdacht auf eine Keimbahnmutation ist besonders groß bei Kindern unter zwei Jahren, bei Patienten mit Tumoren an verschiedenen Stellen im Körper (synchronen Tumoren) oder bei einer entsprechenden Familienanamnese, das heißt, wenn in der Familie gehäuft Tumorerkrankungen aufgetreten sind.

Ist das Vorliegen eines Rhabdoid-Tumor-Dispositions-Syndroms (RTPS) vor der Gewebeentnahme bekannt, kann die Diagnose unter Umständen auch allein durch eine Blutuntersuchung gestellt werden. Denn ein mittels bildgebender Verfahren festgestellter bösartiger Tumor bei einem Kleinkind, das in den Blutzellen eine SMARCB1-Mutation aufweist, ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ein AT/RT.

Gut zu wissen: Die Diagnose einer Keimbahnmutation hat nicht nur Auswirkungen auf die Prognose des Patienten, sondern möglicherweise auch auf Familienangehörige, so dass entsprechende Vorsorgemaßnahmen getroffen werden sollten (*siehe Empfehlungen bei Rhabdoid-Prädispositions-Syndrom unten*).

5.3. Untersuchungen zur Ausbreitung der Erkrankung

Bestätigt sich der Verdacht auf einen Rhabdoidtumor, sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich, um die Ausbreitung der Erkrankung im Körper (das Krankheitsstadium) zu bestimmen. Da Rhabdoidtumoren häufig Metastasen bilden und darüber hinaus von Anfang an in verschiedenen Körperregionen vorkommen können – zum Beispiel im Zentralnervensystem und gleichzeitig in der Niere – erfolgt bei Nachweis eines Tumors immer eine umfassende bildgebende Untersuchung des gesamten Körpers. In der Regel wird dazu eine Ganzkörper-MRT und ein MRT des Zentralnervensystems (Gehirn und Rückenmark) durchgeführt. Zusätzlich wird die *Gehirn-*

Rückenmark-Flüssigkeit (der Liquor) auf Tumorzellen untersucht. Für die Liquorgewinnung ist eine Punktion im Bereich der Lendenwirbelsäule (*Lumbalpunktion*) notwendig.

5.4. Untersuchungen vor Beginn der Behandlung

Behandlungsvorbereitend können weitere Untersuchungen hinzukommen, zum Beispiel eine Überprüfung der Herzfunktion mittels *Elektrokardiographie* (EKG) und/oder *Echokardiographie* oder eine *Elektroenzephalographie* (EEG) zwecks Untersuchung der Gehirnströme. Umfangreiche Blutuntersuchungen dienen dazu, den Allgemeinzustand des Patienten zu überprüfen und festzustellen, ob die Funktionen einzelner Organe (zum Beispiel Nieren und Leber) beeinträchtigt sind oder Stoffwechselstörungen vorliegen, die vor oder während der Therapie besonders berücksichtigt werden müssen. Veränderungen, die möglicherweise im Laufe der Therapie auftreten, können anhand solcher Ausgangsbefunde und regelmäßiger Kontrolluntersuchungen zeitig erkannt und besser beurteilt werden.

5.5. Empfehlungen bei Verdacht auf ein Rhabdoid-Tumor-Dispositions-Syndrom

Wird beim Patienten eine *Keimbahnmutation* und somit eine erbliche Veranlagung für die Entwicklung eines Rhabdoidtumors (Rhabdoid-Tumor-Dispositions-Syndrom) festgestellt, besteht die Möglichkeit, dass die Erkrankung durch ein Elternteil an das Kind weitergegeben wurde. In den allermeisten Fällen entsteht diese Veränderung aber durch eine Neumutation. Bei Vererbung durch die Eltern hätten auch leibliche Geschwister des Patienten ein erhöhtes Risiko, an einem Rhabdoidtumor zu erkranken. Um ein solches Risiko auszuschließen oder gegebenenfalls frühzeitig diagnostische Maßnahmen bei Geschwisterkindern zu ergreifen, wird das Behandlungsteam den Eltern des erkrankten Kindes empfehlen, eine Blutuntersuchung vornehmen zu lassen. Fällt diese positiv aus, das heißt, liegt auch bei einem der Eltern eine Keimbahnmutation vor, sollte eine Blutuntersuchung der Geschwister erfolgen. Die Untersuchungen werden von humangenetisch spezialisierten Labors durchgeführt. Darüber hinaus empfiehlt sich eine entsprechende Beratung.

6. Therapieplanung

Wenn die Diagnose feststeht, erfolgt die Therapieplanung. Um eine möglichst individuelle, auf den Patienten zugeschnittene (risikoadaptierte) Behandlung durchführen zu können, berücksichtigt das Behandlungsteam bei der Planung bestimmte Faktoren, die die *Prognose* des Patienten beeinflussen (so genannte Risiko- oder *Prognosefaktoren*).

Einer der wichtigsten Prognosefaktoren bei Patienten mit einem AT/RT ist das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose. Es entscheidet darüber, wie intensiv die Therapie sein darf und wirkt sich somit auf die Überlebenschancen des Patienten aus. So kommt zum Beispiel eine Strahlentherapie – eine sehr wirksame Behandlungsmaßnahme bei Rhabdoidtumoren – bei Kindern unter 3 Jahren nur eingeschränkt und bei Kindern unter 18 Monaten in der Regel gar nicht in Frage. Auch die Verträglichkeit gegenüber anderen Standard-Therapiemethoden (wie Operation, Chemotherapie) ist bei sehr jungen Kindern eingeschränkt.

Weitere Prognosefaktoren sind die Art des Rhabdoidtumors (erblich oder nicht-erblich) sowie seine Lage und Ausdehnung. Das Vorliegen einer erblichen Erkrankung (*Keimbahnmutation*), zum Beispiel, gilt als ungünstiger Prognosefaktor, ebenso eine *Metastasierung* des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose. In beiden Fällen wird eine dauerhaft vollständige Entfernung aller Tumormanifestationen (die nach bisherigen Erkenntnissen eine positive Prognose begünstigt) erschwert. Das Ansprechen der Erkrankung auf die Chemotherapie ist ein weiterer Prognosefaktor.

Alle Faktoren fließen in die Behandlungsplanung ein mit dem Ziel, für jeden Patienten das jeweils bestmögliche Behandlungsergebnis zu erreichen.

