

S1- Leitlinie Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter

Federführende Fachgesellschaft

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften:

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO, besonders die Arbeitsgemeinschaft

Pädiatrische Radioonkologie APRO, die ebenfalls der GPOH angehört)

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (PSAPOH, gehört der GPOH an)

1 Definition und Basisinformation

- Nach hochgradigen Gliomen häufigster maligner ZNS-Tumor im Kindes- und Jugendalter
- Häufigkeitsgipfel um das fünfte Lebensjahr, männliche Disposition 1,5:1
- Lokalisation im Kleinhirn, füllt meist den IV. Ventrikel, ist seltener lokalisiert in den Kleinhirnhemisphären, wächst lokal infiltrierend, z. B. in den unteren Hirnstamm, aber auch *per continuitatem* entlang der Liquorwege
- Metastasiert in den gesamten Liquorraum, sodass in Abhängigkeit vom Alter bei bis zu einem Drittel der Patienten bereits primär solide ZNS-Metastasen und bei einem Viertel der Patienten initial Tumorzellen im lumbal gewonnenen Liquor nachgewiesen werden
- 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 unterschiedlicher Biologie, Ursprungszellen, Molekulargenetik, Pathogenese, Altersverteilung und klinischem Verhalten. Medulloblastome werden gemäß der revidierten WHO-Klassifikation für Tumoren des ZNS (WHO CNS5, 2021) klassifiziert, dort in der Gruppe der embryonalen Tumoren geführt und dem ZNS-WHO-Grad 4 (höchste Malignität) zugeordnet (1).

Medulloblastome werden mittels einer *integrierten Diagnose mit jeweils zwei Komponenten* (einer histopathologischen und einer molekularen) genau definiert. Eine alleinige histopathologische oder molekulare Klassifikation entspricht nicht den Vorgaben der WHO-Klassifikation für ZNS-Tumoren.

Medulloblastom, molekular definiert:

- Medulloblastom mit WNT-Aktivierung (WNT-MB)
- Medulloblastom mit SHH-Aktivierung, TP53 Wildtyp
- Medulloblastom mit SHH-Aktivierung, TP53 mutiert
- Medulloblastom, nicht-WNT / nicht-SHH aktiviert (non-WNT/non-SHH-MB)

Medulloblastom, histologisch definiert:

- klassisches Medulloblastom (CMB)
- desmoplastisch/noduläres Medulloblastom (DNMB)
- extensiv noduläres Medulloblastom (MBEN)
- großzellig/anaplastisches Medulloblastom (LCA-MB)

Bestimmte Assoziationen zwischen molekularer und histologischer Klassifizierung sind besonders prominent, so zeigen die meisten WNT-aktivierten Medulloblastome eine klassische Histologie und desmoplastisch/noduläre und extensiv noduläre Medulloblastome sind per definitionem durch eine SHH-Aktivierung charakterisiert. Die molekulare WHO-Klassifikation hat sich aus einer auf Methylierungs- und Expressions-Signaturen abgeleiteten Klassifikation entwickelt (23), und erlaubt die Klassifikation in 4 molekular definierte Gruppen (siehe oben). Die non-WNT/non-SHH Medulloblastome lassen sich epigenetisch weiter in die Subtypen I-VIII unterteilen (17). Diese Subtypisierung hat eine ältere Unterteilung in „Gruppe 3“ und „Gruppe 4“ Medulloblastome ergänzt. Bei den SHH-aktivierten Medulloblastomen sind gemäß des TP53 Mutationsstatus zwei klinisch und molekular-pathologisch völlig unterschiedliche molekulare Typen zu differenzieren. Die molekularen und histologischen (Sub-)Typen haben hohe prognostische Relevanz und eignen sich als Parameter für die Risiko-adaptierte Stratifizierung der Therapie.

Zur Diagnose eines Medulloblastoms gemäß aktueller WHO CNS5-Klassifikation (1) sind neben histopathologischen auch spezifische molekulargenetische Methoden einzusetzen, die für die klinisch-neuropathologische Diagnostik validiert sein müssen (43). So ist z.B. bei allen SHH-aktivierten Medulloblastomen eine Mutationsanalyse des *TP53*-Gens erforderlich. Können diese Analysen nicht durchgeführt werden, z. B. weil das Untersuchungsmaterial nicht ausreichend oder qualitativ hinreichend ist, sodass die diagnostischen Charakteristika für eine Diagnose nach WHO CNS5 nicht spezifiziert werden können, werden die Tumoren gemäß WHO-Klassifikation als *Medulloblastom, NOS* (not otherwise specified, nicht weiter spezifiziert) bezeichnet. Wenn trotz Durchführung der erforderlichen neuropathologischen Diagnostik ein Medulloblastom nicht einer der definierten Entitäten zugeordnet werden kann, werden sie gemäß WHO-Klassifikation als *Medulloblastom, NEC* (not elsewhere classified, nicht anderweitig klassifiziert) bezeichnet. Die Bezeichnungen „Medulloblastom“ und „melanotisches Medulloblastom“ sind verlassen worden; man geht davon aus, dass myogene bzw. melanozytäre Differenzierung in unterschiedlichen Entitäten des Medulloblastoms auftreten können.

WNT-aktivierte MB treten typischerweise erst im Schulkindesalter auf, SHH-MB-TP53 Wildtyp zweigipflig bei Jugendlichen/Erwachsenen und bei Säuglingen/Kleinkindern.

Eine Einteilung nach TNM-Klassifikation ist nicht üblich. Der Nachweis eines Resttumors > 1,5 cm² nach der initialen Tumoroperation mittels früh-postoperativer Magnetresonanztomographie (MRT) ist neueren Analysen zufolge kein alleiniger Risikofaktor mehr (19). Der Nachweis von Metastasen nach Chang (8) (M2 = intrakranielle Metastasierung, M3 = spinale Metastasierung, M4 = Metastasen außerhalb des ZNS) und auch der alleinige Nachweis von Tumorzellen im Liquor (M1) haben prognostische Relevanz.

3 Leitsymptome

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

4 Diagnostik

Siehe AWMF Leitlinie 025/022 Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter. Die Referenz-Beurteilung von Tumor-Histologie und Molekulargenetik des Tumors, die Beurteilung von Liquorpräparaten (Zytospins) sowie von initialen und postoperativen kraniellen und spinalen MRT-Bildern sollte durch darin erfahrene Referenzzentren erfolgen, ist in Deutschland im Rahmen von prospektiven, durch die Mitglieder der Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) organisierten Studien oder wissenschaftlichen Registern üblich und in diesem Kontext auch

von den Krankenkassen finanziert.

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 Tumor-Dispositions-Syndroms (u.a. Gorlin-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom) vorkommen. Dies gilt bei einem hohen Anteil (20%) von Tumor-Dispositions-Syndromen bei SHH-Medulloblastomen und möglichem Fehlen von klinischen Symptomen sowie negative Familienanamnese unabhängig von deren Vorliegen (58). Dies gilt auch für WNT-Medulloblastome ohne somatische Mutation in *CTNNB1*, da diese zumeist im Rahmen einer Familiären Polyposis coli (FAP) auftreten. 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*, *TP53*, *GPR161* und *ELP1* bei SHH-MB; *BRCA2* und *PALB2* bei non-WNT/non-SHH-MB und bei Hinweisen auf eine DNA-Reparatur-Defizienz (58). Für weitere diagnostische Maßnahmen und wissenschaftliche Fragestellungen sollte zudem natives gefrorenes Tumormaterial asserviert werden.

5 Wissenschaftliche Begleitung

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sollte allen Patienten, soweit verfügbar, die Teilnahme in Forschungsprojekten zur Erkrankung angeboten werden. Hierfür sollten die in Übereinstimmung mit den Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) die Teilnahme an Entitäten-spezifischen oder Entitäten-übergreifenden, überregionalen Registern, die von Mitgliedern der GPOH organisiert sind, angeboten werden (z.B. tumorspezifische Register, molekulare Neuropathologie-Register, Krebsprädispositions-Register, INFORM-Register). Sofern die Einschlusskriterien erfüllt sind, sollte den Patienten und ihren Sorgeberechtigten wann immer möglich die Teilnahme an klinischen Studien angeboten werden.

