



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>025/025</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------



## S1-Leitlinie Ependymome im Kindes- und Jugendalter

### 1. Definition und Basisinformation

Ependymome bestehen aus Tumorzellen, die Differenzierungsmerkmale von Ependymzellen aufweisen. Ependymome gehen nach heutigem Verständnis aus radialen Gliazellen hervor [1]. Die intrakraniellen Ependymome treten am häufigsten in der ersten Lebensdekade auf. Unter den primären intrakraniellen Tumoren sind die Ependymome mit einer Häufigkeit von ca. 10 % im Kindesalter vertreten. Die Inzidenz beträgt zirka 0,2/100.000 Kinder jährlich [2-4]. Die kumulative Inzidenz für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren beträgt 5,0/100.000, das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt in dieser Altersgruppe 4 Jahre und 11 Monate [5]. Supratentorielle Ependymome liegen in den Großhirnhemisphären und können, müssen jedoch nicht, in die Ventrikel reichen [6]. Sie können grundsätzlich in allen Hirnkammern, dem Aquädukt und dem Spinalkanal auftreten. Mit etwa 2/3 ist der größte Anteil der im Kindes- und Jugendalter auftretenden Ependymome in der hinteren Schädelgrube lokalisiert. Prädilektionsstelle der infratentoriellen Ependymome ist der 4. Ventrikel, häufig mit Ausbreitung über die Foramina Luschkae et Magendii in den Kleinhirnbrückenwinkel und um den Hirnstamm. Dies kann zur Infiltration der kaudalen Hirnnerven führen oder durch Tumoranteile, die nach intraspinal reichen das obere Halsmark komprimieren. Histopathologisch lassen sich Ependymome anhand ihrer Malignitätskriterien dem ZNS-WHO-Grad 2 oder ZNS-WHO-Grad 3 zuordnen. Aufgrund diagnostischer Unsicherheiten [7] spielt insbesondere die molekulare Klassifikation eine wichtige Rolle und dient seit der 5. Auflage der WHO Klassifikation für Tumoren des zentralen Nervensystems 2021 der primären Einteilung (s. 2.1 und 2.2). Subependymome (ZNS-WHO-Grad 1) treten im Kindesalter nur sehr selten auf, und sind als separater Tumortyp zu betrachten. Gemäß der o.g. WHO-Klassifikation werden zwei supratentorielle, zwei infratentorielle und drei spinale biologisch unterschiedliche Ependymomtypen differenziert. Eine Metastasierung zum Zeitpunkt der initialen Diagnose ist selten [8]. Therapeutisch hat sich in zahlreichen klinischen Serien eine möglichst vollständige Resektion als wichtiger prognostischer Einflussfaktor für die langfristige Krankheitskontrolle erwiesen [9].

Klinisch und auf molekularer Ebene sind die spinalen Ependymome von den intrakraniell lokalisierten Ependymomen abzugrenzen. Zur genaueren Einteilung siehe 2.1. und 2.2. unten. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei spinalen Tumoren mit etwa 14 Jahren deutlich höher als bei intrakraniell lokalisierten Ependymomen [10]. Es lassen sich klassische spinale Ependymome (zumeist ZNS-WHO-Grad 2), myxopapilläre Ependymome (ZNS-WHO-Grad 2) und hoch maligne Ependymome mit MYCN-Amplifikation unterscheiden. Für spinale Ependymome (ohne MYCN-Amplifikation) besteht eine Assoziation zur Neurofibromatose Typ 2 [11]. Myxopapilläre Ependymome zeigen in der Mehrzahl eine charakteristische Lokalisation intradural und extramedullär auf Höhe der unteren Brust- und Lendenwirbelsäule und neigen in Abgrenzung zu den übrigen spinalen Ependymomen häufiger (in ca. 1/3 der PatientInnen) [12] zu Metastasierung [13-16].

## 2. Klassifikation und Stadieneinteilung

Ependymome sollten möglichst anhand histopathologischer Kriterien, molekularer Eigenschaften und anatomischer Lokalisation klassifiziert werden [17]. DNA Methylierungsanalysen unterscheiden molekulare Klassen, die einen klaren anatomischen Bezug aufweisen [18]. Die Malignitätsskala erstreckt sich von differenzierten, langsam wachsenden Ependymomtypen des ZNS-WHO-Grades 2 bis hin zu anaplastischen Typen (ZNS-WHO-Grad 3) (s.a. 4.2).

Eine TNM-Stadien-Einteilung ist nicht gebräuchlich und wurde gemäß der Klassifikation für Medulloblastome von Chang et al. auch für andere ZNS-Tumore angepasst [19]. Prognostisch ungünstig ist neben der Metastasierung der Nachweis eines Resttumors nach der Primäroperation. Dieser wird mittels Magnetresonanztomographie (MRT) innerhalb von 48 Stunden (idealerweise 24-48h) postoperativ (maximal 72h) dargestellt oder ausgeschlossen [20].

Die Frequenz der initialen Metastasierung bei intrakraniellen Ependymomen wurde mit 5 % bis 20 % beschrieben [8, 21-23]. Zum Ausschluss einer mikroskopischen Metastasierung (M1) sollte, sofern keine Kontraindikationen bestehen (erhöhter Hirndruck), eine Untersuchung von postoperativ lumbal gewonnenem Liquor erfolgen. Sollte eine präoperative Liquorentnahme erwogen werden, muss vorher eine Einklemmungsgefahr ausgeschlossen werden. Bei einem Nachweis von atypischen oder malignen Einzelzellen oder Verbänden innerhalb der ersten 14 Tage postoperativ sollte eine Kontrolle ab Tag 15 postoperativ durchgeführt werden, um eine operativ bedingte Kontamination auszuschließen. Eine Referenzbeurteilung der Liquorpräparate ist sinnvoll. Zur Frage einer intrakraniellen (M2) oder intraspinalen (M3) lokalisierten, makroskopischen leptomeningealen Metastasierung erfolgt unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors ein MRT mit Darstellung des gesamten Liquorraums (AWMF 025/022 <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-022>). Eine Metastasierung außerhalb des ZNS (M4) kommt in sehr seltenen Fällen bei massiv verschleppter Diagnose oder bei wiederholten Rezidiven und als Implantationsmetastase im operativen Zugangsweg vor.

### 2.1. Klassifikation ependymaler Tumore gemäß der WHO-Klassifikation 2021 [6, 24], ICD-O Code und ICD-11 Code

- Subependymom (ZNS-WHO-Grad 1)	9383/1 2A00.0Y & XH8FZ9
- Myxopapilläres Ependymom (ZNS-WHO-Grad 2)	9394/3 2A00.0Y & XH15U1
- Supratentorielles Ependymom, NOS (ZNS-WHO-Grad 2 oder 3)	9391/3 2A00.0Z & XH1511
- Supratentorielles Ependymom mit ZFTA Fusion (ZNS-WHO-Grad 2 oder 3)	9396/3 2A00.0Y & XH1511
- Supratentorielles Ependymom mit YAP1 Fusion (ZNS-WHO-Grad 2 oder 3)	9396/3 2A00.0Y & XH1511
- Ependymom der hinteren Schädelgrube, NOS (ZNS-WHO-Grad 2 oder 3)	9391/3 2A00.0Y & XH1511
- Ependymom der hinteren Schädelgrube der Gruppe A (PFA, ZNS-WHO-Grad 2 oder 3)	9396/3 2A00.0Y & XH1511
- Ependymom der hinteren Schädelgrube der Gruppe B (PFB, ZNS-WHO-Grad 2 oder 3)	9396/3 2A00.0Y & XH1511
- Spinales Ependymom (ZNS-WHO-Grad 2 oder 3)	9391/3 2A00.0Z & XH1511
- Spinales Ependymom mit MYCN Amplifikation (kein CNS-WHO-Grad zugeteilt)	9396/3 2A00.0Z & XH1511

## 2.2. Biologie

Die molekularen und klinischen Eigenschaften der Tumore unterscheiden sich je nach Lokalisation des Ependymoms [25]. Bei einem großen Teil der supratentoriell lokalisierten Ependymome liegt eine Fusion des ZFTA (C11ORF95) Gens mit RELA oder seltener mit anderen Partnern vor (ST-EPN-ZFTA), was zur Ausbildung eines Fusionsproteins führt, das bei Vorliegen einer ZFTA-RELA Fusion als häufigsten Typ eine Aktivierung des NFκB Signalweges hervorruft [26, 27]. Als weitere Entität supratentoriell lokalisierter Ependymome wurde das Ependymom mit YAP1/MAMLD1 Fusion beschrieben (ST-EPN-YAP), welches selten auftritt und mit einem sehr jungen Alter der Kinder und insgesamt guter Prognose assoziiert ist [18, 28]. Das Ependymom der hinteren Schädelgrube, Gruppe A (PF-EPN-A) tritt häufig bei jungen Kindern auf, zeigt ein weitestgehend balanziertes Genom und ist durch eine relative Hypermethylierung von CpG-Inseln charakterisiert. Ein Teil der Tumoren weist Zugewinne des Chromosoms 1q oder Verluste von 6q auf; beide Veränderungen gehen mit aggressivem klinischem Verlauf einher und stellen unabhängige prognostische Parameter dar (s. 4.2./4.3.). Das Ependymom der hinteren Schädelgrube, Gruppe B (PF-EPN-B), das erst bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen auftritt, zeigt häufig zahlreiche numerische chromosomale Aberrationen und ist möglicherweise mit einem klinisch weniger aggressiven Verhalten assoziiert [18, 29, 30]. Spinal lassen sich neben der Gruppe der spinalen Ependymome (SP-EPN), die häufig mit NF2 Mutationen einhergehen, selten auch Fälle mit einer MYCN-Amplifikation diagnostizieren (SP-EPN-MYCN), die meist sehr aggressiv verlaufen [31, 32]. Zudem finden sich vor allem lumbosacral myxopapilläre Ependymome (SP-MPE), die nahezu ausschließlich aus dem Conus medullare und Filum terminale entstehen. Sie können multifokal auftreten und klinisch wie histologisch heterogen imponieren [33], ihre Biologie ist aber nur unzureichend geklärt. In allen drei anatomischen Kompartimenten kommen überwiegend im Erwachsenenalter Subependymome vor, die gutartig verlaufen, in der hinteren Schädelgrube aber rezidivieren können, vor allem beim Nachweis von TERT Promotormutationen oder Chromosom 6 Verlusten [34].

## 3. Leitsymptome

Siehe Kapitel Diagnostik der Hirntumoren. (AWMF 025/022 <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-022>).

