

S1-LEITLINIE „ATYPISCHE TERATOIDE/ RHABDOIDE TUMOREN“

REGISTER-NR. 025-037

Stand: März 2024

Gültig bis: März 2029

Federführende Fachgesellschaft:

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen:

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie e.V. (DGKED)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Gesellschaft für Humangenetik (GfH)

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Neuroonkologische Arbeitsgruppe (NOA)

Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der GPOH (PSAPOH)

Koordinator:

Prof. Dr. Dr. Michael C. Frühwald (GPOH)
Dr. Stephan Lobitz (GPOH, AWMF)

Autor:innen (in alphabetischer Reihenfolge)

Dr. Brigitte Bison (DGNR, DRG)
Dr. Désirée Dunstheimer (DGKED)
Prof. Dr. Dr. Michael C. Frühwald (GPOH; federführend)
Prof. Dr. Jörg Fuchs (DGKCH)
Dr. Katharina Gastberger (GPOH)
Prof. Dr. Peter Hau (NOA)
Prof. Dr. Martin Hasselblatt (DGNN)
Elena Loos, M.Sc. (PSAPOH)
Dr. Patrick Melchior (DEGRO)
Dr. Mareike Schimmel (GNP)
Prof. Dr. Dominik Schneider (DGKJ)
Prof. Dr. Reiner Siebert (GfH)
Prof. Dr. Ulrich W. Thomale (DGNC)
Prof. Dr. Beate Timmermann (DEGRO)
Mag. Thomas Traunwieser (PSAPOH)

Methodik:

Prof. Dr. Ursula Creutzig (AWMF)
Dr. Stephan Lobitz (AWMF)

Jahr der Erstellung: 2023

Vorliegende Aktualisierung/ Stand: März 2024, Version 1.0

Gültig bis: März 2029

Kontakt:**Leitlinienkoordination:**

Prof. Dr. Dr. Michael C. Frühwald
Schwäbisches Kinderkrebszentrum
Klinik für Kinder und Jugendliche
Universitätsklinikum Augsburg
Stenglinstraße 2
86156 Augsburg
E-Mail: michael.fruehwald@uk-augsburg.de

Zitierweise:

GPOH: „Atypische Teratoide/ Rhabdoide Tumoren“, Langfassung 1.0, 2024, AWMF-Registernummer: 025-037

S1-AWMF Leitlinie „Atypische Teratoide/ Rhabdoide Tumoren (AT/RT)“ 025-037

Inhalt

1. Definition und Basisinformationen	4
1.1 Definition und Epidemiologie	4
1.2 Lokalisation.....	4
1.3 Neuropathologie	4
1.3.1 Differentialdiagnosen <i>SMARCB1</i> -defizienter ZNS-Tumoren	5
1.4 Liquorzytologie	5
1.5 Konstitutionelle und somatische genetische Veränderungen	5
1.5.1 Rhabdoid-Tumor-Dispositions-Syndrom und konstitutionelle <i>SMARCB1/SMARCA4</i> Veränderungen.....	6
1.6 Epigenetik – DNA-Methylierung.....	7
1.7 Stadieneinteilung und Klassifikation	7
1.8 Prognose.....	8
2. Leitsymptome.....	8
3. Diagnostik	8
3.1 Sicherung der Diagnose AT/RT	9
3.2 Tumor-Staging	9
3.3 Evaluation des Ausmaßes der Tumorresektion.....	10
3.4 Neuroradiologische Diagnostik	10
3.4.1 Neuroradiologische Merkmale von AT/RT	11
3.4.2 Empfohlene Zeitpunkte zur Durchführung der radiologischen Diagnostik.....	11
3.4.3 Verpflichtende und optional empfohlene MRT-Sequenzen	12
3.5 Liquorzytologie	15
3.6 Genetische Diagnostik.....	16
3.7 DNA-Methylierung	16
3.8 Neuropsychologische Diagnostik	17
4. Therapie.....	19
4.1 Neurochirurgische Therapie	21
4.2 Radiotherapie	21
4.2.1 Simultane Radio-Chemotherapie	23
4.3 Chemotherapie.....	24
4.3.1 Konventionelle Chemotherapie	24

4.3.2 Intraventrikuläre und intrathekale Therapie.....	25
4.3.3 Hochdosis-Chemotherapie und autologe Blutstammzelltransplantation.....	26
4.3.3.1 Hochdosis-Chemotherapie.....	26
4.3.3.2 Apherese und Transplantation von autologen Blutstammzellen	27
4.4 Supportivtherapie.....	28
4.5 Psychosoziale Therapie und Interventionen	28
4.6 Rezidivtherapie.....	28
5. Spätfolgen der Therapie bei sehr jungen Kindern mit ZNS-Tumoren	28
5.1 Kognitive und psychosoziale Spätfolgen	28
5.2 Somatische Spätfolgen	29
6. Nachsorge.....	29
6.1 Auxologische und endokrinologische Nachsorge.....	29
6.2 Nachsorge Chemotherapie-assoziiierter Spätfolgen weiterer Organsysteme.....	31
6.3 Nachsorge nach Strahlentherapie.....	31
6.4 Neurologische Nachsorge.....	31
6.5 Nachsorge bei shuntpflichtigem Hydrozephalus.....	31
6.6 Neuropsychologische Nachsorge	31
6.7 Nachsorge weiterer therapie- und tumorassoziierter Spät- und Langzeitfolgen	31
6.8 Transition in die Erwachsenenmedizin.....	33
6.9 Vor- und Nachsorge bei Vorliegen eines RTPS.....	33
7. Anhang.....	36
7.1 Therapieschema für AT/RT < 18 Monaten nach europäischem Konsens	36
7.2 Therapieschema für AT/RT ≥ 18 Monate nach europäischem Konsens	37
7.3 Gewichtsadaptierte Dosierung der konventionellen Chemotherapie und Hochdosis-Chemotherapie nach europäischem Konsensus	38
7.4 Therapieschema für AT/RT nach ACNS0333	39
7.5 Abbildungsverzeichnis.....	40
7.6 Tabellenverzeichnis	40
7.7 Literaturverzeichnis.....	41

1. Definition und Basisinformationen

1.1 Definition und Epidemiologie

Atypische Teratoide /Rhabdoide Tumoren (AT/RT, ICD-10: C49.9, ORPHA: 99966) sind embryonale Tumoren des ZNS und werden nach der WHO-Klassifikation CNS5 dem Grad 4 der ZNS-Tumoren zugeordnet.^{1,2} Sie stellen mit rund 65% die häufigste Lokalisation der rhabdoiden Tumoren dar und manifestieren sich überwiegend im Kleinkindes- und sehr selten im Jugendalter.³ In Deutschland sind AT/RT mit 0,6% aller Tumoren bei Kindern und Jugendlichen insgesamt eine seltene Tumorerkrankung mit einer altersabhängigen Inzidenz: Im ersten Lebensjahr beträgt die Inzidenz 6,6/1.000.000, während bis zum fünften Lebensjahr nur noch 2,6/1.000.000 Kinder betroffen sind. Eine Manifestation ab dem sechsten Lebensjahr wird in wenigen Fällen beschrieben.³ AT/RT im Erwachsenenalter sind selten und werden vor allem im Bereich der Sellaregion beschrieben. Epidemiologische Daten zeigen trotz der insgesamt niedrigen Inzidenz, dass AT/RT die häufigste Entität embryonaler ZNS-Tumoren im ersten Lebensjahr sind.^{3,4} Die Inzidenz von AT/RT in den USA wird im Vergleich mit 3,3/1.000.000 für Kinder im Alter von 0-4 Jahren und mit 0,33/1.000.000 im Alter von 5-9 Jahren angegeben.⁴

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 18 Monaten. Jungen erkranken bei einem Verhältnis von 1,3:1 etwas häufiger als Mädchen.³

1.2 Lokalisation

AT/RT manifestieren sich überwiegend infratentoriell (insg. 60%, mit 37% im Bereich des Kleinhirns und 12% mit Bezug zum vierten Ventrikel) sowie in den Großhirnhemisphären (22%). Deutlich seltener treten die Tumoren im Mesencephalon und der Pinealisloge (4%) auf. Eine primär spinale Manifestation ist selten (1-2%).^{5,6} Eine eindeutige Zuordnung des Tumorursprungs gelingt aufgrund des Wachstums über anatomische Grenzen hinweg in rund 4% der Fälle nicht.^{7,8} Zum Zeitpunkt der Diagnose wird in 20-30% bereits eine Metastasierung entlang der Liquorwege festgestellt.^{5,7} Das synchrone Auftreten eines AT/RT und außerhalb des ZNS gelegener rhabdoider Tumoren (eMRT) oder rhabdoider Tumoren der Niere (RTK) wird in rund 6% der Fälle beschrieben.^{5,9-12}

1.3 Neuropathologie

Makroskopisch handelt es sich bei AT/RT um weiche blass-rosafarbene Tumoren mit hämorrhagischen sowie nekrotischen Anteilen. In vielen Fällen erscheinen sie relativ deutlich vom Hirngewebe abgegrenzt.

Mikroskopisch weisen AT/RT häufig wenig differenzierte, klein- rund- und Blau-zellige Tumoranteile auf. Die namensgebenden rhabdoiden Tumorzellen sind durch einen exzentrisch gelegenen, prominenten Zellkern sowie reichlich Zytoplasma mit eosinophilen Einschlusskörpern gekennzeichnet. Tumoranteile mit rhabdoider Differenzierung sind charakteristisch aber nicht immer vorhanden. Weiterhin können sich Tumoranteile mit neuroektodermaler, mesenchymalen oder epithelialer Differenzierung finden (daher die Bezeichnung als „teratoid“). Immunhistochemisch weisen die Tumorzellen nicht nur eine Expression von Vimentin und epitheliale Membranantigen (EMA) auf, auch Zytokeratin, GFAP, Synaptophysin, Neurofilament, Tyrosinase oder Aktin können (kleinherdig) exprimiert sein (sogenannter Polyimmunophänotyp). Charakteristisch ist die fehlende nukleäre Expression von SMARCB1/INI1- oder (in seltenen Fällen) SMARCA4/BRG1-Protein in den Tumorzellen aufgrund biallelischer pathogener Varianten im *SMARCB1*- bzw. *SMARCA4*-Gen. Beide Gene kodieren für Untereinheiten des *Switch/Sucrose non-fermenting (SWI/SNF)* Komplexes.¹³⁻¹⁶

Nach aktuellen WHO-Kriterien ist für die neuropathologische Diagnose eines AT/RT das Vorliegen eines embryonalen Tumors mit Polyimmunphänotyp und das Fehlen der nukleären *SMARCB1*- oder *SMARCA4*-Expression essenziell. Der Nachweis einer rhabdoiden Morphologie der Tumorzellen und von pathogenen Varianten in *SMARCB1* oder *SMARCA4* sind wünschenswert, aber nicht zwingend erforderlich. In unklaren Fällen kann das DNA-Methylierungsprofil dabei hilfreich sein AT/RT gegenüber anderen Tumoren abzugrenzen.

1.3.1 Differentialdiagnosen *SMARCB1*-defizienter ZNS-Tumoren

Ein Verlust der nukleären Expression von *SMARCB1* wird nicht nur in AT/RT, sondern sehr selten auch bei anderen ZNS-Tumoren beobachtet. Zu den niedrig-gradigen Tumoren zählen der sogenannte Niedrig-gradige diffus-infiltrierende Tumor, *SMARCB1*-mutiert (niedrige Zelldichte, diffus-infiltratives Wachstum, niedrige mitotische und proliferative Aktivität, epigenetische Ähnlichkeit mit ATRT-MYC, medianes Erkrankungsalter 16 Jahre, gutes Ansprechen auf multimodale Therapie, maligne Progression zu AT/RT möglich) und auch der sogenannte desmoplastische myxoide Tumor, *SMARCB1*-mutiert (spindelzellige und epitheloide Zellen in desmoplastischem Stroma und lockere myxoide Matrix, DNA-Methylierungsprofil abgrenzbar zu AT/RT, medianes Erkrankungsalter 40 Jahre, Lokalisation typischerweise im Bereich der Pinealisregion). Differentialdiagnosen höher- und hochgradiger *SMARCB1*-defizienter Tumoren sind der Cribriforme Neuroepitheliale Tumor (CRINET; cribriformes Wachstumsverhalten mit neuroepithelialen Tumorzellen, DNA-Methylierungsprofil ähnlich zur ATRT-TYR, jüngeres Erkrankungsalter (10-26 Monate), gutes Ansprechen auf multimodale Therapie), der AT/RT mit molekularen Eigenschaften eines Pleomorphen Xanthoastrocytoms (PXA; rhabdoide Zellen, homozygote *SMARCB1*-Deletion aber auch genetische Eigenschaften von PXA (z.B. homozygote *CDKN2A/B*-Deletion und *BRAF V600E* Mutation), DNA-Methylierungsprofil mit Ähnlichkeiten eines PXA, Erkrankungsalter 10-18 Jahre) sowie *SMARCB1*- und *SMARCA4*-defiziente maligne ZNS-Tumoren im Kontext eines Li-Fraumeni-Syndroms (eher glialer Phänotyp, komplexe Kopienzahlveränderungen und pathogene *TP53* Keimbahnvarianten; DNA-Methylierungsprofil mit Ähnlichkeiten zu AT/RT oder malignen Gliomen, Erkrankungsalter 5-19 Jahre)¹⁷.

1.4 Liquorzytologie

In ca. 30% der Fälle liegt zum Zeitpunkt der Diagnose eine Metastasierung (M1-M4) vor.^{5,7,18-20} Dies betrifft überwiegend eine (liquorgene) Metastasierung innerhalb des ZNS (M1-M3).^{5,18} In 4% der Fälle kann bereits eine Dissemination von Tumorzellen in die Liquorräume ohne radiologisches Korrelat im Sinne einer laminären oder nodulären Meningeosis detektiert werden (M1).⁵ Die Tumorzellen stellen sich als große Zellen mit wenig Zytoplasma, lateralen, exzentrisch oft perlschnurartig angeordneten Einschlusskörperchen, prominentem, exzentrisch gelegenen Zellkern mit prominenten Nukleoli dar. Charakteristisch ist das Vorkommen in sog. Nestern. Rhabdoidtumorzellen können differentialdiagnostisch von den morphologisch ähnlichen, aktivierten Monozyten durch ihre Größe und die typischen zerklüfteten Zellkerne abgegrenzt werden.

1.5 Konstitutionelle und somatische genetische Veränderungen

AT/RT und rhabdoide Tumoren im Allgemeinen kennzeichnet eine biallelische Inaktivierung von *SMARCB1* (Chromosom 22q11.2) oder seltener *SMARCA4* (Chromosom 19q13.2). Diese Gene kodieren für Untereinheiten des *SWI/SNF*-Komplexes. Das Protein *SMARCB1* (INI1) bildet die Core-Untereinheit des *SWI/SNF*-Komplexes. Das Protein *SMARCA4*/BRG1 stellt eine katalytische Untereinheit des *SWI/SNF* Komplexes mit ATPase-Funktion dar.

Der *SWI/SNF*-Komplex nimmt eine zentrale Rolle im Chromatin-Remodeling ein, indem er ATP-abhängig die Histon-DNA-Interaktion destabilisiert und über Modifikationen der Zugänglichkeit die Genexpression bestimmter Regionen steuert. Untereinheiten des *SWI/SNF*-Komplexes können in einer Vielzahl von Tumoren durch somatische Mutationen (nicht die Keimbahn betreffend) verändert sein.

Die Varianten in *SMARCB1* bzw. *SMARCA4* können konstitutionell (d.h. in allen Körperzellen), konstitutionell im Mosaik (d.h. in einem Teil der normalen Körperzellen) oder somatisch auftreten. In der Regel ist mindestens eine Variante somatisch auf den Tumorzellklon beschränkt, in etwa 70% der AT/RT sind beide Varianten somatischen Ursprungs.

Die Inaktivierung des ersten Allels des *SMARCB1*-Gens erfolgt meist durch Kopienzahl-Veränderungen (primär Deletionen eines Teils oder des ganzen Gens), trunkierende kleine Mutationen (single nucleotide variants, indels, splice-site Varianten), oder seltener strukturelle Varianten mit Beteiligung des Gens. Seltener sind pathogene *missense* Varianten verantwortlich. Eine Monosomie 22 oder chromosomale Deletionen von Chromosom 22 sowie Kopienzahl-neutrale Verluste der Heterozygotie sind häufig das zweite Ereignis bei der *SMARCB1*-Inaktivierung. Als zweites Ereignis der *SMARCA4*-Inaktivierung findet sich gehäuft ein somatischer Kopienzahl-neutraler Verlust der Heterozygotie. Allerdings können alle Arten von pathogenen inaktivierenden Varianten auch als zweites Ereignis in *SMARCB1* oder *SMARCA4* auftreten. AT/RT zeigen im Vergleich zu den meisten anderen Tumoren nur sehr wenige zusätzliche genomische Veränderungen im Tumorgewebe. Wenn diese auftreten, sind die betroffenen Regionen bzw. Gene eher heterogen. Eine konsistente diagnostische oder klinische Bedeutung konnte für solche sekundären Veränderungen bislang nicht abgeleitet werden.

Somatische, meist monoallelische Veränderungen, die den *SWI/SNF* Komplex betreffen, sind nicht auf AT/RT beschränkt, sondern häufige somatische Veränderungen bei Tumoren und können in ca 20% aller Tumorentitäten nachgewiesen werden.

1.5.1 Rhabdoid-Tumor-Dispositions-Syndrom und konstitutionelle *SMARCB1/SMARCA4* Veränderungen

Konstitutionelle pathogene Varianten in *SMARCB1*- bzw. *SMARCA4* treten in 25-30% der Betroffenen auf. Sie sind zumeist in allen Körperzellen vorhanden und können entsprechend z.B. in Blut-, Speichel- oder Nagelproben detektiert werden. Allerdings können konstitutionelle Varianten auch in Form eines Mosaiks nur in einem Teil der Körperzellen auftreten. Die Häufigkeit und klinische Bedeutung dieser konstitutionellen Mosaik ist noch unklar. Durchgehende konstitutionelle Veränderungen treten *de novo* (häufig bei *SMARCB1*) auf oder werden von einem Elternteil vererbt (häufig bei *SMARCA4*). Unter einem Rhabdoid-Tumor-Dispositions-Syndrom (*RTPS*) werden konstitutionelle, mit Rhabdoiden Tumoren assoziierte pathogene Veränderungen in *SMARCB1* (*RTPS1*, OMIM #609322; 95%) bzw. *SMARCA4* (*RTPS2*, OMIM #613325; 5%) zusammengefasst.²¹ *RTPS1* und 2 werden autosomal dominant vererbt. Kinder einer Person mit einem *RTPS* bzw. einer heterozygoten pathogenen Variante in *SMARCB1* oder *SMARCA4* tragen eine Wahrscheinlichkeit von 50%, ebenfalls Träger:innen der familiären Keimbahnmutation zu sein. Die Penetranz eines *RTPS1* wird als hoch beschrieben, während sie für *RTPS2* als unvollständig angenommen wird. Rhabdoide Tumoren auf Grundlage eines *RTPS* manifestieren sich im Vergleich zu sporadischen Rhabdoide Tumoren in jüngerem Alter und zeigen ein vermehrtes Auftreten von synchronen Tumoren sowie einen aggressiveren klinischen Verlauf. Sie sind insg. mit einer sehr ungünstigen Prognose verbunden.²¹ Aufgrund der hohen Mortalität und Morbidität ist das Auftreten einer familiären Häufung

von Rhabdoiden Tumoren auch beim Vorliegen eines RTPS seltener zu beobachten als angenommen werden könnte.

