



AWMF-Register Nr.	025/009	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter

1 Definition und Basisinformation

- Häufigster maligner Hirntumor im Kindes- und Jugendalter
- Häufigkeitsgipfel um das fünfte Lebensjahr, männliche Prädisposition 1,5:1
- Lokalisation im Kleinhirn, füllt den IV. Ventrikel und wächst dann 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 in Knochenmark, ist bei Erstdiagnose sehr selten

2 Klassifikation/Stadieneinteilung

Das Medulloblastom ist ein Überbegriff verschiedener Tumorentitäten mit unterschiedlichen Ursprungszellen, Pathogenese, Altersverteilung und klinischem Verhalten. Medulloblastome werden gemäß der revidierten WHO-Klassifikation für Tumoren des ZNS (2016) klassifiziert, dort in der Gruppe der embryonalen Tumoren geführt und dem WHO-Grad IV (höchste Malignität) zugeordnet (1).

Medulloblastome werden mittels einer **integrierten Diagnose mit jeweils zwei Komponenten** (einer histopathologischen und einer genetischen) genau definiert. Beide Komponenten beschreiben jeweils 4 Entitäten:

Histologische Klassifikation:

- klassisches Medulloblastom
- desmoplastisch/noduläres Medulloblastom
- extensiv noduläres Medulloblastom
- großzellig/anaplastisches Medulloblastom

Genetische Klassifikation:

- Medulloblastom mit WNT-Aktivierung
- Medulloblastom mit SHH-Aktivierung, TP53 Wildtyp
- Medulloblastom mit SHH-Aktivierung, TP53 mutiert
- Medulloblastom, nicht-WNT / nicht-SHH aktiviert

Varianten:

- Gruppe 3 Medulloblastom
- Gruppe 4 Medulloblastom

Bestimmte Assoziationen zwischen histologischer und genetischer Klasse sind besonders prominent, so zeigen die meisten WNT-aktivierten Medulloblastome klassische Histologie und desmoplastisch/noduläre und extensiv noduläre Medulloblastome sind durch SHH-Aktivierung charakterisiert. Die genetische WHO-Klassifikation hat sich aus einer auf Expressions- und Methylierungssignaturen abgeleiteten Einordnung entwickelt (2), entspricht dieser jedoch nicht exakt, weil die SHH-getriebenen Tumoren weiter aufgeteilt werden. SHH-Aktivierung kommt in zwei klinisch-prognostisch zu unterscheidenden Medulloblastomentitäten (*TP53* Wildtyp versus *TP53* mutiert) vor, die differenziert werden müssen. Gemäss WHO-Klassifikation entsprechen Gruppe 3 und Gruppe 4 Medulloblastome (2) provisorischen Varianten derselben biologischen Entität (Medulloblastom, nicht-WNT / nicht-SHH aktiviert); aktuelle Daten legen nahe, dass sie ein Spektrum derselben Tumorentität darstellen, wobei es möglich ist, dass sie aus unterschiedlichen Ursprungszellen hervorgehen.

Zur Diagnose eines Medulloblastom gemäß WHO-Klassifikation 2016 sind neben histopathologischen auch spezifische molekulargenetische Methoden einzusetzen, die für die klinisch-neuropathologische Diagnostik validiert sein müssen (3). So ist z.B. bei allen SHH-aktivierten Medulloblastomen eine Mutationsanalyse des *TP53*-Gens erforderlich. Sollte das Untersuchungsmaterial nicht ausreichend oder qualitativ hinreichend sein, sodass diese Analysen nicht durchgeführt werden können, werden die Tumoren gemäß WHO-Klassifikation als *Medulloblastom, NOS* (not further specified, nicht weiter spezifiziert) bezeichnet.

WNT-aktivierte MB treten typischerweise erst ab etwa 8 Jahren auf, SHH-MB zweigipflig bei Jugendlichen/Erwachsenen und bei Säuglingen/Kleinkindern. Sehr selten sind das Medulloblastom und das melanotische Medulloblastom als Differenzierungsvarianten verschiedener histologisch definierter Entitäten.

Eine Einteilung nach TNM-Klassifikation ist 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 (4) (M2 = supratentorielle Metastasierung, M3 = spinale Metastasierung, M4 = Metastasen außerhalb des ZNS); auch alleiniger Nachweis maligner Zellen im Liquor (M1) hat prognostische Relevanz.

3 Leitsymptome

Siehe AWMF Leitlinie 025/022 Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter.

