



AWMF-Register Nr.	025/024	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter

1. Definition und Basisinformation

Gliome niedrigen Malignitätsgrades (Low grade glioma – LGG) stellen bei flächendeckender Erfassung in Deutschland mit etwa 50 % die häufigsten der primären Hirntumoren des Kindesalters. Sie kommen in allen Abschnitten des ZNS vor. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei fünf bis sieben Jahren mit einem Altersgipfel bei zwei bis fünf Jahren. Im Vergleich zu LGG im Erwachsenenalter ist die männliche Prädisposition eher gering mit einem Geschlechterverhältnis von 1,1-1,3 : 1.

Es besteht eine Assoziation zwischen niedrigmalignen Gliomen und genetischen Erkrankungen, bei ca. 10-15% der Patienten liegt als Grunderkrankung eine Phakomatose vor.

- Bis zu 20% der Patienten mit Neurofibromatose Typ I (NF1) entwickeln in den ersten beiden Lebensjahrzehnten ein LGG, überwiegend in der Sehbahn und im kaudalen Hirnstamm, aber auch in anderen Hirnregionen [17].
- Bei bis zu 15% der Patienten mit Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC) ist bis zur Adoleszenz ein subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA) nachweisbar.

Während WHO-Grad I-Tumoren im Allgemeinen abgrenzbar sind vom umgebenden Hirngewebe, weisen WHO-Grad II-Tumoren bereits eine diffuse Infiltrationszone auf. Das Wachstum der Tumoren ist meist lokal. Über das Risiko einer primären oder sekundären Entstehung multifokaler Tumoren auf dem Liquorweg liegen keine systematischen, prospektiven Untersuchungen vor. Die Frequenz von 5 - 10% aus retrospektiven Untersuchungen wird in jüngeren Publikationen nicht erreicht [13,38]. Sie scheint aber erhöht zu sein bei jüngeren Kindern mit chiasmatisch-hypothalamischen Tumoren [40]. Der

Tumorzellnachweis im Liquor ist eine Rarität. Zur Bewertung des Risikos einer systemischen Metastasierung ohne oder mit Shuntsystem liegen nur Einzelfallberichte vor.

Da die niedrig-gradigen Gliome in der Regel mit einer exzellenten Prognose für das Langzeitüberleben einhergehen, sind bei allen therapeutischen Überlegungen stets der Funktionserhalt des ZNS sowie die Teilhabe am Leben des Patienten zu berücksichtigen.

2. Klassifikation und Stadieneinteilung

Gliome niedrigen Malignitätsgrades leiten sich vermutlich von Vorläuferzellen neuroglialer Herkunft ab. Sie können Elemente aus verschiedenen glialen Entwicklungslinien aufweisen, aber auch neoplastische Ganglienzellen (Gangliogliome). Desmoplastische Varianten werden bevorzugt bei sehr jungen Kindern beobachtet. Definitionsgemäß entsprechen alle Tumorkomponenten den WHO-Graden I oder II. Ependymome werden diesem Sammelbegriff der niedrig-gradigen Gliome nicht zugeordnet. Eine Stadieneinteilung der Gliome niedrigen Malignitätsgrades gemäß der TNM-Klassifikation ist nicht üblich. Historisch erfolgt überwiegend eine Einteilung gemäß den Hauptlokalisationen (zerebrale Hemisphären, supratentorielle Mittellinie, Mittelhirn, Zerebellum, Hirnstamm und Spinalkanal), die sich aufgrund der unterschiedlichen Tumorsektabilität als prognostisch bedeutsam herausgestellt haben.

Klassifikation gemäß WHO und ICD-O (sowie ICD-10) Code

Der Terminus "Gliome niedrigen Malignitätsgrades" steht als Sammelbegriff für eine Gruppe glialer Hirntumoren, die gemäß der WHO-Klassifikation als Grad I und Grad II eingestuft werden. Pilozytische Astrozytome (PA) machen ca. 50 – 70% aus, je 10% sind diffuse Astrozytome und glioneuronale Tumoren, bis zu 20% der Tumoren werden bislang auch außerhalb von Studien nur radiomorphologisch zugeordnet.

Histologische Entität (WHO-Klassifikation 2016) [30]	WHO-Grad	ICD-O Code	ICD-10 Code
• Pilozytisches Astrozytom	I	9421/1	C 71.9
- Pilomyxoides Astrozytom	-	9425/3	
• Subependymales Riesenzell-Astrozytom	I	9384/1	
• Andere gliale und glioneuronale Tumoren WHO° I			

- Gangliogliom	I	9505/1	
- Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor	I	9413/0	
- Desmoplastisches infantiles Astrozytom/Gangliogliom	I	9412/1	
- Rosettenbildender glioneuraler Tumor	I	9509/1	
- Papillärer glioneuraler Tumor	I	9509/1	
- Angiozentrisches Gliom	I	9431/1	
- Diffuser leptomenigealer glioneuraler Tumor	-		
• Pleomorphes Xanthoastrozytom	II	9424/3	E 75.5
• Diffuse Gliome WHO° II			C 71.9
- Oligodendrogliom IDH-mutiert, 1p/19q co-deletiert WHO° II	II	9450/3	
- Oligodendrogliom NOS WHO° II	II	9450/3	
- Oligoastrozytom NOS WHO° II	II	9382/3	
- Astrozytom, diffus, IDH-mutiert	II	9400/3	
▪ Gemistozytisches Astrozytom, IDH-mutiert	II	9411/3	
- Astrozytom, diffus, IDH-Wildtyp	II	9400/3	
- Astrozytom, diffus, NOS	II	9400/3	

3. Leitsymptome

Infolge der möglichen Tumorlokalisation im gesamten ZNS rufen Gliome niedrigen Malignitätsgrades das vollständige Spektrum von ZNS-Symptomen hervor [43]. Das langsame Wachstum der Tumoren bewirkt eine eher protrahierte Symptomentwicklung, teilweise über Jahre, die besonders bei Säuglingen und Kleinkindern uncharakteristisch sein kann. Wesensveränderungen und kognitive Einbußen werden häufig beobachtet.

1. Hirndruckzeichen

Erbrechen (besonders nüchtern), Kopfschmerzen, Abduzensparese, Gedeihstörung, Entwicklungsretardierung, Kopfumfangszunahme, Nackensteife, Funktionsstörungen des kaudalen Hirnstammes, Bewusstseinsstörungen

2. Großhirnsymptome

Paresen, Epilepsie, Visusstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, Sprachstörungen

3. Supratentorielle Mittellinie

Nystagmus, Einschränkung von Visus und Gesichtsfeld, endokrine Störungen, diencephales Syndrom, Paresen, Störungen der circadianen Rhythmik, Verhaltensstörung, emotionale Dysregulation

4. Hintere Schädelgrube und Hirnstamm

Ataxie, Nystagmus, Intentionstremor, Ausfälle langer Bahnen, Regulationsstörungen vitaler Funktionen, Hirnnervenausfälle

5. Spinalkanal

Paresen (sensibel/motorisch) bis zur Querschnittsymptomatik, radikuläre Symptome, Schmerzen, Skoliose, Funktionsstörungen von Blase und Mastdarm

4. Diagnostik

Diagnostik der Hirntumoren siehe Leitlinie Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-022.html>). Hier wird nur die ergänzend notwendige Diagnostik dargestellt.

Notwendige primäre Tumordiagnostik

1. Neurologische Untersuchung einschließlich kognitiver Testung, wenn möglich standardisierte Erfassung der Funktionseinbußen durch neuropsychologische Diagnostik und Untersuchung des adaptiven Verhaltens [21,35]. Neurophysiologische Untersuchungen können bei klinischen Anfällen epileptogene Herde darstellen und dienen besonders der Verlaufsbeurteilung [39].

2. Ophthalmologische Untersuchung mit Fundusspiegelung unter Einschluss von altersadäquaten Formen der Visusprüfung bei allen Tumoren der supratentoriellen Mittellinie und wenn möglich Gesichtsfeldbestimmung. Empfehlenswert sind bei älteren Patienten und

Jugendlichen zusätzlich Prüfungen des Farbsehens und der Kontrastempfindlichkeit.

