



kinderkrebsinfo.de

Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Embryonale, nicht-rhabdoide ZNS- Tumoren (früher ZNS-PNET) und Pineoblastom (Kurzinformation)

Copyright © 2020 www.kinderkrebsinfo.de

Autor: Maria Yiallourous, Freigabe: Dr. med. Martin Mynarek, Zuletzt bearbeitet: 15.06.2020

Kinderkrebsinfo wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert





Inhaltsverzeichnis

1. Krankheitsbild	4
2. Tumortypen	4
3. Häufigkeit	5
4. Ursachen	5
5. Symptome	6
6. Diagnose	7
7. Therapieplanung	8
8. Therapie	8
8.1. Operation	9
8.2. Nicht-chirurgische Weiterbehandlung	9
9. Therapieoptimierungsstudien und Register	10
10. Prognose	11
Literatur	13
Glossar	15

Embryonale, nicht-rhabdoide ZNS-Tumoren (früher ZNS-PNET) und Pineoblastom (Kurzinformation)

1. Krankheitsbild

Die embryonalen, nicht-rhabdoiden Tumoren des Zentralnervensystems, bis vor kurzem „primär neuroektodermale Tumoren des Zentralnervensystems“ (kurz ZNS-PNET oder CNS-PNET) genannt, sowie das Pineoblastom sind *Tumoren*, die durch eine Entartung von *Zellen* des *Gehirns* oder *Rückenmarks* entstehen. Da sie somit direkt vom *Zentralnervensystem* (ZNS) ausgehen, werden sie auch als *primäre ZNS-Tumoren* bezeichnet. Damit werden sie von Absiedlungen (*Metastasen*) bösartiger Tumoren abgegrenzt, die in einem anderen Organ entstanden sind.

Sowohl die embryonalen, nicht-rhabdoiden ZNS-Tumoren als auch das Pineoblastom gehen aus extrem unreifen und *undifferenzierten* (das heißt, *embryonalen*) Zellen des Zentralnervensystems hervor und wachsen daher besonders schnell. Vom feingeweblichen Erscheinungsbild her sind sich die Tumorarten sehr ähnlich. Ebenso besteht eine Ähnlichkeit zum Medulloblastom, einem embryonalen Tumor des Kleinhirns.

Embryonale, nicht-rhabdoide ZNS-Tumoren und Pineoblastom unterscheiden sich unter anderem dadurch, dass sie an unterschiedlichen Orten im Zentralnervensystem auftreten: Erstere wachsen meist oberhalb des *Kleinhirnzeltens* (*supratentoriell*), und zwar überwiegend in den *Großhirnhälften*; aus diesem Grund wurden sie früher – in Abgrenzung zu den ebenfalls embryonalen Medulloblastomen – als supratentorielle PNET (stPNET) bezeichnet. Sie können jedoch in seltenen Fällen auch an anderen Orten des ZNS auftreten. Pineoblastome hingegen gehen von der *Zirbeldrüse* aus, einem kleinen Organ im Bereich des *Zwischenhirns*.

Beide Tumortypen zeigen ein aggressives Wachstumsverhalten. Embryonale ZNS-Tumoren wachsen häufig von einer Großhirnhälfte aus in die andere Großhirnhälfte und/oder in die *Hirnhäute* hinein und breiten sich entlang dieser weiter aus. Auch Pineoblastome können vom Bereich der Zirbeldrüse aus in andere Regionen von Gehirn und Rückenmark streuen. Eine *Metastasierung* außerhalb des Zentralnervensystems, beispielsweise in Knochen, *Knochenmark*, Lunge oder *Lymphknoten*, kommt selten vor.

2. Tumortypen

Die Gruppe der embryonalen, nicht-rhabdoiden ZNS-Tumoren (vor der Aktualisierung der *WHO-Klassifikation* unter dem Namen ZNS-PNET bekannt) umfasst verschiedene Tumortypen, die sich sowohl durch ihre feingeweblichen als auch molekularen Gewebeeigenschaften voneinander unterscheiden.

