

# Aktuelle und zukünftige Strategien in der interdisziplinären Therapie von Medulloblastomen, supratentoriellen PNET und intrakraniellen Keimzelltumoren im Kindesalter

Rolf-D. Kortmann<sup>1</sup>, Joachim Kühl<sup>2</sup>, Beate Timmermann<sup>1</sup>, Gabriele Calaminus<sup>3</sup>, Karin Dieckmann<sup>4</sup>, Reinhard Wurm<sup>5</sup>, Niels Sörensen<sup>6</sup>, Christian Urban<sup>7</sup>, Ulrich Göbel<sup>3</sup>, Michael Bamberg<sup>1</sup>

**Hintergrund:** Die Chancen auf Heilung haben sich beim Medulloblastom und bei intrakraniellen Keimzelltumoren im Kindesalter in den letzten Jahrzehnten durchgreifend verbessert. So werden heute langfristige Überlebensraten von 60–80% bzw. mehr als 90% erreicht. Das seltene Vorkommen und die Notwendigkeit ärztlicher Erfahrung in der Steuerung der Therapie und ihrer Nebenwirkungen auf hohem Niveau haben dazu geführt, dass heute über 90% der Kinder innerhalb von nationalen und internationalen Studien behandelt werden, um eine ständige Verbesserung der Resultate zu erreichen. Die Weiterentwicklung operativer Verfahren ermöglicht eine zunehmend bessere und schonendere Resektion von Hirntumoren.

**Methode:** Die systemische Strahlenbehandlung des gesamten Liquorraums ist unverändert wesentlicher Therapiebestandteil bei Medulloblastom, supratentoriellen primitiv neuroektodermalen Tumoren (stPNET) und intrakraniellen Keimzelltumoren. Die Einführung von Qualitätssicherungsprogrammen in der Radioonkologie gewährleistet eine präzise Bestrahlung der Zielvolumina und bildet die Grundvoraussetzung für eine Anhebung der Überlebenszeiten.

**Ergebnisse:** Hyperfraktionierte Strahlenbehandlungen bieten beim Medulloblastom und bei stPNET die Möglichkeit, die wirksame Tumordosis anzuheben, ohne gleichzeitig das Nebenwirkungspotential zu erhöhen. Pilotstudien ergaben eine akzeptable Akuttoxizität und eine ausgezeichnete Tumorkontrolle mit Langzeitüberlebensraten von bis zu 96%. Stereotaktische Bestrahlungstechniken zeigen nach vorläufigen Ergebnissen beim Medulloblastom sowohl eine gute Verträglichkeit als auch vielversprechende Tumorkontrollraten bei Rückfall sowie im Rahmen der Primärtherapie und haben ihren Weg bei persistierendem Resttumor in zukünftige Studienprotokolle gefunden. Die alleinige Bestrahlung der reinen Germinome führt nach reduzierten Dosierungen unverändert zu hohen Heilungsraten (100% SIOP CNS GCT 96). Mit cisplatinhaltigen Chemotherapien lassen sich bei sezernierenden Keimzelltumoren zusammen mit Radiotherapie heute Überlebensraten von 80% erreichen. Chemotherapien sind vor allem beim Medulloblastom mit hohen Risikofaktoren und sezernierenden Keimzelltumoren zu einem festen Bestandteil der interdisziplinären Therapie geworden. Von der Weiterentwicklung chemotherapeutischer Protokolle und der Einführung neuer Substanzen kann eine weitere Verbesserung der bisherigen Behandlungsergebnisse erhofft werden.

**Schlussfolgerungen:** Die Bestrebungen der beteiligten Fachgebiete gehen dahin, Modifikationen der einzelnen Therapiekomponenten innerhalb der interdisziplinären Behandlungskonzepte zu entwickeln, um die bisherigen Ergebnisse weiter zu verbessern. Zukünftig sollten die betroffenen Kinder und Jugendlichen möglichst in die bevorstehende prospektive multizentrische Studie HIT 2000 bzw. in die laufende Studie SIOP CNS GCT 96 aufgenommen werden, um die entsprechenden Ergebnisse zu verbessern und adäquate Entscheidungen für zukünftige optimierte Vorgehensweisen zu ermöglichen.

