

## Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter

(Gemeinsame S1-Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)

### J 1.1 Basisinformationen, Klassifikationen

Zu den primären ZNS (Zentrales Nervensystem)-Tumoren werden die Hirntumoren (oder besser: intrakranielle Neubildungen) und die spinalen Tumoren gezählt. ZNS-Tumoren sind im Kindesalter nach den Leukämien die zweitgrößte Gruppe maligner Erkrankungen. Im Deutschen Kinderkrebsregister und in internationalen Registern machen sie aktuell etwa 24% der gemeldeten Fälle aus (19). Die jährliche Inzidenz für die Altersgruppe der 0–15-Jährigen wird auf 2-4/100 000 geschätzt (41, 50, 73).

Hirntumoren sind intrakranielle Raumforderungen, die sich raumersetzend oder raumverdrängend ausbreiten. Sie können abgegrenzt oder infiltrierend wachsen, selten aber auch ganz diffus das Gehirn durchdringen (z.B. als Gliomatose bei Gliomen). Während die intrakraniellen Neoplasmen des Erwachsenen am häufigsten Hirnmetastasen extrazerebraler Tumoren oder Meningeome sind, handelt es sich im Kindes- und Jugendalter meist um hirneigene Tumoren im Sinne von eigenständigen Neubildungen des Nerven- oder Stützgewebes (41, 50).

Die Klassifikation folgt dem Tumorsitz innerhalb des Zentralnervensystems (dieser bestimmt die klinische Symptomatik und die Operabilität, *Tabelle 1*), einer Integration von histologischem Aufbau, Liniendifferenzierung und molekularbiologischen Kriterien (diese bestimmen das Wachstums- und Metastasierungsverhalten, *Tabelle 2*). Diese Klassifikationsebenen sind inhaltlich miteinander verknüpft und bestimmen auch die Prognose (*Tabelle 3*) (10, 14, 73).

**Tabelle 1:** Lokalisation der Hirntumoren im Kindesalter; in Klammern anteilmäßige Häufigkeit (29).

<p><b>Supratentorielle Tumoren (45%)</b> Großhirnhemisphären (19%) Oberer Hirnstamm (16%) Selläre/supraselläre Region (10%)</p>	<p>Die histologische und molekularbiologische Klassifikation der hirneigenen Tumoren erfolgt nach WHO-Kriterien (<i>Tabelle 2</i>). Die Dignität wird dabei durch die Grade 1 bis 4 angegeben (ZNS WHO Grad 1 und 2: niedriggradig, ZNS WHO Grad 3 und 4: hochgradig) (10, 73). Die Gradierung wurde in der WHO-Klassifikation 2021 modifiziert, indem (i) bei bestimmten Entitäten die Möglichkeit eingeführt wurde, innerhalb einer Tumorentität verschiedene Grade zuzuordnen und (ii) für manche Tumorarten eine Gradierung nicht mehr zwingend erforderlich ist, um eine WHO-konforme Diagnose zu stellen (zum Beispiel bei malignen Ependymomen). Die Gradierung kann sich in einzelnen Entitäten auch aus einer Kombination aus morphologischen und molekulargenetischen Kriterien ableiten (42); und es werden arabische statt römischer Zahlen verwendet (10).</p>
<p><b>Infratentorielle Tumoren (52%)</b> Kleinhirn und IV. Ventrikel (37%) unterer Hirnstamm (15%)</p>	
<p><b>Intraspinale Tumoren (3%)</b> Intramedullär extramedullär-intradural</p>	

Nach wie vor stellt die Gradierung jedoch den „natürlichen“ Krankheitsverlauf der Tumorentitäten, das heißt ihre grundsätzliche biologische Aggressivität, dar, und reflektiert nicht den oft günstigen Verlauf von bestimmten Tumoren unter Anwendung moderner Therapiemodalitäten. So wird z.B. ein klassisches Medulloblastom mit WNT-Aktivierung weiterhin als ZNS WHO Grad 4 Tumor eingestuft, obwohl das Therapieansprechen und Verlauf zumeist sehr günstig sind.

Eine Metastasierung tritt vor allem bei Grad 3- und Grad 4-Tumoren sowie bei intraventrikulär gelegenen und Ventrikel-angrenzenden Tumoren auf, wird aber zu einem geringen Prozentsatz auch bei niedriggradigen Tumoren beobachtet. Man unterscheidet einen zytologischen Nachweis von Tumorzellen im Liquor (M1) von einer soliden nodulären oder laminären Metastasierung, die intrakraniell (M2) oder intraspinal (M3) lokalisiert sein kann. Extraneurale Metastasen (M4) treten selten auf: zum Teil im Zusammenhang mit Liquorshunts, als hämatogene Streuung in andere Organe oder im Sinne einer Tumorzell-Verschleppung entlang des operativen Zugangsweges auf (12).

**Tabelle 2:** Hirntumoren des Kindesalters: Definition gemäß WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren (2021) charakteristischen genetischen Alterationen (10), typischen Lokalisationen und klinischen Charakteristika.

	<b>ZNS WHO Grad</b>	<b>Charakteristische genetische Veränderungen</b>	<b>Typische Lokalisation und klinische Charakteristika</b>
<b><i>Gliome, glioneuronale Tumore, und neuronale Tumore</i></b>			
<b><i>Diffuse niedriggradige Gliome vom pädiatrischen Typ</i></b>			
Diffuses Astrozytom, <i>MYB-</i> oder <i>MYBL1-</i> alteriert	1	<i>MYB::MYBL1</i> Gen fusionen	Cerebrale Hemisphären, selten Hirnstamm, LEAT (long-term epilepsy associated tumor)
Angiozentrisches Gliom	1	<i>MYB::QKI</i> Genfusion	Cerebrale Hemisphären, seltener Hirnstamm
Polymorpher niedriggradiger neuroepithelialer Tumor des Jugendalters (PLNTY)	1	MAPK Aktivierung durch <i>BRAF</i> Mutation oder <i>FGFR2/3</i> Fusionen	Cerebrale Hemisphären, meist cortical und subcortical, 80% temporal, LEAT, Verkalkungen

Diffuses niedriggradiges Gliom, MAPK Signalweg-alteriert	*	<i>FGFR1</i> Punktmutation oder <i>FGFR1-ITD</i> , <i>BRAF</i> -Mutation, keine homozygote <i>CDKN2A</i> Deletion	In der gesamten craniospinalen Achse vorkommend, diffus infiltrierend
<b><i>Diffuse hochgradige Gliome vom pädiatrischen Typ</i></b>			
Diffuses Mittellinengliom, H3 K27-alteriert	4	H3-K27me3-Verlust, oft H3K27 Mutation, seltener <i>EZH1P</i> Überexpression oder <i>EGFR</i> Mutation)	Hirnstamm, Pons (dann DIPG), Thalamus, Spinalmark
Diffuses hemisphärisches Gliom, H3 G34-mutiert	4	H3-G34R or H3-G34V Mutation	Cerebrale Hemisphären
Diffuses hochgradiges Gliom vom pädiatrischen Typ, H3-Wildtyp und IDH-Wildtyp	4	heterogene Gruppe (epigenetische Subtypen pHGG-RTK1, -RTK2, -MYCN), Genamplifikation ( <i>PDGFRA</i> , <i>EGF</i> , <i>MYCN</i> ), seltener MMR-Defizienz, gehäuft Tumorprädisposition (u.a. Li-Fraumeni, CMMRD)	Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm
Hemisphärisches Gliom vom infantilen Typ (Hemisphärisches Gliom des Kleinkindesalters)	*	aktivierende Tyrosinkinase-Fusionen von <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> , <i>NTRK3</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> oder <i>MET</i>	Große Tumoren der cerebralen Hemisphären, z.T. pränatal diagnostiziert
<b><i>Umschriebene astrozytäre Tumore</i></b>			

Pilozytisches Astrozytom	1	<i>KIAA1549::BRAF</i> Tandem-Duplikation/Fusion, seltener andere <i>BRAF</i> -Fusionen oder alternative MAPK aktivierende Mutationen, NF1 (Optikusgliome)	Infratentoriell: Kleinhirn und Hirnstamm, supratentoriell: Mittellinie/ Sehbahn
Pleomorphes Xanthoastrozytom	2 oder 3	MAPK Aktivierung, insbesondere <i>BRAF-V600E</i> Mutation, homozygote Deletion von <i>CDKN2A/B</i>	Cerebrale Tumoren, meist temporal, oberflächlich unter Einschluß von Cortex und Leptomeningen
Subependymales Riesenzellastrozytom	1	mTOR Aktivierung durch <i>TSC1/ TSC2</i> Mutationen	Von der Wand der Seitenventrikel in der Region des Foramen Monroi in die Seitenventrikel reichend, Assoziation mit Tuberöser Sklerose
Astroblastom, <i>MNI</i> -alteriert	*	Rearrangierung des <i>MNI</i> Gens, Fusionen mit <i>BEND2 / CXXC5</i> , zum Teil <i>CDKN2A</i> homozygote Deletionen	Cerebrale Hemisphären, meist frontal und parietal, alle anderen ZNS-Lokalisationen möglich
<b><i>Glioneuronale und neuronale Tumore</i></b>			
Gangliogliom	1	MAPK Aktivierung, häufig <i>BRAF-V600E</i> oder alternative Fusionen/Mutationen ( <i>BRAF/ RAF1</i> Fusionen, NF-1 Mutation, etc)	Meist temporal, überall im ZNS möglich, assoziiert mit fokaler Epilepsie
Desmoplastisches infantiles Gangliogliom / desmoplastisches	1	MAPK Aktivierung durch <i>BRAF</i> oder <i>RAF1</i> Fusionen/Mutationen	Große Tumoren meist der Großhirnhemisphären, oberflächlich cortical mit Kontakt zu Leptomeningen und Dura, 1.-2. Lebensjahr

infantiles Astrozytom (DIG/DIA)			
Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNT)	1	<i>FGFR1</i> -ITD oder <i>FGFR1</i> Punktmutation, seltener <i>BRAF</i> -Mutation	Cerebraler Cortex, 2/3 davon temporal, Epilepsie-assoziiert
Diffuser glioneuronaler Tumor mit Oligodendrogliom-ähnlichen Merkmalen und nukleären Clustern (DGONC)	*	Monosomie 14, typisches Methylierungsprofil	Supratentoriell, bevorzugt frontal und temporal, provisorische WHO-Entität
Papillärer glioneuronaler Tumor	1	<i>PRKCA</i> Genfusion (zumeist <i>SLC44A1</i> : <i>PRKCA</i> Fusion)	Meist im supratentoriellen Marklager, Nachbarschaft zu Ventrikeln
Rosetten-bildender glioneuronaler Tumor (RGNT)	1	<i>FGFR1</i> Punktmutation ( <i>FGFR1</i> p.N546 or p.K656) in Kombination mit <i>PIK3C</i> oder <i>PIK3RI</i> Mutation	Mittellinie, meist infratentoriell in Kleinhirn, Hirnstamm, Pinealisregion, supratentorielle Mittellinie
Myxoider glioneuronaler Tumor	1	<i>PDGFRA</i> Mutation (K385L oder K385I)	Supratentorielle Mittellinie (Septum pellucidum / Corpus callosum)
Diffuser leptomeningealer glioneuronaler Tumor	*	MAPK Aktivierung (zumeist <i>KIAA1549</i> :: <i>BRAF</i> Fusion) und Chromosom 1p deletion	Meist craniell und spinal diffus leptomeningeal, parenchymale fokale Manifestation möglich
Dysplastisches cerebelläres Gangliozytom (Lhermitte-Duclos-Syndrom)	1	Komponente des Cowden-/PTEN Hamartom-Syndroms ( <i>PTEN</i> Keimbahnmutationen)	Architekturstörung des Kleinhirns
<b>Ependymale Tumoren</b>			