Die optische Kohärenztomographie kann ergänzend zur Bestimmung der Affektion der retinalen Nervenfaserschichtdicke genutzt werden.

Wenn im Rahmen von Studien standardisierte Erhebungsbögen verfügbar sind, sollten diese genutzt werden.

3. Kraniales MRT ohne und mit Gadoliniumverstärkung gemäß Empfehlung der SIOP-E Brain Tumor Group [41,42]. Eine CT ohne und mit Kontrastmittel sollte nur angefertigt werden, wenn eine kernspintomographische Untersuchung nicht verfügbar ist. Eine CT ohne Kontrastmittel kann zur Klärung der Differenzialdiagnose z. B. zum Nachweis oder Ausschluss von Verkalkungen und/oder zur Abgrenzung von zellreichen Tumoren sinnvoll sein.

4. Endokrine Diagnostik: Insbesondere bei Tumoren der supratentoriellen Mittellinie sollte prä-operativ unbedingt eine Störung aller in dem Alter potentiell aktiven Hormonachsen und des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes ausgeschlossen werden. Auxologische Daten müssen erfasst werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit dienzepalem Syndrom.

Histopathologische Diagnostik

Eine pathologische Diagnosesicherung ist in allen Fällen erforderlich. Als Ausnahme wird das Vorliegen eines supratentoriellen Mittellinientumors bei Patienten ohne und mit Neurofibromatose NF I akzeptiert, wenn dieser radiomorphologisch eindeutig dem Sehbahnsystem zugeordnet werden kann und die Biopsie mit einem erhöhten Risiko funktioneller Verluste einhergeht. Bei dieser Konstellation finden sich nahezu regelhaft pilozytische Astrozytome (WHO-Grad I).

Die histologische Diagnosestellung erfolgt durch den lokalen Pathologen gemäß den Richtlinien der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation und der Gradierung von Tumoren des Nervensystems [30]. Die zentrale Begutachtung durch das Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie ist nützlich; im Kontext von Studien ist die Bestätigung der Diagnose durch die jeweils mandatierte Referenzneuropathologie notwendig. Die konventionelle Histopathologie wird durch histochemische Zusatzuntersuchungen (PAS, Alzianblau, Versilberung) und durch immunhistochemische Zusatzuntersuchungen in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung ergänzt, um die Vielzahl histologischer

Diagnosen untereinander abzugrenzen, wie z.B. Anfärbung von GFAP (saurem Gliafaserprotein), Olig2, Synaptophysin, Neurofilament-Protein, CD34, CD45 und CD68 (Mikrogliazellen/Makrophagen), Chromogranin und NeuN bei glioneuronaler Differenzierung; IDH 1(R132H); H3-K27M bei Mittellinientumoren oder spinaler Lokalisation;). Der Wert weiterer Parameter (z.B. Nachweis einer p53-Protein-Akkumulation, Ki67/MIB-1-Proliferationsindex) ist für das Kindesalter nur teilweise belegt und wird in Studien geprüft.

Die aktuelle WHO-Klassifikation [30] erfordert inzwischen für die exakte Definition zahlreicher Entitäten molekulare pathologische Parameter, die meist schockgefrorenes, frisches Tumormaterial voraussetzen. Zu diesen molekularen Parametern zählen BRAF V600-Mutationen, IDH 1- (s.o.) und 2-Mutationen (bei diffusen Gliomen) und Histon H3-Mutationen (H3F3A, HIST1H3B, HIST1H3C). Bei diffusen Astrocytomen können zusätzlich Fusionen von MYB, MYBL und verschiedene Alterationen von FGFR1 detektiert werden. Der Ausschluss einer CDKN2A/B Deletion ist für die Bestätigung eines niedriggradigen Tumors hilfreich. Die KIAA1549-BRAF Fusion lässt sich mit verschiedenen Techniken nachweisen. Insbesondere der BRAF V600E Mutationsstatus spielt eine besondere Rolle für den Ein- und Ausschluss in diverse LGG-Studien und sollte routinemäßig mitbestimmt werden. Möglicherweise werden in Zukunft weitere Mutationen zur Stratifizierung der Patienten herangezogen.

Die molekulare Tumorklassifizierung mittels 850k-Methylierungsarray ist für die Etablierung einer integrierten Diagnosestellung sinnvoll.

Zur individuellen Diagnosesicherung und für Forschungszwecke sollte entsprechendes Tumormaterial asserviert werden. Insbesondere die Gewinnung von frisch gefrorenem Tumorgewebe ist für viele Studien essentiell und der entsprechende Arbeitsablauf sollte in allen Zentren, die Kinder mit Hirntumoren behandeln, etabliert sein.

Der Nachweis einer für hochgradige diffuse Astrozytome typischen, aber nicht in allen Fällen vorliegenden H3.3 Mutation spricht gegen die Diagnose eines LGG.

Notwendige postoperative Tumordiagnostik

1. Neurologische Untersuchung; vor allem bei Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube sollte das Auftreten eines möglichen postoperativen zerebellären Mutismus

beachtet werden [15]. Ziel ist die frühzeitige Identifikation der Notwendigkeit von Rehabilitationsmaßnahmen und deren Spezifizierung.

2. Ophthalmologische Untersuchung unter Einschluss altersadäquater Formen der Bestimmung von Visus und Gesichtsfeld (ggfs. der optischen Kohärenztomographie) bei supratentoriellen Mittellinientumoren

3. Kraniales MRT ohne und mit Gadoliniumverstärkung im Zeitraum 24 - 48 (-72) Stunden postoperativ, möglichst nicht am Operationstag, zur Bestimmung des Resektionsausmaßes und der Resttumorgröße bei allen Kindern, insbesondere wenn nachfolgend eine nicht-chirurgische Therapie vorgesehen ist.

Metastasendiagnostik

Die Notwendigkeit einer Untersuchung des Spinalkanals mittels Schnittbildverfahren und Lumbalpunktion zur Diagnose einer Tumordisseminierung ist bei asymptomatischen Patienten nicht belegt. Sie ist empfehlenswert bei Vorliegen multipler zerebraler Läsionen oder eines laminaren zerebralen Kontrastmittelenhancements. Bei jungen Kindern mit chiasmatisch-hypothalamischen Tumoren ist das Vorkommen einer leptomeningealen Aussaat erhöht und steigt im Kontext eines diencephalen Syndroms auf über 25% [40].

1. Spinales MRT als T1-Sequenz mit Gadoliniumverstärkung, gelegentlich ist eine zusätzliche T2-Sequenz sinnvoll. In der früh-postoperativen Phase sind besonders nach Operationen der hinteren Schädelgrube oder bei präoperativer Liquorzirkulationsstörung reaktive durale Veränderungen möglich, die von laminären oder nodulären leptomeningealen Tumormanifestationen abgegrenzt werden müssen.

2. Liquorzytologie (lumbal gewonnener Liquor mindestens 14 Tage postoperativ)

5. Therapie

- Grundsätze

Gliome niedrigen Malignitätsgrades wachsen im Allgemeinen langsam und lokal verdrängend. Neben Phasen des Wachstumsstillstandes sind auch der Übergang in ein aggressives Wachstumsverhalten, die sekundäre Disseminierung sowie die maligne

Transformation ohne vorausgegangenen Einfluss von Chemo- oder Radiotherapie in Einzelfällen beschrieben. Neben dem somit oft erratischen Wachstumsverhalten hat die Therapie Tumorsitz, Tumorgöße, sowie das Alter der Kinder und die eventuelle Assoziation mit einer Phakomatose zu berücksichtigen. Grundsätzlich ist die vollständige Tumoresektion anzustreben. Für Tumoren, die nicht ohne neurologische Folgeschäden und Läsionen vitaler Zentren resezierbar sind, wurden Konzepte zur nichtchirurgischen Therapie entwickelt (s. Abbildung 1).

