Hoch-gradige Gliome (High-grade Gliome)

Die wichtigsten Punkte:

- **Hoch-gradige Gliome (genannt auch high-grade Gliome) sind in der Regel aggressive Tumore**
- **Symptome von Hirntumoren bei Kindern können sehr vielfältig sein, unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit und motorische Ausfälle treten auf**
- **Bei hoch-gradige Gliomen ist die Operation zusammen mit Strahlen- und Chemotherapie die Therapie der Wahl**
- **Die Prognose bei hoch-gradige Tumoren und ist eher ungünstig**

Was sind hoch-gradige Gliome?

Gliome: Gliome sind die häufigste Gruppe von Hirntumoren und beinhalten alle Tumore, die aus den sogenannten Gliazellen entstehen können (also Astrozytome aus den Astrozyten, Oligodendrogliome aus den Oligendrozyten etc.). Die Gliome können in niedrig-gradige (low-grade) und hoch-gradige (high-grade) Gliome eingeteilt werden, wobei oftmals die molekulare/genetische Zusammensetzung der Gliome eine Rolle für die Einteilung spielt. Die meisten Gliome zeigen eine Mutation der sogenannten Isocitratdehydrogenase (IDH). Weitere häufige Mutationen sind 1p/19q Codeletionen, bei denen Informationen auf den Genen gelöscht wurden, TP53 Mutationen, bei denen ein wichtiger Zellwachstumsstopper ausfällt, EGFR und TERT-Mutationen, bei denen Rezeptoren, die Zellsignale weitergeben mutiert sind sowie BRAF Mutationen, bei denen ebenfalls ein Rezeptor für Zellsignale mutiert ist.

Bei **high-grade Gliomen** unterscheidet man das diffuse Mittelliniengliom, das diffuse pädiatrische high grade Gliom (H3 und IDH-Wildtyp), auch diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) genannt, sowie das bei Kindern typische hemisphärische Gliom.
Das diffuse Mittelliniengliom ist ein hochgradiger (aggressiver) in das umliegende Gewebe einwandernder Tumor, den man auch im Rückenmark finden kann. Wahrscheinlich entstehen sie durch eine Mutation des sogenannten H3 Gens (ein Gen, das für die Aufwicklung der Erbinformation, der DNA, verantwortlich ist). Das Mittelliniengliom macht ca. 20% der kindlichen Tumore aus und ca. 1/3 der Tumore sind hochgradig. Etwa 80% der Mittelliniengliome wachsen in der Brücke (auch Pons genannt), welches ein Teil des Hirnstamms ist. Sie können aber auch im Rückenmark vorkommen. Betroffene Kinder sind meist zwischen 5 und 9 Jahren alt.
Das DIPG kann während des gesamten Kindesalters auftreten. Es entsteht und liegt in der Regel in der Brücke. Ähnlich wie beim diffusen Mittelliniengliom sind Kinder zwischen 5 und 9 Jahren und mehr Mädchen als Kanben betroffen. Die meisten DIPGs sind histologisch hochgradige Astrozytome. Das DIPG zeichnet sich durch Mutationen im H3 Gen, TP53 oder durch einen IDH-Wildtyp aus.

Das diffuse hemisphärische Gliom ist ein aggressiver Tumor, der oftmals im Teenageralter auftritt. Er zeichnet sich durch eine TP53 Mutation aus. Oft ist das hemisphärische Gliom mit weiteren genetischen Erkrankungen assoziiert z.B. einer TP53 Mutation oder einer sogenannten X-linked α-Thalassämie.
Im Vergleich zu Erwachsenen Patienten ist es sehr selten, dass hoch-gradige Gliome aus niedrig-gradige Gliome (sogenannte maligne Transformation) entstehen. In seltenen Fällen ist dies jedoch auch bei Kindern möglich.

Was sind typische Zeichen von hoch-gradigen Gliomen?