**Schlüsselwörter:** Kinder · Hirntumoren · Stereotaktische Bestrahlung · Medulloblastom · Keimzelltumoren · Hyperfraktionierung

Strahlenther Onkol 2001;177:447–61  
DOI 10.1007/s00066-001-0831-5

<sup>1</sup> Abteilung Strahlentherapie der Universität Tübingen,

<sup>2</sup> Kinderklinik der Universität Würzburg,

<sup>3</sup> Kinderklinik der Universität Düsseldorf,

<sup>4</sup> Abteilung Strahlentherapie des Allgemeinen Krankenhauses Wien, Österreich,

<sup>5</sup> Abteilung Strahlentherapie, Charité, Berlin,

<sup>6</sup> Abteilung Neurochirurgie der Universität Würzburg,

<sup>7</sup> Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Abteilung für Hämatologie/Onkologie, Graz, Österreich.

Eingang: 21. September 2000; Annahme: 27. Juni 2001

### Actual and Future Strategies in Interdisciplinary Treatment of Medulloblastomas, Supratentorial PNET and Intracranial Germ Cell Tumors in Childhood

**Background:** The chances for cure in medulloblastoma, supratentorial primitive neuroectodermal tumors (stPNET) and intracranial germ cell tumors have decisively improved within the last decades. Today long-term survival in the range between 60% and 80% and more than 90%, respectively, can be achieved. The low incidence of brain tumors in childhood and the necessity for optimal patient care has led to the fact that more than 90% of children are treated within national and international controlled studies today in order to assure a constant improvement of therapeutic outcome. Recent developments in neurosurgery achieved complete tumor resections in the majority of children at a low risk for morbidity and mortality.

**Methods:** Systemic irradiation of neuroaxis is an essential part in the management of medulloblastoma, stPNET and intracranial germ cell tumors. The introduction of quality assurance programs in radiooncology assures a precise radiotherapy of target volumes and is a prerequisite to improve survival.

**Results:** Hyperfractionated radiotherapy has the potential of increasing dose to tumor more safely without increasing the risk for late adverse effects. Pilot studies revealed excellent tumor control in medulloblastoma with acceptable acute toxicity and a long-term survival of up to 96%. In medulloblastoma stereotactic radiation techniques reveal an acceptable toxicity and promising results in tumor control in recurrent disease or as primary treatment. They are now part of future treatment protocols in case of persisting residual tumor. Radiotherapy alone in pure germinoma is continuously yielding high cure rates. In secreting germ cell tumors cisplatin containing chemotherapies in conjunction with radiotherapy achieve a long-term survival rate of 80% today. Especially in high risk medulloblastoma and secreting germ cell tumors chemotherapies are playing an increasingly important role in the interdisciplinary management. It can be expected that future developments of chemotherapeutic protocols and the introduction of new cytostatic substances will further improve the therapeutic outcome.

**Conclusions:** The therapeutic endeavors of all those caring for children are aiming to study modifications of the therapeutic components in the interdisciplinary approach in order to optimize the therapeutic strategies. In future the affected children and young adolescents should be accrued for the forthcoming cooperative, prospective trial HIT 2000 and ongoing trial SIOP CNS GCT 96, respectively, in order to provide the body of data supporting the selection of novel and optimized approaches for future treatment strategies.

**Key Words:** Childhood · Brain tumors · Stereotactic radiation therapy · Medulloblastoma · Germ cell tumors · Hyperfractionation

#### Einleitung

Durch Fortschritte bei den diagnostischen Verfahren und den Operationstechniken, durch die Etablierung moderner, computergestützter Bestrahlungsplanungssysteme sowie hochpräziser Radiotherapietechniken und durch die Einführung der Chemotherapie vollzog sich in den letzten 20 Jahren ein durchgreifender Wandel bei der Therapie maligner Tumoren des Zentralnervensystems embryonalen und germinativen Ursprungs [8]. Die hohen therapeutischen Ansprechraten führten zu interdisziplinären Behandlungskonzepten, die eine deutliche Verbesserung der Überlebenszeiten erreichten und weiteren stetigen Fortentwicklungen in Form multizentrischer kooperativer Studien unterliegen, die im deutschsprachigen Raum von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO), der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), international mit der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) durchgeführt werden.

