

Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie

Die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen entsprechen dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft.

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 025/009

Entwicklungsstufe:

1 + IDA

Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter

1. Definition und Basisinformation

Häufigster maligner Hirntumor im Kindes- und Jugendalter, Lokalisation im Kleinhirn und IV. Ventrikel, Häufigkeitsgipfel um das fünfte Lebensjahr, männliche Prädisposition 1,5:1. Wächst lokal infiltrierend, z. B. in den unteren Hirnstamm, aber auch per continuitatem entlang der Liquorwege; metastasiert in den gesamten Liquorraum, sodass in Abhängigkeit vom Alter bei bis zu einem Drittel der Patienten bereits primär solide ZNS-Metastasen und bei einem Viertel der Patienten initial maligne Zellen im lumbal gewonnenen Liquor nachgewiesen werden können; systemische Metastasierung, z. B. in Knochen oder im Knochenmark, ist bei Erstdiagnose sehr selten.

2. Klassifikation/Stadieneinteilung

Das Medulloblastom (MB) entsteht aus primitiven neuroektodermalen Zellen; es wird von der WHO als vom Kleinhirn ausgehender embryonaler Tumor klassifiziert; immer von höchster Malignität entsprechend einem WHO-Grad IV; gemäß der aktuellen WHO Klassifikation von 2007 (1) werden vom klassischen MB als eigenständige Entitäten unterschieden: 1. desmoplastisches/noduläres MB 2. MB mit extensiver Nodularität 3. anaplastisches MB 4. großzelliges MB. In ca. der Hälfte der Fälle Differenzierung entlang neuronaler und seltener glialer Linien nachweisbar; desmoplastische Variante tritt vorwiegend bei Jugendlichen und Erwachsenen, aber auch bei Säuglingen und Kleinkindern auf; sehr selten sind das Medullomyoblastom und das melanotische Medulloblastom als Differenzierungsvarianten. Einteilung nach TNM-Klassifikation nicht üblich; prognostisch bedeutsam sind der Nachweis von Resttumor nach der Primäroperation mittels früh-postoperativer Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) und der Nachweis von Metastasen nach Chang (2) (M2 = supratentorielle Metastasierung, M3 = spinale Metastasierung, M4 = Metastasen außerhalb des ZNS); auch alleiniger Nachweis maligner Zellen im Liquor (M1) hat prognostische Relevanz. Der histologische Subtyp (desmoplastisches MB, großzelliges/anaplastisches MB) ist teilweise ebenfalls prognostisch und für die Therapiestratifizierung relevant. Der Standard-Risikogruppe (bezogen auf Rückfallwahrscheinlichkeit) werden Patienten ohne Metastasen und ohne größeren Resttumor zugeordnet; Hochrisikopatienten haben Metastasen.

3. Leitsymptome

Siehe Kapitel Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter (siehe 2.).

4. Diagnostik

Siehe Kapitel Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter (siehe 3.).

5. Therapie

Rationale und aktueller Stand der Therapie

Lokale und regionale Therapie

Basistherapie sind die primäre Resektion sowie für Kinder über 3-4 Jahren ohne Metastasierung die kraniospinale Bestrahlung mit lokalem Tumorboost, gefolgt von einer Erhaltungstherapie. Bei metastasierter Erkrankung kommen intensiviertere multimodale Therapiekonzepte zum Einsatz.