7. Behandlung

Die Behandlung eines Patienten mit Rhabdoidtumor muss in einer kideronkologischen Behandlungseinrichtung erfolgen. Dort ist das hoch qualifizierte Fachpersonal (Ärzte, Fachpflegekräfte) auf die Behandlung krebserkrankter Kinder spezialisiert und mit den modernsten Therapieverfahren vertraut. Die Ärzte dieser Klinikabteilungen stehen in fachorientierten Arbeitsgruppen in ständiger, enger Verbindung miteinander und behandeln ihre Patienten nach gemeinsam entwickelten und stetig weiter verbesserten Therapieplänen.

Ziel der Behandlung ist, eine möglichst hohe Überlebenschance der Patienten zu erreichen und gleichzeitig die Nebenwirkungen und Spätfolgen so gering wie möglich zu halten. Dies stellt bei den meist sehr jungen Patienten mit Rhabdoidtumor eine große Herausforderung dar. Vor allem Säuglinge und Kleinkinder sind besonders verletzlich; sie leiden sehr unter den akuten Nebenwirkungen und häufig schweren Langzeitfolgen einer aggressiven Therapie und sind daher meist nur schwer behandelbar. Der wichtigste Schritt vor oder während einer Therapie besteht daher darin zu entscheiden, ob ein Therapieversuch gemacht beziehungsweise fortgeführt werden soll und wenn ja, ob dieser auf Heilung (kurative Therapie) oder Schmerzlinderung (*Palliativtherapie*) ausgerichtet sein soll.

Seit 2007 werden Patienten mit einem Rhabdoidtumor nach einem einheitlichen Therapieplan im Rahmen des europäischen EU-RHAB-Registers behandelt (so genannte Konsensus-Therapiestrategie, *siehe auch Kapitel „Therapieoptimierungsstudien / Register“*). Die im Anschluss dargestellten Behandlungsmaßnahmen basieren auf den Empfehlungen des EU-RHAB-Registers.

7.1. Behandlungsmethoden

Für Patienten mit einem Rhabdoidtumor stehen als Therapieverfahren die Operation, die Chemotherapie und die Strahlentherapie zur Verfügung. In manchen Fällen kann auch eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Rückübertragung von zuvor entnommenen Blutstammzellen (autologe Stammzelltransplantation) in Frage kommen. Welche Verfahren angewandt werden, hängt in erster Linie vom Alter und Gesundheitszustand des Patienten sowie von der Art, Lage und Ausdehnung des Tumors (und somit seiner *Operabilität*) ab.

Prinzipiell sind *Operation* und *Strahlentherapie* die wichtigsten Behandlungsmaßnahmen bei Patienten mit einem Rhabdoidtumor. Sie lassen sich jedoch nicht bei allen Patienten durchführen. Die *Chemotherapie* (und gegebenenfalls *Hochdosis-Chemotherapie*) kann zur Verbesserung der

Überlebenschancen beitragen und – gerade bei sehr jungen Kindern – die Zeit bis zum Einsatz einer Strahlentherapie überbrücken oder diese ersetzen.

7.1.1. Operation

Der erste Schritt bei der Behandlung eines Rhabdoidtumor-Patienten ist der Versuch, den Tumor so weit wie möglich zu entfernen – sofern der Tumor operabel ist. Denn es hat sich gezeigt, dass die Überlebenschancen umso besser sind, je radikaler der Tumor entfernt werden kann. Bei einem lokalen Tumor ohne *Metastasen* kann der chirurgische Eingriff auch wiederholt werden, um eine komplette Tumorentfernung zu erreichen. Leider ist jedoch in vielen Fällen (das heißt, bei circa 70 % der Betroffenen) keine vollständige Tumorentfernung möglich, ohne dass zu viel gesundes Gewebe mitentfernt werden müsste und ohne die Lebensqualität des Patienten zu gefährden. Dies hängt mit der oft ungünstigen Lage des Tumors, dem jungen Alter der Patienten und der häufig vorliegenden *Metastasierung* des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose zusammen.

Erfolgt ein neurochirurgischer Eingriff [*Neurochirurgie*], wird – in Vorbereitung für die nachfolgende Chemotherapie – auch ein Zugang zu einer Hirnkammer (Hirnventrikel) gelegt. Durch diesen ventrikulären Zugang (es kann sich dabei zum Beispiel um ein *Ommaya-Reservoir* oder ein *Rickham-Reservoir* handeln) können Medikamente direkt in die *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Hirnwasser, Liquor) verabreicht werden (*siehe Folgeabschnitt*).

7.1.2. Chemotherapie

Im Anschluss an die Operation erfolgt eine intensive *Chemotherapie*, um die Heilungschancen des Patienten zu verbessern. Bei der Chemotherapie werden zellwachstumshemmende Medikamente (*Zytostatika*) verabreicht, die darauf abzielen, Krebszellen in ihrem Wachstum zu stoppen oder zu vernichten. Um die Wirksamkeit der Behandlung zu optimieren, kommen mehrere und unterschiedlich miteinander kombinierte Zytostatika zum Einsatz, die blockweise verabreicht werden.

Die Standardchemotherapie im Rahmen der EU-RHAB-Empfehlung beinhaltet bis zu zwölf Therapieblöcke. Zu den eingesetzten Medikamenten gehören Doxorubicin (DOX) sowie Kombinationen aus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (abgekürzt: ICE) beziehungsweise Vincristin, Cyclophosphamid und Actinomycin D (VCA), die *intravenös* im Wechsel gegeben werden. Die Medikamente verteilen sich über den Blutkreislauf im ganzen Körper, daher spricht man auch von *systemischer* Chemotherapie. Um die Tumorzellen im Zentralnervensystem noch besser zu erreichen, wird zusätzlich das Zytostatikum Methotrexat (MTX) über einen *Hirnventrikel* direkt in das Hirnwasser appliziert (*intrathekale* oder *intraventrikuläre* Chemotherapie). Dies ist deshalb wichtig, weil die *Blut-Hirn-Schranke* Medikamente nur bedingt passieren lässt.

7.1.3. Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation

Bei manchen Patienten kann an Stelle der oben beschriebenen konventionellen Chemotherapie auch eine *Hochdosis-Chemotherapie* und nachfolgend eine *autologe Stammzelltransplantation* erwogen werden. In diesem Fall erhält der Patient im Anschluss an sechs Zyklen Standard-Chemotherapie (*siehe Abschnitt „Chemotherapie“ oben*) eine Behandlung mit Carboplatin und

Thiotepa (CARBO/TT). Die verabreichte *Zytostatikadosis* ist bei dieser Therapie so hoch, dass auch widerstandsfähige Tumorzellen im Körper abgetötet werden.