Eine im onkologischen Sinn radikale Operation, d.h. eine Resektion im Gesunden, ist beim Medulloblastom nicht möglich. Ziel der Operation ist die operationsmikroskopisch voll-

ständige Resektion [2]. Sie ist so definiert, dass am Ende der Operation mit dem Operationsmikroskop kein Resttumor mehr nachweisbar ist. Mikrochirurgische Operationstechniken ermöglichen heute vollständige Resektionen auf schonende Weise in einer Vielzahl der Fälle. Im Gegensatz dazu haben sich bei den intrakraniellen Keimzelltumoren zurückhaltende operative Strategien durchgesetzt mit Biopsie zur histologischen Sicherung bei nicht sezernierenden Tumoren der Pinealisregion und Verzicht auf einen operativen Eingriff bei sezernierenden Keimzelltumoren [8].

Die seit Jahrzehnten etablierte systemische Bestrahlung des gesamten Liquorraums spielt unverändert eine zentrale Rolle beim Medulloblastom, bei supratentoriellen primitiv neuroektodermalen Tumoren (stPNET) und intrakraniellen Keimzelltumoren. Die Entwicklung moderner Planungssysteme und Bestrahlungstechniken und die Einführung von Qualitätssicherungsprozessen führten zu einer flächendeckenden, präziseren und qualitativ hochwertigeren Strahlentherapie, die ihren Weg in zukünftige kontrollierte multizentrische Studien gefunden hat [52].

Die Wirksamkeit von Zytostatika konnte in vielen Phase-II-Studien nachgewiesen werden, und sie haben sich heute zu

einem etablierten und wichtigen Therapiebestandteil entwickelt, um die Überlebensraten zu verbessern [19, 59, 61, 74, 77]. Im Gefolge der hohen Heilungsraten bei der Mehrheit der betroffenen Kinder ist die Verbesserung der Lebensqualität zu einem wichtigen Ziel der kurativen interdisziplinären Behandlung geworden. Aktuelle und zukünftige Strategien sind daher darauf ausgerichtet, das Risiko für therapiebedingte Langzeitfolgen, wie z.B. intellektuelle Retardierung oder neuroendokrine Störungen, und Zweitmalignome bei den geheilten Kindern zu vermindern [83].

### Medulloblastom

Etwa 20% aller Hirntumoren im Kindesalter sind Medulloblastome. Sie können in jedem Lebensalter auftreten, werden aber zu 80% unterhalb des 15. Lebensjahres und meist zwischen 2 und 9 Jahren beobachtet. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen [8].

Das Medulloblastom zeichnet sich durch rasches, infiltratives Wachstum mit Invasion des Subarachnoidalraums sowie durch Metastasierung über den Liquorweg aus (Abbildung 1). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt bereits in 25–46% der Fälle eine Metastasierung über die Liquorwege vor [13, 47].

Präoperativ sollte eine kraniale Kernspintomographie zur Verifizierung der klinischen Verdachtsdiagnose und Beurteilung der Hirnstammeteiligung erfolgen. Ebenso empfiehlt es sich, nach Erstoperation innerhalb der ersten 3 Tage erneut eine MR-Untersuchung nativ und unter Gadolinium-Gabe durchzuführen zum Nachweis eines eventuellen Resttumors. Verbliebene und operabel erscheinende Tumoranteile sollten nachreseziert werden. Den ersten therapeutischen Schritt bildet die Operation mit dem Ziel einer möglichst weitgehenden Resektion der Tumormasse. Bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck kann das Anlegen von temporären externen Drainagen notwendig werden, um die Durchführbarkeit der Operation sowie den Allgemeinzustand des Patienten zu verbessern. Wenn infolge der tumorbedingten Liquorzirkulationsstörung präoperativ eine Druckentlastung erfolgen muss, sollte eine temporäre externe Liquordrainage oder eine neuroendoskopische III.-Ventrikulostomie angelegt werden.

### Stadieneinteilung und Risikofaktoren

Die modifizierte Klassifikation nach Harisiadis & Chang [45] wird international akzeptiert, obwohl die prognostische Relevanz des Tumorstadiums T1–T4, das vom Neurochirurgen intraoperativ beurteilt wird, umstritten ist. Daher ist es wichtig, neue Risikofaktoren zu finden, die eine exakte Risikogruppeneinteilung ermöglichen. Unumstritten ist der ungünstige Einfluss von Metastasen, die bei Diagnosestellung in der MRT oder CT erkennbar sind [97].

