

Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter

Prof. Dr. Hermann Müller



Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie / Onkologie,
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg
AöR, Medizinischer Campus Universität Oldenburg

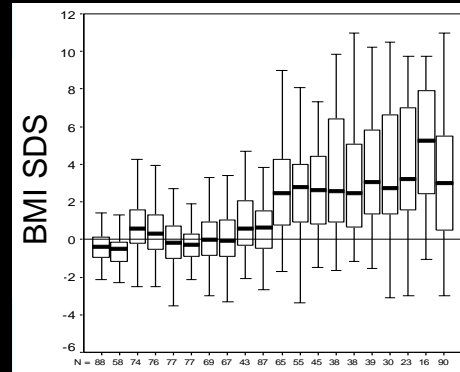
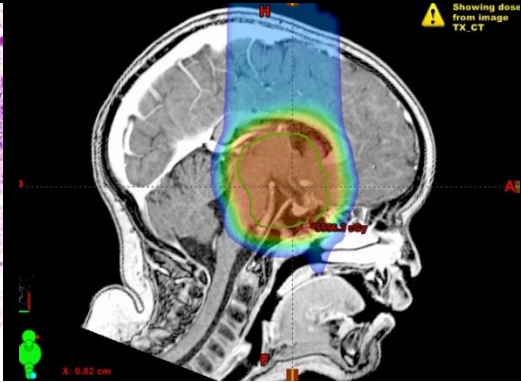
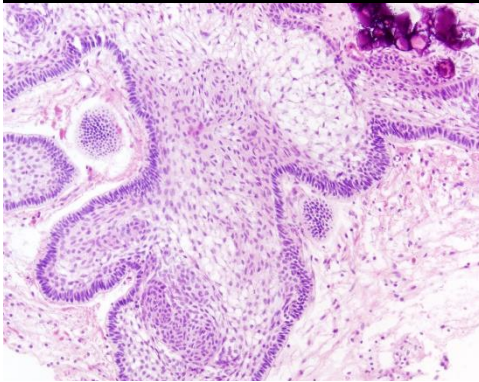
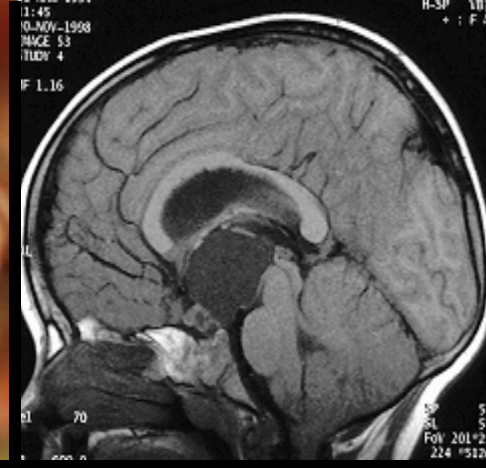
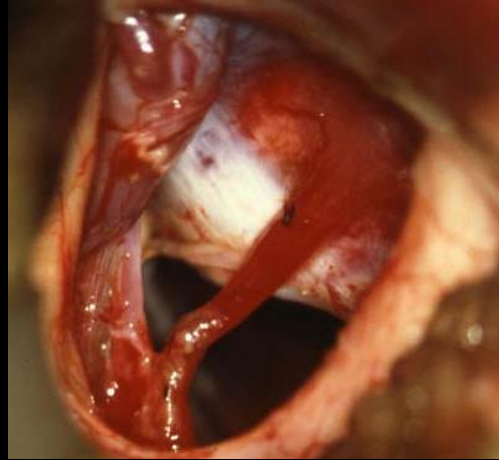
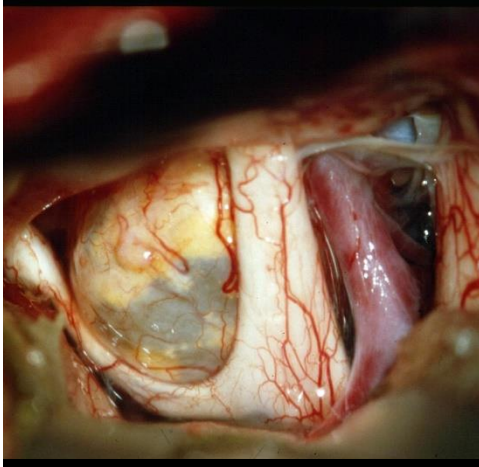
Zielsetzung

Am Ende des Seminars sollen Sie:

- die Diagnose Kraniopharyngeom im Jugendalter stellen können
- Differentialdiagnosen des Kraniopharyngeoms ausschließen können
- Begleiterkrankungen und Spätfolgen des Kraniopharyngeoms kennen
- Risiko-adaptierte, multidisziplinäre Therapiestrategien kennen
- Besondere Probleme und Konzepte in der Nachsorge kennen

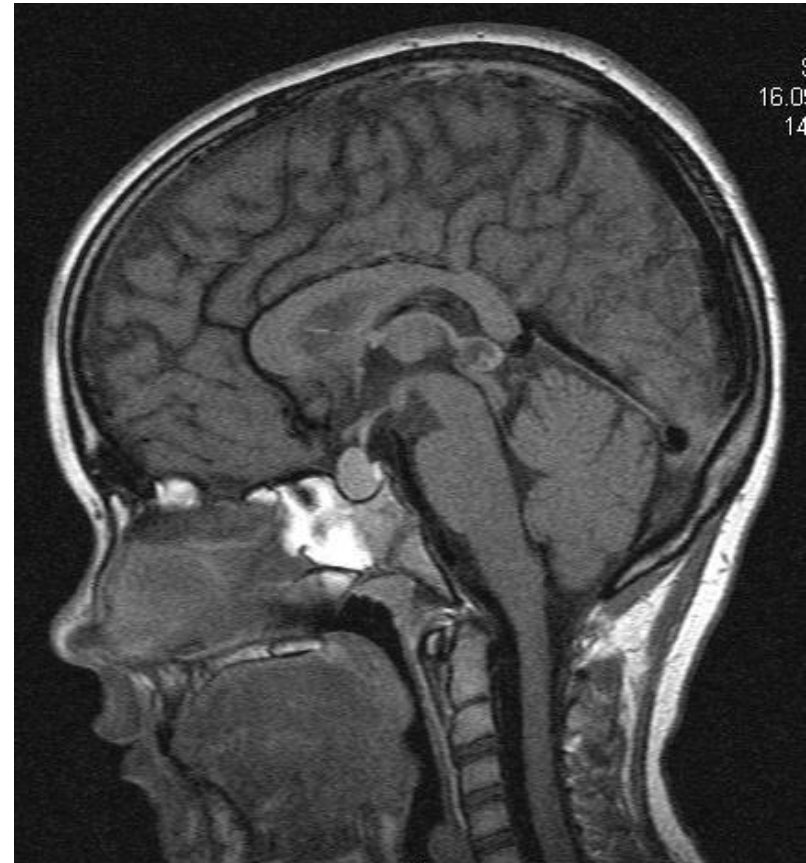
Überblick und Hintergrund

Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter

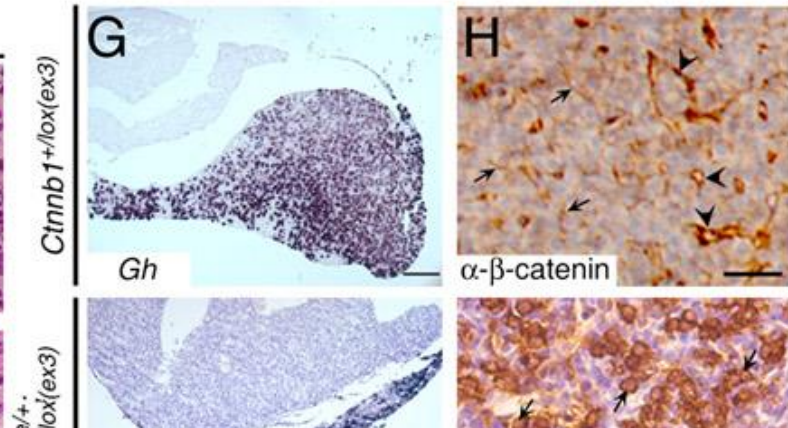
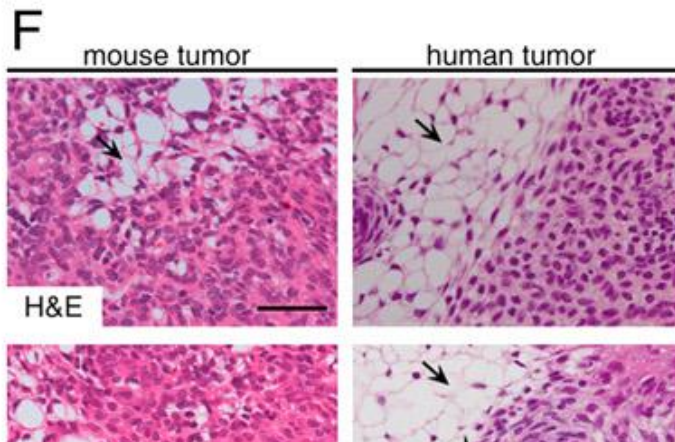
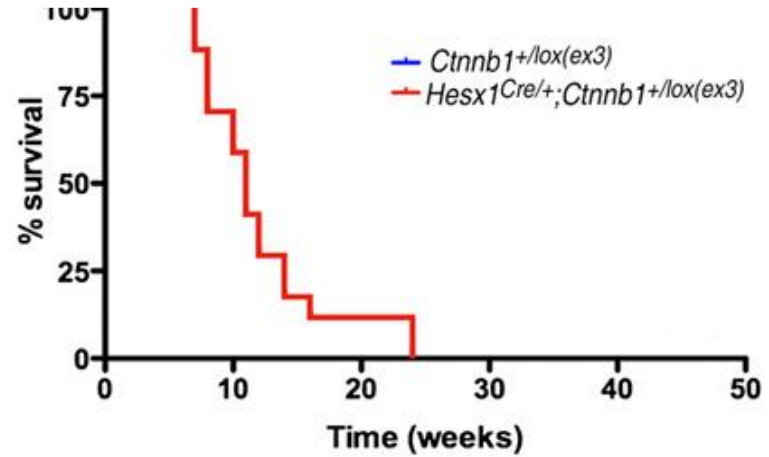
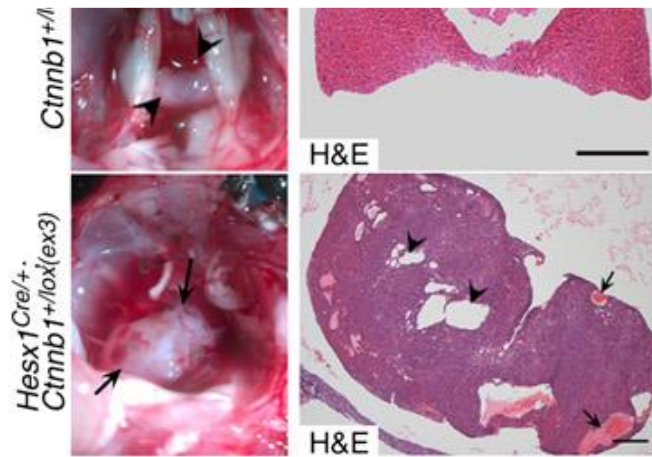


Differentialdiagnosen

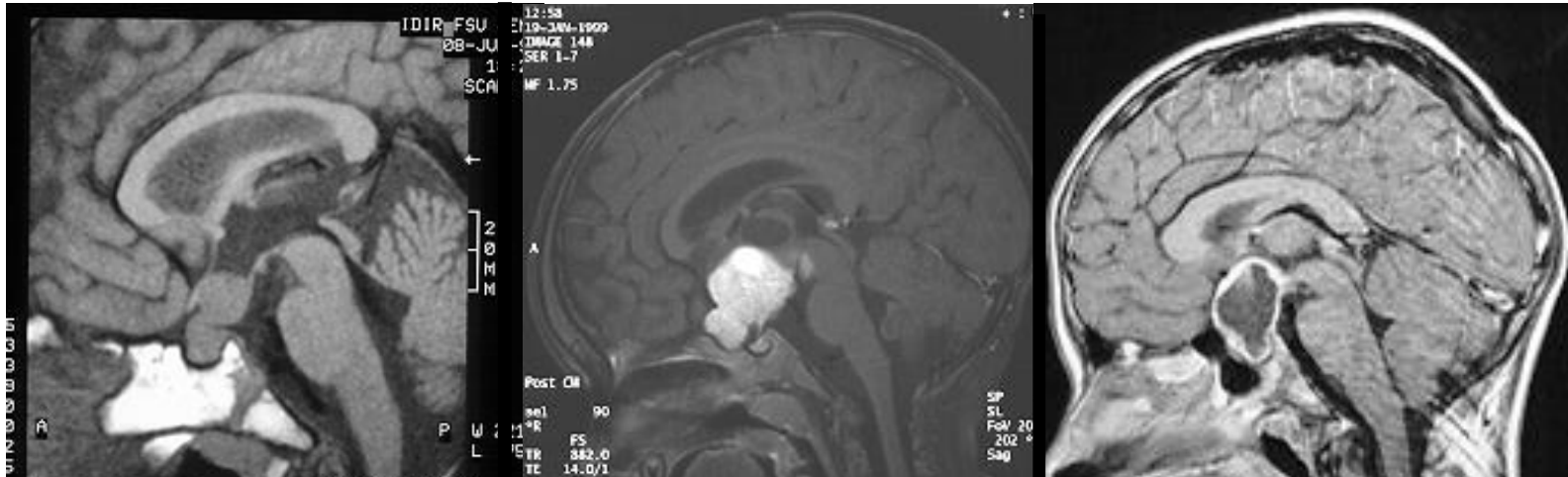
- Langerhanszell-Histiozytose (LCH)
- Aneurysmen
- Arachnoidalzysten
- Hypophysitis
- Kolloidal-Zysten 3. Ventrikel
- Hypophysenadenome
- Hypothalamusgliome
- Sehbahngliome
- Zyste Rathke Tasche
- Xanthogranulome
- Epidermoide Tumore
- Germinome