Nach der aktuellen Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (*WHO*) für Tumoren des Zentralnervensystems (*WHO*-Klassifikation 2016) zählen zu den hier berücksichtigten Tumoren vor allem die „embryonalen Tumoren mit multischichtigen Rosetten“ (kurz: ETMR), die – je nach Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer bestimmten *genetischen* Veränderung auf *Chromosom 19* (der so genannten C19MC-Amplifikation) entweder als ETMR C19MC-alteriert oder als ETMR NOS (englische Abkürzung für „nicht anderweitig klassifiziert“) bezeichnet werden. Weitere Tumoren dieser Gruppe sind zum Beispiel das sehr seltene Medulloepitheliom und sonstige embryonale, nicht rhabdoide ZNS-Tumoren, die nicht genauer spezifiziert sind.

Pineoblastome und embryonale, nicht-rhabdoide ZNS-Tumoren wurden wegen ihrer Seltenheit und der Ähnlichkeit im Krankheitsverlauf und in der Therapie bislang von vielen Autoren als eine Gruppe beschrieben. Inzwischen hat sich jedoch gezeigt, dass sich das Pineoblastom auf molekularer Ebene deutlich von allen anderen embryonalen ZNS-Tumoren unterscheidet und daher als eigenständiger Tumortyp betrachtet werden muss.

Sowohl die embryonalen, nicht rhabdoiden ZNS-Tumoren als auch das Pineoblastom zählen zu den hochgradig bösartigen Tumoren, so genannten WHO-Grad IV-Tumoren.

3. Häufigkeit

Embryonale, nicht-rhabdoide ZNS-Tumoren und Pineoblastome kommen im Kindes- und Jugendalter sehr selten vor. Sie machen insgesamt etwa 2 % aller ZNS-Tumoren aus. In Deutschland erkranken pro Jahr etwa zehn Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren neu an einem embryonalen ZNS-Tumor / Pineoblastom. Embryonale ZNS-Tumoren treten vor allem bei Kindern in den ersten Lebensjahren auf – das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen drei und vier Jahren. Jungen und Mädchen sind etwa gleich häufig betroffen. An einem Pineoblastom erkranken insbesondere Kinder und junge Erwachsene.

4. Ursachen

Embryonale ZNS-Tumoren und das Pineoblastom entstehen durch eine bösartige Veränderung (Entartung) von Zellen des *Nervengewebes*. Der genaue Entstehungsmechanismus, der der Entwicklung dieser Tumoren zugrunde liegt, ist noch nicht bekannt. Man weiß, dass nach einer *Bestrahlung* des Schädels im Kindesalter, zum Beispiel im Rahmen der Behandlung einer akuten *Leukämie* oder eines bösartigen Augentumors wie dem *Retinoblastom*, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Tumors im Zentralnervensystem besteht.

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die Tumorzellen zum Teil Veränderungen in bestimmten *Genen* oder *Chromosomen* aufweisen. Daraus resultierende Störungen der weiteren Zellentwicklung und Zellkommunikation können ursächlich daran beteiligt sein, dass aus einer gesunden Zelle eine Krebszelle wird. Aufgrund der Seltenheit der Tumoren gibt es bisher allerdings nur vereinzelt Hinweise auf typische *molekulargenetische* Veränderungen.

Gut zu wissen: Ein Pineoblastom kann in sehr seltenen Fällen im Zusammenhang mit einem erblichen Retinoblastom auftreten (so genanntes trilaterales Retinoblastom) und geht in diesem



Fall mit *genetischen* Veränderungen im so genannten Retinoblastom-Gen einher. Informationen zum trilateralen Retinoblastom finden Sie in unserem Patiententext zum [Retinoblastom](#).

5. Symptome

In der Regel entwickeln sich Krankheitszeichen (Symptome) bei Kindern und Jugendlichen mit einem embryonalen ZNS-Tumor oder Pineoblastom wegen des schnellen und unkontrollierten Tumorwachstums innerhalb sehr kurzer Zeit. Die *Symptome*, die bei Kindern mit diesen Tumoren auftreten können, richten sich (wie bei anderen Arten von *ZNS-Tumoren*) vor allem nach dem Alter des Patienten und danach, wo sich der Tumor im *Zentralnervensystem* befindet und wie er sich ausbreitet. Dabei werden allgemeine (unspezifische) und lokale (spezifische) Krankheitszeichen unterschieden.