Da die intensive Behandlung jedoch nicht nur die Krebszellen, sondern auch das blutbildende System im *Knochenmark* zerstört, werden dem Patienten vor der Hochdosis-Chemotherapie Stammzellen der Blutbildung (*Blutstammzellen*) aus Knochenmark oder Blut entnommen und nach Abschluss der Behandlung wieder zurückübertragen (transplantiert). Fachleute sprechen auch von autologer hämatopoetischer *Stammzelltransplantation* (abgekürzt: autologe HSZT oder SZT). Voraussetzung für die Durchführung dieser Behandlung ist allerdings, dass bereits zuvor ein Großteil der bösartigen Zellen durch eine Standard-Chemotherapie zerstört werden konnte, also eine so genannte *Remission* erreicht wurde. Da es sich um eine belastende und sehr risikoreiche Behandlung handelt, sind auch das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten von Bedeutung.

Bislang ist unklar, ob die Hochdosis-Chemotherapie einen prognostischen Vorteil gegenüber einer konventionellen Chemotherapie hat. Mit einer derzeit in Planung befindlichen europaweiten Studie soll geprüft werden, ob eine Hochdosis-Chemotherapie (ohne Bestrahlung) der Standard-Behandlung aus konventioneller Chemotherapie und Bestrahlung unterlegen ist.

Weitere, allgemeine Informationen zur Stammzelltransplantation finden Sie [hier](#).

7.1.4. Strahlentherapie

Während oder im Anschluss an die Chemotherapie kann, abhängig vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt, eine Strahlentherapie erfolgen. Die Bestrahlung erfolgt mit energiereichen, *elektromagnetischen* Strahlen, die von außen durch die Haut auf die betroffene Region eingestrahlt werden. Sie verursachen Schäden im Erbgut der Tumorzellen und führen dadurch zu deren Absterben.

Die Strahlentherapie gehört – neben einer vollständigen chirurgischen Tumorentfernung – zu den wichtigsten Behandlungsmaßnahmen bei einem Rhabdoidtumor. Allerdings ist ihr Einsatz aufgrund der behandlungsbedingten Spätfolgen nur begrenzt möglich. Dies gilt in besonderem Maße für Säuglinge und Kleinkinder, deren Gehirn sich noch in der Entwicklung befindet: Eine Strahlentherapie zu einem frühen Zeitpunkt in der Entwicklung kann – so ist bekannt – unter anderem zu schwerwiegenden Störungen der normalen Intelligenzentwicklung (kognitiven Entwicklung) führen. Aus diesem Grund wird mittels Chemotherapie und gegebenenfalls Hochdosis-Chemotherapie versucht, eine Strahlentherapie so lange wie möglich hinauszuzögern oder ganz zu vermeiden.

Kommt eine Strahlentherapie in Frage, richten sich der Bestrahlungszeitpunkt, das Zielvolumen, die Strahlenart (Photonen oder Protonen) und die Strahlendosis nach dem Alter des Patienten, der entwicklungsabhängigen Gewebeeempfindlichkeit und prognostischen Faktoren. Gemäß Therapieempfehlungen des EU-RHAB-Registers wird eine Bestrahlung bei Kindern mit lokalisierten Tumoren ab einem Alter von 12-18 Monaten erwogen. Bestrahlt wird die Tumorregion mit einer Strahlendosis von bis zu 54 Gray (Gy). Bei Kindern, deren Tumor sich über die *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* im Zentralnervensystem verbreitet hat (leptomeningial metastasierte Tumoren), kommt ab einem Alter von drei Jahren eine Bestrahlung von Gehirn und Rückenmark in Betracht

(kraniospinale Strahlentherapie). In diesem Fall wird eine Strahlendosis von 35,2 Gy auf das gesamte Zentralnervensystem plus eine Zusatzdosis (Boost) auf den Primärtumor (bis insgesamt 55 Gy) empfohlen.

Moderne Bestrahlungstechniken wie die so genannte Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und vor allem die Protonentherapie sorgen dafür, Strahlenschäden an gesundem Gewebe zu minimieren. Bei manchen Patienten kann anstelle der konventionellen Strahlentherapie (mit Photonen) auch eine Protonentherapie in Frage kommen, zum Beispiel bei sehr jungen Kindern oder wenn die Protonentherapie gegenüber einer konventionellen Strahlentherapie deutlich im Vorteil ist.

7.1.5. Neue Therapieansätze

Trotz der derzeit zur Verfügung stehenden intensiven Therapiemethoden sind die Heilungsaussichten für Kinder mit einem AT/RT unbefriedigend. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten in einer Hochrisiko-Situation (metastasierter Tumor, Keimbahnmutation und/oder junges Alter). Darüber hinaus führt die intensive Therapie nicht nur zu akuten Nebenwirkungen, sondern auch zu langfristigen Spätfolgen (zum Beispiel *Hormonausfällen*, die mit entsprechenden Entwicklungsstörungen einhergehen, oder Wahrnehmungseinschränkungen wie Hör- und Sehstörungen). Die Lebensqualität der Patienten kann dadurch nachhaltig beeinträchtigt sein.

Um neue Medikamente und Behandlungswege zu finden, arbeiten die Wissenschaftler intensiv an der weiteren Erforschung dieser Tumoren. Im Fokus stehen die molekularen Mechanismen, die zur Entstehung und Ausbreitung von Rhabdoidtumoren führen. Durch die Untersuchung der Signalkaskaden, die in rhabdoiden Tumoren verändert sind, konnten inzwischen verschiedene Substanzen identifiziert werden, die möglicherweise bei der Behandlung von Rhabdoidtumoren von Nutzen sein können. Im Rahmen von Studien sollen vielversprechende neue Behandlungsansätze geprüft werden.

Für Patienten mit dem Rückfall eines AT/RT stehen im Rahmen individueller Heilversuche verschieden Ansätze zur Verfügung. Hierzu zählen zum einen *epigenetisch* aktive Substanzen wie das Decitabine oder aber auch das Medikament Ribociclib und sogenannte Checkpoint Inhibitoren. Leider gibt es aktuell keine offenen Phase I/II Studien für die betroffenen Kinder. Die Forscher des EU-RHAB Registers arbeiten akribisch daran, neue Medikamente zu finden und anzuwenden. Dies sollte immer im Rahmen von klinisch kontrollierten Studien erfolgen (*siehe auch Folgekapitel*).

8. Therapieoptimierungsstudien und Register

In den großen Behandlungszentren werden Kinder und Jugendliche mit einem Rhabdoidtumor gemäß einheitlicher (standardisierter) Therapieprotokolle behandelt, die eine Verbesserung der Überlebenschancen dieser Patienten zum Ziel haben. Die Behandlung nach solchen Therapieprotokollen erfolgt in aller Regel im Rahmen von *Therapieoptimierungsstudien* oder Registern.