Pathologie und Tiermodelle



Klinische Leitbefunde Kraniopharyngeom



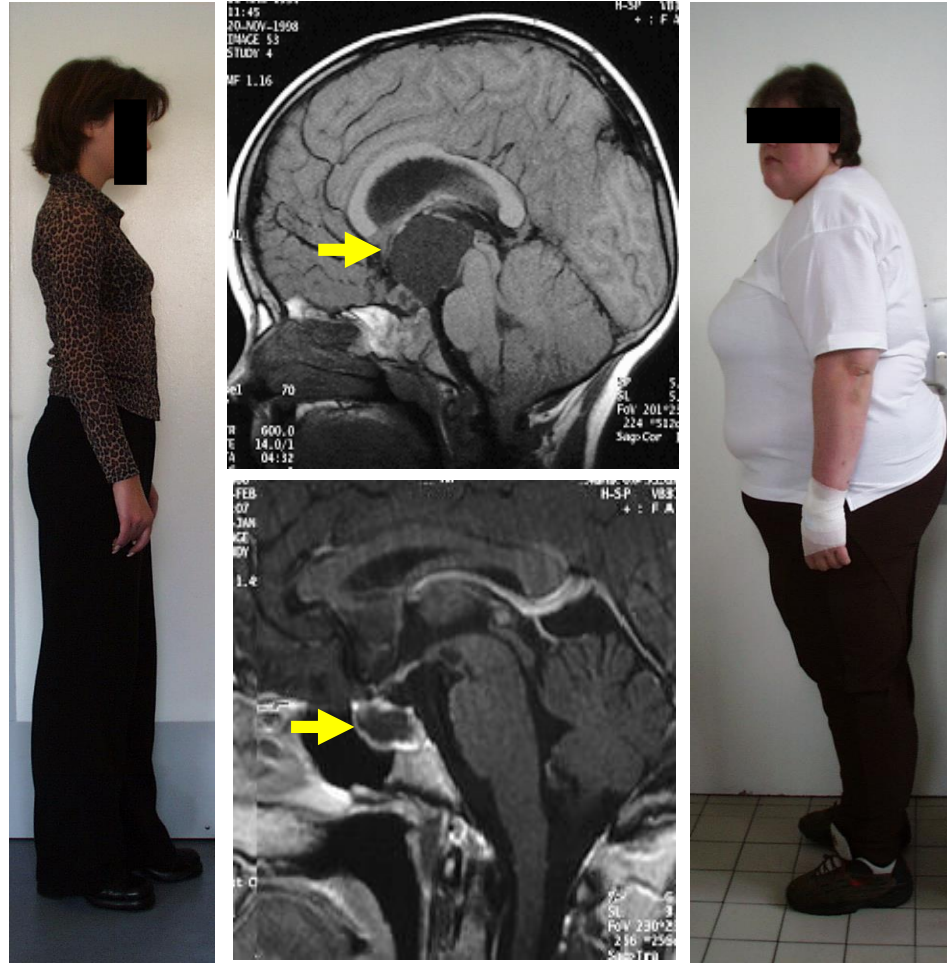
Germinom

Hypothalamusgliom

Kraniopharyngiom



Hypothalamisches Syndrom



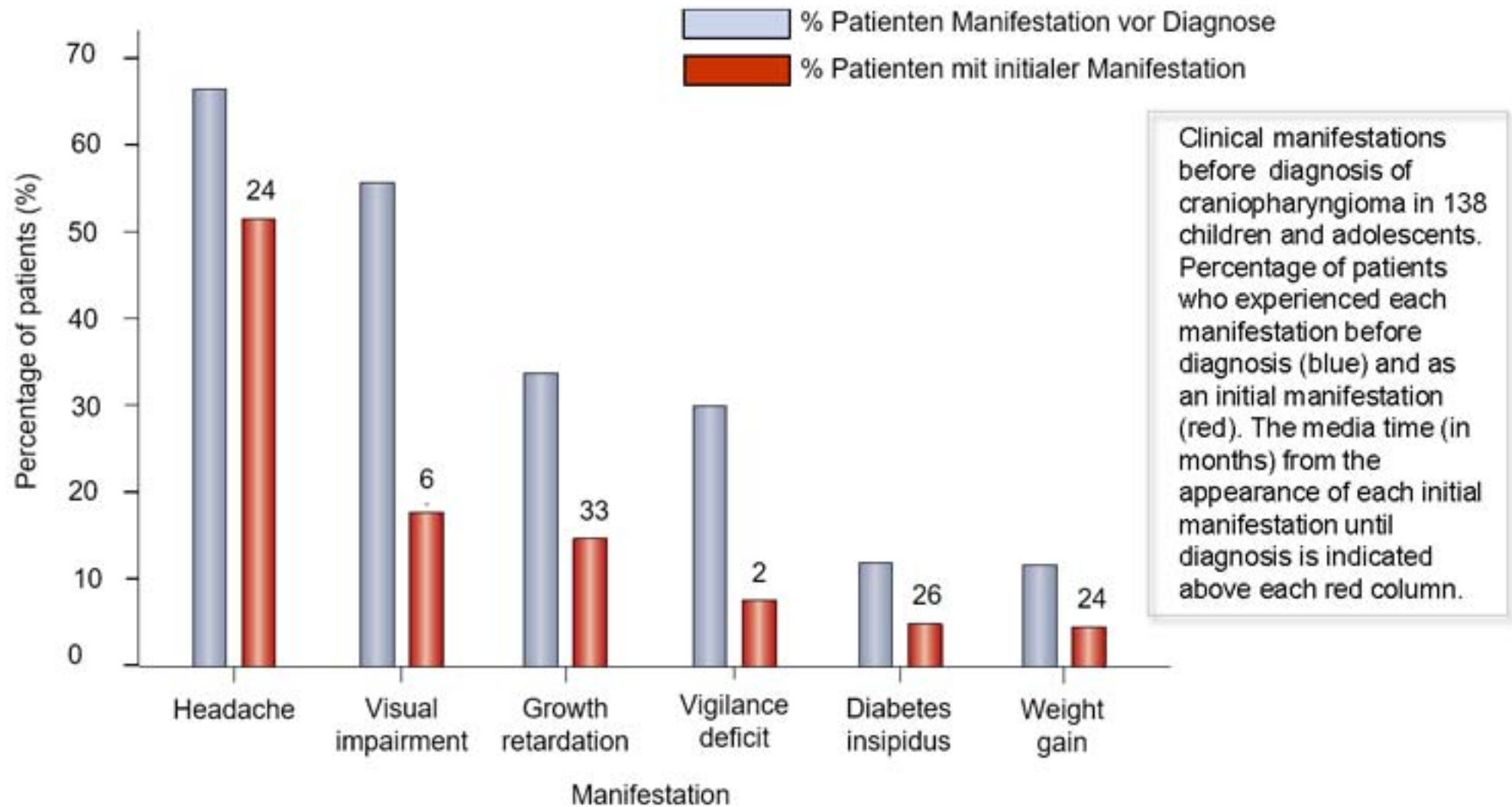
Kraniopharyngeom

im Kindes- und Jugendalter

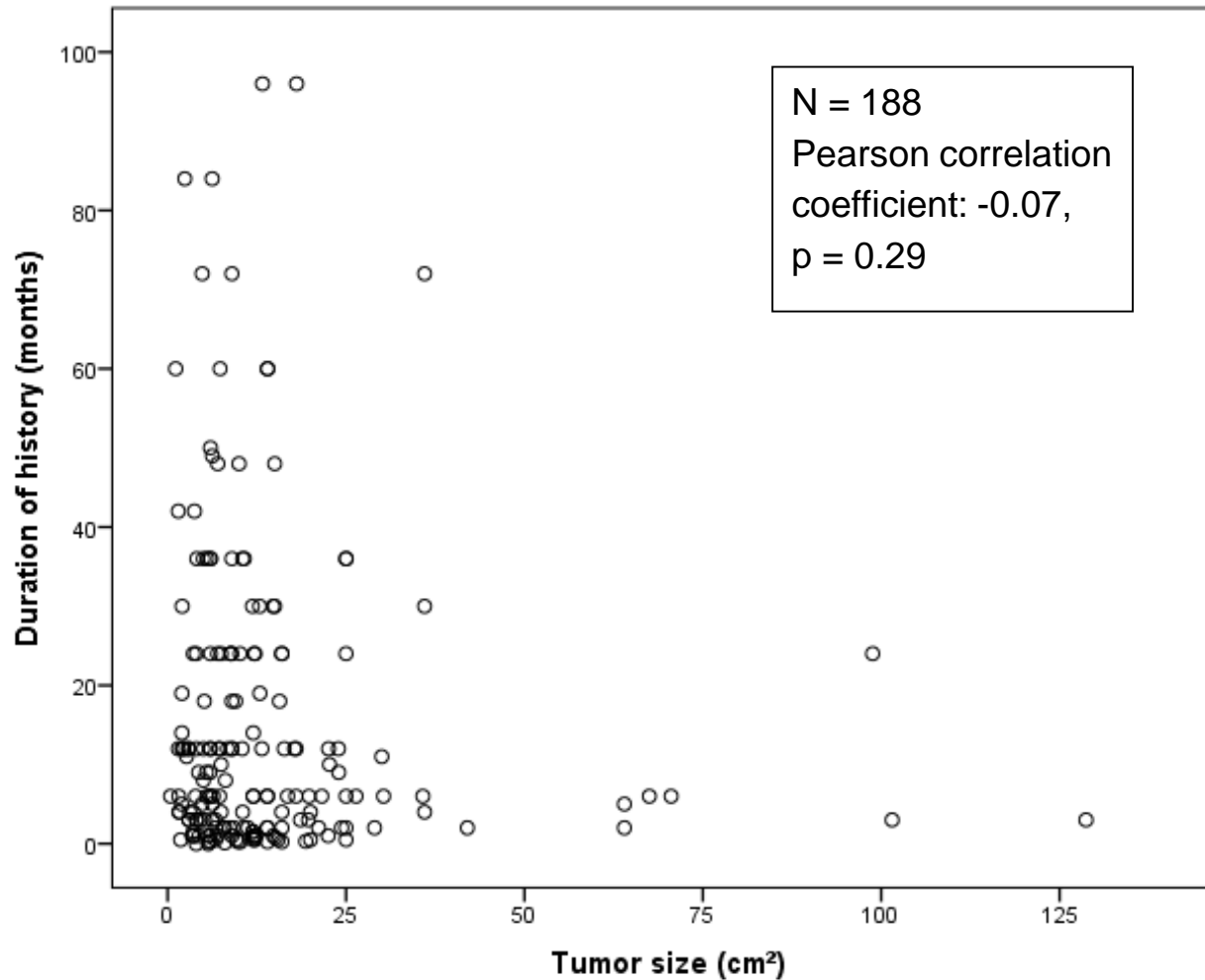
- Seltener embryonaler Fehlbildungstumor
- Inzidenz: 1/1.000.000 Population / Jahr
ca. 30 pädiatrische Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland
- Häufigkeitsgipfel: 8.-10. Lebensjahr
- Bildgebung: CT (Verkalkungen), MRT, häufig Zysten
- Histologie: adamantinomatöser Typ
- Molekulargenetik: WNT-Mutationen
- Therapiestrategien: OP, Strahlentherapie
- Prognose: beeinträchtigt durch Spätfolgen

Frage: „Weniger ist mehr“ – GTR vs. PR + XRT ?