Unspezifische Symptome

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. Sie äußern sich zum Beispiel in Kopf- und/oder Rückenschmerzen, Schwindelgefühlen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen – bei einem Hirntumor typischerweise unabhängig von der Nahrungsaufnahme [Nüchternerebrechen] und oft morgens und im Liegen –, Gewichtsverlust, zunehmender Müdigkeit, Leistungsknick, Konzentrationsstörungen, Wesensveränderungen und Entwicklungsverzögerungen.

Die Ursache für diese Symptome ist meist der langsam zunehmende Druck im Schädelinneren, der direkt durch den wachsenden Tumor bedingt ist und/oder durch eine vom Tumor verursachte Zirkulations- oder Abflussstörung der *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor). Letztere kann auch zur Bildung eines so genannten „Wasserkopfes“ (*Hydrocephalus*) führen. Dieser kann bei Babys und Kleinkindern mit noch offenen *Fontanellen* unter anderem durch eine verstärkte Zunahme des Kopfumfanges (*Makrocephalus*) auffallen.

Spezifische Symptome

Lokale (spezifische) Symptome geben Hinweise darauf, wo sich der Tumor im Zentralnervensystem befindet und welche Aufgabenzentren er dort beeinträchtigt. So kann ein Tumor im *Großhirn* oder *Zwischenhirn* mit Lähmungserscheinungen und/oder *Krampfanfällen* einhergehen. Auch Seh-, Sprach-, Verhaltens- und Schlafstörungen sowie Stimmungsschwankungen oder Appetitregulationsstörungen können auftreten. Beim Pineoblastom kann es zu einer Blicklähmung kommen. Diese Form der Sehstörung, die durch die besondere Lage des Tumors im Zwischenhirn bedingt ist, wird Parinaud-Syndrom genannt und äußert sich unter anderem darin, dass die Patienten die Augäpfel nicht nach oben richten können.



Gut zu wissen: Das Auftreten eines oder mehrerer dieser Krankheitszeichen muss nicht bedeuten, dass ein embryonaler ZNS-Tumor, ein Pineoblastom oder ein anderer Hirntumor vorliegt. Viele der genannten Symptome können auch bei vergleichsweise harmlosen Erkrankungen auftreten, die mit einem Hirntumor nichts zu tun haben. Bei entsprechenden Beschwerden (zum Beispiel immer wiederkehrenden Kopfschmerzen, bei kleinen Kindern auch bei einer unverhältnismäßig schnellen Zunahme des Kopfumfanges) ist es jedoch ratsam, so bald wie möglich einen Arzt zu konsultieren. Liegt tatsächlich ein ZNS-Tumor vor, muss schnellstmöglich mit der Therapie begonnen werden.

6. 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 *ZNS-Tumor* vorliegt und, wenn ja, um welche Art von Tumor es sich handelt und wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist. Die Klärung dieser Fragen ist Voraussetzung für eine optimale Behandlung und *Prognose* des Patienten.

Untersuchungen zur Diagnosesicherung

Zur Diagnosestellung eines embryonalen ZNS-Tumors oder eines Pineoblastoms führen – nach erneuter sorgfältiger Anamnese und körperlicher Untersuchung – zunächst bildgebende Verfahren wie die *Magnetresonanztomographie* (MRT) und gelegentlich auch die *Computertomographie* (CT). Mit Hilfe dieser Methoden lässt sich genau feststellen, ob ein Tumor und gegebenenfalls *Metastasen* im Gehirn oder Rückenmarkskanal vorliegen. Auch Lage und Größe des Tumors, seine Abgrenzung zu Nachbarstrukturen sowie ein *Hydrocephalus* sind sehr gut sichtbar.

Um die Diagnose allerdings endgültig zu sichern, muss in jedem Fall eine Gewebeprobe des Tumors operativ entnommen (*Biopsie*) und auf ihre feingeweblichen und molekularen Eigenschaften untersucht werden. In der Regel wird das bei der Operation gewonnene Tumorgewebe für die Diagnosestellung verwendet. Der Umfang der feingeweblichen (*histologischen*) und, vor allem, der *molekulargenetischen* Untersuchungen hat sich in den letzten Jahren stark erweitert. Durch den Einsatz moderner Methoden lassen sich molekulare Gewebeeigenschaften bestimmen, die zum einen die Diagnose für den Patienten noch sicherer machen, zum anderen auch Auskunft über den zu erwarteten Krankheitsverlauf (zum Beispiel Wachstumsverhalten) geben können. Die molekulare Diagnostik wird daher in Zukunft auch für Therapieentscheidungen eine zunehmend wichtige Rolle spielen.