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem niedrig-gradigen Gliom sollte an ausgewiesenen kideronkologischen Zentren und im Rahmen von Studien zur Therapieoptimierung/Registern erfolgen. Die individuelle Therapiestrategie sollte grundsätzlich in einem multidisziplinären Tumorboard unter Beteiligung eines Teams von erfahrenen Kinderonkologen, Neuroradiologen, Neurochirurgen und Strahlentherapeuten festgelegt werden. Bei entsprechender Symptomatik sind Neuropädiater, pädiatrische Endokrinologen und Augenärzte hinzuzuziehen.

- Neurochirurgische Tumorentfernung

Die operationsmikroskopisch radikale Tumoresektion unter Berücksichtigung der nachhaltig zu bewahrenden Lebensqualität gilt als Therapie der Wahl bei Gliomen niedrigen Malignitätsgrades. Eine vollständige Resektion bei primärer Operation gelingt bei 50 bis 90% der Tumoren der zerebralen Hemisphären und 65 bis 90% der zerebellären Tumoren. Demgegenüber ist dies nur in Einzelfällen das Ziel bei Tumoren der supratentoriellen Mittellinie oder des Hirnstamms. Vor der Einleitung einer nicht-chirurgischen Therapie sollte stets interdisziplinär diskutiert werden, ob eine Tumoresektion risikoarm durchführbar und Erfolg versprechend ist. So gilt bei jeder Resektion in eloquenten Lokalisationen grundsätzlich die Regel, dass eine operationsmikroskopisch vollständige Resektion nur funktionell rehabilitierbare neurologische Ausfälle rechtfertigt. Ein intraoperatives neurophysiologisches Monitoring sollte bei OP-Indikationsstellung in eloquenter Tumorlokalisierung angewendet werden. Der Einsatz der Neuronavigation ist bei nicht oberflächlich gelegenen Tumoren als Standard zu bezeichnen. Die Verwendung einer intraoperativen Bildgebung durch einen ioUltraschall oder ein ioMRT ist zu empfehlen.

Lokalisation, Größe des Resttumors und Histologie des niedrig-gradigen Glioms bestimmen das Rezidiv- bzw. Progressionsrisiko nach erstem chirurgischem Eingriff [13,44]. Nach vollständiger Resektion zerebraler und zerebellärer Tumoren liegt das Rezidivrisiko nur bei

10 - 20%, so dass keine routinemäßige nicht-chirurgische Nachbehandlung empfohlen wird. Nach unvollständiger Resektion entwickelt sich bei der Mehrheit der Patienten eine Progression, die allerdings oft erst nach längerer Beobachtungszeit ein signifikantes Ausmaß erreicht. Die Entscheidung für eine erneute chirurgische oder nicht-chirurgische Behandlung wird bei Patienten mit einem Resttumor daher von der Tumorlokalisation, der durch den Tumorrest verursachten Symptomatik und vom Ausmaß und der Dynamik der radiologischen Progression abhängig gemacht [13,38,44].

Beim Vorliegen von Tumorzysten können diese in die Zugangsplanung mit einbezogen werden. Im Falle einer neurologisch symptomatischen Zystenbildung bei einem stabil bleibenden soliden Resttumor in eloquenter Lage ist ein minimal-invasiver chirurgischer Ansatz zu erwägen durch Platzierung eines Zystenkatheters oder eine endoskopische Zystenfensterung.

Eine tumorbedingte Liquorzirkulationsstörung sollte primär durch eine Tumor(teil)-Entfernung oder durch eine endoskopische Ventrikulozisternostomie behandelt werden, um die Liquorpassage wieder zu eröffnen. Erscheint dies nicht erfolgversprechend, so ist die Behandlung des Hydrocephalus durch einen ventrikulo-peritonealer Shunt indiziert. In diesem Fall ist darauf zu achten, dass neben der onkologischen Nachsorge eine regelmäßige Verlaufskontrolle der adäquaten Liquordrainage auch interdisziplinär gewährleistet ist.

- Nicht-chirurgische Therapie

Grundsätze der nicht-chirurgischen Therapie

Aufgrund der individuellen, nicht vorhersehbaren Wachstumsdynamik der Gliome niedrigen Malignitätsgrades wird der Einsatz nicht-chirurgischer Therapiemodalitäten (Chemo- und Radiotherapie) heute in Studien von der klinischen Symptomatik und dem Progressionsverhalten des nicht oder nur teilweise resezierbaren Tumors abhängig gemacht. Das Progressionsrisiko ist abhängig vom Volumen des Resttumors [z.B. 22] und der Tumorlokalisation. Es ist vor allem bei jungen Kindern bereits in den ersten Jahren nach Diagnosestellung hoch [13,38]. Bei Kindern mit supratentoriellen Mittellinientumoren im Alter unter fünf Jahren bleiben nach zwei Jahren nur $23 \pm 6\%$ und nach zehn Jahren nur $9 \pm 7\%$ ohne Progression [10]. Für Kinder <1 Jahr bei Diagnosestellung liegt das ereignisfreie Überleben nach 10 Jahren nur bei 19% [13].

Für den Beginn einer nicht-chirurgischen Therapie gelten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und nach einer Beobachtungszeit unterschiedliche Indikationen.

- Es besteht Übereinstimmung, bei Vorliegen schwerer neurologischer Symptome, bei diencephalem Syndrom oder rascher Visusreduktion, durch einen nicht oder - ohne klinischen Gewinn - nur teilweise resezierbaren Tumor bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine nicht-chirurgische Therapie einzuleiten, während ein Tumor(-rest) per se keine Indikation darstellt.
- In Studien wird für Patienten mit stationären Symptomen nach Teilresektion und nicht progredienten Tumorresten eine Beobachtungsphase unter regelmäßiger neurologischer und neuroradiologischer Verlaufsdagnostik empfohlen. Die Länge der Kontrollintervalle orientiert sich dabei an der Länge der Beobachtungszeit nach Operation bzw. der Zeit nach klinischer Diagnosestellung (anfänglich alle drei bis fünf, später alle sechs bis 12 Monate). Erst bei klinischer und/oder radiomorphologischer Progredienz sollte - nach Prüfung der Option einer erneuten Resektabilität - die nicht-chirurgische Therapie begonnen werden.

Die systemische Chemotherapie hat sich bei niedrig-gradigen Gliomen aller Lokalisationen nach zwischenzeitlicher Publikation zahlreicher, auch randomisierter Studien für alle Patienten als Primärbehandlung etabliert [1,13,14,28,31,38]. Gliome niedrigen Malignitätsgrades gelten als strahlensensibel. Zur Vermeidung zusätzlicher neuroendokrinologischer und kognitiver Folgeschäden sollte der Zeitpunkt der Strahlentherapieoption jedoch so weit wie möglich hinausgeschoben werden.

Durch interdisziplinäre Planung sollte in jedem Einzelfall die individuell günstigste Therapiesequenz festgelegt werden.

Als therapeutische Sondergruppe werden zumeist die Patienten mit Neurofibromatose NF I angesehen. Es dominieren Tumoren im Bereich der Sehbahn, auch isoliert oder bilateral im N. opticus. Dabei besteht eine Prädisposition zur Entwicklung multipler Tumoren, auch anderer Histologie, im ZNS und zur Entwicklung von Vaskulopathien. Etwa 50% der Patienten haben unabhängig davon intellektuelle Leistungseinbußen durch die Grunderkrankung. Um zusätzliche radiogene Schäden zu vermeiden, wird bei Patienten mit NF I meist auf die primäre Radiotherapie verzichtet. Studiendaten belegen, dass mit der Chemotherapie für diese Patienten ein besonders günstiges progressionsfreies Überleben erreicht wird. Mit der Kombination Carboplatin/Vincristin (unterschiedliche Einzeldosen bei vergleichbaren kumulativen Dosen) lag das progressionsfreie Überleben unabhängig vom Alter bei

Diagnosestellung nach 5 Jahren bei $68,7\% \pm 4,8\%$ im COG-Protokoll A9952 und nach 10 Jahren bei 56% in der HIT-LGG 1996 Studie (vs. 41,7% bzw. 32% für non-NF1 Patienten) [1,2,13].