4 Diagnostik

Siehe AWMF Leitlinie 025/022 Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter (siehe J 1.3). Familien mit Kindern mit SHH-aktivierten oder desmoplastisch/nodulären oder extensiv nodulären Medulloblastomen soll eine humangenetische Beratung angeboten werden, da diese Tumoren häufig im Rahmen eines Tumorpredispositionssyndroms (z.B. Gorlin-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom) vorkommen; dies gilt auch bei klinischen oder anamnestischen Hinweisen auf das Vorliegen eines Tumorpredispositionssyndroms. Nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis entsprechend Gendiagnostikgesetz kann Tumormaterial und Blut des Patienten und seiner Angehörigen auf Keimbahnmutationen untersucht werden: *APC* bei WNT-MB ohne somatische *CTNNB1*-Mutation; *SUFU*, *PTCH1*, *BRCA2*, *PALB2* und *TP53* bei SHH-MB; *BRCA2* und *PALB2* bei non-WNT/non-SHH-MB und bei Hinweisen auf eine DNA-

Reparatur-Defizienz (5). Für weitere diagnostische Maßnahmen und wissenschaftliche Fragestellungen sollte zudem natives gefrorenes Tumormaterial asserviert werden.

5 Therapie

Rationale und aktueller Stand der Therapie

Basistherapie sind die primäre Resektion sowie für Kinder über 3-5 Jahren ohne Metastasierung die kraniospinale Bestrahlung mit lokalem Tumorboost, gefolgt von einer Erhaltungskemotherapie. Bei metastasierter Erkrankung oder anderen Hochrisiko-Konstellationen kommen intensivisierte multimodale Therapiekonzepte zum Einsatz. Bei Kindern unter 3-5 Jahren wird versucht, eine Bestrahlung mittels postoperativer Chemotherapie zu verzögern oder zu vermeiden. Es sollten möglichst die jeweils aktuellen Studienkonzepte und Behandlungsempfehlungen der GPOH verwendet werden.

Neurochirurgische Therapie

Da Kinder mit Medulloblastom durch die lokale Raumforderung und Liquorzirkulationsstörung vital bedroht sind, kommt der primären Resektion häufig eine zunächst lebensrettende Bedeutung zu. Es ist eine operationsmikroskopisch totale Resektion anzustreben, da Kinder ohne Resttumor möglicherweise ein niedrigeres Rezidivrisiko haben (6). Ist z.B. bei einer Infiltration des Kleinhirnbrückenwinkels, der Rautengrube, der Medulla oblongata, der Nuclei dentati 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 entfernt werden kann.

Auf die primäre Anlage eines permanenten Liquorshuntsystems sollte möglichst verzichtet werden; die Anlage einer passageren externen Drainage kann im Einzelfall nützlich sein. Nur etwa 1/5 der Patienten benötigen im Verlauf einen liquorableitenden Eingriff. Der ventriculo-peritoneale Shunt ist bei diffuser Metastasierung vorzuziehen, bei rein obstruktivem Hydrocephalus stellt die endoskopische Drittventrikulostomie eine sinnvolle Alternative dar. Da ein Medulloblastom wegen seines infiltrativen Wachstums und Nähe zum Liquorraum nie onkologisch radikal reseziert werden kann, ist eine Heilung ohne adjuvante Therapie in aller Regel nicht möglich.

Strahlentherapie

Kinder >3-5 Jahre (im Einzelfall auch jüngere Kinder) erhalten in aller Regel eine Bestrahlung. Ausgenommen sind Kinder mit PTCH oder SUFU Keimbahnmutationen und Gorlin-Syndrom, da dann eine Bestrahlung wegen Entwicklung von Basaliomen im Strahlenfeld kontraindiziert ist (7). Bei Medulloblastompatienten mit TP53 Keimbahnmutation und Li Fraumeni Syndrom sollten Vorteile und Risiken einer Bestrahlung wegen des Risikos für Sekundärmalignome individuell abgewogen und ggf. unter bestmöglicher Schonung des Normalgewebes appliziert werden. Da bei jedem Patienten zumindest mit einer okkulten Metastasierung über die Liquorwege gerechnet werden muss, ist grundsätzlich eine kraniospinale Bestrahlung des gesamten Liquorraums notwendig, die auch in Kombination mit einer Chemotherapie im Sinne einer simultanen Radiochemotherapie eingesetzt werden kann (8).

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 angewandt (9,10). Bei bestimmten Patienten ohne Risikofaktoren kann das Boostvolumen auf die erweiterte Tumorregion reduziert werden (11). Solide ZNS-Metastasen werden je nach Lokalisation bis zu einer Gesamtdosis von 45 bis 50 Gy aufgesättigt. Bei Patienten mit ZNS-Metastasen kann eine Dosisescalation der kraniospinalen Bestrahlung auf 40 Gy und des

Boosts auf 50 Gy (spinal) bzw. 60-68 Gy (cerebral) mittels Hyperfraktionierung erfolgen (12). Exakte Richtlinien können dem jeweils aktuellen Therapieprotokoll entnommen werden. Standardmäßig wurde bisher die Photonentherapie eingesetzt; bei steigender technischer Verfügbarkeit kommt aktuell die Protonentherapie zunehmend zum Einsatz, die aber hinsichtlich langfristiger Vorteile mit möglicher Reduktion von Langzeitnebenwirkungen einer weiteren wissenschaftlichen Evaluation bedarf (13).