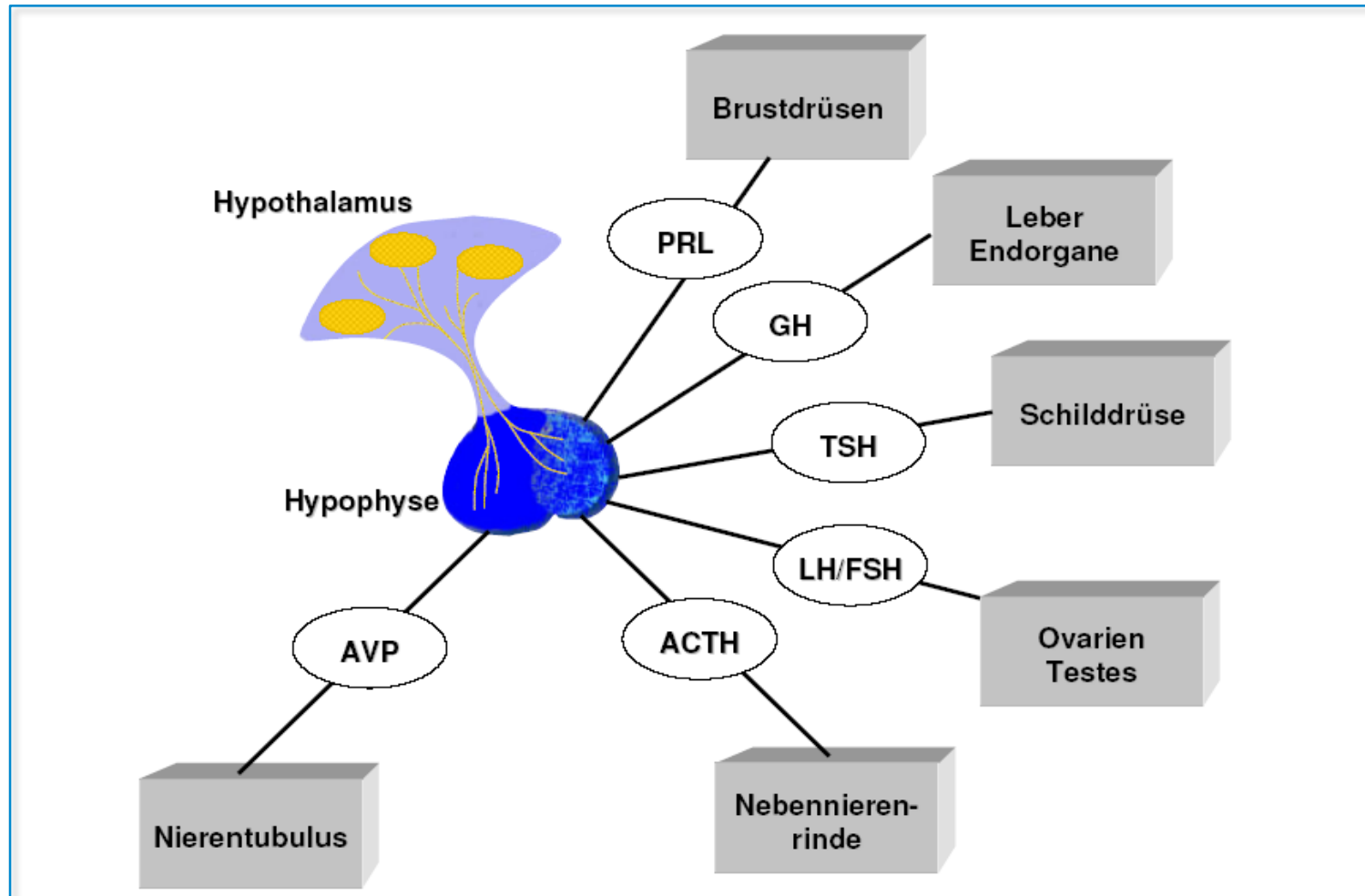
Klinische Leitsymptome



Anamnesedauer und Tumorstadium

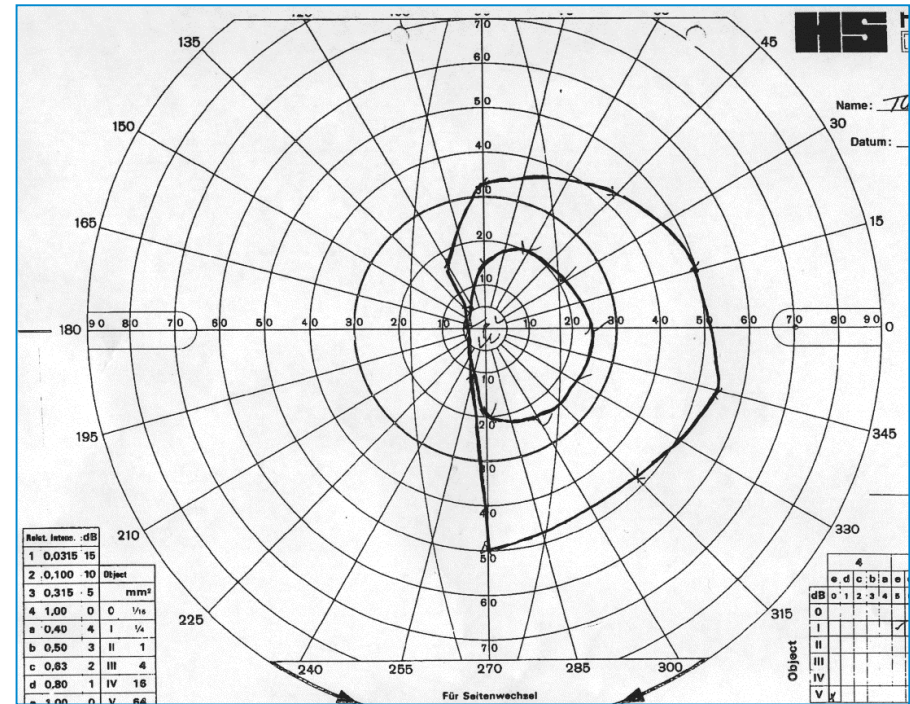
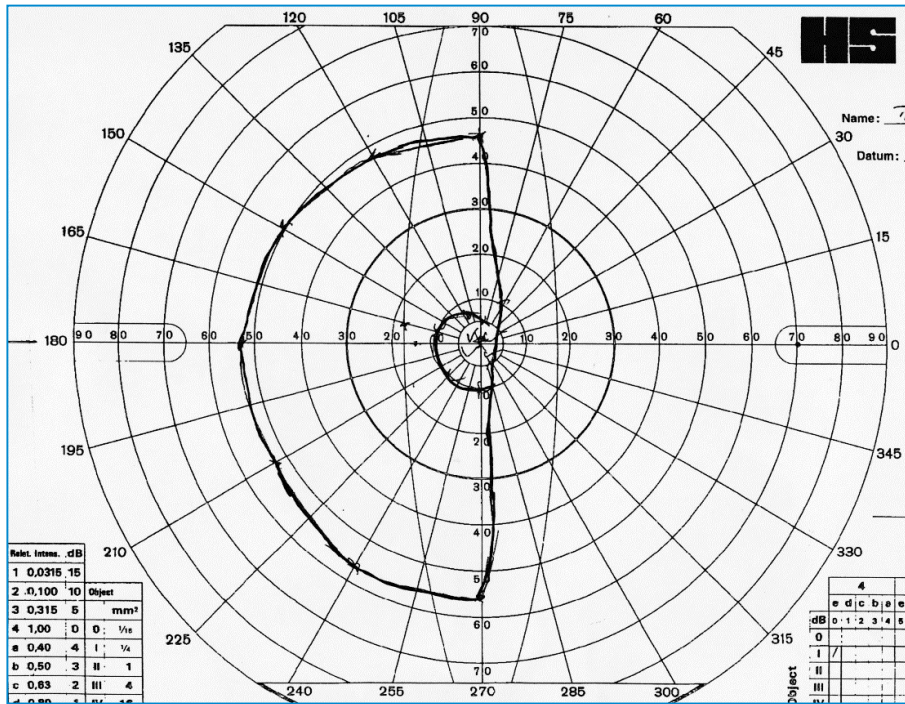


Hypothalamisch-hypophysäre Achsen

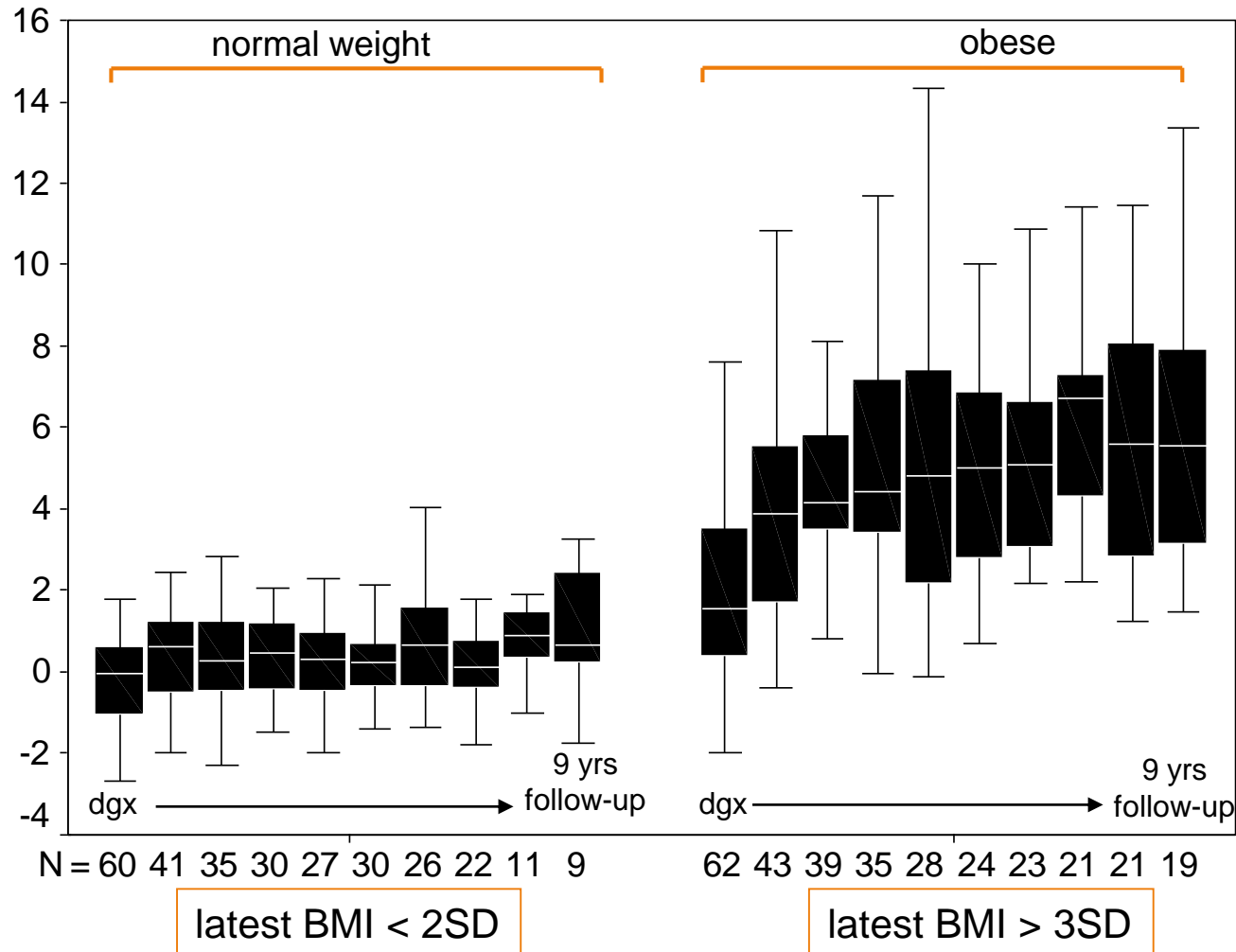


Bitemporale Hemianopsie

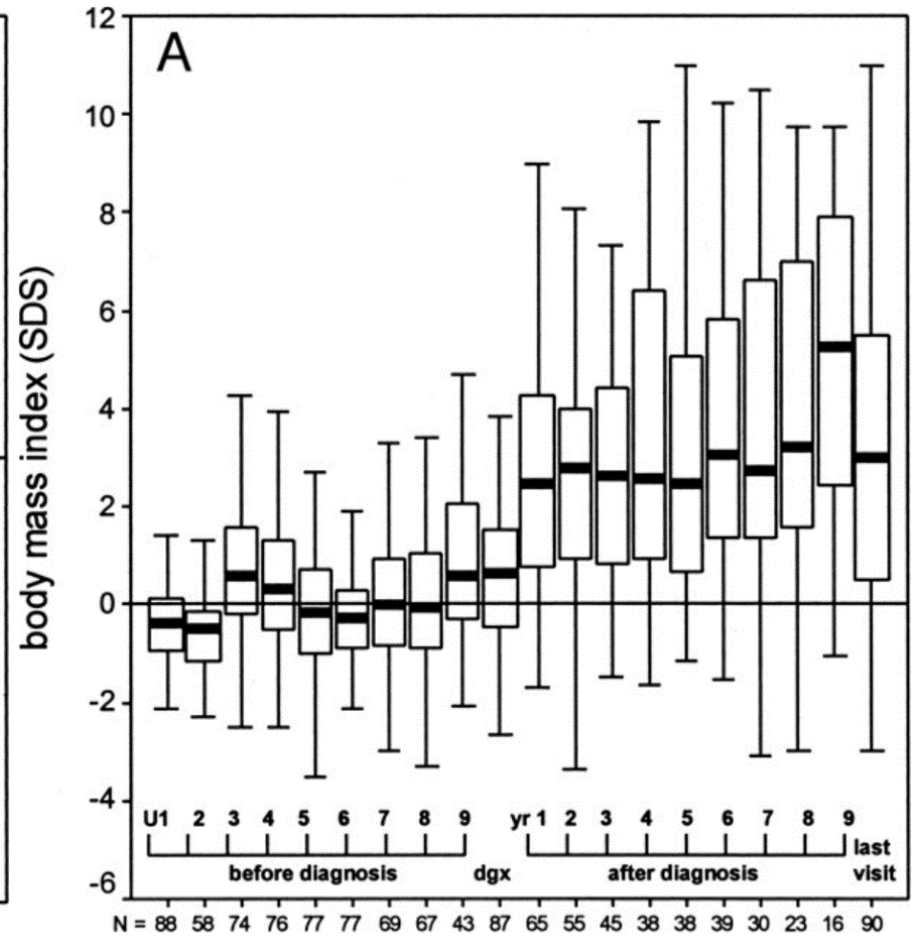
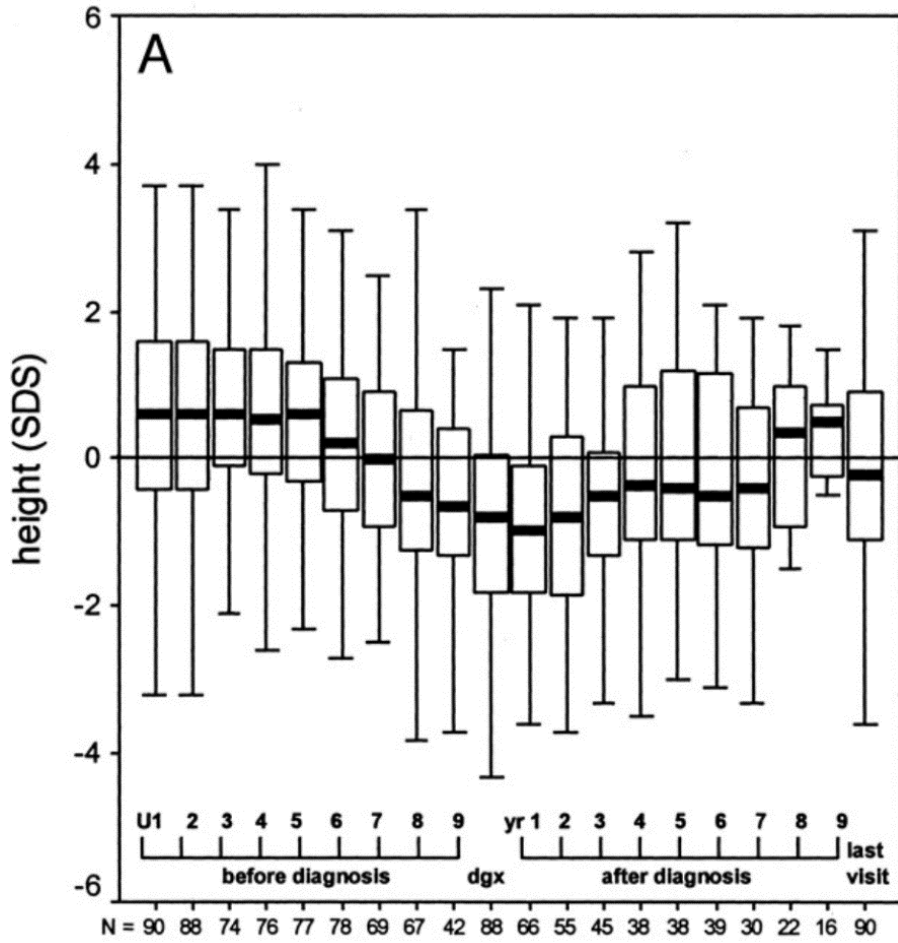
Goldmann Perimetrie