Untersuchungen zur Ausbreitung der Erkrankung

Bestätigt sich der Verdacht auf einen embryonalen ZNS-Tumor oder ein Pineoblastom, sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich, um die Ausbreitung der Erkrankung im



Zentralnervensystem zu bestimmen. Eine MRT des gesamten Zentralnervensystems (Gehirn und Rückenmark) beispielsweise dient der Suche nach makroskopisch sichtbaren Metastasen; mit einer mikroskopischen Untersuchung der *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor) wird geprüft, ob Tumorzellen (die mittels MRT nicht zu sehen sind) im Rückenmarkskanal vorliegen. Die Liquorgewinnung erfolgt meist nach der Operation durch eine *Punktion* im Bereich der Lendenwirbelsäule (*Lumbalpunktion*). Dort ist der Raum, der das Nervenwasser enthält, am besten zu erreichen.

Untersuchungen vor Beginn der Behandlung

Behandlungsvorbereitend können weitere Untersuchungen hinzukommen, zum Beispiel eine Überprüfung der Herzfunktion mittels *Elektrokardiographie* (EKG) und/oder *Echokardiographie*. 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.

7. Therapieplanung

Wenn die Diagnose feststeht, erfolgt die Therapieplanung. Um eine möglichst individuelle, auf die Krankheitssituation und das Rückfallrisiko des 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).

Wichtige *Prognosefaktoren* bei sind zum einen die Art, Lage, Ausdehnung und/oder Streuung des Tumors, die anhand der beschriebenen Diagnoseverfahren ermittelt werden. Außerdem haben die biologischen (molekularen) Merkmale eines Tumors einen zunehmenden Einfluss darauf, welche Therapie für die jeweilige Erkrankung als die optimale angesehen wird. Darüber hinaus spielen das Alter und der Gesundheitszustand des Patienten eine wichtige Rolle. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ist vor allem ausschlaggebend dafür, ob eine Strahlenbehandlung erfolgen kann oder nicht. All diese Faktoren fließen in die Behandlungsplanung ein mit dem Ziel, für jeden Patienten das jeweils bestmögliche Behandlungsergebnis zu erreichen.

8. Therapie

Die Behandlung eines Patienten mit embryonalen ZNS-Tumor oder Pineoblastom sollte unbedingt in einer kideronkologischen Behandlungseinrichtung erfolgen. Dort ist das hoch qualifizierte Fachpersonal (Ärzte, Fachpflegekräfte) auf die Behandlung krebskranker 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 hohe Heilungsrate zu erreichen und gleichzeitig die Nebenwirkungen und Spätfolgen so gering wie möglich zu halten.

Für Patienten mit einem embryonalen ZNS-Tumor oder Pineoblastom stehen als Therapieverfahren die Operation sowie die Chemotherapie und, altersabhängig, die Strahlentherapie zur Verfügung.

8.1. Operation

Der erste Schritt bei der Behandlung eines embryonalen ZNS-Tumors oder Pineoblastoms ist die Operation. Sie zielt darauf ab, den Tumor „operationsmikroskopisch“ vollständig zu entfernen und dabei möglichst wenig gesundes Hirngewebe zu verletzen. Von einer vollständigen Entfernung spricht man, wenn am Ende der Operation mit dem Operationsmikroskop kein Tumor mehr zu sehen ist. Bei Patienten mit embryonalem ZNS-Tumor oder Pineoblastom gelingt die vollständige Tumorentfernung aufgrund der Lage des Tumors allerdings oft nicht.

Durch den chirurgischen Eingriff können bei der Mehrzahl der Patienten eventuell bestehende Abflussstörungen der *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor) behoben werden. Liegt ein Wasserkopf (*Hydrocephalus*) vor, ist unter Umständen bereits vor der eigentlichen Tumoroperation ein operativer Eingriff notwendig, um den Liquorfluss zu normalisieren. Bei manchen Patienten ist auch die Anlage eines bleibenden *Drainagesystems* erforderlich.

