



AWMF-Register Nr.	025/025	Klasse:	S1 + IDA
-------------------	---------	---------	----------

Ependymome

1. Definition und Basisinformation

Die Ependymome setzen sich vorwiegend zusammen aus neoplastischen Ependymzellen. Sie treten am häufigsten in der ersten Lebensdekade auf. Unter den primären intrakraniellen Tumoren sind die Ependymome mit einer Häufigkeit von 10 % im Kindesalter vertreten. Die Inzidenz beträgt zirka 0,2/100.000 Kinder jährlich. Für spinale Ependymome besteht eine Assoziation zur Neurofibromatose Typ NF2. Die Ependymome entstehen überwiegend im Bereich der Wand der Ventrikel oder des Spinalkanals. Sie sind in allen Hirnkammern, dem Aquädukt und dem Spinalkanal anzutreffen. Sie sind aber besonders bei Kindern supratentoriell häufiger außerhalb der Ventrikel zu finden. Annähernd zwei Drittel sind infratentoriell lokalisiert. Prädilektionsstelle ist die hintere Schädelgrube im IV. Ventrikel häufig mit Ausbreitung in den Kleinhirnbrückenwinkel, den Hirnstamm und bis zum oberen Halsmark. Eine Ausbreitung kann innerhalb des ZNS entlang der Liquorwege erfolgen. Die Häufigkeit einer primären Metastasierung wird sehr unterschiedlich angegeben und lag zwischen 2% und 30%. Im Rezidiv wurde sie in bis zu 45% der Patienten gesehen.

2. Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Malignitätsskala erstreckt sich von differenzierten, langsam, wachsenden Tumoren der WHO-Grade I und II bis hin zur anaplastischen Variante (WHO-Grad III).

Eine TMN-Stadieneinteilung ist in Deutschland nur eingeschränkt gebräuchlich und wurde von Chang et al. für Hirntumore angepasst (1). Prognostisch bedeutsam sind der Nachweis eines Resttumors nach der Primäroperation mittels MRT/CT und der Nachweis von Metastasen als Tumorzellen im Liquor (M1) oder als makroskopischer Tumor im ZNS (M2 oder M3) oder selten auch ausserhalb des ZNS (M4).

2.1. Klassifikation gemäß WHO, ICD 10 Code und ICD-O-3-M Code

-	<i>Subependymom</i> (Grad I)	D43.2	M9383/1
-	<i>Myxopapilläres Ependymom</i> (Grad I)	D43.2	M9394/1
-	<i>Ependymom</i> (Grad II)	C71.9	M9391/3
-	<i>Anaplastisches Ependymom</i> (Grad III)	C71.9	M9392/3

3. Leitsymptome

Siehe Kapitel Diagnostik der Hirntumoren.

4. Diagnostik

Siehe Kapitel Diagnostik der Hirntumoren (AWMF 025/022).

4.1. Histopathologische Diagnostik

Makroskopisch imponieren Ependymome als gräuliches, weiches Gewebe mit oder auch ohne Zysten, Nekrosen oder Einblutungen. Die histopathologische Diagnose wird vom lokalen Neuropathologen oder Pathologen gestellt. Es werden die Richtlinien der WHO-Klassifikation und Gradierung von Tumoren des Zentralen Nervensystems zugrunde gelegt (10). Ependymome von niedriger Malignität (WHO Grad II) sind differenziert und regulär aufgebaut. Ein histologisches Charakteristikum stellen perivaskuläre Pseudorosetten dar. Beim anaplastischen Ependymom (WHO Grad III) sind Zelldichte und Mitoseaktivität deutlich erhöht. Eine zentrale Beurteilung durch das Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie ist nützlich und in den Therapiestudien notwendig!