Untersuchungen in Seattle und Boston sowie die Therapiestudie HIT 88/89 konnten zeigen, dass die rückfallfreie 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten, bei denen postoperativ



**Abbildung 1.** Sagittale, T1-gewichtete, kontrastmittelverstärkte Kernspintomographie eines Medulloblastoms in der hinteren Schädelgrube und einer intraspinalen, intramedullären Metastasierung.

**Figure 1.** Sagittal, T1 weighted, contrast enhanced MRI of a medulloblastoma within the posterior fossa and a spinal, intramedullary metastasis.

kein Resttumor nachweisbar war, um ca. das Doppelte höher lag als von Patienten mit einem Resttumor [15, 47, 59, 61]. Die prognostische Bedeutung des Ansprechens eines Resttumors oder von Metastasen auf eine intensive Chemotherapie wurde bisher nur in den Studien HIT 88/89 und HIT-SKK 87 gezeigt, jedoch in einer POG-Studie sowie in der HIT-91-Studie nicht bestätigt [51, 59, 61, 70]. Ein weiterer prognostischer Faktor ist das Alter der Patienten. In der HIT-91-Studie schnitten ältere Kinder signifikant besser ab als jüngere [51]. Die progressionsfreien 3-Jahres-Überlebenszeiten bei Kindern zwischen dem 3. und 8. Lebensjahr betragen 56% gegenüber 79% bei Kindern zwischen 8 und 18 Jahren.

### Rückfallmuster

Die lokale Tumorkontrolle ist beim Medulloblastom von ausschlaggebender Bedeutung. Für dieses Ziel sind weitgehende makroskopische Tumorfreiheit und eine ausreichende Dosierung der Bestrahlung im Bereich der hinteren Schädelgrube notwendige Voraussetzungen. Die gesamte hintere Schädel-

grube ist der Ort des höchsten Rückfallrisikos, was sich mit der Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnose erklären lässt [94]. Intraoperative Biopsien innerhalb der hinteren Schädelgrube zeigten bei vier von fünf Patienten eine mikroskopische subarachnoidale und bei einem Patienten eine makroskopische Tumoraussaat ohne direkten Kontakt mit dem Primärtumor [94]. In einer anderen Analyse wurde das Ausbreitungsmuster bei 54 Rückfällen von 87 Patienten untersucht. In 26 Fällen war allein die hintere Schädelgrube betroffen, in vier Fällen die supratentoriellen Hirnareale, in elf Fällen ausschließlich der Spinalkanal, und in zehn Fällen bestanden multiple Lokalisationen. Nur in drei Fällen trat eine Metastasierung außerhalb des Zentralnervensystems auf [89].

In der HIT-88/89-Studie fanden sich bei 94 Patienten 54 Rückfälle; hiervon lagen 29 in der hinteren Schädelgrube und neun im Bereich der Frontobasis. Eine meningeale Aussaat wurde bei 13 Kindern und multiple Hirnmetastasen bei drei Kindern beobachtet. In der SIOP-II-Studie traten 115 Rezidive bei 364 Patienten auf. Hiervon waren isoliert im Bereich des primären Tumorsitzes 23 (20,0%) Rückfälle zu finden, supratentoriell unter Mitbeteiligung der Frontalregion 35 Fälle (30,4%) und kombiniert an dieser Stelle mit Rückfällen im Bereich der hinteren Schädelgrube sowie im Spinalkanal 26 Fälle (22,6%).

Nach den aktuellen Ergebnissen der Studie HIT 91 scheint jedoch die relative Rate an Lokalrezidiven abzunehmen. Von 192 Patienten zeigten 52 (27,1%) einen Rückfall, davon neun (17,3%) isoliert in der hinteren Schädelgrube, 18 (34,6%) eine zusätzliche Tumordissemination innerhalb des Zentralnervensystems und 24 (46,6%) eine alleinige Zentralnervensystemmetastasierung. Ein Patient hatte eine ossäre Metastasierung. Im Vergleich zur HIT-88/89-Studie fand sich ein höherer Anteil einer Zentralnervensystemdissemination (34%). Bei Patienten mit fehlender Liquordissemination und postoperativem Resttumor lag die lokale Rückfallrate jedoch bei 61%. Durch den zunehmenden Einsatz moderner bildgebender Verfahren bei der Diagnose des Rezidivs und die im Vergleich zu früheren Untersuchungsreihen höhere Quote makroskopischer Tumortotalresectionen scheint sich jedoch ein Wandel zu vollziehen.