Supratentorielles Ependymom, NOS	2 oder 3	Keine ZFTA oder YAP Fusion	Raumforderung der Großhirnhemisphären, zum Teil in die Ventrikel reichend
Supratentorielles Ependymom, ZFTA Fusion-positiv	2 oder 3	ZFTA-Fusion, zumeist mit RELA als Partnergen, zum Teil CDKN2A Deletionen	Meist in Frontal- oder Parietallappen, Lokalisation in Thalamus und Hypothalamus möglich
Supratentorielles Ependymom, YAP1 Fusion-positiv	2 oder 3	YAP1-Fusion mit MAMLD1 oder anderen Partnergenen	Meist in oder in Nachbarschaft zu den Seitenventrikeln gelegen
Ependymom der hinteren Schädelgrube, Gruppe A	2 oder 3	H3-K27me3-Verlust, EZHIP Überexpression, selten H3K27 Mutation	Raumforderung im IV. Ventrikel, meist basal betont und plastisch in Foramina Magendii und Luschkae zum Teil bis in Kleinhirnbrückenwinkel und Spinalkanal reichend, meist jüngere Kinder
Ependymom der hinteren Schädelgrube, Gruppe B	2 oder 3	Polyploidie, typisches Methylierungsprofil	Raumforderung im IV. Ventrikel, meist basal betont und plastisch in Foramina Magendii und Luschkae zum Teil bis in Kleinhirnbrückenwinkel und Spinalkanal reichend, zumeist ältere Kinder / Erwachsene
<b><i>Tumoren des Plexus choroideus</i></b>			
Choroid-Plexus-Papillom (Plexuspapillom)	1	Hyperploidie	In Lokalisation des Plexus meist in den Seitenventrikeln, etwas weniger häufig 4. Ventrikel
Atypisches Choroid-Plexus-Papillom (atypisches Plexuspapillom)	2	Hyperploidie	In Lokalisation des Plexus weit überwiegend in den Seitenventrikeln, selten in drittem oder vierten 4. Ventrikel
Choroid-Plexus-Karzinom (Plexuskarzinom)	3	Hyploidie, komplexe genetische Alterationen, TP53 Mutation	In Lokalisation des Plexus fast ausschließlich in den Seitenventrikeln, bei großen Tumoren Infiltration der angrenzenden Hemisphären

<b>Embryonale Tumoren</b>			
<b>Medulloblastom</b>			
<b>Medulloblastome, molekular definiert</b>			
Medulloblastom, WNT-aktiviert	4	<i>CTNNB1</i> -, <i>APC</i> -Mutationen, Monosomie 6	Assoziation mit FAP ( <i>APC</i> -Keimbahnmutation); klassische Histologie, Mittellinie, z.T. lateralisiert, einzelne am Foramen Luschkae
Medulloblastom, SHH-aktiviert und <i>TP53</i> -Wildtyp	4	<i>SMO</i> , <i>SUFU</i> , <i>PTCH1</i> , <i>GPR161</i> Mutationen	Assoziation mit Prädispositionssyndromen ( <i>NBCCS</i> / <i>Gorlinsyndrom</i> , <i>ELP1</i> ); desmoplastische Histologie meist bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen in den Kleinhirnhemisphären, bei jüngeren Kindern noduläre Histologie in Kleinhirnwurm und -hemisphären
Medulloblastom, SHH-aktiviert und <i>TP53</i> -mutiert	4	<i>TP53</i> Mutation, <i>MYCN</i> -/ <i>GLI2</i> amplifikation	Anaplastische Histologie; Assoziation mit Li-Fraumeni-Syndrom; Kleinhirn-Mittellinie oder -hemisphären (bei spärlicher Datenlage)
Medulloblastom ohne WNT- oder SHH-Aktivierung	4	Isoschromosom 17q	Klassische Histologie, Hydrozephalus, Kleinhirn-Mittellinie in den 4. Ventrikel reichend
<b>Medulloblastome, histologisch definiert</b>			
klassisches Medulloblastom	4	siehe Medulloblastom, molekular definiert	Hirndruck- / Kleinhirnsymptomatik, von der Kleinhirn-Mittellinie in den 4. Ventrikel reichend
desmoplastisch/noduläres Medulloblastom	4	<i>SMO</i> , <i>SUFU</i> , <i>PTCH1</i> Mutationen	SHH-Aktivierung, in Kleinkindern Assoziation mit <i>NBCCS</i> / <i>Gorlin-Syndrom</i> ; solide Tumoren in Kleinhirnwurm- und -hemisphären

großzellig/anaplastisches Medulloblastom	4	<i>MYC-/MYCN</i> -Amplifikation, <i>TP53</i> Mutationen (SHH-Tumoren)	Von der Kleinhirnmittellinie in den 4. Ventrikel reichend
Medulloblastom mit extensiver Nodularität	4	<i>SUFU</i> , <i>PTCH1</i> Mutationen	SHH-Aktivierung, Assoziation mit NBCCS/Gorlin-Syndrom; grosse, traubenartig lobulierte Tumoren vom Vermis in die Kleinhirnhemisphären reichend
<b>Andere embryonale Tumoren des ZNS</b>			
Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor	4	Inaktivierende Mutationen in <i>SMARCB1</i> oder <i>SMARCA4</i>	Vorkommen im gesamten ZNS, Assoziation mit Rhabdoid-Tumorsyndrom
Cribriformer neuroepithelialer Tumor (CRINET)	*	<i>SMARCB1</i> Mutation, Chromosom 22 Verlust	In Nachbarschaft zu den Ventrikeln
Embryonaler Tumor mit mehrreihigen Rosetten (ETMR)	4	<i>C19MC</i> Alteration, <i>DICER1</i> Mutation (selten)	Vorkommen im gesamten ZNS möglich, Großhirnhemisphären bevorzugt
ZNS-Neuroblastom, <i>FOXR2</i> -aktiviert	4	<i>FOXR2</i> -Rearrangement, typisches Methylierungsprofil	Tumoren der cerebralen Hemisphären
ZNS-Tumor mit interner <i>BCOR</i> -Tandemduplikation	*	<i>BCOR</i> interne Tandemduplikation	Meist im Großhirn gelegen, Lage infratentoriell, selten auch spinal möglich
<b>Tumoren der Glandula pinealis</b>			
Pineoblastom	4	Mutationen in <i>DICER1</i> , <i>DROSHA</i> , <i>DGCR8</i> , seltener <i>RBI</i> , <i>MYC</i> amplification	Pinealisloge, Assoziation mit <i>DICER1</i> - oder <i>RB</i> -Syndrom

Papillärer Tumor der Pinealisregion (PTPR)	2 oder 3	Monosomie 10, <i>PTEN</i> -Mutation	Pinealisloge
<b><i>Tumoren der Hirnnerven und der paraspinalen Nerven</i></b>			
Neurofibrom (plexiform)	1	Inaktivierende Mutationen <i>NF1</i>	Subcutan oder paravertebral an Extremitäten, Rumpf, Kopf/Halsregion Assoziation zu NF1 (bilateral, multiple Läsionen)
Maligner peripherer Nervenscheidentumor	*	Inaktivierende Mutationen in <i>NF1</i> , <i>CDKN2A/B</i> Verlust, <i>SUZ12</i> oder <i>EED</i> Mutationen; epitheloide MPNST: <i>SMARCB1</i> Mutation	Subcutan oder paravertebral an Extremitäten, Rumpf, Kopf/Halsregion, Assoziation mit NF1
<b><i>Mesenchymale, nicht-meningotheliale Tumoren mit ZNS-Beteiligung</i></b>			
<b><i>Tumoren der Skelettmuskulatur</i></b>			
Rhabdomyosarkom	*	Embryonal: 11p15.5 Alteration, <i>RAS</i> Genmutationen; Alveolär: <i>PAX3/7-FOXO1</i> Fusionen	Verschiedene intra- und extracerebrale kraniale Lokalisationen beschrieben
<b><i>Tumoren unklarer Differenzierung</i></b>			
Intrakranieller mesenchymaler Tumor, <i>Fet::CREB</i> Fusion-positiv	*	<i>FET::CREB</i> Fusion (oft <i>EWSR1</i> oder <i>FUS</i> -Fusionen mit <i>CREB1</i> , <i>ATF1</i> , <i>CREM</i> )	Meist supratentoriell und extracerebral mit Kontakt zu Meningen oder Dura, seltener intraventrikuläre Lage

Sarkom mit <i>CIC</i> -Rearrangement	4	<i>CIC</i> -Fusion (mit <i>DUX4</i> , <i>LEUTX</i> , <i>NUTM1</i> , <i>NUTM2A</i> )	Können im gesamten ZNS auftreten
Primäres intrakranielles Sarkom, <i>DICER1</i> -mutiert	*	<i>DICER1</i> Mutation	Assoziiert mit <i>DICER1</i> -Syndrom, zumeist supratentoriell, meningen-/Dura-nah
Ewing-Sarkom	*	<i>FET::ETS</i> Fusion (oft <i>EWSR1</i> -Fusion mit <i>FLII</i> )	Können im gesamten Nervensystem, craniospinal mit Kontakt zu Meningen oder Nervenwurzeln, entlang peripherer Nerven und als Ausläufer primärer Knochentumore auftreten.
<b><i>Chondro-ossäre Tumoren</i></b>			
<b><i>Chondrogene Tumoren</i></b>			
Mesenchymales Chondrosarkom	*	<i>HEY1::NCOA2</i> Fusion	Selten ZNS-Manifestation, dann intrakraniell häufiger als spinal, Dura-assoziiert
Chondrosarkom	*	<i>IDH1/IDH2</i> Mutationen in dedifferenzierten Chondrosarkomen	Schmerzhafte Tumoren; Schädelbasis, Wirbelsäule, Sakrum
<b><i>Tumoren der Chorda dorsalis</i></b>			
Chordom	*	Duplikation <i>TBX</i> , Mutation <i>PIK3CA</i> , <i>LYST</i> , <i>SMARCB1</i> homozygote Deletion	Schädelbasis (Clivus), sacrococcygeale Region
<b><i>Melanozytäre Tumoren</i></b>			
<b><i>Diffuse meningeale melanozytäre Neoplasien</i></b>			
Diffuse meningeale melanozytäre Neoplasien:	*	<i>NRAS</i> Mutation	Leptomeningeale Lokalisation

Melanozytose und Melanomatose			
<b>Histiozytäre Tumoren</b>			
Juveniles Xanthogranulom	*	Mutationen in <i>BRAF</i> , <i>ARAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>NTRK</i> -Fusion	Intracranielle und spinale Raumforderungen entlang der Meningen/ Dura oder seltener der Nervenwurzeln
Langerhans-Zell-Histiozytose	*	Mutationen in <i>BRAF</i> (50%), <i>MAP2K1</i> , <i>ARAF</i> , <i>NRAS</i> , <i>KRAS</i> , <i>PIK3CA</i>	Schädelknochen, Schädelbasis, entlang Hypophysenstiel /Hypothalamus, cranielle Meningen und Plexus
<b>Keimzelltumoren</b>			
<b>Keimzelltumor des ZNS</b>	*		Meist supratentorielle Mittellinie, Pinealisregion, Hypophysenregion, seltener Stammganglien oder weitere Lokalisationen
Reifes Teratom	*		
Unreifes Teratom	*		
Teratom mit malignom vom somatischen Typ	*		
Germinom	*	Globale DNA-Hypomethylierung, Mutationen in <i>KIT</i> , <i>RAS</i> Genfamilie, mTOR, Chromosom 12p Zugewinn	
Embryonales Karzinom	*		
Dottersack Tumor	*	Chromosom 1p-, 6q-Verlust, 1q Zugewinn	
Chorionkarzinom	*		

Gemischter Keimzelltumor	*		
<b>Tumoren der Sellaregion</b>			
Adamantinomatöses Kraniopharyngeom	1	<i>CTNNB1</i> Mutation, <i>APC</i> (selten)	Sellaregion supra-> intra-> parasellaär
Pituiblastom	*	<i>DICER1</i> Mutation	Pinealisregion, Kinder < 2 Jahre, assoziiert mit <i>DICER1</i> Syndrom, Cushing-Syndrom (ACTH-Expression)

Bei Langzeitüberlebenden nach malignen intra- und extrakraniellen Erkrankungen kann es zum Auftreten eines Zweittumors im ZNS oder zu anderen benignen oder malignen Zweittumoren kommen. Hier spielen neben der Radiochemotherapie in mindestens 10% der Fälle erbliche Krebs-Prädispositionssyndrome eine Rolle, die u.a. bei Tumoren im Rahmen einer Neurophakomatose (NF1, NF2, TSC1, TSC2), beim Rhabdoid-Tumordispositionssyndrom (*SMARCB1*- und *SMARCA4*), beim Retinoblastom (*RBI*), aber auch beim Li-Fraumeni-Syndrom (*TP53*) und beim Gorlin-Syndrom (*SUFU*, *PTCH1*, *GPR161*) sowie beim ELP1-Medulloblastom-Prädispositions-Syndrom und beim PTEN Hamartom-Tumor-Syndrom als gesichert gelten dürfen (10, 81). Bei der Mehrzahl der Kinder mit ZNS-Tumoren auf Grundlage eines Tumordispositionssyndroms ist die Familienanamnese diesbezüglich nicht wegweisend (81).

## J 1.2 Leitsymptome

Zu unterscheiden ist zwischen unspezifischen Fernsymptomen, die durch intrakranielle Drucksteigerung (Tumormasse, peritumorales Ödem, Liquorzirkulationsstörung mit Aufstau) zustande kommen, und Lokalsymptomen, die durch Irritation des Hirngewebes am Tumorsitz entstehen und lokalisationsdiagnostische Bedeutung haben (14, 41). Nicht wenige Kinder entwickeln vor Diagnosestellung keine klassischen Hirndruckzeichen (78, 79).