5. Therapie

5.1. Grundsätze

Ependymome wachsen meist lokal invasiv. Eine Metastasierung erfolgt abhängig von der Primärlokalisation und der Beziehung zum Ventrikelsystem über die Liquorwege. Vor allem bei infratentoriellen Sitz und bei Anaplasie konnte bei zirka 5-10% der Kinder eine initiale ZNS-Metastasierung nachgewiesen werden. Der Rückfallort nach Therapie war aber in über 90% der Fälle die primäre Tumoregion. Daher kommt der lokalen Tumorkontrolle eine besondere Rolle zu. Ein postoperativ verbliebener Tumorrest war neben einer initialen Metastasierung ein hochsignifikant negativ prädiktiver Faktor (6). Grundsätzlich sollten Kinder mit Ependymomen im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt werden. Dieses ermöglicht flächendeckend und qualitätskontrolliert die Behandlung nach aktuellem Standard und eine schnelle Kooperation mit erfahrenen Referenzzentren.

5.2. Neurochirurgische Tumorresektion

Aufgrund der äußerst schlechten Prognose nach inkompletter Tumorresektion sollte, wenn vertretbar, eine komplette Resektion angestrebt werden. Wie bei allen Hirntumoren gilt der Grundsatz, so aggressiv wie nötig und so schonend wie möglich vorzugehen, um Langzeit-Schäden zu vermeiden. Falls sich in der früh-postoperativen MRT-Kontrolle ein relevanter und resektabler Resttumor zeigt, sollte eine Nachresektion vor Beginn der adjuvanten Therapiemaßnahmen erwogen werden. Wegen der prognostisch ungünstigen Bedeutung eines posttherapeutischen Tumorrestes ist eine erneute Tumorresektion nach inkompletter Response auf die Strahlentherapie und Chemotherapie im Einzelfall sinnvoll.

Eine operationsmikroskopisch vollständige Resektion ist beim Ependymom seltener möglich als beim Medulloblastom. Insbesondere Ependymome, die infratentoriell im IV. Ventrikel mit Ausbreitung in den Kleinhirnbrückenwinkel wachsen, können häufig nur unvollständig reseziert werden. Die Lokalrezidivrate ist aber auch nach einer vollständigen Resektion so hoch, dass bei Ependymomen vom WHO-Grad II und III immer eine lokale Nachbestrahlung durchgeführt wird.

Bei den spinalen Ependymomen wird nach zunehmenden Verfeinerungen der Operationstechniken mittlerweile meist eine vollständige Resektion auch bei intramedullären Tumoren angestrebt und erreicht. Inwieweit eine Nachbehandlung erfolgen sollte, ist umstritten. Je nach Resektions- und Malignitätsgrad sollte aber eine adjuvante Bestrahlung erwogen werden. Vollständig resezierte myxopapilläre Ependymome sollten primär beobachtet werden (7).

5.3. Nicht-chirurgische Therapie

5.3.1. Grundsätze nicht-chirurgischer Therapie

Die vor den 60er Jahren ausschließlich operative Therapie ergab nur unbefriedigende Therapieergebnisse mit maximal 20% überlebenden Kindern nach 3 Jahren. Die alleinige Resektion war nur selten kurativ, insbesondere bei niedriggradigen, in den Großhirnhemisphären gelegenen Tumoren. Die Einführung der postoperativen Strahlentherapie ergab ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 30% - 40% nach zehn Jahren. Mit einer kompletten Resektion und Nachbestrahlung wurden PFS zwischen 60% und 75% nach fünf Jahren und zwischen 50% und 60% nach zehn Jahren erzielt. Seither gehört die *Strahlenbehandlung* unverzichtbar zur adjuvanten Therapie der Ependymome. Die *Chemotherapie* hat in der Vergangenheit in klinischen Studien keinen sicheren Überlebensvorteil gezeigt, aber eine Response ist belegt für junge Kinder sowie in der Rezidivsituation (4). Eine Schwäche in der Bewertung der Chemotherapie besteht darin, dass der Anteil an anaplastischen Ependymomen in den einzelnen Studien sehr gering ist, jedoch vor allem bei der anaplastischen Variante ein signifikanter Effekt zu erwarten ist. Anaplastische Ependymome mit erhöhter Mitoseaktivität rezidivieren häufiger und schneller als Ependymome von niedriger Malignität. Der Anteil an WHO-Grad-III-Tumoren variiert in den Studien, da die histopathologische Differenzierung der niedrigmalignen (WHO Grad II) zu anaplastischen (WHO Grad III) Ependymom erschwert sein und unterschiedlich vorgenommen werden kann. Kinder mit Ependymomen WHO-Grad II werden ausschließlich operiert und nachbestrahlt; sie erhalten keine Chemotherapie mit der Ausnahme der Kinder in den ersten Lebensjahren.