Neurochirurgische Therapie

Da Kinder mit Medulloblastom durch die lokale Raumforderung und Liquorzirkulationsstörung vital bedroht sind, kommt der primären Resektion eine zunächst lebensrettende Bedeutung zu. Es ist eine operationsmikroskopisch totale Resektion anzustreben, da Kinder ohne Resttumor möglicherweise ein niedrigeres Rezidivrisiko haben (3). Ist z.B. bei einer Infiltration des Kleinhirnbrückenwinkels oder des Mittelhirns eine totale Resektion ohne die Gefahr bleibender neurologischer Schäden nicht möglich, soll ein Tumorrest belassen werden, der ggf. in einer "Second-look"-Operation nach postoperativer Strahlen- und/oder Chemotherapie angegangen werden kann. Auf die primäre Anlage eines permanenten Liquorshuntsystems sollte verzichtet werden; die Anlage einer passageren externen Drainage kann im Einzelfall nützlich sein. Nur etwa 1/5 der Patienten sind im Verlauf permanent shuntpflichtig; ein ventrikulo-peritonealer Shunt ist dann vorzuziehen. Da ein Medulloblastom wegen seines infiltrativen Wachstums nie onkologisch radikal reseziert werden kann, ist eine Heilung ohne adjuvante Therapie in aller Regel nicht möglich.

Strahlentherapie

Kinder >4 Jahre (im Einzelfall auch jüngere Kinder) erhalten in aller Regel eine Bestrahlung. Da bei jedem Patienten zumindest mit einer okkulten Metastasierung über die Liquorwege gerechnet werden muss, ist in den meisten Fällen eine kraniospinale Bestrahlung des gesamten Liquorraums notwendig, die auch in Kombination mit einer Chemotherapie im Sinne einer simultanen Radiochemotherapie eingesetzt werden kann (4). Es werden meist Dosierungen im Bereich des Hirnschädels und des Spinalkanals zwischen 24 und 36 Gy gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube auf 54 bis 60 Gy (auch hyperfraktioniert) angewandt (5, 6). Exakte Richtlinien können dem jeweils aktuellen Therapieprotokoll entnommen werden. Solide ZNS-Metastasen werden nach Möglichkeit lokal bis zu einer Gesamtdosis von 45 bis 50 Gy aufgesättigt.

Chemotherapie

Das Medulloblastom ist ein chemotherapiesensibler Tumor. In den ersten internationalen randomisierten Studien lagen die Fünfjahres-RFÜ bzw. -EFÜ (rückfallsfreies bzw. ereignisfreies Überleben) im jeweiligen Arm mit adjuvanter Chemotherapie tendenziell höher als im Arm mit alleiniger postoperativer Bestrahlung: SIOP-I 56 vs. 42% und CCG 59 vs. 50%. Die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie mit CCNU und Vincristin konnte durch die zusätzliche Kombination mit Cisplatin deutlich verbessert werden. Auch in der multizentrischen SIOP-III-Studie konnte der Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie für Patienten mit Medulloblastom gezeigt werden (7). Die Chemotherapie besteht grundsätzlich aus einer Kombination mehrerer Substanzen. Etablierte Zytostatika bei der adjuvanten Therapie sind Nitrosoharnstoffderivate (CCNU, BCNU) sowie Platinderivate (Cisplatin, Carboplatin) und Vincristin; bei neoadjuvanter Einsatz kommen alkylierende Substanzen (Ifosfamid, Cyclophosphamid), Platinderivate (Cisplatin, Carboplatin) sowie Alkaloide (Vincristin), Etoposid und evtl. auch Antimetabolite (hoch dosiertes Methotrexat) zum Einsatz (8); zur Hochdosis-Chemotherapie werden außerdem u.a. Busulfan, Melphalan und Thiotepa eingesetzt.

Therapie von Kindern unter drei bzw. vier Jahren

Kinder unter drei bzw. vier Jahren sollten möglichst nicht bestrahlt werden, um Störungen der psychomotorischen, mentalen und kognitiven Entwicklung sowie neuroendokrine Ausfälle zu vermindern (9). Die Zeit von der Operation bis zur Bestrahlung wurde in der deutschen Studie HIT-SKK'87 und in internationalen Studien durch längerfristige Chemotherapie zum Teil erfolgreich überbrückt. In der Folgestudie HIT-SKK'92 konnte bei Kindern, die initial keine Metastasierung aufwiesen, durch eine zusätzliche intraventrikuläre Chemotherapie mit Methotrexat insbesondere bei nodulären Medulloblastomen häufig eine Langzeitremission ohne Bestrahlung erreicht werden (10).