Therapieoptimierungsstudien sind kontrollierte klinische Studien, die das Ziel haben, erkrankte Patienten nach dem jeweils aktuellsten Wissensstand zu behandeln und gleichzeitig die

Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern und weiter zu entwickeln. Patienten, die an keiner Studie teilnehmen, entweder, weil zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung keine Studie verfügbar ist oder weil sie die Einschlusskriterien einer bestehenden Studie nicht erfüllen, werden oft in einem so genannten **Register** dokumentiert. Ein solches Register dient in erster Linie der Erfassung aller klinischen, molekulargenetischen und therapiebezogenen Patientendaten, anhand derer man sich ein besseres Verständnis der Tumorbilogie erhofft. Darüber hinaus unterstützt die zuständige Registerzentrale das Behandlungsteam in der Regel mit (unverbindlichen) Therapieempfehlungen auf der Grundlage der zum Zeitpunkt bekannten bestmöglichen Therapie, so dass der Patient auch außerhalb einer Studie optimal versorgt ist.

Aktuelle Studien und Register

Da es sich bei rhabdoiden Tumoren um sehr seltene Tumoren handelt, wurde 2007 – auf Initiative der Experten der Fachgesellschaft *GPOH* – im Rahmen einer Konsensuskonferenz in Italien entschieden, in einem Teil Europas alle Patienten mit Rhabdoidtumor im Europäischen Rhabdoidregister (**EU-RHAB-Register**) zu erfassen und nach einer einheitlichen Therapiestrategie (Konsensus-Therapie) zu behandeln. Das Behandlungsschema wurde im Rahmen eines internationalen Expertennetzes entwickelt und ist im Kapitel „Behandlung“ beschrieben. Es gilt für alle Rhabdoidtumoren (unabhängig von ihrer Lage im Körper) und muss an den einzelnen Patienten individuell angepasst werden.

22 Länder melden derzeit ihre Patienten in dieses EU-RHAB-Register. Kliniken in Deutschland, die Kinder und Jugendliche mit einer Krebserkrankung behandeln, sind gesetzlich dazu verpflichtet, betroffene Patienten in die entsprechenden Studien oder Register der Fachgesellschaft zu melden. Die Entscheidung, ob die Behandlung gemäß Registerempfehlung erfolgt, liegt bei der einzelnen Klinik. Sie sind als Eltern jedoch dazu berechtigt nachzufragen, ob Ihr Kind nicht nach den Empfehlungen von EU-RHAB behandelt werden kann. Die europäische Registerzentrale befindet sich an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Augsburg unter Leitung von Prof. Dr. Dr. med. Michael C. Frühwald.

9. Prognose

Die Heilungsaussichten (*Prognose*) von Kindern mit einem Rhabdoidtumor haben sich im Rahmen von EU-RHAB zwar deutlich verbessert, sind aber trotz intensiver Behandlungsansätze insgesamt nach wie vor ungünstig. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen im Durchschnitt bei etwa 35 bis 50 %. Die Prognose für den einzelnen Patienten hängt wiederum von verschiedenen Faktoren ab. Entscheidend sind insbesondere das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose, die Art des Tumors (erblich oder nicht-erblich), seine Größe, Lage und Ausbreitung und somit die Möglichkeit einer vollständigen Tumorentfernung.

Patienten mit einem lokalen, nicht-metastasierten, gut operablen und nicht-erblichen Rhabdoidtumor, die zum Zeitpunkt der Diagnose über 3 Jahre alt sind, haben in der Regel gute Heilungsaussichten, vorausgesetzt, der Tumor kann im Rahmen der Operation vollständig entfernt werden und es ist eine frühzeitige Bestrahlung möglich. Kinder zwischen dem 1. und 3. Geburtstag haben – in der gleichen Situation – ein höheres Rückfallrisiko und somit weniger günstige Heilungsaussichten. Besonders ungünstig ist die Prognose für Säuglinge und Kleinkinder



unter 1 Jahr. Dasselbe gilt für alle anderen Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, sprich, einem Hochrisiko-Rhabdoidtumor. Dazu zählen Patienten mit einer Keimbahnmutation, also einer Veranlagung für die Entwicklung eines Rhabdoidtumors, sowie Patienten mit einem inoperablen Primärtumor oder einer metastasierten Erkrankung. Es gibt allerdings auch Patienten, die trotz ungünstiger Prognosefaktoren von einer Therapie (Operation, Chemotherapie, gegebenenfalls Hochdosischemotherapie und Strahlentherapie) profitieren, so dass ein Langzeitüberleben möglich ist.

Im Rahmen von Therapiestudien werden neue molekulare Therapieansätze erforscht mit dem Ziel, die Heilungschancen auch für diese Hochrisikopatienten zu verbessern.

Anmerkung: Bei den genannten Überlebensraten handelt es sich um statistische Größen. Sie stellen nur für die Gesamtheit der an dieser Form der Hirntumoren erkrankten Patienten eine wichtige und zutreffende Aussage dar. Ob der einzelne Patient geheilt werden kann oder nicht, lässt sich aus der Statistik nicht vorhersagen.