Konstitutionelle pathogene Varianten in *SMARCB1* sind neben Rhabdoiden Tumoren u.a. auch mit anderen Tumorerkrankungen, wie Schwannomen, oder nicht-malignen Zuständen, wie dem Coffin-Siris-Syndrom, assoziiert. Dabei unterscheidet sich allerdings das Spektrum der Varianten. Konstitutionelle pathogene Varianten in *SMARCA4* disponieren ebenfalls für andere Tumorerkrankungen., bspw. das kleinzellige Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ (*small-cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type = SCCOHT*), und sind ebenfalls mit dem Coffin-Siris-Syndrom assoziiert.^{22,23}

1.6 Epigenetik – DNA-Methylierung

Anhand von DNA-Methylierungs- und Genexpressionsprofilen können AT/RT in die molekularen Gruppen ATRT-MYC, ATRT-SHH und ATRT-TYR eingeteilt werden. Diese sind mit unterschiedlichen klinischen Charakteristika assoziiert.²⁴ Die Gruppen unterscheiden sich in der Aktivierung verschiedener molekularer Signalwege.²⁵ Damit haben die molekularen Gruppen eine zentrale Bedeutung in der Einteilung von AT/RT.² Ob diese Einteilung für therapeutische Ansätze in Zukunft relevant sein wird, ist Gegenstand aktueller Forschungsvorhaben.

1.7 Stadieneinteilung und Klassifikation

AT/RT werden nach der WHO-Klassifikation für ZNS-Tumoren (CNS5) dem Grad 4 zugeordnet. Die Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation findet bis auf die Beschreibung der Metastasierung keine Anwendung.

Tabelle 1: Einteilung des Metastasierungsstadiums

(TN)M-Klassifikation	
M0	Keine Metastasierung
M1	Nachweis von Tumorzellen im Liquor
M2	Nachweis einer leptomeningealen, intrakraniellen Metastasierung
M2a	Nachweis einer laminären leptomeningealen intrakraniellen Metastasierung (oder intrakraniellen laminären Meningeose)
M2b	Nachweis einer nodulären leptomeningealen Metastasierung (oder intrakraniellen nodulären Meningeose)
M3	Nachweis einer spinalen Metastasierung (oder spinalen leptomeningealen Meningeose)
M3a	Nachweis einer spinalen laminären Meningeose
M3b	Nachweis einer spinalen nodulären Meningeose
M4	Nachweis einer Fernmetastasierung

Epigenetische Subgruppen, der Nachweis von konstitutionellen Varianten sowie das Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung dienen dazu Risikogruppen zu definieren (s. Prognose).

1.8 Prognose

Retrospektive Analysen zeigen, dass durch die Etablierung von vereinheitlichten, institutionellen Behandlungsstrategien die Prognose von Patient:innen mit AT/RT deutlich verbessert werden konnte.²⁶ In bestimmten Untergruppen konnte unter Einsatz multimodaler Therapiestrategien das 5-Jahres-Gesamtüberleben auf bis zu 70% verbessert werden,^{5,19} während Patient:innen mit prognostisch ungünstigeren Risikokonstellationen trotz intensiver Therapie nicht langfristig überleben. Die mediane 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit über alle Risikogruppen hinweg wurde in einer Auswertung der bisher größten AT/RT-Kohorte (n= 143, Europäisches Rhabdoid Register, EU-RHAB) bei ca. 30% angegeben.⁵ Zahlreiche Versuche wurden und werden unternommen, diese Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit zu erklären und prognostische Faktoren zu identifizieren, anhand derer sich eine Patient:innen-individuelle Prognose vorhersagen lässt. So gelten das Erkrankungsalter sowie die molekulare Gruppe als unabhängige prognostische Faktoren, die zur deskriptiven Einteilung von drei Risikogruppen herangezogen werden können: Standardrisiko (AT/RT-TYR, Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung > 1 Jahr), Intermediäres Risiko (AT/RT-non-TYR und Alter > 1 Jahr oder ATRT-TYR und Alter < 1 Jahr) und Hochrisiko (AT/RT-non-TYR und Alter < 1 Jahr). Darüber hinaus wird die Prognose von abhängigen klinischen und genetischen Faktoren wie dem Vorliegen von synchronen Tumoren oder Metastasen oder den Nachweis von konstitutionellen pathogenen Mutationen, aber auch von Aspekten der Therapie wie etwa die Anwendung einer Radiatio sowie das Erreichen einer kompletten Remission (CR) bestimmt.^{5 27}

Rhabdoide Tumoren als Manifestation eines RTPS sind im Vergleich zum sporadischen Auftreten mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert.²³

Eine Übersicht der bisher relevanten Aspekte zur Risikostratifizierung bietet Tabelle 2 .

Tabelle 2: Mögliche Risikostratifizierung bei AT/RT

Risikogruppe	Definition	5-Jahres-Überlebensrate
Hochrisiko	< 1 Jahr + ATRT non-TYR	5-Jahres Gesamtüberleben = 0%
Intermediäres Risiko	<1 Jahr + ATRT-TYR > 1 Jahr + non-TYR	5-Jahres Gesamtüberleben = 32,5 ± 8,7%
Standardrisiko	≥ 1 Jahr + ATRT-TYR	5-Jahres Gesamtüberleben = 71,5 ± 12,2%

Vgl. Frühwald et al; Neuro Oncol. 2020⁵

2. Leitsymptome

Zur ausführlichen Beschreibung der klinischen Symptomatik sei auf die AWMF-Leitlinie „ZNS-Tumoren im Kindesalter - Leitsymptome und Diagnostik“ verwiesen. Im Allgemeinen sind die Symptome eines AT/RT wie die der übrigen ZNS-Tumoren abhängig von der anatomischen Lokalisation sowie der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors. Aufgrund des schnellen Wachstums von AT/RT ist meist nur eine kurze Symptomhistorie zu erheben.

3. Diagnostik

An dieser Stelle sei u.a. auf die AWMF-Leitlinie „ZNS-Tumoren im Kindesalter Leitsymptome und Diagnostik“ (Register-Nr. 025-022) „Radiologische Diagnostik im Kopf-Hals-Bereich“ (Register-Nr. 039-

093), „Kopfschmerzen bei Kindern – Bildgebende Diagnostik“ (Register-Nr. 064-011) verwiesen. Nachfolgend werden für AT/RT relevante Aspekte hervorgehoben sowie der diagnostische Pfad zur Diagnose eines AT/RT skizziert.

Diagnose

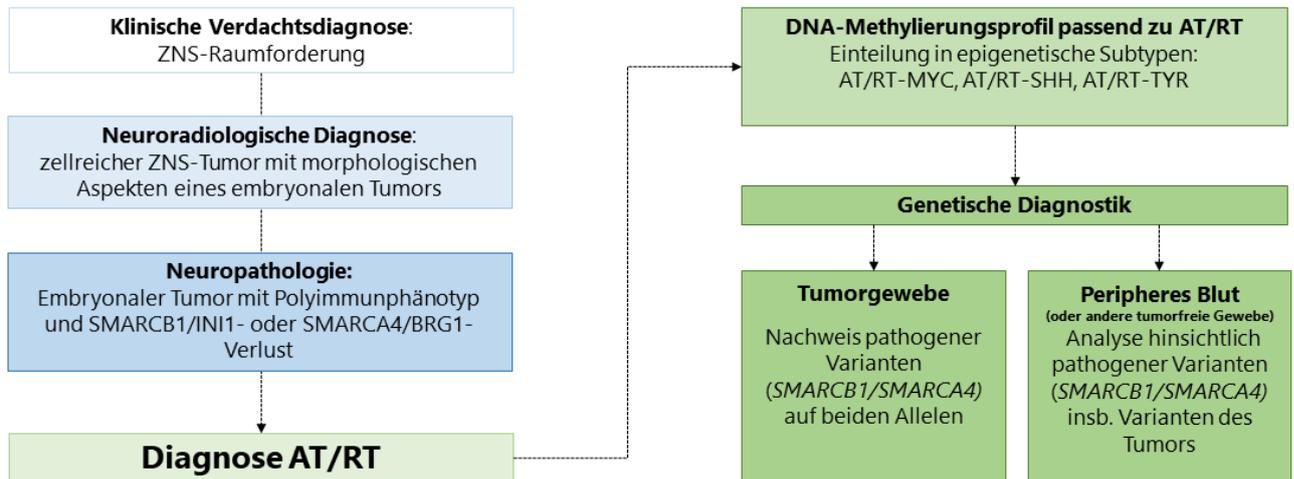


Abbildung 1: Sicherung der Diagnose AT/RT

3.1 Sicherung der Diagnose AT/RT

Klinischer Verdacht und neuroradiologischer Nachweis einer zellreichen ZNS-Raumforderung stehen am Beginn des Diagnose-Prozesses. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch eine/n Neuropathologin/en unter Berücksichtigung der jeweils aktuellen WHO Kriterien (zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie: CNS5).²

Molekulargenetische Untersuchungen der DNA aus Tumorgewebe geben Rückschluss auf die der SMARCB1 bzw. SMARCA4 Inaktivierung zugrundeliegenden pathogenen Varianten auf beiden Allelen des *SMARCB1*- bzw. *SMARCA4*-Gens. Unter Berücksichtigung der Vorgaben des GenDG und der AWMF-Leitlinie „*Tumorgenetik – Genetische Diagnostik bei malignen Erkrankungen*“ (Register-Nr. 078-017) sollte an peripherem Blut (oder anderem tumorfreien Zellkompartiment) unabhängig vom Erkrankungsalter der Nachweis bzw. Ausschluss einer Keimbahnvariante in Zusammenarbeit mit einer/m Fachärztin/arzt für Humangenetik erfolgen. Diese dient der Diagnose bzw. dem Ausschluss eines RTPS und damit zur Prognoseabschätzung und familiären Beratung. Eine Einteilung von AT/RT in molekulare Subtypen erfolgt anhand des DNA-Methylierungsprofils und kann zur individuellen Risikoeinschätzung herangezogen werden. Darüber hinaus sollte eine Asservierung von Tumormaterial für die individuelle Diagnosesicherung sowie für Forschungszwecke erfolgen.

3.2 Tumor-Staging

Nach Sicherung der Diagnose AT/RT soll ein umfassendes Tumor-Staging erfolgen, das insb. eine Ausbreitungsdiagnostik der Liquorräume mit der Frage nach intraduraler Metastasierung beinhaltet. Eine Ganzkörper-MRT zum Ausschluss von Fernmetastasen und/oder synchronen Rhabdoiden Tumoren wird zum Zeitpunkt der Diagnose empfohlen und ist insb. bei klinischem Verdacht eines RTPS gerechtfertigt (junges Erkrankungsalter, kongenitale Tumoren, Familienanamnese mit Hinweisen auf ein Tumor-Dispositions-Syndroms). Zwei Wochen postoperativ soll eine zytologische Untersuchung von lumbalem

Liquor erfolgen, um das initiale Staging zu komplettieren. Es wird empfohlen, regelmäßig ein Re-Staging aus bildgebenden und zytologischen Komponenten durchzuführen, bspw. nach Ende der Induktionstherapie zur Überprüfung einer Chemosensitivität sowie während und nach Abschluss der Konsolidierungstherapie.

3.3 Evaluation des Ausmaßes der Tumorresektion

Das Ausmaß der Tumorresektion soll sowohl chirurgisch anhand des Operationssitus als auch neuroradiologisch mittels kranialer (spinaler) MRT beurteilt werden. Diese Bildgebung ist idealerweise 24-48 (maximal 72) Stunden postoperativ anzufertigen (vgl. Tabelle 4).²⁸ Unter Berücksichtigung vorhandener Klassifikationen^{28,29} für die frühpostoperative Untersuchung bei pädiatrischen ZNS-Tumoren ergibt sich folgender Vorschlag für AT/RT:

Tabelle 3: Evaluation des Resektionsausmaßes

Chirurgische Beurteilung des Resektionsausmaßes	
S0	Totalresektion, keine sichtbaren Residuen
S1	Vermutetes laminäres Tumorresiduum, mögliche lokale Invasion des Tumors (möglicherweise nicht darstellbar in postoperativer MRT)
S2	Solides Tumorresiduum (identifizierbar in postoperativer MRT)
S3	Unverändertes Tumolvolumen, Biopsie
Radiologische Beurteilung des Resektionsausmaßes	
R0	neuroradiologisch kein Resttumor (Bestätigung durch neurochirurgischen OP-Bericht erforderlich)
R1	sicherer Resttumor, nicht zuverlässig messbar
R2	Resttumor in 3 Ebenen messbar
R3	Biopsie, keine wesentliche Änderung zur präoperativen Tumorgöße
Unbestimmt	Signalauffälligkeiten unklarer Dignität

Aufgrund der Morphologie des AT/RT ist die Bestimmung der Tumorausdehnung bzw. des Tumolvolumens häufig nicht sinnvoll durchführbar. Daher verzichtet diese Empfehlung auf definierte Maßangaben und bezieht sich stattdessen auf die rationale Messbarkeit eines Resttumors in drei Ebenen. Es handelt sich somit um eine erfahrungsbasierte Expertenempfehlung. Der prognostische Stellenwert dieser Einteilung muss jedoch zukünftig wissenschaftlich untersucht werden.

3.4 Neuroradiologische Diagnostik

Zu Auswahl und Durchführung geeigneter Bildgebung sei auf den Absatz der Kinderneuroradiologischen Diagnostik der AMWF-Leitlinie „Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter“ und die „European Society for Pediatric Oncology (SIOPE) MRI guideline for imaging patients with central nervous system tumours“²⁸ verwiesen.

3.4.1 Neuroradiologische Merkmale von AT/RT

Methode der Wahl in der Diagnostik von ZNS-Tumoren ist die Magnetresonanztomographie (MRT). In dieser stellen sich AT/RT typischerweise zellreich mit restringierter Diffusion dar. Sie weisen durch zystische, nekrotische, hämorrhagische und kalzifizierte Anteile ein inhomogenes Signal auf. Der solide Anteil kann eine charakteristische bandförmige Struktur mit moderater bis stark ausgeprägter, Kontrastmittelanreicherung zeigen. Vereinzelt kann ein die anatomischen Grenzen missachtendes, aggressives Wachstum, seltener auch durch knöcherne Foramina der Schädelbasis oder der Wirbelsäule hinweg vorliegen. Im Gegensatz zu anderen embryonalen Tumoren wird bei AT/RT in aller Regel ein ausgeprägtes perifokales Ödem beobachtet. Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei ca. 15-25% der Fälle bereits eine radiologisch darstellbare leptomeningeale Dissemination vor.^{30 7}

3.4.2 Empfohlene Zeitpunkte zur Durchführung der radiologischen Diagnostik

Bei klinischer Verdachtsdiagnose einer ZNS-Raumforderung soll eine neuroradiologische Bildgebung gemäß Leitlinien (s.o. AWMF/ SIOP BTG) mittels MRT des gesamten Intraduralraumes durchgeführt werden (Ersterhebung). In gleicher Technik (mit gleicher Feldstärke und am selben Gerät) sollen alle folgenden Untersuchungen angefertigt werden, um die Beurteilbarkeit im Verlauf zu gewährleisten. Nach operativer Tumorresektion oder Biopsie soll früh postoperativ (idealerweise 1. post-operativer Tag, max. 72 Stunden) nach der Operation eine erneute Bildgebung erfolgen. Der Zeitpunkt der frühpostoperativen Bildgebung soll eingehalten werden, da 3 Tage nach der OP ein unspezifisch postoperatives KM-Enhancement auftreten kann. Ebenso kann es durch Luft, Blut und Schrankenstörung zu vermehrten Artefakten intra- und unmittelbar postoperativ kommen. Selbst im idealen Zeitraum (1. postoperativer Tag bis max. 72 h postoperativ) kann eine laminäre KM-Anreicherung physiologisch bzw. reaktiv durch die OP vorliegen. Für die Bewertung von postoperativen Residuen ist ein sorgfältiger Vergleich mit den in gleicher Weise angefertigten präoperativen Bildern erforderlich, wobei eine ergänzende blutungssensitive Sequenz das Vorliegen von Blut oder Gewebeverletzungen anzeigen kann. Eine DWI-Untersuchung kann zur Differenzierung von Gewebeschäden durch Operation oder Ischämie dienen, die das Enhancement-Muster und die Beurteilung des Tumors in den Verlaufsuntersuchungen beeinflussen. Zellreiche Tumorresiduen können in der DWI besonders gut detektiert werden. Bei nicht-ausreichender Beurteilbarkeit der Resektionshöhle, besonders durch OP-induzierte Diffusionsstörung, sollte 2-4 Wochen nach der Operation eine Verlaufsuntersuchung in vergleichbarer Technik zu der präoperativen Bildgebung ggf. mit zusätzlichen Sequenzen, wie z.B. einer hoch aufgelösten T2w und zusätzlichen Schnittführungsebenen durchgeführt werden.

Im Rahmen des Tumor-Stagings soll nach histologischer Sicherung der Diagnose eines AT/RT, jedoch vor Beginn einer Therapie mindestens die Ausbreitungsdiagnostik der Liquorräume (mittels MRT) vervollständigt werden: Falls präoperativ nicht der gesamte Liquorraum erfasst wurde, ist bei kranialen Tumoren eine ergänzende spinale, bei spinalen Tumoren eine ergänzende kraniale MRT zur Frage einer leptomeningealen Dissemination zu ergänzen. Eine Ganzkörper-MRT wird bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines RTPS (junges Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung, familiäre Disposition) empfohlen. Weitere Verlaufsuntersuchungen der Tumorregion (inkl. möglicher Metastasen) sollen mindestens nach erfolgter Induktionstherapie bzw. vor Beginn der Konsolidierungstherapie sowie als Planungs-MRT vor Beginn einer Radiotherapie erfolgen. Die Abschlußbildgebung soll 6 Wochen nach Therapieende erfolgen. Im Rahmen des Follow-ups sind in regelmäßigen Abständen MRT-Untersuchungen empfohlen (s. Nachsorge). Weitere Verlaufsuntersuchungen sind nach Ermessen individuell durchführbar. Wie nach der ersten Operation ist nach *second look*-Operationen eine frühpostoperative Bildgebung in gleicher Weise erforderlich. Die Entscheidung zur Durchführung einer präoperativen Bildgebung zur Planung des Eingriffs

mit entsprechenden ergänzenden Sequenzen soll für den jeweiligen Fall im Konsens mit den behandelnden Disziplinen getroffen werden.