## 4. Diagnostik

Die radiologische und pathologische Diagnostik ist auch in der AWMF Leitlinie 025/022 beschrieben. Die Einholung einer zentralen Referenzdiagnostik (Kinderneuroradiologie, Kinderneuropathologie) ist aufgrund der Seltenheit und Komplexität dieser Tumoren sinnvoll und im Rahmen von Studien in der Regel vorgesehen.

### 4.1. Kinderneuroradiologie

Die radiologische Diagnostik der Ependymome (supra-/infratentoriell, spinal) basiert auf den Empfehlungen der Leitlinien im Kapitel Diagnostik der Hirntumoren (AWMF 025/022 <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-022>), der SIOPE-Imaging Guideline [35] und der RAPNO-Guideline für Ependymome [36]. Bei Kindern sind sowohl bei der MRT-Untersuchung des Kopfes als auch der spinalen Achse Spule und Sequenzoptimierung an das geringe Körpervolumen und die verstärkten Liquorpulsationen anzupassen [37, 38]. Zur Differenzierung des Tumors kann die Anfertigung diffusionswichtiger und suszeptibilitätsempfindlicher Sequenzen hilfreich sein. Da Ependymome in relevanter Anzahl keine vollständige Kontrastmittelanreicherung aufweisen, ist zusätzlich zur axial orientierten T2-wichtigen (T2w) Basissequenz (Spinecho/Turbospinecho; Schichtdicke ≤ 4 mm) eine anders orientierte T2w erforderlich. Bei Tumoren der hinteren Schädelgrube kann diese mit dünnen Schichten sagittal oder coronar als Turbospinecho angefertigt werden oder als

hochaufgelöste T2-wichtende 3D-Sequenz (CISS/ FIESTA) mit entsprechenden Möglichkeiten der multiplanaren Rekonstruktion in den drei Raumebenen. Nach Kontrastmittel (0,1 mmol/kg makrozyklisches MR-Kontrastmittel) sind T1-wichtende Aufnahmen in den drei Raumebenen anzufertigen, wobei die o.g. Leitlinien Spin-Echo-Sequenzen den 3D-Sequenzen vorziehen. Für die intraoperative Neuronavigation ist präoperativ eine T1w 3D-Sequenz nach Kontrastmittel anzufertigen. Zur Suche nach seltener intraspinaler Tumoraussaat ist die sagittal orientierte T2- und die T1-wichtende Sequenz (Schichtdicke  $\leq 3$  mm) nach Kontrastmittel erforderlich, die den gesamten Spinalkanal abdecken muss.

Da selbst kleine postoperativ verbliebene Tumoranteile eine zentrale prognostische Relevanz haben, ist eine anatomisch gut aufgelöste und Artefakt-arme Bildqualität essentiell. Wenn in der frühen postoperativen MRT die exakte Resttumorbestimmung durch operationsbedingte Veränderungen nicht möglich ist, sollte eine MRT mit 2-3 Wochen Abstand zur Operation wiederholt werden. Hier sind die anatomisch hoch aufgelösten T2w Sequenzen mit guter Vergleichbarkeit zur präoperativen MRT und ergänzenden dünnen zweidimensionalen oder anatomisch hochaufgelösten T1w Sequenzen besonders hilfreich. Bei Kontrastmittelanreicherungen ist das unspezifisch meningeale Enhancement nach operativen Eingriffen oder LP von der Meningeose oft erst im mehrfachen, kurzfristigeren Verlauf zu differenzieren.

## 4.2. Neuropathologische Diagnostik

Makroskopisch imponieren Ependymome als gräuliches, weiches Gewebe mit oder auch ohne Zysten, Nekrosen oder Einblutungen. Die neuropathologische Diagnose wird unter Verwendung histologischer, immunhistochemischer und molekularpathologischer Analysen gemäss der Richtlinien der WHO-Klassifikation von Tumoren des Zentralen Nervensystems gestellt [6, 24]. Ein histologisches Charakteristikum stellen perivaskuläre Pseudorosetten (kernfreie Höfe um Gefässe) dar. Zum Teil finden sich auch echte ependymomale Rosetten mit zentralem Lumen. Höhergradige Ependymome (ZNS-WHO-Grad 3) zeigen oft erhöhte Zelldichte und Mitoseaktivität, zudem oft Nekrosen und Gefäßendothelproliferate. Ependymome weisen eine gliale Differenzierung auf und zeigen eine Expression von GFAP, Vimentin und S100-Protein, jedoch zumeist keine Expression des glialen Markers Olig2. Insbesondere gut differenzierte Ependymome niedriger Malignität (ZNS-WHO-Grad 2) zeigen eine punkt- oder ringförmige Expression von epithelalem Membranprotein (EMA). Myxopapilläre Ependymome lassen sich zudem sehr gut durch die kräftige Expression von HOXB13 identifizieren [33]. Diagnostik mittels Immunhistochemie umfasst auch Analysen, die molekulargenetisch/biologisch definierte Ependymomentitäten identifizieren (s.u.). Differentialdiagnostisch müssen morphologisch ähnliche Tumoren wie zum Beispiel Astroblastome mit MN1-Fusion, Rosetten-bildende glioneuronale Tumoren (RGNT), papilläre Tumoren der Pinealisregion, Tumoren mit BCOR-Alteration und weitere Entitäten differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden [24].

Die Gradierung von Ependymomen basierend auf histologischen Kriterien (Differenzierung von ZNS-WHO-Grad 2 oder 3) unterliegt einer hohen Interobserver-Variabilität, insbesondere, weil Gradierungskriterien nicht eindeutig definiert worden sind [7]. In der aktuell rekrutierenden europäischen SIOP Ependymoma II Studie wird deshalb auf die Stratifizierung basierend auf den WHO-Kriterien Grad 2 und 3 verzichtet. Die klinische Wertigkeit von prognostischen Markern muss in prospektiven Therapiestudien überprüft werden [29, 39]. Eine systematische prospektive Analyse solcher Marker wird in der BIOMECA-Studie im PatientInnenkollektiv der SIOP Ependymoma II Studie durchgeführt [40, 41].

Auf der Basis einer Analyse von DNA-Methylierungsprofilen konnten 7 epigenetisch unterschiedliche Ependymomtypen und drei Subependymomtypen identifiziert werden (s. 2.2), die sich molekulargenetisch und klinisch unterscheiden. Diese Erkenntnisse sind in der WHO-Klassifikation für Tumoren des zentralen Nervensystems 2021 berücksichtigt worden, in der Ependymomtypen gemäss ihrer Lokalisation (supratentoriell, infratentoriell und spinal) und ihrer molekulargenetischen Eigenschaften eingeordnet sind. Durch Methylierungsanalysen lassen sich teilweise weitere Subtypen finden [18, 24, 32, 42-44]. In den jeweiligen

Ependymomtypen gemäß WHO-Klassifikation konnten chromosomale Veränderungen mit prognostischer Relevanz identifiziert werden, so z.B. homozygote CDKN2A-Deletionen in supratentoriellen Ependymomen mit ZFTA-Fusion oder Zugewinn von Chromosom 1q und Verlust von 6q in Ependymomen der hinteren Schädelgrube, Gruppe A, die jeweils mit einem ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert sind [45-50]. Zur eindeutigen Identifikation von supratentoriellen Ependymomen mit ZFTA- oder YAP1-Fusion sollten die spezifischen Fusionsanalysen mittels molekularpathologischer Methoden wie die RNA- und/oder DNA-Sequenzierung, die Interphase Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) oder die Molecular Inversion Probe Technologie (MIP) durchgeführt werden. Für den Nachweis der häufigsten ZFTA-Fusionen (kanonische Fusionen mit RELA) sind zudem RT-PCR-Methoden etabliert [18, 51, 52]. Die Detektion mittels FISH ist eine schnelle Methodik, zeigt im Ergebnis aber starke Unterschiede zwischen einzelnen Laboren und kann nicht generell als zuverlässige Methode empfohlen werden [40]. Während bei Ependymomen mit kanonischer ZFTA-RELA Fusion der immunhistochemische Surrogatmarker p65-RelA (nukleäre Akkumulation) diagnostisch wegweisend sein kann, gelingt die molekulare Zuordnung im Falle von alternativen ZFTA-Fusionen nur mittels RNA- oder DNA-Sequenzierung [42, 53]. Bei Ependymomen der hinteren Schädelgrube ermöglicht die immunhistochemische Detektion der H3K27-Trimethylierung eine Zuordnung zu Gruppe A (Verlust), während die Gruppe B den Erhalt dieses Epitops aufweist [54-59]. Zur eindeutigen Identifikation von PFB-Tumoren, insbesondere zur Abgrenzung von Subependymomen der hinteren Schädelgrube ist eine DNA-Methylierungsanalyse notwendig [18, 60]. Spinale Tumoren mit MYCN-Amplifikation können bei Vorliegen morphologischer und immunhistochemischer Kriterien eines Ependymoms durch Nachweis einer MYCN-Amplifikation (z.B. mittels FISH, MIP oder MLPA) molekular diagnostiziert werden [31, 32].

Eine zentrale Beurteilung durch das Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie (DGNN) oder im Rahmen einer studienbezogenen Referenzdiagnostik ist nützlich und im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien obligat.

## 5. Therapie

### 5.1. Grundsätze

Ependymome unterschiedlicher Lokalisation unterscheiden sich hinsichtlich ihrer molekularen und klinischen Eigenschaften (siehe oben). Dabei sind insbesondere die intraspinal wachsenden Ependymome klinisch und therapeutisch eindeutig von den intrakraniell wachsenden Ependymomen zu differenzieren. Die wichtigsten therapeutischen Interventionen sind die primäre Tumoresektion und die Bestrahlung. Sowohl bei intrakraniellen, als auch bei intraspinal wachsenden Ependymomen sollte initial eine möglichst vollständige Tumoresektion angestrebt werden. Bei spinalen Ependymomen im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 2 ist hingegen eine Beobachtung empfohlen, solange keine klinischen Symptome vorliegen, die eine Therapie erfordern [11, 61]. Die Mehrzahl dieser Ependymome ist stationär oder über Jahre extrem langsam progredient. Nur die wenigsten werden symptomatisch und erfordern eine therapeutische Intervention.

Da der Rückfallort nach Therapie intrakranieller und spinaler Ependymome meist die primäre Tumoregion ist [62-64], kommt der lokalen Tumorkontrolle eine besondere Bedeutung zu. In den beschriebenen klinischen Serien war ein postoperativ verbliebener Tumorest, sowohl bei intrakraniell lokalisierten Ependymomen [9, 22, 65-68], als auch bei spinalen Ependymomen [69, 70] ein hochsignifikanter, negativ prädiktiver Faktor.