Literatur

- [1] 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, http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/2df4719687ba2596d4216218a4f4632763b64847/jb2018s.pdf uri
- [2] Frühwald MC, Hasselblatt M, Nemes K, Bens S, Steinbügl M, Johann PD, Kerl K, Hauser P, Quiroga E, Solano-Paez P, Biassoni V, Gil-da-Costa MJ, Perek-Polnik M, van de Wetering M, Sumerauer D, Pears J, Stabell N, Holm S, Hengartner H, Gerber NU, Grotzer M, Boos J, Ebinger M, Tippelt S, Paulus W, Furtwängler R, Hernáiz-Driever P, Reinhard H, Rutkowski S, Schlegel PG, Schmid I, Kortmann RD, Timmermann B, Warmuth-Metz M, Kordes U, Gerss J, Nysom K, Schneppenheim R, Siebert R, Kool M, Graf N „Age and DNA-methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors (ATRT).“, *Neuro-oncology* 2019;., 31883020 pubmed
- [3] Frühwald M.C, Hasselblatt M „Rhabdoide Tumoren des ZNS, der Nieren und des Weichteilgewebes“, in: *Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Springer-Verlag GmbH Deutschland* 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 402, 978-3-662-43685-1 isbn
- [4] Frühwald M.C., Furtwängler R „Das Europäische Rhabdoidregister – Basis für klinischen Fortschritt in der Behandlung einer sehr seltenen Tumorerkrankung“, *WIR - die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung* 2018, 2/18
- [5] Nemes K, Frühwald MC „Emerging therapeutic targets for the treatment of malignant rhabdoid tumors.“, *Expert opinion on therapeutic targets* 2018 Apr;22(4):365-379, 29528755 pubmed
- [6] Nemes K, Clément N, Kachanov D, Bens S, Hasselblatt M, Timmermann B, Schneppenheim R, Gerss J, Siebert R, Furtwängler R, Bourdeaut F, Frühwald MC, EU-RHAB consortium. „The extraordinary challenge of treating patients with congenital rhabdoid tumors-a collaborative European effort.“, *Pediatric blood & cancer* 2018 Jun;65(6):e26999, 29418059 pubmed
- [7] Nemes K, Bens S, Bourdeaut F, Hasselblatt M, Kool M, Johann P, Kordes U, Schneppenheim R, Siebert R, Frühwald MC; In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (eds) „Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome“, *GeneReviews* 2017, 29215836 pubmed
- [8] Frühwald MC, Biegel JA, Bourdeaut F, Roberts CW, Chi SN „Atypical teratoid/rhabdoid tumors-current concepts, advances in biology, and potential future therapies.“, *Neuro-oncology* 2016 Jun;18(6):764-78, 26755072 pubmed
- [9] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW „The 2016 World Health Organization Classification



of Tumors of the Central Nervous System: a summary.“, *Acta neuropathologica* 2016 Jun;131(6):803-20, 27157931 pubmed

- [10] Rutkowski S, Trollmann R, Korinthenberg R, Warmuth-Metz M, Weckesser M, Krauss J, Pietsch T „Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter“, *Gemeinsame Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie* 2016, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-022I_S1_ZNS-Tumoren_Kinder_Jugendliche_2016-09.pdf uri
- [11] Bartelheim K, Nemes K, Seeringer A, Kerl K, Buechner J, Boos J, Graf N, Dürken M, Gerss J, Hasselblatt M, Kortmann RD, Teichert von Luettichau I, Nagel I, Nygaard R, Oyen F, Quiroga E, Schlegel PG, Schmid I, Schneppenheim R, Siebert R, Solano-Paez P, Timmermann B, Warmuth-Metz M, Frühwald MC „Improved 6-year overall survival in AT/RT - results of the registry study Rhabdoid 2007.“, *Cancer medicine* 2016;, 27228363 pubmed
- [12] Benesch M, Bartelheim K, Fleischhack G, Gruhn B, Schlegel PG, Witt O, Stachel KD, Hauch H, Urban C, Quehenberger F, Massimino M, Pietsch T, Hasselblatt M, Giangaspero F, Kordes U, Schneppenheim R, Hauser P, Klingebiel T, Frühwald MC „High-dose chemotherapy (HDCT) with auto-SCT in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT): a report from the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB).“, *Bone marrow transplantation* 2014;49(3):370-5, 24419520 pubmed

Glossar

Anamnese	Krankengeschichte, Entwicklung von Krankheitszeichen; im ärztlichen Anamnesegespräch mit dem Kranken werden Art, Beginn und Verlauf der (aktuellen) Beschwerden sowie eventuelle Risikofaktoren (z.B. Erbkrankheiten) erfragt.
autologe Stammzelltransplantation	(Rück-)Übertragung von Blutstammzellen, z.B. nach einer Chemo- oder Strahlentherapie; der Patient erhält dabei eigene Zellen zurück, die ihm zuvor aus Knochenmark oder Blut entnommen wurden (Eigenspende).
bildgebende Verfahren	Untersuchungsmethoden, die Bilder vom Körperinneren erzeugen; hierzu zählen z.B. die Ultraschall- und Röntgenuntersuchung, die Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Szintigraphie.
Biopsie	Entnahme einer Gewebeprobe zwecks anschließender (v.a. mikroskopischer) Untersuchung; sie kann z.B. durch Punktion mit einer Hohlnadel, unter Anwendung spezieller Instrumente (z.B. Zangen, Stanzinstrumenten, Sonden) oder operativ mit dem Skalpell erfolgen.
Blut-Hirn-Schranke	Schranke zwischen Blut und Zentralnervensystem (ZNS), die nur für bestimmte körpereigene und -fremde Stoffe durchlässig ist und dadurch eine aktive Kontrolle über den Stoffaustausch mit dem ZNS ermöglicht. (Besteht vermutlich aus speziellen Zellen in den Wänden und der Umgebung der Hirngefäße.)
Blutstammzellen	Vorläuferzellen aller Blutzellen; aus ihnen entstehen die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) sowie die Blutplättchen (Thrombozyten) und einige andere Zellen. Dieser Prozess wird als Blutbildung bezeichnet. Die verschiedenen Blutzellen werden im Knochenmark gebildet und von dort teilweise ins Blut ausgeschwemmt.
Chemotherapie	hier: Einsatz von Medikamenten (Chemotherapeutika, Zytostatika) zur spezifischen Hemmung von Tumorzellen im Organismus;
Chromosom	Chromosomen sind die Träger des Erbgutes, also der genetischen Information einer Zelle; sie bestehen vor allem aus DNA und Eiweißen und sind Bestandteile des Zellkerns. Gestalt und Zahl sind artspezifisch. Der Mensch besitzt pro Körperzelle 46 Chromosomen (23 Chromosomenpaare).