6 Therapie

Rationale und aktueller Stand der Therapie

Das Konzept der Primärtherapie sollte innerhalb einer multidisziplinären Fallbesprechung festgelegt werden. Die Basistherapie besteht aus einer neurochirurgischen Resektion des Tumors. Da ein Medulloblastom wegen seines infiltrativen Wachstums und der Nähe zum Liquorraum nie onkologisch radikal reseziert werden kann, ist eine Heilung ohne adjuvante Therapie in aller Regel nicht möglich. Bei Kindern über 3-5 Jahren ohne Metastasierung, schließt sich eine kraniospinale Strahlentherapie mit lokalem Tumorboost an, gefolgt von einer Erhaltungskemotherapie. Bei metastasierter Erkrankung oder anderen Hochrisiko-Konstellationen kommen intensiviertere multimodale Therapiekonzepte zum Einsatz, die z.B. eine Hochdosiskemotherapie oder eine hyperfraktionierte Strahlentherapie umfassen können. Bei Kindern unter 3-5 Jahren wird versucht, eine Strahlentherapie mittels postoperativer Chemotherapie zu verzögern oder zu vermeiden. Dies soll potenzielle strahlen-induzierte Schäden am sich entwickelnden Gehirn soweit möglich reduzieren. Die Therapie sollte sich hierbei an den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen orientieren. Prinzipiell ist ein rascher Beginn der adjuvanten (Radio- und) Chemotherapie nach der Operation prognostisch relevant und sollte nicht verzögert werden. Für individuelle Beratungen in spezifischen Therapiesituationen und für die Zweit-/Referenzbeurteilung der initialen Diagnostik besteht für in Deutschland versicherte Patienten die Möglichkeit, eine Referenzstellungnahme durch die von der GPOH mandatierte Studiengruppe zu erhalten.

Neurochirurgische Therapie

Da Kinder mit Medulloblastom durch die lokale Raumforderung und Liquorzirkulationsstörungen vital bedroht sein können, kommt der primären Resektion und ggf. Therapie der

Liquorzirkulationsstörung eine entscheidende, zunächst lebensrettende Bedeutung zu. Es ist eine operationsmikroskopisch maximale Resektion anzustreben, wenn dies möglichst ohne damit verbundene neurologische Defizite erreichbar ist. Ist z.B. bei einer Infiltration des Hirnstamms (Rautengrube, Medulla oblongata oder Mittelhirn), der Nuclei dentati oder der Kleinhirnschenkel eine totale Resektion ohne die Gefahr bleibender neurologischer Schäden nicht möglich, sollte ein Tumorrest belassen werden. Dies ist zur Vermeidung schwerwiegender langfristiger neurologischer Schäden durch Hirnstammschädigungen oder zerebellären Mutismus (Posterior Fossa Syndrom) von besonderer Bedeutung. Hierzu zählt, die relevanten Strukturen der dentato-thalamisch-kortikalen Bahnen zu schonen, indem vor allem in den paramedianen Bereichen des Kleinhirn-Marklagers und der oberen und mittleren Kleinhirnschenkel nicht geschädigt werden. Ein trans-Foramen-Magendie Zugang mit lateraler Erweiterung als Telovelar-Zugang mit ausreichender Eröffnung der Dura, um einen guten Einblick in den vierten Ventrikel zu erhalten, ohne zu grossen Druck auf die Kleinhirnstrukturen zu verursachen, kann hier von großer Bedeutung sein. Nach neueren Erkenntnissen ist das Vorliegen eines postoperativen Resttumors $> 1,5 \text{ cm}^2$ ohne weitere Hochrisiko-Parameter kein alleiniger Hochrisiko-Parameter (19). Nach postoperativer Strahlen- und/oder Chemotherapie kann eine Resektion relevanter, persistierender Tumorreste mittels „Second-look“-Operation sinnvoll sein.

Auf die primäre Anlage eines permanenten Liquorshuntsystems sollte möglichst verzichtet werden; die Anlage einer passageren externen Ventrikel-Drainage (EVD) kann im Einzelfall nützlich sein, um die Liquorzirkulationsstörung temporär zu kontrollieren und zu behandeln. Da nach der Tumoroperation die Liquorpassage prinzipiell frei ist, sollte die EVD zunächst geschlossen bleiben und gleichzeitig der intrakraniellen Druck (ICP) überwacht werden. Intermittierend kann so bei Bedarf (ICP dauerhaft über $25 \text{ cmH}_2\text{O}$) die EVD geöffnet werden mit dem Ziel, die EVD zu entwöhnen und wenige Tagen nach der Tumoroperation entfernen zu können. Sollte eine Drainage anhaltend notwendig sein, muss konsequent die Indikation zur permanenten Liquorableitung gestellt werden, um unnötige Verzögerungen der adjuvanten Therapie zu vermeiden. Nur etwa 20% der Patienten benötigen im Verlauf einen liquorableitenden Eingriff. Das Risiko einen anhaltenden Hydrocephalus zu entwickeln ist erhöht bei niedrigem Alter (< 2 Jahre), diffuser Metastasierung, präoperativ ausgeprägter Ventrikelerweiterung mit transependymalem Ödem und maligner Tumorerkrankung (45). Die endoskopische Ventrikulozisternostomie ist eine sinnvolle Alternative, die vor und nach einer Tumoroperation im Falle eines nicht-kommunizierenden Hydrocephalus (zwischen internen und externen Liquorräumen) angewandt werden soll. Ein Shunt ist insbesondere bei diffuser Metastasierung oder bei sekundärer Liquorinfektion oder intrakraniellen Blutung mit Liquorzirkulations-Störungen (kommunizierender Hydrocephalus) der ETV vorzuziehen. Da ein Medulloblastom wegen seines infiltrativen Wachstums und der Nähe zum Liquorraum nie onkologisch radikal reseziert werden kann, ist eine Heilung ohne adjuvante Therapie in aller Regel nicht möglich.

Strahlentherapie

Kinder $> 3\text{-}5$ Jahre (im Einzelfall auch jüngere Kinder) erhalten in aller Regel eine Bestrahlung. Ausgenommen sind Kinder mit Keimbahnmutationen in den Genen *PTCH* oder *SUFU* und Gorlin-Syndrom, da dann eine Bestrahlung wegen der potentiellen Entwicklung von Basaliomen im Strahlenfeld kontraindiziert ist (21). Bei Patienten mit einem Medulloblastom im Rahmen einer TP53 Keimbahnmutation und Li Fraumeni Syndrom (LFS) sollten Vorteile und Risiken einer Bestrahlung wegen des Risikos für Sekundärmalignome individuell abgewogen und ggf. unter bestmöglicher Schonung des Normalgewebes appliziert werden. Prinzipiell scheint es aber so, dass auch MB-Patienten mit LFS von einer (primären) Radiotherapie profitieren (22). 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 (24).

Es werden meist Dosierungen im Bereich des Hirnschädels und des Spinalkanals zwischen 23,4 Gy und 36 Gy gefolgt von einer Aufsättigung des erweiterten Primärtumorbetts oder der hinteren Schädelgrube auf 54 bis 60 Gy angewandt (7, 25). Bei Patienten ohne Risikofaktoren kann das Boostvolumen auf das erweiterte Tumorbett reduziert werden (36). Da für Kinder mit Standardrisiko-Medulloblastom in der randomisierten Studie HIT-SIOP/PNET4 kein Unterschied zwischen normo- und hyperfraktionierter Bestrahlung festgestellt wurde (5-Jahres-EFS 77% vs. 78%, 5-Jahres OS 87% vs. 85%), wird für diese Patientengruppe die normofraktionierte Bestrahlung empfohlen (29). 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) mit einer Einzeldosis von 2 mal täglich 1 Gy hyperfraktioniert erfolgen (56). Ob für Patienten mit WNT-Medulloblastom unter 16 Jahren eine Reduktion der kraniospinalen Dosis (auf 18 oder 15 Gy) ohne erhöhtes Rückfallrisiko durchführbar ist, müssen die Ergebnisse aktueller Studien zeigen. Die Radiotherapie soll mit modernen strahlentherapeutischen Techniken erfolgen. Hierzu zählen die Intensitätsmodulierte (IMRT), die Volumenmodulierte Arctherapie (VMAT), die Tomotherapie sowie die Protonentherapie. Auch der Einsatz einer Bildführung bei der Bestrahlung (IGRT) ist erforderlich. Aufgrund der geringeren Akuttoxizität und des zu erwartenden geringeren Spätfolgenrisikos sollte heute eine Bestrahlung mit Protonen angeboten werden (52, 59). Die Protonentherapie führt zu einer Dosisreduktion in benachbarten Risikoorganen innerhalb und vor allem außerhalb des ZNS. Detaillierte Richtlinien können ggf. dem jeweils aktuellen Therapieprotokoll entnommen werden.

