

Unikateheft Herbst 2012

Vision personalisierte Medizin

Neue Wege in der Diagnostik und Behandlung von Tumoren des zentralen Nervensystems im Kindes- und Jugendalter

Von Gudrun Fleischhack, Ulrich Sure, Beate Timmermann und Johannes H. Schulte

Korrespondenzadresse:

Gudrun Fleischhack, Prof. Dr. med
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Klinik für Kinderheilkunde III
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstrasse 55, 45147 Essen

Tel: 0201 723 84667

Fax 0201 723 5305

E-mail: gudrun.fleischhack@uk-essen.de

Einleitung

Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter sind selten, stellen aber in dieser Altersgruppe die zweithäufigste Todesursache dar. Nach den Krebserkrankungen des Blutes und der Lymphdrüsen sind die **Tumoren des zentralen Nervensystems** (ZNS) mit einem Anteil von ca. 25 % und ca. 500 bis 600 Neuerkrankungen je Jahr die zweithäufigste onkologische Erkrankung im Kindesalter (Deutsches Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2010, www.kinderkrebsregister.de).

Die Einteilung dieser Tumoren folgt der 2007 überarbeiteten Fassung der WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. In diesem System erfolgt die Klassifikation nach dem vermuteten ursprünglichen Zelltyp unter Einbeziehung der bisher bekannten molekularen neuropathologischen und molekulargenetischen Befunde. Insgesamt werden vier histologische Malignitätsgrade (WHO-Grad I – niedriggradiger, gutartiger, hochdifferenzierter Tumor mit langsamer Wachstumstendenz –

bis WHO-Grad IV – hochgradiger, bösartiger, undifferenzierter Tumor mit hoher Proliferationsrate) unterschieden. Mehrheitlich korrelieren die WHO-Grade mit dem biologischen Verhalten und der klinischen Prognose. Die häufigsten ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter sind niedriggradige, gutartige Astrozytome, gefolgt von den hochgradigen, bösartigen Medulloblastomen, Astrozytomen, Ependymomen, supratentoriellen primitiv neuroektodermalen Tumoren des ZNS (stPNETs), atypischen teratoiden Rhabdoidtumoren (ATRT) und Keimzelltumoren sowie den gutartigen Kraniopharyngeomen. Die Häufigkeit der verschiedenen Tumoren des ZNS ist altersabhängig. Einige dieser Tumoren sind typisch für das Kindesalter und treten selten im Erwachsenenalter auf, andere Tumoren zeigen geweblich die selben Merkmale wie bei Erwachsenen, weisen aber andere biologische Merkmale auf, so dass die bei Erwachsenen gewonnenen Ergebnisse nicht ohne Weiteres übernommen werden können.

Die Prognose der gutartigen ZNS-Tumoren ist in der Regel günstiger als die der bösartigen Tumoren. Trotzdem können auch die gutartigen Tumoren bei ungünstiger Lage zu relevanten neurologischen, neurokognitiven, hormonellen und Sehstörungen führen oder ebenfalls lebensbedrohlich oder lebenslimitierend verlaufen. Nur etwa 70 % aller Kinder mit ZNS-Tumoren überleben die nächsten 5 Jahre, bei hochgradigen Astrozytomen weniger als 20 %. Trotz aller technischen und medikamentösen Fortschritte hat sich die Prognose der kindlichen ZNS-Tumore über die letzten 10 Jahre nur wenig verbessert. Die Hoffnung liegt in der personalisierten Medizin.

Behandlungsnetzwerk HIT

Das Behandlungsnetzwerk HIT der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) steht für den Zusammenschluss von 8 nationalen Studiengruppen und mehreren nationalen Referenzzentren (Abb. 1), die alle relevanten Entitäten für ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter erfassen. Im Rahmen dieses Netzwerkes werden national einheitliche Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie zumeist im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien gegeben, in denen mehr als 90 Prozent aller in Deutschland diagnostizierten ZNS-Tumoren flächendeckend behandelt werden. Studienübergreifend übernehmen die (Referenz-)Zentren für Neuropathologie, Hirnwasserdiagnostik, Neuroradiologie, Radiotherapie, Biometrie, Bildserver, Neuropsychologie und Lebensqualität beratende und qualitätssichernde Aufgaben. Darüber hinaus ist dieses Netzwerk eine wesentliche Voraussetzung für die translationale Forschung als Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und der klinischen Forschung und für die Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen klinischen und biologischen Forschergruppen. Finanziell gefördert wird dieses Netzwerk mit seinen Studien und Referenzzentren v.a. durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung e.V.