Computertomographie	bildgebendes, röntgendiagnostisches Verfahren; es erzeugt durch die computergesteuerte Auswertung einer Vielzahl von Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Richtungen ein Bild. Dadurch können Schichtaufnahmen von Körperteilen (Tomogramme, Quer- oder Längsschnitte des menschlichen Körpers) hergestellt werden.
Echokardiographie	Ultraschalluntersuchung des Herzens zur Überprüfung seiner Leistungsfähigkeit (Herzfunktion); untersucht und beurteilt werden u.a. die Lage bzw. Struktur der Herzklappen und -wände, die Wanddicke des Herzmuskels, die Größe des Herzens und das ausgeworfene Blutvolumen (Pumpfunktion des Herzens).
Elektroenzephalographie	Methode zur Registrierung der elektrischen Gehirnaktivität; das Elektroenzephalogramm (ebenfalls EEG abgekürzt) ist die graphische Darstellung dieser elektrischen Gehirnaktivität. Durch seine Auswertung lassen sich Hinweise auf Funktionsstörungen des Gehirns gewinnen.
Elektrokardiographie	Methode zur Registrierung der elektrischen Herzaktivität
elektromagnetisch	elektromagnetische Strahlen (auch elektromagnetische Wellen) bestehen aus gekoppelten elektrischen und magnetischen Feldern; Beispiele elektromagnetischer Strahlung sind Röntgen- und Gammastrahlung sowie auch Radiowellen, Wärmestrahlung und Licht.
embryonal	sich in einem frühen Entwicklungsstadium befindend, unreif
Embryonalentwicklung	Die Embryonalentwicklung i. e. S. bezeichnet die Entwicklungsphase des Embryos zum Zeitpunkt der Organentwicklung (etwa dritte bis Ende der achten Entwicklungswoche). Im weiteren Sinne kann die Embryogenese für die gesamte Phase der Keimentwicklung vom Zeitpunkt der Befruchtung der Eizelle bis zur Bildung der Organanlagen im Embryo stehen. Ab der neunten Schwangerschaftswoche, d.h. nach Abschluss der Organentwicklung, wird der Embryo als Fetus bezeichnet.
epigenetisch	Epigenetik ist eine Fachrichtung in der Biologie; sie befasst sich mit molekularen Mechanismen, die zu einem stärkeren oder schwächeren Ablesen von Genen führen, ohne dass die auf dem Gen gespeicherte Information dabei verändert wird. Statt dessen markieren bestimmte Biokatalysatoren (Enzyme) bestimmte Abschnitte auf der Erbsubstanz (DNA). Dieser Vorgang beeinflusst, im Unterschied zu genetischen Vorgängen, nicht die Struktur der DNA, sondern spielt sich oberhalb



	<p>von dieser ab, d.h. auf übergeordneter Ebene („epi-“, - von griechisch: „über“), wird aber dennoch bei der Zellteilung weitergegeben. Durch solche epigenetischen Vorgänge steuern Zellen beispielsweise, welche Eiweiße sie produzieren, in welchen Mengen und wann.</p>
Fontanelle	<p>natürliche Knochenlücke des Schädeldachs, die bindegewebig überdeckt ist und sich normalerweise bis zum zweiten Lebensjahr schließt</p>
Gehirn	<p>der im Kopf gelegene Teil des Zentralnervensystems (ZNS); das Gehirn liegt geschützt in der Schädelhöhle, wird umhüllt von den Hirnhäuten und besteht hauptsächlich aus Nervengewebe.</p>
Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit	<p>Flüssigkeit, die von Zellen der Hirnventrikel gebildet wird; sie umspült Gehirn und Rückenmark, um diese vor Verletzungen zu schützen und mit Nährstoffen zu versorgen.</p>
Gen	<p>Einheit der Erbinformation im Erbgut der Lebewesen; ein Gen enthält die genetische Information – den Bauplan – für ein bestimmtes Genprodukt (Eiweiß oder RNA). In den meisten Organismen liegt die Gesamtheit aller Gene, das Genom, als Desoxyribonukleinsäurekette (DNS; engl: DNA) vor, die im Zellkern die Chromosomen bildet. Die Information eines Gens wird durch eine bestimmte Reihenfolge der Nukleinsäure-Bausteine Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin vermittelt.</p>
GPOH	<p>Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), die deutsche Fachgesellschaft für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter; in der GPOH arbeiten u. a. Ärzte, Wissenschaftler, Pflegende und Psychologen zusammen an der Erforschung, Diagnose, Behandlung und Nachsorge von bösartigen Erkrankungen und Blutkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen.</p>
Großhirn	<p>größter und am höchsten entwickelter Gehirnabschnitt. Besteht aus zwei Hirnhälften (Hemisphären), die durch ein dickes Nervenbündel (Balken) miteinander verbunden sind. Jede Hirnhälfte ist auf bestimmte Aufgaben spezialisiert. Die äußerste Schicht des Großhirns, die Großhirnrinde, beherbergt u.a. die Lern-, Sprech- und Denkfähigkeit sowie das Bewusstsein und Gedächtnis. Hier liegen auch die Verarbeitungszentren für Informationen aus den Sinnesorganen (z.B. Augen, Ohren).</p>
Hirnventrikel	<p>mit Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) gefüllte Gehirnkammern; die insgesamt vier Hirnventrikel stellen</p>



	die Fortsetzung des Rückenmarkkanals dar, der sich im Gehirn zu vier Kammern erweitert.
histologisch	die Gewebe des Körpers betreffend; bei einer histologischen (feingeweblichen) Untersuchung werden Gewebeproben nach spezieller Aufbereitung (Herstellung von Gewebeschnitten und Anwendung bestimmter Färbetechniken) mit dem Mikroskop untersucht.
Hochdosis-Chemotherapie	Einsatz einer besonders hohen Dosis zellwachstumshemmender Medikamente (Zytostatika); bei einer Krebserkrankung zielt sie darauf ab, sämtliche bösartigen Zellen zu vernichten. Da dabei auch das blutbildende System im Knochenmark zerstört wird, müssen im Anschluss eigene oder fremde Blutstammzellen übertragen werden (autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation).
Hormon	Hormone sind chemische Signalstoffe (Eiweiße), die in unterschiedlichen Körperdrüsen produziert werden und verschiedene Aufgaben haben (zum Beispiel Schilddrüsenhormon, Wachstumshormon, Geschlechtshormone).
Hydrocephalus	Fachbegriff für Wasserkopf; er entsteht durch eine Erweiterung der Flüssigkeitsräume (Ventrikel) des Gehirns aufgrund verschiedener Ursachen.
immunhistochemisch	Bei einer immunhistochemischen oder immunhistologischen Untersuchung werden mit Hilfe von markierten (z.B. an Farbstoffe gebundenen) Antikörpern Proteine oder andere Zell- bzw. Gewebestrukturen sichtbar gemacht.
intrathekal	"in den Nervenwasserkanal / Liquorraum hinein", der die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) enthält
intravenös	bedeutet "in eine Vene hinein" oder "in einer Vene"; hier: z.B. Verabreichung eines Medikaments oder einer Flüssigkeit / Suspension in die Vene durch eine Injektion, Infusion oder Transfusion;
intraventriculär	in das Ventrikelsystem, das heißt, in die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit
Keimbahn	Bezeichnung für jene (Abfolge von) Zellen, die im Dienste der direkten Weitergabe der Erbsubstanz stehen, d.h. aus denen im Laufe der Individualentwicklung die Keimzellen (Eizellen und Spermien) entstehen. Die Keimbahn beginnt mit der befruchteten Zelle (Zygote) und führt über die Bildung von Urkeimzellen zur