8.2. Nicht-chirurgische Weiterbehandlung

Da embryonale ZNS-Tumoren und Pineoblastome infiltrativ in benachbartes Gewebe hineinwachsen und zudem oft über das *Liquorsystem* in andere Bereiche des Zentralnervensystems streuen, reicht die alleinige Behandlung des sichtbaren Tumors in der Regel nicht aus, um den Patienten zu heilen. An die Operation schließt sich daher eine nicht-chirurgische Therapie, bestehend aus *Strahlentherapie* und/oder *Chemotherapie*, an. Bei der Chemotherapie werden zellwachstumshemmenden Medikamenten (Zytostatika) verabreicht, die darauf abzielen, Krebszellen in ihrem Wachstum zu stoppen oder zu vernichten. Eine Strahlentherapie 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 Entscheidung über die genaue Art der Therapie (Behandlungsmethoden, Intensität von Chemo-/Strahlentherapie) richtet sich nach dem Alter des Patienten, der Art des Tumors, bestimmten biologischen Risikofaktoren und dem Vorhandensein von *Metastasen*. Des Weiteren wird berücksichtigt, ob der Tumor bei der Operation vollständig entfernt werden konnte oder nicht.

Behandlungsoptionen bei Patienten mit Pineoblastom

Patienten mit einem nicht-metastasierten Pineoblastom, die über vier Jahre alt sind, erhalten nach einer maximal möglichen Tumorentfernung in aller Regel zunächst eine Bestrahlung des gesamten Zentralnervensystems (kraniospinale Bestrahlung), gefolgt von einer zusätzlichen *Bestrahlung* der Tumorregion. Im Anschluss erfolgt eine so genannte Erhaltungskemotherapie,



bei der mehrere *Zytostatika* zum Einsatz kommen. Bei einer metastasierten Erkrankung wird die Behandlung intensiviert, zum Beispiel durch die Verabreichung höherer Strahlendosen und einer vorgeschalteten zusätzlichen Chemotherapie (Induktionstherapie).

Bei Kindern unter vier Jahren – deren Gewebeentwicklung im Gehirn noch nicht vollständig abgeschlossen ist – wird versucht, auf eine Strahlentherapie zu verzichten oder diese zu verzögern, um das Risiko schwerwiegender Spätfolgen zu minimieren. An Stelle der Strahlentherapie wird nach der Operation eine Chemotherapie mit mehreren Medikamenten durchgeführt. Zum Teil kann zu einem späteren Zeitpunkt noch eine Strahlentherapie erfolgen. Bei manchen Patienten können auch eine *Hochdosis-Chemotherapie* und eine daran anschließende *autologe Stammzelltransplantation* in Frage kommen, um die Überlebenschancen zu erhöhen.

Behandlungsoptionen bei anderen embryonalen ZNS-Tumoren

Bei anderen embryonalen Tumoren des Zentralnervensystems konnten aufgrund neuer Erkenntnisse viele neue Untergruppen identifiziert werden. Dies erfordert eine individuelle Therapie, die in Abhängigkeit von der jeweiligen Untergruppe geplant wird.

Wichtig zu wissen: Wie die Behandlung beim einzelnen Patienten genau abläuft, entscheidet der behandelnde Arzt im Gespräch mit den Patienten beziehungsweise deren Angehörigen.

9. Therapieoptimierungsstudien und Register

Fast alle Kinder und Jugendliche mit einem embryonalen ZNS-Tumor oder Pineoblastom sowie mit Rückfall (Rezidiv) dieser Tumoren werden in Deutschland im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien oder Registern behandelt. *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. Diese dienen zunächst dazu, die Therapie der Patienten wissenschaftlich zu begleiten. Zur Sicherung der optimalen Behandlung verfasst darüber hinaus die jeweilige Studiengruppe in der Regel detaillierte Empfehlungen und berät die behandelnden Ärzte bei der Auswahl der optimalen Therapie für den einzelnen Patienten.

In Deutschland ist Ende 2011 eine langjährige Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit embryonalen, nicht-rhabdoiden ZNS-Tumoren (bislang ZNS-PNET genannt) oder Pineoblastomen (sowie Medulloblastom und Ependymom) ausgelaufen: die Studie HIT 2000. An der Studie waren zahlreiche Kinderkliniken und Behandlungseinrichtungen in ganz Deutschland und Österreich beteiligt. Derzeit gibt es für Patienten mit Ersterkrankung eines embryonalen, nicht rhabdoiden ZNS-Tumors oder Pineoblastoms keine offene Studie. Neu erkrankte Patienten können sich jedoch in das I-HIT-MED-Register melden lassen.