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-Studie 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 (14). 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 Gabe kommen alkylierende Substanzen (Ifosfamid, Cyclophosphamid), Platinderivate (Cisplatin, Carboplatin) sowie Alkaloide (Vincristin), Topoisomerasehemmer (Etoposid) und evtl. auch Antimetabolite (hoch dosiertes Methotrexat) zum Einsatz (15); zur Hochdosis-Chemotherapie werden nach Erfüllung der Voraussetzungen (z.B. bei komplettem/partiellem Ansprechen auf Induktionschemotherapie) neben Carboplatin, Cyclophosphamid und Etoposid außerdem u.a. Busulfan, Melphalan und Thiotepa eingesetzt.

Therapie von Kindern unter drei bzw. fünf Jahren

Kinder unter drei bzw. fünf Jahren sollten möglichst nicht bestrahlt werden, um Störungen der psychomotorischen, mentalen und kognitiven Entwicklung sowie neuroendokrine Ausfälle zu vermindern (16). 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 (17). Die aktuellen Altersgrenzen für die verschiedenen Therapiegruppen sind den Protokollen und Empfehlungen der HIT-MED-Studiengruppe zu entnehmen.

Begleittherapie

Die antiödematöse Therapie mit Dexamethason ist zumeist perioperativ und bei Auftreten von Hirndrucksymptomen während der Strahlentherapie indiziert und kann während der früh postoperativen Chemotherapie im Einzelfall nützlich sein, sollte aber so früh wie möglich reduziert oder beendet werden.

Rezidivtherapie

Eine erneute Resektion oder Biopsie des Tumors sollte zur Bestätigung der Rezidivdiagnose, Ausschluss eines Sekundärmalignoms sowie zur Identifizierung von zielgerichteten Therapiestrategien immer angestrebt werden. Selbst bei einem Lokalrezidiv ohne Metastasierung ist durch eine alleinige Resektion keine längerdauernde Zweitremission zu erreichen. Daher sollten auch im Rezidiv alle Möglichkeiten der Lokaltherapie und der systemischen Therapie ausgeschöpft werden. Die erneute Strahlentherapie nach

Vorbestrahlung in der Ersttherapie ist in verschiedenen Konstellationen möglich, kann gute lokale Kontrollraten erzielen und eröffnet in günstig gelagerten Einzelfällen kurative Chancen (18). Eine auch bei Rezidiven wirksame Chemotherapiekombination besteht aus Carboplatin und Etoposid. Ob Hochdosis-Chemotherapieregime mit Blutstammzelltransplantation bei Patienten, die ein gutes Ansprechen auf konventionelle Chemotherapie zeigen, kurative Möglichkeiten eröffnen, ist gegenwärtig wie auch die Therapie mit oralem Temozolomid in der Kombination mit den Topoisomerasehemmern Topotecan oder Irinotecan Gegenstand klinischer Studien. Darüber hinaus werden derzeit metronomische antiangiogenetische Therapiekonzepte z.T. in Kombination mit einer intensivierten intrathekalen Therapie evaluiert. Bei Lokalrezidiven, bei Resttumor nach gutem Ansprechen auf eine systemische Therapie oder Radiotherapie und bei solitären Metastasen kann eine „Second-look“-Operation eine nützliche Therapieoption sein. Zielgerichtete Therapien sind bisher noch kein Standard in der Primär- oder Rezidivtherapie, sollten aber zukünftig auf der Basis einer molekularen Tumoranalyse und nach Rücksprache mit der jeweiligen GPOH-Studienleitung für den individuellen Patienten evaluiert werden.

Prognose

Als ungünstige prognostische Faktoren galten ein niedriges Alter, primäre ZNS-Metastasen sowie ein postoperativer Resttumor und möglicherweise ein ungenügendes Ansprechen auf Chemotherapie (6). In der multizentrischen Studie HIT'91 lag das 3-Jahres progressionsfreie Überleben (PFÜ) mit kraniospinaler Bestrahlung und Erhaltungskemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin für Patienten ohne makroskopische Metastasen bei 79%, für Patienten mit Metastasen (M2/M3) bei 40% (8). Später wurde mit einer reduzierten postoperativen Bestrahlung und adjuvanten Chemotherapie bei Standardrisikopatienten in einer multizentrischen Studie ein Fünfjahres-EFÜ von 81% erzielt (19). In einer von 2001 bis 2006 durchgeführten Studie für Patienten über 3-5 Jahre ohne Metastasen wurden mittels hyperfraktionierter oder normofraktionierter Strahlentherapie und Erhaltungskemotherapie Fünfjahres-EFÜ-Raten von 77% und 78% erzielt (20). Bei Kindern dieser Altersgruppe mit Metastasen führten intensivierte Therapiekonzepte zu Fünfjahres-EFÜ-Raten von 62% (12). Kinder unter 4 Jahren mit SHH-aktivierten MB bzw. desmoplastischem Medulloblastom haben eine günstige Prognose. Hier konnten mittels alleiniger systemischer und intraventrikulärer Chemotherapie EFÜ-Raten von über 80% erzielt und bestätigt werden (17,21).