Bei intrakraniellen, nicht-metastasierten Ependymomen im Kindes- und Jugendalter ist eine primäre postoperative Lokalbestrahlung der Therapiestandard [71]. Die adjuvante Chemotherapie wurde in nicht-randomisierten klinischen Studien untersucht [22, 68, 72, 73]. Der mögliche Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie ist weiterhin nicht abschließend zu bewerten und bleibt Inhalt von aktuellen und zukünftigen Therapiestudien, wie der aktuellen SIOE Ependymoma II Studie [74-76]. Für sehr junge Kinder, die aufgrund ihres Alters nicht mit einer primären Radiotherapie behandelt werden konnten, wurde die Effektivität einer

Chemotherapie zur Verzögerung bzw. Vermeidung einer Radiotherapie untersucht [9, 77-79]. Die Ergebnisse hinsichtlich der Krankheitskontrolle waren in allen Studien ungünstiger als bei Durchführung einer primären lokalen Radiotherapie bei gleichzeitig vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich der posttherapeutischen kognitiven Leistungen [80]. Daher wurde die untere Altersgrenze für die primäre lokale Radiotherapie innerhalb der aktuellen international rekrutierenden Studien auf das vollendete 1. Lebensjahr herabgesetzt. Außerhalb prospektiver Studien sollte eine frühe Radiotherapie nicht vor dem Alter von 1,5 Jahren und nur durch kideronkologisch erfahrene RadiotherapeutInnen erfolgen.

Bei PatientInnen mit spinalem Ependymom existiert bisher kein eindeutiger Therapiestandard [75, 81]. Beim Vorliegen eines myxopapillären Ependymoms scheint bei PatientInnen mit postoperativ verbliebenem Resttumor eine adjuvante lokale Radiotherapie vorteilhaft zu sein [13, 15, 82, 83]. Bei PatientInnen mit nicht-myxopapillären spinalen Ependymomen vom ZNS-WHO-Grad 2 und 3 wurde in verschiedenen Serien v.a. bei PatientInnen mit postoperativ verbliebenem Resttumor eine adjuvante Therapie mit Radiotherapie mit/ohne Chemotherapie eingesetzt [69, 81, 84, 85]. Nutzen und optimaler Zeitpunkt einer adjuvanten Therapie sind jedoch weiterhin unklar. Bislang werden die o.g. biologischen Ependymom-Subgruppen und weiteren biologischen Parameter noch nicht zur Stratifizierung bzw. Therapiesteuerung der intrakraniellen Ependymome verwendet. Der Stellenwert dieser Parameter sollte zunächst in prospektiven klinischen Studien validiert werden.

Grundsätzlich sollten möglichst alle Kinder und Jugendliche mit Ependymomen in pädiatrisch-onkologischen Zentren im Rahmen von Therapiestudien zur Erfassung und Bewertung der entsprechenden klinischen Daten zu Krankheitskontrolle und Therapiefolgen behandelt werden.

## 5.2. Neurochirurgische Tumorresektion

Aufgrund einer signifikant schlechteren Prognose nach inkompletter Tumorresektion sollte eine operationsmikroskopisch und radiologisch komplette Resektion angestrebt werden [9, 22, 65-71]. Dennoch gilt der Grundsatz, so aggressiv wie nötig und so schonend wie möglich vorzugehen, um das Risiko für Langzeitschäden oder inadäquate, die Lebensqualität massiv einschränkende neurologische Ausfälle zu minimieren (sogenannte „maximal safe resection“) [86, 87].

Lautet die Diagnose im Schnellschnitt Ependymom, ist somit eine besondere Sorgfalt auf eine vollständige Resektion, ggf. auch in einem Zweiteingriff, zu legen [88-90]. Letzteres gilt insbesondere dann, wenn eine extensive Tumorausdehnung (z.B. in der hinteren Schädelgrube) per se keine Resektion über einen einzigen operativen Zugangsweg erlaubt. In der hinteren Schädelgrube ist eine operationsmikroskopisch vollständige Resektion beim Ependymom oft schwierig, da Ependymome häufiger nach lateral in die perimedulläre Zisterne und den Kleinhirnbrückenwinkel ausgebreitet sind und dort die Hirnnerven inkorporieren. In diesem Falle ist ein zweizeitiges Vorgehen als „standard of care“ anzusehen, z.B. im Sinne eines primären Mittellinienzugangs, gefolgt von einer weiteren Sitzung über einen retrosigmoidalen Zugang. Eine mehrzeitige Resektion scheint auch bei großen spinalen Ependymomen mit geringeren neurologischen Defiziten einherzugehen [91].

Bei eloquenter Lage (z.B. nahe der Pyramidenbahn bei supratentoriellen Tumoren oder bei Inkorporation von Hirnnerven sowie bei intramedullären Tumoren) sollten die Möglichkeiten des funktionellen intraoperativen neurophysiologischen Monitorings (SEP/MEP und direkte Stimulation) und der intraoperativen Bildgebung mit Ultraschall oder je nach lokaler Verfügbarkeit und Expertise ggf. auch intraoperative MRT voll ausgeschöpft werden, um das Ziel der vollständigen Resektion bei erhaltener Funktion zu erreichen [92-97]. Vorübergehende transiente neurologische Einschränkungen für einige Tage/ Wochen müssen ggf. in Kauf genommen werden. Insbesondere eine Affektion der kaudalen Hirnnerven (u.a. Schluckstörungen) sollten nach Resektionen großer infratentorieller Ependymome aufmerksam beobachtet werden, um Folgeprobleme (z.B. Aspiration) zu vermeiden [86, 87].

Besonders in der hinteren Schädelgrube ist eine große chirurgische Erfahrung in dieser Region inklusive des spezifischen Neuromonitorings der Hirnnerven notwendig, um die Tumore komplett zu entfernen und die Funktion der Hirnnerven wie die Integrität der hirnstammversorgenden Gefäße bewahren zu können [93]. Der additive Einsatz von gewinkelter Endoskopie zur besseren Visualisierung von Tumoranteilen hinter Gefäßen, Hirnstamm oder Hirnnerven kann hilfreich sein [98].

Falls sich in der früh-postoperativen MRT-Kontrolle ein erkennbarer Resttumor zeigt, sollte wegen der prognostisch ungünstigen Ausgangssituation die Option einer Nachresektion vor Beginn der adjuvanten Therapiemaßnahmen evaluiert und ggf. erwogen werden [88-90]. Im Rahmen der SIOE Ependymoma II Studie ist eine Mitbeurteilung durch das kinderneurochirurgische Referenzpanel des HIT-Behandlungsnetzwerkes vor Beginn einer nicht chirurgischen Therapie bei vorhandenem Resttumor Teil des Protokolls. Die Meinung (der verschiedenen Mitglieder) des Referenzpanels hat nur orientierenden Empfehlungscharakter und soll dem lokalen Zentrum als Entscheidungshilfe dienen.

Die besten Chancen für eine vollständige Resektion bestehen erfahrungsgemäß vor Einleitung einer Strahlen- oder Chemotherapie, da beide Verfahren die chirurgische Präparierbarkeit und Abgrenzbarkeit des Resttumors insbesondere in den Zisternen verschlechtern.

Auch bei intramedullären Ependymomen ist dank der zunehmenden Verfeinerungen der Operationstechniken und unter Verwendung des intraoperativen Neuromonitorings und entsprechender operativer Erfahrung meist eine vollständige Resektion möglich, da intramedulläre Ependymome in der Regel gut vom funktionellen Myelon, selbst wenn es ausgedünnt ist, abgrenzbar sind [93, 94].

Eine wichtige zusätzliche Aufgabe der Neurochirurgie besteht darin, intraoperativ für die Gewinnung von ausreichendem Untersuchungsmaterial zu sorgen, nicht nur zur Durchführung der histopathologischen Diagnostik und der sich daran anschließenden molekularbiologischen Analyse, sondern auch für die Asservierung von frisch eingefrorenem Tumormaterial bei  $-80^{\circ}\text{C}$  oder in Flüssigstickstoff [99]. Dies geschieht idealerweise im Verbund mit den beteiligten OnkologInnen und NeuropathologInnen. Im Rezidivfall kann gefrorenes und Frischmaterial für eine molekularbiologische Targetsuche und ein Drugtesting, z.B. im Rahmen des INFORM-Programmes, genutzt werden.

### **5.3. Nicht-chirurgische Therapie**

#### **5.3.1. Strahlentherapie**

Die Strahlenbehandlung gehört unverzichtbar zur adjuvanten Therapie der intrakraniellen Ependymome [71, 75, 100]. Mit einer kompletten Resektion und Nachbestrahlung werden Raten für das Gesamtüberleben zwischen 90,4% und 95% nach drei Jahren [101, 102], 70 % und 84 % nach fünf Jahren [68, 103-105] und zwischen 50 % und 82,2 % nach sieben Jahren erzielt [106]. Bei PatientInnen mit einem spinalen Ependymom kann ebenfalls eine Strahlentherapie erwogen werden [107], jedoch gibt es für diese PatientInnen keine eindeutige Standard-Therapieempfehlung, Therapieentscheidungen werden individuell getroffen. Die Strahlentherapie erfolgt aktuell meist im Rahmen der SIOE Ependymoma II Studie oder analog der HIT-MED-Guidance.

Aufgrund der Bedeutung der Strahlentherapie im Behandlungskonzept und der modernen Techniken mit einem niedrigeren Risikopotential wurde das Behandlungsalter im Laufe der Jahre herabgesetzt, so dass die lokale Strahlentherapie im Rahmen aktueller international rekrutierender Studien ab einem Alter von einem Jahr eingesetzt wird. Zur Vermeidung neurokognitiver Schäden sollte insbesondere bei den sehr jungen PatientInnen eine hochkonformale Strahlentherapie wie die Protonentherapie in Erwägung gezogen werden. Hiermit wurden vielversprechende Ergebnisse erreicht [101, 108, 109].

## Zielvolumen

Bei allen nicht-metastasierten Ependymomen wird eine lokale Bestrahlung ohne kraniospinale Achse durchgeführt, nachdem unabhängig von Histologie, Lokalisation und Bestrahlungsvolumen mehrheitlich Lokalrezidive auftraten. Ist die Erkrankung bereits initial metastasiert wird in der Regel die kraniospinale Bestrahlung (mit Boost für Primärtumor und Metastasen) empfohlen. Die damit verbundene Senkung von Spätfolgen der Behandlung bezüglich physischer, mentaler und psychosozialer Entwicklung ermutigt zusätzlich [110].