Personalisierte Therapie

Bereits jetzt basieren die Therapieempfehlungen auf individuellen Merkmalen der Patienten und des individuellen Tumors (Abb. 2). Das Operationsausmaß, die gewebliche Untersuchung, die Tumorausbreitung und das Alter bestimmen derzeit wesentlich den Umfang der Standardtherapien wie die lokale und systemische Chemotherapie sowie den notwendigen Umfang einer Strahlentherapie oder die Nachresektion eines Tumors. Prognostisch ungünstige Tumore wie nicht operierbare Tumoren (z. B. das Ponsgliom im Hirnstamm), wie metastasierte Tumoren (Ausbreitung von Hirntumorzellen über das Hirnwasser z.B. bei Medulloblastomen oder Ependymomen) oder besonders aggressiv wachsende Tumoren (z.B. ATRT bei Kindern unter 2 Jahre oder Rückfalltumoren) erfordern bereits heute sehr individuelle Therapieentscheidungen. Die Kenntnis der Biologie dieser Tumorentitäten, der Subgruppen einzelner Entitäten aber auch des individuellen (Rezidiv-)Tumors und des Zusammenspiels diverser klinischer und biologischer Marker in der Signalübertragung könnten uns helfen, der Vision einer individuellen zielgerichteten Therapie näher zu kommen. Eine Vielzahl von neuen zielgerichteten Medikamenten wird derzeit bei Erwachsenen getestet. Hier gilt es für die seltenen kindlichen Tumoren eine Entitäts-spezifische Auswahl zu treffen und ggf. für kindliche Tumoren spezifische Medikamente zu entwickeln.

Biologische Marker bei kindlichen Tumoren des ZNS

In den letzten 10 Jahren wurden eine Reihe biologischer Merkmale in den kindlichen Hirntumoren identifiziert, die wesentlich zum Verständnis der Tumorentstehung und Tumorausbreitung beigetragen haben. So dienen molekularbiologische Methoden heute u. a. zum Nachweis spezifischer Tumorentitäten (z. B. fehlende INI1-Expression bzw. Mutationsnachweis im SMARCB1/INI1-Gen beim ATRT), zum Nachweis von inaktivierten oder mutierten Tumorsuppressorgenen (z.B. PTCH-Gen bei Medulloblastomen) und von aktivierten Onkogenen (z.B. Myc/N-Myc bei Medulloblastomen), bzw. zur Beurteilung der Expression spezifischer Proteine (z. B. von beta-Katenin bei Medulloblastomen und überexprimierten Tyrosinkinase z.B. bei Glioblastomen).

Dennoch stehen wir hier offensichtlich erst am Anfang unseres Wissens. Neben den bereits länger bekannten Abnormalitäten in Tumorsuppressorgenen und Tumoronkogenen, scheint die Dysregulation von wesentlichen Signalwegen, die v. a. Proliferation, Überleben, Invasion, Metastasierung und Gefäßneubildung beeinflussen, eine entscheidende Rolle für das Tumorwachstum zu spielen. Neue Methoden, zu denen in absehbarer Zeit auch die Sequenzierung des gesamten Tumor- und Patientengenoms gehören wird, sollen uns helfen, weitere Erkenntnisse auf dem Wege der Tumorentstehung und Tumorausbreitung zu gewinnen und darauf aufbauend biologisch ausgerichtete Therapiemodelle zu entwickeln.

Auf die Darstellung des Zusammenspiels bekannter Faktoren in den Signalwegen wird an dieser Stelle aufgrund der Komplexität bewusst verzichtet und auf die einschlägige Literatur verwiesen. Eine Übersicht über biologische Merkmale kindlicher Tumoren des ZNS als mögliche Angriffspunkte für innovative zielgerichtete Therapien am Beispiel des Medulloblastoms und der hochgradigen Gliome gibt die Tabelle 1. Beim Medulloblastom haben erste große kollaborative transatlantische Studien gezeigt, dass sich diese Tumorentität aufgrund der biologischen Merkmale im Wesentlichen in vier Subgruppen (Gruppe 1: aktivierter Wnt-Signalweg, Gruppe 2: dysregulierter SHH-Signalweg, Gruppe 3: Genexpression für Photorezeptoren/gabaergic, Gruppe 4: Genexpression neuronal/glutamatergic) einteilen lässt, denen sich auch histologische und klinische Merkmale zuordnen lassen. Auf dieser Basis können zum einen Therapiestrategifizierungen mit Therapiereduktion für prognostisch günstige Subgruppen (z.B. die Gruppe 1) bzw. mit Therapieintensivierung und biologisch gerichteter Therapie für prognostisch ungünstige Subgruppen (z.B. die Gruppe 2) erwogen werden.

Technologische Fortschritte in der Bildgebung

Auch die Ingenieurwissenschaften haben in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht und die medizinische Versorgung bei der Behandlung von Tumoren des ZNS im Kindes und Jugendalter deutlich verbessert. Hier ist vor allem die Kernspintomographie als bildgebendes Verfahren zu nennen, die es heutzutage ermöglicht, auch sehr kleine Prozesse im Millimeterbereich genau darzustellen (Abb. 3, Fallbeispiel). Hinsichtlich des intraoperativen Einsatzes der Bildgebung sind zahlreiche Neuentwicklungen erfolgt. Neben der intraoperativen Computertomographie können auch selektive Darstellungen von Gefäßen durch eine digitale Subtraktionsangiographie am Universitätsklinikum Essen (UK Essen), in der Abteilung für Neuroradiologie (Prof. Dr. Forsting), durchgeführt werden. Bei Tumoren des ZNS im Kindes und Jugendalter ist mitunter auch der intraoperative Einsatz der Ultraschalldiagnostik indiziert. Hier wurde zur besseren Beurteilung der Bilder von den Mitarbeitern der neurochirurgischen Klinik des UK Essen eine Anbindung von hoch auflösenden Ultraschallgeräten an ein sogenanntes Neuronavigationssystem entwickelt. Ein solches System ermöglicht durch den Abgleich mit den präoperativ gewonnenen Bilddaten die bessere Interpretation der intraoperativ gewonnenen Bilddaten.