Begleittherapie

Perioperativ und bei Auftreten von Hirndrucksymptomen unter der Strahlentherapie ist der Einsatz von Dexamethason notwendig und prophylaktisch während der früh postoperativen Chemotherapie im Einzelfall nützlich.

Rezidivtherapie

Selbst bei einem begrenzten Lokalrezidiv ist durch eine alleinige Resektion in aller Regel keine anhaltende Zweitremission zu erreichen. Bei Bestrahlung im Rahmen der Primärbehandlung ist auch diese Option begrenzt. Die erneute Strahlentherapie kann in günstigen gelagerten Einzelfällen

kurative Chancen eröffnen (11). Eine auch bei Rezidiven wirksame Chemotherapiekombination besteht aus Carboplatin und VP-16. Ob Hochdosis-Chemotherapieregime mit Blutstammzelltransplantation bei Patienten, die ein gutes Ansprechen auf konventionelle Chemotherapie zeigten, kurative Möglichkeiten eröffnen, ist gegenwärtig wie auch die Therapie mit oralem Temozolomid Gegenstand klinischer Studien. Bei Lokalrezidiven und solitären Metastasen kann eine "Second-look"-Operation eine nützliche Therapieoption sein.

Prognose

In Deutschland lag die Zehnjahres-Überlebensrate in den 1980er Jahren bei 39%; international zwischen 40 und 60%. Ungünstige prognostische Faktoren waren ein niedriges Alter, primäre ZNS-Metastasen sowie ein postoperativer Resttumor und möglicherweise ein ungenügendes Ansprechen auf Chemotherapie (3). Rückfälle wurden häufig in den ersten drei bis vier Jahren, aber auch noch nach sechs bis zehn Jahren entdeckt. Bei Rückfällen stand früher das Lokalrezidiv im Vordergrund. In der multizentrischen Studie HIT'91 lag das 3-Jahres PFÜ mit kraniospinaler Bestrahlung und Erhaltungstherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin für Patienten ohne makroskopische Metastasen bei 79%, für Patienten mit Metastasen (M2/M3) bei 40% (4). Mit einer reduzierten postoperativen Bestrahlung und adjuvanten Chemotherapie wurde bei Standardrisikopatienten in einer multizentrischen Studie ein Fünfjahres-EFÜ von 81% erzielt (12).

Zukünftige Entwicklungen

Bei Hochrisikopatienten, insbesondere Säuglingen und Kleinkindern mit primärer Metastasierung, wird derzeit international der Einsatz einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation untersucht. Zur Prophylaxe und Therapie von ZNS-Metastasen wird der Nutzen intrathekaler bzw. intraventriculärer Gaben bekannter (z.B. Methotrexat, Etoposid) und neuer Substanzen (z.B. Mafosfamid) geprüft. Der Einsatz prognostisch relevanter molekularbiologischer Marker zur verbesserten Therapiestratifizierung ist im Rahmen künftiger Studien geplant.

6. Verlaufsdiagnostik und Nachsorge

Die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen dienen der onkologischen Verlaufsbeurteilung und der Feststellung des Residualschadensyndroms, das durch den Tumor und die Therapie verursacht wird. 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; einmal jährliche Wiedervorstellung beim behandelnden Radioonkologen. Neuropsychologische Tests sind eine wichtige Basis für die psychosoziale Rehabilitation. Zur Aufdeckung von Spätfolgen und Zweitumoren ist auch nach dem zehnten Jahr eine Nachsorge empfehlenswert. Intensive Rehabilitationsmaßnahmen zur Bewältigung u.a. neurologischer Probleme (z.B. Gangstörungen) oder anderer Funktionsstörungen (z.B. Hörverlust, Wachstumshormonmangel) sowie eine enge psychosoziale Begleitung der Kinder und ihrer Eltern (z.B. Familienkuren) sind notwendig, damit die geheilten Patienten einen Platz mitten in unserer Gesellschaft finden.

