

Diagnose, Einteilung und Prognose

Medulloblastom bei Kindern und Erwachsenen

Das Medulloblastom (MB) ist ein bösartiger embryonaler Tumor des Kleinhirns. Er tritt bevorzugt im Kindesalter auf und ist in dieser Altersgruppe der häufigste bösartige Hirntumor. Ca. 20 bis 30% aller MB manifestieren sich im jungen Erwachsenenalter. Nach der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems werden MB als Grad IV eingeordnet.



Prof. Dr. med. Michael Grotzer
Zürich

+ Le médulloblastome (MB) est une tumeur maligne embryonnaire du cervelet. Il a tendance à se produire chez les enfants et est dans ce groupe d'âge, la tumeur la plus fréquente maligne du cerveau. Environ 20–30% de tous les MB se manifestent chez les jeunes adultes. Selon la classification de l'OMS des tumeurs du système nerveux central les MBs sont classés au grade IV.

Die MB sind charakterisiert durch ihr aggressives Wachstum und die Tendenz, über die Liquorwege zu metastasieren. Die erfolgreiche Behandlung von MB setzt deshalb Therapien voraus, die nicht nur lokoregional, sondern im gesamten Zentralnervensystem wirksam sind. Nach einer möglichst vollständigen Tumorresektion sind dies in der Regel Radiotherapie (mit Bestrahlung des gesamten Gehirns und der spinalen Achse sowie Aufsättigung im Bereich der erweiterten Tumorregion) sowie Chemotherapie (Abb. 1).

Symptomatik

MB manifestieren sich häufig mit Kleinhirnzeichen und Symptomen eines gesteigerten intrakraniellen Drucks. Durch die Lage in der hinteren Schädelgrube kommt es zu einer Obstruktion von Liquorabflusswegen und damit zu einem Hydrocephalus occlusivus. Bei Kindern unter zwei Jahren manifestiert sich der Hirndruck aufgrund

der noch offenen Suturen und Fontanelle vor allem durch übermässiges Kopfwachstum und vorgewölbte Fontanellen. Die frühzeitige Wahrnehmung von Hirndruck ist dann schwierig, wenn er sich initial nur durch eine Wesensveränderung manifestiert. Hier gilt es für den Praktiker, grosszügig den Kopfumfang zu messen (ein übermässiges Kopfwachstum wird durch die Eltern häufig nicht bemerkt) und (eventuell repetitiv) neurologisch zu untersuchen. Mühe bereiten kann auch die Wahrnehmung und korrekte Interpretation von (manchmal sehr diskreten) motorischen Störungen („er ist halt einfach etwas ungeschickt“). Bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen überwiegen Kopfschmerzen, Erbrechen, Abduzensparese (subjektiv oft nicht störend!) und Stauungspapillen.

Epidemiologie

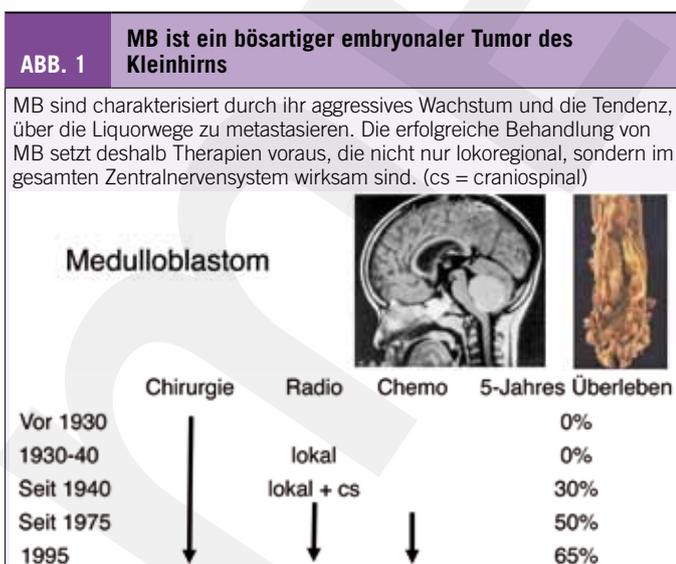
Meist entstehen MB sporadisch, ohne erkennbare familiäre oder umgebungsbedingte Ursachen. In wenigen Fällen treten MB im Rahmen familiärer Krebsdispositions-Syndrome auf, zum Beispiel beim Li-Fraumeni-Syndrom.