Für Patienten mit Tuberöse Sklerose Komplex (TSC), bei denen durch den konstitutiv genetisch alterierten Signalweg mTOR-vermittelte biologische Effekte aktiviert sind, die auch das Wachstum von subependymalen Riesenzellastrocytomen (SEGA) fördern, hat sich die Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor (Everolimus) etabliert [7,8,9]. Everolimus ist für die Behandlung von Kindern mit TSC und progredientem SEGA ohne akuten Hydrozephalus ab einem Alter von 3 Jahren zugelassen.

Derzeitige Indikationen zum Beginn einer Chemo- oder Radiotherapie bei nicht resezierbaren LGG

Radiologische Kriterien:

- Zunahme des Tumolvolumens um $> 25\%$
(die Zunahme des Durchmessers der Sehnerven ist gesondert zu vermerken)
- Übergreifen auf zuvor nicht involvierte Hirnareale
- Auftreten neuer Läsionen
- Progrediente Anzahl und/oder Größe von Metastasen

Neurologische Symptome:

- Dienzephales Syndrom
- Fokale neurologische Ausfälle in Folge des Tumorwachstums
- Therapierefraktäre Krampfanfälle in Folge von Tumorwachstum
- (Fokale) Hirndruckzeichen in Folge von Tumorwachstum
- Symptomatische Metastasen

Ophthalmologische Symptome

- Definitive anamnestische Sehverschlechterung
- Grenzwertiger Visus (Threat to vision)
- Verschlechterung eines nutzbaren Restvisus/Gesichtsfeldes
- Nystagmus in Folge Visusverlust bei Säuglingen und Kleinkindern
- Jede Visusreduktion bei Zustand nach Erblindung des anderen Auges

Chemotherapie

Die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei Gliomen niedrigen Malignitätsgrades wurde in den letzten Jahren durch zahlreiche Studien belegt. Das Hauptziel ihres Einsatzes ist die Vermeidung einer primären Radiotherapie insbesondere bei jungen Kindern. Wenn möglich soll die Radiotherapie durch die Chemotherapie ganz ersetzt werden. Somit wird die Stabilisierung der Tumorgröße neben der objektiven Tumolvolumenverkleinerung als ausreichender Therapieerfolg angesehen. Der Funktionserhalt oder die Verbesserung eingeschränkter ZNS-Funktionen sind gleichwertige Therapieziele [21].

Bisherige Studien setzten eine Vielzahl von Substanzen ein mit Ansprechraten inklusive Stabilisierung der Tumorgröße zwischen 75 und 97% nach Induktion. Nahezu alle evaluierten Substanzkombinationen können die Tumorprogression bei über der Hälfte der Kinder für mehr als drei Jahre verzögern. Die Progressionsraten liegen bei 35% innerhalb von drei Jahren, was bedeutet, dass zwei Drittel der Kleinkinder und Säuglinge in dieser Zeit nicht bestrahlt werden müssen. Allerdings sinkt das progressionsfreie Überleben in allen publizierten Studien nach fünf Jahren meist unter 50%, sodass nach Strategien zu suchen ist, die die Dauer des Ansprechens verbessern. Wie hoch letztendlich der Anteil der Kinder ist, die nach Chemotherapie gar nicht bestrahlt werden müssen, bedarf der Langzeitnachbeobachtung. Bisherige Studien prüften Carboplatin, Cisplatin, Iproplatin, Actinomycin D, Cyclophosphamid, Ifosfamid und Etoposid, aber auch Vincaalkaloide, Topotecan und Temozolomid. In zahlreichen Studien wurde Carboplatin in verschiedenen Dosierungen und Applikationsintervallen als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Vincristin oder Etoposid eingesetzt.

- Die amerikanischen Arbeitsgruppen bestätigen die Gleichwertigkeit eines Carboplatin/Vincristin-Regimes und einer Nitrosoharnstoffkombination für Ansprechen und ereignisfreies Überleben. Für die Gesamtkohorte lag das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren bei 45% [1].
- Die Arbeitsgruppe Hirntumoren der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie setzte im Protokoll HIT-LGG 1996 Carboplatin und Vincristin über einen Zeitraum von 53 Wochen ein: Nach einer zehnwöchigen Induktionsphase mit wöchentlicher Injektion von Vincristin und Carboplatin in Woche 1, 4, 7 und 10 wurden in der Konsolidierungsphase beide Medikamente gemeinsam im Vierwochen-Rhythmus appliziert. Das progressionsfreie Überleben nach 10 Jahren lag bei 44% mit günstigeren Ergebnissen für die Altersgruppe von 5-10 Jahren (61%) und bei Vorliegen

einer NF 1 (56%), während Patienten <1 Jahr mit Disseminierung oder diencephalem Syndrom nur ein PFS von 16% erreichten [11,12,13].

- Die europaweite Nachfolgestudie SIOP-LGG 2004 prüfte in randomisierter Form die Bedeutung einer Therapieintensivierung in der Induktionsphase, in der zur Standardkombination VC zusätzlich Etoposid gegeben wurde, für Ansprechen und Progressionsrisiko und verlängerte die Chemotherapie für alle Kinder. Bei der Verteilung des radiologischen Ansprechens nach 24 Wochen zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen: Die objektive Ansprechensrate lag bei 46 bzw. 41%, die „non-progression“ Rate bei 91% in beiden Armen. Progressionsfreies und Gesamt-Überleben waren in beiden Randomisationsarmen identisch bei 46 und 45% bzw. 89% nach 5 Jahren [14]. Die SIOP-Studie konnte zusätzlich bestätigen, dass kein Unterschied in Bezug auf das PFS und OS zwischen Tumolvolumen-Reduktion und -Stabilisierung besteht. Sie bestätigte das Vorliegen eines diencephalen Syndroms, einer Disseminierung, eines Alters unter 1 Jahr bei Diagnose und bestimmter histologischer Subgruppen als prognostische Risikofaktoren, zu denen auch das Vorliegen einer frühen Progression bis zur Woche 24 zu zählen ist.

Der Einsatz der Chemotherapie erfolgte bislang vorrangig bei jüngeren Kindern, wobei die Altersgrenze zwischen fünf und zehn Jahren gezogen wurde, und bei hypothalamo-chiasmatischen Tumoren. Da die Effektivität der Chemotherapie für ältere Kinder zwischenzeitlich belegt wurde [1,13,14,28,31] und auch für diese Altersgruppe die Verzögerung der Radiotherapie im Hinblick auf neuroendokrine und neurokognitive Spätfolgen relevant sein kann, ist im Rahmen kontrollierter Studien eine Öffnung der Altersgrenze erfolgt. Das Ansprechen auf die Chemotherapie scheint nicht von der Lage und den Nachbarschaftsbeziehungen der Tumoren abhängig zu sein. Das progressionsfreie Überleben ist aber wohl günstiger bei kleineren (Rest-) Tumoren. Spinale und Thalamustumoren ebenso wie hypothalamo-chiasmatische Tumoren weisen vergleichbare Ansprechraten auf im Hinblick auf Wachstumsstabilisierung und Verzögerung der Radiotherapie [1,4,13,14]. Nahezu alle Studien bestätigen ein hohes Risiko für eine weitere Progression nach Chemotherapie für sehr junge Kinder (< 1-2 Jahre bei Diagnosestellung), für die die Vermeidung einer frühen Bestrahlung besonders wichtig ist [1,13,14,28,34,38].

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist eine als effektiv erwiesene lokale Maßnahme. Aufgrund der Risiken für strahlentherapie-assoziierte Spätfolgen auf die neuro-kognitive Entwicklung, für vaskuläre Schäden (besonders bei Patienten mit NF 1), für das Auftreten von Sekundärmalignomen und ein erhöhtes Langzeitsterblichkeitsrisiko [5,27] sollte die Indikation zur Strahlentherapie stets im multidisziplinären Team diskutiert werden. Sie kann primär indiziert sein bei anatomisch günstig lokalisierten Tumoren mit geringerem Spätfolgenrisiko oder bei Tumoren, bei denen ein hohes Morbiditätsrisiko im Falle einer minimalen Volumenzunahme besteht, oder sekundär bei fehlendem Erfolg nach einer oder mehreren Chemotherapie(n).