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 (54). Bei jungen Patienten (Kinder <3-5 Jahre) konnten Heilungen unter Vermeidung von Strahlentherapie durch die Kombination von Operation und Chemotherapie erreicht werden (s.u.).

Die Chemotherapie besteht grundsätzlich aus einer Kombination mehrerer Substanzen. Für die Mehrheit der Substanzen besteht keine formelle Zulassung für Minderjährige, der Einsatz ist aber oft in mehreren prospektiven Studien etabliert. Adjuvant oder neoadjuvant kommen Nitrosoharnstoffderivate (CCNU), Platinderivate (Cisplatin, Carboplatin) Vinka-Alkaloide (Vincristin), sowie alkylierende Substanzen (Ifosfamid, Cyclophosphamid), Topoisomerasehemmer (Etoposid) und Antimetabolite (hoch dosiertes Methotrexat) zum Einsatz (27). Methotrexat wird zum Teil auch intraventriculär eingesetzt (39, 48, 56). Hierfür ist die Implantation eines Rickham- oder Ommaya-Reservoirs mit korrekter Anlage eines Ventrikel-Katheters erforderlich.

In besonderen Konstellationen wird nach einer autologen Stammzellsammlung eine Hochdosis-Chemotherapie v.a. mit Kombinationen aus Carboplatin, Etoposid, Thiotepa, Cyclophosphamid verwendet, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation.

Therapie von Kindern unter drei bzw. fünf Jahren

Junge Kinder sollten möglichst nicht am ZNS bestrahlt werden, um Störungen der psychomotorischen und kognitiven Entwicklung sowie neuroendokrine Ausfälle zu vermindern (11). 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 DNMB/MBEN häufig eine Langzeitremission ohne Bestrahlung erreicht werden (48). Eine fokale Strahlentherapie hat sich nicht als effizient zur Prophylaxe eines Rezidives erwiesen (39). Diese Ergebnisse wurden in der Studie HIT2000 für junge Kinder mit SHH-aktiviertem Medulloblastom bzw. DNMB oder MBEN bestätigt, wohingegen eine andere Studie ohne intraventrikuläres Methotrexat ungünstigere Ergebnisse zeigte (28, 39). Daher gilt die sog. HIT-SKK-Therapie für junge Kinder in dieser Konstellation als Standard.

Alternativ hat sich für diese Patientengruppe wie auch für junge Hochrisikopatienten (non-SHH-MB) zur Therapieintensivierung eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation als ein effektiver Teil des Gesamtkonzeptes etabliert (10).

Die Altersgrenze, bis zu der eine strahlenvermeidende Chemotherapie eingesetzt werden sollte, hängt von der Molekularbiologie des Tumors und damit der Wahrscheinlichkeit ab, dass ein strahlenvermeidendes Regime erfolgreich sein kann. In der Regel überwiegen ab einem Alter von 5 Jahren die Vorteile eines Einsatzes der Strahlentherapie in der Primärtherapie. Bei bestimmten Subgruppen kann dies aber auch schon ab dem 3. Lebensjahr der Fall sein, in Ausnahmefällen auch noch früher.

Die aktuellen Altersgrenzen für die verschiedenen Therapiegruppen sind z.B. den Protokollen und Empfehlungen der HIT-MED-Studiengruppe zu entnehmen.

Die Stratifizierung der postoperativen Erstlinien-Therapie ist von klinischen und biologischen Risikofaktoren abhängig und dem klinischen Wandel unterworfen (siehe Abschnitt „Prognose“). Ein derzeit gebräuchliches Stratifizierungsschema ist beispielhaft der Tabelle 1 zu entnehmen.

Alter bei Erstdiagnose	Stratifizierung	Therapie-Empfehlung
0-3 Jahre	Hochrisiko-Histologie (CMB oder LCA-MB, non-WNT/non-SHH MB, alle Stadien)	Intensivierte Induktions-Chemotherapie mit response-adaptierter Konsolidierung (ggf. inkl. Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und Bestrahlung)
0-4 (-5) Jahre	Niedrigrisiko-Histologie (DMB oder MBEN, SHH-TP53-Wildtyp, M0)	HIT-SKK Chemotherapie (3 Zyklen systemische Chemotherapie und intraventrikuläres Methotrexat (+ ggf. 2 weitere Zyklen system. Chemotherapie), bei CR keine Bestrahlung.
	Niedrigrisiko-Histologie, M+	HIT-SKK-Chemotherapie s.o. oder Head-Start-Chemotherapie mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation
3-5 bis 18 Jahre	Standard-Risiko CMB oder DMB, M0R0, alle biologischen Subgruppen außer SHH-TP53 mutierte MB	Kraniospinale Bestrahlung (23.4 Gy CSI + Boost Tumor-Bett), danach 8 Blöcke Erhaltungs-Chemotherapie.

	Hoch-Risiko (außer M2-M4) CMB, DMB, LCA-MB Alle biologischen Subgruppen außer SHH-TP53 mutierte MB mit mind. einem der folgenden Risikofaktoren: - R+ (>1.5cm²) - MYC/MYCN+ - LCA-MB - Isolierte M1-Metastasierung	Kraniospinale Bestrahlung (35.2 Gy CSI + Boost fossa posterior), danach 8 Blöcke Erhaltungs-Chemotherapie. Ggf. Einschluss in SIOP-HR-MB Studie.
	Hoch-Risiko (nur M2-M4) CMB, DMB, LCA-MB Alle biologischen Subgruppen außer SHH-TP53 mutierte MB und: - M2-M4	2 Zyklen HIT-SKK Chemotherapie (systemische Chemotherapie + intraventrikuläres Methotrexat), Hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung (40 Gy kraniospinal + boosts auf Primärtumor/Metastasen) und 4 Blöcke Erhaltungschemotherapie. Ggf. Einschluss in SIOP-HR-MB Studie.

Tab. 1: Stratifizierung der postoperativen Erstlinien-Therapie und Beispiele aktueller Standard-Therapie-Schemata. Es sind nicht alle möglichen Konstellationen und Empfehlungen erfasst.

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.

Im Jahr 2023 wurde Natriumthiosulfat (STS, PedmarqsiTM) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zugelassen (3, 13). Somit kann die Gabe als intravenöse Infusion über 15 Minuten zum Zeitpunkt 6 Stunden nach beendeter Cisplatin-Infusion bei Kindern und Jugendlichen mit lokalisiertem Medulloblastom erwogen werden.

Rezidivtherapie

Rückfälle werden häufig in den ersten drei Jahren, aber im Einzelfall auch spät noch nach mehr als zehn Jahren beobachtet. Das Konzept der Rezidiv-Therapie sollte wie auch die Primärtherapie innerhalb einer multidisziplinären Fallbesprechung festgelegt werden. Eine erneute Resektion oder Biopsie des Tumors sollte zur Bestätigung der Rezidivdiagnose, zum 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; multiple Rezidive sind nahezu immer metastasiert. Daher sollten auch im Rezidiv alle Möglichkeiten der Lokaltherapie und der systemischen Therapie ausgeschöpft werden. In jedem Fall wird nach einer klinisch indizierten Re-Biopsie oder Re-Resektion der Einschluss in das INFORM-Register empfohlen, welches eine präzise molekulare Aufarbeitung des Rezidivtumors im Sinne eines personalisierten Ansatzes ermöglicht. Die erneute Strahlentherapie nach Vorbestrahlung in der Ersttherapie (z.B. lokal als Re-Radiatio auf einen lokalen Rezidivtumor oder eine oder wenige fokale Metastasen oder als zweite kraniospinale Bestrahlung bei geringer Vorbelastung) ist in verschiedenen Konstellationen möglich, kann gute lokale Kontrollraten erzielen und eröffnet in wenigen Einzelfällen kurative Chancen (14). Patienten mit einem rezidierten Medulloblastom ohne Vorbestrahlung sollten bei einem Alter ab 3 Jahren in der Regel eine kraniospinale und

Tumorbettbestrahlung erhalten, da dieses in ca. einem Drittel der Patienten kurativ ist (37).