Die ersten Symptome sind meist unspezifisch und sehr heterogen, sodass lange Latenzen zwischen den Erstsymptomen und der Diagnosestellung häufig sind. Zentrumsbasierte Studien beschrieben mittlere Latenzen von 2 bis 2,5 Monaten (18, 37, 69), während eine epidemiologische kanadische Studie im Mittel 7,3 Monate (95%-Konfidenzintervall 5-10 Monate) angab (50). Die Diagnoselatenz ist kürzer bei malignen Tumoren mit rascherer Ausbreitung, einem Alter unter 3 Jahren, infratentorieller und tief-hemisphärischer Lokalisation (18, 37, 50, 78, 79). Besonders lange Latenzen wurden beobachtet, wenn Krampfanfälle, frühkindliche sprachliche und mentale Entwicklungsstörungen oder endokrinologische Funktionsstörungen die Erstmanifestation bei i. d. R. niedriggradigen Tumoren darstellten (79).

### Zeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung

Insbesondere bei Tumoren des Kleinhirns und der Mittellinie können bereits früh im

Krankheitsverlauf Kopfschmerzen, Erbrechen, Nüchternerebrechen, Nackensteife oder Wesensveränderung auftreten, im Verlauf werden dann zunehmende Bewusstseinsstörung und Funktionsstörungen des kaudalen Hirnstamms bis zu zentralen Atmungs- und Kreislaufregulationsstörungen beobachtet.

Kopfschmerzen gehören mit 35-41% bei Erstmanifestation und 54-56% bei Diagnosestellung zu den häufigsten Symptomen eines Hirntumors im Kindesalter. Dabei werden Kopfschmerzen bei Kindern unter 2-3 Jahren wesentlich häufiger berichtet als bei älteren Kindern (15, 18). Erbrechen findet sich bei Symptombeginn in 12-26% und bei Diagnosestellung in 51-54%, und eine Wesensveränderung in 10% und 22-44%. Beide Symptome unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit bei jüngeren und älteren Kindern nicht (18, 78, 79). Eine abnorme Zunahme des Kopfumfanges ist besonders bei unter 2-jährigen Kindern bedeutsam (als Erstsymptom in 2-3%, bei Diagnose in 5%, < 2 Jahre alt in 8% bis 32% der Fälle) (18, 78, 79).

Rezidivierende und chronische Kopfschmerzen von Migräne- oder Nicht-Migräne-Charakter sind allerdings auch im Kindesalter mit einer Prävalenz von 10-20% ein häufiges und unspezifisches Problem. Besonders tückisch sind diesbezüglich die – wenn auch sehr seltenen – periaquäduktalen niedrig-gradigen Tumoren des Mittelhirns, die über lange Zeit lediglich durch intermittierende Drucksteigerungen ohne fokale Neurologie auffallen können (40, 62). In einer 4 Jahre umfassenden retrospektiven Studie mit 315 Kindern, bei denen wegen Kopfschmerzen ein kraniales CT oder MRT durchgeführt worden waren, fanden sich die folgenden unabhängigen signifikanten Risikofaktoren für das Vorliegen eines Tumors (mit absteigender Bedeutung): schlaf-bezogener Kopfschmerz, negative Familienanamnese für Migräne, Erbrechen, Fehlen einer visuellen Aura, Symptombdauer < 6 Monate, Verwirrtheit und abnorme neurologische fokale Befunde (49). Auf diese und weitere Literaturdaten gestützt definierten die Autoren drei Risikogruppen für das Vorliegen eines Hirntumors. 1) Nicht-Migräne-Kopfschmerz von mehr als 6 Monate Dauer, normaler neurologischer Befund, Risiko 0,5-2/10.000. 2) Migränesymptomatik und normaler neurologischer Befund, Risiko 1-6/1.000. 3) Kopfschmerz von weniger als 6 Monaten Dauer und zusätzlichen Hinweisen auf eine intrakranielle Raumforderung, wie oben definiert, Risiko 1-8/100 (48).

Beim Vorliegen solcher unspezifischen Symptome ist also neben der Abklärung anderer somatischer und psychosozialer Ursachen frühzeitig an eine intrakranielle Raumforderung zu denken. Diese erfordert eine - auch wiederholte - genaue körperliche, insbesondere neurologische Untersuchung unter Einschluss auxologischer Parameter. Betonung des Kopfschmerzes in Situationen, die mit Hirndruckerhöhung verbunden sind (Husten, Niesen, Pressen z.B. bei Defäkation, Nachtruhe in der Horizontalen), nur okzipitaler Kopfschmerz, progredienter Kopfschmerz und Symptombwandel bei chronischen Kopfschmerzen müssen ebenso wie morgendliches Nüchternerebrechen und eine Wesensveränderung an einen Hirntumor denken lassen. Je nach Dauer, Konstanz und Ausprägung des Hirndrucks findet sich eine Stauungspapille, gelegentlich aber auch nur ein Papillenödem oder bei länger bestehendem erhöhtem Hirndruck eine Optikusatrophie. Eine fehlende Stauungspapille schließt einen Hirntumor niemals aus!

### **Lokalsymptome**

Die klinische Symptomatik eines Hirntumors wird wesentlich durch seine anatomische Lokalisation mitbestimmt.

- Bei supratentoriellen Tumoren finden sich fokale neurologische Symptome entsprechend der Lokalisation, wie spastische Hemi- oder Monoparesen, fokale Dystonien, Hemianopsien, Okulomotorikstörungen bei Mittelhirnbeteiligung, Sprachstörungen, fokale zerebrale Anfälle. Daneben neuropsychologische Probleme und

Wesensänderungen.

- Bei suprasellärem Sitz endokrine, insbesondere auch auxologische und visuelle Auffälligkeiten und früh Hirndruckzeichen.
- Bei Sitz im Hypothalamus Abmagerungssyndrom (diencephale Kachexie), Essstörungen und zunehmende Adipositas, Störungen der circadianen Rhythmik (Tagesmüdigkeit, Hypersomnie, Schlaf-Wach-Umkehr), endokrine Symptome, gelastische Anfälle, Störungen der Okulomotorik und Visuseinschränkungen bei Beteiligung des Nervus opticus (N. II) bzw. des Chiasma opticum/des Tractus opticus.
- Bei Tumoren des kaudalen Hirnstamms die Trias kaudale Hirnnervenparesen (Hirnnerven IX, X, XI, XII), seitengekreuzte Ausfälle langer Bahnen und Ataxie, oft ohne oder erst spät im Verlauf mit Hirndruckzeichen.
- Bei Tumoren des IV. Ventrikels und des Vermis cerebelli frühe Hirndrucksymptome durch Liquorzirkulationsstörungen, im typischen Fall Nackenschmerz, rumpf- und gangbetonte Ataxie, Nystagmus, Schiefhals, Störungen des kaudalen Hirnstamms bei Infiltration des Bodens des IV. Ventrikels bzw. des Hirnstamms selbst.
- Bei Tumoren der Kleinhirnhemisphäre im typischen Fall Extremitäten-betonte Ataxie mit Dysmetrie, Dysdiadochokinese und Intentionstremor, ipsilaterale Hypotonie, skandierende Sprache, Nystagmus, erst später erhöhter intrakranieller Druck.
- Hirnnervenparesen können lokalisierende Bedeutung haben, können aber auch lediglich Folge der intrakraniellen Drucksteigerung sein (v.a. Hirnnerven III, IV, VI, VII).
- Bei spinalen Tumoren können Schmerzen im Bereich von Wirbelsäule und/oder Extremitäten (durch Kompression oder Infiltration von Nerven und/oder Nervenwurzeln), spastische oder schlaffe Paresen (Mono-/Di-/Paraparese), Wechsel der Händigkeit bei Monoplegie einer oberen Extremität, Gangstörungen (durch schmerzbedingte Schonhaltung und muskuläre Dysfunktion bzw. Paresen), Tortikollis, Kopfschmerzen infolge gestörter Liquorzirkulation oder Kopffehllhaltung, abnorme Augenbewegungen, Schwellungen im Wirbelsäulenbereich, Hypotrophie abhängiger Gliedmaßen, Mastdarm- und Blasenentleerungsstörungen, unspezifische Symptome (v. a. bei Kleinkindern), mentale und motorische Entwicklungsverzögerung, Schreiattacken, progrediente Kyphoskoliose (oft in Assoziation mit Paresen), oder Liquorzirkulationsstörungen (durch Raumforderung und/oder Syringomyelie) auftreten.

Diese lokalisierenden Symptome ließen sich in retrospektiven Studien mit folgender Häufigkeit nachweisen:

- Krampfanfälle bei 9-14% der Patienten als Erstsymptom und bei 15-21% bei Diagnosestellung,
- Paresen bei 5% als Erstsymptom und 6-35% bei Diagnose,
- Wachstumsstörung und endokrinologische Ausfälle bei Erstmanifestation 2-5%, bei Diagnose 8-18%,
- visuelle Auffälligkeiten bei Erstmanifestation 10-13%, bei Diagnose 38-55 % und 35% Stauungspapillen,
- Hirnnervenparesen in 1% als Erstsymptom, in 15% bei Diagnosestellung,
- Ataxie bei 8-11% als Erstsymptom, bei 40-46% bei Diagnose,
- Nystagmus bei 1% als Erstsymptom, bei 11% bei Diagnose,
- Schiefhals bei 5% als Erstsymptom, bei 14% bei Diagnose (18, 78, 79).

### J 1.3 Diagnostik

#### Übersicht über die diagnostischen Verfahren

Ziel der Diagnostik ist der Nachweis oder Ausschluss einer intrakraniellen Raumforderung, deren bestmögliche Spezifizierung, die Frage der Ausbreitung und gegebenenfalls die

Bereitstellung von Befunden für die Therapieplanung (Operation, Chemotherapie und Radiotherapie), den Verlauf während Therapie sowie für die gezielte Nachsorge nach Abschluss der Behandlung.

### ***Bildgebende Verfahren:***

#### **Kinderneuroradiologie:**

Die **Magnetresonanztomographie (MRT)** ist die Methode der Wahl in der Diagnostik eines ZNS-Tumors sowie zum Staging bei Erkrankungsbeginn und im Verlauf. Zusätzlich zur Basis-MRT, einschließlich intravenöser Kontrastmittelapplikation (i.v. KM-Gabe) gemäß aktuellen Vorgaben der EMA (17, 45) und Empfehlungen der Fachgesellschaften, können erweiterte diagnostische Methoden wie MR-Spektroskopie (46), MR-Perfusion (54) und Diffusion Tensor Imaging (DTI) (63) zur Spezifizierung von Läsionen in der Primärdiagnostik und Differenzierung von Tumor und unspezifischen Veränderungen im Verlauf beitragen. Zudem kann DTI durch Darstellung der Faserbahnen, spezielle 3D-Datensätze zur Stereotaxieplanung und MR-Angiographien die OP-Planung unterstützen. Die **Computertomographie (CT)** ist aufgrund der deutlich geringeren diagnostischen Aussage zu Primärtumor und Dissemination nur noch bei bestehenden Kontraindikationen und in Notfallsituationen eine Alternative zur MRT. In diesen seltenen Fällen ist sie unter Beachtung des ALARA-Prinzips mit altersadaptierten Untersuchungsprotokollen nativ und nach i.v. KM-Gabe durchzuführen.

In ausgesuchten Fällen kann, z.B. zum Nachweis von Kalk zur Diagnose eines Kraniopharyngeoms oder zur Vermeidung einer OP bei einem Sehbahn gliom mit Bestätigung eines zellarmen Tumors, eine kraniale CT hilfreich sein. Diese ist allein auf die Tumorregion zu beschränken. Die Augenlinsen sollen nicht in das Scanvolumen eingeschlossen werden (Kippung der Gantry, Inklination des Kinns).

Die **Sonografie** kann, besonders bei offener großer Fontanelle, z.T. auch transkranial oder über den Zugang von nuchal die Planung des weiteren Vorgehens in Diagnostik und Therapie unterstützen.

In den vergangenen Jahren wurden international sowohl allgemeine als auch Entitätsspezifische Leitlinien zur Bildgebung kindlicher Hirntumore publiziert (8, 16, 20, 21, 33, 52). Durch die große Variationsbreite technischer Gegebenheiten der verschiedenen MRT-Geräte und der unterschiedlichen Feldstärken, sind die hier genannten Empfehlungen nicht auf jedes Gerät übertragbar. Werden Änderungen durchgeführt, ist kritisch zu hinterfragen, ob diese den genannten Vorgaben nicht unterlegen sind und es ist zu gewährleisten, dass Untersuchungen im zeitlichen Verlauf vergleichbar sind. Grundsätzlich ist, besonders bei Untersuchung an einem 1.5 Tesla MRT, auf ein suffizientes Signal-Rausch-Verhältnis zu achten und die Spule ist der Größe des kindlichen Untersuchungsvolumens anzupassen.

**Kranielle MRT zur Diagnostik bei intrakraniellm Tumor:** Die kraniale Basis-MRT schließt den Schädelinnenraum vollständig ein, um auch Zweitumoren und eine Dissemination im Liquorraum zu erfassen.