Literatur:

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 Aug;114(2):97-109.
2. Chang CH, Housepian EM, Herbert C (1969). An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 93: 1351-9
3. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL et al (1999) Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children. *J Clin Oncol* 17: 832-845
4. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B et al (2000) Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT'91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 269-79.
5. Kortmann RD, Timmermann B, Kuhl J et al (1999) HIT'91: Präzision und akute maximale Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse. *Strahlenther Onkol* 175: 162-169
6. Carrie C, Muracciole X, Gomez F, et al (2005) Conformal radiotherapy, reduced boost volume, hyperfractionated radiotherapy, and online quality control in standard-risk medulloblastoma without chemotherapy: results of the French M-SFOP 98 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 1;63(3):711-6.

7. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ et al (2004) Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58: 1184-93.
8. Kühl J, Müller HL, Berthold F et al (1998) Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors. *Klin Pädiatr* 210: 227-233
9. Duffner P, Horowitz M, Krischer J et al (1993) Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 328: 1725-1731
10. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F et al (2005) Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 352:978-86
11. Milker-Zabel S, Zabel A, Thilmann C, et al (2002) Results of three-dimensional stereotactically-guided radiotherapy in recurrent medulloblastoma. *J Neurooncol* 60:227-33.
12. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G et al (2006) Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 24:4202-8.

Verfahren zur Konsensbildung

Erstellung im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaften sowie der Deutschen Krebshilfe und in Kooperation mit nachstehend aufgeführten wissenschaftlichen Fachgesellschaften von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.

Mitglieder der Expertengruppe:

Michael Bamberg, Tübingen; Udo Bode, Bonn; Jürgen H. Brämswig, Münster; Gabriele Calaminus, Münster; Friedrich Ebinger, Heidelberg, Gudrun Fleischhack, Bonn; Michael Flentje, Würzburg; Astrid Gnekow, Augsburg; Norbert Graf, Homburg/Saar; Günter Henze, Berlin; Norbert Jorch, Bielefeld, Rudolf Korinthenberg, Freiburg; Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig; Charlotte Niemeyer, Freiburg; Holger Ottensmeier, Würzburg; Torsten Pietsch, Bonn; Fabian Pohl, Regensburg; Stefan Rutkowski, Würzburg; Niels Sörensen, Oldenburg; László Solymosi, Würzburg; Beate Timmermann, Villigen; Christian Urban, Graz; Monika Warmuth-Metz, Würzburg; Norman Willich, Münster; Johannes E.A. Wolff, Houston.

Die Aktualisierung 2006 wurde von folgenden Gesellschaften geprüft:

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie; Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde; Deutsche Gesellschaft für Chirurgie; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie; Deutsche Gesellschaft für Pathologie; Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (besonders die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie, die ebenfalls der GPOH angehört); Deutsche Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie; Deutsche Gesellschaft für Urologie; Deutsche Röntgengesellschaft; Gesellschaft für Neuropädiatrie; Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft

Aktualisierung 2008:

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 folgenden Institutionen vorgelegt und deren Änderungswünsche wurden nach Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatoren berücksichtigt.

Arbeitsgemeinschaften:

AEK-P AIO ARO CAO ASORS

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)
 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
 Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)
 Deutsche Gesellschaft für Pathologie
 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
 Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
 Deutsche Röntgengesellschaft
 Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
 Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
 Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)

Kooperierende Institutionen:

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
Verband der Angestellten-Krankenkassen (VdAK)
Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDS)

Redaktion:

S. Rutkowski

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. Ursula Creutzig
Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

Erstellungsdatum:

01/1997

Letzte Überarbeitung:

10/2008

Nächste Überprüfung geplant:

10/2012

Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich sind, wird die aktualisierte Version der Leitlinie im Internet unter <http://www.krebsgesellschaft.de> **externer Link** bzw. unter <http://leitlinien.net/> veröffentlicht.

Zurück zum [Index Leitlinien der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Besonders bei der kurativen Behandlung maligner Erkrankungen sollten Abweichungen von den Leitlinien im Einzelfall begründet sein.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für alle Inhalte - **insbesondere jedoch für Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 10/2008

©: **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code optimiert: 10.12.2008; 09:47:50