Hirntumore können sich mit verschiedenen Zeichen äussern. Gemein haben sie aber die Zeichen eines erhöhten Hirndrucks (Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen), neurologische Ausfälle mit insbesondere Gangstörungen, Störungen der Feinmotorik (zunehmende «Ungeschicklichkeit»), Doppeltsehen, Schielen, Störungen der Augenbewegungen und Störungen der Sprache und/oder des Sprachverständnis. Bei Säuglingen kann sich ein Hirntumor durch rasches oder unnatürliches Kopfwachstum, eine gespannte und pralle Fontanelle durch einen Wasserkopf (siehe Factsheet «Hydrocephalus»), Entwicklungsverzögerungen oder leichte Reizbarkeit präsentieren. In seltenen Fällen können. Leider sind die meisten Symptome eines Hirntumors eher unspezifisch (z.B. Erbrechen, was oft als eine Magen-Darm-Grippe fehlinterpretiert werden kann), was das korrekte Erkennen eines Tumors oft verzögert. Oft vergehen 6-12 Monaten bevor die Symptome korrekt mit dem Tumor in Verbindung gebracht wird, insbesondere bei langsam wachsenden Hirntumoren.

Wie werden hoch-gradige Gliome diagnostiziert?

Der Verdacht auf einen Hirntumor wird meist mit einer Bildgebung des Kopfes in Form einer Magnet Resonanz Tomographie (MRT) bestätigt.
Die Tumorart kann aber im MRT nicht sicher bestimmt werden, weshalb es in der Regel eine Operation (entweder Entfernung oder die Entnahme einer Gewebeprobe) braucht.
Ein paar wenige kindliche Hirntumore (z.B. das DIPG) kann man mit gewissen MRT-Kriterien zusammen mit klinischen Zeichen diagnostizieren und behandeln, ohne eine vorherige Operation machen zu müssen. Alle Kinder mit Hirntumoren bekommen zusätzlich ein MRT der gesamten spinalen Achse (MRT des Rückens) um sogenannte Abtropf-Metastasen im Bereich des Rückenmarks auszuschliessen.
Die Gewebsanalyse des Tumors wird genauestens durch unsere Neuropathologie, das schweizweite Referenzzentrum für kindliche Hirntumoren, analysiert.

Was sind Behandlungsmöglichkeiten bei hoch-gradigen Gliomen?

Die Therapie der Gehirntumoren ist in erster Linie die chirurgische Entfernung des Tumors, kann aber auch aus einer Kombination von Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie, oder nur aus einer Chemotherapie und/oder Bestrahlung bestehen.

Bei den **hoch-gradigen Gliomen** kommt die Entscheidung, ob eine chirurgische Entfernung oder eine Gewebsentnahme (Biopsie) durchgeführt werden sollte, auf die Lokalisation des Tumors an. In der Regel wird eine möglichst vollständige chirurgische Entfernung des Tumors angestrebt, da die Tumorentfernung der Faktor ist, der die Prognose am stärksten beeinflusst. Die genaue Operationstechnik ist abhängig von der Lokalisation, aber im Prinzip wird das Kind in den meisten Fällen auf dem Rücken gelagert und man macht einen Hautschnitt, um zum Schädelknochen zu kommen. Danach wird ein je nach Grösse und Lokalisation des Tumors die Schädelkalotte eröffnet (die Grösse der Öffnung ist von der