BMI bei Diagnose und im Follow-up

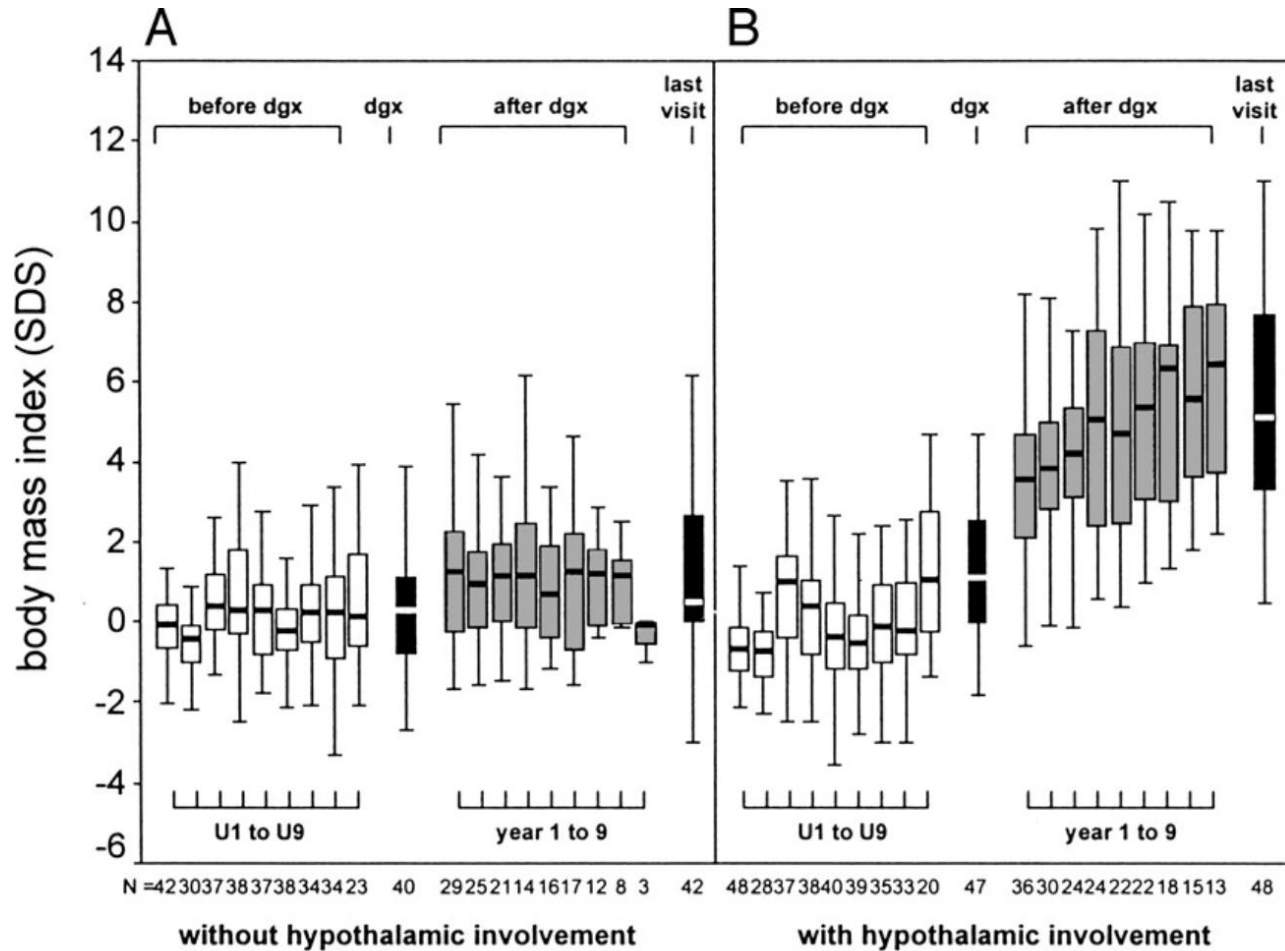


Wachstum vor und nach Diagnose



Wachstum vor und nach Diagnose

in Abhängigkeit von hypothalamischer Beteiligung



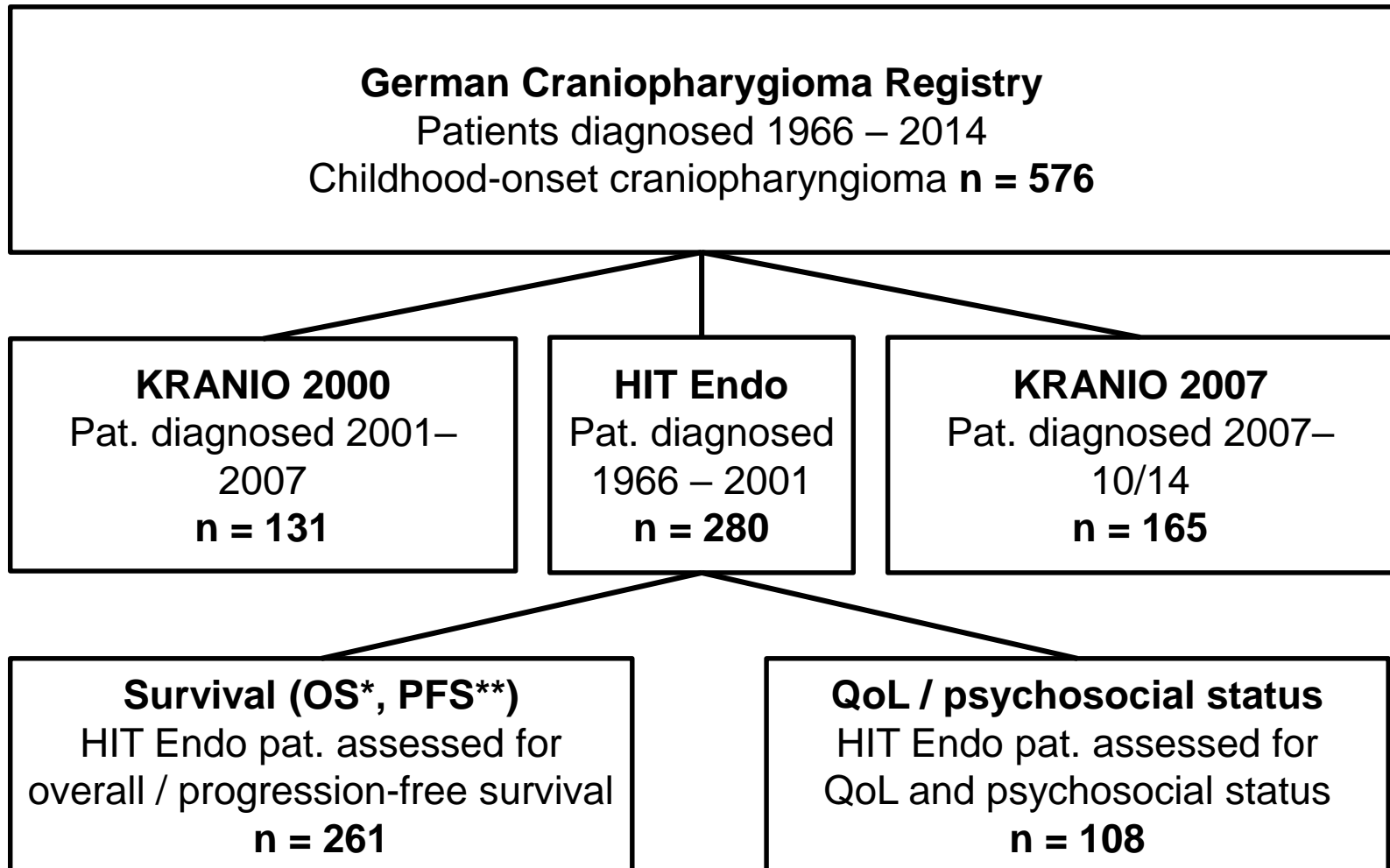
Vorgeschichte, Symptomatik, Diagnostik

Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter

- Lange Vorgeschichte: Median 12 Monate (0.5-96 Mo)
- Frühsymptom: eingeschränkte Wachstumsrate
- Frühkindliche Vorsorgeuntersuchungen
- Adipositas als Spätsymptom in Vorgeschichte
- BMI bei Diagnose: Indikator für Gewichtsentwicklung
- Risikofaktor für Adipositas: Hypothalamusbeteiligung
- Anamnesedauer ohne Einfluss auf Prognose
- Ophthalmologie: bitemporale Hemianopsie
- Endokrinologie: hypothalamisch-hypophysäre Ausfälle
- Trias: Kleinwuchs, Sehstörung, Polyurie / Polydypsie

Kraniopharyngeomstudien

Untersuchungen zur Langzeitprognose

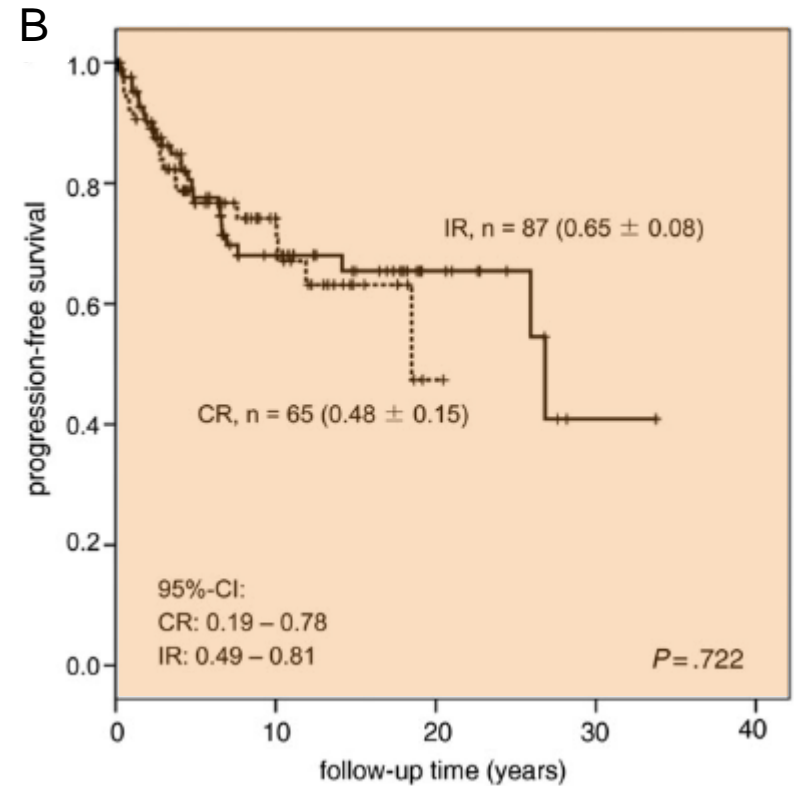
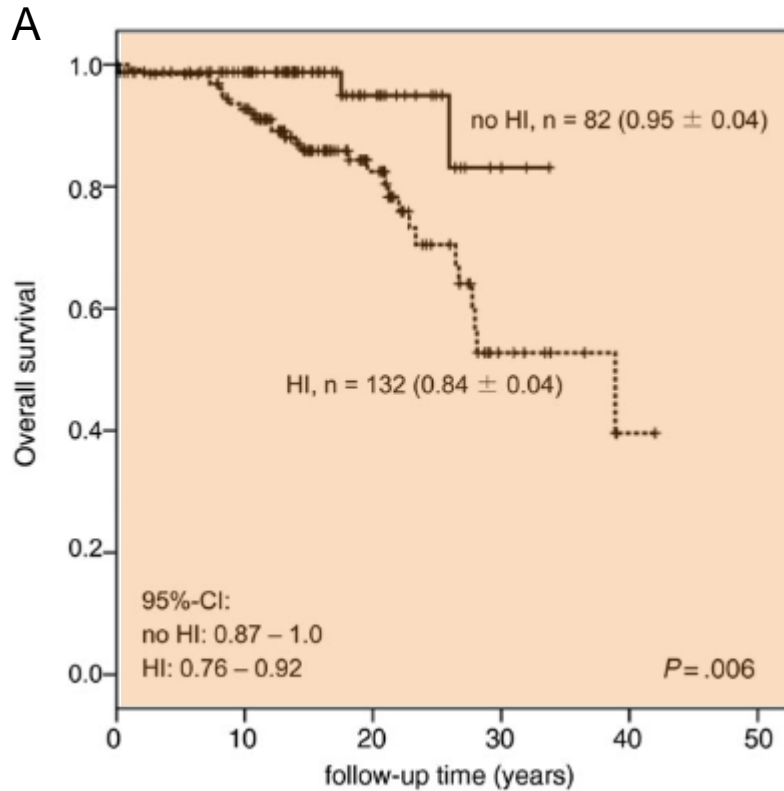


* OS = overall survival

** PFS = progression free survival

Prognose

Hypothalamusläsion und Resektionsgrad



HI Hypothalamusbeteiligung
CR Komplette Resektion
IR Inkomplette Resektion

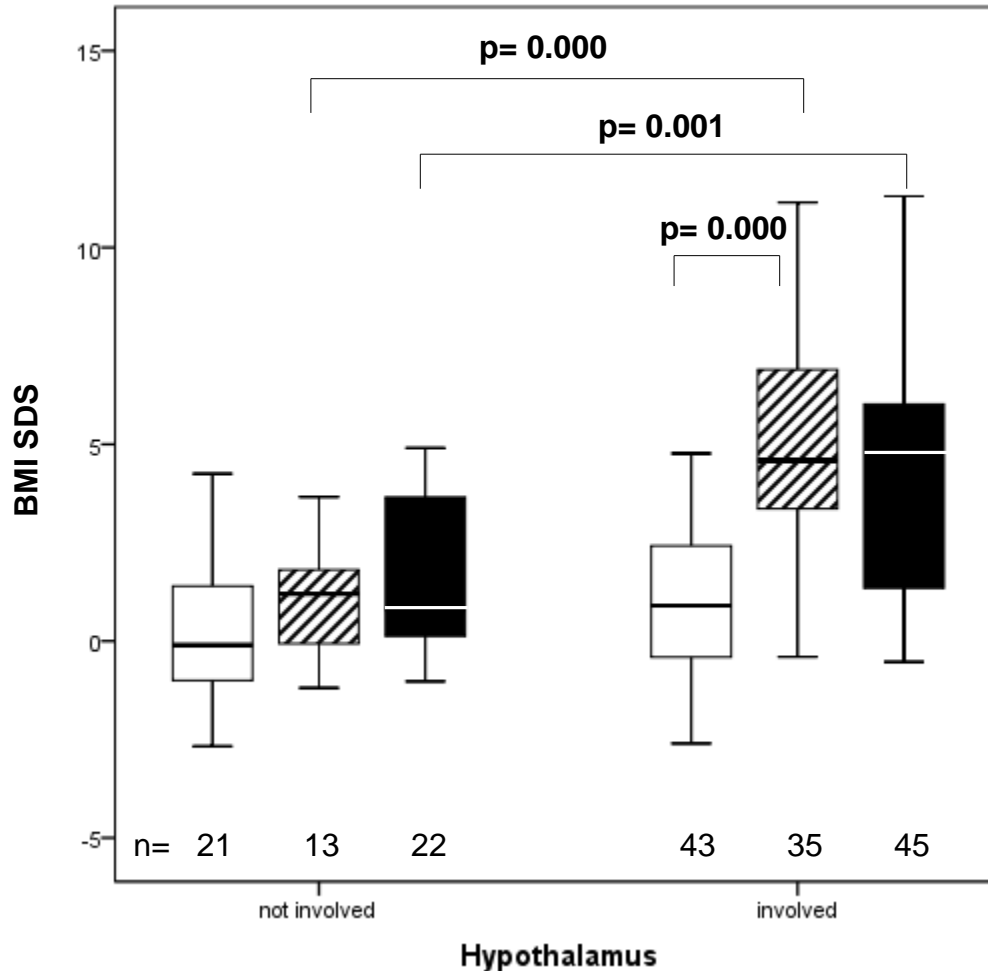
Todesursachen

Todesursache n (%)	32 Patient Todesfälle	28 Patienten mit HI	4 Patienten ohne HI
Akute Nebenniereninsuffizienz	6 (19%)	6 (21%)	0
Elektrolytentgleisung	2 (6%)	1 (3.6%)	1 (25%)
Intrazerebrale vaskuläre Komplikationen	4 (13%)	3 (11%)	1 (25%)
Tumorprogression	4 (13%)	3 (11%)	1 (25%)
Suizid	2 (6%)	2 (7%)	0
Multimorbidität	2 (6%)	2 (7%)	0
Leberzirrhose	1 (3%)	1 (3.6%)	0
Nicht dokumentiert	11 (34%)	10 (36%)	1 (25%)