## Dosis

Bei den Ependymomen wurde in der Vergangenheit eine Dosisabhängigkeit der Therapieergebnisse nachgewiesen. Tumordosen von über 50 Gy ergaben dabei signifikant bessere Überlebensraten als niedrigere Tumordosen. Meist werden heute Tumordosen von 54 bis 59,4 Gy empfohlen [100, 111]. Im Rahmen der SIOP Ependymoma II Studie wird im Stratum 2 zudem ein stereotaktischer Boost von weiteren 8 Gy auf das Resttumorgewebe gegeben, um die bisher unbefriedigenden Ergebnisse bei PatientInnen mit makroskopischem Rest zu verbessern [76]. Außerhalb dieser Studie kann dies jedoch nicht empfohlen werden, da keine eindeutige Evidenz für den Einsatz von 59,4 Gy für junge PatientInnen unter 4 Jahren vorliegt. Hier gilt als Standardempfehlung außerhalb von Studien für diese Altersgruppe und wenn kein Resttumor vorliegt weiterhin eine Dosis von 54 Gy. Hiermit konnten gute lokale Kontrollraten erreicht werden [101, 108]. Auch bei neurologischen Defiziten vor Strahlentherapiebeginn oder mehr als zwei stattgehabten Tumoroperationen wird ebenfalls eine Dosislimitierung auf 54 Gy empfohlen. Eine Neuroachsenbehandlung bei metastasierten Tumoren erfolgt altersabhängig mit Dosen um 24 bis 36 Gy. Die Bestrahlung erfolgt meist einmal täglich mit Einzeldosen zwischen 1,6 Gy und 1,8 Gy. Neben dem Primärtumorbett sollten auch Metastasen zusätzlich zur kraniospinalen Bestrahlung aufgesättigt werden.

## Konzept der lokalen Tumorbettaufsättigung

Aktuell wird bei allen nicht-metastasierten Tumoren eine lokale Strahlentherapie empfohlen unter Einbeziehung des Tumors bzw. des postoperativen Tumorbetts und eines Sicherheitssaumes von 0,5 cm. Die Strahlentherapie sollte hochkonformal unter den Bedingungen einer 3-D-Planung mit modernen Lagerungstechniken und Bestrahlungsgeräten durchgeführt werden. Hier finden auch zunehmend Protonen zur Schonung des Normalgewebes Einsatz [102]. Die Verträglichkeit der Tumorbettbehandlung und die neurokognitive Entwicklung hat sich dabei auch bei jungen Kindern als sehr erfreulich erwiesen [111]. Diskutiert und aktuell in Studien geprüft wird der Nutzen einer zusätzlichen kleinvolumigen Dosiserhöhung bei Vorliegen eines inoperablen Resttumors [68]. Hierbei ist die Behandlung in erfahrenen Zentren zu empfehlen.

## Strahlentherapie bei Rezidiv

Nach retrospektiven Analysen erreicht eine erneute Bestrahlung einen Überlebensvorteil sowie eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls [112-118]. In der Mehrheit wurde die 2. Bestrahlung nach der Operation unabhängig vom Resektionsausmaß durchgeführt. Die vollständige Tumorresektion war prognostisch von Vorteil [117]. Ob eine alleinige komplette Resektion ausreicht, ist unklar, nach Daten der HIT-REZ-2005-Studie scheint dieses jedoch möglich zu sein [112]. Die Rolle der molekulargenetischen Profile ist noch unklar [115]. Bei lokalem Rückfall sollte daher eine wiederholte Operation mit anschließender erneuter lokaler Bestrahlung, bei disseminiertem Rückfall eine Bestrahlung der Neuroachse angeboten werden [74]. Die Rolle der kraniospinalen Bestrahlung im Vergleich zur fokalen Re-Bestrahlung bei ausschließlichen Lokalrezidiven wird kontrovers diskutiert und kann derzeit nicht generell empfohlen werden [112, 114, 117]. Generell sollte die 2. Bestrahlung die Vorbelastung, vor allem im Bereich des Hirnstammes berücksichtigen und eine Fusionierung der Bestrahlungspläne der initialen und 2. Bestrahlung angestrebt werden. Für die kraniospinale Bestrahlung werden 36 Gy in konventioneller Fraktionierung (Einzeldosis 1,8 Gy) gefolgt von einer etwaigen Aufsättigung der Rezidiv- bzw. Metastasenregion empfohlen, bei Kleinkindern < 4 Jahre kann die Dosierung auch auf 23,4 Gy reduziert werden [114, 117]. Die größten Erfahrungen in der 2. lokalen Bestrahlung wurden mit Dosierungen von 54 Gy in

konventioneller Dosierung gewonnen [113, 114, 117]. Die Rolle der hypofraktionierten bzw. der stereotaktischen Einzeitbestrahlung ist derzeit unklar, basiert nur auf niedrigen PatientInnenzahlen und kann daher aktuell nicht generell empfohlen, aber im Einzelfall geprüft werden [116, 119]. In den publizierten Serien variierte das Intervall zwischen erster und zweiter Bestrahlung erheblich, so dass keine eindeutigen Empfehlungen abgegeben werden können. Das Toxizitätsrisiko kann bei einem kurzen Intervall jedoch erhöht sein; üblicherweise wird ein Mindestintervall von 6 bis 9 Monaten zwischen der ersten Strahlentherapie und der erneuten Bestrahlung angestrebt [119]. Ab einem rezidivfreien Intervall von 2 Jahren scheint der Überlebensvorteil deutlicher in Erscheinung zu treten [117]. Die Bestrahlung sollte erfahrenen Zentren vorbehalten bleiben.

### 5.3.1. Chemotherapie

Die Datenlage zu Einsatz, Wirksamkeit und Ansprechraten einer Chemotherapie bei Kindern mit einem Ependymom hat sich in den letzten Jahren nicht geändert. Eine Chemotherapie sollte bei Kindern mit Ependymom nur im Rahmen von Therapiestudien erfolgen, da der Nutzen noch nicht ausreichend belegt ist (siehe auch 5.1.).

Die Chemotherapie kann nach der Bestrahlung (zum Remissionserhalt) oder bei Nachweis eines postoperativen Resttumors eingesetzt werden, um günstigere Voraussetzungen für eine Zweitoperation zu schaffen [9, 40, 65, 66, 68, 72, 73, 79, 120]. Eingesetzte Zytostatika waren dabei Cisplatin, Vincristin, Carboplatin, Etoposid und Cyclophosphamid. Ansprechraten (CR/PR) von bis zu 60 % werden berichtet.

Bei sehr jungen Kindern erfolgt eine Chemotherapie, um den Beginn der Radiotherapie zu verzögern bzw. eine primäre Bestrahlung zu vermeiden [121]. Nach einer alleinigen Chemotherapie als adjuvante Therapie nach Tumorresektion hatten 20 % bis 40 % der jungen Kinder ein ereignisfreies Überleben ohne Radiotherapie nach 4 bzw. 5-Jahren [77, 78]. Ein Vorteil einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation konnte bei kleinen publizierten Fallzahlen bisher weder in der Primär- noch in der Rezidivtherapie gezeigt werden [122, 123]. Bei PatientInnen mit spinalen Ependymomen gibt es keine Evidenz für die Indikation einer Chemotherapie [10]. Bei fehlenden lokaltherapeutischen Optionen kann diese aber im Einzelfall bei Tumorprogress oder Disseminierung erwogen werden.

## 5.4. Unterschiede und Besonderheiten bei Erwachsenen

Bei Erwachsenen treten supratentoriell hauptsächlich ZFTA-Fusions-positive und infratentoriell PFB-Ependymome auf [18]. Im Rückenmark überwiegen klassische Ependymome (WHO-Grad 2 und 3) und myxopapilläre Ependymome (WHO-Grad 2) [31]. Angesichts der geringen Inzidenz folgen die therapeutischen Strategien bei Erwachsenen in der Regel denen bei Kindern [74].

Das Ausmaß der Resektion ist auch bei Erwachsenen mit supratentoriellen Ependymomen einer der wichtigsten Prädiktoren für das Outcome [124-130]. In einer retrospektiven Serie von WHO-Grad 2 Ependymomen bei Erwachsenen waren totale Resektion und infratentorielle Lage mit einem längeren Überleben verbunden [128]. Nach unvollständiger Resektion gehört eine postoperative Strahlentherapie zur Standardbehandlung [126, 131]. Die fokale Bestrahlung hat sich auch bei Erwachsenen gegenüber einer Neuroachsenbestrahlung durchgesetzt [132]. Die Chemotherapie spielt in der adjuvanten Behandlung von neu diagnostizierten intrakraniellen Ependymomen keine Rolle. Eine Chemotherapie für rezidierte Ependymome bei Erwachsenen wird in Betracht gezogen, wenn die lokalen Optionen ausgeschöpft sind [74, 133, 134]. Eine kleine retrospektive Serie zeigte bei chemotherapienaiven PatientInnen eine Wirksamkeit von Temozolomid im Standardschema in Bezug auf Ansprechen (22 %), PFS (9,69 Monate) und OS (30,55 Monate) [135], während eine weitere Studie mit Temozolomid nach Erstlinienchemotherapie mit Platinverbindungen keine Wirksamkeit zeigte [136]. Die Kombination von Temozolomid mit Lapatinib zeigte ein medianes PFS von 45 Wochen für PatientInnen mit WHO-Grad 2 und 25,3 Wochen für PatientInnen mit WHO-Grad 3 Ependymomen; das Ansprechen auf die Behandlung korrelierte

mit einer höheren ErbB2-mRNA-Expression im Tumorgewebe [137]. Platinbasierte Therapien scheinen Nitrosoharnstoff-basierten Therapien bezüglich der Ansprechraten überlegen zu sein, jedoch wurde kein Unterschied in Bezug auf PFS und OS festgestellt [138, 139]. Bevacizumab wurde in einer kleinen Studie mit rezidivierenden intrakraniellen Ependymomen mit einem medianen PFS von 6,4 Monaten und einem OS von 9,4 Monaten eingesetzt, wobei sich hier die üblichen Fragen von tatsächlichem vs. Pseudoansprechen stellen [140].

Die Behandlung der spinalen Ependymome bei Erwachsenen entspricht der Behandlung bei Kindern. Das Ausmaß der Resektion ist der wichtigste prognostische Faktor [15, 141-144]. Eine Metaanalyse kam zum Ergebnis, dass die Rezidivrate nach Komplettresektion (15,5 %) deutlich niedriger war als nach subtotaler Resektion (32,6 %) [82]. Die adjuvante Strahlentherapie führte in einigen Studien nicht zu einer Verringerung der Rezidivraten [82], während andere Serien eine Überlegenheit der Kombination aus Operation und postoperativer Strahlentherapie berichteten [142, 145, 146]. Die Rolle einer Chemotherapie ist unklar.