5.3.2. Strahlentherapie

Zielvolumen

Früher wurden wegen der vermuteten Gefahr der ZNS-Disseminierung sowohl Kranium als auch Spinalkanal bestrahlt (die sog. „kraniospinale Achse“). Später wurden nur anaplastische Ependymome infratentorieller Lokalisation kraniospinal bestrahlt, wobei ein Vorteil gegenüber der lokalen Strahlentherapie nicht belegt werden konnte (3). Heute wird bei allen nicht-metastasierten Ependymomen eine Lokalbehandlung durchgeführt, nachdem unabhängig von Histologie, Lokalisation und Bestrahlungsvolumen nahezu ausschließlich Lokalrezidive auftraten (6, 8). Die damit verbundene Senkung von Spätfolgen der Behandlung bezüglich physischer, mentaler und psychosozialer Entwicklung ermutigt zusätzlich (11).

Dosis

Bei den Ependymomen ist in der Vergangenheit eine eindeutige Dosisabhängigkeit der Therapieergebnisse festgestellt worden. Tumordosen von über 50 Gy ergaben dabei signifikant bessere Überlebensraten als niedrigere Tumordosen. Meist werden heute Tumordosen von ca. 60 Gy empfohlen (9). Im Kleinkindesalter wurde in der Vergangenheit die Dosis meist auf 54 Gy beschränkt, wobei in aktuellen Konzepten wegen der besseren Ergebnisse auch bei Kindern ab 1 Lebensjahr höhere Dosen gegeben werden. Eine Neuroachsenbehandlung bei metastasierten Tumoren erfordert altersabhängig wahrscheinlich Dosen um 36-40 Gy. Die Bestrahlung erfolgt meist einmal täglich mit Einzeldosen zwischen 1,6 Gy und 1,8 Gy. Spinale Metastasen sollten aufgesättigt werden. Eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit 2 x tgl. 1,0 Gy Einzeldosis ist Gegenstand von Studien (z.B. HIT 2000). Ihr Stellenwert ist für die Ependymome zurzeit noch unklar.

Konzept der lokalen Tumoraufsättigung

Aktuell wird daher bei allen nicht-metastasierten Tumoren eine lokale Strahlentherapie empfohlen unter Einbeziehung des Tumors bzw. des postoperativen Tumorbetts und eines Sicherheitssaumes von ca. 1,0 cm. Die Strahlentherapie sollte konformal unter den

Bedingungen einer 3-D-Planung mit modernen Lagerungstechniken und Bestrahlungsgeräten durchgeführt werden. Untersuchungen konnten zeigen, dass bei einem lokalisierten Ependymom durch die Bestrahlung ausschließlich des Tumorbettes (ohne die Neuroachsenbehandlung) keine erhöhten Rückfallraten entstehen. Die Verträglichkeit der Tumorbettbehandlung und die Entwicklung der Intelligenz hat sich dabei auch bei jungen Kindern als sehr erfreulich erwiesen (9). Bei der konventionellen Therapie mit einmal täglich Applikation von 1,8 oder 2,0 Gy Einzeldosis sollte in Abhängigkeit vom Lebensalter eine Gesamtdosis von 54,0 bis 60 Gy angestrebt werden. Bei persistierendem Resttumor, der gegen Ende der Radiatio mittels MR oder CT evaluiert werden kann, sollte neben der Re-Operation auch eine Dosissteigerung im Restgewebe gegebenenfalls durch eine stereotaktische Aufsättigung erwogen werden. Hierbei ist die Behandlung in erfahrenen Zentren vorzuziehen. Ein einheitliches Konzept und dessen Untersuchung im Rahmen einer prospektiven Studie auf europäischer Ebene ist in Planung.

5.3.3. Chemotherapie

Eine Chemotherapie sollte bei Kindern mit anaplastischem Ependymom nur im Rahmen von Therapiestudien erfolgen, da sie weiterhin nicht als Standardtherapie gelten kann. Mit intensiver Chemotherapie nach einer hyperfraktionierten Bestrahlung konnte bei 19 Kindern, von denen neun ein anaplastisches Ependymom hatten, ein PFS von 74% nach fünf Jahren erzielt werden (5). Eingesetzte Zytostatikakombinationen sind Cisplatin/Vincristin, Carboplatin/Etoposid und Cyclophosphamid/VCR.