Der Stellenwert einer FDG-PET zur Ausbreitungsdiagnostik wurde bislang nicht ausreichend evaluiert.

Tabella 4: Empfohlene Zeitpunkte zur Kinder-neuroradiologischen Diagnostik

Untersuchung	Zeitpunkt
Ersterhebung	Klinischer Verdacht, vor Beginn der Therapie, gesamter Liquorraum
Frühpostoperativ	1. post-OP Tag bis max. 72 h nach OP/Biopsie
Ganzkörper-Bildgebung (Staging)	Spätestens nach Diagnosesicherung, vor Beginn der Therapie
Verlaufsuntersuchung	Nach Induktionstherapie bzw. vor Beginn der Konsolidierungstherapie
Planungs-MRT für Radiotherapie	2-4 Wochen vor Beginn der Radiotherapie, eine Verzögerung der Radiotherapie soll verhindert werden
Abschluss	6 Wochen nach Therapieende
Follow-up	Nach Follow-up-Plan (s. Nachsorge)

3.4.3 Verpflichtende und optional empfohlene MRT-Sequenzen

Die MRT-Bildgebung soll gemäß den Angaben zur Kinderneuroradiologischen Diagnostik der AMWF-Leitlinie „ZNS-Tumoren im Kindesalter – Leitsymptome und Diagnostik“ (Register-Nr. 025-022) bzw. allgemein anerkanntem Protokoll der *European SIOPE Brain Tumor Imaging Group* durchgeführt werden.²⁸ So wird die Vergleichbarkeit der individuellen Verlaufsuntersuchungen gewährleistet und gleichzeitig ein europäischer Standard zur bestmöglichen Beurteilbarkeit erreicht. Aufgrund des meist jungen Alters bei Erstdiagnose und Verlaufsdiagnostik ist besonders die Anpassung der Untersuchung an das geringe Körpervolumen mit altersangepassten MRT-Spulen und an starke Liquorpulsationen (Optimierung der Sequenzen) zu achten. Zur Spezifizierung des zellreichen Tumors und sensitiven Darstellung einer Dissemination ist die Diffusion sowohl in der kranialen als auch in der spinalen Diagnostik von besonderer Bedeutung.

Tabella 5: Essentielle und optionale kraniale MRT-Sequenzen (bei intrakraniellen Primärtumoren)

	Sequenz	Technik	Parameter	Schnittführung
1.5 T				
Essentiell	T1w	2D SE (TSE/FSE)	≤ 4mm SD, ≤ 10% Distanz	Axial (entlang der 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	2 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, coronar, und/oder sagittal (90° zum axialen Bild)
Ggf.	T2w	2D SE (TSE/FSE)	≤ 3mm SD, ≤ 10% Distanz	Sagittal bei nicht/ nur partial KM-anreichernder Läsion
3T				
Essentiell	T1w	3D GE	≤ 1mm SD keine Distanz, isotrop	Axial oder sagittal
		Oder 2D GE	≤ 4mm SD, ≤ 10% Distanz	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	≤ 1mm SD keine Distanz, isotrop	Axial oder sagittal
		Oder 2D GE	≤ 4mm SD, ≤ 10%Distanz	Axial, coronar und/oder sagittal
1.5 und 3T				
Optional	T1w	3D GE (bei 1.5T)	Abhängig von Fragestellung bzw. Anforderung Neurochirurgie oder Strahlentherapie	Axial oder sagittal
	T2 FLAIR	3D GE		Axial oder sagittal
	T2w hochaufgelöst	2D oder 3D CISS/BFFE/FIESTA		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		

Tabelle 6: Spinale MRT-Sequenzen zur Fragestellung der Dissemination eines intrakraniellen Tumors

	Sequenz	Technik	Parameter	Schnittführung
1.5 und 3T				
Essentiell	T1w KM	2D TSE/FSE	≤ 3mm SD, ≤ 10% Distanz	Sagittal, vollständiger spinaler Liquorraum
Ggf.	T1w KM	2D TSE/FSE	4mm SD, ohne Distanz	Axial, auffällige und unklare Höhen
		Oder 3D VIBE/ o.ä. 3D GE-Sequenzen	2mm SD Rekonstruktion	Axial, auffällige und unklare Höhen
Optional	T2w hochaufgelöst	2D oder 3D CISS/BFFE/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

Tabelle 7: Essentielle und optionale spinale MRT-Sequenzen (bei spinalem Primärtumor)

	Sequenz	Technik	Parameter	Schnittführung
1.5 und 3T				
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	Axiale, auffällige und unklare Höhen
	T1w KM	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	Axiale, 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

Legende zu Tab. 3-5 (modifiziert nach Avula²⁸ und Morana³¹): 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 gadoliniumhaltigen 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).

3.5 Liquorzytologie

Metastasen entlang der Liquorwege können zum Zeitpunkt der Diagnose in 20-30% der Fälle beobachtet werden. Zum initialen Staging 14 Tage postoperativ wird daher empfohlen lumbalen Liquor zytologisch auf das Vorliegen von Rhabdoidtumorzellen zu untersuchen (eine 7 Tage postoperativ durchgeführte Liquorpunktion mit dem zytologischen Ergebnis M0 kann die 14 Tage postoperative LP ersetzen). Im weiteren Verlauf wird empfohlen, auch zum Re-Staging lumbalen Liquor auf das Vorliegen von Rhabdoidzellen hin zu untersuchen. Dazu sollen unmittelbar nach der Punktion Zytoprinpräparate angefertigt und diese luftgetrocknet werden. Die zytologische Untersuchung von Liquor aus einem ventrikulären Reservoir (für therapeutische Zwecke) ist nur eingeschränkt zur Ausbreitungsdiagnostik geeignet, da hier die tatsächliche Dissemination von Tumorzellen in die Liquorräume nur unvollständig beurteilt werden kann.

Empfehlungen:

- Zum initialen Staging soll 14 Tage postoperativ lumbaler Liquor punktiert werden und zytologisch auf das Vorliegen von Rhabdoidzellen untersucht werden.*
- Zytologische Untersuchungen von lumbalem Liquor sollen auch im Verlauf parallel zu radiologischen Untersuchungen zum Re-Staging erfolgen.
- Die Lumbalpunktion soll nach der Bildgebung der spinalen Achse erfolgen, um punktionsbedingte Störeffekte zu vermeiden, jedoch so kurz wie möglich nach der Bildgebung durchgeführt werden.
- Eine lumbale Liquorpunktion soll nur bei regelrechter Liquorzirkulation erfolgen (eine drohende Einklemmung muss vor Liquorpunktion ausgeschlossen werden)
- Eine Mitbeurteilung der Zytoprinpräparate an einem Zentrum mit hoher Expertise ist empfohlen.

* Sollte aus anderweitigen Gründen früher als 14 Tage postoperativ eine Lumbalpunktion durchgeführt werden und diese keinen Tumorzellnachweis erbringen, kann auf die Lumbalpunktion 14 Tage postoperativ verzichtet werden (M0).

3.6 Genetische Diagnostik

Eine genetische Untersuchung des Tumormaterials auf biallelische pathogene Varianten in *SMARCB1* bzw. *SMARCA4* sollte für alle Patient:innen mit AT/RT erfolgen. Die Diagnostik soll den Empfehlungen und Statements der AWMF S1-Leitlinie „*Tumorgenetik – Diagnostik im Kontext maligner Erkrankungen*“ (Register-Nr. 087-017) folgen. Eine Analyse ist aus allen Arten von Tumorgewebe möglich, die einen ausreichenden Tumorzellgehalt haben und aus denen sich für die jeweilige Technik qualitativ ausreichende DNA als Analyt gewinnen lässt. Die verwendeten Techniken sollen in der Lage sein, alle gängigen Typen von pathogenen Varianten in *SMARCB1* bzw. *SMARCA4* zu detektieren insbesondere Deletionen (auch biallelische) verschiedenen genomischen Ausmaßes, Kopienzahl-neutrale Verluste der Heterozygotie, kleine Varianten (SNVs, indels) und Strukturvarianten (SVs). Der Nachweis einer biallelischen Inaktivierung von *SMARCB1* bzw. *SMARCA4* im Tumorgewebe sollte als notwendige Voraussetzung für den sicheren Ausschluss eines RTPS angestrebt werden und ist in >90% der Fälle möglich.

Allen Patient:innen mit AT/RT soll eine Untersuchung einer konstitutionellen DNA Probe (z.B. aus Blut) zum Ausschluss eines RTPS empfohlen werden. Diese Untersuchung dient der Einschätzung des individuellen Risikoprofils der Indexperson sowie einer möglichen genetischen Disposition bei deren Verwandten.³² Mehr als 80% der von einem RTPS betroffenen und symptomatischen Kinder entwickeln einen frühen Tumorprogress, wobei dieser in 48% der Fälle schon während der Behandlung auftritt.^{33,34} Bei der Untersuchung des Indexpatienten handelt es sich um einen diagnostischen Gentest nach Gendiagnostikgesetz (GenDG), den somit alle Ärzt:innen nach den Vorgaben des GenDG beauftragen dürfen. Das diesen Gentest durchführende Labor sollte mit der Analyse von RTPS vertraut und in der Lage sein, sämtliche o.g. Typen von (wahrscheinlich) pathogenen Varianten in *SMARCB1* und *SMARCA4* nachweisen können. Mindestens der Nachweis bzw. der Ausschluss der im Tumorgewebe des Indexpatienten nachgewiesenen *SMARCB1* oder *SMARCA4* (wahrscheinlich) pathogenen Varianten auf jedem der beiden Allele soll angestrebt werden, ggf. inkl. Analyse hinsichtlich eines konstitutionellen Mosaiks. Insbesondere bei fehlender Information über den Variantenstatus aus dem Tumorgewebe oder bei fehlendem oder unklarem Nachweis von (wahrscheinlich) pathogenen Varianten auf einem oder beiden Allelen soll die Analyse der beiden Gene komplett erfolgen. In begründeten Einzelfällen sollte die Erweiterung der Analyse auch auf weitere Gene (z.B. *TP53*) in Betracht gezogen werden.

Bei Nachweis einer konstitutionellen pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Variante in *SMARCB1* oder *SMARCA4* oder Nachweis einer Variante unbekannter Signifikanz, die im Tumorgewebe als eine von zwei Veränderungen vorliegt, soll entsprechend des Gendiagnostikgesetzes von den verantwortlichen Ärzt:innen der betroffenen Personen bzw. deren Erziehungsberechtigten eine humangenetische Beratung angeboten werden. In dieser sollte eine genetische Untersuchung der Eltern, Geschwister und ggf. Kinder (sowie ggf. weitere Familienangehöriger) der Indexperson angeboten werden. Weiterführende Informationen können der AWMF-Leitlinie „*Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung*“ (Register-Nr. 078-015) entnommen werden.

3.7 DNA-Methylierung

Zur Sicherung der Diagnose „AT/RT“ sowie zur Bestimmung der Subtypen soll ein DNA-Methylierungsprofil erstellt werden. Dabei sollen aktuell geltende Empfehlungen zur Gewinnung, Asservierung, Aufbereitung und Auswertung der Tumorgewebs-DNA (insb. in Zentren mit hoher Expertise in der Bestimmung von DNA-Methylierungsprofilen in diagnostischem und/oder wissenschaftlichen Kontext) beachtet werden.

Empfehlungen:

Die Ausbreitungserhebung bei Diagnose AT/RT soll Folgendes umfassen:

- Eine kraniospinale Bildgebung (mittels MRT) Alternativ: Darstellung des Liquorraums mittels MRT (alles andere ist nicht sensitiv und nur bei harten Kontraindikationen zulässig)
- Eine lumbale Liquorentnahme mit zytologischer Aufarbeitung und Befundung i.d.R. 14 Tage postoperativ
- Eine humangenetische Analytik insb. im Hinblick auf konstitutionelle (wahrscheinlich) pathogene Varianten in den Genen *SMARCB1* und *SMARCA4*
- Die Bestimmung des DNA-Methylierungsprofils unterstützt die Diagnose AT/RT und kann unter Umständen zur Risikostratifizierung beitragen.

3.8 Neuropsychologische Diagnostik

Laut AWMF-(S3-)Leitlinie „*Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie*“ (Register-Nr. 025-002) sollte eine ausführliche neuropsychologische Diagnostik idealerweise bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eines ZNS-Tumors erfolgen, wenn der Allgemeinzustand des Kindes dies zulässt. Für Kinder mit Verdacht eines AT/RTs bedeutet dies die Notwendigkeit aufgrund der frühen Erkrankung ein möglichst differenziertes Bild der vorliegenden kognitiven Funktionen mittels Entwicklungstests zu erhalten. In jedem Fall sollte aber mindestens eine Befragung des aktuellen Entwicklungsstandes und etwaiger Auffälligkeiten durch gängige Fragebogenverfahren stattfinden und die Diagnostik kognitiver Funktionen zu einem späteren Zeitpunkt, unbedingt vor Beginn einer evtl. durchzuführenden Radiotherapie, erfolgen. Diese Untersuchung kann als Ausgangsdiagnostik für spätere Erhebungen neuropsychologischer Funktionen fungieren (insb. 2 und 5 Jahre nach abgeschlossener Behandlung). Dieses Vorgehen soll eine Leitlinien-gerechte psychosoziale Versorgung sicherstellen und die Erfassung kognitiver Spätfolgen, sowie eine spätere erfolgreiche Reintegration in den Alltag sicherstellen. Als Orientierung zur Vorgabe neuropsychologischer Verfahren können gängige Empfehlungen der SIOPE BTG QoS-Group, sowie die Testbatterie der SIOPE ATRT01 Studie *ATRT-Neuropsychology* herangezogen werden.^{35,36} *ATRT-Neuropsychology* gibt dabei die Möglichkeit schon für junge Kinder ein umfangreiches Bild der kognitiven Entwicklung abzubilden.³⁷

Altersabhängig finden unterschiedliche Testinstrumente in der Beurteilung der neuropsychologischen Entwicklung Anwendung:

Tabelle 8: *Empfohlene Basisuntersuchungen zur Neuropsychologischen Testung für Kinder im Alter < 5 Jahre*

Kognitive Domäne	Subtests*	Tests	Alter
1. passiver Wortschatz	Passiver Wortschatz-Test	WPPSI-IV	2;6-4;11 Jahre
2. aktiver Wortschatz	Bilder benennen	WPPSI-IV	2;6-4;11 Jahre
3. Fluide Intelligenz	Matritzen Test oder CPM oder Raven's 2	WPPSI-IV oder Raven's CPM	4;0-4;11 Jahre
		oder Raven's Progressive Matrices 2	3;9-4;11 Jahre

4. Verarbeitungsgeschwindigkeit	Tier-Symbol-Test	WPPSI-IV	4;0-4;11 Jahre
5. Verarbeitungsgeschwindigkeit	Insekten-Suche	WPPSI-IV	4;0-4;11 Jahre
6. Verbales Kurzzeitgedächtnis	Zahlen nachsprechen	K-ABC II	3;0-4;11 Jahre
7. Visuomotorik	VMI oder Designkopie	Beery-VMI oder NEPSY-II	2;6-4;11 Jahre 3;0-4;11 Jahre
8. Visuelle Wahrnehmung & Organisation	Mosaik-Test	WPPSI-IV	2;6-4;11 Jahre
9. Visuelles Kurzzeitgedächtnis	Bilder wiedererkennen	WPPSI-IV	2;6-4;11 Jahre

* hierarchische Auflistung

Tabelle 9: Empfohlene Basisuntersuchung für Neuropsychologische Testung für Kinder und Jugendliche im Alter > 5 Jahren

Kognitive Domäne	Subtests*	Tests	Alter
1. Fluide Intelligenz	Matrizen-Test oder CPM oder Raven's 2	WPPSI-IV oder Raven's CPM oder Raven's Progressive Matrices 2	5;0-5;11 Jahre ab 5;0 Jahre
		WPPSI-IV oder Raven's CPM oder Raven's Progressive Matrices 2	Ab 6;0 Jahre
2. Passiver Wortschatz	Passiver Wortschatz-Test	WPPSI-IIIV	5;0-6;0 Jahre
3. Aktiver Wortschatz	Bilder benennen	WPPSI-IV	5;0-6;0 Jahre
		Wortschatz	WISC-V
4. Verbales Kurzzeitgedächtnis	Zahlen nachsprechen	K-ABC II	5;0-5;11 Jahre
		Zahlen nachsprechen (vorwärts und rückwärts)	WISC-V
5. Verarbeitungsgeschwindigkeit	Tier-Symbol-Test	WPPI-IV	5;0-5;11 Jahre
		Zahlen-Symbol-Test	WISC-V

* hierarchische Auflistung

Tabelle 10: Empfohlener Test zur Beurteilung der neurokognitiven Entwicklung

Kognitive Domäne	Subtests	Tests	Alter
Entwicklung	Bayley Entwicklungsskala	Bayley-III*	0;1-2;5 Jahre

*starke Empfehlung, wenn Durchführung möglich

Fragebogen zur Lebensqualität

Neben der Erfassung neuropsychologischer Spätfolgen gewinnt mit verbesserter Überlebenswahrscheinlichkeit auch die Beurteilung der Lebensqualität an Bedeutung. Um künftig den Einfluss verschiedener therapeutischer und klinischer Faktoren auf die Lebensqualität der Patient:innen untersuchen zu können, soll bereits bei Diagnose bzw. zu Beginn der Therapie die Durchführbarkeit neuropsychologischer Tests geprüft werden und die neuropsychologische Diagnostik mit Verfahren zur Lebensqualität ergänzt werden:

Tabelle 11: Auswahl von empfohlenen Messinstrumenten zur Lebensqualität

Domäne der Lebensqualität	Messverfahren*	Alter
Adaptives Verhalten	Vineland Adaptive Behaviour Scales 3 (für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte)	Ab 0;1 Jahre
	Adaptive Behaviour Assessment System, 3. Auflage (ABAS-3) (für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte)	
Behaviorales Screening	SDQ	Ab 2;0 Jahre
Exekutivfunktionen	BRIEF-P (Eltern und Erzieher:innen)	Ab 2;0 Jahre
	BRIEF (Eltern und Lehrer:innen)	Ab 6;0 Jahre
	PedsQL Kleinkind Skala	0;1-1;11 Jahre
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	PedsQL	Ab 2;0 Jahre

* sofern regional verfügbar; Auflistung in alphabetischer Reihenfolge

Alternativ bzw. ergänzend können auch weitere psychosoziale diagnostische Verfahren für die klinische Versorgung aus der AWMF-(S3-) Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ (Register-Nr. 025-002) verwendet werden.