Die Standardsequenzen sind: T2-Wichtung (T2w), FLAIR-Sequenz. (FLAIR), Diffusions-Wichtung (DWI) mit Berechnung des Apparent Diffusion Coefficient (ADC-Karte) und T1-Wichtung (T1w) nativ und nach i.v. KM-Gabe möglichst mit identischen Sequenzparametern, die dann auch eine Subtraktion erlauben. Bei 1,5 T ist für die T1w prinzipiell den Spinechosequenzen der Vorzug vor z.B. 3D-fähigen Sequenzen zu geben, für T2w und FLAIR ist die 2D-Sequenz als Basissequenz zu bevorzugen, die 3D-Sequenz kann eine hilfreiche Ergänzung darstellen. Wenn möglich sollte eine blutungssensitive Sequenz (T2\*

oder eine susceptibilitätsgewichtete Sequenz (SWI)), insbesondere in der frühpostoperativen Diagnostik, angefertigt werden. Die Standardorientierung ist axial und die Schichtdicke sollte 4 mm nicht überschreiten. Wenn die T1w als 3D-Sequenz angefertigt wird, sollten die sekundären Rekonstruktionen in der Schnittführung entsprechend den 2D-Sequenzen erfolgen. Bei Untersuchung kleiner Strukturen ist die Schichtdicke entsprechend der Läsionsgröße zu reduzieren. Ein Tumor ist in 2 Ebenen in derjenigen Sequenz abzubilden, in der er am exaktesten zur Darstellung kommt. Bei Mittellinientumoren wie Sehbahngliomen, Keimzelltumoren oder Hirnstammtumoren ist meist die sagittale Schnittführung hilfreich. Da sich die verschiedenen intra- und suprasellären Tumoren durch Erhalt bzw. Verlust des hyperintensiven Hypophysenhinterlappensignals unterscheiden lassen, ist bei diesen eine native T1w mit maximal 3mm Schichtdicke zu empfehlen. Bei typischen diffusen Gliomen des Pons kann die Diagnose allein anhand einer Basis-MRT gestellt werden, hier ist die ergänzende sagittale T2w zur Messung der Tumorgöße in drei Richtungen erforderlich. Vor Behandlung sollte allerdings eine entsprechende referenzneuroradiologische Beurteilung vorliegen. Biopsien können aus therapeutischen und wissenschaftlichen Gründen sinnvoll sein. Typische Sehbahngliome können anhand der MRT diagnostiziert werden (2, 51, 58, 69, 77).

Tabelle 1

	Sequenz	Technik	Parameter	Schnittführung
<b>1.5T</b>				
Essentiell	T1w	2D SE (TSE/ FSE)	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial (entlang AC-PC-Linie)
	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial
	T2 FLAIR	2D TSE/ FSE	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial
	DWI mit ADC	2D EPI, b = 0 und 1000 mit ADC-map	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	b = 0 und 1000 mit ADC-maps
	T1w KM	2D SE (TSE/ FSE)	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial, coronal und/ oder sagittal (90° zum axialen Bild)
ggf.	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal bei nicht/ nur partiell KM-anreichernder Läsion
<b>3T</b>				
Essentiell	T1w	3D GE oder 2D GE	≤ 1mm SD keine Distanz, isotrop ≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial oder sagittal axial
	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial
	T2 FLAIR	2D TSE/ FSE	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial
	DWI mit ADC	2D EPI, b = 0 und 1000 mit ADC-map	≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial
	T1w KM	3D GE oder 2D GE	≤ 1mm SD keine Distanz, isotrop ≤ 4mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial oder sagittal axial, coronal und/ oder sagittal
	<b>1.5 und 3T</b>			
Optional	T1w	3D GE (bei 1.5T)	abhängig von Fragestellung bzw.	axial oder sagittal
	T2 FLAIR	3D GE	Anforderung Neurochirurgie oder	axial oder sagittal
	T2w hochaufgelöst	2D oder 3D CISS/ B FFE/ FIESTA	Strahlentherapie	axial oder coronar oder sagittal
	T2w	3D SE, SPACE, o.ä. Sequenz		axial oder sagittal
	T1w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal und/ oder coronar
	T1w KM	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal und/ oder coronar
	Erweiterte Diagnostik:	DTI, MR-Perfusion, MR-Spektroskopie		

Legende zu Tab. 1-3 (modifiziert nach Avula (8) und Morana (52)): T: Tesla, T1w: T1 gewichtete Sequenz, T2w: T2 gewichtete Sequenz, T2 FLAIR: T2 gewichtete Fluid Attenuated Inversion Recovery, DWI mit ADC: Diffusion Weighted Imaging mit Apparent Diffusion Coefficient, KM: nach Gabe eines intravenösen Kontrastmittels, SWI: Susceptibility Weighted Imaging, SPACE: 3D TSE (synonym: CUBE/ VISTA), 2D: zweidimensional, 3D dreidimensional, SE: Spin-Echo, TSE: Turbo-Spin-Echo, FSE: Fast-Spin-Echo, EP: Echo-Planar-Imaging, GE: Gradienten-Echo, FFE: Fast-Field-Echo, CISS: Constructive Interference in Steady State, B FFE: balanced Fast-Field-Echo, FIESTA: Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition, mm: Millimeter, SD: Schichtdicke, AC-PC-Linie: Verbindungslinie zwischen anteriorer Commissur und posteriorer Commissur (ersatzweise Balkenfußpunkte), VIBE: radial volumetric interpolated breath-hold examination (alternativ andere 3D T1 GE-Sequenzen),

**Eine spinale MRT** ist bei einer Vielzahl von kranialen Raumforderungen zum Nachweis bzw. Ausschluss einer laminären oder nodulären Meningeose zum Staging bei Diagnosestellung und im Verlauf erforderlich.

Die spinale MRT bedarf neben den Standardbildern in sagittaler Schnittführung (Schichtdicke ≤ 3 mm) häufig ergänzender axialer Schichten in T1w nach i.v. KM-Gabe, um prominente

Venen (z.B. in Konus- und Epikonushöhe) von kleinen Meningeoseknoten bzw. Artefakten zu unterscheiden bzw. bei einer vorhandenen Meningeose die exakte Ausdehnung zu dokumentieren. Diese können in 2D als Turbospinecho (TSE) - oder 3D-Gradientenechotechnik (GE) angefertigt werden (13). Zur alleinigen Frage nach einer Meningeose sind T1w Sequenzen nach iv-KM-Gabe meist ausreichend, was im Anschluss an eine Kopfuntersuchung möglich ist. Die Zeitgrenze von ca. 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe sollte nicht überschritten werden. Durch dieses Procedere kann auf eine erneute Kontrastmittelgabe und ggf. Narkose für eine alleinige spinale MRT verzichtet werden. Ohne native T1w und T2w Serien verkürzt sich die Untersuchungszeit, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit für Bewegungsartefakte reduziert, die besonders bei unkooperativen Patienten meist die späteren Sequenzen betreffen. Eine Fettsättigung ist bei der Frage nach einer Meningeose nicht sinnvoll, da im Intraduralraum im Gegensatz zum Knochen die Beurteilbarkeit durch Fett selten erschwert wird, diese Sequenzen jedoch mit erheblichen Artefakten verknüpft sein können. Falls die alleinige T1w nach i.v. KM-Gabe die Differenzierung zwischen Gefäßen und Meningeose nicht ermöglicht, kann eine anschließende T2w-Sequenz hilfreich sein. Hier ist die hochaufgelöste 3D-Sequenz der 2D T2 TSE vorzuziehen. Wenn im Einzelfall die Differenzierung von KM-Anreicherung und Fett erforderlich ist, z.B. bei einem „Fatty filum“, kann eine T1w Sequenz nach i.v. KM-Gabe mit Fettsättigung ergänzt werden.

Wenn die lokalen technischen Gegebenheiten eine suffiziente DWI ermöglichen, sollte diese bei einer Tumorerkrankung mit hoher Zellularität, wie Medulloblastom, ATRT oder Keimzelltumor nach Möglichkeit angeschlossen werden (68).

Eine spinale MRT-Untersuchung nach Operationen in der hinteren Schädelgrube kann ebenso wie Untersuchungen nach Liquorentnahme durch ein unspezifisches subdurales Enhancement verwirrend aussehen. Dieses Bild ist typisch und darf nicht mit einer Meningeose verwechselt werden. Es kann jedoch eine solche maskieren, weshalb eine Wiederholung der spinalen MRT nach 2-3 Wochen erfolgen sollte (1, 9, 24, 25, 38, 76).

Tabelle 2

	Sequenz	Technik	Parameter	Schnittführung
<b>1.5 und 3T</b>				
Essentiell ggf.	T1w KM	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal, vollständiger spinaler Liquorraum
	T1w KM	2D TSE/ FSE oder 3D VIBE/ o.ä. 3D GE-Sequenzen	4mm SD, ohne Distanz 2mm SD Rekonstruktion	axial, auffällige und unklare Höhen axial, auffällige und unklare Höhen
Optional	T2w hochaufgelöst	2D oder 3D CISS/ B FFE/ FIESTA	≤ 1mm SD keine Distanz, isotrop	sagittal oder axial
	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial
	DWI mit ADC	2D EPI, b=0 und 1000 mit ADC-Karte	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial
	T1w KM mit Fettsättigung		≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial

### Spinale MRT bei spinaler Lokalisation eines ZNS-Tumors:

Die Standard-MRT der Wirbelsäule umfasst sagittale T1w- und T2w- Sequenzen mit einer Schichtdicke von ≤ 3 mm in Anpassung an die Größe des Kindes. Vor Kontrastmittelapplikation empfiehlt es sich, axiale Serien durch die Tumorregion in T1w und T2w durchzuführen. Nach Kontrastmittelapplikation werden axiale und sagittale T1w-Serien angefertigt. Eine Diffusionswichtung sollte zur Spezifizierung angefertigt werden, wenn die technischen Voraussetzungen dies ermöglichen. Eine ergänzende fettunterdrückte Sequenz kann bei extramedullären Tumoren sinnvoll sein. Zur Frage der Dissemination sollte der gesamte Spinalkanal dargestellt werden, sowie in Analogie zu kraniellen Tumoren, auch eine Diagnostik des kraniellen Liquorraums erfolgen.

Im Gegensatz zu kraniellen Tumoren sind die bildgebenden Charakteristika von spinalen intramedullären Tumoren weniger spezifisch. Zu den Ausnahmen zählen Ependymome und andere stark vaskularisierte Tumoren wie Hämangioblastome mit Häm siderinkäppchen oder einer Siderose der Meningen. Viel deutlicher als die Morphologie bestimmen das Alter und

disponierende Vorerkrankungen wie die Neurofibromatosen die zu erwartende Histologie. Bei extramedullären Tumoren begründet oft die Lage und Ausdehnung die wahrscheinliche Artdiagnose.

Tabelle 3:

	Sequenz	Technik	Parameter	Schnittführung
<b>1.5 und 3T</b>				
Essentiell	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal, vollständiger spinaler Liquorraum
	T1w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal, vollständiger spinaler Liquorraum
	T1w KM	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal, vollständiger spinaler Liquorraum
	T1w KM	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial, auffällige und unklare Höhen
		oder 3D VIBE/ o.ä. 3D GE-Sequenzen	2mm SD Rekonstruktion	axial, auffällige und unklare Höhen
ggf.	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	axial, auffällige und unklare Höhen
Optional	T2w	2D TSE/ FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial
	T2w hochaufgelöst	2D oder 3D CISS/ B FFE/ FIESTA	≤ 1mm SD keine Distanz, isotrop	sagittal oder axial
	DWI mit ADC	2D EPI, b=0 und 1000 mit ADC-Karte	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial
	T1w KM mit Fettsättigung	2D TSE/ FSE oder 3D SE oder TSE	≤ 3mm SD, ≤ 10 % Distanz	sagittal oder axial

**Postoperative Bildgebung:** Die frühpostoperative MRT sollte 24-48 Stunden (spätestens 72 Stunden) nach der OP angefertigt werden. Ein späterer Zeitpunkt ist zu vermeiden, da sich ca. 3 Tage nach Operationen von Läsionen im Gehirn unspezifische Schrankenstörungen entwickeln können, die von Tumorresten nicht sicher unterscheidbar sein müssen und unterschiedlich lange persistieren können (24). Ebenso sollte ein früherer Zeitpunkt vermieden werden, da bei Untersuchung unmittelbar nach der Operation unspezifische KM-Austritte durch Gefäßeröffnung während der Operation möglich sind, die eine tumorbedingte KM-Aufnahme vortäuschen und Artefakte durch Luft stärker sein können (75). Sequenzen, Schichtführung und Feldstärke des MRT-Gerätes sollten mit der präoperativen Untersuchung vergleichbar sein. Bei Bewertung der postoperativen MRT sollte der Operationsbericht vorliegen und bei der Befundung entsprechend gewürdigt werden.