Die Bestrahlung der Gliome niedrigen Malignitätsgrades ohne Metastasen erfolgt als lokale Strahlentherapie. Das Ausmaß radiogener Therapiefolgen sollte durch die Anwendung von Präzisionstechniken, kleine Volumina, niedrige Tagesdosen und multiple Fraktionen reduziert werden [24,26].

Nach computergestützter 3-D-Bestrahlungsplanung sollten moderne Bestrahlungstechniken eingesetzt werden. Im Rahmen konformaler Radiotherapien gelten Sicherheitsabstände von 0,5 cm bei Grad I- und von 1-1,5 cm bei Grad II-Tumoren als ausreichend. Die geometrische Präzision der gewählten Therapietechnik ist hierbei zu beachten [24]. Gesamtherddosen über 45 Gy sollten erreicht werden. Zumeist werden kranial 50,4-54 Gy in einer Fraktionierung von 1,6-1,8 Gy/Tag appliziert [25]. Bei spinalen Tumoren werden analoge Dosisapplikationen vorgeschlagen.

Die Protonentherapie ist zwischenzeitlich für zahlreiche Tumorlokalisationen als schonende Technik etabliert und in Behandlungskonzepte der GPOH eingebunden. Protonen können bei niedrig-gradigen Gliomen eingesetzt werden, wenn sich im Vergleich zur konventionellen, externen Radiotherapie Vorteile bei der Belastung von Risikoorganen ergeben und bei sehr jungen Kindern [16,19].

Alternativ zur Resektion kann bei geeignetem Tumorsitz und -größe die stereotaktische Brachytherapie mit 125-Jod-Seeds (SBT) in eloquenten Arealen oder den Mittellinienstrukturen eingesetzt werden. Wesentliche Merkmale der SBT sind die präzise Applikation einer hohen Tumordosis bei maximaler Schonung des umgebenden Normalgewebes sowie das Fehlen relevanter radiogener Langzeitschäden soweit mit kurzen Nachbeobachtungsintervallen beurteilbar [23,37].

Das progressionsfreie Überleben nach Radiotherapie liegt bei 60–80% nach 10 Jahren, wobei die Ergebnisse bei pilozytischen und diffusen Astrozytomen günstiger sind als bei den

anderen Histologien. Rezidive entwickeln sich eher in den ersten Jahren. Retrospektive Studien zeigen, dass die Tumorkontrollrate abhängig ist vom Tumorsitz (z. B. schlechter bei Thalamustumoren) und vom Ausmaß der vorherigen Resektion, nicht jedoch vom Zeitpunkt der Radiotherapie. Bei disseminierten LGG und Kindern < 1 Jahr sollte auf eine primäre Radiotherapie verzichtet werden. Zum Einsatz einer kraniospinalen Bestrahlung bei disseminierten LGG liegen nur Einzelerfahrungen vor. Eine primäre Chemotherapie scheint sich nicht negativ auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit einer nachfolgenden Radiotherapie auszuwirken [33]. Unverändert schwierig ist der Umstand, dass Daten zur langfristigen Neurotoxizität der Strahlentherapie bei LGG im Kindes- und Jugendalter, d.h. mehr als 10 Jahre nach Therapieende fehlen [18,26], dies gilt besonders auch für den Einsatz von Protonen.

- Begleittherapien

Bis zu einem Drittel der Patienten vor allem mit glioneuronalen Tumoren und diffusen Astrozytomen leiden an einer Epilepsie. Eine sinnvolle Auswahl der antiepileptischen Substanzen insbesondere bei Kombination mit antitumoralen Substanzen sollte in Absprache mit neuropädiatrischen Kollegen erfolgen [39].

In Einzelfällen kann perioperativ oder während der Bestrahlung der Einsatz von Dexamethason zur symptomatischen Kontrolle ödembedingter neurologischer Beschwerden notwendig sein. Während Phasen der Tumorprogression kann zur Behandlung eines peritumoralen Ödems gelegentlich auch längerfristig nicht auf Glukokortikoide verzichtet werden. Aufgrund von Hinweisen auf eine tumorwachstumsinduzierende Wirkung auf einige solide Tumoren sollten Glukokortikoide jedoch restriktiv eingesetzt werden.

6. Prognose

In Abhängigkeit von Histologie, Tumorlokalisation und Resektionsgrad sowie der durchgeführten Therapie unterscheidet sich die Prognose der Gliome niedrigen Malignitätsgrades erheblich, wobei die Ergebnisse prospektiver Studien und retrospektiv zusammengestellter Kollektive übereinstimmen [6,13,38,44]. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass nicht vollständig resezierte Tumoren auch noch nach über fünf bis zehn Jahren und später in Phasen der Progredienz übergehen können und Nachbeobachtungszeiten von 20 - 25 Jahren vor einer abschließenden Beurteilung erforderlich sind. Ungeklärt sind

gegenwärtig die entscheidenden Prognosefaktoren, die das biologische Verhalten der Tumoren steuern.

Die Überlebensprognose ist für den größten Teil der Gliome niedrigen Malignitätsgrades als sehr gut anzusehen. Das 10-Jahresüberleben von 1031 Patienten der HIT-LGG 1996 Studie lag bei 94% [13]. Für niedrigmaligne Astrozytome der zerebralen Hemisphären und des Zerebellums werden nach vollständiger Resektion Langzeitüberlebensraten bis 100% angegeben. Allerdings ist die Überlebensrate einzelner Subgruppen auch heute noch eingeschränkt. Sie liegt nach 10 Jahren für bithalamische LGG bei 65% [4], für disseminierte Tumoren bei 67%, für Patienten mit initialem diencephalen Syndrom bei 47% [14] und bei Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die primäre Standardchemotherapie nach 5 Jahren bei 46% [14].

Das Patientenalter bei Diagnosestellung wird gegenwärtig als entscheidend modifizierender Faktor für das biologische Verhalten der niedrig-gradigen Gliome eingestuft, ohne dass der Mechanismus des Effektes verstanden ist. Das mediane Erkrankungsalter steigt von den chiasmatisch-hypothalamischen Tumoren über die spinalen, Hirnstamm- und übrigen Mittellinien-Tumoren zu den cerebellären und cerebralen Tumoren [38]. Ungünstige Prognosefaktoren wie das Vorliegen eines diencephalen Syndroms oder einer Disseminierung sind sowohl mit jungem Alter wie auch mit chiasmatisch-hypothalamischen Tumoren assoziiert [13,14].

7. Zukünftige Entwicklungen

- Risikofaktoren

Durch die zwischenzeitlich publizierten prospektiven Studien an größeren Patientengruppen konnten Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen mit niedrig-gradigen Gliomen identifiziert werden, die sowohl für Rezidiv oder Progression nach Diagnosestellung (Ereignisfreies Überleben) wie auch nach Therapie (Progressionsfreies Überleben) als auch für das Überleben (Gesamtüberleben) entscheidend sind. Zukünftige Therapiestudien werden daher diese Tumorgruppe nicht mehr einheitlich umfassen, sondern werden, wie auch bei anderen pädiatrischen Tumoren, in abgestuften Konzepten die „Risikoprofile“ berücksichtigen unter Beibehaltung der Grundstrategie für die Behandlung niedrig-gradiger

Gliome. Diese klinischen Risikofaktoren werden zukünftig um molekularbiologische Faktoren ergänzt werden.

- Neurochirurgische Operation

Planung und Durchführung neurochirurgischer Eingriffe in funktional kritischen Nachbarschaften werden durch die Weiterentwicklung der prä-operativen MRT Diagnostik (Tractographie, fMRT, TMS) zur Planung der operativen Strategie und durch den konsequenten Einsatz des erweiterten intraoperativen neurophysiologischen Monitorings beeinflusst werden. Die intraoperative bildgebende Diagnostik durch hochauflösenden Ultraschall oder MRT erscheinen als vielversprechende technische Entwicklungen, um die Resektionskontrolle zu verbessern.