Darüber hinaus hat die Einführung von immer besseren Neuronavigationsgeräten auch ohne intraoperative Bildgebung in den letzten Jahren zu einer erheblichen Steigerung der Präzision und damit der Qualität bei neurochirurgischen Eingriffen beigetragen. Die präoperative digitale Nachbearbeitung von Bilddaten ermöglicht es, im Hirn befindliche Funktionen bereits präoperativ

darzustellen. Mit der Einspeisung dieser Daten in das Neuronavigationssystem können diese bei der dann erfolgenden Operation besonders berücksichtigt werden.

Eine weitere neue Technologie ist die Möglichkeit der intraoperativen fluoreszenzgestützten Mikroskopie (sämtliche neurochirurgische Operationen werden mit Hilfe eines Operationsmikroskops durchgeführt). Diese wird eingesetzt, um Tumorgewebe von gesundem Hirngewebe unterscheiden und damit das Operationsausmaß festlegen zu können. Zu dieser Fragestellung wurde eine große nationale und internationale Studie unter Beteiligung des Universitätsklinikums Essen bei erwachsenen Patienten durchgeführt, die unter Einsatz dieser Methode eine erhebliche Verbesserung der Lebenszeiten bei Patienten mit bösartigen Hirntumoren nachwies. Kindliche Studien hierzu stehen noch aus.

Technologische Fortschritte in der Radiotherapie

Ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung und Standardtherapie für bösartige Hirntumoren jenseits des 3.-4. Lebensjahres ist die Radiotherapie. Da diese Therapieform in Abhängigkeit des Alters mit nicht unerheblichen neurokognitiven, neurohormonellen und physischen Langzeitfolgen verbunden sein kann, werden neue Therapietechniken entwickelt, um die Zielgenauigkeit einer Bestrahlung zu verbessern und die Bestrahlung von Normalgewebe zu reduzieren. Im Bereich der kindlichen Tumoren des ZNS werden bisher fast ausschließlich die Photonen und zumeist in der Technik einer 3-D-konformalen Strahlentherapie verwendet. In Einzelfällen kommt auch die sogenannte intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) zum Einsatz. Bei dieser Technik wird der Tumor durch eine Bestrahlung aus vielen verschiedenen Richtungen und das Übereinanderlegen einzelner Bestrahlungsfelder in die „Zange“ genommen, wobei die Intensität der Strahlendosis innerhalb jedes Einzelfeldes individuell an die Geometrie von Zielgebiet und Risikoorganen angepasst wird. Diese Technik findet insbesondere dann Anwendung, wenn neben dem Tumor in kurzer Distanz wichtige, strahlenempfindliche Risikoorgane lokalisiert sind. Moderne, konformale Techniken können erlauben, Tumore mit höherer Dosis zu behandeln und damit die Heilungschancen zu verbessern.

Eine weitere zunehmend in das Interesse rückende Art der hoch-konformalen, fokussierten Strahlentherapie ermöglicht der Einsatz von Protonenteilchen. Diese Partikeltherapie mit Protonen befindet sich in Deutschland in mehreren Zentren, unter anderem auch am UK Essen, im Aufbau bzw. ist in unterschiedlichen Stadien der Fertigstellung. Durch technische Fortschritte stellt diese moderne Methode gegenüber der herkömmlichen (Photonen-)Strahlentherapie eine sehr gute Therapiealternative mit möglichen Vorteilen insbesondere hinsichtlich der Schonung von Normalgewebe dar. Sie findet derzeit insbesondere für Tumoren des Auges und der Schädelbasis

Anwendung, daneben aber auch bereits in Einzelfällen für Sarkome und ZNS-Tumore (Abb. 4). Der Aufbau der Zentren wird eine Erweiterung der Indikation für kindliche Tumoren des ZNS insbesondere bei sehr kleinen Kindern (Strahlentherapie in Narkose) oder Tumoren in eloquenten Regionen des ZNS in den nächsten Jahren ermöglichen. Dem Essener Zentrum (voraussichtliche Inbetriebnahme 2. Jahreshälfte 2012) wird aufgrund der Vorerfahrungen der leitenden Mitarbeiterin (Frau Prof. Dr. B. Timmermann, ehemals Schweizer Partikelzentrum am Paul-Scherrer-Institut in Villingen) für Deutschland eine Vorreiterrolle zukommen. Für die kindlichen Tumoren des ZNS und die Weichteilsarkome im Kindesalter wurde Frau Prof. Dr. B. Timmermann seitens der APRO (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Radioonkologie) und im Behandlungsnetzwerk HIT die Aufgabe der referenzradiotherapeutischen Beratung zur Partikeltherapie erteilt.