### 5.5. Begleittherapien

Die Begleitmedikation erfolgt überwiegend symptomorientiert. Eine Steroidtherapie zur Behandlung bei initialen, postoperativen oder die Bestrahlung begleitenden Zeichen eines erhöhten lokalen oder diffusen Hirndruckes sollte, wenn immer möglich, so niedrig dosiert und so kurz wie möglich eingesetzt werden, um akute und chronische Nebenwirkungen dieser Therapie zu vermeiden, v.a. da sich bei anderen ZNS-Tumoren eine Steroidtherapie als prognostisch ungünstig erwiesen hat [147].

### 5.6. Nachsorge

Siehe Leitlinie AWMF 025/003 Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-003>) und Fachinformationen der GPOH [https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1738/e1756/e8897/HIT-2000\\_Nachsorge\\_final\\_ger.pdf](https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1738/e1756/e8897/HIT-2000_Nachsorge_final_ger.pdf); [https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1738/e1756/e214472/HIT-2000\\_ger.pdf](https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1738/e1756/e214472/HIT-2000_ger.pdf)

## 6. Prognose

In Abhängigkeit von initialem Stadium der Metastasierung (M0 versus M+), Tumorlokalisierung und postoperativem Tumorrest unterscheidet sich die Prognose erheblich. Eine primäre Metastasierung ist selten und mit einer ungünstigen Prognose verbunden [22]. Bei PatientInnen mit lokalisierter Erkrankung ist eine komplette Tumorsektion ein wichtiger prognostischer Faktor, der in zahlreichen klinischen Studien bestätigt wurde [22, 65-67, 77]. Das rezidivfreie Überleben für PatientInnen mit intrakraniell lokalisiertem Ependymom, kompletter Resektion und einer Lokalbestrahlung im Rahmen der Primärtherapie betrug zwischen 65 % und 82 % nach 5 Jahren. Die Raten für das Gesamtüberleben betragen 80 % bis 93 % nach 5 Jahren [65, 66, 68, 111, 148, 149]. Ependymome mit einer Fusion des RELA-Gens mit dem ZFTA (C11ORF95)-Gen, die 70 % der intrazerebral lokalisierten Ependymome zeigen, haben eine intermediäre Prognose, wobei hier weiterführende Daten ausstehen.

Die Prognose für PatientInnen mit postoperativ verbliebenem Resttumor ist deutlich ungünstiger. Das rezidiv- bzw. progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren betrug in den berichteten klinischen Studien 35 % bis 56 %, das Gesamtüberleben 50 % bis 71 % [65, 66, 73, 148]. Untersuchungen zum Langzeitüberleben haben gezeigt, dass späte Todesfälle nicht ungewöhnlich sind, und das Gesamtüberleben bei PatientInnen mit Ependymom auch nach 5 bis 10 Jahren noch weiter absinkt (eigene Daten) [150].

Mit Ausnahme der MYCN-amplifizierten Tumore, die häufig rasch metastasieren und bisher ohne kuratives Therapiekonzept bleiben [32], ist die Prognose für PatientInnen mit spinalen

Ependymomen insgesamt günstiger als für PatientInnen mit intrakraniell lokalisierten Ependymomen, mit einem rezidiv- bzw. progressionsfreien Überleben nach 5 Jahren von 50 % bis 85 % und einem Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 80 % bis 95 % [15, 69, 70, 84]. Als reproduzierbare Parameter für eine ungünstige Prognose bei Studien mit Erwachsenen mit spinalen Ependymomen wurden lediglich die inkomplette Resektion und das Alter identifiziert [15, 151]. Myxopapilläre Ependymome haben gegenüber den anderen histologischen Subtypen eine deutlich höhere Rezidivrate, vor allem im Kindesalter [82]. Die Daten zum prognostischen Einfluss des histologischen Grading (ZNS-WHO-Grad 2 vs. -Grad 3) und der Applikation von postoperativer Radiotherapie lassen aufgrund der klinischen Konstellationen mit häufiger Assoziation verschiedener negativ prognostischer Faktoren keine klare subgruppenübergreifende Aussage zu und bedürfen weiterer prospektiver Studien.

## 7. Rezidivsituation

Die Mehrzahl der Rezidive eines Ependymoms wird in der routinemäßigen MRT-Nachsorgekontrolle diagnostiziert. Nur wenige PatientInnen zeigen neue neurologische Symptome und erhalten dann ein vorgezogenes kraniales MRT oder bei spinaler Symptomatik (zumeist radikuläre Schmerzen, seltener schlaffe Paresen) ein holospinales MRT. In der deutschen E-HIT-REZ-2005-Studie [112] war das mediane Alter bei Rezidiv 6,9 Jahre und die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv betrug 26 Monate. Mehr als die Hälfte der rezidierten PatientInnen erlitt trotz überwiegend multimodaler Rezidivtherapie ein zweites Rezidiv, ein Fünftel der PatientInnen zeigte mehr als 3 Rezidive.

Bei Rezidivverdacht sollten, wenn klinisch vertretbar, eine erneute Resektion oder erweiterte Biopsie des Tumors zur therapeutischen Tumorsektion, zur Bestätigung der Rezidivdiagnose, zum Ausschluss eines Sekundärmalignoms sowie zur molekularbiologischen Tumoranalyse für die Evaluation einer zielgerichteten Therapie immer angestrebt werden. Histopathologisch zeigen die meisten PatientInnen mit einem Rezidiv einen ZNS-WHO Grad 3, z.T. mit Übergängen von einem ZNS-WHO Grad 2 bei Erstdiagnose. Im ersten Rezidiv lag die Rate der Disseminierung in der deutschen E-HIT-REZ-2005-Studie bei 47 %, wobei etwa die Hälfte der disseminierten Rezidive kombinierte Rezidive sind, d.h. mit einem Lokalrezidiv auftreten [112]. Die Rate der disseminierten Rezidive nimmt von Rezidiv zu Rezidiv zu und spiegelt eine zunehmende Aggressivität der Erkrankung wider. In der Ausbreitungsdiagnostik eines Rezidivs/Progresses ist daher neben der kranialen und spinalen MRT-Diagnostik auch die Durchführung einer Liquordiagnostik (ggf. 14 Tage postoperativ) empfohlen. In der Nachsorge nach einer Rezidivtherapie kann bei fehlendem radiologischen Progress auf eine diagnostische Lumbalpunktion verzichtet werden, da ein isolierter M1-Status eine absolute Ausnahme darstellt (in deutschen Studien < 1%).

Selbst bei einem Lokalrezidiv ohne Metastasierung ist durch eine alleinige Resektion nur etwa bei der Hälfte der PatientInnen eine längerandauernde Zweitremission (>7 Jahre) zu erreichen. Daher sollten auch im Rezidiv die Optionen einer neurochirurgischen (ggf. unter Einbeziehung des neurochirurgischen Referenzpanels) und radiotherapeutischen Lokalbehandlung ausgeschöpft werden [74]. Die Optionen einer Erstbestrahlung bzw. die erneute Strahlentherapie nach Vorbestrahlung in der Ersttherapie ist in verschiedenen Konstellationen möglich, kann gute lokale Kontrollraten erzielen und eröffnet mehrheitlich und vor allem im Falle eines inoperablen oder postoperativen residuellen Rezidivtumors eine Lebensverlängerung und in einem Teil der Fälle kurative Chancen (im Detail siehe hierzu Abschnitt 5.3) [112-114, 152, 153].

Vergleichbar mit der Erstlinienbehandlung ist die Rolle einer chemotherapeutischen und medikamentösen zielgerichteten Therapie auch im Rezidiv derzeit weiterhin unklar. Die objektiven Responderaten auf einzelne Chemotherapeutika oder Medikamentenkombinationen liegen zumeist zwischen 5-10 % und darüber hinaus wurden in individuellen Fällen mehrmonatige Stabilisierungen mit oralem Temozolomid, oralem Etoposid, oralem Trofosamid oder Cyclophosphamid gesehen. In den bisher untersuchten nicht randomisierten Studien gibt es keine Evidenz, dass eine intensive Chemotherapie (z.B. mit Platinderivaten

und Etoposid) effektiver ist als eine orale Therapie [154-157]. Adjuvante Chemotherapien sollten aktuell nur im Fall von Resttumor oder im Falle fehlender lokaltherapeutischer Optionen eingesetzt werden.

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/die individuellen PatientInnen und möglichst in klinischen Studien evaluiert werden.

Als ungünstige prognostische Faktoren im Rezidiv gelten ein niedriges Alter (<4 Jahre bei Rezidivdiagnose), das männliche Geschlecht, eine Metastasierung, eine Rezidivdiagnose innerhalb von 2 Jahren nach Erstdiagnose sowie ein postoperativer Resttumor nach Rezidivtumorresektion [62-64, 112, 158, 159]. Eine Re-Bestrahlung scheint insbesondere bei einem postoperativen Resttumor von günstiger prognostischer Relevanz zu sein [112].

Aufgrund der komplexen Situation im Rezidiv sollten die Therapieoptionen im interdisziplinären Tumorboard mit den ReferenzeinrichtungsvertreterInnen, der zuständigen Studienzentrale und den lokalen BehandlerInnen diskutiert werden.

## **8. Fragestellungen und Zielsetzungen für die Zukunft**

Aufgrund der erheblichen molekularen Heterogenität von Ependymomen, ist die Aufrechterhaltung und Gewährleistung eines hohen Qualitätsstandards in der initialen Diagnostik durch eine konsequente Referenzbeurteilung der neuropathologischen (inklusive der molekularen Charakterisierung) und referenzradiologischen Befunde essentiell. Perspektivisch sollte basierend auf der zeitnahen postoperativen histopathologischen und molekularen Tumorcharakterisierung eine mittel- bis langfristige Umsetzung einer weiteren Individualisierung der Therapie angestrebt werden. Hierbei werden auch zielgerichtete bzw. subgruppenspezifische Therapien nach Erstdiagnose und im Rezidiv einzubeziehen sein. Unterstützt werden könnte dies durch eine prospektive Evaluation von Flüssigbiopsien (Liquor, Blut) als Biomarker für eine subgruppenspezifische Diagnostik, Beurteilung von Therapieansprechen, Rezidivdiagnose und Prognosebeurteilung. Auch die Definition von PatientInnengruppen, bei denen postoperativ eine „watch and wait“-Strategie vorteilhaft ist, sollte prospektiv evaluiert werden.