Die Wertigkeit klinischer und biologischer Faktoren zur Risikostratifizierung ist Gegenstand intensiver Forschung (22). Derzeit erfolgt die prospektive Validierung der molekularen und histopathologischen Kriterien in homogenen Studienkollektiven. Der Standard-Risikogruppe (bezogen auf Rückfallwahrscheinlichkeit) werden Patienten ohne Metastasen und ohne größeren Resttumor und teilweise auch Patienten mit WNT- und SHH-Medulloblastomen (TP53-Wildtyp) zugeordnet. Für Patienten mit WNT-MB unter 16 Jahren wird die Reduktion der kraniospinalen Bestrahlungsdosis und/oder der Chemotherapie derzeit in prospektiven Studien untersucht. Hochrisikopatienten haben Metastasen, c-myc Genamplifikation (in non-WNT/non-SHH Medulloblastomen) oder TP53 Mutationen (SHH-Medulloblastome mit TP53-Mutation), die im Rahmen eines Li-Fraumeni-Syndroms auch in der Keimbahn vorliegen können.

Rückfälle werden häufig in den ersten drei Jahren, aber im Einzelfall auch spät noch nach mehr als zehn Jahren beobachtet. Bei Rückfällen findet sich in mehr als 80% eine metastasierte Erkrankung. Insbesondere bei V.a. ein lokales Rezidiv angrenzend an die Region des ehemaligen Primärtumors und bei verändertem Kontrastmittelverhalten gegenüber dem Primarius muss dringend der Ausschluss eines Strahlentherapie-induzierten Sekundärmalignoms erfolgen.

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 intrathekalen bzw. intraventrikulärer Gaben bekannter (z.B. Methotrexat, Etoposid, Mafosfamid) und neuer Substanzen (z.B. Topotecan, liposomales Cytarabin) geprüft. Der Einsatz prognostisch relevanter molekularbiologischer Marker zur verbesserten Therapiestratifizierung, sowie von zielgerichteten Substanzen wie z.B. Tyrosinkinaseinhibitoren oder anderen Substanzklassen im Rahmen von Studien hat begonnen. So hat die Gabe von smoothened-Inhibitoren bei Patienten mit MB-Rezidiv zu ermutigenden Ansprechraten, aber auch zu Resistenzentwicklung geführt (23). Bei jungen Kindern sind die auf SMO-Ebene ansetzenden SHH-Inhibitoren wegen Wachstumsstörungen äußerst zurückhaltend einzusetzen (24). Darüber hinaus stehen immuntherapeutische Ansätze und Kombinationen verschiedener Modalitäten im Fokus vieler präklinischer Aktivitäten.

6 Verlaufsdiagnostik und Nachsorge

Die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen dienen der onkologischen Verlaufsbeurteilung und der Feststellung des Residualschadensyndroms, das durch den Tumor und/oder die Therapie verursacht wird (25). Art und Frequenz der Untersuchungen wie z.B. Visus- und Hörprüfung, EEG und evozierte Potenziale, endokrinologische Testung, Blutbildkontrollen und Nierenfunktionsprüfung müssen dem Einzelfall und den lokalen Gegebenheiten angepasst werden; einmal jährlich wird die Wiedervorstellung beim behandelnden Radioonkologen empfohlen. Die psychosoziale Versorgung der Kinder und Jugendlichen sowie deren Familien soll entsprechend der S3-Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ erfolgen (26). Neuropsychologische Untersuchungen sind eine wichtige Basis für die Erkennung und Bewertung therapieassoziiierter Auswirkungen auf Hirnleistungen (27) und für die Planung der psychosozialen Rehabilitation. Zur Aufdeckung von Spätfolgen und Zweittumoren 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/Jugendlichen/jungen Erwachsenen und ihrer Familien (initial u.a. durch eine Familien-orientierte oder Jugend-Rehabilitation) sind meist über die Schulzeit hinaus notwendig, damit die geheilten Patienten einen Platz in unserer Gesellschaft finden.

Literatur

1 Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, France, 2016

2 Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. Acta Neuropathol. 123:465-72, 2012.

3 Pietsch T, Haberler C. Update on the integrated histopathological and genetic classification of medulloblastoma - a practical diagnostic guideline. Clin Neuropathol. 2016;35(6):344-352.