Da auch die konventionellen Strahlentherapietechniken ständig weiterentwickelt und verbessert werden, sollen sowohl die bisherigen aber auch die innovativen Techniken wie die Partikeltherapie in multidisziplinäre Therapiekonzepte und prospektive Studien eingebunden sein. Dadurch wird sichergestellt, dass die Indikationsstellung, die Durchführung und die Nachsorge, inklusive der Erfassung von Spätfolgen einer Radiotherapie, nach einem einheitlichen Behandlungsplan durch ein multiprofessionelles Team in ausgewiesenen Zentren erfolgen.

Eigene Projekte zum Thema

In der **neurochirurgischen Klinik** am UK Essen werden verschiedene Studien zur präoperativen Bilddatengewinnung zum Beispiel am Ultrahochfeld-Kernspintomographen (7-TESLA) im Hahn Institut (Leitung Prof. Dr. Ladd) durchgeführt. Auch die eigentliche Bilddatennachbearbeitung mit Erstellung von Karten der Hirnoberfläche bzw. Erstellung von funktionellen Hirnarealen gehört hier zu den Schwerpunkten der technologischen Weiterentwicklung, die unmittelbaren Einfluss auf die Behandlung von Hirntumorpatienten haben. Neben diesen präoperativ gewonnenen Bilddaten ist auch die Erstellung intraoperativer Bilddaten ein Schwerpunkt der Forschungsausrichtung. Hier werden vor allem die Ultraschalltechnologie sowie die intraoperative Angiographie mit fakultativer Computertomographie in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neuroradiologie weiter entwickelt.

Im eigenen neurochirurgischen Forschungslabor werden laufende Projekte zu Regulationsmechanismen, die eine Rolle bei der Entstehung von bösartigen Hirntumorerkrankungen spielen, erforscht. Zur Erforschung der entsprechenden Entstehungsmechanismen und möglichen Behandlungsstrategien bei bösartigen Tumoren ist die Arbeit an Operationspräparaten notwendig. Diese werden seit 2008 mit Einverständnis der Patienten prospektiv in einer Biobank gesammelt,

damit fortlaufende und zukünftige molekularbiologische Fragestellungen an einer größeren Zahl von entsprechenden Tumorpräparaten geprüft werden können.

Im **Forschungslabor der Kinderklinik** am UK Essen untersucht die Arbeitsgruppe von J. Schulte einen embryonalen Kleinhirntumor des Kindesalters, das Medulloblastom. Die Arbeitsgruppe arbeitet zurzeit an vier Projekten: Das erste Projekt beschäftigt sich mit der abtötenden Wirkung des MDM2-Inhibitors Nutlin in Medulloblastomzellen in vitro und in vivo. Dieser Therapieansatz nutzt aus, dass Medulloblastomzellen nur selten Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 aufweisen, sondern p53 durch die Überexpression von MDM2 inhibiert bzw. beschleunigt abgebaut wird. Durch die Inhibition von MDM2 mittels Nutlin wird p53 reaktiviert. Bisher konnte eine Wirksamkeit sowohl in Zellkultur als auch im Mausmodell bei Zelllinien nachgewiesen werden, die keine Mutation im Tumorsuppressorgen TP53 aufweisen. Eine derartige, auf die Reaktivierung von TP53 ausgerichtete Therapie könnte nach erfolgreicher Prüfung bei Erwachsenen in absehbarer Zeit auch in klinischen Studien bei Kindern zur Verfügung stehen.

Ein zweites Projekt untersucht die Bedeutung der im Medulloblastom überexprimierten Histon-Demethylase LSD1. Funktionelle in vitro Untersuchungen konnten die Bedeutung dieses Enzyms für die Migration von Medulloblastomzellen belegen. Weitere Untersuchungen an kultivierten Kleinhirnzellen und in Mausmodellen (SMOA1 Maus) sind geplant. Spezifische Inhibitoren zur Inhibition von LSD1 und weiteren Histon-Demethylasen sind in der pharmazeutischen Entwicklung.

Ein weiteres Projekt untersuchte die Bedeutung der mikro-RNA mir-34a im Medulloblastom. Mikro-RNAs sind kurze RNAs die die Expression von Proteinen regulieren. Es zeigte sich, dass miR-34a im Medulloblastom herunter reguliert ist, und eine gezielte Reexpression von mir34a die Viabilität von Medulloblastomzellen in vitro reduziert. Der zugrundeliegende Mechanismus ist bisher noch unklar und wird weiter untersucht. Darüber hinaus wurde eine miR-34a defiziente Maus generiert und in das SMOA1 Medulloblastom-Mausmodell eingekreuzt, was zu einer beschleunigten Tumorbildung in den SMOA1 Mäusen mit zusätzlicher miR-34a Defizienz führte. Mit der Herstellung von Antagomirs bzw. Agomirs könnte in absehbarer Zeit eine therapeutische Beeinflussung von mikro-RNAs möglich sein.