4. Therapie

Die Therapie von AT/RT umfasst ein multimodales Therapieregime bestehend aus Operation, Chemo- und Radiotherapie

Es wird empfohlen, Kinder mit AT/RT im Rahmen klinischer Studien zu behandeln. Für Deutschland und Europa ist seit 2021 die SIOPE ATRT01 Studie als prospektive Umbrella-Studie mit integrierter, randomisierter Phase-III-Studie geöffnet. Wenn ein Einschluss in eine klinische (Therapieoptimierungs-) Studie nicht möglich ist, sollte eine Therapie anhand von folgenden etablierten, vereinheitlichten Behandlungskonzepten erfolgen, da dies zur Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit beiträgt.²⁶

Das Behandlungskonzept für AT/RT nach der europäischen Konsensus-Therapieempfehlung im deutschsprachigen europäischen Raum setzt sich aus operativer Tumorsektion, konventioneller

Anthrazyklin-basierter Chemotherapie mit intraventrikulärer Methotrexat (MTX)-Gabe und Strahlentherapie zusammen. Für eine ausführliche Darstellung der empfohlenen Chemotherapeutika sowie deren Dosierung sei auf den Anhang verwiesen (vgl. 7.1-7.3). Eine anschließende Dauertherapie kann nach individueller Risikoeinschätzung zusätzlich verabreicht werden.

Unter dieser Therapie konnte für Kinder mit intermediärem Risiko ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von $32,5 \pm 8,7\%$, für Kinder mit *Standardrisiko* von $71,5\% \pm 12,2\%$ erzielt werden.³⁸ Studien der Deutschen HIT-Studien zeigten für Patient:innen mit Komplettremission nach Induktionstherapie ein verlängertes Überleben im Vergleich zu denjenigen, für die keine komplette Remission möglich war. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose war in multivariaten Analysen der einzige unabhängige prognostische Faktor.³⁹ Untersuchungen der Daten des EU-RHAB-Registers zeigten ebenfalls ein Alter < 1 Jahr und ein DNA-Methylierungsprofil „nicht-TYR“ als unabhängige negative Prädiktoren für das Gesamtüberleben.⁵

Der nordamerikanische Standard zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit AT/RT basiert auf den Therapieansätzen der klinischen Studien COG 99703 (4-Jahres Gesamtüberleben $63,6 \pm 5\%$; 4-Jahres eventfreies Überleben $43,9 \pm 5,2\%$) und ACNS0333 (4-Jahres Gesamtüberleben 43% , 4-Jahres eventfreies Überleben 37%). Diese bestehen aus operativer Tumorresektion, 2-3 Kursen Induktionstherapie und einer intensiven Konsolidierung aus drei Kursen Hochdosis-Chemotherapie mit Carboplatin und Thiotepa sowie einer möglichen Erhaltungstherapie mit bspw. oralem Tamoxifen, 13-cis-Retinsäure und intrathekalem Topotecan über 12 Monate (12 Kurse). Eine Radiotherapie kann nach den kanadischen Empfehlungen als individuelle Entscheidung abhängig von Alter, Resttumor, Ansprechen auf Chemotherapie und Ausmaß des Tumors ergänzt werden.⁴⁰

ACNS0333 ist ein international etabliertes Konzept zur Behandlung von AT/RT, das außerhalb Europas ein prominentes Protokoll darstellt. Unter dieser Therapie konnte eine Verbesserung der Überlebenschancen erreicht werden (s.o.), allerdings traten während des Studienzeitraums vier Therapie-assoziierte Todesfälle auf.²⁰

Empfehlungen:

- Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit AT/RT soll eine primäre operative Tumorresektion sowie eine adjuvante Chemotherapie in Induktions- und Konsolidierungsphase enthalten.
- In Deutschland und dem deutschsprachigen europäischen Raum ist eine Therapie von Kindern mit AT/RT außerhalb von klinischen Studien in erster Linie entsprechend des EU-RHAB-Protokolls sinnvoll.
- Internationale Empfehlungen (bspw. „Canadian Pediatric Neuro-Oncology Standards of Practice“) können in der Therapieplanung berücksichtigt werden.
- Altersabhängig umfasst die Therapie u.U. eine adjuvante Strahlentherapie.

4.1 Neurochirurgische Therapie

Eine primäre Tumorresektion ist für diagnostische und therapeutische Aspekte des AT/RT von großer Bedeutung. Eine möglichst ausgedehnte Reduktion des Tumorumfanges soll bei klinischer Operabilität zur Verbesserung des klinischen Ergebnisses sowohl zur klinischen Stabilisierung als auch zum Erhalt der langfristigen Lebensqualität durchgeführt werden. Inwieweit das Ausmaß der Resektion die Prognose eines AT/RT beeinflusst, ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt. Einige Studien zeigen einen Vorteil einer Totalresektion (GTR),^{19,26,41,42} während andere die GTR nicht als unabhängigen prognostischen Faktor identifizieren konnten.^{5,7,18,20,39,43,44} Untersuchungen von außerhalb des ZNS gelegenen malignen rhabdoiden Tumoren (eMRT) legen nahe, dass das Erreichen einer GTR neben dem Vorliegen einer Keimbahnmutation und einem metastasierten Status bei Diagnose zur Einteilung von prognostischen Risikogruppen herangezogen werden kann, wobei sich die nicht-vollständige Tumorresektion als prognostisch ungünstiger erweist.³² Bei Operabilität des Tumors und ausreichenden klinischen Voraussetzungen soll daher eine möglichst komplette Tumorresektion, mindestens aber eine Biopsie zur histopathologischen und molekulargenetischen Diagnostik, durchgeführt werden. Die Entscheidung über das Ausmaß der Tumorentfernung soll dabei von Neurochirurg:innen mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung von Kindern anhand der aktuell geltenden Empfehlungen getroffen werden. Die endgültige Beurteilung des Resektionsausmaßes soll unter Berücksichtigung der intraoperativen chirurgischen als auch der postoperativen neuroradiologischen Evaluation erfolgen. *Second look*-Operationen können im Verlauf bei inkompletter Resektion oder Tumorprogress notwendig werden und sollten wenn möglich unter Wahrung der Sicherheit für das betroffene Kind durchgeführt werden. Das Risiko eines neuen neurologischen Defizits soll so gering wie möglich gehalten werden. Hierzu kann insbesondere bei Kleinkindern eine initial erweiterte Biopsie oder partielle Resektion unter Berücksichtigung einer neoadjuvanten (chemotherapeutischen) Strategie geplant werden.

Empfehlungen:

- Eine Totalresektion soll unter Berücksichtigung der Patientensicherheit angestrebt werden soweit ohne relevante Morbidität durchführbar
- Die weitere Behandlung soll möglichst rasch nach der Tumorresektion erfolgen, um bei einem Tumor mit hoher Wachstumsrate ein postoperatives Tumorwachstum zu verhindern.
- Bei inkompletter Primärresektion oder Tumorprogress sollte eine *Second-look-OP* zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung, wenn technisch möglich, in Erwägung gezogen werden. Es wird empfohlen, eine erneute histopathologische und molekulargenetische Untersuchung des Tumormaterials durchführen zu lassen.

4.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie ist ein zentrales Element sowie etabliertes Behandlungskonzept und erzielt große Erfolge in der Behandlung von AT/RT.^{43,45} Insgesamt profitieren Patient:innen von einer frühzeitigen Bestrahlung. Europäischen Daten zur Folge kann die Strahlentherapie als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben betrachtet werden,⁵ während in kanadischen Untersuchungen kein eindeutiger Vorteil einer Radiotherapie auf das Gesamtüberleben gezeigt werden konnte.⁴¹ Ein zurückhaltender oder verzögerter Einsatz von Strahlentherapie bei Kindern mit jüngerem Erkrankungsalter war in weiteren Untersuchungen mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert.^{18,46}

Die Radiotherapie ist trotz der Erfolge im Hinblick auf die Tumorkontrolle mit potentiellen, teils schwerwiegenden Nebenwirkungen auf das sich entwickelnde Gehirn verbunden.⁴⁷⁻⁴⁹ Daher ist es

erforderlich, den Stellenwert der Radiotherapie kontinuierlich neu zu definieren. Die Gleichwertigkeit einer Hochdosischemotherapie als Konsolidierungstherapie im Vergleich zu einer Strahlentherapie in Kombination mit konventioneller Chemotherapie wird aktuell in der SIOPE ATRT01 Studie untersucht.

Hoch-fokale Radiotherapietechniken wie die Protonen-Bestrahlung sind Ansätze, die (Langzeit-)Toxizität der Strahlentherapie zu reduzieren. Unter Protonen-Bestrahlung konnte bei einigen Kindern eine Aussparung der Risikoorgane Hypothalamus und Cochlea erreicht werden.⁵⁰ Auch wird die kraniospinale Bestrahlung des gesamten ZNS überwiegend nur noch bei älteren Kindern und in metastasierten Situationen eingesetzt und empfohlen.⁴⁶

Eine Untersuchung an 31 Kindern mit progressionsfreiem und Gesamtüberleben von 20,8 bzw. 34,3 Monaten zeigte ein gutes Überleben nach Protonen-Bestrahlung. Lediglich 5 von 31 Patient:innen zeigten akute Strahlenschäden des Hirnstamms, die mit Bevacizumab und Steroiden behandelt werden mussten.⁵¹ In einer Schweizer Studie erhielten 15 Kinder mit AT/RT in jungem Alter eine rein fokale ausgerichtete Protonen-Bestrahlung, unter der sich nur geringe Toxizität sowie ein vergleichsweise gutes Überleben (2-Jahres Gesamtüberleben 64,6%, bzw. progressionsfreies Überleben 66,0%) zeigte. Für 90% der Kinder wurde ein toxizitätsfreier Zeitraum von 2 Jahren angegeben.⁵²

Zum aktuellen Zeitpunkt zählt die Strahlentherapie zu den wirksamsten Therapieoptionen eines AT/RT. In Abhängigkeit von Alter und Metastasierungsstatus muss zwischen einer Bestrahlung mit Photonen oder Protonen sowie einer lokalen oder kraniospinalen Bestrahlung entschieden werden.

Die Indikation zur Strahlentherapie wird altersabhängig gestellt. In Deutschland und vielen Ländern Europas sollen Kinder jünger als 18 Monate nicht regelhaft eine Strahlentherapie erhalten. Im Falle eines Progresses unter Therapie sowie positivem Metastasierungsstatus kann für dieses Kollektiv eine Strahlentherapie als individueller Heilversuch auf Basis einer Expertenmeinung erwogen werden.

Radiosensibilisierende Wirkstoffe wie Doxorubicin, Actinomycin-D und intraventrikulär verabreichtes MTX können das Risiko für *radiation recall* (u.a. Strahlendermatitis nach Doxorubicin, Actinomycin-D)⁵³ bzw. strahleninduzierte ZNS-Nekrosen (z.B. i.ventr. MTX)^{54,55} erhöhen. Daher sollen während und nach einer Strahlentherapie Modifikationen der Chemotherapie erfolgen und potenziell radiosensibilisierende Agenzien vermieden werden.

Empfehlungen:

- Eine Strahlentherapie soll so rasch wie möglich nach der Operation eingeleitet werden.
- Kinder jünger als 18 Monate sollen nicht regelhaft eine Radiatio erhalten. Ab einem Alter von 12 Monaten sollte eine lokale RT diskutiert werden.
- Bei nicht-metastasierten Situationen, sollte in der Regel eine fokale Strahlentherapie durchgeführt werden. Eine kraniospinale Bestrahlung bleibt überwiegend älteren, metastasierten Patient:innen vorbehalten (Altersgrenze ca. ab 36 Monaten).
- Während und nach einer Strahlentherapie darf keine intraventrikuläre Chemotherapie verabreicht werden.
- Während der Strahlentherapie sollen weder Doxorubicin noch Actinomycin-D appliziert werden.
- Eine Protonentherapie sollte zur Reduktion von Strahlentoxizität erwogen werden.
- Die Strahlentherapie sollte in einem Zentrum mit hoher Expertise im Bereich der Strahlentherapie von Kindern im multidisziplinären Setting erfolgen.

4.2.1 Simultane Radio-Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie soll parallel zur fokalen Radiotherapie erfolgen, um eine maximale Tumorkontrolle zu erzielen. Um Konflikte mit der Lokalthherapie zu vermeiden und um das Toxizitätsrisiko zu reduzieren, muss die begleitend verabreichte Chemotherapie unter Beachtung von Kontraindikationen der einzelnen Medikamente angepasst und ggf. auch in ihrer Chronologie verändert werden. **Doxorubicin** und **Actinomycin-D** sollen dabei während sowie unmittelbar vor und nach einer laufenden Radiotherapie **nicht** verabreicht werden. Eine **intraventrikuläre Therapie** (mit MTX) darf nur vor dem Beginn einer Radiotherapie erfolgen und ist während sowie nach einer Radiatio aufgrund eines erhöhten neurotoxischen Risikos (Leukenzephalopathie, Parenchymnekrosen) zu vermeiden.

Eine Unterbrechung der Radiotherapie soll vermieden werden. Daher sollen kalkulierbare Komplikationen (z.B. Fieber in Neutropenie, Infektionen, schwere Mukositis) und Verzögerungen in der Planung berücksichtigt werden. Klinische und hämatologische Voraussetzungen entsprechend der allgemeinen Standards für den Beginn einer Strahlentherapie sollen berücksichtigt werden.

Spezielle Situationen**a) Kraniospinale Bestrahlung bei AT/RT**

Hämatologische Voraussetzungen für die Bestrahlung sind in der Regel: Neutrophile Granulozyten > 500/ μ l, Hämoglobin > 8 mg/dl, Thrombozyten > 50.000/ μ l. Klinisch stabiler Zustand ohne Hinweis auf Fieber, schwere Infektionen (CRP < 0,5 mg/dl) oder Blutungen.

Eine Bestrahlung des Tumorbetts vor kraniospinaler Bestrahlung, bevor eine vollständige hämatologische Erholung erreicht wurde, kann in Erwägung gezogen werden, um eine ungeplante Verzögerung der Radiotherapie zu vermeiden.

Während einer **kraniospinalen Bestrahlung** soll **keine simultane Chemotherapie** erfolgen.

Unter bestimmten Umständen kann eine Chemotherapie während der Verabreichung einer Boost-Bestrahlung gegeben werden. Hierbei soll jedoch eine Neutrophilenzahl von $< 500/\mu\text{l}$ vermieden werden.

b) Kinder mit schweren oder lebensbedrohlichen Komplikationen vor Bestrahlung/ während Chemotherapie

Für dieses Kollektiv ist aufgrund des erhöhten Risikos einer Toxizität keine simultane Chemotherapie während der Bestrahlung empfohlen.

Zur Durchführung der Radiotherapie sei auch auf die Empfehlungen der „SIOPE – Brain tumor group consensus guideline on craniospinal target volume delineation for high-precision radiotherapy“⁵⁶ sowie die aktuell gültigen Verordnungen zum Strahlenschutz verwiesen.

Empfehlungen:

- Parallel zur fokalen Radiotherapie soll eine angepasste, systemische Chemotherapie erfolgen, um eine maximale Tumorkontrolle zu erzielen.
- Eine Dosisanpassung einzelner Medikamente ist unter Beachtung von Kontraindikationen und Reduktion der Toxizität notwendig:
- Doxorubicin und Actinomycin-D werden während (2-4 Wochen vor und 6 Wochen nach) einer laufenden Radiotherapie **nicht** verabreicht.
- Eine intraventrikuläre Applikation von MTX soll nur **vor** Beginn der Radiotherapie durchgeführt werden.
- Kinder und Jugendliche mit schweren oder lebensbedrohlichen Komplikationen vor Bestrahlung/ während der Chemotherapie sollen keine simultane Radio-Chemotherapie erhalten.
- Während einer kraniospinalen Bestrahlung soll keine simultane Chemotherapie erfolgen.
- Eine Unterbrechung der Radiotherapie soll vermieden werden.

4.3 Chemotherapie

4.3.1 Konventionelle Chemotherapie

Die konventionelle Chemotherapie ist ein zentrales Element des multimodalen Therapieansatzes für AT/RT und rhabdoide Tumoren im Allgemeinen. In Kombination mit einer zielgerichteten und aggressiven Lokalthherapie konnten deutliche Fortschritte in der Verbesserung der Überlebenschancen betroffener Kinder erzielt werden.^{19,26,57} Gängige internationale Therapieregime (z.B. SIOPE ATRT01, DFCI, Head Start, ACNS0333, HIT-Med2000, HIT-SKK92) basieren auf Alkylanzien (Ifosfamid, Cyclophosphamid), Anthrazyklinen (Doxorubicin), Vincaalkaloiden (Vincristin), Topoisomeraseinhibitoren (Etoposid), Platinderivaten (Carboplatin, Cisplatin), Actinomycin-D und Antimetaboliten (Methotrexat), deren Zusammensetzung und Dosierung zwischen den jeweiligen Behandlungsprotokollen variiert.^{20,26,58-61} Die konventionelle Chemotherapie als alleinige adjuvante Therapie zeigte in einer Metaanalyse dieser Therapieprotokolle nur limitierte Erfolge.⁴⁴ Daher soll ein multimodales Therapiekonzept aus Operation, einer konventionellen Chemotherapie als Induktionstherapie sowie einer Radiotherapie für Kinder ab 18

Monaten als Konsolidierung verfolgt werden. Eine Erhaltungstherapie kann insb. bei Hochrisiko-patient:innen im Anschluss an die multimodale Behandlung diskutiert werden.

Empfehlungen:

- Konventionelle Chemotherapie z.B. aus DOX (Doxorubicin), ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid), VCA (Vincristin, Cyclophosphamid, Actinomycin-D) + intraventikulärer Gabe von MTX soll das Grundgerüst der multimodalen Therapie sein.
- Verzögerungen der Behandlung sollen vermieden werden, da AT/RT durch ein schnelles Wachstumsverhalten gekennzeichnet sind

4.3.2 Intraventrikuläre und intrathekale Therapie

Der Einsatz von intraventrikulär verabreichten Chemotherapeutika ist eine weitverbreitete Ergänzung der konventionellen Chemotherapie. In Meta-Analysen konnte ein verbessertes Gesamtüberleben bei der Anwendung von intrathekaler Chemotherapie gezeigt werden.^{44,62} Der therapeutische Erfolg im Sinne einer Verbesserung der Überlebenschancen dieser Therapie steht einem erhöhten Risiko für neurologische Spätfolgen gegenüber.^{44,57}

Es wird empfohlen, die konventionelle Chemotherapie durch intraventrikulär verabreichte Komponenten (z.B. Methotrexat) zu erweitern. Die Applikation soll über ein Ommaya- bzw. Rickham-Reservoir erfolgen. Das Reservoir sollte frontal implantiert werden und steht über einen Ventrikelkatheter mit dem Liquorsystem in Verbindung. Bei der Implantation soll eine technische Kontrolle (Ultraschall, Navigation oder GuideSystem) verwendet werden, um die korrekte Platzierung zu gewährleisten. Es ist wichtig, dass die Perforationslöcher rein intraventrikulär liegen und ein Abfluss über das Ventrikelsystem garantiert ist, um eine toxische Reaktion durch Medikamenten-Akkumulation zu vermeiden. Eine intrathekale Applikation im Rahmen einer Lumbalpunktion kann in Ausnahmefällen als Einzelgabe bei sicherem Ausschluss von Liquorzirkulationsstörungen erfolgen. Die MTX-Dosierung erfolgt altersabhängig.