#### Metastasierung außerhalb des Zentralnervensystems

Mit zunehmend verbesserter Kontrolle der Erkrankung innerhalb der kraniospinalen Achse scheint die relative Inzidenz an Metastasen außerhalb des Zentralnervensystems zuzunehmen [92]. Die Literaturdaten hierzu sind jedoch teilweise widersprüchlich. Vor allem in Therapieprotokollen, die ausschließlich auf einer Strahlentherapie beruhen, wurden Knochen- und Lungenmetastasen bis zu einem Anteil von 22,7% der vorkommenden Rezidive gesehen (fünf von 22 Rückfällen) [27, 28]. Werden zusätzlich Chemotherapieprotokolle eingesetzt, scheinen Fernmetastasen außerhalb des Zentralnervensystems deutlich seltener aufzutreten [92]. In dieser re-

trospektiven Analyse an 50 Patienten, die eine alleinige Bestrahlung erhielten, bzw. 39 Patienten, die eine zusätzliche Chemotherapie bekamen, betrug der Anteil an Metastasen außerhalb des Zentralnervensystems 18% (sechs Fälle mit Knochenmetastasen) bei 19 Rückfällen innerhalb des Zentralnervensystems im Vergleich zu keinem Rückfall nach kombinierter Therapie. In der aktuellen HIT-91-Studie wurde nur ein Fall (1,9%) mit Knochenmetastasen gesehen. Hinsichtlich einer alleinigen Bestrahlung war der Anteil von Fernmetastasen in den randomisierten Studien der SIOP und CCG jedoch von untergeordneter Bedeutung [5, 32]. In der SIOP-II-Studie betrug der Anteil 5,7% (sieben von 135 Rückfällen). Sechs Fälle traten zwar nach alleiniger Bestrahlung auf, hiervon waren jedoch drei Fälle mit einem Rezidiv innerhalb des Zentralnervensystems kombiniert [5]. In der CCG-Studie ereigneten sich acht von 73 Rückfällen außerhalb des Zentralnervensystems, ohne dass jedoch eine Zuordnung zum Behandlungsarm erfolgte [32].

#### Strahlentherapie

In der Therapie der strahlenempfindlichen Medulloblastome stellt die Radiatio des gesamten Liquorraums die wesentlichste postoperative Therapiemaßnahme dar. Die ersten Berichte über eine Strahlenbehandlung gehen auf das Jahr 1919 zurück, und bereits um 1930 wurde sie als erfolgversprechende Therapiemaßnahme zum ersten Mal von Cushing in einem kritischen Review in der Literatur beschrieben [25]. Mit Hilfe optimierter Bestrahlungstechniken können heute mit der Kombination aus Operation und Bestrahlung 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 60 und 80% und nach zehn Jahren zwischen 40 bis 60% erzielt werden [5, 10, 11, 32, 51, 72].

Die Qualität der Strahlenbehandlung ist mit dem therapeutischen Ergebnis eng verbunden [20, 21, 42, 53, 68, 72]. Nach retrospektiven Analysen steigt das Rückfallrisiko an, wenn eine technisch inadäquate Therapie erfolgt. In der französischen Analyse von Carrie et al. [21] stieg das Rückfallrisiko von 33% nach einem Protokollverstoß (inadäquate Zielvolumenerfassung bzw. Dosierung) auf 78% an, wenn drei Verstöße vorlagen. In der prospektiven amerikanischen Untersuchungsreihe lag das rückfallfreie 5-Jahres-Überleben nach korrekter Radiotherapie bei 81%, nach Protokollverstößen bei 70% [72]. In der multizentrischen Studie HIT 91 konnte gezeigt werden, dass bundesweit eine präzise Strahlentherapie durchgeführt wird [53]. Bei 91,3% der Patienten wurden derzeit gebräuchliche Lagerungshilfen und individualisierte Abschirmtechniken eingesetzt, um eine reproduzierbare Behandlung zu gewährleisten. Einzel- und Gesamtdosis wurden entsprechend den Protokollrichtlinien bei mehr als 90% der Patienten appliziert. In 80% der Fälle erfolgte eine korrekte Erfassung des Zielvolumens.