Ein viertes Projekt beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung von transgenen Mausmodellen für das prognostisch ungünstige Medulloblastom mit N-Myc-(Oncogen-)Überexpression.

Im Mittelpunkt der **klinischen Forschergruppe der Kinderklinik III** am UK Essen stehen klinische Prüfungen von Arzneimitteln und multimodalen Therapiekonzepten im Rahmen von Phase I/II-

Studien und von Therapieoptimierungsstudien bei prognostisch ungünstigen Tumoren des ZNS im Kindes- und Jugendalter. Am UK Essen befindet sich die nationale Studienzentrale der HIT-REZ-2005-Studie für Rückfälle bei Medulloblastomen, ZNS-PNETs und Ependymomen (Leiterin: Frau Prof. Dr. G. Fleischhack). In der HIT-REZ-2005-Studie werden Medikamente wie Temozolomid als systemische Chemotherapie und wie Etoposid als lokale Chemotherapie in den Hirnwasserraum auf ihre Verträglichkeit und Wirksamkeit geprüft. Eine Phase-II-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit von liposomalem Cytarabin als Hirnwassertherapie bei Medulloblastomen und ZNS-PNETs befindet sich in Vorbereitung.

Im Rahmen des Behandlungsnetzwerkes HIT bestehen enge Kooperationen zu anderen klinischen Forschergruppen, in deren Rahmen sich die Kinderonkologie am UK Essen an weiteren klinischen Prüfungen von Arzneimitteln (Phase I-Studie mit Vorinostat bei soliden und hämatologischen Neoplasien im Kindesalter, Phase II-Studie mit Cilengitide und metronomischen Temozolomid bei rezidierten hochgradigen Gliomen, Phase II-Studie mit Sorafenib bei niedriggradigen Gliomen) und bei diagnostischen Studien (Rolle der Fluorethyltyrosin-Positronenemissionstomografie zur Verlaufsbeurteilung von kindlichen Hirntumoren) beteiligt.

Die im Gegensatz zu den Erwachsenen kleinen Fallzahlen bei Tumoren des ZNS im Kindes- und Jugendalter erfordern eine zunehmende internationale Zusammenarbeit. In der Primärtherapie bestehen hier bereits enge Kooperationen in der Behandlung von Medulloblastomen und Keimzelltumoren des ZNS. Bei den sehr seltenen Tumorentitäten des ZNS und den Rückfällen von ZNS-Tumoren werden derzeit Metaanalysen von klinischen und biologischen Daten durchgeführt, um neue Erkenntnisse für neue gemeinsame Therapiestrategien gewinnen zu können. Voraussetzung dafür sind eine systematische und qualitätsgesicherte Tumorasservierung über alle Hirntumorentitäten (Material: Formalin-fixiertes und frisch gefrorenes Tumormaterial sowie Hirnwasser, Blut oder Normalgewebe als Vergleichsgewebe, Versand in der Tumorbox „Biocase“, Abb. 5). Zunehmend an Bedeutung gewinnt darüber hinaus auch die Gewinnung von Tumorfrischmaterial als Voraussetzung für die Etablierung von Tumorzelllinien und Tiermodellen, die uns helfen sollen die Pathogenese dieser seltenen Erkrankungen besser zu verstehen und neue Therapieformen zu etablieren. Enge Kooperationen bestehen hier mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum/Universitätskinderklinik Heidelberg (Arbeitsgruppe Molekulargenetik kindlicher Hirntumoren, Prof. Dr. Pfister) und dem Universitätsklinikum Bonn, Institut für Neuropathologie Bonn (Prof. Dr. Pietsch).

Summary

The interdisciplinary network and the multimodal treatment, including neurosurgery, conventional chemotherapy and radiotherapy have improved the survival of children with CNS tumors over the last

30 years. However, especially patients with high grade CNS tumors and tumors in eloquent areas of the CNS are difficult to cure and/or the treatment bears a high risk for neurological, neurocognitive or endocrinological side effects associated with a relevant long-term morbidity. The better understanding of tumorigenesis, tumor growth and molecular biology has opened up promising therapeutic approaches. A few pediatric clinical trials are underway and investigate the efficacy and toxicity of the novel biologically driven agents. The better understanding of these agents will enable to combine conventional chemotherapy with these new agents or to design new multimodal approaches which might improve the efficacy and reduce the deleterious side effects compared with the traditional therapeutics. Additionally, new diagnostic, neurosurgical and radiotherapeutic approaches may help to improve the disease-free survival and the quality of life of children with CNS tumors. National and international networking is a condition sine qua non for a successful collaboration in the preclinical research and in clinical trials in rare diseases like pediatric CNS tumors.