Den unterschiedlichen Progressionsraten nach inkompletter Resektion liegen vermutlich heute noch nicht definierte biologische Parameter zu Grunde, die für nachfolgende Therapieentscheidungen, einschließlich zweiter Resektionsversuche, eine hohe Bedeutung erlangen werden.

- Chemotherapie

Intensität: Die Bedeutung der Chemotherapieintensität für das progressionsfreie Überleben ist kritisch zu analysieren. Die SIOP-LGG 2004 Studie konnte belegen, dass eine intensivere Induktionstherapie nicht zu höheren objektiven Ansprechensraten führt und die Zeit bis zur Progression bei nicht oder nur teilresezierten Tumoren nicht verlängert wird [14].

In einer Mailänder Studie mit 37 Patienten erreichte die niedriger dosierte Kombination von Cisplatin und Etoposid eine vergleichbare Ansprechensrate und progressionsfreie Überlebensrate bei reduzierter Toxizität wie die Vorläuferstudie mit höheren Medikamentendosen, lediglich die Zeit bis zum Ansprechen verlängerte sich [31,32].

Nach primärer Chemotherapie tritt bei einem relevanten Anteil der Patienten eine neuerliche Progression auf, insbesondere unter den jungen Kindern mit chiasmatisch-hypothalamischen Tumoren, diencephalem Syndrom und Disseminierung. Diese Patienten werden meist wiederholt mit Chemotherapie behandelt, so dass in zukünftigen Studien sukzessive Chemotherapiestrategien zu planen sind und die Reduktion der therapieassoziierten Toxizität zu einem zentralen Anliegen werden muss.

Dauer: Bei bislang uneinheitlicher Chemotherapiezeitdauer in zurückliegenden Studien ist zu prüfen, ob längere Chemotherapieexposition die Zeit bis zur Tumorprogression bei nicht oder nur teilresezierten Tumoren verlängert. Gegebenenfalls kann ein derartiger Effekt bei Risikogruppen ausgenutzt werden, indem Therapiephasen mit geplanten Therapiepausen alternieren.

Therapieziele: Während in bisherigen Studien die Endpunkte bei Veränderungen der Tumorgröße während der Therapie sowie dem progressionsfreiem und Gesamt-Überleben lagen, sind Visuserhalt und Besserung neurologischer Befunde stärker in den Mittelpunkt zu rücken. Entsprechende Befunderhebungen sind zu standardisieren.

- Radiotherapie

Fortschritte der Bestrahlungsplanung und -technik sollten auch bei konventioneller, externer Radiotherapie mit Photonen genutzt werden, um die Dosisbelastung umgebenden Normalgewebes und damit insbesondere endokrine und neuropsychologische radiogene Spätfolgen zu reduzieren.

Dies gilt gleichermaßen für die Jod-125-Brachytherapie in Bezug auf die Möglichkeit der Wiederholung im Rezidiv oder zur Verschiebung einer externen Strahlentherapie in ein höheres Alter, wenn die individuelle Dosimetrie dies erlaubt.

- Biologische Begleitstudien

Erste Ergebnisse der molekulargenetischen Forschung zeigten für niedrig-gradige Gliome charakteristische Veränderungen von Signaltransduktionspfaden [20,21,36]. Bei den pilozytischen Astrocytomen betreffen diese genetischen Veränderungen einen einzigen Signalweg (RAS-RAF-MEK), wobei die Häufigkeit bestimmter Mutationen auffällig mit der Tumorlokalisation assoziiert ist. Molekulare Charakteristika der LGG könnten sowohl zur Grundlage der Abschätzung des Progressionsrisikos werden, wie auch den Zeitpunkt zum Beginn einer nichtchirurgischen Therapie mitbestimmen. Die prospektive Erfassung dieser molekulargenetischen Veränderungen ist für zukünftige Studien daher unentbehrlich.

- Neue Therapieansätze

Die fortschreitende Aufklärung der Biologie der LGG eröffnet Möglichkeiten einer zielgerichteten Therapie mit kleinen inhibierenden Molekülen.

Für Patienten mit NF 1 und plexiformen Neurofibromen sind die bekannten, molekulargenetischen Störungen bereits zum Angriffspunkt einer Therapie geworden.

Da sich bei den pilozytischen Astrozytomen in 100% der Fälle eine Aktivierung im MAPK/ERK-Signalweg nachweisen lässt, wurden nach Aufdeckung relevanter Feedback- und Escape-Mechanismen der Signalweg-Hemmung entsprechende zielgerichtete Therapien in ersten Studien eingesetzt. MEK-Inhibitoren und BRAFV600E-Inhibitoren stellen dabei vielversprechende Substanzklassen dar [3,29]. Ihr Stellenwert im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie ist in zukünftigen Studien zu prüfen; ebenso sind die akuten, subakuten und langfristigen Toxizitäten dieser neuen Substanzen kritisch zu evaluieren.

8. Verlaufsdiagnostik und Nachsorge

Die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen dienen der onkologischen Verlaufsbeurteilung und der Feststellung des Ausmaßes der funktionellen Verluste und des Rehabilitationsbedarfs, die durch den Tumor und die Therapie verursacht wurden. Art und Frequenz der Untersuchungen, wie z. B. Visus- und Hörprüfung, EEG und evozierte Potenziale, endokrinologische Testung, Blutbild und Nierenfunktionsprüfung müssen dem Einzelfall und den lokalen Gegebenheiten angepasst werden.

Um die psychosoziale Reintegration in Alltag, Schule und Beruf zu gewährleisten, sind umfangreiche Untersuchungen und regelmäßige Verlaufskontrollen neuropsychologischer Funktionen, der Lebensqualität und des adaptiven Verhaltens von besonderer Bedeutung. Dies hilft dabei kognitive Spätfolgen, sowie individuelle Stärken und Schwächen aufzudecken, daraus abgeleitete zielgerichtete Interventionen zu setzen und so die Teilhabe der Kinder am alltäglichen Leben zu verbessern.

In die Mitbetreuung müssen in interdisziplinärer Weise vor allem auch Neuropädiater, Neuropsychologen, Psychologen, Sozialarbeiter und Lehrer, in Kooperation mit Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und Logopäden eingebunden werden. Die schulische Rehabilitation muss bei den oft sehgestörten Kindern unter Einbeziehung der länderspezifischen Einrichtungen erfolgen. Die individuelle Krankheitsverarbeitung kann durch psychotherapeutische Betreuung unterstützt werden. Der aktuelle Bedarf einer solchen Anbindung sollte in der ambulanten Nachsorge durch den zuständigen Psychologen fortlaufend abgeklärt werden.

Rehabilitation ist oft ein langfristiger bzw. kontinuierlicher Prozess der vorwiegend ambulant sowie zeitweise fokussiert in Rehabilitationskliniken mit spezifischer Kompetenz für die Behandlung pädiatrischer Hirntumorpatienten mittels diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen optimiert stattfindet. Die familienorientierte Rehabilitation bietet außerdem die Möglichkeit, Eltern im Umgang mit den Einschränkungen zu schulen, das gesamte Familiensystem im Hinblick auf die häufigen und langfristigen Erkrankungsfolgen zu stabilisieren und Lebensperspektiven zu erarbeiten.

Aufgrund der langen Progressionszeiten der Tumoren erscheint für einzelne Untergruppen wie Neurofibromatosepatienten und Patienten mit Sehbahn gliomen mit hypophysären Ausfällen eine lebenslange Nachsorge empfehlenswert, die entsprechende Transitionsbetreuung notwendig macht.