Tumorgrösse abhängig), durch das man dann den Tumor entfernen kann. Anschliessend wird sowohl die Schädelkalotte wie auch die Muskulatur und die Haut wieder verschlossen. Der Knochen wird mittels resorbierbaren Platten und Schrauben verschlossen. Die Haut wird mit resorbierbarem Fadenmaterial zugenäht. Bei allen Kindern wird direkt nach der Operation, in derselben Narkose, ein MRT durchgeführt, um die chirurgische Tumorentfernung zu beurteilen. Falls es unerwarteterweise noch einen Tumorrest haben sollte, wird ihr Kind eventuell direkt erneut in den Operationssaal gebracht, um diese Reste zu entfernen. Nach der Operation und dem MRT werden die Kinder auf der Kinder-Intensivstation überwacht.
Die Mehrheit der hoch-gradigen Gliomen benötigt zusätzlich zur Operation eine Nachbehandlung mittels Chemo- und/oder Bestrahlungstherapie. Bei gewissen hoch-gradigen Gliomen wie z.B. dem DIPG ist eine Operation keine Option, da die Tumore in schwer erreichbaren Hirngebieten, die in direkter Nachbarschaft zu lebenswichtigen Hirnstrukturen, lokalisiert sind. Eine Bestrahlung des Tumors mit oder ohne Chemotherapie ist die Behandlung der Wahl in diesen Fällen.
Alle Kinder mit Hirntumoren am UKBB werden an unserem Kinder-Neuroonkologie Board, bestehend aus Kinderneuroonkologen, Kinderneurochirurgen, Kinderneurologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Kinderonkologisches Pflegepersonal besprochen und im Anschluss von unserem hochspezialisierten Team gesehen und beraten.

Wie läuft der Spitalaufenthalt meines Kindes ab?

Während des gesamten Spitalaufenthaltes wird Ihr Kind von unserem Team der pädiatrischen Neurochirurgie am UKBB betreut. Falls Ihr Kind nicht notfallmässig über unsere Notfallstation am UKBB eingetreten ist, tritt Ihr Kind einen Tag vor der Operation ein und wird durch unser Team der pädiatrischen Neurochirurgie und die Narkoseärzte (Anästhesie) nochmals untersucht und kann dann, falls Sie dies wünschen, zuhause schlafen. Am nächsten Tag wird Ihr Kind operiert und kommt anschliessend zur Überwachung auf die Kinder-Intensivpflegestation (1. Stock). Kinder welche notfallmässig eintreten und in einem wachen Zustand sind werden über die Nacht auf unsere Kinder-Intensivstation engmaschig überwacht, worauf die Operation dann häufig am Folgetag geplant wird. Sehr selten muss die Operation als Notfall sofort durchgeführt werden. Am Operationstag steht Ihnen eine unserer Elternbegleiterinnen vom Eltern Begleitungsservice (BELOP) am UKBB zur Verfügung. Sie begleiten die Eltern, bis das Kind eingeschlafen ist und zeigen den Eltern, wo es wieder aufwachen wird. Zwischendurch helfen sie Ihnen, sich im Spital zurechtzufinden. Sobald Ihr Kind keine engmaschige Überwachung mehr braucht (in der Regel am Tag nach der Operation), kommt es auf die kinderchirurgische Bettenstation (3. Stock, Station B). In der Regel erholt sich Ihr Kind nach 5-7 Tagen von der Operation und darf auch in diesem Zeitraum nach Hause austreten. In gewissen Fällen wird Ihr Kind eine Neurorehabilitation brauchen, diese wird durch unser Team evaluiert und falls notwendig auch organisiert. Anschliessend wird die weitere Behandlung, wie sie im Rahmen eines Kinder-Tumor Boards mit den verschiedenen Fachdisziplinen festgelegt wurde, weitergeführt. Während der gesamten Hospitalisation dürfen Sie bei Ihrem Kind sein und sich mit Fragen an das Team der pädiatrischen Neurochirurgie wenden, welches täglich zur Visite bei Ihnen und Ihrem Kind vorbeikommt.

Was ist die Prognose bei hoch-gradigen Gliomen?