Nachsorge und endokrine Substitution

	Patienten (%) n = 108	Patienten mit HI (%) n = 52	Patienten ohne HI (%) n = 25
Behandelnde Ärzte			
Endokrinologe	71 (66%)	35 (67%)	16 (64%)
Neurochirurg	16 (15%)	9 (17%)	3 (12%)
Allgemeinmediziner	75 (69%)	37 (71%)	16 (64%)
Sonstige Spezialisten	40 (37%)	25 (48%)	4 (16%)
keine ärztliche Betreuung	10 (9%)	4 (8%)	2 (8%)
Medikation			
Cortison	101 (94%)	52 (100%)	22 (88%)
DDAVP	92 (85%)	46 (88%)	19 (76%)
DDAVP	87 (81%)	44 (85%)	16 (64%)
L-Thyroxine	94 (87%)	46 (88%)	21 (84%)
Wachstumshormon	52 (48%)	26 (50%)	12 (48%)
Sexualsteroid	84 (78%)	41 (79%)	19 (76%)
Psychopharmaka	8 (7%)	4 (8%)	1 (4%)
Sonstige Medikation	37 (34%)	24 (46%)	3 (12%)

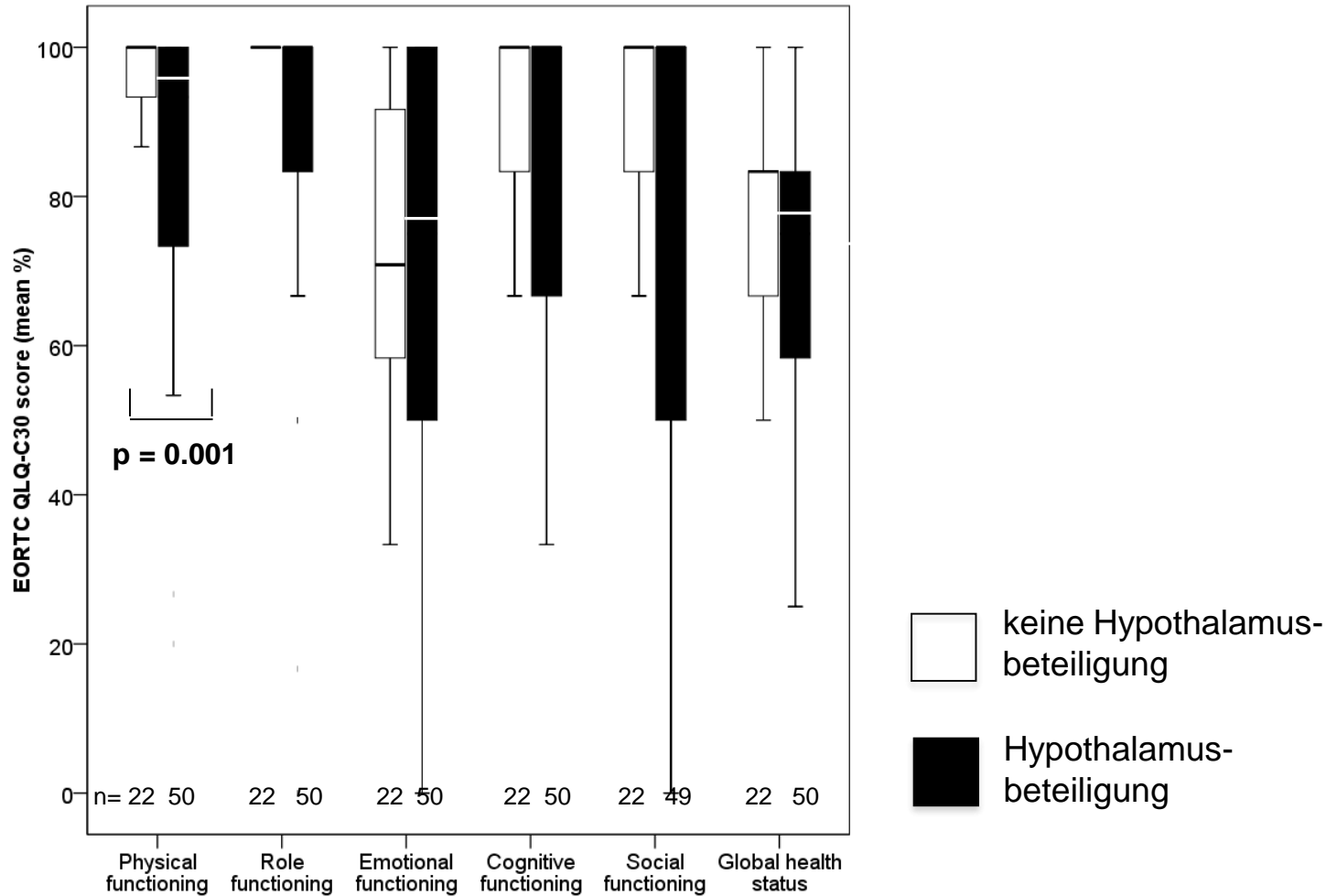
Adipositas im Langzeitverlauf



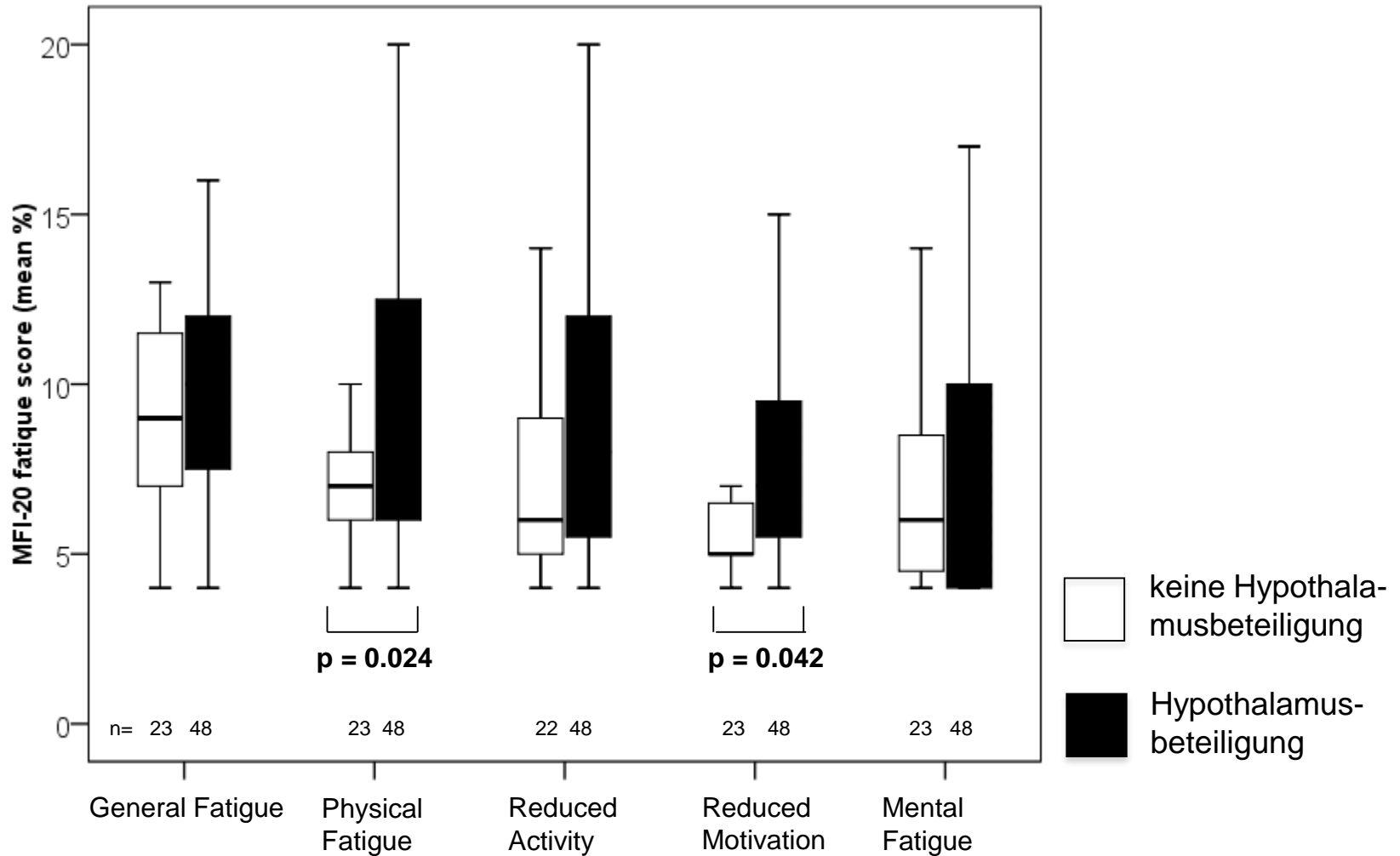
□ bei Diagnose
▨ 8 – 12 J
■ > 12 J

Weiße Boxes: BMI bei Diagnose;
schraffiert: 8–12 J Follow-up;
schwarz: mehr als 12 J follow-up
(Median 16.9 J, Range: 12 – 36.4 J)

Lebensqualität - EORTC



Fatigue



Psychosozialer Outcome

	Patienten n (%)	Pat. mit HI n (%)	Pat. ohne HI n (%)	P-Wert
Patientenzahl	89	42	22	
Verheiratet / Partner	15 (17), 9 n.a.	4 (10)	7 (32), 1 n.a.	0.036
Kinder	2 (2), 10 n.a.	0 (0), 5 n.a.	2 (9), 2 n.a.	n.s
Freunde / Sozialfunktion	57 (46), 4 n.a.	28 (67)	20 (91)	n.s
Berufliche Ausbildung	76 (85)	36 (86)	22 (100)	n.s
Beschäftigungsverhältnis	62 (70), 3 n.a.	28 (67)	19 (86)	n.s
Führerschein	53 (60), 2 n.a.	21 (50)	19 (86)	0.012
Psycholog. Behandlung	38 (35)	13 (31)	9 (41)	n.s