Zur weiteren Optimierung der Lokalthherapie wird die Qualitätssicherung Strahlentherapie von zunehmender Bedeutung sein. Gleichzeitig sind die prospektive Erfassung und das bessere Verständnis von Strahlentherapie-Nebenwirkungen eine wichtige Aufgabe für die Zukunft. Zudem sind weitere, wichtige Fragen zur Strahlentherapie zu klären; beispielsweise welche PatientInnengruppe von einer prophylaktischen Bestrahlung des Liquorraumes profitiert.

Zu bewerten bleibt künftig der Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie nach klinischem und molekulargenetischem Risikoprofil – auch unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsspektrums.

Gerade für Hochrisikogruppen ist die Evaluation neuer Therapieansätze wie z.B. der Einsatz von Radiosensitizern und verschiedenen Immuntherapie-Modalitäten von großer Bedeutung. Dies ist bereits im Fokus präklinischer Forschungsprojekte und früher klinischer Studien.

## 9. Literatur

1. Taylor, M.D., et al., *Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma*. *Cancer Cell*, 2005. **8**(4): p. 323-35.
2. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011*. *Neuro Oncol*, 2014. **16 Suppl 4**: p. iv1-63.
3. Peris-Bonet, R., et al., *Childhood central nervous system tumours--incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project*. *Eur J Cancer*, 2006. **42**(13): p. 2064-80.
4. Kaatsch, P., et al., *Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children*. *Cancer*, 2001. **92**(12): p. 3155-64.
5. Erdmann, F.K., P.; Grabow, D.; Spix, C., *German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018)*. Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2020. [https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch\\_DKKR\\_Jahresbericht\\_2019\\_komplett.pdf](https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf).
6. *Central Nervous System Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition.*, ed. IARC. Vol. 6. 2021, Lyon.
7. Ellison, D.W., et al., *Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts*. *J Negat Results Biomed*, 2011. **10**: p. 7.
8. Benesch, M., et al., *Newly Diagnosed Metastatic Intracranial Ependymoma in Children: Frequency, Molecular Characteristics, Treatment, and Outcome in the Prospective HIT Series*. *The oncologist*, 2019. **24**(9): p. e921-e929.
9. Merchant, T.E., et al., *Conformal Radiation Therapy for Pediatric Ependymoma, Chemotherapy for Incompletely Resected Ependymoma, and Observation for Completely Resected, Supratentorial Ependymoma*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(12): p. 974-983.
10. Benesch, M., et al., *Ependymoma of the spinal cord in children and adolescents: a retrospective series from the HIT database*. *J Neurosurg Pediatr*, 2010. **6**(2): p. 137-44.
11. Plotkin, S.R., et al., *Spinal ependymomas in neurofibromatosis Type 2: a retrospective analysis of 55 patients*. *J Neurosurg Spine*, 2011. **14**(4): p. 543-7.
12. Kraetzig, T., et al., *Metastases of spinal myxopapillary ependymoma: unique characteristics and clinical management*. *J Neurosurg Spine*, 2018. **28**(2): p. 201-208.
13. Agbahiwe, H.C., et al., *Management of pediatric myxopapillary ependymoma: the role of adjuvant radiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **85**(2): p. 421-7.
14. Bagley, C.A., et al., *Long term outcomes following surgical resection of myxopapillary ependymomas*. *Neurosurg Rev*, 2009. **32**(3): p. 321-34; discussion 334.
15. Weber, D.C., et al., *Long-term outcome of patients with spinal myxopapillary ependymoma: treatment results from the MD Anderson Cancer Center and institutions from the Rare Cancer Network*. *Neuro Oncol*, 2015. **17**(4): p. 588-95.
16. Stephen, J.H., et al., *Spinal cord ependymomas and myxopapillary ependymomas in the first 2 decades of life: a clinicopathological and immunohistochemical characterization of 19 cases*. *J Neurosurg Pediatr*, 2012. **9**(6): p. 646-53.
17. Ellison, D.W., et al., *cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors*. *Brain Pathol*, 2020. **30**(5): p. 863-866.
18. Pajtler, K.W., et al., *Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups*. *Cancer Cell*, 2015. **27**(5): p. 728-43.
19. Chang, C.H., E.M. Housepian, and C. Herbert, Jr., *An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas*. *Radiology*, 1969. **93**(6): p. 1351-9.
20. Warmuth-Metz, M., B. Bison, and S. Leykamm, *Neuroradiologic review in pediatric brain tumor studies*. *Klin Neuroradiol*, 2009. **19**(4): p. 263-73.
21. Zacharoulis, S., et al., *Metastatic ependymoma: a multi-institutional retrospective analysis of prognostic factors*. *Pediatr Blood Cancer*, 2008. **50**(2): p. 231-5.

22. Timmermann, B., et al., *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, 2000. **46**(2): p. 287-95.
23. Montgomery, E.Y., et al., *Recurrent pediatric infratentorial ependymomas: a systematic review and meta-analysis on outcomes and molecular classification*. J Neurosurg Pediatr, 2023. **31**(2): p. 132-142.
24. Louis, D.N., et al., *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Neuro Oncol, 2021. **23**(8): p. 1231-1251.
25. Kresbach, C., S. Neyazi, and U. Schüller, *Updates in the classification of ependymal neoplasms: The 2021 WHO Classification and beyond*. Brain Pathol, 2022. **32**(4): p. e13068.
26. Parker, M., et al., *C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-kappaB signalling in ependymoma*. Nature, 2014. **506**(7489): p. 451-5.
27. Pietsch, T., et al., *Supratentorial ependymomas of childhood carry C11orf95-RELA fusions leading to pathological activation of the NF-kappaB signaling pathway*. Acta Neuropathol, 2014. **127**(4): p. 609-11.
28. Andreiuolo, F., et al., *Childhood supratentorial ependymomas with YAP1-MAMLD1 fusion: an entity with characteristic clinical, radiological, cytogenetic and histopathological features*. Brain Pathol, 2019. **29**(2): p. 205-216.
29. Witt, H., et al., *Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma*. Cancer Cell, 2011. **20**(2): p. 143-57.
30. Mack, S.C., et al., *Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy*. Nature, 2014. **506**(7489): p. 445-50.
31. Swanson, A.A., et al., *Spinal Cord Ependymomas With MYCN Amplification Show Aggressive Clinical Behavior*. J Neuropathol Exp Neurol, 2019. **78**(9): p. 791-797.
32. Ghasemi, D.R., et al., *MYCN amplification drives an aggressive form of spinal ependymoma*. Acta Neuropathol, 2019. **138**(6): p. 1075-1089.
33. Bockmayr, M., et al., *Comprehensive profiling of myxopapillary ependymomas identifies a distinct molecular subtype with relapsing disease*. Neuro Oncol, 2022. **24**(10): p. 1689-1699.
34. Thomas, C., et al., *TERT promoter mutation and chromosome 6 loss define a high-risk subtype of ependymoma evolving from posterior fossa subependymoma*. Acta Neuropathol, 2021. **141**(6): p. 959-970.
35. Avula, S., et al., *European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) MRI guidelines for imaging patients with central nervous system tumours*. Childs Nerv Syst, 2021. **37**(8): p. 2497-2508.
36. Lindsay, H.B., et al., *Response assessment in paediatric intracranial ependymoma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group*. Lancet Oncol, 2022. **23**(8): p. e393-e401.
37. Hahn, G. and H.J. Mentzel, *[Tumors of the central nervous system in children and adolescents]*. Radiologe, 2021. **61**(7): p. 601-610.
38. McNamara, C., et al., *2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist*. Neuroradiology, 2022. **64**(10): p. 1919-1950.
39. Ailon, T., et al., *Long-term outcome after selective dorsal rhizotomy in children with spastic cerebral palsy*. Childs Nerv Syst, 2015. **31**(3): p. 415-23.
40. Ritzmann, T.A., et al., *SIOP Ependymoma I: Final results, long-term follow-up, and molecular analysis of the trial cohort-A BIOMECA Consortium Study*. Neuro Oncol, 2022. **24**(6): p. 936-948.
41. Chapman, R.J., et al., *Optimising biomarkers for accurate ependymoma diagnosis, prognostication and stratification within International Clinical Trials: A BIOMECA study*. Neuro Oncol, 2023.
42. Zheng, T., et al., *Cross-Species Genomics Reveals Oncogenic Dependencies in ZFTA/C11orf95 Fusion-Positive Supratentorial Ependymomas*. Cancer Discov, 2021. **11**(9): p. 2230-2247.
43. Pajtler, K.W., et al., *Molecular heterogeneity and CXorf67 alterations in posterior fossa group A (PFA) ependymomas*. Acta Neuropathol, 2018. **136**(2): p. 211-226.