Aus Gründen der Sicherheit ist jegliche weitere intrathekale oder intraventrikuläre Applikation von Substanzen zu unterlassen, da diese mit einem gesteigerten Risiko für Gewebenekrosen und Myelotoxizität einhergeht. Eine kontinuierliche Kontrolle von MTX-Spiegeln und Liquorproteinkonzentration soll vor jeder MTX-Gabe erfolgen, um eine mögliche Verteilungsstörung rechtzeitig zu erkennen. Maßnahmen bei zu hohen MTX-Spiegeln ($> 0,5 \mu\text{mol/l}$ 48h nach Gabe) können das Aspirieren und Verwerfen von 20-30 ml Liquor, einer intravenösen Leukovorin-Gabe, Dexamethason (i.v., p.o.) sowie einen Ventrikulolumbalen Shunt (gespült mit NaCl oder artifizieller Liquorflüssigkeit) oder auch intraventrikulär verabreichte Carboxypeptidase umfassen.

Eine Gabe von intraventrikulärem (oder intrathekalem) MTX soll aufgrund der hohen Toxizität nur in Kombination mit konventioneller Chemotherapie **vor** Radiatio erfolgen. **Während oder nach** einer Bestrahlung ist eine intraventrikuläre MTX-Gabe aufgrund des massiv erhöhten Neurotoxizitätsrisikos **kontraindiziert**. Im Falle eines shuntpflichtigen Hydrocephalus kann die intraventrikuläre Chemotherapie entweder über ein kontralateral platziertes Reservoir oder über ein Bohrlochreservoir des Shunts gegeben werden. Im letzteren Fall soll ein verstellbares Ventil im Shunt vorliegen und dieses kurz vor der Chemotherapie-Gabe auf einen maximalen Widerstand verstellt werden und nach ca. 30-120 Minuten wieder auf den Normalwert zurückgestellt. Eine Monitor-Überwachung des Patienten sollte für die ersten Male der Applikation gewährleistet sein.

Empfehlungen:

- Es wird empfohlen, die konventionelle Chemotherapie um eine intraventrikuläre Gabe von z.B. MTX zu erweitern, jedoch nur **vor** Beginn einer möglichen Radiatio.
- Die Dosierung von MTX soll abhängig vom Alter und nicht von Körpergröße, Körperoberfläche oder Körpergewicht erfolgen.
- Voraussetzung der Gabe einer intraventrikulären (intrathekalen) Chemotherapie ist eine freie Liquorzirkulation.
- Unter bestimmten Umständen ist eine intrathekale (lumbale) Zytostatikaapplikation z.B. von MTX möglich. Diese soll nur wenn anders nicht möglich und ausschließlich einmalig und als *single agent* Gabe erfolgen.

4.3.3 Hochdosis-Chemotherapie und autologe Blutstammzelltransplantation

4.3.3.1 Hochdosis-Chemotherapie

Der Stellenwert einer Hochdosischemotherapie (HDCT) von AT/RT ist nicht abschließend geklärt. Ergebnisse der ACNS0333-Studie zeigen ein 4-Jahres Gesamtüberleben von 43% bei 65 Kindern, die mit Triple-HDCT und Radiotherapie behandelt wurden. Mehr als 80% der Kinder war zum Zeitpunkt der Behandlung jünger als 3 Jahre. Drei der Kinder unter 3 Jahren in einem M+-Stadium überlebten, obwohl sie keine kraniospinale Bestrahlung erhielten.²⁰ Daten des Dana Farber Cancer Institutes zeigen ein 2-Jahres Gesamtüberleben von 70% (5-Jahres Gesamtüberleben von 49%, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.29349>) nach einer Behandlung mit konventioneller Chemo- und Strahlentherapie (in 75%). Insgesamt 60% der Kinder waren jünger als 3 Jahre.¹⁹ Daten des EU-RHAB Registers zeigen ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 34,7% bei 143 behandelten Kindern (86% davon jünger als 3 Jahre). 75% der Kinder (alle > 12 Monate) erhielten eine Strahlentherapie, 24% eine HDCT als Konsolidierung basierend auf individueller Entscheidung des behandelnden Zentrums. Innerhalb der HDCT-Kohorte traten keine toxischen Todesfälle auf. Die HDCT zeigte hier keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.⁵

Vor diesem Hintergrund kann angenommen werden, dass die HDCT einer Radiotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht unterlegen ist. Sie kann einen Therapieansatz für Kinder darstellen, die aufgrund ihres geringen Alters zum Zeitpunkt der Erkrankung für eine Strahlentherapie ungeeignet sind. Die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie SIOPE ATRT01 untersucht die Frage der Nicht-Unterlegenheit einer HDCT als Konsolidierungstherapie im Vergleich zu Radiotherapie und konventioneller Chemotherapie. Dabei werden neben dem ereignisfreien und Gesamtüberleben auch Aspekte der

Lebensqualität und des neurokognitiven Outcomes zwischen den beiden Konsolidierungstherapien verglichen.

Internationale Therapieregime für AT/RT (CCG99703, ACNS0333) sowie eine klinische Phase-III-Studie für PNET und Medulloblastome (ACNS0334) stützen sich auf eine HDCT als Standardtherapie. Auch die kanadische Empfehlung zur Behandlung von AT/RT empfiehlt die HDCT als zentrales Element der Konsolidierungstherapie.⁴⁰

Eine evidenzbasierte, allgemeine Therapieempfehlung für eine HDCT kann zum aktuellen Zeitpunkt aufgrund der unklaren Datenlage nicht ausgesprochen werden. Die Entscheidung für eine HDCT kann jedoch gerade bei Kindern in jungem Erkrankungsalter (< 12 Monate) oder bei Kontraindikationen einer Strahlentherapie bei einem Mangel an therapeutischen Alternativen zur Konsolidierung begründet werden.

Empfehlungen:

- Keine allgemeine Empfehlung einer HDCT auf Grundlage der aktuellen Evidenz möglich
- Für Kinder jünger als 12 Monate oder bei Kontraindikationen einer Strahlentherapie wird die HDCT als einzig verfügbare therapeutische Alternative für eine Konsolidierung empfohlen.

4.3.3.2 Apherese und Transplantation von autologen Blutstammzellen

Die Apherese von autologen Stammzellen wird aufgrund der myelosuppressiven Nebenwirkungen der Hochdosischemotherapie empfohlen. Diese kann nach dem ersten ICE-Kurs (Kurs 2) der Induktionstherapie begonnen werden, wenn im weiteren Verlauf eine HDCT als Konsolidierungstherapie angestrebt wird. Bei Bedarf kann die Apherese nach dem zweiten ICE-Kurs wiederholt werden. Eine Vorbereitung mit G-CSF-Stimulation mit 10 µg/kg KG/d ab 24 Stunden nach der letzten Dosis der Chemotherapie wird empfohlen, bis ausreichend Stammzellen gesammelt werden konnten (mindestens zwei Einheiten mit jeweils 3×10^6 CD34+ Zellen/kg KG). Die Apherese, Aufbereitung und Transplantation der autologen Stammzellpräparate sollen nach aktuell gültigen Standards und hausinternen Vorgaben erfolgen.

Die Indikation zur Transplantation autologer Stammzellen kann zu jedem Zeitpunkt während und zum Ende der Therapie anhand der geltenden Empfehlungen zur Stammzelltransplantation gestellt werden.

Empfehlungen:

- Es wird empfohlen, eine Apherese autologer Stammzellen durchzuführen, wenn eine HDCT als Konsolidierungstherapie erwogen wird.
- Die Apherese autologer Blut-Stammzellen sollte so früh wie möglich eingeleitet werden.
- Die Indikation zur autologen Blut-Stammzelltransplantation kann zu jedem Zeitpunkt während und zum Ende der Therapie gestellt werden.
- Allgemeine Empfehlungen und Hinweise zur Durchführung einer autologen Stammzelltransplantation sollen beachtet werden.

4.4 Supportivtherapie

Zur Auswahl geeigneter Supportivtherapien bei unerwünschten Nebenwirkungen sei an dieser Stelle auf die AWMF-Leitlinien „*Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen*“ (Register-Nr. 032-054OL) und „*Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation*“ (Register-Nr. 048-014) verwiesen.

4.5 Psychosoziale Therapie und Interventionen

Aufgrund der vielfältigen psychosozialen Belastungen, die mit der Erkrankung eines ZNS-Tumors für Patient:innen und Familie einhergehen, sind psychosoziale Maßnahmen zwingend erforderlich. Laut AWMF- Leitlinie „*Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie*“ (Register-Nr. 025-002) sollten psychosoziale Interventionen dabei familienorientiert, Individuum-zentriert und ressourcenfördernd sein. Eine Auflistung spezifischer Verfahren und Methoden, welche in den verschiedenen Phasen der Erkrankungen Anwendung finden, sind in den Leitlinien nachzulesen.

4.6 Rezidivtherapie

Die Therapie von rezidivierenden und progredienten Tumoren stellt eine herausfordernde und individuelle therapeutische Entscheidung dar und ist Gegenstand aktueller Forschung. Noch besteht zu wenig Evidenz, um auf Grundlage der bisher gewonnenen Daten eine Empfehlung zur Therapie in Rezidivsituationen aussprechen zu können. Der Einschluss in klinische Studien soll daher, wann immer möglich, erfolgen.

5. Spätfolgen der Therapie bei sehr jungen Kindern mit ZNS-Tumoren

5.1 Kognitive und psychosoziale Spätfolgen

Kinder und Jugendliche weisen nach multimodaler Therapie eines ZNS-Tumors unterschiedliche kognitive und psychosoziale Langzeitfolgen auf und sind als spezifische Risikogruppe innerhalb der pädiatrischen Onkologie zu verstehen. Kinder, die in jungem Alter eine intensive Therapie einschließlich einer intrathekalen Chemotherapie und einer kraniospinalen Bestrahlung erhalten haben, sind meist von einem Verlust der weißen Substanz betroffen, der zu Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen kann.^{63,64} Kognitive Auffälligkeiten manifestieren sich bei Kindern mit ZNS-Tumoren bereits zum Zeitpunkt der Diagnose und in den frühen Stadien der Erkrankung, weshalb eine frühzeitige neuropsychologische Diagnostik ausschlaggebend für den späteren Verlauf der Entwicklung der Kinder ist.⁷⁰ Kognitive Spätfolgen zeigen sich bei Diagnose und im späteren Verlauf in diversen Bereichen wie fluide Intelligenz, Visuomotorik, Arbeitsgedächtnis, verbale Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen.^{71,64} Kinder nach Behandlung eines AT/RT scheinen hiervon ebenfalls betroffen zu sein.^{65,66}

Mit einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit gewinnt auch die Erfassung und Beurteilung psychosozialer Langzeiteffekte der Behandlung von Kindern mit ZNS-Tumoren an Bedeutung. Überlebende von ZNS-Tumoren zeigen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für psychosoziale Spätfolgen, wie psychiatrische Auffälligkeiten und Probleme mit sozialer (Re-)Integration, sowie das Erreichen entwicklungsbedingter Meilensteine. Das frühe Erleben einer Lebensbedrohung und psychosozialer Belastungen durch einen ZNS-Tumor kann zudem auch zur Verstärkung kognitiver Spätfolgen beitragen.⁶⁷ Die Erfassung der spezifischen Ausprägungen kognitiver und psychosozialer Spätfolgen, deren transparente Kommunikation und deren Nutzung als Basis zur Planung von Interventionen sind deshalb

innerhalb der Langzeit-Nachsorge von besonderer Relevanz für Fragen der Reintegration und möglicher weiterer Therapieentscheidungen.^{68,69}

5.2 Somatische Spätfolgen

Endokrine Spätfolgen aufgrund von Tumorlokalisierung, Chemotherapie oder ZNS-Bestrahlung können die Hypothalamus-Hypophysen-Achse betreffen und sich unter anderem als Störungen des Längenwachstums, der Pubertätsentwicklung, Fertilität, des Schilddrüsenhormonhaushalts und sekundär des Nebennierenrindenhormonhaushalts manifestieren. Daher sollten im Rahmen der primären Diagnostik sowie der Nachsorge mindestens halbjährlich anamnestisch, diagnostisch und laborchemisch Kontrollen der Funktionalität dieser Hormonachsen erfolgen. Eine ausführliche Darstellung empfohlener Untersuchungen kann auch der AWMF-Leitlinie „*Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter*“ (Register-Nr. 025-030) entnommen werden.

Chemotherapie-assoziiert kann es in Abhängigkeit des gewählten Therapieregimes zu Kardio-, Nephro-, Oto- und Neurotoxizität kommen. Für eine ausführliche Diskussion der therapieassoziierten Spätfolgen nach antineoplastischer Therapie sei auf die AWMF-Leitlinie „*Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen*“ (Register-Nr. 025-003) verwiesen.

6. Nachsorge

Für Patient:innen mit AT/RT wird ein engmaschiges Nachsorgeprogramm empfohlen, um Manifestationen von Tumorrezidiven, Zweittumoren sowie Spätkomplikationen der Behandlung frühzeitig zu erkennen. Ergebnisse internationaler Studien und Register beschreiben mit 30-40% eine hohe Rezidivrate innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose.^{20,26,70} Die mediane Zeit zum Rezidiv wird mit 5-6 Monaten angegeben.^{26,71} Im Rahmen der Nachsorge sollen neben einer pädiatrisch-internistischen, neuropädiatrischen, endokrinologischen und radiologischen Verlaufsuntersuchung auch regelmäßige strahlentherapeutische, orthopädische, audiologische, ophthalmologische und neurochirurgische Kontrollen erfolgen. Bei initialem Nachweis von Tumorzellen im Liquor wird empfohlen innerhalb des ersten Jahres nach Therapie halbjährliche Liquorpunktionen zur Verlaufskontrolle durchzuführen. Nach interdisziplinärer Expertenempfehlung sind Nachsorgeuntersuchungen in Intervallen von 2-4 Monaten sinnvoll (bisher keine Evidenz). Eine gründliche Dokumentation des Status zum Zeitpunkt der Diagnose sowie zum Ende der Therapie ist elementar für die Beurteilbarkeit der Befunde der Nachsorgeuntersuchungen. Auf dieser Grundlage werden sich in Zukunft evidenzbasierte Empfehlungen zu Nachsorgezeiträumen entwickeln lassen. Eine Empfehlung zur Strukturierung der Nachsorge basierend auf Expertenerfahrungen kann Tabelle 12 entnommen werden.

6.1 Auxologische und endokrinologische Nachsorge

Die laborchemische Kontrolle der Schilddrüsenfunktion im Rahmen der Nachsorge wird in einem Abstand von 3 Monaten empfohlen. Die Beobachtung der Pubertätsentwicklung soll in der klinischen/bildgebenden Nachsorgeuntersuchung einen besonderen Stellenwert erhalten. Hierfür soll das Wachstum mittels Perzentilenkurven und der Beurteilung der Wachstumsgeschwindigkeit beobachtet und die Tanner-Stadien ermittelt werden, um insb. eine Pubertas praecox rechtzeitig zu erkennen. Für eine ausführliche Darstellung empfohlener Untersuchungen sei auf die AWMF-Leitlinie „*Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter*“ (Register-Nr. 025-030) verwiesen. Die betroffenen Kinder und Jugendliche sollen in ihrer auxologischen und psychosozialen Entwicklung beobachtet, begleitet und unterstützt werden.

Exemplarisch werden für AT/RT relevante Nachsorgeuntersuchungen dargestellt (Auszug aus AWMF-Leitlinie Register-Nr. 025-030)

Allgemeine Nachsorgeempfehlungen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter sowie nach Chemotherapie:

- Bei einer pathologisch verminderten Wachstumsgeschwindigkeit soll das Vorliegen eines Wachstumshormonmangels untersucht werden.
- Die Funktion der hypothalamischen-hypophysären Achse sowie deren Auswirkungen auf die Sekretion von Wachstumshormonen soll bei Tumoren im Hypothalamus-Hypophysenbereich in engmaschigen Abständen (z.B. halbjährlich) untersucht werden.
- Die testikuläre und ovarielle Funktion kann durch die Chemotherapie mit Alkylantien beeinträchtigt werden. Bis zum Abschluss der Pubertätsentwicklung sollen bei Patient:innen, die Alkylantien im Rahmen der empfohlenen konventionellen Chemotherapie erhalten haben, die Pubertätsstadien nach Tanner und palpatorisch die Hodenvolumina mind. jährlich bestimmt werden. Vor Therapiebeginn und im Alter von 13 (Mädchen) bzw. 14 Jahren (Jungen) soll bei allen Patienten eine Bestimmung von LH, FSH und Östradiol bzw. Testosteron erfolgen. Weitere Laborkontrollen und Diagnostik soll bei verzögertem Eintritt der Pubertätsentwicklung bzw. klinischen Symptomen einer Ovarialinsuffizienz/ eines Testosteronmangels erfolgen. Hierzu sollen alle Patienten jährlich lebenslang zu Zyklusstörungen, Libido und sexueller Funktion befragt werden.