Derzeit stehen folgende Register zur Verfügung:



- **I-HIT-MED Register:** Für Patienten mit embryonalem ZNS-Tumor (ehemals ZNS-PNET) oder Pineoblastom, die derzeit oder künftig nicht an einer klinischen Studie teilnehmen können, steht die Aufnahme in das internationale I-HIT-MED-Register (International **HIT-MED Registry**) offen. Die Patienten erhalten eine individuelle, das heißt, eine auf ihre Krankheitsform abgestimmte Behandlung. Für die Teilnahme am I-HIT-MED Register spielt es jedoch keine Rolle, welche Art der Therapie gegeben wird; das Ziel des Registers ist nicht, eine bestimmte Therapie zu bewerten. Das Register befindet sich unter der Leitung der HIT-MED-Studienzentrale an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Studienleiter Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski).
- **HIT-REZ-Register:** Für Patienten, deren Erkrankung nicht auf die Erstbehandlung anspricht oder die einen Krankheitsrückfall (Rezidiv) erleiden, besteht die Möglichkeit der Aufnahme in das im Januar 2015 eröffnete HIT-REZ-Register. Im Rahmen des Registers werden keine neuen Behandlungsmethoden oder Medikamente erprobt. Die für das Register zuständige Studienzentrale gibt jedoch Therapieempfehlungen, die sich an den aktuellen Ergebnissen nationaler Studien (zum Beispiel der 2016 abgeschlossenen HIT-REZ 2005-Studie) und internationaler Rezidivstudien orientieren. Die Studienzentrale befindet sich am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Essen (Studienleitung: Prof. Dr. med. Gudrun Fleischhack).

Pineoblastom-Patienten, die einen Krankheitsrückfall erleiden oder deren Erkrankung nicht auf die Therapie anspricht, können an der Phase-I-/II-Studie RIST-rPB-2015 teilnehmen, sofern sie die Einschlusskriterien der Studie erfüllen.

10. Prognose

Die Heilungsaussichten (Prognose) von Kindern und Jugendlichen mit einem embryonalen, nicht-rhabdoiden ZNS-Tumor (früher ZNS-PNET) liegen nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters bei insgesamt etwa 60 % (5-Jahres-Überlebensrate). Für Pineoblastom-Patienten ist die Gesamtprognose etwas günstiger.

Allerdings hängt die Prognose für den einzelnen Patienten von verschiedenen Faktoren ab. Zunächst handelt es sich bei den embryonalen ZNS-Tumoren um eine sehr heterogene Gruppe, das heißt, die Überlebensaussichten können je nach Tumortyp unterschiedlich sein. Darüber hinaus spielen vor allem das Krankheitsstadium und das Alter des Patienten eine besondere Rolle. So haben Kinder und Jugendliche mit metastasierter Erkrankung in der Regel ungünstigere Heilungsaussichten als Patienten mit lokalisierter Erkrankung. Auch bei jungen Patienten, die im Rahmen der Behandlung keine Strahlentherapie erhalten können, ist die Prognose ungünstig; mit einem langfristig tumorfreien Überleben ist nur bei circa 20 bis 30 % der Patienten zu rechnen.

Anmerkung: Bei den oben genannten Überlebensraten für Patienten mit embryonalen ZNS-Tumoren oder Pineoblastom 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.



Der Begriff Heilung muss hier vor allem als „Tumorfreiheit“ verstanden werden. Denn auch wenn die heute verfügbaren Therapiemethoden zu langfristiger Tumorfreiheit führen können, so sind sie doch meist auch mit unerwünschten Nebenwirkungen und Spätschäden verbunden, die in der Regel eine intensive *Rehabilitation* und eine langfristige medizinische Betreuung erforderlich machen.