Die Prognose der Gehirntumoren ist abhängig von der Art des Tumors, der Lage, der Ausbreitung bei Diagnosestellung und des Resektionsausmasses des Tumors.
Im Allgemeinen ist die Prognose bei hoch-gradigen Gliomen limitiert, da die Therapie, die uns heutzutage zur Verfügung stehen, den Tumor in der Regel nicht heilen kann. Jedoch ist die Prognose häufig von der Tumorlokalisation, Tumor-Genetik (molekular Genetik) und

auch das Ausmass der Resektion welches erreicht wurde abhängig. Obschon Komplikationen bei der Operation vorkommen können, sind diese selten und hängen davon ab, wo sich der Tumor im Hirn befindet. Die Gesamtkomplikationsrate ist bei ca. 3%, bei Operationen in der Nähe von wichtigen Hirnstrukturen (eloquente Areale) kann es auch in 5-10% der Fälle zu Komplikationen kommen. Es kann in seltenen Fällen zu Infektionen, einer Hirnflüssigkeitsansammlung unter der Haut (sogenanntes Liquorkissen), oder Austritt von Hirnflüssigkeit (Liquor) aus der Haut (sogenanntes Liquorleck), einem Hydrocephalus (siehe Factsheet «Hydrocephalus») einer Blutung im Bereich der Operation, einem Hirnschlag sowie zu neurologischen Ausfällen kommen. Manchmal können diese Komplikationen zu weiteren Eingriffen führen. Kinder haben allerdings ein deutlich grösseres Potential, sich von solchen Komplikationen zu erholen.

Ihre Spezialisten der Kinderneurochirurgie am UKBB

Prof. Dr. med.
Raphael Guzman

Prof. Dr. med.
Jehuda Soleman

Dr. med.
Maria Licci

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an unser kinderneurochirurgisches Sekretariat:

Alessia Sabato
Sekretariat UKBB
Tel: +41 61 556 55 02
alessia.sabato@usb.ch

Weiterführende Literatur:

Franceschi E, Hofer S, Brandes AA, Guzman R et al. EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):e715-e728. doi:10.1016/S1470-2045(19)30669-2

Hayden Gephart MG, Colglazier E, Paulk KL, Vogel H, Guzman R, Edwards MSB. Primary pediatric skull tumors. *Pediatr Neurosurg*. 2011;47(3):198-203. doi:10.1159/000330544

Gephart MGH, Taft BP, Giese A-K, Guzman R, Edwards MSB. Perioperative posterior reversible encephalopathy syndrome in 2 pediatric neurosurgery patients with

brainstem ependymoma. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;7(3):235-237. doi:10.3171/2010.12.PEDS10299

Greuter L, Guzman R, Soleman J. Typical Pediatric Brain Tumors Occurring in Adults-Differences in Management and Outcome. *Biomedicines*. 2021;9(4). doi:10.3390/biomedicines9040356

Soleman J, Dvir R, Ben-Sira L, et al. MRI-based diagnosis and treatment of pediatric brain tumors: is tissue sample always needed? *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2021;37(5):1449-1459. doi:10.1007/s00381-021-05148-1

Soleman J, Roth J, Ram Z, Yalon M, Constantini S. Malignant transformation of a conservatively managed incidental childhood cerebral mass lesion: controversy regarding management paradigm. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2017;33(12):2169-2175. doi:10.1007/s00381-017-3566-z

Roth J, Soleman J, Paraskevopoulos D, Keating RF, Constantini S. Incidental brain tumors in children: an international neurosurgical, oncological survey. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2018;34(7):1325-1333. doi:10.1007/s00381-018-3836-4

Greuter L, Guzman R, Soleman J. Pediatric and Adult Low-Grade Gliomas: Where Do the Differences Lie? *Child (Basel, Switzerland)*. 2021;8(11). doi:10.3390/children8111075

Ebel F, Greuter L, Guzman R, Soleman J. Transitional Care in Pediatric Brain Tumor Patients: A Systematic Literature Review. *Child (Basel, Switzerland)*. 2022;9(4). doi:10.3390/children9040501

Ebel F, Greuter L, Licci M, Guzman R, Soleman J. Endoscopic and Endoscopically-Assisted Resection of Intraventricular Lesions Using a Neuroendoscopic Ultrasonic Aspirator. *J Clin Med*. 2021;10(17). doi:10.3390/jcm10173889

https://www.mdpi.com/journal/children/special_issues/Brain_Tumors_Children