Nachsorgeempfehlungen nach Strahlenexposition des Schädels im Kindes- und Jugendalter:

- Präpubertäre Patient:innen, die eine Strahlenexposition des Schädels von >18 Gy erhielten, sollten bis zu einem Alter von 8 Jahren (Mädchen) bzw. 9 Jahren (Jungen) mindestens in halbjährlichen Intervallen auf klinische Anzeichen einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung (Körperhöhe, Tanner-Stadien, einschließlich Bestimmung der Hodenvolumina) untersucht werden. Weibliche Patientinnen sollen darüber hinaus über die Möglichkeit einer beeinträchtigten Fertilität (Abschwächung der LH-Ausschüttung, Verkürzung der Lutealphase) aufgeklärt werden.
- Patient:innen mit Strahlenexposition des Schädels von >40 Gy sollen in mind. jährlichen Intervallen die Pubertätsstadien nach Tanner sowie das Menarchealter bzw. Hodenvolumina erhoben werden. Vor Beginn der Therapie sowie im Alter von 13 Jahren (Mädchen) bzw. 14 Jahren (Jungen) soll eine Bestimmung von LH, FSH, Östradiol bzw. Testosteron und lebenslang Anamnese zu Zyklusstörungen, Libido, sexueller Funktion erfolgen. Bereits ab einer Strahlenexposition des Schädels von > 18 Gy soll eine Aufklärung über mögliche Beeinträchtigung der Fertilität erfolgen.
- Zum Screening einer zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz in Folge der Strahlentherapie soll bei Patient:innen mit einer Schädelbestrahlung von >40 Gy jährlich eine morgendliche Cortisolbestimmung als Screeningtest, sowie ein niedrigdosierter ACTH-Test bei Unterschreitung eines Cortisolwertes von 13 µg/dl durchgeführt werden.
- Patient:innen, die eine Schädelbestrahlung erhalten haben, sollen unabhängig von Übergewicht oder Adipositas lebenslang in mindestens zweijährlichen Intervallen eine Bestimmung des Nüchternblutzuckers und eines Nüchternlipidprofils erhalten.

6.2 Nachsorge Chemotherapie-assoziiertes Spätfolgen weiterer Organsysteme

Regelmäßige serologische Überprüfungen der Nierenfunktion, kardiologische Untersuchungen mittels Elektrokardiographie (EKG)/ Ultraschall Kardiographie (UKG) sollen das Monitoring therapieassoziiertes Spätfolgen (insb. der Chemotherapeutika) ergänzen. Eine Übersicht typischer therapieassoziiertes Spätfolgen und Nachsorgeempfehlungen in der pädiatrischen Onkologie können u.a. auch der Fortbildung „Spätfolgen und Nachsorge in der Pädiatrischen Onkologie“ (Salow *et al.* in Monatschrift Kinderheilkunde 2022.179:1125-1134) und der AWMF-Leitlinie „Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen“ (Register-Nr. 025-003) entnommen werden.

6.3 Nachsorge nach Strahlentherapie

Eine ausführliche Diskussion über Strahlentherapie-assoziiertes Spätfolgen kann ebenfalls der AWMF-Leitlinie „Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen“ (Register-Nr. 025-003) entnommen werden. Exemplarisch sollen die Kontrolle des Längenwachstums insb. nach kraniospinaler Bestrahlung sowie die Verlaufsbeurteilung der Haut des Strahlenfeldes hervorgehoben werden. Die Nachsorge nach kraniospinaler Bestrahlung bzw. Schädelbestrahlung mit >40 Gy Gesamtdosis soll eine regelmäßige Überprüfung des Längenwachstums, eines proportionierten Längenwachstums sowie der Sitzhöhe umfassen. Bei verminderter Wachstumsgeschwindigkeit soll auf das Vorhandensein eines Wachstumshormonmangels untersucht werden.

Die Haut im ehemaligen Bestrahlungsfeldes soll im Rahmen der regelmäßigen klinischen Nachsorgen untersucht und beobachtet werden.

6.4 Neurologische Nachsorge

Als Ergänzung der klinischen neuropädiatrischen Untersuchung soll bei Auftreten epileptischer Anfälle oder anfallsverdächtiger Ereignisse ein Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet werden.

6.5 Nachsorge bei shuntpflichtigem Hydrozephalus

Für Kinder mit shunt-pflichtigem Hydrozephalus ist eine Hydrozephalus-Nachsorge zur Aufrechterhaltung der regelrechten Shuntfunktion oder Evaluation einer möglichen Shuntentwöhnung zu gewährleisten.

6.6 Neuropsychologische Nachsorge

Eine standardmäßige neuropsychologische Nachsorge sollte neben kognitiven Aspekten auch Variablen der Lebensqualität und psychosoziale Auffälligkeiten erfassen. Empfehlungen über geeignete Testverfahren und Interventionen sind in der Testbatterie *ATRT-Neuropsychology*, in den Empfehlungen der SIOPE BTG QoS-Group und in den AWMF-(S3-)Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ (Register-Nr. 025-002) angeführt, auf die an dieser Stelle verwiesen werden soll.^{35,36,72} (vgl. auch Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11)

6.7 Nachsorge weiterer therapie- und tumorassoziiertes Spät- und Langzeitfolgen

Eine Übersicht typischer therapieassoziiertes Spätfolgen und Nachsorgeempfehlungen in der pädiatrischen Onkologie können u.a. auch dem Übersichtsartikel „Spätfolgen und Nachsorge in der Pädiatrischen Onkologie“ (Salow *et al.* in Monatschrift Kinderheilkunde 2022.179:1125-1134) entnommen werden. Für weitere, umfassende Empfehlungen zur Nachsorge sei auf die AWMF-Leitlinien „Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen“ (Register-Nr.025-003), „Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen

Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ (Register-Nr.025-030), „Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter“ (Register-Nr. 025-034), „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ (Register-Nr.025-002) verwiesen.

Tabelle 12: Empfohlene Nachsorgeuntersuchungen* für Kinder und Jugendliche mit Diagnose AT/RT

Abstand zum Therapieende	Vorstellungsintervall*	Untersuchungen
< 12 Monate	Alle 3 Monate	Körperliche Untersuchung (inkl. Palpation der Schilddrüse und Pubertätsentwicklung) MRT (+Ventileinstellung, Druckstufe) Hämatologische und laborchemische Kontrolle
	Alle 6 Monate	Endokrinologische, auxologische Untersuchung**
	Alle 6 Monate	Liquorzytologie bei <ul style="list-style-type: none"> • Initial Nachweis von Tumorzellen und • Verzicht auf Bestrahlung
	Einmalig	Virusserologie (HBV, HCV, HIV)
	Alle 12 Monate	Audiometrie
		Strahlentherapeutisches Konsil
		Augenärztliche Kontrolle
12-23 Monate	Alle 3 Monate	Körperliche Untersuchung (inkl. Palpation der Schilddrüse und Pubertätsentwicklung) MRT (+Ventileinstellung, Druckstufe) Hämatologische und laborchemische Kontrolle
	Alle 6 Monate	Endokrinologische, auxologische Untersuchung**
	Alle 12 Monate	Audiometrie
		Strahlentherapeutisches Konsil
		Augenärztliche Kontrolle
24-59 Monate	Alle 6 Monate	Körperliche Untersuchung (inkl. Palpation der Schilddrüse und Pubertätsentwicklung) MRT (+Ventileinstellung, Druckstufe) Hämatologische und laborchemische Kontrolle
	Alle 6 Monate	Endokrinologische, auxologische Untersuchung**
	Alle 12 Monate	Strahlentherapeutisches Konsil
		Augenärztliche Kontrolle
	Individuell	Audiometrie

Abstand zum Therapieende	Vorstellungsintervall*	Untersuchungen
> 60 Monate	Alle 12 Monate	Körperliche Untersuchung (inkl. Palpation der Schilddrüse und Pubertätsentwicklung) MRT (+Ventileinstellung, Druckstufe) Hämatologische und laborchemische Kontrolle
	Alle 12 Monate	Endokrinologische**, auxologische Untersuchung
	Alle 12 Monate	Strahlentherapeutisches Konsil
		Augenärztliche Kontrolle
	Individuell	Audiometrie

* nicht-evidenzbasierte Expertenempfehlungen. Eine Einhaltung der angegebenen Intervalle als Bereiche ist empfehlenswert (z.B. Durchführung der Kontrolluntersuchung in Abständen 2-4 Monaten bei empfohlenem Vorstellungsintervall von 3 Monaten).

** Endokrinologische Diagnostik: TSH, fT3 und fT4, Cortisol basal, IGF-1, IGFBP 3, ggf. Elektrolyte/ Osmolalität. Bei Pubertätseintritt: FSH, LH, Östrogene bzw. Testosteron (Kontrolle nur bei Normabweichung), Zyklusanamnese, ggf. Spermiogramm. Auxologische Untersuchung: Perzentilen (Größe, Gewicht), Tanner-Stadien, Größe der Eltern, Menarche der Mutter, ggf. Röntgen-Untersuchung der linken Hand/ Skeletalter alle 12 Monate.

6.8 Transition in die Erwachsenenmedizin

Mit zunehmender Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient:innen gewinnt die Transition der Betreuung und Nachsorge bei Erreichen des Erwachsenenalters an Bedeutung. Für die gelungene Transition in die Erwachsenenmedizin sei auf die Empfehlungen „Transition in der pädiatrischen Onkologie-Langzeitnachsorge und Spätfolgen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter“ von Gebauer und Langer in *best practice Onkologie*⁷³ verwiesen.

6.9 Vor- und Nachsorge bei Vorliegen eines RTPS

Die Diagnose eines AT/RT bei vorliegendem RTPS geht mit einer ungünstigeren Prognose einher. Bei Nachweis einer konstitutionellen pathogenen Variante im *SMARCB1*- oder *SMARCA4*-Gen besteht ein erhöhtes Risiko, im Laufe des Lebens *SMARCB1*- bzw. *SMARCA4*-defiziente Tumoren zu entwickeln. Eine engmaschige klinische und neuroradiologische Kontrolle dieser Träger:innen wird daher empfohlen (s. Tabelle 12, **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Tabelle 13). Eine konstitutionelle pathogene *SMARCA4*-Variante im Rahmen eines RTPS2 ist bis in das Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ (SCCOHT) verbunden (in >95% der SCCOHT ursächliche *SMARCA4*-Alteration nachweisbar).^{74,75} Die Nachsorgeuntersuchungen für Patientinnen mit RTPS2 sollen daher, mit abdominellem Fokus, bis ins Erwachsenenalter fortgeführt werden. Eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRBSO, risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie) kann zur Reduktion des Risikos eines SCCOHT bei Patientinnen mit bekanntem RTPS2 durchgeführt werden. Zum aktuellen Zeitpunkt ist kein Vorteil dieses Eingriffs gegenüber einer regelmäßigen sonographischen Vorsorgeuntersuchung belegt,^{23,76} sodass keine allgemeine Empfehlung für eine RRBSO ausgesprochen werden kann. Die Entscheidung über diesen umfangreichen Eingriff soll daher im Einzelfall interdisziplinär getroffen werden.

Tabelle 13: Nachsorgeschema für Patient:innen mit RTPS ohne bisherige Tumormanifestation

Alter	Untersuchung	Intervall
Alle	Ganzkörper-MRT	Zum Zeitpunkt der Diagnose eines RTPS bzw. einer pathogenen Variante im <i>SMARCB1</i> - bzw. <i>SMARCA4</i> -Gen
0-6 Monate	cMRT und sMRT ggf. ergänzend ein kranialer ZNS- Ultraschall oder ein Ganzkörper-MRT Sonographie Abdomen + Weichteilgewebe (insb. Hals) Körperliche pädiatrisch-internistische und neurologische Untersuchung	Alle 4 Wochen, nicht seltener als alle 2-3 Monate
7-18 Monate	cMRT + sMRT Sonographie Abdomen und Weichteilgewebe (insb. Hals) Körperliche pädiatrisch-internistische und neurologische Untersuchung	Alle 2-3 Monate
19 Monate bis 5 Jahre	cMRT+ sMRT Sonographie Abdomen und Weichteilgewebe (insb. Hals) Körperliche pädiatrisch-internistische und neurologische Untersuchung	Alle 3 Monate
> 5 Jahre	Ganzkörper-MRT plus ggf. ZNS-MRT	Jährlich
	Körperliche Untersuchung	halbjährlich
	Ultraschalluntersuchung Abdomen und Becken bei Patientinnen mit RTPS2	Alle 6-12 Monate*

modifiziert nach Frühwald et al. Familial Cancer.2021 und Nemes et al. Gene Review.2017, updated 2022.^{23,33} * Nicht-evidenzbasierte Expertenempfehlung. Die Entwicklung evidenzbasierter Empfehlungen ist notwendig.

Empfehlungen:

- Für eine valide Verlaufsbeurteilung der Spätfolgen einer multimodalen Behandlung sollte bereits vor bzw. zu Beginn einer Therapie sowie nach deren Abschluss der Status derjenigen Organsysteme, die typischerweise in besonderem Maß von Spätfolgen der Therapie betroffen sind, erhoben und sorgfältig dokumentiert werden. Eine Übermittlung dieser Daten an ein zentrales Krebsregister sollte erfolgen, um den Grundstein für zukünftige evidenzbasierte Empfehlungen zur Entitäten-spezifischen Nachsorge für AT/RT zu legen.
- Regelmäßige Kontroll- und Nachsorgeuntersuchungen sollen allgemein-pädiatrisch-onkologische, radiologische, neurologische, endokrinologische, auxologische, ophthalmologische und audiometrische Untersuchungen umfassen. In regelmäßigen Abständen sollen hierbei auch die kardiale und renale Funktion untersucht werden sowie strahlentherapeutische Konsile erfolgen.
- Nach Diagnose eines AT/RT sollte zu Beginn und nach Abschluss der Therapie ein neuropsychologischer Status sowie eine Erfassung der Lebensqualität erfolgen.
- Eine engmaschige und klinische Kontrolle von asymptomatischen Träger:innen einer Keimbahnmutation (RTPS) wird empfohlen. Diese soll eine körperliche pädiatrisch-internistische sowie bildgebende Untersuchung beinhalten.

7. Anhang

7.1 Therapieschema für AT/RT < 18 Monate nach europäischem Konsens

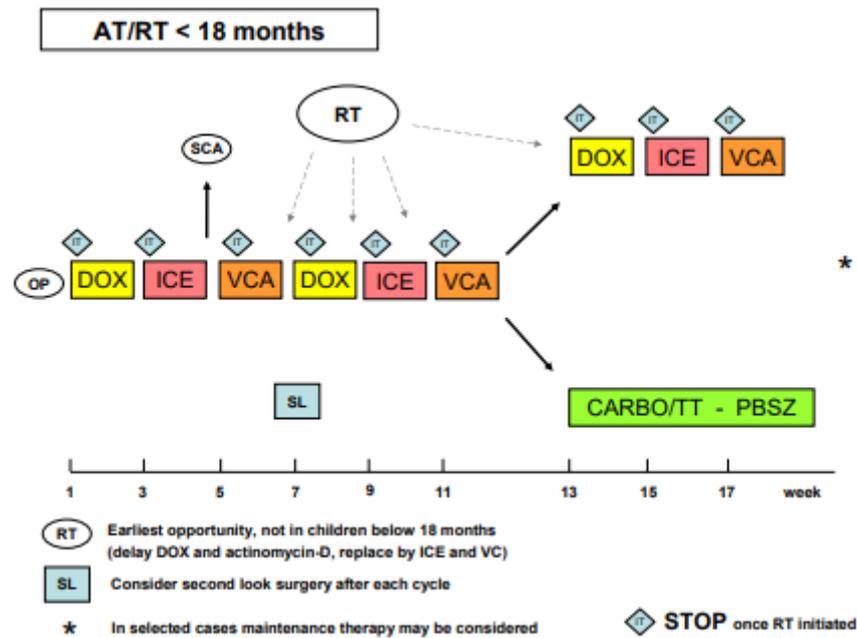


Abbildung 2: Behandlungsempfehlung für Kinder mit AT/RT im Alter < 18 Monate

Behandlungsübersicht für Kinder < 18 Monate. Für diese Kinder soll keine regelhafte Strahlentherapie erfolgen. Es werden insg. 9 Kurse konventionelle Chemotherapie empfohlen. Nach 6 Kursen kann individuell bei unvollständigem Ansprechen auf die bisherige Therapie eine Hochdosis-Chemotherapie mit Carboplatin/Thiotepa und folgender Transplantation autologer Stammzellen erwogen werden. Eine *Second Look*-Operation kann u.a. nach der Induktionstherapie bei Vorliegen eines Resttumors oder eines Progresses durchgeführt werden. Eine Erhaltungstherapie kann bei entsprechender Risikokonstellation in einigen Fällen notwendig werden. Im Falle einer Bestrahlung muss die intraventrikuläre Gabe von MTX ab Beginn der Radiatio unterlassen werden.

7.2 Therapieschema für AT/RT ≥ 18 Monate nach europäischem Konsens

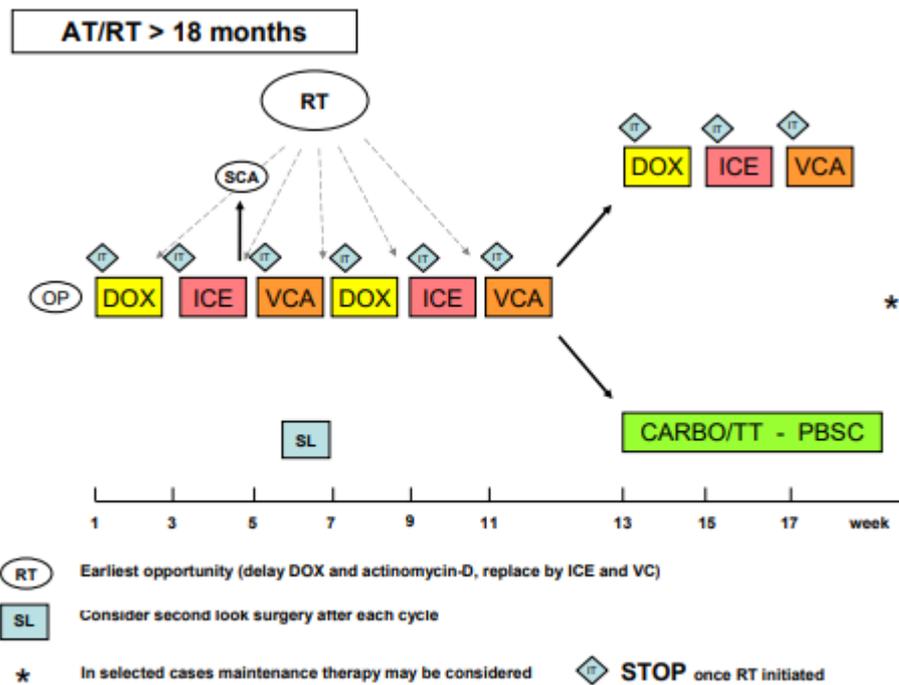


Abbildung 3: Behandlungsempfehlung für Kinder mit AT/RT im Alter ≥ 18 Monate

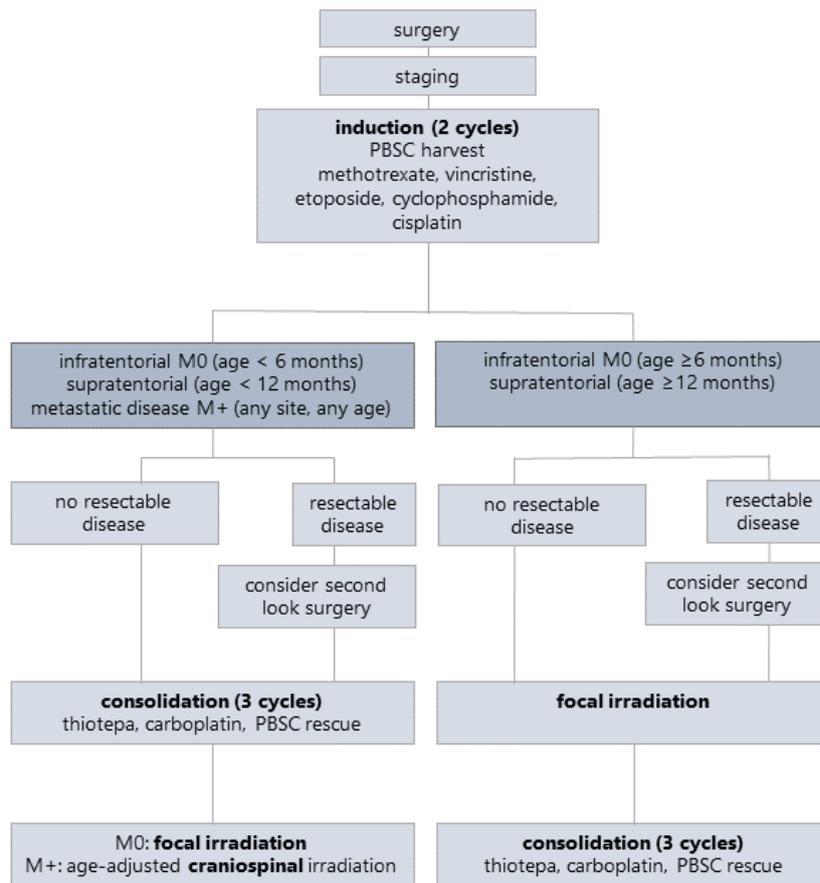
Behandlungsübersicht für Kinder ≥ 18 Monate. Für diese Kinder kann eine regelrechte Strahlentherapie empfohlen werden. Sie soll so früh wie möglich begonnen werden. Die intraventrikuläre Gabe von MTX ist ab dem Beginn der Radiatio zu unterlassen. Eine Anpassung der Chemotherapie unter simultaner Radiatio muss geprüft werden (s.o.). Es werden insg. 9 Kurse konventioneller Chemotherapie empfohlen. Nach 6 Kursen konventioneller Chemotherapie kann je nach individueller Risikokonstellation eine Hochdosischemotherapie mit Carboplatin/Thiotepa und anschließender Transplantation autologer Stammzellen erwogen werden. Eine *Second Look*-Operation kann u.a. nach der Induktionstherapie bei Vorliegen eines Resttumors oder eines Progresses durchgeführt werden. Eine Erhaltungstherapie kann bei entsprechender Risikokonstellation in einigen Fällen notwendig werden.