44. Cavalli, F.M.G., et al., *Heterogeneity within the PF-EPN-B ependymoma subgroup*. Acta Neuropathol, 2018. **136**(2): p. 227-237.
45. Carter, M., et al., *Genetic abnormalities detected in ependymomas by comparative genomic hybridisation*. Br J Cancer, 2002. **86**(6): p. 929-39.
46. Kilday, J.P., et al., *Copy number gain of 1q25 predicts poor progression-free survival for pediatric intracranial ependymomas and enables patient risk stratification: a prospective European clinical trial cohort analysis on behalf of the Children's Cancer Leukaemia Group (CCLG), Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique (SFOP), and International Society for Pediatric Oncology (SIOP)*. Clin Cancer Res, 2012. **18**(7): p. 2001-11.
47. Godfraind, C., et al., *Distinct disease-risk groups in pediatric supratentorial and posterior fossa ependymomas*. Acta Neuropathol, 2012. **124**(2): p. 247-57.
48. Jünger, S.T., et al., *CDKN2A deletion in supratentorial ependymoma with RELA alteration indicates a dismal prognosis: a retrospective analysis of the HIT ependymoma trial cohort*. Acta Neuropathol, 2020. **140**(3): p. 405-407.
49. Jünger, S.T., et al., *Improved risk-stratification for posterior fossa ependymoma of childhood considering clinical, histological and genetic features - a retrospective analysis of the HIT ependymoma trial cohort*. Acta Neuropathol Commun, 2019. **7**(1): p. 181.
50. Baroni, L.V., et al., *Ultra high-risk PFA ependymoma is characterized by loss of chromosome 6q*. Neuro Oncol, 2021. **23**(8): p. 1360-1370.
51. Gessi, M., et al., *Role of Immunohistochemistry in the Identification of Supratentorial C11ORF95-RELA Fused Ependymoma in Routine Neuropathology*. Am J Surg Pathol, 2019. **43**(1): p. 56-63.
52. Malgulwar, P.B., et al., *C11orf95-RELA fusions and upregulated NF-KB signalling characterise a subset of aggressive supratentorial ependymomas that express L1CAM and nestin*. J Neurooncol, 2018. **138**(1): p. 29-39.
53. Zschoernack, V., et al., *Supratentorial ependymoma in childhood: more than just RELA or YAP*. Acta Neuropathol, 2021. **141**(3): p. 455-466.
54. Panwalkar, P., et al., *Immunohistochemical analysis of H3K27me3 demonstrates global reduction in group-A childhood posterior fossa ependymoma and is a powerful predictor of outcome*. Acta Neuropathol, 2017. **134**(5): p. 705-714.
55. Bayliss, J., et al., *Lowered H3K27me3 and DNA hypomethylation define poorly prognostic pediatric posterior fossa ependymomas*. Sci Transl Med, 2016. **8**(366): p. 366ra161.
56. Fukuoka, K., et al., *Significance of molecular classification of ependymomas: C11orf95-RELA fusion-negative supratentorial ependymomas are a heterogeneous group of tumors*. Acta Neuropathol Commun, 2018. **6**(1): p. 134.
57. Han, Z., et al., *Prognostic value of H3K27me3 in children with ependymoma*. Pediatr Blood Cancer, 2020. **67**(3): p. e28121.
58. Xi, S., et al., *Clinical significance of the histological and molecular characteristics of ependymal tumors: a single institution case series from China*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 717.
59. Zapotocky, M., et al., *Survival and functional outcomes of molecularly defined childhood posterior fossa ependymoma: Cure at a cost*. Cancer, 2019. **125**(11): p. 1867-1876.
60. Capper, D., et al., *DNA methylation-based classification of central nervous system tumours*. Nature, 2018.
61. Aguilera, D.G., et al., *Neurofibromatosis-2 and spinal cord ependymomas: Report of two cases and review of the literature*. Childs Nerv Syst, 2011. **27**(5): p. 757-64.
62. Zacharoulis, S., et al., *Treatment and outcome of children with relapsed ependymoma: a multi-institutional retrospective analysis*. Childs Nerv Syst, 2010. **26**(7): p. 905-11.
63. Antony, R., et al., *A retrospective analysis of recurrent intracranial ependymoma*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(7): p. 1195-201.
64. Messahel, B., et al., *Relapsed intracranial ependymoma in children in the UK: patterns of relapse, survival and therapeutic outcome*. Eur J Cancer, 2009. **45**(10): p. 1815-23.
65. Massimino, M., et al., *Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma: final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(5): p. 1336-45.

66. Merchant, T.E., et al., *Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(3): p. 258-66.
67. Timmermann, B., et al., *Role of radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under age of 3 years: results of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK 87 and 92*. *Radiother Oncol*, 2005. **77**(3): p. 278-85.
68. Massimino, M., et al., *Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma*. *Neuro Oncol*, 2016. **18**(10): p. 1451-60.
69. Abdel-Wahab, M., et al., *Spinal cord gliomas: A multi-institutional retrospective analysis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **64**(4): p. 1060-71.
70. Bostrom, A., et al., *Surgery for spinal cord ependymomas: outcome and prognostic factors*. *Neurosurgery*, 2011. **68**(2): p. 302-8; discussion 309.
71. Obrecht, D., et al., *[Pediatric Intracranial Ependymoma - Recommendations for First-Line Treatment from the German HIT-MED study group]*. *Klin Padiatr*, 2023. **235**(3): p. 167-177.
72. von Hoff, K., et al., *Risk-adapted treatment for non-metastatic ependymoma: preliminary results of the non-randomized prospective phase II clinical trial HIT2000*. 2014. 24-24.
73. Garvin, J.H., Jr., et al., *Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Oncology Group*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. **59**(7): p. 1183-9.
74. Rudà, R., et al., *EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors*. *Neuro Oncol*, 2018. **20**(4): p. 445-456.
75. Rudà, R., et al., *Ependymoma: Evaluation and Management Updates*. *Curr Oncol Rep*, 2022. **24**(8): p. 985-993.
76. Leblond, P., et al., *Toward Improved Diagnosis Accuracy and Treatment of Children, Adolescents, and Young Adults With Ependymoma: The International SIOP Ependymoma II Protocol*. *Front Neurol*, 2022. **13**: p. 887544.
77. Grill, J., et al., *Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(5): p. 1288-96.
78. Grundy, R.G., et al., *Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study*. *Lancet Oncol*, 2007. **8**(8): p. 696-705.
79. Upadhyaya, S.A., et al., *Molecular grouping and outcomes of young children with newly diagnosed ependymoma treated on the multi-institutional SJYC07 trial*. *Neuro Oncol*, 2019. **21**(10): p. 1319-1330.
80. Merchant, T.E., et al., *Radiation dosimetry predicts IQ after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized ependymoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(5): p. 1546-54.
81. Benesch, M., D. Frappaz, and M. Massimino, *Spinal cord ependymomas in children and adolescents*. *Childs Nerv Syst*, 2012. **28**(12): p. 2017-28.
82. Feldman, W.B., et al., *Tumor control after surgery for spinal myxopapillary ependymomas: distinct outcomes in adults versus children: a systematic review*. *J Neurosurg Spine*, 2013. **19**(4): p. 471-6.
83. Pica, A., et al., *The results of surgery, with or without radiotherapy, for primary spinal myxopapillary ependymoma: a retrospective study from the rare cancer network*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **74**(4): p. 1114-20.
84. Oh, M.C., et al., *Adjuvant radiotherapy delays recurrence following subtotal resection of spinal cord ependymomas*. *Neuro Oncol*, 2013. **15**(2): p. 208-15.
85. Pędziwiatr, K., A. Skowrońska-Gardas, and M. Chojnacka, *Spinal cord ependymoma in children – Results of postoperative radiotherapy*. *Radiotherapy and Oncology*, 2013. **106**(2): p. 181-185.
86. Morris, E.B., et al., *Evolution of neurological impairment in pediatric infratentorial ependymoma patients*. *J Neurooncol*, 2009. **94**(3): p. 391-8.
87. Kulkarni, A.V., et al., *Long-term quality of life in children treated for posterior fossa brain tumors*. *J Neurosurg Pediatr*, 2013. **12**(3): p. 235-40.
88. Massimino, M., et al., *Second-look surgery for ependymoma: the Italian experience*. *J Neurosurg Pediatr*, 2011. **8**(3): p. 246-50.

89. Millward, C.P., et al., *Assessing 'second-look' tumour resectability in childhood posterior fossa ependymoma-a centralised review panel and staging tool for future studies*. Childs Nerv Syst, 2016. **32**(11): p. 2189-2196.
90. Schmitz, A.K., et al., *Second-look surgery after pediatric brain tumor resection - Single center analysis of morbidity and volumetric efficacy*. Brain Spine, 2022. **2**: p. 100865.
91. Takamiya, S., et al., *Efficacy of Two-Stage Surgery for Spinal Cord Ependymomas*. Asian Spine J, 2022. **16**(4): p. 534-541.
92. Sala, F., A. Coppola, and V. Tramontano, *Intraoperative neurophysiology in posterior fossa tumor surgery in children*. Childs Nerv Syst, 2015. **31**(10): p. 1791-806.
93. Antkowiak, L., et al., *Predictive Value of Motor Evoked Potentials in the Resection of Intradural Extramedullary Spinal Tumors in Children*. J Clin Med, 2022. **12**(1).
94. Chatain, G.P., et al., *Long-term Neurologic Outcome After Spinal Ependymoma Resection With Multimodal Intraoperative Electrophysiological Recording: Cohort Study and Review of the Literature*. Neurospine, 2022. **19**(1): p. 118-132.
95. Carai, A., et al., *Intraoperative Ultrasound-Assisted Extent of Resection Assessment in Pediatric Neurosurgical Oncology*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 660805.
96. El Beltagy, M.A. and M.M. Atteya, *The benefits of navigated intraoperative ultrasonography during resection of fourth ventricular tumors in children*. Childs Nerv Syst, 2013. **29**(7): p. 1079-88.
97. Avula, S., et al., *High field strength magnetic resonance imaging in paediatric brain tumour surgery--its role in prevention of early repeat resections*. Childs Nerv Syst, 2013. **29**(10): p. 1843-50.
98. El Beltagy, M.A. and M.M.E. Atteya, *Benefits of endoscope-assisted microsurgery in the management of pediatric brain tumors*. Neurosurg Focus, 2021. **50**(1): p. E7.
99. Rutkowski, S., et al., *Biological material collection to advance translational research and treatment of children with CNS tumours: position paper from the SIOPE Brain Tumour Group*. Lancet Oncol, 2018. **19**(8): p. e419-e428.
100. Thorp, N. and L. Gandola, *Management of Ependymoma in Children, Adolescents and Young Adults*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2019. **31**(3): p. 162-170.
101. Indelicato, D.J., et al., *Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma*. Acta Oncol, 2018. **57**(5): p. 644-648.
102. Macdonald, S.M., et al., *Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients*. Neuro Oncol, 2013. **15**(11): p. 1552-9.
103. Tensaouti, F., et al., *Patterns of failure after radiotherapy for pediatric patients with intracranial ependymoma*. Radiother Oncol, 2017. **122**(3): p. 362-367.
104. De, B., et al., *Patterns of relapse for children with localized intracranial ependymoma*. J Neurooncol, 2018. **138**(2): p. 435-445.
105. Ares, C., et al., *Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma*. J Neurooncol, 2016. **128**(1): p. 137-145.
106. Indelicato, D.J., et al., *Proton Therapy for Pediatric Ependymoma: Mature Results From a Bicentric Study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021. **110**(3): p. 815-820.
107. Savoor, R., et al., *Long-term outcomes of spinal ependymomas: an institutional experience of more than 60 cases*. J Neurooncol, 2021. **151**(2): p. 241-247.
108. Peters, S., et al., *Evaluation of dose, volume, and outcome in children with localized, intracranial ependymoma treated with proton therapy within the prospective KiProReg Study*. Neuro Oncol, 2022. **24**(7): p. 1193-1202.
109. Patteson, B.E., et al., *Clinical outcomes in a large pediatric cohort of patients with ependymoma treated with proton radiotherapy*. Neuro Oncol, 2021. **23**(1): p. 156-166.
110. Conklin, H.M., et al., *Predicting change in academic abilities after conformal radiation therapy for localized ependymoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(24): p. 3965-70.
111. Merchant, T.E., et al., *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 Oncol, 2004. **22**(15): p. 3156-62.
112. Adolph, J.E., et al., *Local and systemic therapy of recurrent ependymoma in children and adolescents: short- and long-term results of the E-HIT-REZ 2005 study*. Neuro Oncol, 2021. **23**(6): p. 1012-1023.