Bei jüngeren Kindern soll durch eine intensivere postoperative Chemotherapie der Beginn der Strahlentherapie verzögert werden. Dadurch konnte die früher infauste Prognose von Kindern unter drei Jahren, bei denen die Bestrahlung nicht länger als ein Jahr verzögert wurde, auf eine 5-Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von 63,3 % verbessert werden (2). Metastasierte Erkrankungen zwingen zu intensiveren Schemata. Ein Vorteil einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation konnte bei kleinen publizierten Fallzahlen bisher weder in der Primär- noch Rezidivtherapie gezeigt werden.

5.4. Begleittherapien

Die Begleitmedikation erfolgt überwiegend symptomorientiert. Häufiger wird eine Steroidtherapie bei initialen, postoperativen oder die Bestrahlung begleitenden Zeichen eines erhöhten Hirndruckes durchgeführt.

5.5 Nachsorge

s. Leitlinie AWMF 025/003 Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen und http://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e1738/e1756/index_ger.html

6. Prognose

In Abhängigkeit vom initialen Stadium der Metastasierung (M0 versus M+), der Tumorlokalisierung, einem postoperativen Tumorrest und dem Lebensalter unterscheidet sich die Prognose erheblich. In der Analyse der HIT 88/89 und HIT 91 Therapiestudien, in denen alle Kinder eine postoperative kombinierte Strahlentherapie und Chemotherapie erhielten, ergab sich eine Überlebensrate für die gesamte Gruppe der über Dreijährigen von 75,6% nach drei Jahren, bei einem progressionsfreien Überleben von 59,7%. Alle Kinder mit Metastasen verstarben innerhalb von zwei Jahren. Nach kompletter Resektion wurde ein progressionsfreies Überleben nach drei Jahren von 91,5% erreicht, hingegen nur 56,1% nach inkompletter Resektion. Eine Beteiligung des Hirnstamms oder von Hirnnerven ist prognostisch ungünstig, da sich eine komplette Resektion verbietet. Anaplastische Ependymome mit erhöhter Mitoseaktivität rezidivieren häufiger und schneller als niedrigmaligne Ependymome. Durch eine intensive Chemotherapie gefolgt von einer Bestrahlung konnte die früher infauste Prognose von Kindern unter drei Jahren verbessert

werden. Auch bei älteren Kindern konnte mit intensiver Chemotherapie nach einer hyperfraktionierten Bestrahlung eine PFS von 74% nach fünf Jahren erzielt werden. Sehr gut ist die Prognose des im Kindesalter seltenen *myxopapillären Ependymoms*, das ausschließlich im Bereich des Conus medullaris vorkommt. Es genügt die alleinige Resektion des Tumors. Lokalrezidive sind aber möglich und auch eine sekundäre kraniale Metastasierung wurde beschrieben, so dass auch diese Kinder längerfristig in Nachsorge bleiben sollten. Auch die anderen spinalen Ependymome, meist niedriggradig, haben eine ausgezeichnete Prognose mit Überlebensraten von teilweise bis zu 90% (7). Dies gilt auch für das seltene, intraventrikulär wachsende und immer benigne *Subependymom*. Das meist supratentoriell lokalisierte *Ependymoblastom* ist ein sehr seltener embryonaler Tumor, der in den ersten Lebensjahren auftritt. Er wird nicht den ependymalen Tumoren zugeordnet, sondern gehört zu der Gruppe der seltenen primitiven neuroektodermalen Tumoren des ZNS (CNS PNET). Es wächst aggressiv zu enormer Größe und hat eine sehr schlechte Prognose.

7. Fragestellungen für die Zukunft

Kann durch eine Eskalation der lokalen Radiotherapiedosis die Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben erhöht werden?

Wie groß ist der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie insbesondere im Vergleich mit ausländischen Studien, in denen keine Chemotherapie durchgeführt wird und moderne Bestrahlungstechniken eingesetzt werden?