7.3 Gewichtsadaptierte Dosierung der konventionellen Chemotherapie und Hochdosis-Chemotherapie nach europäischem Konsensus

Tabelle 14: Gewichtsadaptierte Dosierung der Chemotherapeutika der konventionellen und Hochdosis-Chemotherapie

	< 5 kg KG (66% der kg-Dosierung)	5-12 kg KG (Dosis pro kg)	> 12 kg KG (volle Dosis)
Actinomycin-D (VCA)	Keine Gabe	1 x 17 µg/kg KG i.v. Bolus, Tag 1, Tag 2 (Σ 34 µg/kg pro Kurs)	1 x 25 µg/kg KG i.v. Bolus, Tag 1, Tag 2 (Σ 50 µg/kg pro Kurs)
Carboplatin (ICE)	1 x 11 mg/kg i.v. 1h, Tag 1 (Σ 11 mg/kg pro Kurs)	1 x 17 mg/kg i.v. 1h, Tag 1 (Σ 17 mg/kg pro Kurs)	1 x 500 mg/m ² i.v. 1h, Tag 1 (Σ 500 mg/m ² pro Kurs)
Carboplatin (HDCT)	Keine Gabe	1 x 17 mg/kg KG i.v., 1h, Tag -6, Tag -4 (Σ 34 mg/kg pro Kurs)	1 x 500 mg/m ² i.v., 1h, Tag -6, -4 (Σ 34 mg/kg pro Kurs)
Cyclophosphamid (VCA)	1 x 33,3 mg/ka KG i.v., 1h, Tag 1 (Σ 33,3 mg/kg pro Kurs)	1 x 50 mg/kg KG i.v., 1h, Tag 1 (Σ 50 mg/kg pro Kurs)	1 x 1500 mg/m ² i.v., 1h, Tag 1 (Σ 1500 mg/m ² pro Kurs)
Doxorubicin (DOX)	1 x 0,83 mg/kg KG i.v., 24h, Tag 1, Tag 2 (Σ 1,7 mg/kg pro Kurs)	1 x 1,25 mg/kg KG i.v., 24h, Tag 1, Tag 2 (Σ 2,5 mg/kg pro Kurs)	1 x 37,5 mg/m ² i.v., 24h, Tag 1, Tag 2 (Σ 75 mg/m ² pro Kurs)
Etoposid (ICE)	1 x 2,22 mg/kg KG i.v., 1h, Tag 1, 2, 3 (Σ 6,66 mg/kg pro Kurs)	1 x 3,33 mg/kg KG i.v., 1h, Tag 1, 2, 3 (Σ 9,99 mg/kg pro Kurs)	1 x 100 mg/m ² i.v., 1h, Tag 1, 2, 3 (Σ 300 mg/m ² pro Kurs)
Ifosfamid (ICE)	Keine Gabe	1 x 66,7 mg/kg KG i.v., 1h, Tag 1, 2, 3 (Σ 200 mg/kg pro Kurs)	1 x 2000 mg/m ² i.v., 1h, Tag 1, 2, 3 (Σ 6000 mg/m ² pro Kurs)
Thiotepa (HDCT)	Keine Gabe	1 x 10 mg/kg i.v., 1h, Tag - 6. -4 (Σ 20 mg/kg pro Kurs)	1 x 300 mg/m ² i.v., 1h, Tag -6, -4 (Σ 600 mg/m ² pro Kurs)
Vincristin (VCA)	1 x 0,033 mg/kg i.v. Bolus, Tag 1, 8 (Σ 0,66 mg/kg pro Kurs)	1 x 0,05 mg/kg i.v. Bolus, Tag 1, 8 (Σ 0,1 mg (kg pro Kurs)	1 x 1,5 mg/m ² i.v. Bolus, Tag 1,8 (Σ 3 mg/m ² pro Kurs)

7.4 Therapieschema für AT/RT nach ACNS0333



Vgl. Reddy et al.; Journal of Clinical Oncology, 2020 February 27²⁰

7.5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sicherung der Diagnose AT/RT.....	9
Abbildung 2: Behandlungsempfehlung für Kinder mit AT/RT im Alter < 18 Monate.....	36
Abbildung 3: Behandlungsempfehlung für Kinder mit AT/RT im Alter ≥ 18 Monate.....	37

7.6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Metastasierungsstadiums	7
Tabelle 2: Mögliche Risikostratifizierung bei AT/RT	8
Tabelle 3: Evaluation des Resektionsausmaßes	10
Tabelle 4: Empfohlene Zeitpunkte zur kinderneuroradiologischen Diagnostik.....	12
Tabelle 5: Essentielle und optionale kranielle MRT-Sequenzen (bei intrakraniellen Primärtumoren).....	12
Tabelle 6: Spinale MRT-Sequenzen zur Fragestellung der Dissemination eines intrakraniellen Tumors ..	14
Tabelle 7: Essentielle und optionale spinale MRT-Sequenzen (bei spinalem Primärtumor)	14
Tabelle 8: Empfohlene Basisuntersuchungen zur Neuropsychologischen Testung für Kinder im Alter < 5 Jahre	17
Tabelle 9: Empfohlene Basisuntersuchung für Neuropsychologische Testung für Kinder und Jugendliche im Alter > 5 Jahren	18
Tabelle 10: Empfohlener Test zur Beurteilung der neurokognitiven Entwicklung	19
Tabelle 11: Auswahl von empfohlenen Messinstrumenten zur Lebensqualität.....	19
Tabelle 12: Empfohlene Nachsorgeuntersuchungen* für Kinder und Jugendliche mit Diagnose AT/RT ..	32
Tabelle 13: Nachsorgeschema für Patient:innen mit RTPS ohne bisherige Tumormanifestation	34
Tabelle 14: Gewichtsadaptierte Dosierung der Chemotherapeutika der konventionellen und Hochdosis-Chemotherapie.....	38

7.7 Literaturverzeichnis

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007 Aug;114(2):97-109.
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021 Aug 2;23(8):1231-51.
3. Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University; 2020.
4. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol* 2022 Oct 5;24(Suppl 5):v1-v95.
5. Frühwald MC, Hasselblatt M, Nemes K, Bens S, Steinbügl M, Johann PD, Kerl K, Hauser P, Quiroga E, Solano-Paez P, Biassoni V, Gil-da-Costa MJ, Perek-Polnik M, van de Wetering M, Sumerauer D, Pears J, Stabell N, Holm S, Hengartner H, Gerber NU, Grotzer M, Boos J, Ebinger M, Tippelt S, Paulus W, Furtwängler R, Hernáiz-Driever P, Reinhard H, Rutkowski S, Schlegel PG, Schmid I, Kortmann RD, Timmermann B, Warmuth-Metz M, Kordes U, Gerss J, Nysom K, Schneppenheim R, Siebert R, Kool M, Graf N. Age and DNA methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Neuro Oncol* 2020 Jul 7;22(7):1006-17.
6. Oka H, Scheithauer BW. Clinicopathological characteristics of atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999 Jul;39(7):510-7; discussion 17-8.
7. Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S, Fouladi M, Broniscer A, Merchant TE, Krasin M, Dalton J, Hale G, Kun LE, Wallace D, Gilbertson RJ, Gajjar A. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005 Mar 1;23(7):1491-9.
8. Seeringer A, Bartelheim K, Kerl K, Hasselblatt M, Leuschner I, Rutkowski S, Timmermann B, Kortmann RD, Koscielniak E, Schneppenheim R, Warmuth-Metz M, Gerß J, Siebert R, Graf N, Boos J, Frühwald MC. Feasibility of intensive multimodal therapy in infants affected by rhabdoid tumors - experience of the EU-RHAB registry. *Klin Padiatr* 2014 May;226(3):143-8.
9. Bartelheim K, Sumerauer D, Behrends U, Kodetova D, Kucera F, Leuschner I, Neumayer P, Oyen F, Rube C, Siebert R, Schneppenheim R, Seeringer A, Vasovcak P, Frühwald MC. Clinical and genetic features of rhabdoid tumors of the heart registered with the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Cancer Genet* 2014 Sep;207(9):379-83.
10. Pohl U, Dean AF, Ichimura K, Liu L, Nicholson J, Cross J, Collins VP. Genomic analysis of chromosome 22 in synchronous and histologically distinct intracranial tumours in a child. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2010 Jun;36(4):359-63.
11. Litman DA, Bhuta S, Barsky SH. Synchronous occurrence of malignant rhabdoid tumor two decades after Wilms' tumor irradiation. *Am J Surg Pathol* 1993 Jul;17(7):729-37.
12. Abu Arja MH, Patel P, Shah SH, Auletta JJ, Meyer EK, Conley SE, Aldrink JH, Pindrik JA, AbdelBaki MS. Synchronous Central Nervous System Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor and Malignant Rhabdoid Tumor of the Kidney: Case Report of a Long-Term Survivor and Review of the Literature. *World Neurosurg* 2018 Mar;111:6-15.
13. Oike T, Ogiwara H, Nakano T, Yokota J, Kohno T. Inactivating mutations in SWI/SNF chromatin remodeling genes in human cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013 Sep;43(9):849-55.
14. Mardinian K, Adashek JJ, Botta GP, Kato S, Kurzrock R. SMARCA4: Implications of an Altered Chromatin-Remodeling Gene for Cancer Development and Therapy. *Mol Cancer Ther* 2021 Dec;20(12):2341-51.
15. Biegel JA, Busse TM, Weissman BE. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014 Sep;166c(3):350-66.

16. Biegel JA, Kalpana G, Knudsen ES, Packer RJ, Roberts CW, Thiele CJ, Weissman B, Smith M. The role of INI1 and the SWI/SNF complex in the development of rhabdoid tumors: meeting summary from the workshop on childhood atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Cancer Res* 2002 Jan 1;62(1):323-8.
 17. Hasselblatt M, Kool M, Frühwald MC. SWI/SNF-deficient tumors of the central nervous system: An update. *Clin Neuropathol* 2023 Nov 16.
 18. Buscariollo DL, Park HS, Roberts KB, Yu JB. Survival outcomes in atypical teratoid rhabdoid tumor for patients undergoing radiotherapy in a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer* 2012 Sep 1;118(17):4212-9.
 19. Chi SN, Zimmerman MA, Yao X, Cohen KJ, Burger P, Biegel JA, Rorke-Adams LB, Fisher MJ, Janss A, Mazewski C, Goldman S, Manley PE, Bowers DC, Bendel A, Rubin J, Turner CD, Marcus KJ, Goumnerova L, Ullrich NJ, Kieran MW. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Oncol* 2009 Jan 20;27(3):385-9.
 20. Reddy AT, Strother DR, Judkins AR, Burger PC, Pollack IF, Krailo MD, Buxton AB, Williams-Hughes C, Fouladi M, Mahajan A, Merchant TE, Ho B, Mazewski CM, Lewis VA, Gajjar A, Vezina LG, Booth TN, Parsons KW, Poss VL, Zhou T, Biegel JA, Huang A. Efficacy of High-Dose Chemotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Trial ACNS0333. *J Clin Oncol* 2020 Apr 10;38(11):1175-85.
 21. Nemes K, Bens S, Bourdeaut F, Johann P, Kordes U, Siebert R, Frühwald MC. Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., eds. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved. 2017.
22. Bens S, Kehrer-Sawatzki H, Hasselblatt M, Frühwald MC, Siebert R. SWI/SNF-Komplex-assoziierte Tumordispositions-Syndrome. *Medizinische Genetik* 2017;29(3):296-305.
 23. Frühwald MC, Nemes K, Boztug H, Cornips MCA, Evans DG, Farah R, Glentis S, Jorgensen M, Katsibardi K, Hirsch S, Jahnukainen K, Kventsel I, Kerl K, Kratz CP, Pajtler KW, Kordes U, Ridola V, Stutz E, Bourdeaut F. Current recommendations for clinical surveillance and genetic testing in rhabdoid tumor predisposition: a report from the SIOPE Host Genome Working Group. *Fam Cancer* 2021 Oct;20(4):305-16.
 24. Johann PD, Erkek S, Zapatka M, Kerl K, Buchhalter I, Hovestadt V, Jones DTW, Sturm D, Hermann C, Segura Wang M, Korshunov A, Rhyzova M, Grobner S, Brabetz S, Chavez L, Bens S, Groschel S, Kratochwil F, Wittmann A, Sieber L, Georg C, Wolf S, Beck K, Oyen F, Capper D, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, von Deimling A, Milde T, Witt O, Kulozik AE, Ebinger M, Shalaby T, Grotzer M, Sumerauer D, Zamecnik J, Mora J, Jabado N, Taylor MD, Huang A, Aronica E, Bertoni A, Radlwimmer B, Pietsch T, Schuller U, Schneppenheim R, Northcott PA, Korbel JO, Siebert R, Frühwald MC, Lichter P, Eils R, Gajjar A, Hasselblatt M, Pfister SM, Kool M. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Are Comprised of Three Epigenetic Subgroups with Distinct Enhancer Landscapes. *Cancer Cell* 2016 Mar 14;29(3):379-93.
 25. Ho B, Johann PD, Grabovska Y, Andrianteranagna MJD, Yao FP, Frühwald M, Hasselblatt M, Bourdeaut F, Williamson D, Huang A, Kool M. Molecular subgrouping of Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumors (ATRT) - a reinvestigation and current consensus. *Neuro Oncol* 2019 Dec 31.
 26. Bartelheim K, Nemes K, Seeringer A, Kerl K, Buechner J, Boos J, Graf N, Dürken M, Gerss J, Hasselblatt M, Kortmann RD, Teichert von Luettichau I, Nagel I, Nygaard R, Oyen F, Quiroga E, Schlegel PG, Schmid I, Schneppenheim R, Siebert R, Solano-Paez P, Timmermann B, Warmuth-Metz M, Frühwald MC. Improved 6-year overall survival in AT/RT - results of the registry study Rhabdoid 2007. *Cancer Med* 2016 Aug;5(8):1765-75.
 27. Nemes K, Clément N, Kachanov D, Bens S, Hasselblatt M, Timmermann B, Schneppenheim R, Gerss J, Siebert R, Furtwängler R, Bourdeaut F, Frühwald MC. The extraordinary challenge of treating patients with congenital rhabdoid tumors-a collaborative European effort. *Pediatr Blood Cancer* 2018 Jun;65(6):e26999.
 28. Avula S, Peet A, Morana G, Morgan P, Warmuth-Metz M, Jaspan T. European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) MRI guidelines for imaging patients with central nervous system tumours. *Childs Nerv Syst* 2021 Aug;37(8):2497-508.