Aufgrund der mehrheitlich metastatisch vorliegenden Rezidive hat eine systemische medikamentöse Therapie ggf. in Kombination mit einer intraventrikulären Therapie im Rezidiv einen hohen Stellenwert. Nur in wenigen Fällen ist diese Therapie kurativ; aber in einem relevanten Anteil führt diese zu einem Therapieansprechen und einer Lebensverlängerung. In den letzten 25 Jahren wurden verschiedene Therapiekonzepte national und international in nahezu ausschließlich nicht-randomisierten Studien evaluiert. Bei zunehmend differenter Erstlinienchemotherapie je nach Medulloblastom-Entität und –ausbreitung orientiert sich die Empfehlung zu einer Rezidivtherapie an der Erstlinientherapie, dem Rezidivzeitpunkt und der Rezidivtumorausbreitung sowie der möglichen individuellen Multimorbidität im Rezidiv. Ein relevantes Therapieansprechen sowie die besten Überlebensraten im Rezidiv wurden bisher mit antiangiogenetischen Regimen wie MEMMAT (41, 42, 53) gesehen. Alternativ konnten aber auch mit Chemotherapiekombinationen wie Carboplatin/Etoposid (14), Temozolomid/Irinotecan ohne/mit Bevacizumab (16, 31) und Temozolomid/Topotecan (30) relevante objektive Ansprechraten dokumentiert werden. Hochdosis-Chemotherapieregime mit autologer Blutstammzelltransplantation haben im Rezidiv keinen Überlebensvorteil gezeigt und sind bei den multimedial vorbehandelten Patienten zumeist mit einer hohen Toxizität assoziiert (14). Bei Lokalrezidiven und bei Resttumor nach gutem Ansprechen auf eine systemische Therapie und/oder eine erneute Radiotherapie und bei solitären Metastasen kann eine „Second-look“-Operation im Verlauf der Rezidivtherapie ggf. 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. Die erneute Bestrahlung könnte sich an molekularen Profilen orientieren (35). Bei zunehmender Anwendung dosis- und volumenreduzierter Bestrahlungskonzepte in der Primärtherapie eröffnet insbesondere die Salvagebestrahlung des gesamten Liquorraums die Möglichkeit einer weiteren Verbesserung der Überlebenszeiten (2).

Bei postpubertären Patienten mit einem Rezidiv eines SHH-aktivierten Medulloblastom kann im Fall des Nachweises einer Upstream-Mutation im SHH-Pathway (*PTCH*- oder *Smo*-Mutation im Tumor) eine zielgerichtete Therapie mit einem Smo-Inhibitor (z.B. Sonidegib oder Vismodegib) als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie (z.B. Temozolomid) erwogen werden (12, 34, 46, 47).

Prognose

Als ungünstige prognostische Faktoren galten ein niedriges Alter, primäre ZNS-Metastasen sowie ein postoperativer Resttumor und möglicherweise ein ungenügendes Ansprechen auf Chemotherapie (60). 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% (24). Später wurde mit einer reduzierten postoperativen Bestrahlung und adjuvanten Chemotherapie bei Standardrisikopatienten in einer multizentrischen Studie ein Fünfjahres-EFÜ von 81% erzielt (40). In einer von 2001 bis 2006 durchgeführten Studie für Patienten über 3-5 Jahre ohne Metastasen wurden mittels hyper- oder normofraktionierter Strahlentherapie und Erhaltungskemotherapie Fünfjahres-EFÜ-Raten von 77% und 78% erzielt (29). Ähnlich waren die Ergebnisse der HIT-SIOP/-PNET4-Studie (29). Bei Kindern dieser Altersgruppe mit Metastasen führten intensiviertere Therapiekonzepte zu Fünfjahres-EFÜ-Raten von 62% (56).

Kinder unter 4 Jahren mit SHH-aktivierten MB bzw. desmoplastischem Medulloblastom weisen eine günstige Prognose auf. Hier konnten mittels alleiniger systemischer und

intraventrikulärer Chemotherapie EFÜ-Raten von über 80% erzielt und bestätigt werden (48, 57). Ähnliche Überlebensraten lassen sich auch ohne intraventrikuläre Chemotherapie erzielen, wenn eine Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellsupport gegeben wird (10), während eine alleinige systemische Chemotherapie zu unzureichenden Überlebensraten führte (28).

Klinische Faktoren zur Risiko-Stratifizierung sind Alter und die damit verbundene Möglichkeit der Radiotherapie, Metastasierungs- und Resektionsstatus. Molekular-pathologische Faktoren zur Risiko-Stratifizierung sind DNA-Methylierungs-Klassifikation (Gruppe), *TP53*-Mutationsstatus, Amplifikationsstatus von *MYC* (und in der Gruppe 3 von *NMYC*), sowie histologische Anaplasie (siehe auch Tabelle 1). Die Wertigkeit klinischer und biologischer Faktoren zur Risikostratifizierung ist Gegenstand intensiver Forschung (44). Derzeit erfolgt die prospektive Validierung der molekularen und histopathologischen Kriterien in homogenen Studienkollektiven (SIOP PNET 5 Medulloblastoma NCT 02066220 and SIOP High-Risk Medulloblastoma EudraCT Number: 2018-004250-17). Der Standard-Risikogruppe (bezogen auf Rückfallwahrscheinlichkeit) werden Patienten ohne Metastasen und ohne größeren Resttumor (<1.5cm²) und teilweise auch Patienten mit WNT- und SHH-Medulloblastomen (TP53-Wildtyp) zugeordnet. Für Patienten mit WNT-MB unter 16 Jahren wird eine Reduktion der kraniospinalen Bestrahlungsdosis und/oder der Chemotherapie derzeit in prospektiven Studien untersucht. Auch SHH-aktivierte Medulloblastome ohne *TP53*-Mutation oder non-WNT/non-SHH Medulloblastome mit bestimmten molekularen Risikoklassen haben mit aktueller Standardtherapie eine günstige Prognose (38). Ob dies im Rahmen der Therapiestratifizierung genutzt werden kann, muss in zukünftigen Studien evaluiert werden. Hochrisikopatienten haben Metastasen, eine *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. In der Studie HIT2000 lag das 5-Jahres EFS und 5-Jahres OS für metastasierte Medulloblastome über 3 Jahren mit intensivierter Therapie mit 62% bzw. 74% etwa 15-20 % unter den Überlebensraten für nicht-metastasierte Medulloblastome, aber signifikant über den Ergebnissen der Vorläuferstudie HIT'91 (56).

In einer retrospektiven Langzeitstudie zeigten über zwei Drittel der überlebenden Patienten 15 Jahre nach einem Medulloblastom im Kindesalter neurologische Defizite als Folge der Tumorerkrankung und/oder -therapie mit teilweise erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität. (20) Mehrere Studien zeigen einen mittleren IQ, der ein bis zwei Standardabweichungen unter der Norm liegt. Das zerebelläre Mutismus Syndrom, auch bekannt als Posterior Fossa Syndrom, ist eine ernsthafte Komplikation, die nach chirurgischen Eingriffen an Tumoren in der hinteren Schädelgrube auftreten kann. Diese Komplikation wird insbesondere bei Kindern mit Medulloblastom beobachtet. Klinische Kennzeichen sind ein vollständiger oder partieller Mutismus und emotionale Labilität, teilweise begleitet von Muskelhypotonie, Dysphagie und weiteren Störungen von Hirnstammfunktionen. Obwohl es häufig innerhalb von Wochen zu einer spontanen Besserung kommt, können sprachliche und kognitive Schwierigkeiten persistieren und zu langfristigen Beeinträchtigungen führen. Aktuelle Studien zeigen, dass große Tumoren, sowie Medulloblastome mit WNT Aktivierung und der Gruppen 3 und 4 mit einem erhöhten Risiko für ein zerebelläres Mutismus Syndrom verbunden sind, während es bei SHH-Aktivierung seltener auftritt. (18)