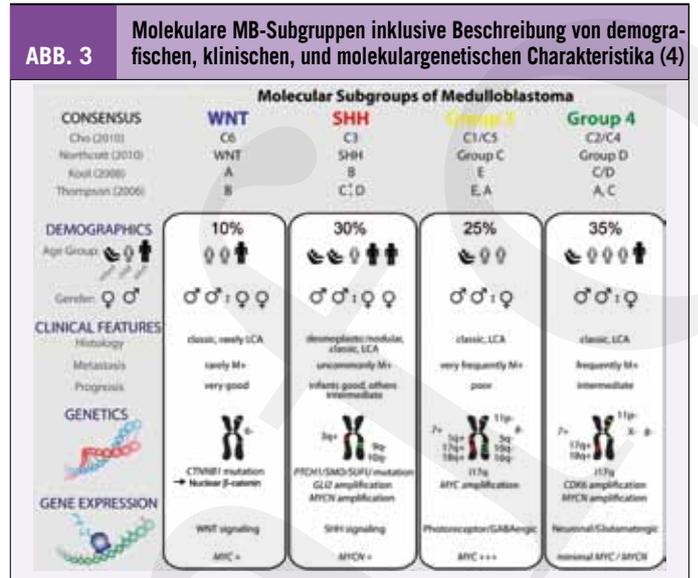
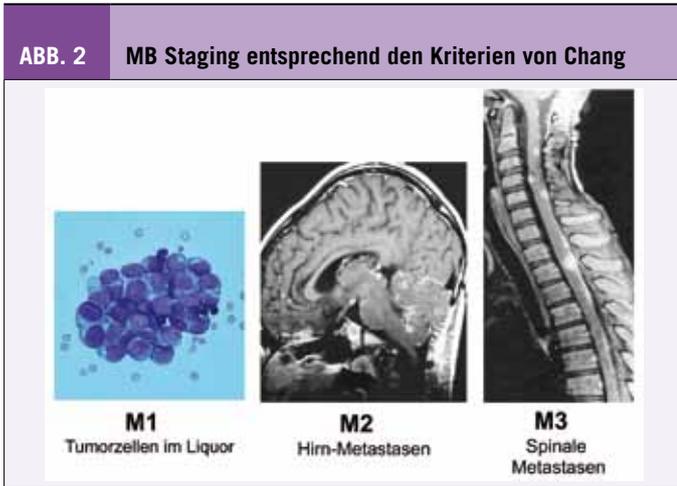
Prognose

Die Überlebensraten von MB haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert. Während vor 1970 nur etwa 20 Prozent der MB-Patienten überlebten, liegen die Fünf-Jahres-Überlebensraten heute mit 65 Prozent deutlich höher. Abhängig von klinischen, histologischen und molekularen Faktoren variiert allerdings die Prognose im Einzelfall stark (1).

Leider zeigte sich, dass 40–100% von MB-Langzeitüberlebenden teils beträchtliche Wachstums- und endokrine Dysfunktionen und nahezu 90% kognitive Defizite (inkl. Probleme mit Konzentration und Gedächtnis) aufweisen. Die kognitiven Defizite sind üblicherweise nicht unmittelbare Folge des Tumors oder der Tumoroperation, sondern hängen – abhängig von der Strahlendosis und vom Alter des Patienten – vor allem mit der Radiotherapie zusammen. Normalerweise kommt es dabei nicht zu einem Verlust von bereits Gelerntem, sondern zu einer Verminderung der Lernrate.

Relativ häufig sind auch Hörstörungen: Platinderivate können die Haarzellen im Innenohr schädigen, Bestrahlungen den Hörnerv. Entsprechend wichtig sind regelmässige Audiometrien während der Chemotherapie. Abhängig von der Ausdehnung des Tumors leiden MB-Patienten auch oft unter motorischen Störungen inkl. Ataxien und Paresen. Nicht immer bilden sich diese





Störungen nach der Therapie zurück. Entsprechend sollten Rehabilitationsmassnahmen wie Physio- und Ergotherapie nicht erst nach Abschluss der Therapie, sondern bereits währenddessen beginnen.

Therapiebegleitende Diagnostik und Verbesserung der Lebensqualität

Neuropsychologische Testungen sind bei Kindern in die therapiebegleitende Diagnostik integriert. Ziel ist es, durch geeignete Massnahmen schulische und berufliche Entwicklung zu fördern. Oft ist auch die soziale Integration von ehemaligen MB Patienten beeinträchtigt. Mehr als die Hälfte von MB-Langzeitüberlebenden leben alleine oder in ihren Kernfamilien und ziehen sich wegen Handicaps tendenziell zurück.