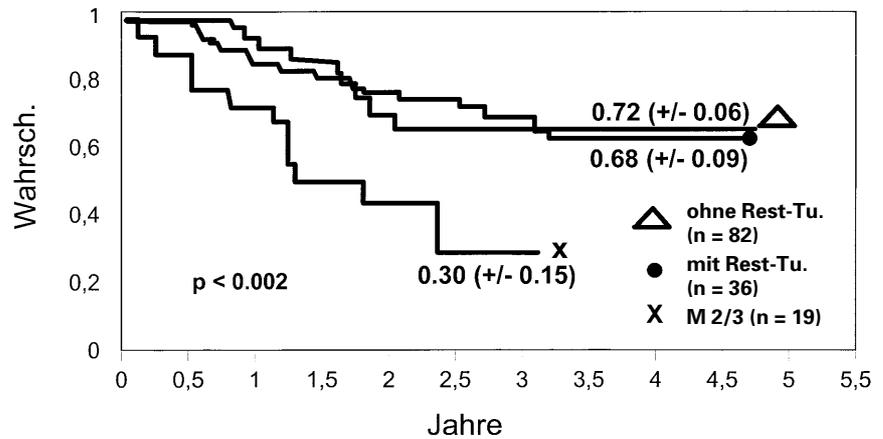
Das hohe Qualitätsniveau hat in den letzten Jahren maßgeblich dazu beigetragen, die Überlebenszeiten anzuheben. So konnte in der HIT-91-Studie eine rückfallfreie 3-Jahres-Überlebenszeit für Kinder mit niedrigem Risikoprofil von

72% (78% im Behandlungsarm mit Erhaltungskemotherapie, hiervon 84% bei Kindern zwischen 6. und 18. Lebensjahr) erreicht werden [51] (Abbildung 2).

Die konventionelle Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse mit 36 Gy galt bisher als Standard. Aktuell eröffnen hyperfraktionierte Konzepte die Möglichkeit einer lokalen Dosisescalation, um die bisher erreichten Ergebnisse weiter zu verbessern. Die hyperfraktionierte Bestrahlung besitzt das Potential, die biologische Wirksamkeit der Strahlenbehandlung gegenüber Tumorgewebe zu steigern, ohne das Risiko für Spätfolgen vor allem auf dem Gebiet neurokognitiver Leistungen und Hormonfunktionen sowie für die Hemmung des Wachstums der Wirbelsäule zu erhöhen [4, 79, 80]. Die lokale Dosisescalation scheint zu einer verbesserten Tumorkontrolle zu führen (Tabelle 1). Bei 38 Patienten mit niedrigen Risikofaktoren wurde nur ein Rückfall in der hinteren Schädelgrube beobachtet, und die progressionsfreie Überlebenszeit lag nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 6½ Jahren bei 96% [4, 79, 80].

Nach amerikanischen Erfahrungen scheint bei konventionell fraktionierter Bestrahlung nach retrospektiven Analysen eine Dosisreduktion auf 23,4 Gy möglich zu sein, wenn keine Risikofaktoren vorliegen [16, 17, 41, 43, 62,

72] (Tabelle 2). Ziel der Absenkung ist die Reduktion vor allem der Spättoxizität, die nach einer neueren Analyse von Mulhern et al. [71] jedoch ausschließlich bei Kindern unterhalb des 9. Lebensjahres von Relevanz ist. Die amerikanische Pilotstudie von Packer et al. [72] erreichte für das Patientenkollektiv mit Standardrisiko ein rückfallfreies 5-Jahres-Überleben von 79%. Diese Überlebensraten entsprechen größtenteils den Ergebnissen der HIT-91-Studie. Die ame-



**Abbildung 2.** Medulloblastom: rückfallfreies 3-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Ausmaß der Resektion und Fernmetastasierung in der Studie HIT 91: nach kompletter Resektion (= ohne Resttumor) 72%, mit Resttumor 68%, bei Metastasierung innerhalb des Zentralnervensystems (= M2/3) 30% [51].

**Figure 2.** Medulloblastoma: 3-year relapse-free survival with respect to extent of resection and metastatic spread within the central nervous system in the study HIT 91: after complete resection (= without residual tumor) 72%, with residual tumor 68%, in metastatic disease within the central nervous system (= M2/3) 30% [51].