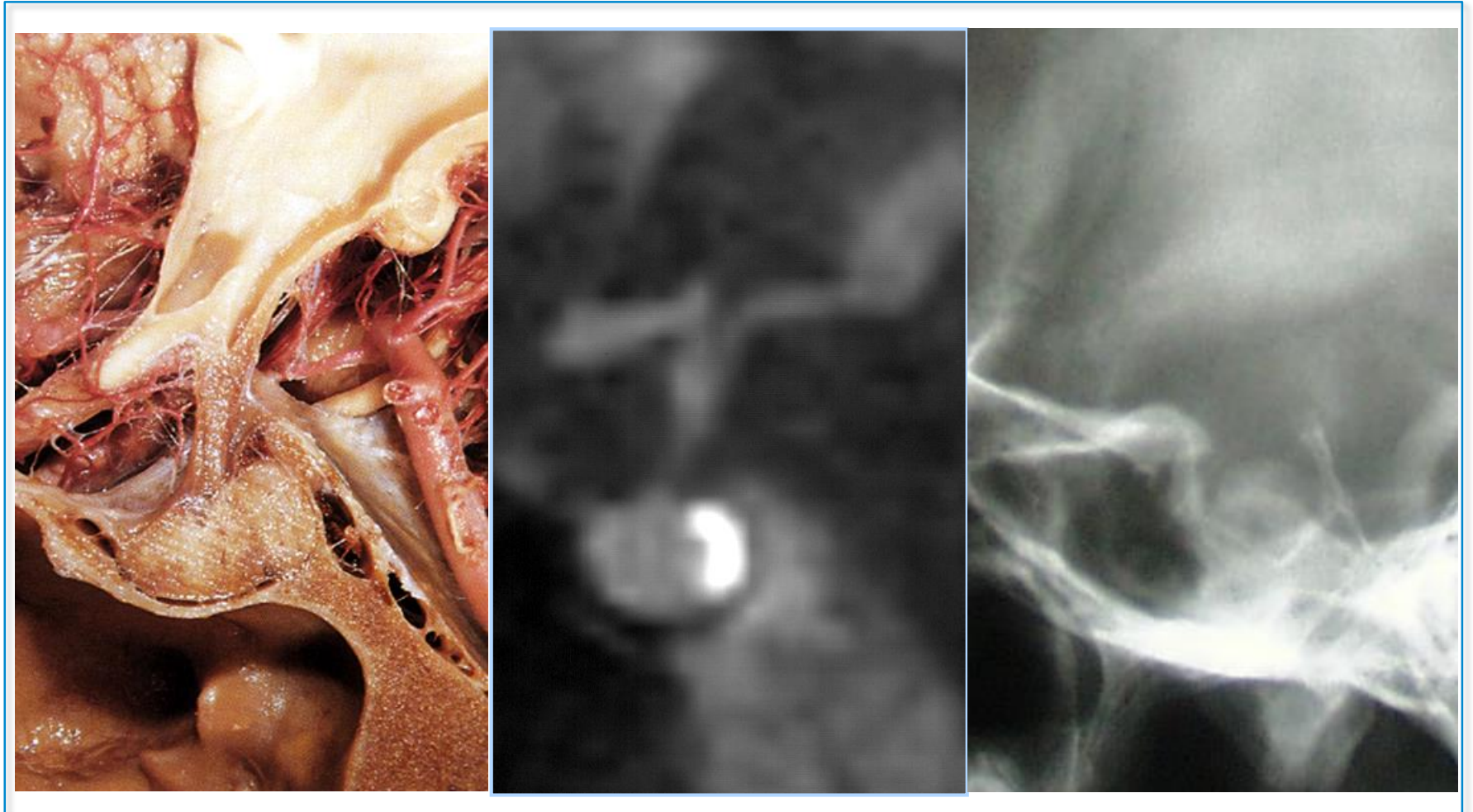
Langzeitprognose

Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter

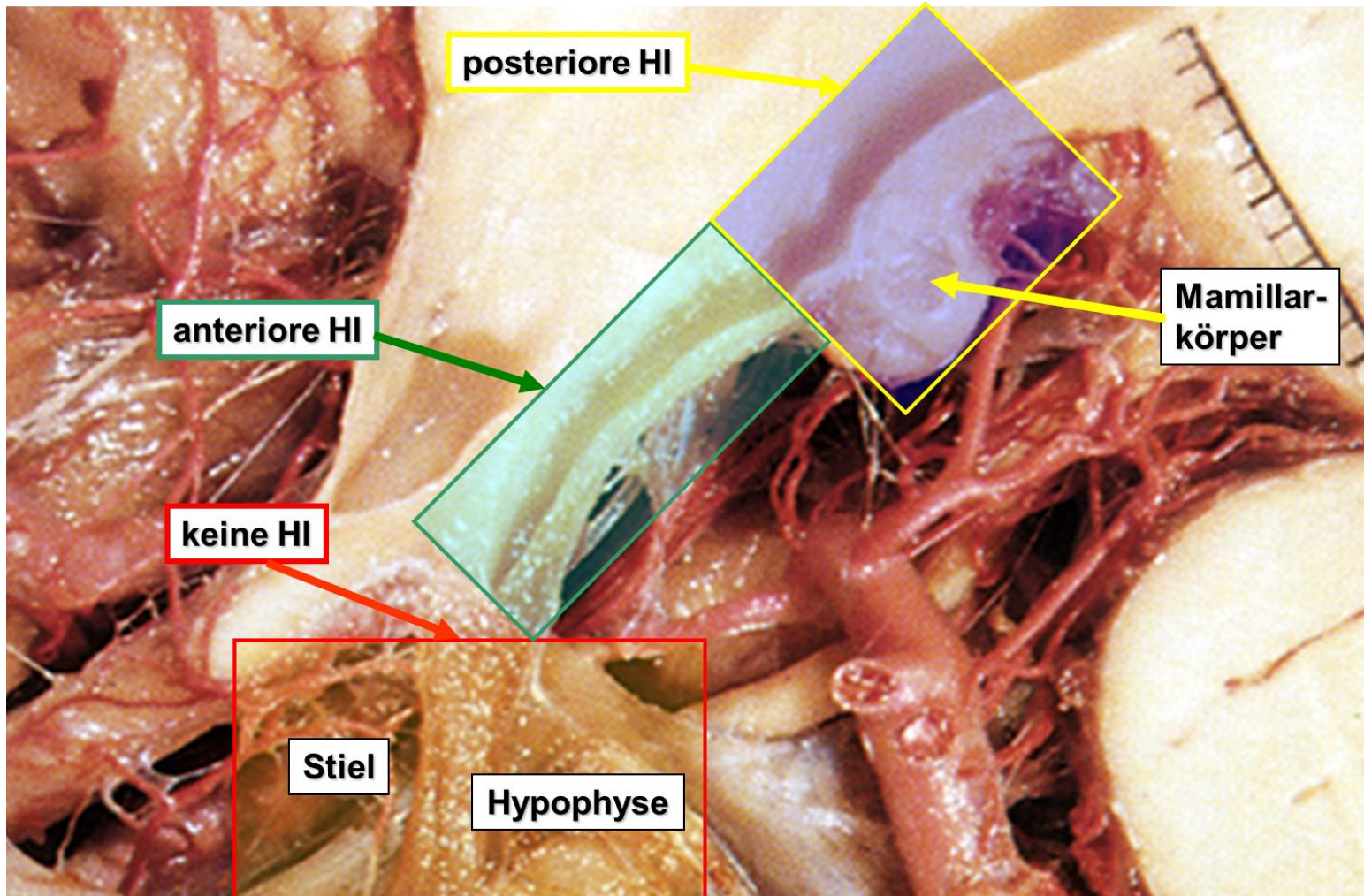
- Einschränkungen durch hypothalamisches Syndrom
- Fatigue
- Adipositas
- Gastrointestinale Symptomatik (Durchfälle)
- Todesursachen: endokrine Notfälle
- Radikales operatives Vorgehen / Gross Total Resektion (GTR*)?
- GTR schützt nicht vor Rezidiven
- GTR resultiert häufig in hypothalamischem Syndrom
- Grad der Adipositas stabil auf hohem Langzeit-Niveau

Frage: Risikoadaptierte Therapie-Strategien?

Anatomie



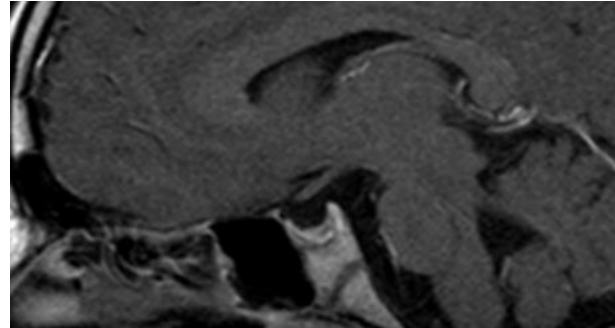
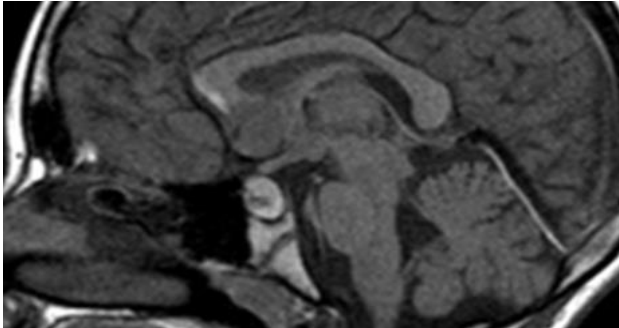
Gradingssystem - Hypothalamusläsionen



Gradingssystem: Prä- und post-OP Läsion

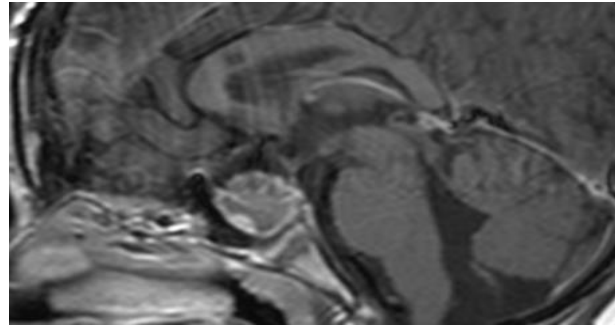
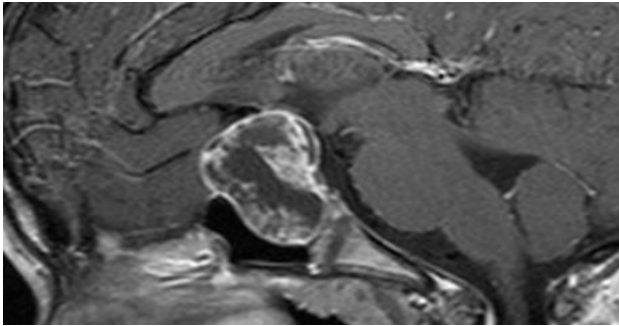
nach Müller et al., Eur J Endocrinol, 2010

0°



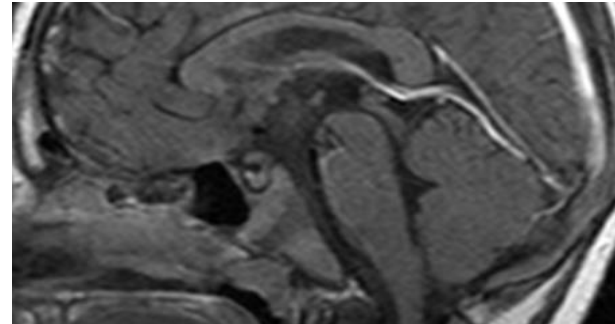
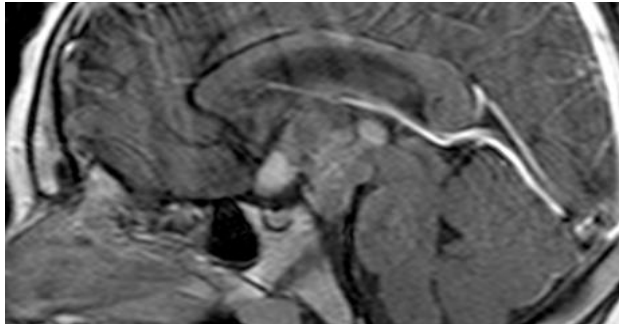
keine

I°



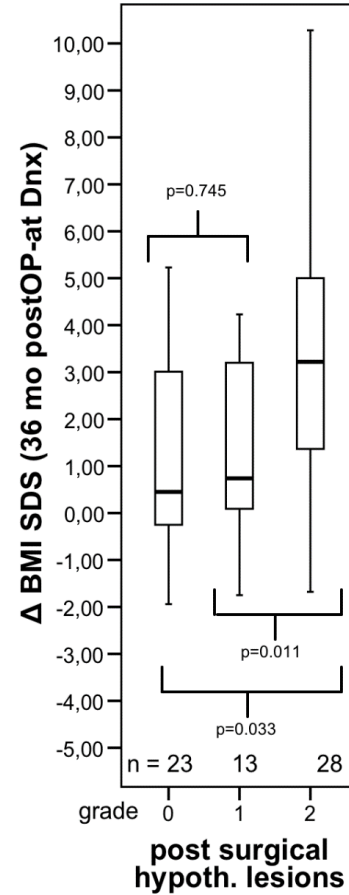
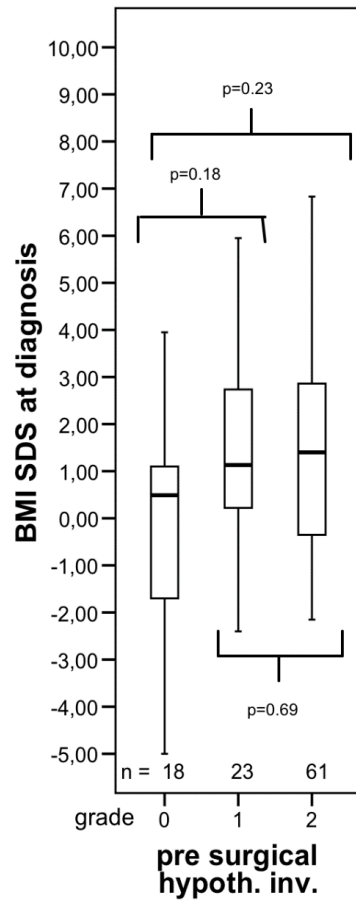
anter.

II°



poster.

BMI und Hypothalamusläsionen



Lebensqualität und Hypothalamusläsionen

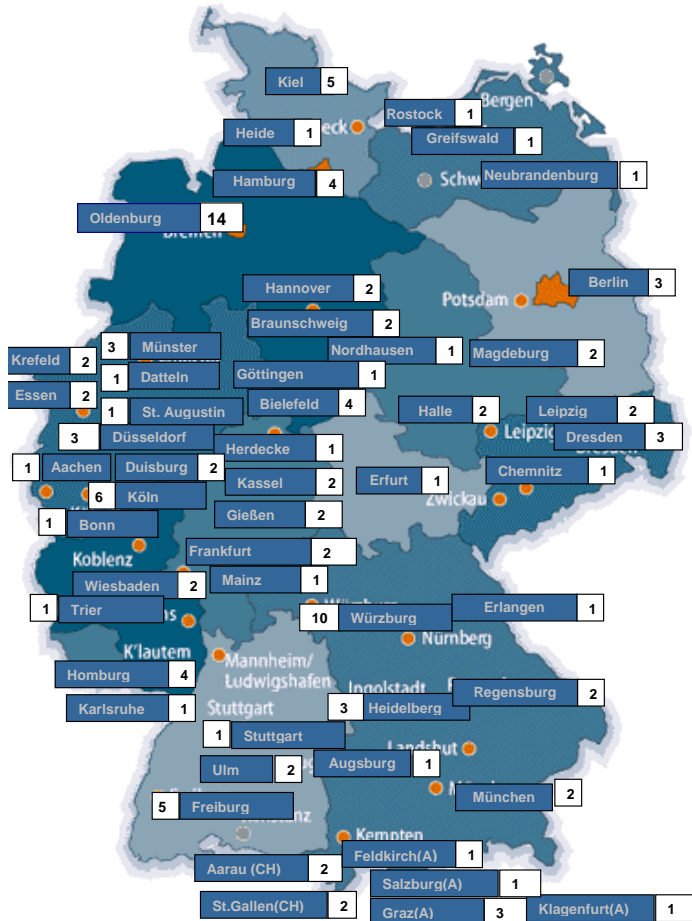
	Auto- nomie SE	Emotion EV	Körper- Bild KB	Kog- nition C	Phys. funktion KV	Sozial- Freund e Fr	Social- family Fam
Keine Läsion n = 10	39.00 ± 4.41	41.88 ± 7.25	38.50 ± 9.14	41.00 ± 5.16	37.92 ± 4.37	41.63 ± 10.92	34.38 ± 8.96
Anteriore Läsion n = 12	36.46 ± 7.35	35.42 ± 6.71	39.17 ± 11.45	39.38 ± 10.67	36.98 ± 9.41	38.54 ± 8.82	32.81 ± 11.34
Ant + post Läsion n = 19	42.64 ± 10.21	43.75 ± 11.54	46.69 ± 9.69	40.76 ± 11.49	45.14 ± 16.40	46.23 ± 14.37	44.44 ± 13.71

BLAU = PEDQOL-Domäne für ant.+post. Gruppe höher (> 5%; neg. Rating!) als Mittelwert der Gruppen keine/ant. Läsion

Rekrutierende Zentren und NCH-Kliniken

KRANIOPHARYNGEOM 2000 (125 Patienten, 10/01 – 09/06)

Rekrutierende Zentren



50 Neurochirurgische Kliniken



Zentrumsgröße und Outcome

KRANIOPHARYNGEOM 2007

	3 große Zentren	24 mittelgroße Zentren	23 kleine Zentren	p groß vs. klein	p groß vs. mittel	p mittel vs. klein
Kraniopharyngiome (n=117)	33	59	22	-	-	-
Intendierte radikale Resektion						
Kraniopharyngiome (%)	17	76	69	<0.001	<0.001	0.742