Welches sind nun denkbare Strategien zur Verbesserung der offensichtlich deutlich eingeschränkten Lebensqualität dieser Patienten? Neben Massnahmen der sozialen Reintegration und Rehabilitation in Schule und Beruf sind dies vor allem eine Verminderung der therapiebedingten Spätfolgen durch Vermeidung oder Verzögerung von Radiotherapie bei Kleinkindern und eine bessere risikoabhängige Patientenstratifizierung.

Studienergebnisse

Seit Beginn der 80er Jahre wurden in mehreren grossen Studien klinische (inklusive bildgebenden) Prognosefaktoren für MB definiert. Es zeigte sich, dass der Nachweis von leptomeningealen Metastasen bei Diagnose (Abb. 2) prognostisch am bedeutungsvollsten ist, gefolgt von residueller Tumormasse und Patientenalter bei Diagnose.

Diese klinischen Faktoren wurden benutzt, um MB-Patienten in eine „Standardrisiko“-Gruppe (keine Metastasen, < 1.5 cm² residuelle Tumormasse, Patientenalter bei Diagnose ≥ 3 Jahre) und eine „Hochrisiko“-Gruppe (Metastasen, ≥ 1.5 cm² residuelle Tumormasse, und Patientenalter bei Diagnose < 3 Jahre) einzuteilen. Sie reichen jedoch nicht aus, um zuverlässig eine Gruppe von Patienten zu definieren, deren Risiko einer Tumorprogression so klein ist, dass sie mit deutlich weniger toxischen Therapiemodalitäten behandelt werden könnten.

Durch serielle Analyse der Genexpression an mehreren Hundert MB gelang es in den letzten Jahren, molekulare Subgruppen des MB zu identifizieren (2–4).

Aktuell werden MB nach molekularbiologischen Kriterien in 4 Untergruppen (Wnt/Wingless = WNT, Sonic hedgehog = SHH, Gruppe 3, Gruppe 4) eingeteilt (Abb. 3). Diese Subgruppen unterscheiden sich auch in epidemiologischen und klinischen Kriterien.

Evidenz für Metastasierung findet man beim WNT-Subtyp sehr selten, beim SHH-Subtyp selten, bei Gruppe 3 und 4 dagegen häufig. Die Prognose ist beim WNT-Subtyp sehr günstig, beim SHH-Subtyp für Kleinkinder günstig und für Ältere intermediär, beim Gruppe 3-Subtyp schlecht und beim Gruppe 4-Subtyp intermediär. Insbesondere beim SHH-Subtyp eröffnen sich neue Therapieoptionen durch den Einsatz von SMO-Inhibitoren (5).

Aktuelle und geplante Multizenter-Studien haben als Ziele eine Reduktion von therapiebedingten Spätfolgen unter Beibehaltung einer hohen Heilungsrate bei den Niedrigrisiko-MB sowie eine Verbesserung der Überlebensraten in den Hochrisikogruppen (1). Ganz nach dem Motto der WHO: „Cure is more than the eradication of cancer ... cure is the restoration of health“.

Prof. Dr. med. Michael Grotzer

Leiter Schwerpunkt Onkologie/Immunologie/Hämatologie/SZT
Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung
Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich
Michael.Grotzer@kispi.uzh.ch

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ MB ist der häufigste bösartige Hirntumor im Kindesalter
- ◆ MB sind charakterisiert durch die Tendenz, über die Liquorwege zu metastasieren
- ◆ MB ist ein Sammelbegriff für biologisch unterschiedliche Tumorerkrankungen
- ◆ Risikoabhängige Patientenstratifizierung ist der Schlüssel für besser Heilung und weniger therapie-bedingte Spätschäden

Message à retenir

- ◆ Le médulloblastome est la tumeur la plus fréquente maligne du cerveau dans l'enfance
- ◆ les MB se caractérisent par leur tendance à métastaser par les voies du LCR
- ◆ MB est un terme collectif pour des maladies tumorales biologiquement différents
- ◆ Une stratification des patients fondée sur les risques est la clé pour une meilleure guérison et moins d'effets tardifs liés au traitement

Referenzen:

1. Gerber, NU et al. Recent developments and current concepts in medulloblastoma. *Cancer Treat Rev* 2014;40(3):356-65
2. Kool, M et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012;123(4):473-84
3. Northcott, PA et al. Medulloblastomics: the end of the beginning. *Nat Rev Cancer* 2012;12(12):818-34
4. Taylor, MD et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2012;123(4):465-72
5. Rudin, CM et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med* 2009;361(12):1173-8