Literatur

- [1] Bode U, Zimmermann M, Moser O, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Kortmann RD, Faldum A, Fleischhack G „Treatment of recurrent primitive neuroectodermal tumors (PNET) in children and adolescents with high-dose chemotherapy (HDC) and stem cell support: results of the HITREZ 97 multicentre trial.“, *Journal of neuro-oncology* 2014;120(3):635-42, 25179451 pubmed
- [2] Fleischhack G, Rutkowski S, Pfister SM, Pietsch T, Tippelt S, Warmuth-Metz M, Bison B, van Velthoven-Wurster V, Messing-Jünger M, Kortmann RD, Timmermann B, Slavc I, Witt O, Gnekow A, Hernáiz Driever P, Kramm C, Benesch M, Frühwald MC, Hasselblatt M, Müller HL, Sörensen N, Kordes U, Calaminus G. „ZNS-Tumoren“, in: *Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage* 2018: 359, 978-3-662-43685-1 isbn
- [3] Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, Gerber NU, Ottensmeier H, Deinlein F, Benesch M, Kwicien R, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Faldum A, Kuehl J, Kortmann RD, Rutkowski S „Treatment of young children with CNS-primitive neuroectodermal tumors/pineoblastomas in the prospective multicenter trial HIT 2000 using different chemotherapy regimens and radiotherapy.“, *Neuro-oncology* 2013;15(2):224-34, 23223339 pubmed
- [4] Gerber NU, von Hoff K, Resch A, Ottensmeier H, Kwicien R, Faldum A, Matuschek C, Hornung D, Bremer M, Benesch M, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Kuehl J, Rutkowski S, Kortmann RD „Treatment of children with central nervous system primitive neuroectodermal tumors/ pinealoblastomas in the prospective multicentric trial HIT 2000 using hyperfractionated radiation therapy followed by maintenance chemotherapy.“, *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2014;89(4):863-71, 24969797 pubmed
- [5] 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
- [6] 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
- [7] Mynarek M, Pizer B, Dufour C, van Vuurden D, Garami M, Massimino M, Fangusaro J, Davidson T, Gil-da-Costa MJ, Sterba J, Benesch M, Gerber N, Juhnke BO, Kwicien R, Pietsch T, Kool M, Clifford S, Ellison DW, Giangaspero F, Wesseling P, Gilles F, Gottardo N, Finlay JL, Rutkowski S, von Hoff K „Evaluation of age-dependent treatment strategies for children and young adults with pineoblastoma: analysis of pooled European Society for Paediatric



Oncology (SIOP-E) and US Head Start data.“, *Neuro-oncology* 2017 Apr 1;19(4):576-585, 28011926 pubmed

- [8] 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
- [9] Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J, Rutkowski S, Meisner C, Pietsch T, Deinlein F, Urban C, Warmuth-Metz M, Bamberg M „Role of radiotherapy in supratentorial primitive neuroectodermal tumor in young children: results of the German HIT-SKK87 and HIT-SKK92 trials.“, *Journal of clinical oncology* 2006;24(10):1554-60, 16575007 pubmed



Glossar

Anamnese	Krankengeschichte, Entwicklung von Krankheitszeichen; im ärztlichen Anamnesegegespräch 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).
Bestrahlung	kontrollierte Anwendung ionisierender (hochenergetischer) Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen
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.
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).
Chromosomen	Träger des Erbgutes, d.h. der genetischen Information einer Zelle; Chromosomen bestehen vor allem aus DNA und Eiweißen und sind Bestandteile des Zellkerns. Gestalt und Zahl der Chromosomen 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.
Drainage	französisch: Entwässerung; Ableitung krankhafter oder vermehrter natürlicher Körperflüssigkeiten nach außen, zum Beispiel Ableitung von Liquor (Nervenwasser) aus



	den Hirnventrikeln oder von Luft und/oder krankhaften Flüssigkeitsansammlungen aus dem Brustfell (Pleuradrainage)
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).
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
Fontanelle	natürliche Knochenlücke des Schädeldachs, die bindegewebig überdeckt ist und sich normalerweise bis zum zweiten Lebensjahr schließt
Gehirn	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.
Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit	Flüssigkeit, die von Zellen der Hirnventrikel gebildet wird; sie umspült Gehirn und Rückenmark, um diese vor Verletzungen zu schützen und mit Nährstoffen zu versorgen.
Gen	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.
genetisch	die (Ebene der) Vererbung bzw. Gene betreffend; vererbt
Großhirn	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