	3 große Zentren	24 mittelgroße Zentren	23 kleine Zentren	p groß vs. klein	p groß vs. mittel	p mittel vs. klein
prä-OP hypoth. Beteiligung (HI) / post-OP hypoth. Läsion (HL)						
pre-OP HI (0°, I°, II°)	0°: 24; I°: 24; II°: 52	0°: 18; I°: 29; II°: 53	II°: 100	0.002	0.791	0.003
post-OP HL (0°, I°, II°)	0°: 52; I°: 28; II°: 21	0°: 27; I°: 25; II°: 48	0°: 16; I°: 5; II°: 79	<0.001	0.025	0.076
delta BMI SDS (letzter Visit SD-Dqx SD)						
Kraniopharyngiome (Median; Range)	0.75 (-2.0 - 3.2)	1.52 (-2.7 - 10.9)	3.43 (-0.1 - 10.0)	0.013	0.269	0.110

Risikofaktoren für Adipositas

Multivariate Analyse von 7 Variablen:

- **Hypothalamische Beteiligung** vor OP
- **Tumorvolumen**: nach neuroradiologischer Referenzbeurteilung
- **Intention to treat**: Radik. Resektion vs. Biopsie/ subtotale OP
- **Realisierter Resektionsgrad**: Komplette vs. Inkomplette
- **Operative hypothalamische Läsionen**: gemäß Grading
- **Relapse oder Progression**: Events 3 Jahre nach Diagnose
- **Zentrumsgröße**: nach Rekrutierung in 5 J. Studienlaufzeit

Resultat der multivariaten Analyse

Der einzige unabhängige Risikofaktor:

Hypothalamische Beteiligung vor OP

KEINE WEITEREN LÄSIONEN!
CHRONISCHE ERKRANKUNG!
(bei hypothalamischer Beteiligung)

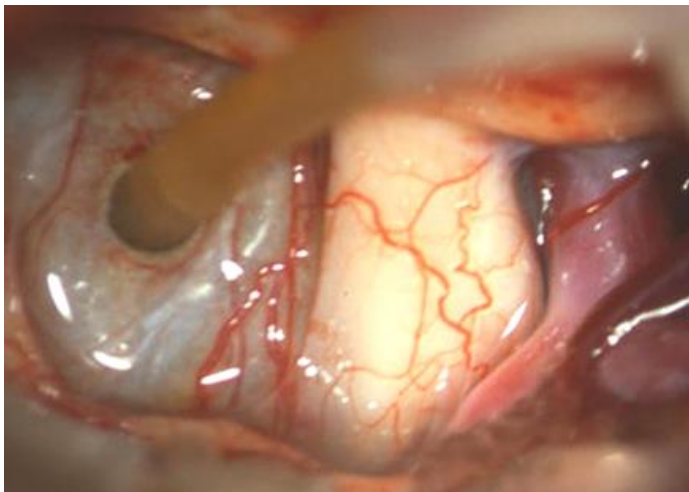
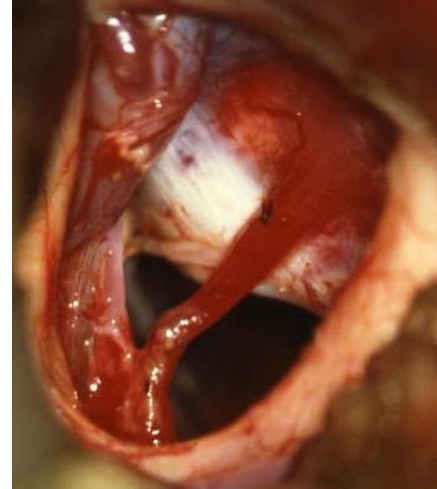
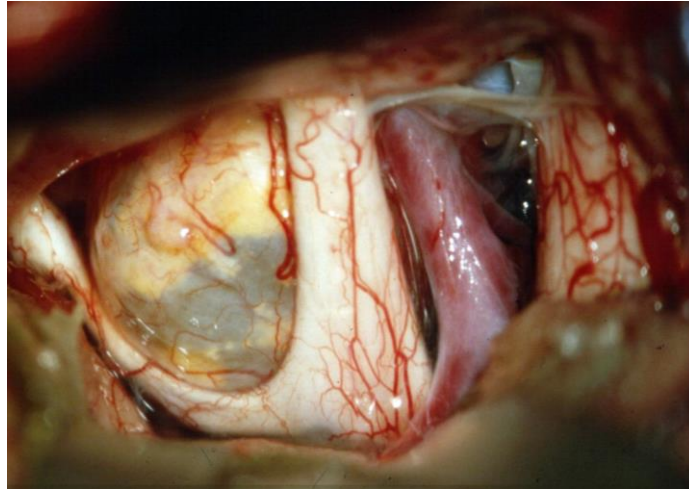
Riskoadaptierte Therapiestrategien

Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter

- Wahrung der hypothalamisch-optischen Funktion
- Keine GTR bei Hypothalamusbeteiligung (HI)
- Bei HI: inkomplette Resektion + Strahlentherapie
- Initiales bildgebendes Staging – Grad der HI?
- Therapie durch erfahrenes multidisziplinäre Team
- Behandlung im Rahmen multidisziplinärer Studien

Spezielle Situationen / Fragen:
Zysten, Wachstumshormon und Rezidivrisiko,
Protonentherapie, bariatrische Optionen?

Neurochirurgisch operative Strategien



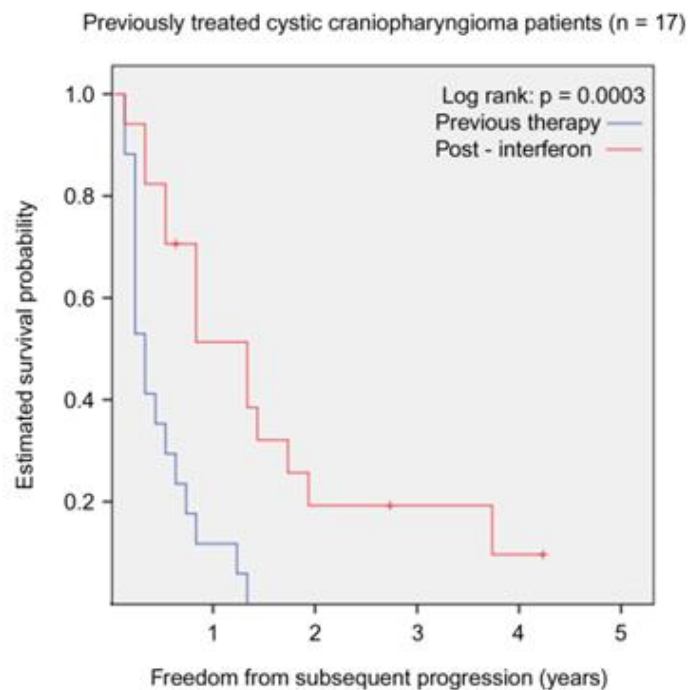
Intracavitäre Interferon-alpha Therapie

Medikament	Applikation	Dosis	Woche	Tag
Interferon- alfa-2b	Intrazystische Injektion via Katheter/ Reservoir	3.000.000 IU	Woche 1 – 4	Montag, Mittwoch, Freitag

1 Zyklus = 4 Wochen (Gesamtdosis pro Zyklus = 36.000.000 IU).
Wiederholung in Abhängigkeit vom Response.

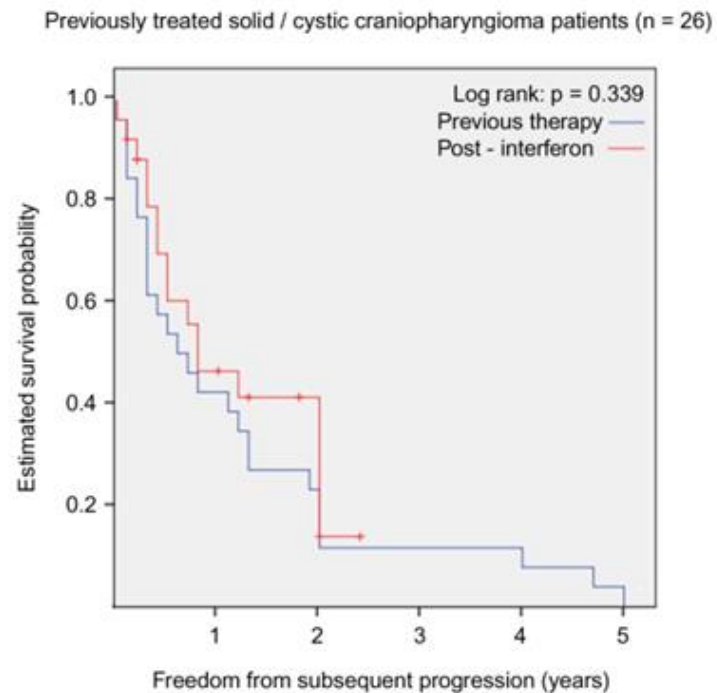
Time to progression nach alpha Interferon

A



Patient numbers					
Previous therapy	17	2			
Post - interferon	17	8	3	2	1

B

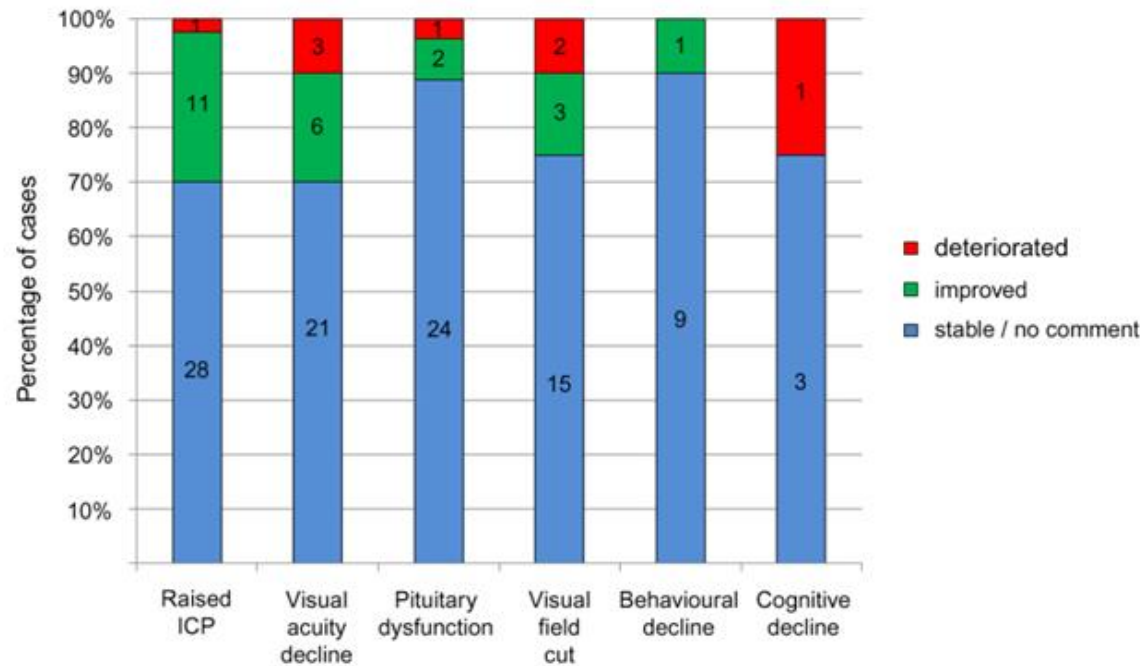


Patient numbers					
Previous therapy	26	11	6	3	3
Post - interferon	26	10	6		1

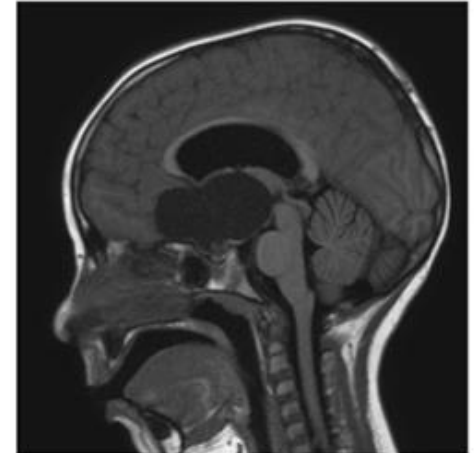
Outcome nach alpha Interferon

A

Common Clinical Outcomes Pre and Post Interferon Therapy (n = 56)