Zukünftige Entwicklungen

Die prognostische Wertigkeit von Kopienzahl-Änderungen ganzer Chromosomen (Chromosomen 7, 8 und 11) (15) in non-WNT/non-SHH MB sowie epigenetischer Subtypen (38) wird voraussichtlich in zukünftigen Studien untersucht. Bei Patienten mit einem hohen

Risiko, insbesondere Säuglingen und Kleinkindern mit non-SHH-MB oder primärer Metastasierung, soll die Wertigkeit der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation mit risikoadaptierten Bestrahlungskonzepten untersucht werden. Zur Prophylaxe und Therapie von ZNS-Metastasen wird der Nutzen intrathekalen bzw. intraventrikulärer Verabreichung bekannter (z.B. Methotrexat, Etoposid, Mafosfamid, Cytarabin) und neuerer Substanzen (z.B. Topotecan) geprüft. Der Einsatz von am Wirkmechanismus orientierten Substanzen oder immunonkologischen Ansätzen im Rahmen von Studien hat begonnen. So hat die Gabe von *smoothed*-Inhibitoren bei Patienten mit MB-Rezidiv zu ermutigenden Ansprechraten, aber auch zu Resistenzentwicklung geführt (47). Bei präpubertären Kindern sind die auf SMO-Ebene ansetzenden SHH-Inhibitoren wegen Wachstumsstörungen äußerst zurückhaltend einzusetzen (46). Andere Ansätze beinhalten die Kombination des Immun-Checkpoint-Inhibitors Nivolumab mit der epigenetisch wirksamen Substanz Entinostat bei *MYC* amplifizierten Medulloblastomen i.R. einer Phase I/II Studie (NCT03838042) (55). Darüber hinaus stehen Kombinationen verschiedener Modalitäten im Fokus vieler präklinischer Aktivitäten und früher klinischer und translationaler Studien.

6 Verlaufsdagnostik und Nachsorge

Die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen dienen der onkologischen Verlaufsbeurteilung und der Feststellung eines Residualschadensyndroms, das durch den Tumor und/oder die Therapie verursacht wird (4). Art und Frequenz der craniellen und spinalen MRT-Nachsorge (in den ersten Jahren alle 3-4 Monate, danach ggf. seltener) und weiterer 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 (51). Die psychosoziale Versorgung der Kinder und Jugendlichen sowie deren Familien soll entsprechend der S3-Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ erfolgen (50).

Neuropsychologische Untersuchungen sind eine wichtige Basis für die Erkennung und Bewertung therapieassoziiierter Auswirkungen auf Hirnleistungen (6) und für die Planung von Rehabilitationsmaßnahmen (neben neurologischen Rehabilitationsmaßnahmen insbesondere auch eine familien-orientierte Rehabilitation oder altersentsprechende Maßnahmen für Jugendliche und junge Erwachsene nach Krebserkrankung) sowie Interventionsmöglichkeiten (26). Es sollten altersangepasste und international gängige Testverfahren zum Einsatz kommen (33, 32).

Zur Aufdeckung von Spätfolgen und Zweittumoren ist auch nach dem zehnten Jahr eine Nachsorge empfehlenswert (5). Eine multiprofessionelle Begleitung und Versorgung 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 sind meist über die Schulzeit hinaus notwendig, damit geheilten Patienten trotz Spätfolgen eine umfassende Teilhabe in unserer Gesellschaft ermöglicht werden kann (9, 49).

Literatur

- (1) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. 5th ed. Lyon (France): *International Agency for Research on Cancer*, 2021.
- (2) Baroni L. V., Freytes C., Fernandez Ponce N., Oller A., Pinto N., Gonzalez A., Maldonado F. R., Sampor C., Rugilo C., Lubieniecki F., Alderete D. Craniospinal

- irradiation as part of re-irradiation for children with recurrent medulloblastoma. *J Neurooncol* 2021; 155 1:53-61.
- (3) Brock P. R., Maibach R., Childs M., Rajput K., Roebuck D., Sullivan M. J., Laithier V., Ronghe M., Dall'Igna P., Hiyama E., Brichard B., Skeen J., Mateos M. E., Capra M., Rangaswami A. A., Ansari M., Rechnitzer C., Veal G. J., Covezzoli A., Brugieres L., Perilongo G., Czauderna P., Morland B., Neuwelt E. A. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med* 2018; 378 25:2376-85.
 - (4) Bull K. S., Spoudeas H. A., Yadegarfar G., Kennedy C. R., Cclg. Reduction of health status 7 years after addition of chemotherapy to craniospinal irradiation for medulloblastoma: a follow-up study in PNET 3 trial survivors on behalf of the CCLG (formerly UKCCSG). *J Clin Oncol* 2007; 25 27:4239-45.
 - (5) Calaminus G & Baust K. Cancer Survivorship: klinische Programme aus der pädiatrischen Onkologie. *Forum (Heidelberg)* 2022; Vol.37:p.361-6.
 - (6) Camara-Costa H., Bull K. S., Kennedy C., Wiener A., Calaminus G., Resch A., Kieffer V., Lalande C., Poggi G., von Hoff K., Grill J., Doz F., Rutkowski S., Massimino M., Kortmann R. D., Lannering B., Dellatolas G., Chevignard M., Quality of Survival working group of the Brain Tumour Group of Siop-Europe. Quality of survival and cognitive performance in children treated for medulloblastoma in the PNET 4 randomized controlled trial. *Neurooncol Pract* 2017; 4 3:161-70.
 - (7) Carrie C., Grill J., Figarella-Branger D., Bernier V., Padovani L., Habrand J. L., Benhassel M., Mege M., Mahe M., Quetin P., Maire J. P., Baron M. H., Clavere P., Chapet S., Maingon P., Alapetite C., Claude L., Laprie A., Dussart S. Online quality control, hyperfractionated radiotherapy alone and reduced boost volume for standard risk medulloblastoma: long-term results of MSFOP 98. *J Clin Oncol* 2009; 27 11:1879-83.
 - (8) Chang C. H., Housepian E. M., Herbert C., Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969; 93 6:1351-9.
 - (9) Chevignard M. Children with brain tumours need long-term multidisciplinary psychosocial, neurocognitive, academic and rehabilitation follow-up programmes. *Acta Paediatr* 2016; 105 6:574-5.
 - (10) Dhall G., O'Neil S. H., Ji L., Haley K., Whitaker A. M., Nelson M. D., Gilles F., Gardner S. L., Allen J. C., Cornelius A. S., Pradhan K., Garvin J. H., Olshefski R. S., Hukin J., Comito M., Goldman S., Atlas M. P., Walter A. W., Sands S., Sposto R., Finlay J. L. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on "Head Start" III: a multi-institutional, prospective clinical trial. *Neuro Oncol* 2020; 22 12:1862-72.
 - (11) Duffner P. K., Horowitz M. E., Krischer J. P., Friedman H. S., Burger P. C., Cohen M. E., Sanford R. A., Mulhern R. K., James H. E., Freeman C. R., et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328 24:1725-31.
 - (12) Frappaz D., Barritault M., Montane L., Laigle-Donadey F., Chinot O., Le Rhun E., Bonneville-Levard A., Hottinger A. F., Meyronnet D., Bidaux A. S., Garin G., Perol D. MEVITEM-a phase I/II trial of vismodegib + temozolomide vs temozolomide in patients with recurrent/refractory medulloblastoma with Sonic Hedgehog pathway activation. *Neuro Oncol* 2021; 23 11:1949-60.
 - (13) Freyer D. R., Chen L., Krailo M. D., Knight K., Villaluna D., Bliss B., Pollock B. H., Ramdas J., Lange B., Van Hoff D., VanSoelen M. L., Wiernikowski J., Neuwelt E. A., Sung L. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of

- cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 1:63-74.
- (14) Gaab C., Adolph J. E., Tippelt S., Mikasch R., Obrecht D., Mynarek M., Rutkowski S., Pfister S. M., Milde T., Witt O., Bison B., Warmuth-Metz M., Kortmann R. D., Dietzsch S., Pietsch T., Timmermann B., Strater R., Bode U., Faldum A., Kwiecien R., Fleischhack G. Local and Systemic Therapy of Recurrent Medulloblastomas in Children and Adolescents: Results of the P-HIT-REZ 2005 Study. *Cancers (Basel)* 2022; 14 3.
- (15) Goschzik T., Mynarek M., Doerner E., Schenk A., Spier I., Warmuth-Metz M., Bison B., Obrecht D., Struve N., Kortmann R. D., Schmid M., Aretz S., Rutkowski S., Pietsch T. Genetic alterations of TP53 and OTX2 indicate increased risk of relapse in WNT medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2022; 144 6:1143-56.
- (16) Grill J., Geoerger B., Gesner L., Perek D., Leblond P., Canete A., Aerts I., Madero L., de Toledo Codina J. S., Verlooy J., Estlin E., Cisar L., Breazna A., Dorman A., Bailey S., Nicolin G., Grundy R. G., Hargrave D., European Consortium Innovative Therapies for Children with Cancer, the European Society for Paediatric Oncology brain tumor group. Phase II study of irinotecan in combination with temozolomide (TEMIRI) in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a joint ITCC and SIOPE brain tumor study. *Neuro Oncol* 2013; 15 9:1236-43.
- (17) Hovestadt V., Ayrault O., Swartling F. J., Robinson G. W., Pfister S. M., Northcott P. A. Medulloblastomics revisited: biological and clinical insights from thousands of patients. *Nat Rev Cancer* 2020; 20 1:42-56.
- (18) Jabarkheel R., Amayiri N., Yecies D., Huang Y., Toescu S., Nobre L., Mabbott D. J., Sudhakar S. V., Malik P., Laughlin S., Swaidan M., Al Hussaini M., Musharbash A., Chacko G., Mathew L. G., Fisher P. G., Hargrave D., Bartels U., Tabori U., Pfister S. M., Aquilina K., Taylor M. D., Grant G. A., Bouffet E., Mankad K., Yeom K. W., Ramaswamy V. Molecular correlates of cerebellar mutism syndrome in medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2020; 22 2:290-7.
- (19) Keeling C., Davies S., Goddard J., Ramaswamy V., Schwalbe E. C., Bailey S., Hicks D., Clifford S. C. The clinical significance of sub-total surgical resection in childhood medulloblastoma: a multi-cohort analysis of 1100 patients. *EClinicalMedicine* 2024; 69:102469.
- (20) Kieffer V., Chevignard M. P., Dellatolas G., Puget S., Dhermain F., Grill J., Valteau-Couanet D., Dufour C. Intellectual, educational, and situation-based social outcome in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Dev Neurorehabil* 2019; 22 1:19-26.
- (21) Kleinerman R. A. Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations. *Pediatr Radiol* 2009; 39 Suppl 1 Suppl 1:S27-31.
- (22) Kolodziejczak A. S., Guerrini-Rousseau L., Planchon J. M., Ecker J., Selt F., Mynarek M., Obrecht D., Sill M., Autry R. J., Stutheit-Zhao E., Hirsch S., Amouyal E., Dufour C., Ayrault O., Torrejon J., Waszak S. M., Ramaswamy V., Pentikainen V., Demir H. A., Clifford S. C., Schwalbe E. C., Massimi L., Snuderl M., Galbraith K., Karajannis M. A., Hill K., Li B. K., Walsh M., White C. L., Redmond S., Loizos L., Jakob M., Kordes U. R., Schmid I., Hauer J., Blattmann C., Filippidou M., Piccolo G., Scheurlen W., Farrag A., Grund K., Sutter C., Pietsch T., Frank S., Schewe D. M., Malkin D., Ben-Arush M., Sehested A., Wong T. T., Wu K. S., Liu Y. L., Carceller F., Mueller S., Stoller S., Taylor M. D., Tabori U., Bouffet E., Kool M., Sahm F., von Deimling A., Korshunov A., von Hoff K., Kratz C. P., Sturm D., Jones D. T. W., Rutkowski S., van Tilburg C. M., Witt O., Bougeard G., Pajtler K. W., Pfister S. M., Bourdeaut F., Milde T. Clinical outcome

- of pediatric medulloblastoma patients with Li-Fraumeni syndrome. *Neuro Oncol* 2023; 25 12:2273-86.
- (23) Kool M., Korshunov A., Remke M., Jones D. T., Schlanstein M., Northcott P. A., Cho Y. J., Koster J., Schouten-van Meeteren A., van Vuurden D., Clifford S. C., Pietsch T., von Bueren A. O., Rutkowski S., McCabe M., Collins V. P., Backlund M. L., Haberler C., Bourdeaut F., Delattre O., Doz F., Ellison D. W., Gilbertson R. J., Pomeroy S. L., Taylor M. D., Lichter P., Pfister S. M. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012; 123 4:473-84.
- (24) Kortmann R. D., Kuhl J., Timmermann B., Mittler U., Urban C., Budach V., Richter E., Willich N., Flentje M., Berthold F., Slavc I., Wolff J., Meisner C., Wiestler O., Sorensen N., Warmuth-Metz M., Bamberg M. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 2:269-79.
- (25) Kortmann R. D., Timmermann B., Kuhl J., Willich N., Flentje M., Meisner C., Bamberg M. HIT '91 (prospective, co-operative study for the treatment of malignant brain tumors in childhood): accuracy and acute toxicity of the irradiation of the craniospinal axis. Results of the quality assurance program. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 4:162-9.
- (26) Krull K. R., Hardy K. K., Kahalley L. S., Schuitema I., Kesler S. R. Neurocognitive Outcomes and Interventions in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36 21:2181-9.
- (27) Kuhl J., Muller H. L., Berthold F., Kortmann R. D., Deinlein F., Maass E., Graf N., Gnekow A., Scheurlen W., Gobel U., Wolff J. E., Bamberg M., Kaatsch P., Kleihues P., Rating D., Sorensen N., Wiestler O. D. Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT'88/'89. *Klin Padiatr* 1998; 210 4:227-33.
- (28) Lafay-Cousin L., Bouffet E., Strother D., Rudneva V., Hawkins C., Eberhart C., Horbinski C., Heier L., Souweidane M., Williams-Hughes C., Onar-Thomas A., Billups C. A., Fouladi M., Northcott P., Robinson G., Gajjar A. Phase II Study of Nonmetastatic Desmoplastic Medulloblastoma in Children Younger Than 4 Years of Age: A Report of the Children's Oncology Group (ACNS1221). *J Clin Oncol* 2020; 38 3:223-31.
- (29) Lannering B., Rutkowski S., Doz F., Pizer B., Gustafsson G., Navajas A., Massimino M., Reddingius R., Benesch M., Carrie C., Taylor R., Gandola L., Bjork-Eriksson T., Giralt J., Oldenburger F., Pietsch T., Figarella-Branger D., Robson K., Forni M., Clifford S. C., Warmuth-Metz M., von Hoff K., Faldum A., Mosseri V., Kortmann R. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 26:3187-93.
- (30) Le Teuff G., Castaneda-Heredia A., Dufour C., Jaspan T., Calmon R., Devos A., McHugh K., Leblond P., Frappaz D., Aerts I., Zwaan C. M., Ducassou S., Chastagner P., Verschuur A., Corradini N., Casanova M., Rubie H., Riccardi R., Le Deley M. C., Vassal G., Geoerger B., European consortium Innovative Therapies for Children with Cancer. Phase II study of temozolomide and topotecan (TOTEM) in children with relapsed or refractory extracranial and central nervous system tumors including medulloblastoma with post hoc Bayesian analysis: A European ITCC study. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 1:e28032.