Literatur

Dammann P, Barth M, Zhu Y et al. (2010) Susceptibility weighted magnetic resonance imaging of cerebral cavernous malformations: prospects, drawbacks, and first experience at ultra-high field strength (7-Tesla) magnetic resonance imaging. *Neurosurg Focus* 29(3): E5

Frühwald MC, Rutkowski S (2012) ZNS-Tumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Arztebl Int* 108(22): 390-397

Grams AE, Gizewski ER, Sandalcioglu IE et al. (2011) Indication, technique and benefit of intraoperative spinal digital subtraction angiography with a new setting in a patient with spinal arteriovenous malformation. *Cent Eur Neurosurg* 72 (3): 149-151

Kool M, Korshunov A, Remke M et al. (2012) 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* 123: 473-484

Künkele A, De Preter K, Heukamp L, et al (2012). Pharmacological activation of the p53 pathway by nutlin-3 exerts anti-tumoral effects in medulloblastomas. *Neuro Oncol*. [Epub ahead of print]

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. (2007) The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 114(2): 97–109

MacDonald TJ, Aguilera D, Kramm CM (2011) Treatment of high-grade glioma in children and adolescents. *Neuro Oncol* 13(10): 1049-1058

Massimino M, Bode U, Biassoni V, Fleischhack G (2011) Nimotuzumab for pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Expert Opin Biol Ther* 11(2): 247-256

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al. (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7(5): 392-401

Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A et al. (2012) Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 123(4): 465-472

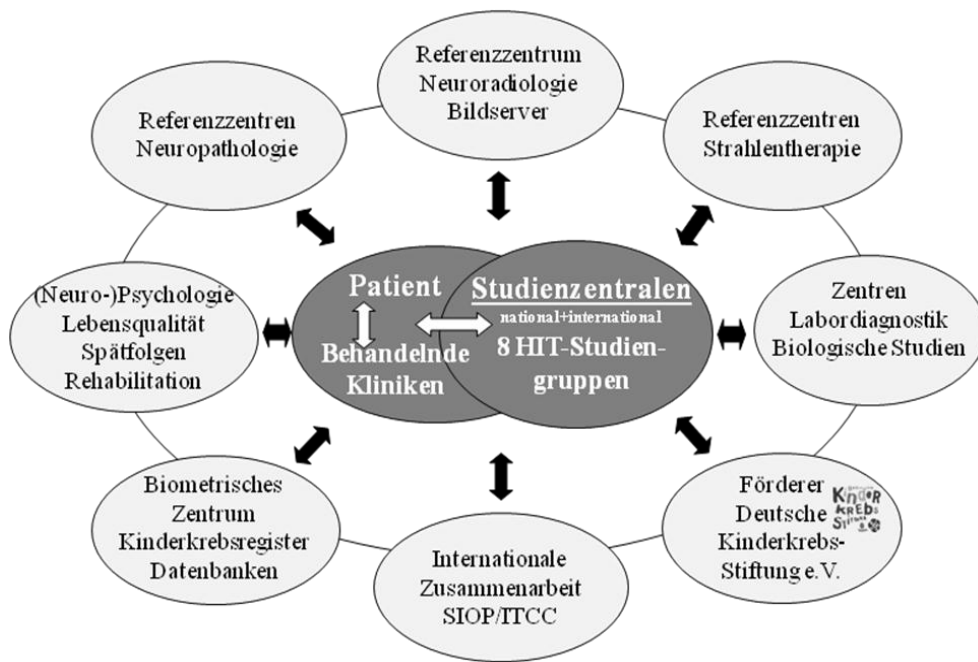


Abb. 1. Behandlungsnetzwerk HIT der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie (SIOP...International Society of Paediatric Oncology, ITCC...Consortium for Innovative Therapies for Children with Cancer)