B



C



Strahlentherapie: Protonen vs. Photonen

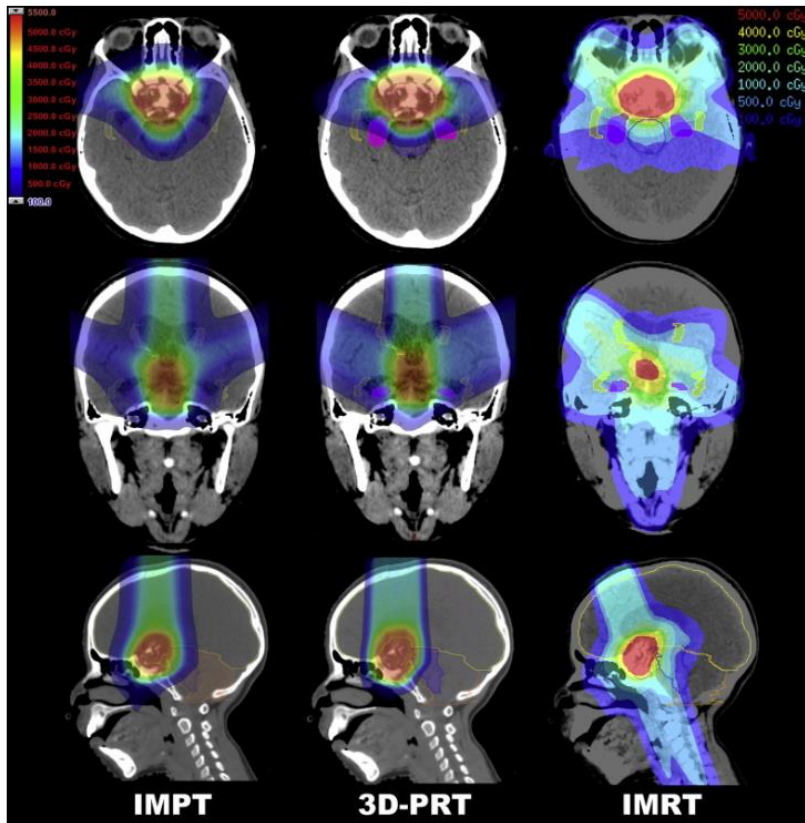
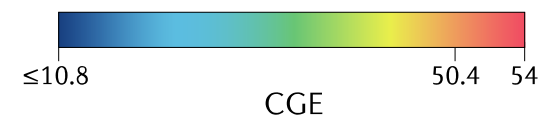
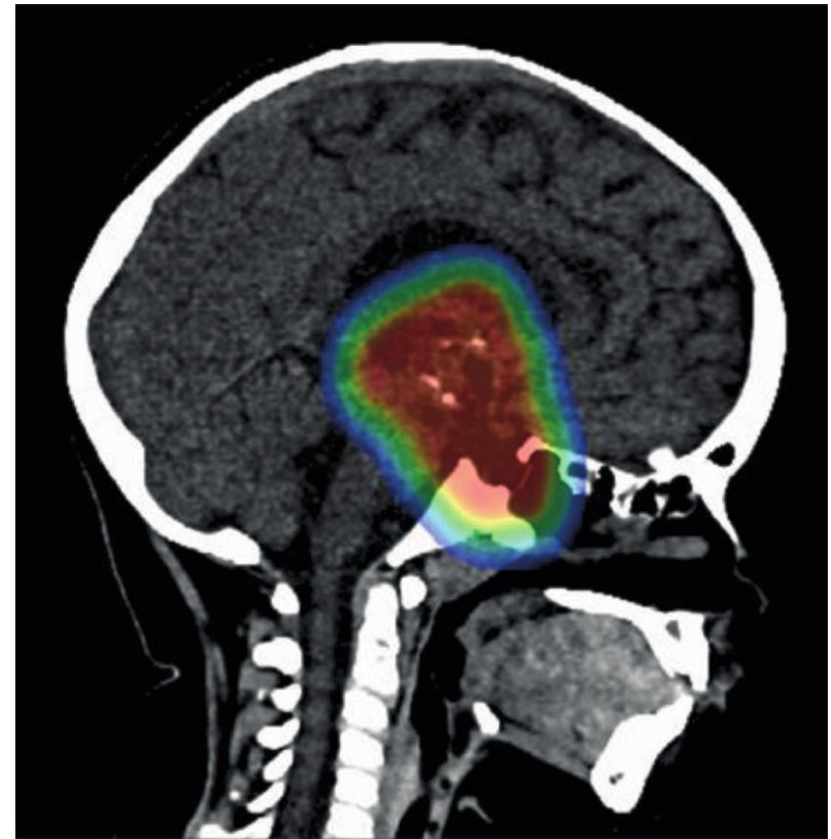


Fig. 1.
Axial, coronal, and sagittal isodose distributions comparing intensity-modulated proton therapy (IMPT) (left), three-

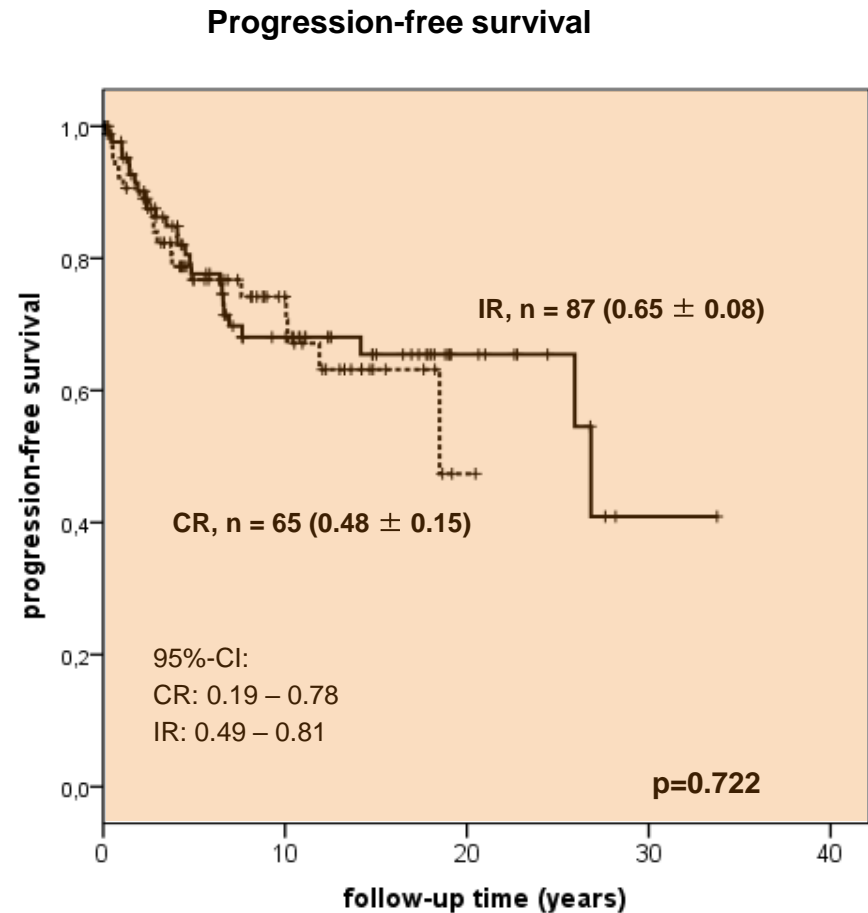


GH und Rezidivrisiko (KRANIOPHARYNGEOM 2000)

Analysierte Parameter:

- Resektionsgrad
- Bestrahlung
- Geschlecht
- Alter bei Diagnose
- **Wachstumshormon-
Behandlung**

bei 117 Patienten



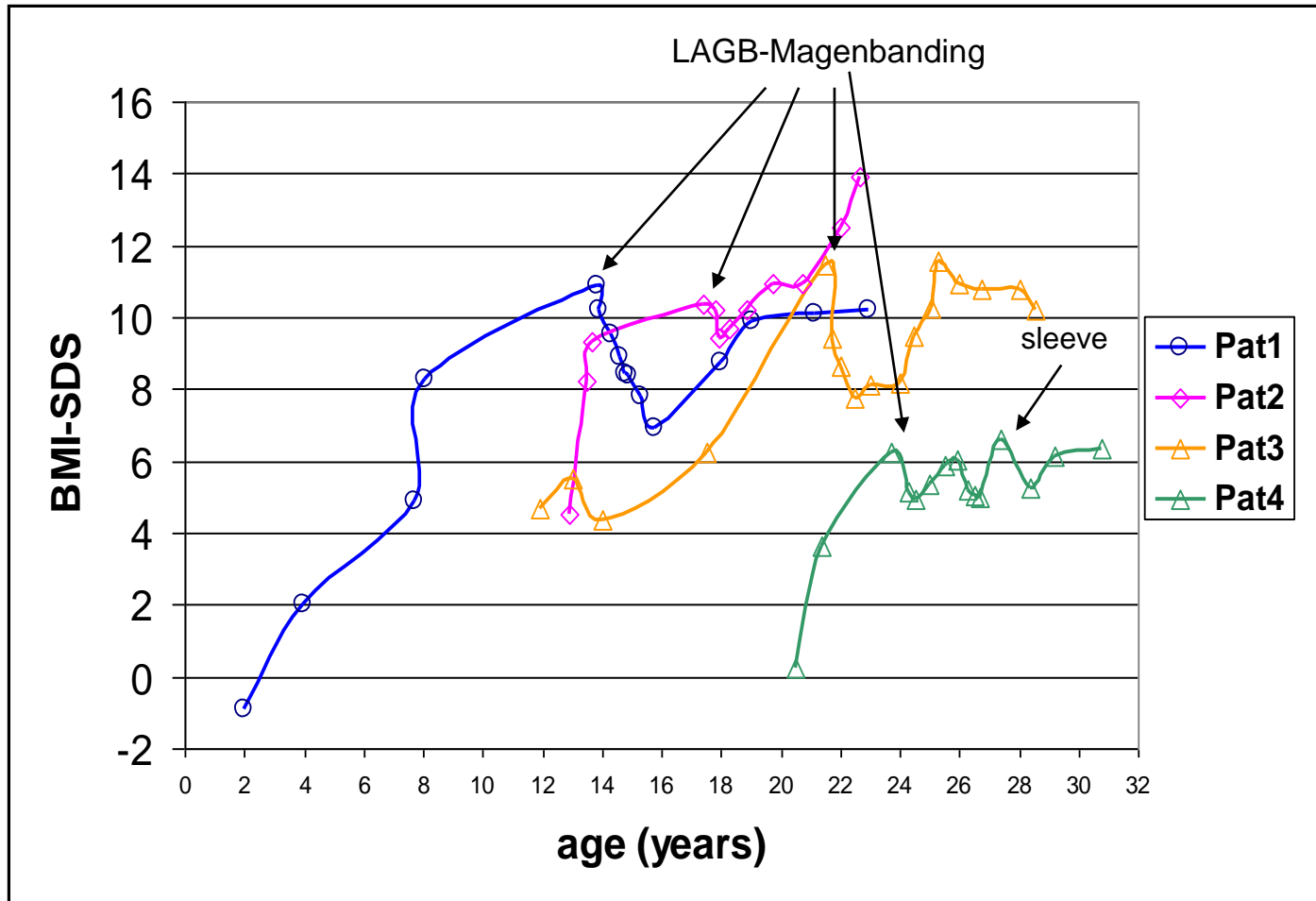
Cox Regression – GH und Rezidivrisiko

KRANIOPHARYNGEOM 2000

Parameter	Hazard ratio (HR)	95%-Konfidenz Interval für HR	P-Wert in likelihood ratio tests
Resektionsgrad: komplett vs. inkomplett / keine OP / vor OP	0.20	[0.10. 0.39]	$p < 0.001^*$
Bestrahlung (XRT): XRT vs. keine XRT / vor XRT	0.12	[0.03. 0.49]	$p < 0.001^*$
Geschlecht	-	-	$p = 0.304^{**}$
Alter bei Diagnose	-	-	$p = 0.065^{**}$
Wachstumshormontherapie: unter GH vs. kein GH / vor Beginn der GH-Therapie	-	-	$p = 0.911^{**}$

(*p-Wert des Likelihood-Ratiotests; **p-Wert des Scoretests)

Bariatrische Eingriffe



Bariatrische Eingriffe

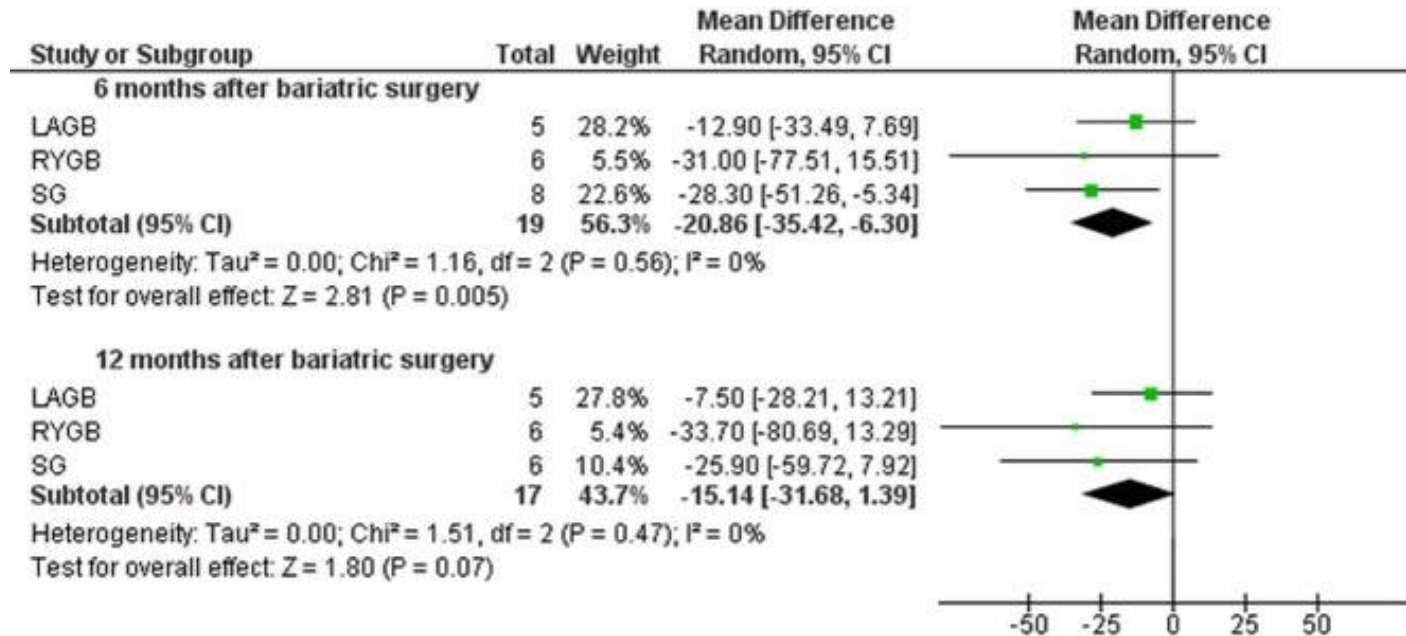


Figure 3. Mean differences in weight at 6 mo and 12 mo after bariatric surgery across surgical procedures. *LAGB: Laparoscopic adjustable gastric banding. RYGB: Roux en Y gastric bypass. SG: Sleeve gastrectomy. Weight in kilograms. Biliopancreatic diversion was excluded because only 1 patient underwent this bariatric surgical procedure.*

Zysten, GH und Rezidivrisiko, Protonentherapie, bariatrische Optionen

- Intracavitäre Therapie mit alpha Interferon.
- GH-Substitution ohne Einfluss auf Rezidiv-Progressionsrate.
- Strahlentherapie vermeidet Rezidive / Progressionen.
- Protonentherapie – Überlegenheit gegenüber Photonen (?)
- Bariatrische Optionen: keine irreversiblen Optionen in Päd.
- Bypass bei erwachsenen Patienten am effektivsten.

- Neue Aspekte / laufende Studien:
Fatigue: zentrale Stimulantien (Methylphenidat, Modafinil).
Neuropsychologie: Oxytocin, fMRT, ...

Weitere Informationen & Links

- **Selbsthilfegruppen:**
www.kraniopharyngeom.de und www.glandula-online.de
- **Studienprotokoll KRANIOPHARYNGEOM 2007:**
www.kinderkrebsinfo.de
- **Leitlinien:** www.awmf.org
- **Weiterbildung:**
5. International Multidisciplinary Postgraduate Course
on Craniopharyngioma, Bad Zwischenahn, Germany,
April 19-22, 2018;