29. 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 May;231(3):107-35.
30. Warmuth-Metz M, Bison B, Dannemann-Stern E, Kortmann R, Rutkowski S, Pietsch T. CT and MR imaging in atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system. *Neuroradiology* 2008 May;50(5):447-52.
31. 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 May;23(5):e218-e28.
32. Nemes K, Bens S, Kachanov D, Teleshova M, Hauser P, Simon T, Tippelt S, Woessmann W, Beck O, Flotho C, Grigull L, Driever PH, Schlegel PG, Khurana C, Hering K, Kolb R, Leipold A, Abbink F, Gil-Da-Costa MJ, Benesch M, Kerl K, Lowis S, Marques CH, Graf N, Nysom K, Vokuhl C, Melchior P, Kröncke T, Schneppenheim R, Kordes U, Gerss J, Siebert R, Furtwängler R, Frühwald MC. Clinical and genetic risk factors define two risk groups of extracranial malignant rhabdoid tumours (eMRT/RTK). *Eur J Cancer* 2021 Jan;142:112-22.
33. Nemes K, Bens S, Bourdeaut F, Johann P, Kordes U, Siebert R, Frühwald MC. Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., eds. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved. 2022.
34. Sredni ST, Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2015 Jan-Feb;18(1):49-58.
35. Limond JA, Bull KS, Calaminus G, Kennedy CR, Spoudeas HA, Chevignard MP. Quality of survival assessment in European childhood brain tumour trials, for children aged 5 years and over. *Eur J Paediatr Neurol* 2015 Mar;19(2):202-10.
36. Limond J, Thomas S, Bull KS, Calaminus G, Lemièrre J, Traunwieser T, van Santen HM, Weiler L, Spoudeas HA, Chevignard M. Quality of survival assessment in European childhood brain tumour trials, for children below the age of 5 years. *Eur J Paediatr Neurol* 2020 Mar;25:59-67.
37. Traunwieser T, Loos E, Nemes K, Kandels D, Neumayer P, Neumann-Holbeck A, Lüttich P, Baust K, Faulstich-Ritter K, John R, Kreisch A, Manteufel E, Nest A, Prüfe J, Schubert L, Siebrands J, Stamm W, Timmermann B, Gerss J, Gnekow AK, Frühwald MC. ATRT-02. Neuropsychological function in infant atypical teratoid/rhabdoid tumor versus low-grade glioma survivors reflects tumor malignancy and multimodal treatment. *Neuro Oncol* 2022 Jun;24(Suppl 1):i1-2.
38. Seeringer A, Reinhard H, Hasselblatt M, Schneppenheim R, Siebert R, Bartelheim K, Leuschner I, Frühwald MC. Synchronous congenital malignant rhabdoid tumor of the orbit and atypical teratoid/rhabdoid tumor--feasibility and efficacy of multimodal therapy in a long-term survivor. *Cancer Genet* 2014 Sep;207(9):429-33.
39. von Hoff K, Hinkes B, Dannemann-Stern E, von Bueren AO, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Emser A, Zwiener I, Schlegel PG, Kuehl J, Frühwald MC, Kortmann RD, Pietsch T, Rutkowski S. Frequency, risk-factors and survival of children with atypical teratoid rhabdoid tumors (AT/RT) of the CNS diagnosed between 1988 and 2004, and registered to the German HIT database. *Pediatr Blood Cancer* 2011 Dec 1;57(6):978-85.
40. Bennett J, Erker C, Lafay-Cousin L, Ramaswamy V, Hukin J, Vanan MI, Cheng S, Coltin H, Fonseca A, Johnston D, Lo A, Zelcer S, Alvi S, Bowes L, Brossard J, Charlebois J, Eisenstat D, Felton K, Fleming A, Jabado N, Larouche V, Legault G, Mpofu C, Perreault S, Silva M, Sinha R, Strother D, Tsang DS, Wilson B, Crooks B, Bartels U. Canadian Pediatric Neuro-Oncology Standards of Practice. *Front Oncol* 2020;10:593192.

41. Lafay-Cousin L, Hawkins C, Carret AS, Johnston D, Zelcer S, Wilson B, Jabado N, Scheinemann K, Eisenstat D, Fryer C, Fleming A, Mpofu C, Larouche V, Strother D, Bouffet E, Huang A. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience. *Eur J Cancer* 2012 Feb;48(3):353-9.
42. Yamasaki K, Kiyotani C, Terashima K, Watanabe Y, Kanamori M, Koga Y, Hata N, Iwasaki F, Goto H, Koh K, Kurihara J, Tokunaga S, Arakawa Y, Hasegawa D, Kosaka Y, Hara J. Clinical characteristics, treatment, and survival outcome in pediatric patients with atypical teratoid/rhabdoid tumors: a retrospective study by the Japan Children's Cancer Group. *J Neurosurg Pediatr* 2019 Nov 15:1-10.
43. Schrey D, Carceller Lechón F, Malietzis G, Moreno L, Dufour C, Chi S, Lafay-Cousin L, von Hoff K, Athanasiou T, Marshall LV, Zacharoulis S. Multimodal therapy in children and adolescents with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: individual pooled data analysis and review of the literature. *J Neurooncol* 2016 Jan;126(1):81-90.
44. Underiner RM, Eltobgy M, Stanek JR, Finlay JL, AbdelBaki MS. Meta-Analysis of Treatment Modalities in Metastatic Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors in Children. *Pediatr Neurol* 2020 Jul;108:106-12.
45. Baliga S, Gandola L, Timmermann B, Gail H, Padovani L, Janssens GO, Yock TI. Brain tumors: Medulloblastoma, ATRT, ependymoma. *Pediatr Blood Cancer* 2021 May;68 Suppl 2:e28395.
46. Fischer-Valuck BW, Chen I, Srivastava AJ, Floberg JM, Rao YJ, King AA, Shinohara ET, Perkins SM. Assessment of the treatment approach and survival outcomes in a modern cohort of patients with atypical teratoid rhabdoid tumors using the National Cancer Database. *Cancer* 2017 Feb 15;123(4):682-87.
47. Squire SE, Chan MD, Marcus KJ. Atypical teratoid/rhabdoid tumor: the controversy behind radiation therapy. *J Neurooncol* 2007 Jan;81(1):97-111.
48. Lafay-Cousin L, Fay-McClymont T, Johnston D, Fryer C, Scheinemann K, Fleming A, Hukin J, Janzen L, Guger S, Strother D, Mabbott D, Huang A, Bouffet E. Neurocognitive evaluation of long term survivors of atypical teratoid rhabdoid tumors (ATRT): The Canadian registry experience. *Pediatr Blood Cancer* 2015 Mar 18.
49. Hasan A, Palumbo M, Atkinson J, Carret AS, Farmer JP, Montes J, Albrecht S, Saint-Martin C, Freeman CR. Treatment-related morbidity in atypical teratoid/rhabdoid tumor: multifocal necrotizing leukoencephalopathy. *Pediatr Neurosurg* 2011;47(1):7-14.
50. De Amorim Bernstein K, Sethi R, Trofimov A, Zeng C, Fullerton B, Yeap BY, Ebb D, Tarbell NJ, Yock TI, MacDonald SM. Early clinical outcomes using proton radiation for children with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 May 1;86(1):114-20.
51. McGovern SL, Okcu MF, Munsell MF, Kumbalasseriyl N, Grosshans DR, McAleer MF, Chintagumpala M, Khatua S, Mahajan A. Outcomes and acute toxicities of proton therapy for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 Dec 1;90(5):1143-52.
52. Weber DC, Ares C, Malyapa R, Albertini F, Calaminus G, Kliebsch U, Mikroutsikos L, Morach P, Bolsi A, Lomax T, Schneider R. Tumor control and QoL outcomes of very young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor treated with focal only chemo-radiation therapy using pencil beam scanning proton therapy. *J Neurooncol* 2015 Jan;121(2):389-97.
53. Burris HA, 3rd, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist* 2010;15(11):1227-37.
54. Watterson J, Simonton SC, Rorke LB, Packer RJ, Kim TH, Spiegel RH, Priest JR. Fatal brain stem necrosis after standard posterior fossa radiation and aggressive chemotherapy for metastatic medulloblastoma. *Cancer* 1993 Jun 15;71(12):4111-7.
55. Packer RJ, Grossman RI, Rorke LB, Sutton LN, Siegel KR, Littman P. Brain stem necrosis after preradiation high-dose methotrexate. *Childs Nerv Syst* 1985;1(6):355-8.
56. Ajithkumar T, Horan G, Padovani L, Thorp N, Timmermann B, Alapetite C, Gandola L, Ramos M, Van Beek K, Christiaens M, Lassen-Ramshad Y, Magelssen H, Nilsson K, Saran F, Rombi B, Kortmann R, Janssens GO. SIOPE - Brain tumor group consensus guideline on craniospinal target volume delineation for high-precision radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018 Aug;128(2):192-97.

57. Zimmerman MA, Goumnerova LC, Proctor M, Scott RM, Marcus K, Pomeroy SL, Turner CD, Chi SN, Chordas C, Kieran MW. Continuous remission of newly diagnosed and relapsed central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor. *J Neurooncol* 2005 Mar;72(1):77-84.
58. Slavic I, Chocholous M, Leiss U, Haberler C, Peyrl A, Azizi AA, Dieckmann K, Woehrer A, Peters C, Widhalm G, Dorfer C, Czech T. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University of Vienna Experience 1992-2012. *Cancer Med* 2014 Feb;3(1):91-100.
59. Zaky W, Dhall G, Ji L, Haley K, Allen J, Atlas M, Bertolone S, Cornelius A, Gardner S, Patel R, Pradhan K, Shen V, Thompson S, Torkildson J, Sposto R, Finlay JL. Intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for young children newly-diagnosed with central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors: the Head Start III experience. *Pediatr Blood Cancer* 2014 Jan;61(1):95-101.
60. Hinkes BG, von Hoff K, Deinlein F, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Bode U, Pietsch T, Schlegel PG, Kortmann RD, Kuehl J, Rutkowski S. Childhood pineoblastoma: experiences from the prospective multicenter trials HIT-SKK87, HIT-SKK92 and HIT91. *J Neurooncol* 2007 Jan;81(2):217-23.
61. Müller K, Zwiener I, Welker H, Maass E, Bongartz R, Berthold F, Pietsch T, Warmuth-Metz M, von Bueren A, Rutkowski S. Curative treatment for central nervous system medulloepithelioma despite residual disease after resection. Report of two cases treated according to the GPHO Protocol HIT 2000 and review of the literature. *Strahlenther Onkol* 2011 Nov;187(11):757-62.
62. Athale UH, Duckworth J, Odame I, Barr R. Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: a meta-analysis of observational studies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009 Sep;31(9):651-63.
63. Reddick WE, Taghipour DJ, Glass JO, Ashford J, Xiong X, Wu S, Bonner M, Khan RB, Conklin HM. Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer* 2014 Jun;61(6):1074-9.
64. Oyefiade A, Paltin I, De Luca CR, Hardy KK, Grosshans DR, Chintagumpala M, Mabbott DJ, Kahalley LS. Cognitive Risk in Survivors of Pediatric Brain Tumors. *J Clin Oncol* 2021 Jun 1;39(16):1718-26.
65. Traunwieser T, Loos E, Nemes K, Kandels D, Neumayer P, Neumann-Holbeck A, Lüttich P, Baust K, Faulstich-Ritter K, John R, Kreisch A, Manteufel E, Nest A, Prüfe J, Schubert L, Siebrands J, Stamm W, Timmermann B, Gerss J, Gnekow AK, Frühwald MC. ATRT-02. Neuropsychological function in infant atypical teratoid/rhabdoid tumor versus low-grade glioma survivors reflects tumor malignancy and multimodal treatment. *Neuro-Oncology* 2022;24(Supplement_1):i1-i2.
66. Lafay-Cousin L, Fay-McClymont T, Johnston D, Fryer C, Scheinemann K, Fleming A, Hukin J, Janzen L, Guger S, Strother D, Mabbott D, Huang A, Bouffet E. Neurocognitive evaluation of long term survivors of atypical teratoid rhabdoid tumors (ATRT): The Canadian registry experience. *Pediatr Blood Cancer* 2015 Jul;62(7):1265-9.
67. Marusak HA, Iadipaolo AS, Harper FW, Elrahal F, Taub JW, Goldberg E, Rabinak CA. Neurodevelopmental consequences of pediatric cancer and its treatment: applying an early adversity framework to understanding cognitive, behavioral, and emotional outcomes. *Neuropsychol Rev* 2018 Jun;28(2):123-75.
68. Young K, Bowers A, Prain K, Bradford N. I could have used a lot more help than I had: A qualitative systematic review and synthesis of families' experiences of paediatric brain tumour and schooling. *Br J Educ Psychol* 2022 Jun;92(2):e12474.
69. Cheung LL, Wakefield CE, Ellis SJ, Mandalis A, Frow E, Cohn RJ. Neuropsychology reports for childhood brain tumor survivors: implementation of recommendations at home and school. *Pediatr Blood Cancer* 2014 Jun;61(6):1080-7.
70. Upadhyaya SA, Robinson GW, Onar-Thomas A, Orr BA, Johann P, Wu G, Billups CA, Tatevossian RG, Dhanda SK, Srinivasan A, Broniscer A, Qaddoumi I, Vinitzky A, Armstrong GT, Bendel AE, Hassall T, Partap S, Fisher PG, Crawford JR, Chintagumpala M, Bouffet E, Gururangan S, Mostafavi R, Sanders RP, Klimo P, Jr., Patay Z, Indelicato DJ, Nichols KE, Boop FA, Merchant TE, Kool M, Ellison DW, Gajjar A.

- Relevance of Molecular Groups in Children with Newly Diagnosed Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor: Results from Prospective St. Jude Multi-institutional Trials. *Clin Cancer Res* 2021 May 15;27(10):2879-89.
71. Perreault S, Lober RM, Carret AS, Zhang G, Hershon L, Décarie JC, Yeom K, Vogel H, Fisher PG, Partap S. Relapse patterns in pediatric embryonal central nervous system tumors. *J Neurooncol* 2013 Nov;115(2):209-15.
72. Traunwieser T, Loos E, Ottensmeier H, Gastberger K, Nemes K, Mynarek M, Bison B, Kandels D, Neumayer P, Neumann-Holbeck A, Lüttich P, Baust K, Faulstich-Ritter K, John R, Kreisch A, Landmann J, Manteufel E, Nest A, Prüfe J, Schubert L, Stamm W, Timmermann B, Gerss J, Rutkowski S, Schlegel PG, Eyrich M, Gnekow AK, Frühwald MC. Survivors of infant atypical teratoid/rhabdoid tumors present with severely impaired cognitive functions especially for fluid intelligence and visual processing: data from the German brain tumor studies. *Pediatr Blood Cancer* 2024 Feb 11:e30910.
73. Gebauer J, Langer T. Transition in der pädiatrischen Onkologie – Langzeitnachsorge und Spätfolgen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. *best practice onkologie* 2019 2019/03/01;14(3):78-82.
74. Holsten T, Bens S, Oyen F, Nemes K, Hasselblatt M, Kordes U, Siebert R, Frühwald MC, Schneppenheim R, Schüller U. Germline variants in SMARCB1 and other members of the BAF chromatin-remodeling complex across human disease entities: a meta-analysis. *Eur J Hum Genet* 2018 Aug;26(8):1083-93.
75. Witkowski L, Carrot-Zhang J, Albrecht S, Fahiminiya S, Hamel N, Tomiak E, Grynspan D, Saloustros E, Nadaf J, Rivera B, Gilpin C, Castellsagué E, Silva-Smith R, Plourde F, Wu M, Saskin A, Arseneault M, Karabakhtsian RG, Reilly EA, Ueland FR, Margiolaki A, Pavlakis K, Castellino SM, Lamovec J, Mackay HJ, Roth LM, Ulbright TM, Bender TA, Georgoulas V, Longy M, Berchuck A, Tischkowitz M, Nagel I, Siebert R, Stewart CJR, Arseneau J, McCluggage WG, Clarke BA, Riazalhosseini Y, Hasselblatt M, Majewski J, Foulkes WD. Germline and somatic SMARCA4 mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nature Genetics* 2014 2014/05/01;46(5):438-43.
76. Tischkowitz M, Huang S, Banerjee S, Hague J, Hendricks WPD, Huntsman DG, Lang JD, Orlando KA, Oza AM, Pautier P, Ray-Coquard I, Trent JM, Witcher M, Witkowski L, McCluggage WG, Levine DA, Foulkes WD, Weissman BE. Small-Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type-Genetics, New Treatment Targets, and Current Management Guidelines. *Clin Cancer Res* 2020 Aug 1;26(15):3908-17.

Beteiligte Fachgesellschaften und beauftragte Personen

GPOH	Prof. Dr. Dr. M. C. Frühwald und Dr. med. K. Gastberger, Augsburg (federführend)
DEGRO	Prof. Dr. med. B. Timmermann, Essen; Dr. med. P. Melchior, Homburg/Saar
DGKCH	Prof. Dr. med. J. Fuchs, Tübingen
DGKED	Dr. med. D. Dunstheimer, Augsburg
DGKJ	Prof. Dr. med. D. Schneider, Dortmund
DGNC	Prof. Dr. med. U. Thomale, Berlin
DGNN	Prof. Dr. med. M. Hasselblatt, Münster
DGNR	Dr. med. B. Bison, Augsburg
DRG	Dr. med. B. Bison, Augsburg
GfH	Prof. Dr. med. R. Siebert, Ulm
GNP	Dr. med. M. Schimmel, Augsburg
NOA	Prof. Dr. med. P. Hau, Regensburg
PSAPOH	Mag. Th. Traunwieser und Elena Loos, M.Sc, Augsburg

Die Zustimmungen der jeweiligen Fachgesellschaften zur Mitgliedschaft in der Expertengruppe liegen vor. Alle Vorstände der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen haben der Leitlinie in der vorliegenden Fassung zugestimmt.

Gründe für die Themenwahl

Gewährleistung einer einheitlichen Diagnostik und Therapie in Deutschland, unter Berücksichtigung der molekularen und genetischen Grundlagen von Atypischen Teratoiden/Rhabdoiden Tumoren (AT/RT).

Im ersten Lebensjahr stellen AT/RT die zweithäufigste Entität embryonaler ZNS-Tumoren dar, wobei AT/RT 0,6% aller Krebserkrankungen bei Kindern in Deutschland ausmachen. Eine einheitliche evidenzbasierte und standardisierte Therapieempfehlung wird dazu beitragen, den Erfolg der Therapie sowie die Prognose der Erkrankung zu verbessern.

Zielorientierung der Leitlinie

Gewährleistung einer einheitlichen, evidenzbasierten Grundlage zur Behandlung und Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit AT/RT.

Versorgungsbereich der Leitlinie

Stationärer Bereich, sektorenübergreifende Diagnostik und Therapie, pädiatrische Onkologie

Adressierte der Leitlinie (Anwenderzielgruppe)

Pädiatrische Onkolog*innen, Kinder- und Jugendmediziner*innen

Patient*innenzielgruppe der Leitlinie

Kinder und Jugendliche mit AT/RT

Verfahren zur Konsensbildung

Informeller Konsensus. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Erklärung über Interessenkonflikte

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach 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.

Verbindungen zu vorhandenen AWMF-Leitlinien:

- AWMF-Leitlinie „ZNS-Tumoren im Kindesalter – Leitsymptome und Diagnostik“,
Registernummer 025-022
- AWMF-Leitlinie „Radiologische Diagnostik im Kopf-Hals-Bereich“,
Registernummer 039-093
- AWMF-Leitlinie „Kopfschmerzen bei Kindern- Bildgebende Diagnostik“
Registernummer 064-011
- AWMF-Leitlinie „Tumorgenetische Diagnostik im Kontext maligner Erkrankungen“
Registernummer 078-017
- AWMF-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“
Registernummer 078-015
- AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“
Registernummer 025-002
- AWMF-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“
Registernummer 032-054OL
- AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation“
Registernummer 048-014
- AWMF-Leitlinie „Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin“

Registernummer 186-001

- AWMF-Leitlinie „Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“

Registernummer 025-030

- AWMF-Leitlinie „Nachsorge von krebskranken Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen“

Registernummer 025-003

- AWMF-Leitlinie „Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter“

Registernummer 025-034

- AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“

Registernummer 025-002

- AWMF-Leitlinie „Tumorgenetik – Genetische Diagnostik bei malignen Erkrankungen“

Registernummer 078-017

- AWMF-Leitlinie „Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen“

Registernummer 025-003

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 03/2024

Nächste Überprüfung geplant: 03/2029

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