Literatur

1. Ater J, Zhou T, Holmes E, Mazewski C, Booth T, Freyer D, Lauarus K, Packer R, Prados M, Sposto R, Vezina G, Wisoff J, Pollack I (2012) Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30: 2641-2647
2. Ater JL, Xia C, Mazewski CM, Booth TN, Freyer DR, Packer RJ, Sposto R, Vezina G, Pollack IF (2016) Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 122(12):1928-36
3. Banerjee A, Jakacki RI, Onar-Thomas A, Wu S, Nicolaidis T, Young Poussaint T, Fangusaro J, Phillips J, Perry A, Turner D, Prados M, Packer RJ, Qaddoumi I, Gururangan S, Pollack IF, Goldman S, Doyle LA, Stewart CF, Boyett JM, Kun LE, Fouladi M. (2017) A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol* 19(8):1135-1144.
4. Boesten T, Gerber N, Kandels D, Azizi A, Schmidt R, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Kortmann RD, Gnekow A, Grotzer M (2017) Management of primary thalamic low-grade glioma in pediatric patients: results of the multicenter treatment studies HIT-LGG 1996 and SIOP-LGG 2004. *Neuro Oncol Practice* 4 (1):29-39
5. Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB, Goumnerova LC, Morales La Madrid A, Marcus KJ, Guo D, Ullrich NJ, Robison NJ, Chi SN, Beroukhim R, Kieran MW, Manley PE (2014) Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatr Blood Cancer* 61(7):1173-1179

6. Fisher PG, Tihan T, Goldthwaite PT, Wharam MD, Carson BS, Weingart JD, Repka MX, Cohen KJ, Burger PC (2008) Outcome analysis of childhood low-grade astrocytomas. *Pediatr Blood Cancer* 51: 245–250
7. Fogarasi A, De Waele L, Bartalini G, Jozwiak S, Laforgia N, Verhelst H, Petrak B, Pedespan JM, Witt O, Castellana R, Crippa S, Gislimberti G, Gyorsok Z. (2016) EFFECTS: an expanded access program of everolimus for patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *BMC Neurol.* 16:12
8. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Whittemore VH, Thiele EA, Ford JP, Shah G, Cauwel H, Lebwohl D, Sahmoud T, Jozwiak S (2013) Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 381: 125–132
9. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost MD, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Berkowitz N, Niolat J, Józwiak S. (2016) Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. *PLoS One* 28;11(6)
10. Garvey M, Packer RJ (1996) An integrated approach to the treatment of chiasmatic-hypothalamic gliomas. *J Neuro-Oncology* 28: 167-183
11. Gnekow AK, Kaatsch P, Kortmann R, Wiestler OD (2000) HIT-LGG: Effektivität von Carboplatin-Vincristin bei progredienten Gliomen niedrigen Malignitätsgrades im Kindesalter - Zwischenbericht. *Klin Pädiatr* 212: 177-184
12. Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Emser A (2004) Low Grade Chiasmatic-Hypothalamic Glioma - Carboplatin and Vincristin Chemotherapy Effectively Defers Radiotherapy within a Comprehensive Treatment Strategy. *Klin Pädiatr* 216: 331-342
13. Gnekow AK, Falkenstein F, Hornstein S, Zwiener I, Berkefeld S, Bison B, Warmuth-Metz M, Hernáiz Driever P, Soerensen N, Kortmann RD, Pietsch T, Faldum A (2012) Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG 1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology *Neuro-Oncol* 14: 1265-1284
14. Gnekow AK, Walker DA, Kandels D, Picton S, Giorgio Perilongo, Grill J, Stokland T, Sandstrom PE, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Giangaspero F, Schmidt R, Faldum A, Kilmartin D, De Paoli A, De Salvo GL; of the Low Grade Glioma Consortium and the participating centers (2017) A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma - A final report. *Eur J Cancer* 81:206-225. Erratum in: *Eur J Cancer.* 2017 Dec 13.
15. Gudrunardottir T, Morgan AT, Lux AL, Walker DA, Walsh KS, Wells EM, Wisoff JH, Juhler M, Schmahmann JD, Keating RF, Catsman-Berrevoets C; Iceland Delphi Group.

- (2016) Consensus paper on post-operative pediatric cerebellar mutism syndrome: the Iceland Delphi results. *Childs Nerv Syst.* 32(7):1195-1203
16. Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A, Haberer T, Herfarth K, Combs SE, Debus J, Adeberg S. (2016) Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther Onkol.* 192(11):759-769
17. Hernaíz Driever P, von Hornstein S, Pietsch T, Kortmann R, Warmuth-Metz M, Emser A, Gnekow AK (2010) Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children. *J Neurooncol* 2010; 100: 199–207
18. Huynh-Le MP, Walker AJ, Burger PC, Jallo GI, Cohen KJ, Wharam MD, Terezakis SA (2016) Management of pediatric intracranial low-grade gliomas: long-term follow-up after radiation therapy. *Childs Nerv Syst* 32(8):1425-1430
19. Indelicato DJ, Merchant T, Laperriere N, Lassen Y, Vennarini S, Wolden S, Hartsell W, Pankuch M, Brandal P, Law CK, Taylor R, Laskar S, Okcu MF, Bouffet E, Mandeville H, Björk-Eriksson T, Nilsson K, Nyström H, Constine LS, Story M, Timmermann B, Roberts K, Kortmann RD. (2016) Consensus Report From the Stockholm Pediatric Proton Therapy Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96(2):387-392
20. Jones DT, Gronych J, Lichter P, Witt O, Pfister SM (2012) MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Cell Mol Life Sci* 69: 1799–1811
21. Jones DTW, Kieran MW, Bouffet E, Alexandrescu S, Bandopadhyay P, Bornhorst M, Ellison D, Fangusaro J, Fisher MJ, Foreman N, Fouladi M, Hargrave D, Hawkins C, Jabado N, Massimino M, Mueller S, Perilongo G, Schouten van Meeteren AYN, Tabori U, Warren K, Waanders AJ, Walker D, Weiss W, Witt O, Wright K, Zhu Y, Bowers DC, Pfister SM, Packer RJ. (2018) Pediatric low-grade gliomas: next biologically driven steps. *Neuro Oncol* 20(2):160-173
22. Kaufmann A, Gerber NU, Kandels D, Azizi AA, Schmidt R, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Kortmann RD, Gnekow AK, Grotzer MA (2018) Management of Primary Tectal Plate Low-Grade Glioma in Pediatric Patients: Results of the Multicenter Treatment Study SIOP-LGG 2004. *Neuropediatrics.* 2018 Jun 11. doi: 10.1055/s-0038-1660503 [Epub ahead of print]
23. Korinthenberg R, Neuburger D, Trippel M, Ostertag C, Nikkah G (2011) Long-term results of brachytherapy with temporary iodine-125 seeds in children with low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79: 1131–1138
24. Kortmann RD, Becker G, Perelmouter J, Buchgeister M, Meisner C, Bamberg M (1999) Geometric accuracy of field alignment in fractionated stereotactic conformal radiotherapy of brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 921-926
25. Kortmann R-D, Timmermann B, Taylor RE., Scarzello G, Plasswilm L, Paulsen F, Jeremic B, Gnekow AK, Dieckmann K, Kay S, Bamberg M (2003) Current and Future

Strategies in Radiotherapy of Childhood Low-Grade Glioma of the Brain. Part I: Treatment Modalities of Radioation Therapy. *Strahlenther Onkol* 8: 179:509-520

26. Kortmann R-D, Timmermann B, Taylor RE, Scarzello G, Plasswilm L, Paulsen F, Jeremic B, Gnekow AK, Dieckmann K, Kay S, Bamberg M (2003). Current and Future Strategies in Radiotherapy of Childhood Low-Grade Glioma of the Brain. Part II: Treatment-Related Late Toxicity. *Strahlenther Onkol* 9: 179:585-597

27. Krishnatry R, Zhukova N, Guerreiro Stucklin AS, Pole JD, Mistry M, Fried I, Ramaswamy V, Bartels U, Huang A, Laperriere N, Dirks P, Nathan PC, Greenberg M, Malkin D, Hawkins C, Bandopadhyay P, Kieran MW, Manley PE, Bouffet E, Tabori U (2016) Clinical and treatment factors determining long-term outcomes for adult survivors of childhood low-grade glioma: A population-based study. *Cancer* 122(8):1261-1269

28. Laithier V, Grill J, Le Deley MC, Ruchoux MM, Couanet D, Doz F, Pichon F, Rubie H, Frappaz D, Vannier JP, Babin-Boilletot A, Sariban E, Chastagner P, Zerah M, Raquin MA, Hartmann O, Kalifa C (2003) Progression-free survival in children with optic pathway tumors: Dependence on age and the quality of the response to chemotherapy-results of the first French prospective study for the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 21: 4572-4578

29. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, Guerreiro Stucklin A, Zhukova N, Arnoldo A, Ryall S, Ling C, McKeown T, Loukides J, Cruz O, de Torres C, Ho CY, Packer RJ, Tatevossian R, Qaddoumi I, Harreld JH, Dalton JD, Mulcahy-Levy J, Foreman N, Karajannis MA, Wang S, Snuderl M, Nageswara Rao A, Giannini C, Kieran M, Ligon KL, Garre ML, Nozza P, Mascelli S, Raso A, Mueller S, Nicolaides T, Silva K, Perbet R, Vasiljevic A, Faure Conter C, Frappaz D, Leary S, Crane C, Chan A, Ng HK, Shi ZF, Mao Y, Finch E, Eisenstat D, Wilson B, Carret AS, Hauser P, Sumerauer D, Krskova L, Larouche V, Fleming A, Zelcer S, Jabado N, Rutka JT, Dirks P, Taylor MD, Chen S, Bartels U, Huang A, Ellison DW, Bouffet E, Hawkins C, Tabori U (2017) Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol* 35(25):2934-2941

30. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Ellison DW, Figarella-Branger D, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A (eds). WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th ed IARC Press, Lyon, 2016.

31. Massimino M, Spreafico F, Cefalo G, Riccardi R, Tesoro-Tess JD, Gandola L, Riva D, Ruggiero A, Valentini L, Mazza E, Genitori L, Di Rocco C, Navarria P, Casanova M, Ferrari A, Luksch R, Terenziani M, Balestrini MR, Colosimo C, Fossati-Bellani F (2002) High response rate to cisplatin/etoposide regimen in childhood low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20: 4209-4216

32. Massimino M, Spreafico F, Riva D, Biassoni V, Poggi G, Solero C, Gandola L, Genitori L, Modena P, Simonetti F, Potepan P, Casanova M, Meazza C, Clerici CA, Catania S, Sardi I, Giangaspero F (2010) A lower-dose, lower-toxicity cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma. *J Neurooncol* 100: 65-71

33. Müller K, Klagges S, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Meyer FM, Gnekow A, Voges J, Nikkhah G, Zwiener I, Kortmann RD (2011) Radiation therapy in childhood low grade glioma (LGG) – a subgroup analysis within the scope of the German multicenter treatment study HIT-LGG 1996. *Eur J Cancer* 47: S283–284
34. Opocher E, Kremer LCM, Dalt LD, van de Wetering MD, Viscardi E, Caron HN, Perilongo G (2006) Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma.: a systematic review. *EJC* 42:1807-1816
35. Ottensmeier H, Zimolong B, Wolff JE, Ehrich J, Galley N, von Hoff K, Kuehl J, Rutkowski S. (2015) Neuropsychological short assessment of disease- and treatment-related intelligence deficits in children with brain tumours. *Eur J Paediatr Neurol.* 19(3):298-307
36. Packer RJ, Pfister S, Bouffet E, Avery R, Bandopadhyay P, Bornhorst M, Bowers DC, Ellison D, Fangusaro J, Foreman N, Fouladi M, Gajjar A, Haas-Kogan D, Hawkins C, Ho CY, Hwang E, Jabado N, Kilburn LB, Lassaletta A, Ligon KL, Massimino M, Schouten-van Meeteren A, Mueller S, Nicolaides T, Perilongo G, Tabori U, Vezina G, Warren K, Witt O, Zhu Y, Jones DT, Kieran M (2017) Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro Oncol* 19(6): 750–761
37. Ruge MI, Simon T, Suchorska B, Lehrke R, Hamisch C, Koerber F, Maarouf M, Treuer H, Berthold F, Sturm V, Voges J (2011) Stereotactic brachytherapy with iodine-125 seeds for the treatment of inoperable low-grade gliomas in children: Long-term outcome. *J Clin Oncol* 29: 4151–4159
38. Stokland T, Liu JF, Ironside J, Ellison D, Taylor R, Robinson K, Picton S, Walker D (2010) A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study (CCLG CNS9702). *Neuro Oncol* 12: 1257–1268
39. Ullrich NJ, Pomeroy SL, Kapur K, Manley PE, Goumnerova LC, Loddenkemper T (2015) Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors. *Epilepsia* 56(10):1599-1604
40. von Hornstein S, Kortmann RD, Pietsch T, Emser A, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Straeter R, Graf N, Thieme B, Gnekow AK (2011) Impact of chemotherapy on disseminated low-grade glioma in children and adolescents: report from the HIT-LGG 1996 trial. *Pediatr Blood Cancer* 56: 1046–1054
41. Warmuth-Metz M, Bison B, Leykamm S (2009) Neuroradiologic review in pediatric brain tumor studies. *Klin Neuroradiol* 19(4):263-73
42. Warmuth-Metz M (2017) *Imaging and Diagnosis in Pediatric Brain Tumor Studies.* Springer Verlag
43. Weichselbaum A (2016) Leitsymptome kindlicher ZNS-Tumoren. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 164 (10): 913-928

44. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, Sposto R, Burger PC, Yates AJ, Holmes EJ, Kun LE (2011) Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery* 68: 1548–1554

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatoren eingearbeitet. Anschließend wurde die Leitlinie den unten aufgeführten Institutionen vorgelegt und deren Änderungswünsche wurden nach Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatoren berücksichtigt.

Autorin

A.K. Gnekow

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. Ursula Creutzig

Medizinische Hochschule Hannover Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Prof. Dr. T. Lehrnbecher

Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität – Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik III – Theodor-Stern-Kai 7 – D – 60590 Frankfurt

Erklärung über Interessenkonflikte

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Bei dieser Leitlinie hat keiner der beteiligten Experten oder Autoren einen relevanten Interessenskonflikt, insofern gab es auch keine Enthaltungen bei der Bewertung der Leitlinie. Die Angaben zu den Interessenkonflikten wurden von A. Gnekow bewertet. Die Bewertung der eigenen Angaben ist eine Selbstbewertung.

Mitglieder der Expertengruppe

Name	Vertretene Fachgesellschaft
Calaminus, Gabriele - Münster	GPOH
Flentje, Michael – Würzburg	DEGRO
Gnekow, Astrid K.– Augsburg	GPOH, DGKJ
Graf, Norbert - Homburg	GPOH, DGKJ
Hernaiz Driever, Pablo – Berlin	GPOH; GNP
Jorch, Norbert - Bielefeld	GPOH, DGKED
Korinthenberg, Rudolf – Freiburg	GPOH, GNP
Kortmann, Rolf D. – Leipzig	GPOH, DEGRO/APRO
Kramm, Christoph – Göttingen	GPOH
Krauss, Jürgen – Würzburg	GPOH, DGNC
Müller, Hermann – Oldenburg	GPOH, DGKED, DGKJ
Pietsch, Torsten – Bonn	GPOH, DGNN
Sauter, Siegfried – Schönwald/Schwarzwald	GPOH, DGpRP, DGSPJ
Scheurlen, Wolfram – Nürnberg	GPOH
Schlegel, Paul-G. - Würzburg	GPOH
Schumann, Martin – Tübingen	GPOH, DGNC
Thomale, Ulrich-Wilhelm – Berlin	GPOH, DGNC
Timmermann, Beate – Essen	GPOH, DEGRO/APRO
Traunwieser, Thomas	GPOH, PSAPOH
Warmuth-Metz, Monika – Würzburg	GPOH, DGNR
Wick, Wolfgang – Heidelberg	DGN, NOA
Witt, Olaf - Heidelberg	GPOH

Eine Mandatierung der Experten durch die Fachgesellschaften liegt vor.

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie (DNP)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED)
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention (DGpRP)
Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radiologische Onkologie (APRO) der deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)
Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (PSAPOH)

Erste Fassung: Oktober 2001

Sechste Fassung: Oktober 2018

Nächste Aktualisierung geplant: November 2023

Erstveröffentlichung: 10/2001

Überarbeitung von: 10/2018

Nächste Überprüfung geplant: 10/2023

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