Bisher liegt nur eine Studie vor, bei der eine Gleichwertigkeit des intraoperativen Abschluss-MRT mit dem frühpostoperativen MRT nach 24-72 Stunden gezeigt wird. Diese wurde an einem 3T MRT durchgeführt. Als Voraussetzung wird formuliert, dass die Untersuchung leitlinienkonform und vergleichbar mit der präoperativen MRT ist, die Durchführung und Beurteilung durch einen Radiologen erfolgt, der in der Diagnostik von pädiatrischen ZNS-Tumoren erfahren ist, und der Abschlussbericht im Konsens mit dem operierenden Neurochirurgen erstellt wird (7).

**Verlaufs-MRT:** Bei Verlaufsuntersuchungen ist auf eine Vergleichbarkeit des MRT-Geräts, der Sequenzen, der Schichtdicken und der Schichtorientierung sowie Substanz und Dosis des jeweiligen Kontrastmittels zu achten. Wegen des unterschiedlichen Kontrastes zwischen Marklager und Kortex können MRT-Bilder, die an einem 3T- Gerät angefertigt wurden, nur sehr bedingt mit MRT-Bildern verglichen werden, die an einem 1,5 T Gerät angefertigt wurden. Um Untersuchungen korrekt planen zu können, ist es unabdingbar, die Voruntersuchungen zu kennen (76).

In der Verlaufsdiagnostik können, besonders nach Radiatio und Chemotherapie, Veränderungen dargestellt werden, bei denen allein mit der Basis-MRT trotz DWI eine Differenzierung zwischen Progress und Pseudoprogress nicht möglich ist (3). Hier kann die MR-Perfusion und MR-Spektroskopie bei der Differenzierung zwischen hoch proliferativem Tumorgewebe und reaktiven bzw. narbigen Veränderungen helfen. Trotz dieser Zusatzdiagnostik verbleiben Konstellationen, bei denen allein der Verlauf die bildgebende Klärung gibt (39).

Die alleinige diagnostische **zerebrale Angiographie** in DSA-Technik ist heute in der Untersuchung von ZNS-Tumoren durch die MRT abgelöst worden. Eine seltene Berechtigung

hat sie bei Indikationsstellung und Durchführung der präoperativen Embolisation hypervaskularisierter Tumore (36, 74).

### **Nuklearmedizinische Verfahren:**

Als nuklearmedizinisches Verfahren steht die Aminosäure-PET ( $^{11}\text{C}$ -Methionin, O-(2- $^{18}\text{F}$ )Fluorethyl)-L-tyrosin (21) und 3,4-dihydroxy-6- $^{18}\text{F}$ -fluoro-L-phenylalanine (FDOPA) zur Verfügung (43). Die Anreicherung wird unabhängig von einer Schrankenstörung bei Gliomen zum Nachweis vitaler Tumoranteile eingesetzt. Dies kann bei multifokalen oder heterogenen Tumoren die Wahl des Biopsieortes erleichtern, postoperativ zum Nachweis residuellen Tumorgewebes verwendet werden, oder die Differenzierung eines Rezidivs gegen Therapie-induzierte Veränderungen ermöglichen (35, 47, 59, 60, 66). Auch für die Therapieplanung (Operation, Strahlentherapie) kann die Aminosäure-PET ergänzend eingesetzt werden. Eine aktuelle Übersicht geben die gemeinsamen EANM/SIOPE/RAPNO-Praxisrichtlinien/SNMMI-Verfahren Standards für die Bildgebung von pädiatrischen Gliomen mittels PET mit radioaktiv markierten Aminosäuren und  $^{18}\text{F}$ FDG: Version 1.0. (56). Die Somatostatinrezeptor-Expression kann nuklearmedizinisch dargestellt und zum Tumornachweis (z.B. bei Medulloblastomen) eingesetzt werden.

**Zufallsbefunde:** Wenn sich in der Bildgebung als Zufallsbefund bei Patienten ohne oder mit nur geringer Tumorsymptomatik bzw. bei Probanden Hinweise auf das Vorliegen eines ZNS-Tumors ergeben, ist die Indikation zu weiterführenden invasiven Diagnoseverfahren (z.B. Biopsien, Operationen) vor allem auch von den folgenden therapeutischen Konsequenzen abhängig zu machen. Während dies bei radiologischen Hinweisen auf Malignität in der Regel zeitnah erforderlich ist, ist bei indolenten, umschriebenen Befunden ohne Hinweise auf einen höhergradigen Tumor in der Regel ein abwartendes Verhalten mit regelmäßigen (z.B. 3- bis 6-monatlichen) MRT-Kontrollen zu bevorzugen (32) (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-024.html>).

### *Ophthalmologie*

Die Untersuchung des Augenhintergrundes gibt Aufschluss über das Ausmaß der intrakraniellen Drucksteigerung (Stauungspapille). Eine akut entstandene Hirndrucksteigerung führt allerdings erst mit zeitlicher Latenz zur Ausbildung von Stauungspapillen. Lediglich intermittierende Drucksteigerungen können über Jahre die Entwicklung einer Stauungspapille vermissen lassen. Eine chronische Hirndrucksteigerung führt zur Papillenatrophie, sodass eine Gefäßstauung und Papillenschwellung nicht mehr erfasst werden können. Die Häufigkeit des Vorliegens einer Stauungspapille bei Diagnose wird mit bis zu 35% angegeben (78, 79).

Fundoskopie, Visusbestimmung und Gesichtsfelduntersuchung sind darüber hinaus bei allen suprasellären und intraorbitalen Raumforderungen und Prozessen im weiteren Bereich der Sehbahn bis zur Sehrinde initial, im Verlauf und auch im Rahmen der Nachsorge essentiell. Während es auf der Hand liegt, dass fast alle diese Kinder mehr oder weniger ausgeprägte visuelle Beeinträchtigungen aufweisen (häufig führen diese zur Diagnose!), wird das Ausmaß der Sehbehinderung im Verlauf bisher nur selten angegeben. Eine australische Gruppe beschrieb bei 54 Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 und Sehbahngliomen bei 31,5% eine schwere Sehbehinderung auf dem schlechteren Auge, und bei 16,7% eine bilaterale mäßige bis schwere Sehbehinderung (70). Mit ausreichend Zeit und Zuwendung kann selbst bei Kindern unter 7 Jahren im Rahmen wiederholter Untersuchungen ein exakter Befund erhoben

werden. Für die ophthalmologische Untersuchung gibt es zumindest für NF1-Patienten eine internationale Empfehlung (13, 22). Hierbei hat sich die Visusbestimmung als zentraler Endpunkt für klinische Studien etabliert, da andere Endpunkte wie visuell evozierte Potentiale und Gesichtsfeld für eine multizentrische Erfassung nicht ausreichend robust sind. Zunehmend gewinnt die Bestimmung der retinalen Faserschichtdicke mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) an Bedeutung, da diese als Surrogat sehr gut mit dem Visus korreliert. Mit handgehaltenen Geräten können auch jüngere und nicht kooperative Patienten in Sedierung untersucht werden (4-6, 55, 80).

### *HNO-ärztliche Untersuchung*

Hör- und Labyrinthfunktionsprüfungen sind bei Prozessen im Bereich des kaudalen Hirnstamms und im Kleinhirnbrückenwinkel erforderlich, da hier tumorbedingt Hör- und vestibuläre Störungen auftreten können (34). Regelmäßige Hörprüfungen unter Einschluss des Hochtonbereiches sollten deshalb vor einer Bestrahlung, insbesondere mit Einschluss des Felsenbeins, und vor jedem Chemotherapieblock mit Gabe von Platin-Präparaten sowie im Rahmen der Nachsorge nach Chemotherapie oder Strahlentherapie erfolgen.

### *Endokrinologische Diagnostik*

Hypothalamisch-hypophysäre Funktionsstörungen können nicht nur durch den Tumor selbst und eine eventuelle Operation, sondern auch durch eine Strahlentherapie (primäre oder randständige Einbeziehung dieser Region) hervorgerufen werden. Im Spätstatus zeigen fast alle Ganzhirn-bestrahlten Kinder eine verminderte Wachstumshormonproduktion, während die Schilddrüsen- und adrenale Achse sehr viel seltener betroffen sind (26, 65). Die endokrinologische Diagnostik mit Einschluss von Belastungstests ist deshalb bei allen Raumforderungen der Sellaregion nach Operation und Strahlentherapie sowie nach jeder Ganzhirnbestrahlung integraler Bestandteil der Nachsorge (genaueres siehe AWMF-Leitlinien Kraniopharyngeom und Medulloblastom, sowie S3-Leitlinie "Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter"). Eine aufwendige endokrinologische Diagnostik (Belastungstests) ist bei akuter Hirndrucksymptomatik oder Gefährdung der Sehfunktion nicht erforderlich. Eine präoperative endokrinologische Basisdiagnostik sollte bei allen Patienten mit intrakraniellen Tumoren erfolgen, sollte aber eine ggf. notwendige prophylaktische perioperative Cortisolsubstitution in Stressdosierung bzw. eine Dexamethasontherapie zur Hirnödemprophylaxe berücksichtigen. Sie sollte auf keinen Fall die notwendige Operation verzögern.

### *Neurophysiologische Untersuchungen*

Diese können als funktionelle Untersuchungsverfahren Funktionsstörungen objektivieren und im Verlauf unter Umständen sensitiv anzeigen. Sie sollten initial in Abhängigkeit von Zustand des Patienten und der Therapiedringlichkeit durchgeführt werden.

- Elektroenzephalographie (EEG): Indiziert zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Auftreten zerebraler Anfälle. Ein Herdbefund kann Hinweis auf eine supratentorielle Raumforderung sein, kann dabei aber auch fehlen. In der Verlaufskontrolle des Tumors (Rezidiv, Wachstum, Metastasierung) ist das EEG dem MRT deutlich unterlegen und in dieser Indikation obsolet.
- Visuell evozierte Potentiale (VEP): Indiziert bei suprasellären Prozessen und anderen Tumoren der Sehbahn. Diese können eine zunehmende Druckschädigung/Infiltration der Sehbahn evtl. früher anzeigen als das MRT. Die neurophysiologische Untersuchung der Sehbahn kann nicht als Ersatz für eine zusätzliche ausführliche ophthalmologische

Untersuchung gewertet werden.

- Akustisch evozierte Hirnstammpotenziale (AEHP) und somatosensibel evozierte Potenziale (12): Relativ indiziert bei Prozessen im kaudalen Hirnstamm.

### *Neuropsychologie*

Neuropsychologische und kognitive Defekte können durch den Hirntumor selbst oder durch Therapiefolgen hervorgerufen werden. Diese Defizite sind umso gravierender, je früher das Kind erkrankt und behandelt werden muss. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Strahlentherapie zu, die in Abhängigkeit von Bestrahlungsvolumen, -Dosis und -Alter teils zu erheblichen intellektuellen Defiziten führen kann (28, 53). Eine neurokognitive Evaluation ist zur Abschätzung krankheits- und therapiebedingter kognitiver Defizite, Verhaltensstörungen und bei emotionalen Auffälligkeiten erforderlich und kann z.B. nach den Empfehlungen der PSAPOH erfolgen (71). Eine prätherapeutische Untersuchung liefert Ausgangswerte und erleichtert damit später die ätiologische Zuordnung auftretender Probleme, ist aber häufig z.B. bei akuter Hirndrucksymptomatik nicht möglich (23). Bei Tumoren in der Nähe kritischer Hirnregionen kann mittels neuropsychologischer Testung, selektivem Wada-Test und funktioneller MRT das Risiko postoperativer Residuen besser eingeschätzt werden, welches besonders bei indolenten, niedrig-gradigen Tumoren mit ausschließlich epilepsiechirurgischer OP-Indikation relevant ist.

### *Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Hirntumoren im Verlauf und nach Therapie ist ein wesentlicher Prädiktor für die Verarbeitung der Erkrankung und die langfristige Reintegration der betroffenen Patienten. Sie umschließt auch eine Erfassung spezifischer Funktionen und Symptome wie Schmerz, Fatigue und Verhaltensauffälligkeiten, wofür heute spezielle Testinstrumente als Standardinstrumente gelten (44). Für Patienten mit eingeschränktem Sehvermögen kann die Lebensqualität (QOL) mit einem speziell angepassten Fragebogen erfasst werden (57).

Da neuropsychologische Defizite ebenfalls häufig und alltagsrelevant sind, sollten Kinder mit ZNS-Tumoren zu geeigneten Zeitpunkten entsprechend getestet werden (72).