Kann durch die Einführung einer intensivierten Chemotherapie und Strahlentherapie bei den metastasierten Erkrankungen und bei sehr jungen Kindern eine Heilung erzielt werden?

8. Literatur

1. Chang CH, Housepian EM, Herbert C (1969) An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 93: 1351-1359
2. Duffner PK, Krischer JP, Sandford RA, Horowitz ME, Burger PC, Cohen ME, Friedman HS, Kun LE (1998) Prognostic Factors in Infants and very Young Children with Intracranial Ependymomas. *Pediatr Neurosurg* 28 (4): 215-22.
3. Goldwein J, Corn BW, Finlay JL, Packer RJ, Rorke LB, Schut L (1991) Is Craniospinal Irradiation Required to Cure Children with Malignant Intracranial Ependymomas? *Cancer* 67 (11): 2766-71
4. Kühl J, Müller HL, Berthold F, Kortmann RD, Deinlein F, Maas E, Graf N, Gnekow A, Scheurlen W, Wolff JE, Bamberg M, Kaatsch P, Kleihues P, Rating D, Sorensen N, Wiestler OD (1998) Preradiation Chemotherapy of Children and Young Adults with Malignant Brain Tumors: Results of the German Pilot Trial HIT 88/89. *Klin Pädiatr* 210: 227-233
5. Needle MN, Goldwein JW, Grass J, Cnaan A, Bergman I, Molloy P, Sutton L, Zhao H, Garvin JH Jr, Phillips PC (1997) Adjuvant Chemotherapy for the Treatment of Intracranial Ependymoma of Childhood. *Cancer* 80 (2): 341-7
6. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Meisner C, Slavic I, Pietsch TM, Bamberg M (2000) Combined Postoperative Irradiation and Chemotherapy for Anaplastic Ependymomas in Childhood: Results of the German Prospective Trials HIT 88/89 and HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 (2): 287-295
7. Volpp PB, Han K, Kagan AR, Tome M (2007) Outcomes in Treatment for Intradural Spinal Cord Ependymomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69 (4) :1199-204
8. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Rutkowski S, Dieckmann K, Meisner C, Bamberg M (2005) Role of Radiotherapy in Anaplastic Ependymoma in children under 3 years of age: Results of the Prospective German Brain Tumor Trials HIT-SKK87 and 92. *Radiother Oncol* 77: 278-285
9. Merchant T, Mulhern RK, Krasin MJ, Kun LE, Willimas T, Li C, Xiong X, Khan RB, Lustig RH, Boop FA, Sanford R (2004) Preliminary Results from a Phase II Trial of Conformal Radiation Therapy and Evaluation of Radiation-Related CNS effects for Pediatric Patients with Localized Ependymoma. *J Clin* 22 (15):3156-62
10. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavaneer WK. WHO classification of the central nervous system. IARC Press, Lyon, 2007
11. Conklin HM, Li C, Xiong X, Ogg RJ, Merchant TE (2008) Predicting change in academic abilities after conformal radiation therapy for localized ependymoma. *J Clin Oncol* 26 (24): 3965-70

Verfahren der Konsensbildung

- Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) unter der Federführung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO)

Autor: Beate Timmermann, Essen

Expertengruppe:

Gabriele Calaminus, Münster (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie); Gudrun Fleischhack, Bonn (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie); Astrid Gnekow, Augsburg (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie); Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig (Strahlentherapie); Hermann L. Müller, Oldenburg (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie); Fabian Pohl, Regensburg (Strahlentherapie); Stefan Rutkowski, Hamburg (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie); Beate Timmermann, Essen (Strahlentherapie); Monika Warmuth-Metz, Würzburg (Neuroradiologie); Torsten Pietsch, Bonn (Neuropathologie); Normann Willich, Münster (Strahlentherapie).

Leitlinienkoordinatoren: Ursula Creutzig, Münster; Thomas Lehrnbecher, Frankfurt

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

- APRO (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie)
- DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie)
- DGNN (Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie)
- DGNC (Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie)
- GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)
- NOA (Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.)

Ersterstellung: 01/1997

Letzte Aktualisierung: 12/2010

Nächste Aktualisierung geplant: 12/2015

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.

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 für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!