	<p>Bildung der für die Fortpflanzung zuständigen Geschlechtsdrüsen (Keimdrüsen) und letztlich die Keimzellen. Hingegen werden jene Zelllinien, die von der Keimbahn abzweigen und sich zu Körperzellen entwickeln, als Soma bezeichnet.</p>
Keimzellen	<p>reife Zellen, die zur geschlechtlichen Befruchtung fähig sind (Eizellen bei der Frau, Samenzellen beim Mann)</p>
Kleinhirn	<p>Teil des Gehirns, der zwischen Großhirn und Hirnstamm in der hinteren Schädelgrube liegt; verantwortlich u.a. für den richtigen Ablauf aller Körperbewegungen; außerdem maßgeblich an der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts beteiligt.</p>
Kleinhirnbrückenwinkel	<p>Nische im hinteren Bereich des Gehirns und ein Teil des Kleinhirns; dort befinden sich auf engstem Raum die zentralen Anteile von zehn der insgesamt zwölf Hirnnerven. Krankhafte Veränderungen im Kleinhirnbrückenwinkel können u.a. zu Funktionsausfällen der Hirnnerven und des Kleinhirns führen, z.T. mit Anzeichen eines erhöhten Drucks im Schädelinneren (intracranieller Druck).</p>
Kleinhirnzelt	<p>bindegewebige Struktur, die wie eine Art Zwischenwand die hinteren Anteile des Großhirns vom Kleinhirn abgrenzt und nur eine Durchtrittsstelle für den Hirnstamm freilässt. Sie wird von der harten Hirnhaut gebildet, die dachartig die hintere Schädelgrube überdeckt.</p>
Knochenmark	<p>Ort der Blutbildung. Schwammartiges, stark durchblutetes Gewebe, das die Hohlräume im Innern vieler Knochen (z.B. Wirbelkörper, Becken- und Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt und Schlüsselbein) ausfüllt. Im Knochenmark entwickeln sich aus Blutvorläuferzellen (Blutstammzellen) alle Formen von Blutzellen.</p>
körperliche Untersuchung	<p>wichtiger Bestandteil diagnostischer Untersuchungen; beinhaltet u.a. das Abtasten und Abhören bestimmter Körperorgane sowie das Testen von Reflexen, um Hinweise auf die Art bzw. den Verlauf einer Erkrankung zu erhalten.</p>
Krampfanfälle	<p>unkontrollierte, krankhafte Entladungen einzelner Nervenzellen im Gehirn, die auf die Nachbarzellen überspringen. Man unterscheidet zwischen fokalen und generalisierten Krampfanfällen. Fokale Anfälle beschränken sich auf einen bestimmten Hirnbezirk. Je nach Hirnbezirk sind die Symptome unterschiedlich: z.B. Zuckungen einer Körperhälfte, eines Armes oder Beines. Generalisierte Nervenentladungen breiten sich über</p>



weite Hirnbereiche aus und führen zum Beispiel zu Zuckungen der Gliedmaßen, plötzlicher Abwesenheit und Bewusstlosigkeit.

Lumbalpunktion	Einstich in den Wirbelkanal im Bereich der Lendenwirbelsäule, z.B. zur Entnahme von Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) oder zwecks Verabreichung von Medikamenten (so genannte intrathekale Behandlung); bei einer Krebserkrankung kann eine Entnahme und Untersuchung von Liquor dem Nachweis bösartiger Zellen dienen; bei erhöhtem Hirndruck aufgrund eines ZNS-Tumors dient die Liquorentnahme ggf. auch einer Druckentlastung.
Magnetresonanztomographie	bildgebendes Verfahren; sehr genaue, strahlenfreie Untersuchungsmethode zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers; mit Hilfe magnetischer Felder werden Schnittbilder des Körpers erzeugt, die meist eine sehr gute Beurteilung der Organe und vieler Organveränderungen ermöglichen.
Makrocephalus	großer Kopf, der beim Kind mit noch offenen Fontanellen durch einen Wasserkopf (Hydrocephalus), aber auch durch einen großen Tumor ohne Wasserkopf verursacht werden kann.
Medulloblastom	bösartiger embryonaler (primitiver) Tumor des Kleinhirns. Er tritt vor allem im Kleinkindes- und Kindesalter auf und ist mit knapp 20% der häufigste bösartige solide Tumor im Kindes- und Jugendalter.
Metastase	hier: Tochtergeschwulst, Tumorabsiedlung; Tumor, der durch Verschleppung von Tumorzellen aus einem anderen Bereich des Körpers entstanden ist; insbesondere bei bösartigen Geschwulsten (Krebs)
Metastasierung	Sammelbezeichnung für einen Krankheitsprozess, bei dem eine Absiedlung der kranken Zellen über den Blutweg und / oder das lymphatische System in ursprünglich gesunde Körperregionen stattfindet
molekulargenetisch	Struktur, Bildung, Entwicklung, Funktion und Wechselwirkungen von Zellen und Zellbausteinen (z.B. Nukleinsäuren, Proteine) auf molekularer Ebene betreffend; im Mittelpunkt stehen die Analyse der in den Nukleinsäuren (DNA und RNA) gespeicherten Erbinformation und deren Verarbeitung im Rahmen der Proteinsynthese sowie die Genregulation.
Mutation	Veränderung des genetischen Materials; sie kann ohne erkennbare äußere Ursache entstehen (so genannte



Spontanmutation) oder durch äußere Einflüsse hervorgerufen werden (induzierte Mutation). Zu den äußeren Einflüssen zählen z. B. ionisierende Strahlen oder bestimmte chemische Substanzen (s. auch Mutagene). Sind Körperzellen betroffen, spricht man von einer somatischen Mutation, sind Keimzellen betroffen, von einer generativen Mutation. Somatische Mutationen sind nicht vererbbar, während generative Mutationen zu erblichen Schädigungen des Genträgers führen können. Je nach Ausmaß der Veränderung (einzelne oder mehrere Gene, größere Chromosomenabschnitte oder komplette Chromosomen) unterscheidet man Punkt- und Blockmutationen sowie numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen.