### *Liquordiagnostik*

Die Liquordiagnostik mittels Lumbalpunktion ist zu unterlassen, solange bei klinischem Verdacht auf eine intrakranielle Raumforderung nicht durch die bildgebenden Verfahren ausgeschlossen ist, dass eine große intrakranielle Masse oder ein Okklusionshydrozephalus vorliegen (Einklemmungsgefahr). Wenn durch die bildgebenden Verfahren Kontraindikationen ausgeschlossen werden konnten, kann eine Liquoruntersuchung aus differenzialdiagnostischen Gründen (z.B. zum Ausschluss entzündlicher Prozess) sinnvoll sein. Die Beurteilung des Liquors bezüglich einer disseminierten Tumorzellaussaat (M1) ist bei potenziell metastasierenden Tumoren notwendig und im Rahmen von Studienprotokollen erforderlich. Die Liquoruntersuchung und die MRT sind dabei als sich ergänzende Verfahren aufzufassen, da bei beiden Verfahren falsch negative Ergebnisse gefunden werden (insbesondere eine falsche Negativität für Tumorzellen im Liquor abhängig von dem Ort und der Menge an gewonnenem Liquor, den Aufbereitungsverfahren und der Anzahl an Kontrollpunktionen). Die Beurteilung von Liquorpräparaten sollte durch darin erfahrene Referenzzentren erfolgen. Eine Artdiagnose aus dem Liquor (liquid biopsy) allein ist i.d.R. nicht möglich bzw. heute noch als experimentell zu betrachten.

### *Tumormarker*

Untersuchung von Tumormarkern in Serum (und ggf. Liquor): Tumormarker (AFP, CEA,  $\beta$ -HCG, PLAP, Prolactin) sollten bei allen suprasellären und epiphysären Mittellinientumoren und bei Verdacht auf sezernierende Keimzelltumoren präoperativ in Liquor und Blut untersucht werden, da sie den weiteren Gang der Diagnostik und Therapie leiten können.

### *Histopathologie und Tumorbilogie*

Da die Artdiagnose zunächst offen ist und auch Entzündungen, Abszesse, umschriebene Blutungen und reine Zysten sich als intrakranielle Raumforderung präsentieren können, muss in der Regel die endgültige Diagnose durch eine kombinierte histopathologische und molekularbiologische Untersuchung gesichert werden.

- Ausnahmen können die folgenden vier Konstellationen darstellen:
  - Im Rahmen einer NF1 bei Tumoren, die eindeutig der Sehbahn zugeordnet werden können und die bildgebend die Charakteristika niedriggradiger Gliome erfüllen.
  - Sezernierende maligne Keimzelltumoren können an den erhöhten Tumormarkern im Serum und/oder Liquor erkannt werden und erfordern nicht in jedem Fall eine risikoreiche Biopsie.
  - Bifokale Germinome, bei denen eine Tumormarkererhöhung im Serum und Liquor ausgeschlossen wurde und der Tumorsitz eindeutig den typischen Lokalisationen Pinealis- und intra-/suprasellären Region zugeordnet werden kann.
  - Maligne, diffus intrinsisch wachsende Ponsgliome können bei Vorliegen ihrer spezifischen Bildgebung hinreichend sicher charakterisiert werden. Eine biopsische Gewinnung von Tumormaterial sollte bei vertretbarem operativem Risiko aus therapeutischen (zur Target-Therapie) und aus wissenschaftlichen Gründen (molekularbiologische Tumoranalyse) im Rahmen von Studien erwogen werden.

Die integrierte histologische und molekularbiologische Diagnostik kann im Rahmen einer sowieso geplanten Resektion, einer gezielten offenen Probebiopsie oder einer stereotaktischen Biopsie erfolgen (10). Die diagnostische Bewertung wird primär vom lokalen Neuropathologen durchgeführt und folgt den Richtlinien der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS (10, 73). Eine zusätzliche zentrale Beurteilung durch studienspezifische neuropathologische Referenzzentren und ggf. durch von der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie mandatierte Hirntumorreferenzzentren ist für alle Patienten höchst empfehlenswert und in Therapiestudien in der Regel zwingend erforderlich.

Für viele ZNS-Tumoren des Kindes- und Jugendalters wurden in den letzten Jahren histologisch-molekulare Parameter definiert, die für die Therapiestratifizierung relevant sind (30). So haben neben der konventionellen Histopathologie einschließlich der Immunphänotypisierung mittels Immunhistochemie molekulargenetische Untersuchungen zunehmend an Bedeutung gewonnen, zum Beispiel die DNA-Mutationsanalyse mittels verschiedener Sequenzierungsmethoden, DNA-Methylierungsanalysen durch Bead-Array-Hybridisierung, genomweite Kopienzahlanalysen und Analysen spezifischer Fusionstranskripte (64). So sind biologische Parameter bei zahlreichen ZNS-Tumorentitäten inzwischen für die postoperative Therapiestratifizierung im Rahmen von Studien relevant (z.B. Mutation in Genen wie *CTNNB1* oder *TP53*, Amplifikation von *MYC* oder *MYCN*, Monosomie 6 beim Medulloblastom). Die routinemäßige Asservierung von sterilem nativen

und schockgefrorenem Tumormaterial ist sowohl für einen Teil der Analysen in der Primärsituation als auch insbesondere für die Auswahl eventueller zielgerichteter Therapiekonzepte in der Rezidivsituation und für die Validierung neuer prognostischer Parameter sinnvoll (INFORM-Analyse, Drugsensitivitätstestung, Tumorbanking) (11, 30). Darüber hinaus sollte bei bestimmten Tumorentitäten mit besonders hohem Assoziationsrisiko zu Tumorprädispositionssyndromen (z.B. SHH-MB, WNT-MB ohne *CTNNB1* Mutation, ATRT, Plexuskarzinom, Hochgradigen Gliomen, etc.) den Familien zeitnah eine humangenetische Beratung und Keimbahndiagnostik angeboten werden. Diese sollte abgeschlossen sein, bevor die Patienten mit einer Strahlentherapie beginnen.

#### ***Weitere übliche präoperative Diagnostik***

- Körperliche Untersuchung mit Somatogramm, Röntgenaufnahme der Lungen, EKG, evtl. Echokardiographie (in Abhängigkeit von Operationsmethode und -lagerung), Laboruntersuchung mit Blutbild, Gerinnungsstatus, Elektrolyten, im Rahmen von Therapiestudien LDH und NSE. Augenärztliche Untersuchung.

#### ***Weitere Metastasendiagnostik (bei potenziell metastasierenden Tumoren)***

- Im Einzelfall nützlich: Schädelsonographie bei Säuglingen, Skelettröntgen oder -szintigraphie, Knochenmarkaspiration oder -biopsie (bei klinischen/hämatologischen Auffälligkeiten), Ganzkörper-MRT (bei ATRT und gehäuft synchronen Tumoren im Rahmen eines Rhabdoidtumordispositionssyndroms immer empfohlen) oder CT-Thorax/-Abdomen (ggf. bei ATRT falls kein Ganzkörper-MRT möglich). Im Einzelfall zielgerichtetes MRT bei klinischer Symptomatik z.A. M4-Status oder Ganzkörper-MRT zur Primärtumorsuche.

#### ***Spezielle Diagnostik vor Beginn einer etwaigen Radiotherapie***

- Vor Durchführung einer Strahlentherapie können im Einzelfall für die Bestrahlungsplanung spezielle zusätzliche Untersuchungen notwendig werden, die mit den Radiotherapeuten abgesprochen werden müssen.

#### ***Zusätzlich empfehlenswerte Untersuchungen zur Erfassung der Schädigung durch den Tumor oder die Therapie***

- Endokrinologische Diagnostik
- Psychologische/kognitive Testung
- Je nach Tumorsitz augenärztliche Diagnostik
- Audiometrie
- Neurophysiologische Untersuchungen
- Untersuchung der Lebensqualität

#### ***Zusätzliche Untersuchungen zur Erfassung eines Tumorprädispositionssyndroms***

- Humangenetische Beratung und Keimbahndiagnostik gemäß Gendiagnostikgesetz von Familien mit Kindern mit ZNS-Tumor-Entitäten, die vermehrt mit Keimbahnmutationen assoziiert sind (z.B. bei ATRT, Plexuskarzinom, Kindern mit SHH-Medulloblastomen, *CTNNB1*-Wildtyp WNT-Medulloblastomen und hochgradigen Gliomen) oder bei klinischem Verdacht auf eine Neurophakomatose (z.B. NF1, NF2, TSC) (31, 61)

***Notwendige Diagnostik im Rahmen der Nachsorge*** (krankheitsspezifische Nachsorgepläne sind unter [http://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e1738/e1756/index\\_ger.html](http://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e1738/e1756/index_ger.html) zu finden)

- Anamnese und neurologische Untersuchung

- Kraniales MRT drei Monate nach Operation, danach 1/4- bis 1/2-jährlich, nach 2 Jahren 1/2-jährlich bis jährlich (falls im Rahmen von Therapiestudien nicht anders vorgesehen), nach 10 Jahren in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf
- Bei Verdacht auf ein Rezidiv sollte, soweit mit vertretbaren OP-Risiken möglich, zumindest eine Biopsie zur histologischen Sicherung und Abgrenzung von einem Zweitmalignom sowie zur molekularen Tumordiagnostik (Targetanalyse, Drugsensitivitätstestung) angestrebt werden.
- Neuropsychologische Untersuchung
- Verlaufsuntersuchungen zur Lebensqualität
- Endokrinologische Diagnostik nach Operation/Strahlentherapie von Tumoren der Sellaregion und jeder Ganzhirn-Strahlentherapie (siehe Leitlinie Kraniopharyngeom und Medulloblastom, und S3-Leitlinie "Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter")
- HNO-Untersuchung (Audiometrie)
- Je nach Tumorsitz augenärztliche Diagnostik
- Neurophysiologische Untersuchungen (siehe oben)

#### ***In Erprobung befindliche Methoden***

- Neue diagnostische Methoden aus Liquor oder Blut zur Tumor-Diagnostik bei Erstdiagnose oder Rezidiv („liquid biopsy“)

## Literatur REFERENCES

1. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994; 34 1:45-60; discussion -1.
2. Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 1993; 33 6:1026-9; discussion 9-30.
3. Asao C, Korogi Y, Kitajima M, Hirai T, Baba Y, Makino K, Kochi M, Morishita S, Yamashita Y. Diffusion-weighted imaging of radiation-induced brain injury for differentiation from tumor recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26 6:1455-60.
4. Avery RA, Cnaan A, Schuman JS, Chen CL, Glaug NC, Packer RJ, Quinn GE, Ishikawa H. Intra- and inter-visit reproducibility of ganglion cell-inner plexiform layer measurements using handheld optical coherence tomography in children with optic pathway gliomas. *Am J Ophthalmol* 2014; 158 5:916-23.
5. Avery RA, Cnaan A, Schuman JS, Trimboli-Heidler C, Chen CL, Packer RJ, Ishikawa H. Longitudinal Change of Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children With Optic Pathway Gliomas. *Am J Ophthalmol* 2015; 160 5:944-52 e1.
6. Avery RA, Mansoor A, Idrees R, Trimboli-Heidler C, Ishikawa H, Packer RJ, Linguraru MG. Optic pathway glioma volume predicts retinal axon degeneration in neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2016; 87 23:2403-7.
7. Avula S, Jaspan T, Pizer B, Pettorini B, Garlick D, Hennigan D, Mallucci C. Comparison of intraoperative and post-operative 3-T MRI performed at 24-72 h following brain tumour resection in children. *Neuroradiology* 2021; 63 8:1367-76.
8. Avula S, Peet A, Morana G, Morgan P, Warmuth-Metz M, Jaspan T, European Society for Paediatric Oncology -Brain Tumour Imaging G. European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) MRI guidelines for imaging patients with central nervous system tumours. *Childs Nerv Syst* 2021; 37 8:2497-508.
9. Cairncross JG, Pexman JH, Rathbone MP, DelMaestro RF. Postoperative contrast enhancement in patients with brain tumor. *Ann Neurol* 1985; 17 6:570-2.
10. WHO Classification of Tumours Editorial Board (2021) Central nervous system tumours. 5th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer
11. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, Sahm F, Chavez L, Reuss DE, Kratz A, Wefers AK, Huang K, Pajtler KW, Schweizer L, Stichel D, Olar A, Engel NW, Lindenberg K, Harter PN, Braczynski AK, Plate KH, Dohmen H, Garvalov BK, Coras R, Holsken A, Hewer E, Bewerunge-Hudler M, Schick M, Fischer R, Beschorner R, Schittenhelm J, Staszewski O, Wani K, Varlet P, Pages M, Temming P, Lohmann D, Selt F, Witt H, Milde T, Witt O, Aronica E, Giangaspero F, Rushing E, Scheurlen W, Geisenberger C, Rodriguez FJ, Becker A, Preusser M, Haberler C, Bjerkvig R, Cryan J, Farrell M, Deckert M, Hench J, Frank S, Serrano J, Kannan K, Tsirogos A, Bruck W, Hofer S, Brehmer S, Seiz-Rosenhagen M, Hanggi D, Hans V, Rozsnoki S, Hansford JR, Kohlhof P, Kristensen BW, Lechner M, Lopes B, Mawrin C, Ketter R, Kulozik A, Khatib Z, Heppner F, Koch A, Jouvet A, Keohane C, Muhleisen H, Mueller W, Pohl U, Prinz M, Benner A, Zapatka M, Gottardo NG, Driever PH, Kramm CM, Muller HL, Rutkowski S, von Hoff K, Fruhwald MC, Gnekow A, Fleischhack G, Tippelt S, Calaminus G, Monoranu CM, Perry A, Jones C, Jacques TS, Radlwimmer B, Gessi M, Pietsch T, Schramm J, Schackert G, Westphal M,