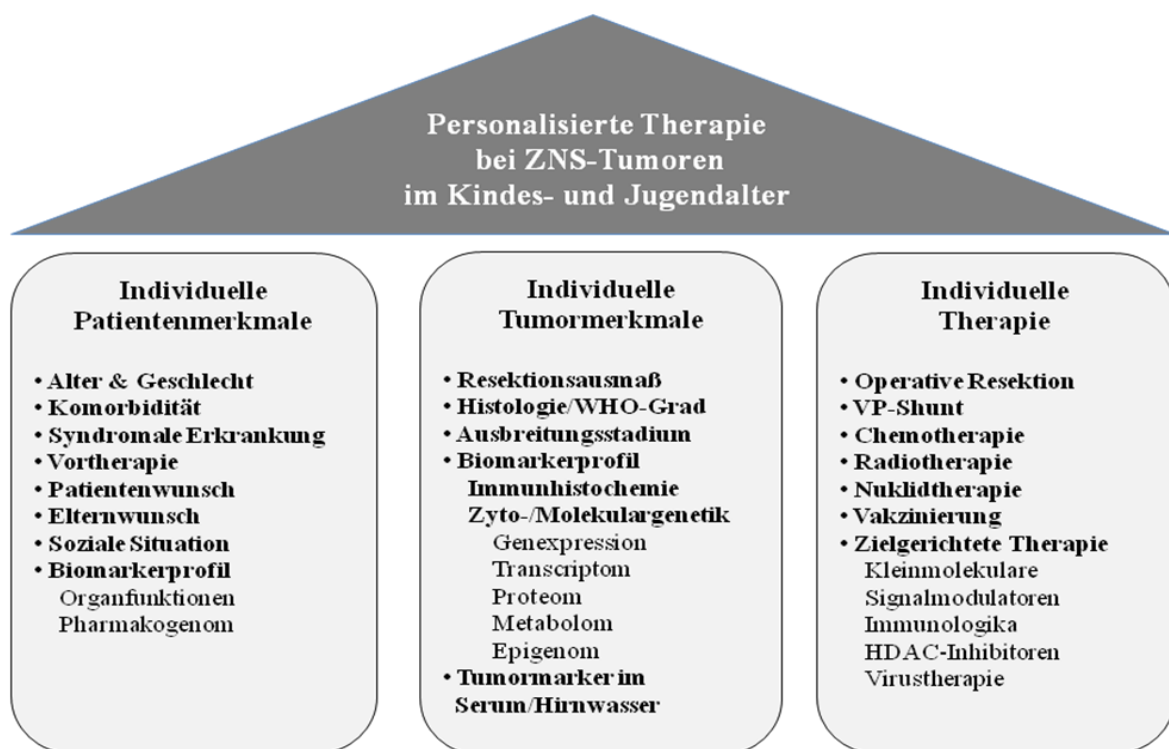


Abb. 2. Personalisierte Therapie bei ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter auf der Basis individueller Patienten- und Tumormerkmale

Tabelle 1. Biologische Merkmale von Tumoren des ZNS im Kindes- und Jugendalter als mögliche therapeutische Zielstrukturen am Beispiel des Medulloblastoms und der hochgradigen Gliome

Tumorentität	Molekularbiologische Merkmale	Potentelle Zielstrukturen	Potenzielle zielgerichtete Medikamente (Beispiele)
Medulloblastome	<p>4 molekulare Subgruppen</p> <p><u>Gruppe 1 WNT-Signaltransduktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - CTNNB1-Mutation - IHC: beta-Katenin positiv - Deletion/Monosomie Chr. 6 <p><u>Gruppe 2 SHH-Signaltransduktion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutation PTCH1, SMO, SUFU, - Amplifikation GLI2, N-Myc - Mutation Chr. 3, 9, 10 <p><u>Gruppe 3 (Photorezeptor, gabaergisch)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Amplifikation Myc - Mutation Chr. 1, 5, 11, 10, 16, 17, 18 <p><u>Gruppe 4 (Neuronal, glutamatergisch)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutation Chr. 7, 8, 11, 17, 18, X - Amplifikation CDK6, N-Myc <p><u>gruppenunabhängig</u></p> <p>Überexpression HER2</p> <p>Expression VEGF, VEGFR1/2</p> <p>Mutation TP53</p> <p>Epigenetik – Upregulation HDAC5, HDAC9, SIRT1</p> <p>Überexpression Aurorakinase A</p>	<p>SHH</p> <p>HER2</p> <p>VEGFR</p> <p>HDAC</p> <p>Gammasekretase</p> <p>Aurorakinase A</p>	<p>SHH-Inhibitoren (Cyclopamin, Vismodegib, LDE225, IPI-926)</p> <p>Antikörper</p> <ul style="list-style-type: none"> - HER2: Trastuzumab - VEGF: Bevacizumab <p>Rezeptor-TKI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EGFR, HER2: Lapatinib - HER1/2, VEGFR1/2: AEE788 - VEGFR, PDGFR: Cediranib, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Vatalanib <p>Aurorakinase-Inhibitoren (C1368, MLN8237)</p> <p>HDAC-Inhibitoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorinostat, Valproinsäure <p>GS-Inhibitor (MK0752)</p>
Hochgradige Gliome (Glioblastoma multiforme, anaplastisches Astrozytom)	<p>LOH 9p, 10, 13q, 17p; 8p12</p> <p>Verlust Chr. p16</p> <p>Mutation EGFR, TP53, PDGFR, CDKN2A/B, BRAF^{V600E}, PTEN</p> <p>Amplifikation EGFR, MDM2</p> <p>Aktivierung Ras/Akt</p> <p>Überexpression MGMT, PDGFRA, p53, EGFR, Bcl-2</p> <p>VEGF 121 Isoform Expression</p>	<p>EGFR</p> <p>PDGFR</p> <p>FT</p> <p>VEGFR/VEGF</p> <p>Akt</p> <p>mTOR</p> <p>HDAC</p> <p>Integrine</p>	<p>Antikörper</p> <ul style="list-style-type: none"> - EGFR (Nimotuzumab, Cetuximab) - VEGF (Bevacizumab) <p>FT-Inhibitor (Tipifarnib)</p> <p>Rezeptor-TKI</p> <ul style="list-style-type: none"> - PDGFR: Imatinib, Dasatanib, Nilotinib - EGFR: Erlotinib, Gefitinib

	MGMT Gen Methylierung HDAC Gen Dysregulation		<ul style="list-style-type: none"> - VEGFR, PDGFR: Cediranib, Sunitinib, Sorafenib - VEGFR, EGFR: Vandetinib Akt-Inhibitoren mTor-Inhibitoren (Sirolimus, Temsirolimus, Everolimus) HDAC-Inhibitoren <ul style="list-style-type: none"> - Vorinostat, Valproinsäure Integrin-Inhibitoren (Celigentide)
--	---	--	--