Neurochirurgie

Teilgebiet der Chirurgie, das Teile der Diagnostik und die operative Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems umfasst

neurologisch

die Funktion des Nervensystems / Nervengewebes betreffend

Ommaya-Reservoir

unter die Kopfhaut implantiertes, kleines Reservoir aus Kunststoff, das mit einem Liquor-gefüllten Hohlraum im Gehirn verbunden ist. Das Ommaya-Reservoir erinnert in seiner Form an ein kleines Kissen. Es ist an seiner Unterseite über einen Schlauch (Ventrikelkatheter) mit einer der Hirnkammern (meist rechter Seitenventrikel) oder einem anderen, mit Nervenwasser (Liquor) gefüllten Hohlraum im Gehirn (z.B. Arachnoidalzyste) verbunden. Das Ommaya-Reservoir (oder Rickham-Reservoir, ein anderes Modell mit vergleichbarer Funktion) wird im Rahmen einer kurzen, neurochirurgischen Operation implantiert. An solch ein Reservoir kann ein Shuntsystem zur Behandlung eines Wasserkopfes oder ein Ventrikelkatheter angeschlossen werden.

Operabilität

Operationsfähigkeit /-eignung eines Patienten und / oder einer Erkrankung; ob ein Patient operiert wird, hängt von seinem klinischen Zustand ab und davon, ob die Operation im jeweiligen Fall eine angemessene und zielführende Behandlungsform darstellt (Indikation). Die Operationsfähigkeit eines Tumors richtet sich u.a. nach seiner Lage im Körper und seinem Wachstumsverhalten. Die Entscheidung, ob ein Tumor operabel ist, trifft letztlich der Chirurg (in Kooperation mit dem Behandlungsteam) unter Abwägung und Berücksichtigung vieler Faktoren. Verstümmelnde Operationen sind für den Heilungserfolg heutzutage nicht mehr vertretbar, wenn andere Behandlungsformen zur Verfügung stehen.



Operation	chirurgischer Eingriff am oder im Körper eines Patienten zwecks Behandlung, seltener auch im Rahmen der Diagnostik; der chirurgische Eingriff erfolgt mit Hilfe spezieller Instrumente, im Allgemeinen unter Narkose.
Palliativtherapie	krebshemmende Therapie, die vorrangig auf die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität ausgerichtet ist; die Palliativtherapie gewinnt dann an Bedeutung, wenn die Heilung eines Patienten nicht mehr möglich ist. Im Unterschied dazu hat eine kurative Therapie in erster Linie die Heilung des Patienten zum Ziel.
Prognose	Vorhersage, Voraussicht auf den Krankheitsverlauf, Heilungsaussicht
Prognosefaktoren	Faktoren, die eine ungefähre Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs (d.h. der Prognose) erlauben; Prognosefaktoren in der Krebsheilkunde sind z.B. die Größe, Lage und/oder Ausbreitung eines Tumors, seine Bösartigkeit oder auch das Alter und der Gesundheitszustand des Patienten. Welche Faktoren für den Krankheitsverlauf eine besonders gewichtige Rolle spielen, hängt von der Art der Krebserkrankung ab.
Protein	Eiweißkörper; Hauptnährstoff (neben den Kohlehydraten und Fetten), bestehend aus mehreren miteinander verbundenen Aminosäuren, deren Struktur nach einem festen Muster vererbt wird. Proteine haben viele verschiedene Funktionen im Zellkern, in der Zellwand und in den Körperflüssigkeiten, z.B. als Hämoglobin beim Sauerstofftransport, als Immunglobuline bei der Infektabwehr. Die Bestimmung einzelner Eiweiße sowie der Gesamteiweißkonzentration im Organismus erfolgt im Labor anhand einer Blutprobe.
Remission	vorübergehende Abnahme oder vorübergehendes Verschwinden der Krankheitszeichen der Krebserkrankung, jedoch ohne dass eine Heilung erreicht wird.
Rickham-Reservoir	unter die Kopfhaut implantiertes, kleines Reservoir aus Kunststoff, das mit einem Liquor-gefüllten Hohlraum im Gehirn verbunden ist. Das Rickham-Reservoir erinnert in seiner Form an ein kleines Kissen. Es ist an seiner Unterseite über einen Schlauch (Ventrikelkatheter) mit einer der Hirnkammern (meist rechter Seitenventrikel) oder einem anderen, mit Nervenwasser (Liquor) gefüllten Hohlraum im Gehirn (z.B. Arachnoidalzyste) verbunden. Das Rickham-Reservoir (oder Ommaya-Reservoir,



	ein anderes Modell mit vergleichbarer Funktion) wird im Rahmen einer kurzen, neurochirurgischen Operation implantiert. An solch ein Reservoir kann ein Shuntsystem zur Behandlung eines Wasserkopfes oder ein Ventrikelkatheter angeschlossen werden.
Rückenmark	Teil des Zentralnervensystems; seine Hauptaufgabe ist die Nachrichtenvermittlung zwischen Gehirn und anderen Körperorganen. Das Rückenmark wird von den drei Rückenmarkshäuten und dem knöchernen Wirbelkanal schützend umhüllt.
Stammzelltransplantation	Übertragung blutbildender (hämatopoetischer) Stammzellen nach vorbereitender Chemotherapie, Bestrahlung oder Immunsuppression des Empfängers. Die Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Nach Art des Spenders unterscheidet man zwei Formen der SZT: die allogene SZT (Stammzellen von einem Fremdspender) und die autologe SZT (eigene Stammzellen).
Strahlentherapie	kontrollierte Anwendung ionisierender (hochenergetischer) Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen
supratentoriell	oberhalb des Kleinhirnzeltens (Tentorium), also in der mittleren oder vorderen Schädelgrube liegend
Symptom	Krankheitszeichen
systemisch	den gesamten Körper erfassend
Therapieoptimierungsstudie	kontrollierte klinische Studie, die der optimalen Behandlung der Patienten dient und gleichzeitig die Behandlungsmöglichkeiten verbessern und weiterentwickeln soll; die Therapieoptimierung ist dabei nicht nur auf eine Verbesserung der Heilungsaussichten, sondern auch auf eine Begrenzung behandlungsbedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen ausgerichtet.
Tumor	Geschwulst, sowohl gutartig (benigne) als auch bösartig (maligne)
Ultraschall	bildgebendes Verfahren zur Untersuchung von Organen; es werden dabei Ultraschallwellen durch die Haut in den Körper eingestrahlt. An Gewebs- und Organgrenzen werden die Schallwellen zurückgeworfen (reflektiert), von einem Empfänger



undifferenziert

(Schallkopf) aufgenommen und mit Hilfe eines Computers in entsprechende Bilder umgewandelt.

hier: unreif, noch nicht funktionstüchtig und i.d.R. unbegrenzt teilungsfähig (Beispiel Stammzellen); die Entwicklung von undifferenzierten zu differenzierten Zellen und Geweben (Differenzierung) erfolgt schrittweise. Entsprechend gibt es viele verschiedene Differenzierungsgrade.