- Reifenberger G, Wesseling P, Weller M, Collins VP, Blumcke I, Bendszus M, Debus J, Huang A, Jabado N, Northcott PA, Paulus W, Gajjar A, Robinson GW, Taylor MD, Jaunmuktane Z, Ryzhova M, Platten M, Unterberg A, Wick W, Karajannis MA, Mittelbronn M, Acker T, Hartmann C, Aldape K, Schuller U, Buslei R, Lichter P, Kool M, Herold-Mende C, Ellison DW, Hasselblatt M, Snuderl M, Brandner S, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 2018; 555 7697:469-74.
12. Chang CH, Housepian EM, Herbert C, Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969; 93 6:1351-9.
  13. Cho HH, Choi YH, Cheon JE, Lee SM, Kim WS, Kim IO, Paek M. Free-Breathing Radial 3D Fat-Suppressed T1-Weighted Gradient-Echo Sequence for Contrast-Enhanced Pediatric Spinal Imaging: Comparison With T1-Weighted Turbo Spin-Echo Sequence. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207 1:177-82.
  14. Cohen ME DP. Brain tumors in children. Principles of diagnosis and treatment. *Raven Press, New York* 1994.
  15. Comi AM, Backstrom JW, Burger PC, Duffner PK. Clinical and neuroradiologic findings in infants with intracranial ependymomas. Pediatric Oncology Group. *Pediatr Neurol* 1998; 18 1:23-9.
  16. Cooney TM, Cohen KJ, Guimaraes CV, Dhall G, Leach J, Massimino M, Erbetta A, Chiapparini L, Malbari F, Kramer K, Pollack IF, Baxter P, Laughlin S, Patay Z, Young Poussaint T, Warren KE. Response assessment in diffuse intrinsic pontine glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol* 2020; 21 6:e330-e6.
  17. Dekkers IA, Roos R, van der Molen AJ. Gadolinium retention after administration of contrast agents based on linear chelators and the recommendations of the European Medicines Agency. *Eur Radiol* 2018; 28 4:1579-84.
  18. Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 2002; 161 12:663-7.
  19. Erdmann F KP, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz* 2020:43.
  20. Erker C, Tamrazi B, Poussaint TY, Mueller S, Mata-Mbemba D, Franceschi E, Brandes AA, Rao A, Haworth KB, Wen PY, Goldman S, Vezina G, MacDonald TJ, Dunkel IJ, Morgan PS, Jaspan T, Prados MD, Warren KE. Response assessment in paediatric high-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol* 2020; 21 6:e317-e29.
  21. Fangusaro J, Witt O, Hernaiz Driever P, Bag AK, de Blank P, Kadom N, Kilburn L, Lober RM, Robison NJ, Fisher MJ, Packer RJ, Young Poussaint T, Papusha L, Avula S, Brandes AA, Bouffet E, Bowers D, Artemov A, Chintagumpala M, Zurakowski D, van den Bent M, Bison B, Yeom KW, Taal W, Warren KE. Response assessment in paediatric low-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol* 2020; 21 6:e305-e16.
  22. Fisher MJ, Avery RA, Allen JC, Ardern-Holmes SL, Bilaniuk LT, Ferner RE, Gutmann DH, Listernick R, Martin S, Ullrich NJ, Liu GT, Collaboration REI. Functional outcome measures for NF1-associated optic pathway glioma clinical trials. *Neurology* 2013; 81 21 Suppl 1:S15-24.
  23. Fleischhack G, Rutkowski S, Pfister S, Pietsch T, Tippelt S, Warmuth-Metz M, Bison B, van Velthoven-Wurster V, Messing-Jünger M, Kortmann R-D, Timmermann B,

- Slavc I, Witt O, Gnekow AK, Hernáiz Driever P, Kramm C, Benesch M, Frühwald MC, Hasselblatt M, Müller HL, Sörensen N, Kordes UR, Calaminus G. ZNS-Tumoren. In: Niemeyer C, Eggert A, eds. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018.
24. Forsting M, Albert FK, Kunze S, Adams HP, Zenner D, Sartor K. Extirpation of glioblastomas: MR and CT follow-up of residual tumor and regrowth patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14 1:77-87.
  25. Forsyth PA, Petrov E, Mahallati H, Cairncross JG, Brasher P, MacRae ME, Hagen NA, Barnes P, Sevick RJ. Prospective study of postoperative magnetic resonance imaging in patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 1997; 15 5:2076-81.
  26. Fouladi M, Wallace D, Langston JW, Mulhern R, Rose SR, Gajjar A, Sanford RA, Merchant TE, Jenkins JJ, Kun LE, Heideman RL. Survival and functional outcome of children with hypothalamic/chiasmatic tumors. *Cancer* 2003; 97 4:1084-92.
  27. Fukushima S, Yamashita S, Kobayashi H, Takami H, Fukuoka K, Nakamura T, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura H, Totoki Y, Kato M, Suzuki T, Mishima K, Yanagisawa T, Mukasa A, Saito N, Kanamori M, Kumabe T, Tominaga T, Nagane M, Iuchi T, Yoshimoto K, Mizoguchi M, Tamura K, Sakai K, Sugiyama K, Nakada M, Yokogami K, Takeshima H, Kanemura Y, Matsuda M, Matsumura A, Kurozumi K, Ueki K, Nonaka M, Asai A, Kawahara N, Hirose Y, Takayama T, Nakazato Y, Narita Y, Shibata T, Matsutani M, Ushijima T, Nishikawa R, Ichimura K, Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis C. Genome-wide methylation profiles in primary intracranial germ cell tumors indicate a primordial germ cell origin for germinomas. *Acta Neuropathol* 2017; 133 3:445-62.
  28. Fuss M, Poljanc K, Hug EB. Full Scale IQ (FSIQ) changes in children treated with whole brain and partial brain irradiation. A review and analysis. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 12:573-81.
  29. G J. Clinical presentation of space-occupying lesions of the central nervous system. In: Voth D, Gutjahr P, Langmaid C (eds) *Tumours of the central nervous system in infancy and childhood* Springer-Verlag, Berlin 1982.
  30. Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* 2015; 33 27:2986-98.
  31. Gargallo P, Oltra S, Yanez Y, Juan-Ribelles A, Calabria I, Segura V, Lazaro M, Balaguer J, Tormo T, Dolz S, Fernandez JM, Fuentes C, Torres B, Andres M, Tasso M, Castel V, Font de Mora J, Canete A. Germline Predisposition to Pediatric Cancer, from Next Generation Sequencing to Medical Care. *Cancers (Basel)* 2021; 13 21.
  32. Gnekow AK, Falkenstein F, von Hornstein S, Zwiener I, Berkefeld S, Bison B, Warmuth-Metz M, Driever PH, Soerensen N, Kortmann RD, Pietsch T, Faldum A. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro Oncol* 2012; 14 10:1265-84.
  33. Gnekow AK, Kandels D, Tilburg CV, Azizi AA, Opocher E, Stokland T, Driever PH, Schouten-van Meeteren AYN, Thomale UW, Schuhmann MU, Czech T, Goodden JR, Warmuth-Metz M, Bison B, Avula S, Kortmann RD, Timmermann B, Pietsch T, Witt O. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. *Klin Padiatr* 2019; 231 3:107-35.
  34. Goncalves MI, Radzinsky TC, da Silva NS, Chiari BM, Consonni D. Speech-language and hearing complaints of children and adolescents with brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 3:706-8.

35. Grosse F, Wedel F, Thomale UW, Steffen I, Koch A, Brenner W, Plotkin M, Driever PH. Benefit of Static FET PET in Pretreated Pediatric Brain Tumor Patients with Equivocal Conventional MRI Results. *Klin Padiatr* 2021; 233 3:127-34.
36. Haliasos N, Brew S, Robertson F, Hayward R, Thompson D, Chakraborty A. Preoperative embolisation of choroid plexus tumours in children: part I-does the reduction of perioperative blood loss affect the safety of subsequent surgery? *Childs Nerv Syst* 2013; 29 1:65-70.
37. Halperin EC, Watson DM, George SL. Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer* 2001; 91 8:1444-50.
38. Harreld JH, Mohammed N, Goldsberry G, Li X, Li Y, Boop F, Patay Z. Postoperative intraspinal subdural collections after pediatric posterior fossa tumor resection: incidence, imaging, and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36 5:993-9.
39. Hygino da Cruz LC, Jr., Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32 11:1978-85.
40. Kaufmann A, Gerber NU, Kandels D, Azizi AA, Schmidt R, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Kortmann RD, Gnekow AK, Grotzer MA. Management of Primary Tectal Plate Low-Grade Glioma in Pediatric Patients: Results of the Multicenter Treatment Study SIOP-LGG 2004. *Neuropediatrics* 2018; 49 5:314-23.
41. Keene DL, Hsu E, Ventureyra E. Brain tumors in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol* 1999; 20 3:198-203.
42. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, Miller DC, Kelly PJ, Kricheff, II. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999; 211 3:791-8.
43. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, la Fougere C, Langen KJ, Lopci E, Lowe V, McConathy J, Quick HH, Sattler B, Schuster DM, Tonn JC, Weller M. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18)F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46 3:540-57.
44. Limond JA, Bull KS, Calaminus G, Kennedy CR, Spoudeas HA, Chevignard MP, Brain Tumour Quality of Survival Group ISoPO. Quality of survival assessment in European childhood brain tumour trials, for children aged 5 years and over. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19 2:202-10.
45. M Riccabona HM. Contrast agents in childhood: application and safety considerations. *Pediatric Urogenital Radiology*, 2018.
46. Manias KA, Gill SK, MacPherson L, Oates A, Pinkey B, Davies P, Zarinabad N, Davies NP, Babourina-Brooks B, Wilson M, Peet AC. Diagnostic accuracy and added value of qualitative radiological review of (1)H-magnetic resonance spectroscopy in evaluation of childhood brain tumors. *Neurooncol Pract* 2019; 6 6:428-37.
47. Marner L, Lundemann M, Sehested A, Nysom K, Borgwardt L, Mathiasen R, Wehner PS, Henriksen OM, Thomsen C, Skjoth-Rasmussen J, Broholm H, Ostrup O, Forman JL, Hojgaard L, Law I. Diagnostic Accuracy and Clinical Impact of [ 18F]FET PET in Childhood CNS tumors. *Neuro Oncol* 2021.
48. Medina LS, Kuntz KM, Pomeroy S. Children with headache suspected of having a brain tumor: a cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies. *Pediatrics* 2001; 108 2:255-63.
49. Medina LS, Pinter JD, Zurakowski D, Davis RG, Kuban K, Barnes PD. Children with headache: clinical predictors of surgical space-occupying lesions and the role of neuroimaging. *Radiology* 1997; 202 3:819-24.

50. Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery* 2002; 51 2:365-72; discussion 72-3.
51. Meyer JR, Androux RW, Salamon N, Rabin B, Callahan C, Parrish TB, Prager J, Russell EJ. Contrast-enhanced magnetization transfer MR of the brain: importance of precontrast images. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18 8:1515-21.
52. Morana G, Shaw D, MacDonald SM, Alapetite C, Ajithkumar T, Bhatia A, Brisse H, Jaimes C, Czech T, Dhall G, Fangusaro J, Faure-Contier C, Fouladi M, Hargrave D, Harreld JH, Mitra D, Nicholson JC, Souweidane M, Timmermann B, Calaminus G, Bartels U, Bison B, Murray MJ. Imaging response assessment for CNS germ cell tumours: consensus recommendations from the European Society for Paediatric Oncology Brain Tumour Group and North American Children's Oncology Group. *Lancet Oncol* 2022; 23 5:e218-e28.
53. Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE, Wallace D, Kocak M, Brouwers P, Krull K, Chintagumpala M, Stargatt R, Ashley DM, Tyc VL, Kun L, Boyett J, Gajjar A. Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2005; 23 24:5511-9.
54. Novak J, Withey SB, Lateef S, MacPherson L, Pinkey B, Peet AC. A comparison of pseudo-continuous arterial spin labelling and dynamic susceptibility contrast MRI with and without contrast agent leakage correction in paediatric brain tumours. *Br J Radiol* 2019; 92 1094:20170872.
55. Parrozzani R, Miglionico G, Leonardi F, Pulze S, Trevisson E, Clementi M, Opocher E, Licata V, Viscardi E, Pilotto E, Frizziero L, Midena E. Correlation of peripapillary retinal nerve fibre layer thickness with visual acuity in paediatric patients affected by optic pathway glioma. *Acta Ophthalmol* 2018; 96 8:e1004-e9.
56. Piccardo A, Albert NL, Borgwardt L, Fahey FH, Hargrave D, Galldiks N, Jehanno N, Kurch L, Law I, Lim R, Lopci E, Marner L, Morana G, Young Poussaint T, Seghers VJ, Shulkin BL, Warren KE, Traub-Weidinger T, Zucchetta P. Joint EANM/SIOPE/RAPNO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of paediatric gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18)F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49 11:3852-69.
57. Pieh C, Fronius M, Chopovska Y, Pepler L, Klein M, Luchtenberg M, Lagreze WA, Felius J. ["Fragebogen zum Kindlichen Sehvermogen (FKS)". Assessment of quality of life with the German version of the Children's Visual Function Questionnaire]. *Ophthalmologe* 2009; 106 5:420-6.
58. Pierce T, Kranz PG, Roth C, Leong D, Wei P, Provenzale JM. Use of apparent diffusion coefficient values for diagnosis of pediatric posterior fossa tumors. *Neuroradiol J* 2014; 27 2:233-44.
59. Pirotte B, Levivier M, Morelli D, Van Bogaert P, Detemmerman D, David P, Baleriaux D, Brotchi J, Goldman S. Positron emission tomography for the early postsurgical evaluation of pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst* 2005; 21 4:294-300.
60. Pirotte BJ, Lubansu A, Massager N, Wikler D, Goldman S, Levivier M. Results of positron emission tomography guidance and reassessment of the utility of and indications for stereotactic biopsy in children with infiltrative brainstem tumors. *J Neurosurg* 2007; 107 5 Suppl:392-9.
61. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, Debatin KM, Deubzer H, Dirksen U, Eckert C, Eggert A, Erlacher M, Fleischhack G, Fruhwald MC, Gnekow A, Goehring G, Graf N, Hanenberg H, Hauer J, Hero B, Hettmer S, von Hoff K, Horstmann M, Hoyer J, Illig T, Kaatsch P, Kappler R, Kerl K, Klingebiel T, Kontny U, Kordes U, Korholz D, Koscielniak E, Kramm CM, Kuhlen M, Kulozik AE, Lamottke B, Leuschner I, Lohmann DR, Meinhardt A, Metzler M, Meyer LH, Moser

- O, Nathrath M, Niemeyer CM, Nustede R, Pajtler KW, Paret C, Rasche M, Reinhardt D, Riess O, Russo A, Rutkowski S, Schlegelberger B, Schneider D, Schneppenheim R, Schrappe M, Schroeder C, von Schweinitz D, Simon T, Sparber-Sauer M, Spix C, Stanulla M, Steinemann D, Strahm B, Temming P, Thomay K, von Bueren AO, Vorwerk P, Witt O, Wlodarski M, Wossmann W, Zenker M, Zimmermann S, Pfister SM, Kratz CP. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 2017; 173 4:1017-37.
62. Rodis I, Mahr CV, Fehrenbach MK, Meixensberger J, Merckenschlager A, Bernhard MK, Schob S, Thome U, Wachowiak R, Hirsch FW, Nestler U, Preuss M. Hydrocephalus in aqueductal stenosis--a retrospective outcome analysis and proposal of subtype classification. *Childs Nerv Syst* 2016; 32 4:617-27.
  63. Rose H, Bennett C, Novak J, Macpherson L, Avula S, Arvanitis T, Clark C, Bailey S, Mitra D, Auer D, Grundy R, Peet A. The role of diffusion tensor imaging in the characterisation of paediatric brain tumours -a multi-centre study2019.
  64. Rutkowski S, Modena P, Williamson D, Kerl K, Nysom K, Pizer B, Bartels U, Puget S, Doz F, Michalski A, von Hoff K, Chevignard M, Avula S, Murray MJ, Schonberger S, Czech T, Schouten-van Meeteren AYN, Kordes U, Kramm CM, van Vuurden DG, Hulleman E, Janssens GO, Solanki GA, van Veelen MC, Thomale U, Schuhmann MU, Jones C, Giangaspero F, Figarella-Branger D, Pietsch T, Clifford SC, Pfister SM, Van Gool SW. Biological material collection to advance translational research and treatment of children with CNS tumours: position paper from the SIOPE Brain Tumour Group. *Lancet Oncol* 2018; 19 8:e419-e28.
  65. Schmiegelow M. Endocrinological late effects following radiotherapy and chemotherapy of childhood brain tumours. *Dan Med Bull* 2006; 53 3:326-41.
  66. Shankar A, Bomanji J, Hyare H. Hybrid PET-MRI Imaging in Paediatric and TYA Brain Tumours: Clinical Applications and Challenges. *J Pers Med* 2020; 10 4.
  67. Takami H, Fukuoka K, Fukushima S, Nakamura T, Mukasa A, Saito N, Yanagisawa T, Nakamura H, Sugiyama K, Kanamori M, Tominaga T, Maehara T, Nakada M, Kanemura Y, Asai A, Takeshima H, Hirose Y, Iuchi T, Nagane M, Yoshimoto K, Matsumura A, Kurozumi K, Nakase H, Sakai K, Tokuyama T, Shibui S, Nakazato Y, Narita Y, Nishikawa R, Matsutani M, Ichimura K. Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium. *Neuro Oncol* 2019; 21 12:1565-77.
  68. Tanenbaum LN. Clinical applications of diffusion imaging in the spine. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013; 21 2:299-320.
  69. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 3:205-16.
  70. Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: follow-up of 54 patients. *Ophthalmology* 2004; 111 3:568-77.
  71. Tischler T, Galisch C, Neumann-Holbeck A, Lüttich P, Traunwieser T. Neuropsychologische Diagnostik in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie – Manual für Psycholog\*innen und Diagnostiker\*innen (ND-POH 1.0). In: (PSAPOH) FNdPAidPOuH, editor. HIT-Netzwerk - Deutsche Kinderkrebsstiftung2021
  72. Traunwieser T, Kandels D, Pauls F, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Bison B, Krauss J, Kortmann RD, Timmermann B, Thomale UW, Luettich P, Neumann-Holbeck A, Tischler T, Hernaiz Driever P, Witt O, Gnekow AK. Long-term cognitive deficits in

- pediatric low-grade glioma (LGG) survivors reflect pretreatment conditions-report from the German LGG studies. *Neurooncol Adv* 2020; 2 1:vdaa094.
73. Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin* 2018; 36 3:533-56.
  74. Wang HH, Luo CB, Guo WY, Wu HM, Limg JF, Wong TT, Lu YH, Chang FC. Preoperative embolization of hypervascular pediatric brain tumors: evaluation of technical safety and outcome. *Childs Nerv Syst* 2013; 29 11:2043-9.
  75. Wang SS, Selge F, Sebok M, Scheffler P, Yang Y, Brandi G, Winklhofer S, Bozinov O. The value of intraoperative MRI in recurrent intracranial tumor surgery. *J Neurosurg* 2021; 132 2:524-31.
  76. Warmuth-Metz M. Postoperative imaging after brain tumor resection. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 88:13-20.
  77. Warmuth-Metz M, Kuhl J, Krauss J, Solymosi L. Subdural enhancement on postoperative spinal MRI after resection of posterior cranial fossa tumours. *Neuroradiology* 2004; 46 3:219-23.
  78. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8 8:685-95.
  79. Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006; 91 6:502-6.
  80. Zahavi A, Toledano H, Cohen R, Sella S, Luckman J, Michowiz S, Goldenberg-Cohen N. Use of Optical Coherence Tomography to Detect Retinal Nerve Fiber Loss in Children With Optic Pathway Glioma. *Front Neurol* 2018; 9:1102.
  81. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, Hedges D, Ma X, Zhou X, Yergeau DA, Wilkinson MR, Vadodaria B, Chen X, McGee RB, Hines-Dowell S, Nuccio R, Quinn E, Shurtleff SA, Rusch M, Patel A, Becksfort JB, Wang S, Weaver MS, Ding L, Mardis ER, Wilson RK, Gajjar A, Ellison DW, Pappo AS, Pui CH, Nichols KE, Downing JR. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 24:2336-46.

## **Gemeinsame Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.**

### **Autoren**

*S. Rutkowski (federführend), S. Pfister, M. Frühwald, G. Fleischhack, R. Korinthenberg, B. Bison, G. Hahn, H.-J. Mentzel, J. K.-J. Langen, P. Hernáiz-Driever, T. Pietsch*

### **Verfahren der Konsensbildung**

Informeller Konsensus. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) erstellt durch die Gesellschaft für Neuropädiatrie und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie.

### **Verfahren der Konsensbildung Gesellschaft für Neuropädiatrie**

Vorstand und Leitlinienkommission der Gesellschaft für Neuropädiatrie.

Der Mandatsträger hat die Inhalte mit dem Vorstand abgestimmt und das Mandat für die Konsentierung erhalten.

(Koordination: **R. Trollmann**, Erlangen)

### **Verfahren der Konsensbildung Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin**

Die Aussagen zur Positronenemissionstomographie lehnen sich an eine S1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin an. Es handelt sich um eine informelle Konsensbildung der Arbeitsgemeinschaft Neuronuklearmedizin unter Beteiligung von Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie.

(Koordination: **K.-J. Langen**, Jülich)

### **Verfahren zur Konsensbildung Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie**

Der Leitlinienentwurf wurde dem Vorstand der Ges. f. Pädiatrische Radiologie vorgelegt und nach Einarbeitung einer Anregung von allen Mitgliedern des Vorstandes akzeptiert.

(Koordination: **H.-J. Mentzel**, Jena)

### **Verfahren der Konsensbildung Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie**

Der Leitlinienentwurf wurde dem Vorstand der Dt. Ges. f. Neuroradiologie vorgelegt und nach Einarbeitung einer Anregung von allen Mitgliedern des Vorstandes akzeptiert.

(Koordination: **B. Bison**, Augsburg)

### **Verfahren der Konsensbildung Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie**

Der Leitlinienentwurf wurde in Abstimmung mit dem Vorstand der DGNC von einem beauftragten Panel Pädiatrischer Neurochirurgen nach Überarbeitung einvernehmlich akzeptiert.

(Koordination: **J. Krauss**, Würzburg)

### **Verfahren der Konsensbildung Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie**

Die Leitlinie wurde dem Vorsitzenden der DGNN und den Leitern des Hirntumor-Referenzzentrums der DGNN vorgelegt; Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache eingearbeitet.

(Koordination: **T. Pietsch**, Bonn)

### **Verfahren der Konsensbildung GPOH**

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatoren eingearbeitet.

(Koordination: **S. Rutkowski**, Hamburg)

Die Leitlinie wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

### **Mitglieder der Expertengruppe ZNS-Tumoren der GPOH**

*M. Benesch*, Graz, *G. Calaminus*, Bonn, *F. Deinlein*, Würzburg; *G. Fleischhack*, Essen, *M.C. Frühwald* und *B. Bison*, Augsburg; *B. Timmermann*, Essen; *H. Müller*, Oldenburg; *P. Hernáiz-Driever*, Berlin *S. Rutkowski*, Hamburg; *J. Krauss*, Würzburg; *C. Kramm*, Göttingen; *S. Pfister*, Heidelberg.

### **Erklärung über Interessenskonflikte**

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Die Interessen sind wie folgt definiert: Gering: Berater/Gutachter, Vortrags- und Schulungstätigkeit, Autorenschaft. Moderat: Advisory Board, Forschungsvorhaben, klinische Studien. Hoch: Eigentümerinteressen. Bei der Erstellung dieser Leitlinie liegen keine Interessenkonflikte vor, insofern gab es auch keine Enthaltungen bei der Bewertung der Leitlinie. Die Details sind der tabellarischen Zusammenfassung zu entnehmen. Die Bewertung der Angaben wurde von Dr. S. Lobitz vorgenommen und von Frau Prof. Dr. U. Creutzig überprüft.

### **Leitlinienkoordination**

*Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski*, Hamburg

### **Leitlinienbeauftragte**

*Ursula Creutzig*, Hannover, *Stephan Lobitz*, Koblenz

**Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):** Kinder- und Jugendmedizin

**Versorgungssektor und Patientenzielgruppe:** Pädiatrische Onkologie und Neuropädiatrie

### **Entwicklungsstufe: S1**

Erste Fassung: Oktober 2001

Zweite Fassung: Juli 2003

Dritte Fassung: März 2006

Vierte Fassung: Dezember 2007

Fünfte Fassung: September 2010

Sechste Fassung: September 2016

Siebte Fassung: Juni 2024

Nächste Aktualisierung geplant: 06/2029

**Versionsnummer:** 7.0

**Erstveröffentlichung:** 01/2001

**Überarbeitung von:** 06/2024

**Nächste Überprüfung geplant:** 06/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online