113. Bouffet, E., et al., *Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(5): p. 1541-8.
114. Tsang, D.S., et al., *Outcomes After Reirradiation for Recurrent Pediatric Intracranial Ependymoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. **100**(2): p. 507-515.
115. Ritzmann, T.A., et al., *A retrospective analysis of recurrent pediatric ependymoma reveals extremely poor survival and ineffectiveness of current treatments across central nervous system locations and molecular subgroups*. Pediatr Blood Cancer, 2020. **67**(9): p. e28426.
116. Régnier, E., et al., *Re-irradiation of locally recurrent pediatric intracranial ependymoma: Experience of the French society of children's cancer*. Radiother Oncol, 2019. **132**: p. 1-7.
117. Mak, D.Y., et al., *Reevaluating surgery and re-irradiation for locally recurrent pediatric ependymoma-a multi-institutional study*. Neurooncol Adv, 2021. **3**(1): p. vdab158.
118. Wang, E., et al., *Stereotactic radiosurgery for recurrent pediatric brain tumors: clinical outcomes and toxicity*. Neurosurg Focus, 2022. **53**(5): p. E2.
119. Tsang, D.S. and N.J. Laperriere, *Re-irradiation for Paediatric Tumours*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2019. **31**(3): p. 191-198.
120. Needle, M.N., et al., *Adjuvant chemotherapy for the treatment of intracranial ependymoma of childhood*. Cancer, 1997. **80**(2): p. 341-7.
121. Duffner, P.K., et al., *Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas*. Pediatr Neurosurg, 1998. **28**(4): p. 215-22.
122. Venkatramani, R., et al., *Outcome of infants and young children with newly diagnosed ependymoma treated on the "Head Start" III prospective clinical trial*. J Neurooncol, 2013. **113**(2): p. 285-91.
123. Zacharoulis, S., et al., *Outcome for young children newly diagnosed with ependymoma, treated with intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy and autologous stem cell rescue*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **49**(1): p. 34-40.
124. Rudà, R., M. Gilbert, and R. Soffietti, *Ependymomas of the adult: molecular biology and treatment*. Curr Opin Neurol, 2008. **21**(6): p. 754-61.
125. Reni, M., et al., *A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors*. Cancer, 2004. **100**(6): p. 1221-9.
126. Rogers, L., et al., *Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymomas?* J Neurosurg, 2005. **102**(4): p. 629-36.
127. Metellus, P., et al., *Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients*. Brain, 2007. **130**(Pt 5): p. 1338-49.
128. Metellus, P., et al., *Adult intracranial WHO grade II ependymomas: long-term outcome and prognostic factor analysis in a series of 114 patients*. Neuro Oncol, 2010. **12**(9): p. 976-84.
129. Hollon, T., et al., *Supratentorial hemispheric ependymomas: an analysis of 109 adults for survival and prognostic factors*. J Neurosurg, 2016. **125**(2): p. 410-8.
130. Zhao, F., et al., *Survival and Prognostic Factors of Adult Intracranial Ependymoma: A Single-institutional Analysis of 236 Patients*. Am J Surg Pathol, 2021. **45**(7): p. 979-987.
131. Mansur, D.B., et al., *Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(2): p. 387-91.
132. Wee, C.W., et al., *Postoperative radiotherapy for WHO grade II-III intracranial ependymoma in adults: An intergroup collaborative study (KROG 18-06/KNOG 18-01)*. Radiother Oncol, 2020. **150**: p. 4-11.
133. Gilbert, M.R., R. Ruda, and R. Soffietti, *Ependymomas in adults*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2010. **10**(3): p. 240-7.
134. Iqbal, M.S. and J. Lewis, *An overview of the management of adult ependymomas with emphasis on relapsed disease*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2013. **25**(12): p. 726-33.
135. Rudà, R., et al., *Temozolomide as salvage treatment for recurrent intracranial ependymomas of the adult: a retrospective study*. Neuro Oncol, 2016. **18**(2): p. 261-8.
136. Chamberlain, M.C. and S.K. Johnston, *Temozolomide for recurrent intracranial supratentorial platinum-refractory ependymoma*. Cancer, 2009. **115**(20): p. 4775-82.
137. Gilbert, M., et al., *A Phase II Study of Lapatinib and Dose-Dense Temozolomide (TMZ) for Adults with Recurrent Ependymoma: A Cern Clinical Trial*. Neuro Oncol, 2014. **16**: p. AT-23.

138. Gornet, M.K., et al., *Chemotherapy for advanced CNS ependymoma*. J Neurooncol, 1999. **45**(1): p. 61-7.
139. Brandes, A.A., et al., *A multicenter retrospective study of chemotherapy for recurrent intracranial ependymal tumors in adults by the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia*. Cancer, 2005. **104**(1): p. 143-8.
140. Green, R.M., et al., *Bevacizumab for recurrent ependymoma*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(15\_suppl).
141. Bates, J.E., G. Choi, and M.T. Milano, *Myxopapillary ependymoma: a SEER analysis of epidemiology and outcomes*. J Neurooncol, 2016. **129**(2): p. 251-8.
142. Akyurek, S., et al., *Spinal myxopapillary ependymoma outcomes in patients treated with surgery and radiotherapy at M.D. Anderson Cancer Center*. J Neurooncol, 2006. **80**(2): p. 177-83.
143. Abdulaziz, M., et al., *Outcomes following myxopapillary ependymoma resection: the importance of capsule integrity*. Neurosurg Focus, 2015. **39**(2): p. E8.
144. Montero, A.S., et al., *Clinical characteristics and long-term surgical outcome of spinal myxopapillary ependymoma: a French cohort of 101 patients*. J Neurooncol, 2021. **152**(3): p. 491-499.
145. Liu, T., et al., *Clinical characteristics and surgical outcomes of spinal myxopapillary ependymomas*. Neurosurg Rev, 2020. **43**(5): p. 1351-1356.
146. Schild, S.E., W. Wong, and K. Nisi, *In regard to the radiotherapy of myxopapillary ependymomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(3): p. 787.
147. Pitter, K.L., et al., *Corticosteroids compromise survival in glioblastoma*. Brain, 2016. **139**(Pt 5): p. 1458-71.
148. Conter, C., et al., *Intracranial ependymomas in children: society of pediatric oncology experience with postoperative hyperfractionated local radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(5): p. 1536-42.
149. Ducassou, A., et al., *Pediatric Localized Intracranial Ependymomas: A Multicenter Analysis of the Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant (SFCE) from 2000 to 2013*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. **102**(1): p. 166-173.
150. Frandsen, J.E., et al., *Long-term life expectancy for children with ependymoma and medulloblastoma*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(11): p. 1986-91.
151. Gomez, D.R., et al., *High failure rate in spinal ependymomas with long-term follow-up*. Neuro Oncol, 2005. **7**(3): p. 254-9.
152. Merchant, T.E., et al., *A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(1): p. 87-97.
153. Tsang, D.S., et al., *Craniospinal irradiation as part of re-irradiation for children with recurrent intracranial ependymoma*. Neuro Oncol, 2019. **21**(4): p. 547-557.
154. Sangra, M., et al., *Management strategies for recurrent ependymoma in the paediatric population*. Childs Nerv Syst, 2009. **25**(10): p. 1283-91.
155. Bouffet, E., M. Capra, and U. Bartels, *Salvage chemotherapy for metastatic and recurrent ependymoma of childhood*. Childs Nerv Syst, 2009. **25**(10): p. 1293-301.
156. Nicholson, H.S., et al., *Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group*. Cancer, 2007. **110**(7): p. 1542-50.
157. Adolph, J.E., et al., *Systemic chemotherapy of pediatric recurrent ependymomas: results from the German HIT-REZ studies*. J Neurooncol, 2021. **155**(2): p. 193-202.
158. Vinchon, M., et al., *Intracranial ependymomas in childhood: recurrence, reoperation, and outcome*. Childs Nerv Syst, 2005. **21**(3): p. 221-6.
159. Massimino, M., et al., *Pediatric intracranial ependymoma: correlating signs and symptoms at recurrence with outcome in the second prospective AIEOP protocol follow-up*. J Neurooncol, 2018. **140**(2): p. 457-465.

## Verfahren der Konsensbildung

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

**Federführende Autorin:** Beate Timmermann, Essen  
[beate.timmermann@uk-essen.de](mailto:beate.timmermann@uk-essen.de)

## Autoren und Expertengruppe:

Brigitte Bison, Augsburg (DGNR); Gudrun Fleischhack, Essen (GPOH); Peter Hau (NOA); Rolf-Dieter Kortmann, Essen (DEGRO, APRO); Kristian Pajtler (GPOH); Stefan Rutkowski, Hamburg (GPOH); Thomas Beez (DGNC); Beate Timmermann, Essen (APRO, DEGRO); Torsten Pietsch, Bonn (DGNN); Denise Bernhardt (NOA); Ulrich Schüller (DGNN); Martin Benesch (GPOH); Thorsten Rosenbaum (GNP), Hans-Joachim Mentzel (GPR).

**Erklärung über Interessenkonflikte** Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Die Interessen sind wie folgt definiert: Gering: Berater/Gutachter, Vortrags- und Schulungstätigkeit, Autorenschaft. Moderat: Advisory Board, Forschungsvorhaben, klinische Studien. Hoch: Eigentümerinteressen. Bei der Überarbeitung dieser Leitlinie liegen entweder keine, oder nur geringe Interessenskonflikte vor, die keine Konsequenz haben, da kein Bezug zu den aktuellen Therapieempfehlungen besteht. Die Therapie findet innerhalb von standardisierten Therapieprotokollen statt. Die Details sind der tabellarischen Zusammenfassung zu entnehmen. Die Bewertung der Angaben wurde von Frau Prof. Dr. U. Creutzig vorgenommen.

## Aktualisierung 2023

Die Leitlinie wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen (Informeller Konsensus) der AWMF als Leitlinie der Entwicklungsstufe 1 erstellt. Die Autoren haben die Leitlinie verfasst und den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt. Änderungen und Ergänzungen wurden eingearbeitet.

**Leitlinienkoordinatoren:** Prof. Dr. Ursula Creutzig, Hannover, Dr. Stephan Lobitz, Koblenz

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

- APRO (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie)
- DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie)
- DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.)
- DGNN (Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie)
- DGNR (Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie)
- DGNC (Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie)
- GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)
- GPR (Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V.)
- GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie)
- NOA (Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.)

Die Zustimmungen der jeweiligen Fachgesellschaften zur Mitgliedschaft in der Expertengruppe liegen vor. Alle Vorstände der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen haben der Leitlinie zugestimmt.

<b>Version:</b>	6.0
<b>Erstveröffentlichung:</b>	01/1997
<b>Überarbeitung von:</b>	09/2023
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	09/2028

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**