WNT...Wingless-Type, CTNNB1...beta-Katenin Gen, IHC...Immunhistochemie, Chr...Chromosom, LOH... „Loss of heterozygosity“, PTCH1...Gen für „patched homolog Protein 1“, SMO...Gen für membranständiges Protein „Smoothened“, SUFU...Gen für „Suppressor of fused homolog“, GLI2..Gen für „Zinc finger protein GLI2“, Myc...Gen für Protein C-Myc, N-Myc...“V-myc myelocytomatosis viral related oncogene, neuroblastoma derived“, CDK6... Cyclin abhängige Kinase 6, HER2...“human epidermal receptor 2“, VEGF...“vascular endothelial growth factor“ (Ligand), VEGFR1/2...Rezeptoren 1 und 2 für VEGF, TP53... Tumorsuppressorgen für Protein p53, HDAC ...Histondeacetylase, SIRT1...Sirtuin 1, SHH... „Sonic hedgehog homolog“, EGFR...“epidermal growth factor receptor“, PDGFR A/B...„platelet-derived growth factor“, CDKN2A/B...“cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B“, BRAF...”proto-oncogene B-Raf / v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1“, PTEN...”phosphatase and tensin homolog“, MDM2...”murine double minute (*mdm2*) oncogene“, Ras...”rat sarcoma” Protoonkogen für GTPase NRas, Akt...Gen für Proteinkinase B, mTOR...“mammalian target of rapamycin“, Bcl-2..antiapoptotisches Protein „B-cell lymphoma 2“, FT...Farnesyltransferasen, TK...Tyrosinkinasen

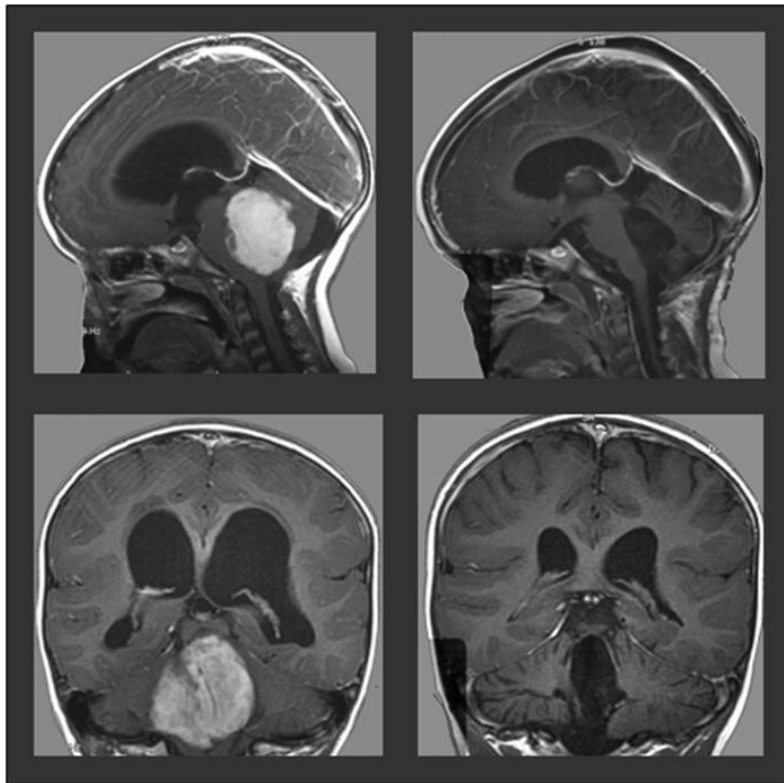


Abb. 3, Fallbeispiel. Im vorliegenden Fall erkennt man im MRT einen sehr großen Hirntumor (T1-Wichtung mit Kontrastmittel rechtes Bild vor Operation, linkes Bild 3 Jahre nach Operation) im Kleinhirn bei einem 6jährigen Mädchen. Dieser Tumor konnte durch die neurochirurgische Operation in sitzender Position (Bild unten) komplett entfernt. Es handelte sich bei dem Tumor um ein gutartiges pilozytisches Astrozytom, das nach kompletter Entfernung in der Regel keiner weiteren Therapie bedarf und eine sehr gute Langzeitprognose aufweist. Bei bösartiger Histologie (z.B. Medulloblastom, ATRT oder Ependymom des Kleinhirns) wäre eine adjuvante kombinierte Radio- und Chemotherapie indiziert gewesen.



Abb. 4. Mädchen mit Hirntumor wird vorbereitet auf eine hoch-konformale Protonentherapie am Paul Scherrer Institut (PSI) in der Schweiz (Quelle: www.kinderkrebsinfo.de)



Abb. 5. Tumorbox („Biocase“) zum Versand von nativem und gefrorenem Tumormaterial und Vergleichsgewebe Speziallaboratorien für gezielte histologische und molekularbiologische Untersuchungen (entwickelt für die GPOH) (mit Erlaubnis von Prof. Dr. Pietsch, Universitätsklinikum Bonn)