- (31) Levy A. S., Krailo M., Chi S., Villaluna D., Springer L., Williams-Hughes C., Fouladi M., Gajjar A. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG randomized Phase II screening trial. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 8:e29031.
- (32) Limond J. A., Bull K. S., Calaminus G., Kennedy C. R., Spoudeas H. A., Chevignard M. P., Brain Tumour Quality of Survival Group International Society of Paediatric Oncology. Quality of survival assessment in European childhood brain tumour trials, for children aged 5 years and over. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19 2:202-10.
- (33) Limond J., Thomas S., Bull K. S., Calaminus G., Lemiere J., Traunwieser T., van Santen H. M., Weiler L., Spoudeas H. A., Chevignard M. Quality of survival assessment in European childhood brain tumour trials, for children below the age of 5 years. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 25:59-67.
- (34) Lospinoso Severini L., Ghirga F., Bufalieri F., Quaglio D., Infante P., Di Marcotullio L. The SHH/GLI signaling pathway: a therapeutic target for medulloblastoma. *Expert Opin Ther Targets* 2020; 24 11:1159-81.
- (35) Massimino M., Vennarini S., Buttarelli F. R., Antonelli M., Colombo F., Minasi S., Pecori E., Feroli P., Giussani C., Schiariti M., Schiavello E., Biassoni V., Erbetta A., Chiapparini L., Nigro O., Boschetti L., Gianno F., Miele E., Modena P., De Cecco L., Pollo B., Barretta F. Optimizing reirradiation for relapsed medulloblastoma: identifying the ideal patient and tumor profiles. *J Neurooncol* 2023; 163 3:577-86.
- (36) Michalski J. M., Janss A. J., Vezina L. G., Smith K. S., Billups C. A., Burger P. C., Embry L. M., Cullen P. L., Hardy K. K., Pomeroy S. L., Bass J. K., Perkins S. M., Merchant T. E., Colte P. D., Fitzgerald T. J., Booth T. N., Cherlow J. M., Muraszko K. M., Hadley J., Kumar R., Han Y., Tarbell N. J., Fouladi M., Pollack I. F., Packer R. J., Li Y., Gajjar A., Northcott P. A. Children's Oncology Group Phase III Trial of Reduced-Dose and Reduced-Volume Radiotherapy With Chemotherapy for Newly Diagnosed Average-Risk Medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2021; 39 24:2685-97.
- (37) Muller K., Mynarek M., Zwiener I., Siegler N., Zimmermann M., Christiansen H., Budach W., Henke G., Warmuth-Metz M., Pietsch T., von Hoff K., von Bueren A., Bode U., Rutkowski S., Kortmann R. D., Fleischhack G., Tippelt S. Postponed is not canceled: role of craniospinal radiation therapy in the management of recurrent infant medulloblastoma--an experience from the HIT-REZ 1997 & 2005 studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88 5:1019-24.
- (38) Mynarek M., Obrecht D., Sill M., Sturm D., Kloth-Stachnau K., Selt F., Ecker J., von Hoff K., Juhnke B. O., Goschzik T., Pietsch T., Bockmayr M., Kool M., von Deimling A., Witt O., Schuller U., Benesch M., Gerber N. U., Sahm F., Jones D. T. W., Korshunov A., Pfister S. M., Rutkowski S., Milde T. Identification of low and very high-risk patients with non-WNT/non-SHH medulloblastoma by improved clinico-molecular stratification of the HIT2000 and I-HIT-MED cohorts. *Acta Neuropathol* 2023; 145 1:97-112.
- (39) Mynarek M., von Hoff K., Pietsch T., Ottensmeier H., Warmuth-Metz M., Bison B., Pfister S., Korshunov A., Sharma T., Jaeger N., Ryzhova M., Zheludkova O., Golanov A., Rushing E. J., Hasselblatt M., Koch A., Schuller U., von Deimling A., Sahm F., Sill M., Riemenschneider M. J., Dohmen H., Monoranu C. M., Sommer C., Staszewski O., Mawrin C., Schittenhelm J., Bruck W., Filipinski K., Hartmann C., Meinhardt M., Pietschmann K., Haberler C., Slavc I., Gerber N. U., Grotzer M., Benesch M., Schlegel P. G., Deinlein F., von Bueren A. O., Friedrich C., Juhnke B. O., Obrecht D., Fleischhack G., Kwiecien R., Faldum A., Kortmann R. D., Kool M., Rutkowski S. Nonmetastatic Medulloblastoma of Early Childhood: Results From the

- Prospective Clinical Trial HIT-2000 and An Extended Validation Cohort. *J Clin Oncol* 2020; 38 18:2028-40.
- (40) Packer R. J., Gajjar A., Vezina G., Rorke-Adams L., Burger P. C., Robertson P. L., Bayer L., LaFond D., Donahue B. R., Marymont M. H., Muraszko K., Langston J., Sposto R. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 25:4202-8.
- (41) Peyrl A., Chocholous M., Kieran M. W., Azizi A. A., Prucker C., Czech T., Dieckmann K., Schmook M. T., Haberler C., Leiss U., Slavc I. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 3:511-7.
- (42) Peyrl A., Chocholous M., Sabel M., Lassaletta A., Sterba J., Leblond P., Nysom K., Torsvik I., Chi S. N., Perwein T., Jones N., Holm S., Nyman P., Morse H., Oberg A., Weiler-Wichtl L., Leiss U., Haberler C., Schmook M. T., Mayr L., Dieckmann K., Kool M., Gojo J., Azizi A. A., Andre N., Kieran M., Slavc I. Sustained Survival Benefit in Recurrent Medulloblastoma by a Metronomic Antiangiogenic Regimen: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol* 2023; 9 12:1688-95.
- (43) Pietsch T., Haberler C. Update on the integrated histopathological and genetic classification of medulloblastoma - a practical diagnostic guideline. *Clin Neuropathol* 2016; 35 6:344-52.
- (44) Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Bailey S., Clifford S. C., Doz F., Kool M., Dufour C., Vassal G., Milde T., Witt O., von Hoff K., Pietsch T., Northcott P. A., Gajjar A., Robinson G. W., Padovani L., Andre N., Massimino M., Pizer B., Packer R., Rutkowski S., Pfister S. M., Taylor M. D., Pomeroy S. L. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2016; 131 6:821-31.
- (45) Riva-Cambrin J., Detsky A. S., Lamberti-Pasculli M., Sargent M. A., Armstrong D., Moineddin R., Cochrane D. D., Drake J. M. Predicting postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 3 5:378-85.
- (46) Robinson G. W., Kaste S. C., Chemaitilly W., Bowers D. C., Laughton S., Smith A., Gottardo N. G., Partap S., Bendel A., Wright K. D., Orr B. A., Warner W. C., Onar-Thomas A., Gajjar A. Irreversible growth plate fusions in children with medulloblastoma treated with a targeted hedgehog pathway inhibitor. *Oncotarget* 2017; 8 41:69295-302.
- (47) Robinson G. W., Orr B. A., Wu G., Gururangan S., Lin T., Qaddoumi I., Packer R. J., Goldman S., Prados M. D., Desjardins A., Chintagumpala M., Takebe N., Kaste S. C., Rusch M., Allen S. J., Onar-Thomas A., Stewart C. F., Fouladi M., Boyett J. M., Gilbertson R. J., Curran T., Ellison D. W., Gajjar A. Vismodegib Exerts Targeted Efficacy Against Recurrent Sonic Hedgehog-Subgroup Medulloblastoma: Results From Phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B and PBTC-032. *J Clin Oncol* 2015; 33 24:2646-54.
- (48) Rutkowski S., Bode U., Deinlein F., Ottensmeier H., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Graf N., Emser A., Pietsch T., Wolff J. E., Kortmann R. D., Kuehl J. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005; 352 10:978-86.
- (49) Scholtes C., Baust K., Weinhold L., Creutzig U., Gnekow A., Hinz A., Kaatsch P., Kreitz K., Langer T., Rutkowski S., Singer S., Spix C., Teske C., Schmid M., Dilloo D., Calaminus G. Health status, health-related quality of life, and socioeconomic outcome in childhood brain tumor survivors: a German cohort study. *Neuro Oncol* 2019; 21 8:1069-81.