	<p>Gedächtnis. Hier liegen auch die Verarbeitungszentren für Informationen aus den Sinnesorganen (z.B. Augen, Ohren).</p>
Hirnhäute	<p>Bindegewebsschichten, die das Gehirn schützend umhüllen; an die drei Hirnhäute schließt sich nach außen der Schädelknochen an. Im Bereich des Rückenmarks gehen die Hirnhäute in die ebenfalls dreischichtige Rückenmarkshaut über, die den Rest des Zentralnervensystems umgibt.</p>
histologisch	<p>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.</p>
Hochdosis-Chemotherapie	<p>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).</p>
Hydrocephalus	<p>Fachbegriff für Wasserkopf; er entsteht durch eine Erweiterung der Flüssigkeitsräume (Ventrikel) des Gehirns aufgrund verschiedener Ursachen.</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.</p>



	<p>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 weite Hirnbereiche aus und führen zum Beispiel zu Zuckungen der Gliedmaßen, plötzlicher Abwesenheit und Bewusstlosigkeit.</p>
Leukämie	<p>bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems und häufigste Krebserkrankung bei Kindern und Jugendlichen (mit ca. 33%); je nach Herkunft der bösartigen Zellen unterscheidet man lymphoblastische und myeloische Leukämien. Abhängig vom Krankheitsverlauf (schnell oder langsam) werden akute und chronische Leukämien unterschieden.</p>
Liquor	<p>Flüssigkeit; das Wort wird meist für die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit benutzt, die von Zellen der Hirnventrikel gebildet wird. Sie umspült Gehirn und Rückenmark, um diese vor Verletzungen zu schützen und mit Nährstoffen zu versorgen.</p>
Lumbalpunktion	<p>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.</p>
Lymphknoten	<p>kleine linsen- bis bohnenförmige Organe, die zum körpereigenen Abwehrsystem gehören und sich an vielen Stellen des Körpers befinden; sie dienen als Filterstationen für das Gewebewasser (Lymphe) einer Körperregion und enthalten Zellen des Immunsystems.</p>
Magnetresonanztomographie	<p>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.</p>
Makrocephalus	<p>großer Kopf, der beim Kind mit noch offenen Fontanellen durch einen Wasserkopf (Hydrocephalus), aber auch durch einen großen Tumor ohne Wasserkopf verursacht werden kann.</p>



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.
Nervengewebe	Gewebe des Nervensystems; es besteht aus Nervenzellen (Neuronen) und einem eigenen, speziellen Bindegewebe, den Gliazellen.
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.
Punktion	Entnahme von Flüssigkeiten und Gewebstückchen aus dem Körper mit Spezialinstrumenten (z.B. Hohlnadeln) für diagnostische oder therapeutische Zwecke
Rehabilitation	medizinische, soziale, psychosoziale und berufliche Maßnahmen nach einer Erkrankung zur Wiedereingliederung in Gesellschaft, Beruf und Privatleben, die u.a. die Wiederherstellung von Fähigkeiten durch Übungsbehandlung, Prothesen und / oder apparative Hilfsmittel umfassen können
Retinoblastom	bösartiger Tumor der Augen-Netzhaut (Retina), der fast ausschließlich bei Kindern auftritt; insgesamt kommt das Retinoblastom im Kindes- und Jugendalter – mit 2 % aller Krebserkrankungen – selten vor. Es gibt erbliche und nicht-



	<p>erbliche Formen der Erkrankung. Sowohl ein als auch beide Augen können betroffen sein (unilaterales bzw. bilaterales Retinoblastom). In sehr seltenen Fällen kann ein erbliches Retinoblastom auch gemeinsam mit einem Hirntumor (z.B. einem Pineoblastom) auftreten; in diesem Fall spricht man von einem trilateralen Retinoblastom.</p>
Rückenmark	<p>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.</p>
Strahlentherapie	<p>kontrollierte Anwendung ionisierender (hochenergetischer) Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen</p>
supratentoriell	<p>oberhalb des Kleinhirnzeltens (Tentorium), also in der mittleren oder vorderen Schädelgrube liegend</p>
Symptom	<p>Krankheitszeichen</p>
Therapieoptimierungsstudie	<p>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.</p>
Tumor	<p>Geschwulst, sowohl gutartig (benigne) als auch bösartig (maligne)</p>
undifferenziert	<p>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.</p>
WHO	<p>Abkürzung für (englisch) World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation; internationale Föderation zur Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Gesundheitswesens</p>