- (50) Schröder HM Lilienthal S, Schreiber-Gollwitzer BM, Griesmeier B, Hesselbarth B, Lein-Köhler I, Nest A, Weiler-Wichtl LJ, Leiss U. Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie AWMF S3-Leitlinie. AWMF S3-Leitlinie; Register-Nr. 025/0032019
- (51) Schuster S Hahn B, Beck JD, Calaminus G, Timmermann B, am Zehnhoff-Dinnesen A, Gebauer J, Langer T. Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen. AWMF-S1 Leitlinie, Register-Nr. 025/0022021
- (52) Sienna J., Kahalley L. S., Mabbott D., Grosshans D., Santiago A. T., Paulino A. D. C., Merchant T. E., Manzar G. S., Dama H., Hodgson D. C., Chintagumpala M., Okcu M. F., Whitehead W. E., Laperriere N., Ramaswamy V., Bartels U., Tabori U., Bennett J. M., Das A., Craig T., Tsang D. S. Proton Therapy Mediates Dose Reductions to Brain Structures Associated With Cognition in Children With Medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024; 119 1:200-7.
- (53) Slavic I., Mayr L., Stepien N., Gojo J., Aliotti Lippolis M., Azizi A. A., Chocholous M., Baumgartner A., Hedrich C. S., Holm S., Sehested A., Leblond P., Dieckmann K., Haberler C., Czech T., Kool M., Peyrl A. Improved Long-Term Survival of Patients with Recurrent Medulloblastoma Treated with a "MEMMAT-like" Metronomic Antiangiogenic Approach. *Cancers (Basel)* 2022; 14 20.
- (54) Taylor R. E., Bailey C. C., Robinson K. J., Weston C. L., Ellison D., Ironside J., Lucraft H., Gilbertson R., Tait D. M., Saran F., Walker D. A., Pizer B. L., Lashford L. S., United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee, International Society of Paediatric Oncology. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 4:1184-93.
- (55) van Tilburg C. M., Witt R., Heiss M., Pajtler K. W., Plass C., Poschke I., Platten M., Harting I., Sedlacek O., Freitag A., Meyrath D., Taylor L., Balasubramanian G. P., Jager N., Pfaff E., Jones B. C., Milde T., Pfister S. M., Jones D. T. W., Kopp-Schneider A., Witt O. INFORM2 NivEnt: The first trial of the INFORM2 biomarker driven phase I/II trial series: the combination of nivolumab and entinostat in children and adolescents with refractory high-risk malignancies. *BMC Cancer* 2020; 20 1:523.
- (56) von Bueren A. O., Kortmann R. D., von Hoff K., Friedrich C., Mynarek M., Muller K., Goschzik T., Zur Muhlen A., Gerber N., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Deinlein F., Benesch M., Zwiener I., Kwiecień R., Faldum A., Bode U., Fleischhack G., Hovestadt V., Kool M., Jones D., Northcott P., Kuehl J., Pfister S., Pietsch T., Rutkowski S. Treatment of Children and Adolescents With Metastatic Medulloblastoma and Prognostic Relevance of Clinical and Biologic Parameters. *J Clin Oncol* 2016; 34 34:4151-60.
- (57) von Bueren A. O., von Hoff K., Pietsch T., Gerber N. U., Warmuth-Metz M., Deinlein F., Zwiener I., Faldum A., Fleischhack G., Benesch M., Krauss J., Kuehl J., Kortmann R. D., Rutkowski S. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro Oncol* 2011; 13 6:669-79.
- (58) Waszak S. M., Northcott P. A., Buchhalter I., Robinson G. W., Sutter C., Groebner S., Grund K. B., Brugieres L., Jones D. T. W., Pajtler K. W., Morrissy A. S., Kool M., Sturm D., Chavez L., Ernst A., Brabetz S., Hain M., Zichner T., Segura-Wang M., Weischenfeldt J., Rausch T., Mardin B. R., Zhou X., Baciuc C., Lawerenz C., Chan J. A., Varlet P., Guerrini-Rousseau L., Fuhs D. W., Grajkowska W., Hauser P., Jabado N., Ra Y. S., Zitterbart K., Shringarpure S. S., De La Vega F. M., Bustamante C. D., Ng H.

- K., Perry A., MacDonald T. J., Hernaiz Driever P., Bendel A. E., Bowers D. C., McCowage G., Chintagumpala M. M., Cohn R., Hassall T., Fleischhack G., Eggen T., Wesenberg F., Feychting M., Lannering B., Schuz J., Johansen C., Andersen T. V., Roosli M., Kuehni C. E., Grotzer M., Kjaerheim K., Monoranu C. M., Archer T. C., Duke E., Pomeroy S. L., Shelagh R., Frank S., Sumerauer D., Scheurlen W., Ryzhova M. V., Milde T., Kratz C. P., Samuel D., Zhang J., Solomon D. A., Marra M., Eils R., Bartram C. R., von Hoff K., Rutkowski S., Ramaswamy V., Gilbertson R. J., Korshunov A., Taylor M. D., Lichter P., Malkin D., Gajjar A., Korbel J. O., Pfister S. M. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol* 2018; 19 6:785-98.
- (59) Young S., Phaterpekar K., Tsang D. S., Boldt G., Bauman G. S. Proton Radiotherapy for Management of Medulloblastoma: A Systematic Review of Clinical Outcomes. *Adv Radiat Oncol* 2023; 8 4:101189.
- (60) Zeltzer P. M., Boyett J. M., Finlay J. L., Albright A. L., Rorke L. B., Milstein J. M., Allen J. C., Stevens K. R., Stanley P., Li H., Wisoff J. H., Geyer J. R., McGuire-Cullen P., Stehbens J. A., Shurin S. B., Packer R. J. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999; 17 3:832-45.

Verfahren der Konsensbildung:

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatoren eingearbeitet.

Mitglieder der Expertengruppe:

Thomas Beez, Düsseldorf (DGNC); Brigitte Bison, Augsburg (DGNR); Gabriele Calaminus, Bonn (GPOH); Gudrun Fleischhack, Essen (GPOH); Michael Frühwald, Augsburg (GPOH); J. Kirschner, Freiburg (GNP); Peggy Lüttich, Heidelberg (PSAPOH); Till Milde, Jena, Heidelberg (GPOH); M. Mynarek, Hamburg (GPOH); Stefan Pfister, Heidelberg (GPOH); Torsten Pietsch, Bonn (DGNN); Stefan Rutkowski, Hamburg (GPOH); Rudolf Schwarz, Hamburg (DEGRO, APRO); Ulrich Thomale, Berlin (DGNC); Beate Timmermann, Essen (DEGRO, APRO)

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften:

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

Federführung: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO, besonders die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie APRO, die ebenfalls der GPOH angehört)
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (PSAPOH, gehört der GPOH an)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Die Verabschiedung der Leitlinie hat durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen stattgefunden.

Erklärung über Interessenskonflikte

Die Erklärung von Interessen und der Umgang mit Interessenkonflikten erfolgte nach dem Regelwerk der AWMF. Dazu wurde das Online-Tool der AWMF genutzt. Die Kategorisierung der Interessenkonflikte und das Interessenkonfliktmanagement folgte den Empfehlungen der AWMF-Kommission Leitlinien entsprechend der beigefügten Tabelle. Bei der Überarbeitung dieser Leitlinie lagen keine oder nur geringe Interessenskonflikte bei den Mitgliedern der Expertengruppe vor. Die Details sind der tabellarischen Zusammenfassung zu entnehmen. Die Bewertung der Angaben wurde von Dr. Stephan Lobitz (Koblenz) vorgenommen. Die Interessenkonflikte von Herrn Dr. Lobitz wurden wiederum von Frau Prof. Creutzig (Hannover) bewerten.

Federführender Autor:

Stefan Rutkowski, Hamburg

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. Ursula Creutzig, Hannover
Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt

Dr. Stephan Lobitz, Koblenz

Die Leitlinie richtet sich an Pädiater, Pädiatrische Onkologen und Neuropädiater, Neuroradiologen, (Neuro-) Pathologen, Neurochirurgen und dient zur Information für Psychologen, Strahlentherapeuten und weitere interessierte Ärzte.

Versorgungssektor und Patientenzielgruppe:

Pädiatrische Onkologie, Kinder
und Jugendliche mit
Medulloblastomen

Entwicklungsstufe: S1

Erste Fassung: 1997

Zweite Fassung: Oktober 2001

Dritte Fassung: Januar 2004

Vierte Fassung: März 2006

Fünfte Fassung: September 2008

Sechste Fassung: Oktober 2012

Siebte Fassung: April 2018

Achte Fassung: September 2024

Nächste Aktualisierung geplant: 2029

Versionsnummer:	8.0
Erstveröffentlichung:	01/1997
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	09/2024
Nächste Überprüfung geplant:	09/2029

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