**Tabelle 1.** Klinische Ergebnisse nach hyperfraktionierter Strahlentherapie bei Kindern mit Medulloblastomen und supratentoriellen PNET. <sup>a</sup>Teilweise mit Patienten der Untersuchungsserie von 1993 (up-date); l r: low risk; h r: high risk; Chx: Radiochemotherapie.

**Table 1.** Results after hyperfractionated radiotherapy in childhood medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors (stPNET).

Autor	Pat.-Zahl	Therapie	Rückfallfreies Überleben	Nachbeobachtung (Monate)
Prados et al., 1993 [80]	23 l r	24–30 Gy/72 Gy	79%	23
	16 h r	30 Gy/72 Gy + Chx	69%	(> 70)
Halperin et al., 1993 [44]	5 (PNET)	30,6–43,9 Gy/50–63,7 Gy + Chx	4 von 5 Pat. leben in kompl. Remission, 1 Pat. lebt mit stabilem Tumor (2,3 Jahre)	52–96
	1 Pat. Biopsie			
	4 Pat. kompl. Resektion			
Allen et al., 1996 [4]	15 h r (M0)	36 Gy/72 Gy + Chx	93%	75
	4 (M2/3)		50%	35–67
	4 (PNET, M2/M3)		0%	
Marymont et al., 1996 [63]	11 h r (M2/3)	34 Gy/72 Gy + Chx	64%	53
Prados et al., 1999 <sup>a</sup> [79]	16 l r	30 Gy/72 Gy	63%	7–88
	9 h r	30 Gy/72 Gy + Chx	60%	8–56
	11 PNET	30 Gy/72 Gy +/- Chx	7 Rückfälle, davon 5 lokal	14–66

**Tabelle 2.** Medulloblastom: Überlebensraten in Untersuchungsreihen mit Dosisreduktion bei Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse: prospektive/retrospektive Studien (Y), randomisierte Studien (X) (l r: low risk; h r: high risk; n.s.: nicht signifikant; RT: Radiotherapie; Chx: Radiochemotherapie).

**Table 2.** Medulloblastoma: Survival rates in series with dose reductions in irradiation of neuraxis: prospective/retrospective studies (Y), randomized studies (X).

Autor	Pat.-Zahl Standarddosis (35,2/36 Gy)	Pat.-Zahl, red. Dosis (23,4/24 Gy)	Chemotherapie	Überleben (5 Jahre rückfallfrei)	Signifikanz
Brand et al. <sup>(Y)</sup> , 1987 [16]	l r: 8 h r: 11	l r: 7 h r: 12	Keine	l r/low dose: 6/7 h r/low dose: 4/12 l r/Standarddosis: 6/8 h r/Standarddosis: 5/11	n.s.
Levin et al. <sup>(Y)</sup> , 1998 [62]	l r: 37 h r: 10	l r: 25 Gy h r: 35 Gy	Procarbazin, Hydroxyurea während RT	l r: 63% h r: 25%	K.A.
Halberg et al. <sup>(Y)</sup> , 1991 [43]	l r: 19 h r: 14	l r: 15 h r: 24	Standarddosis: keine red. Dosis: Procarbazin, Hydroxyurea	l r/low dose: 77% h r/low dose: 39% l r/Standarddosis: 78% h r/Standarddosis: 78%	n.s.
Deutsch et al. <sup>(X)</sup> , 1991, 1996 (CCSG) [27, 28]	63	60	Keine	Low dose: 40% Standarddosis: 90%	Signifikant (1991, 1996)
Packer et al. <sup>(Y)</sup> , 1994 [74]	57	6	VCR, Cisplatin, CCNU	Low dose: 85% Standarddosis: 85%	n.s.
Bailey et al. <sup>(X)</sup> , 1995 (SIOP II) [5]	l r: 40, nur RT (A) l r: 38, RT/Chx (C)	l r: 36, nur RT (B)	l r: 36, RT/Chx (D)	A: 60,0% B: 69,1% C: 75,3% D: 41,7%	Neg. Effekt der Chx
Goldwein et al. <sup>(Y)</sup> , 1996 [41]	Keine	10 (18 Gy) Alter: < 5 J.	VCR, Cisplatin, CCNU	6 J. rückfallfr. 70%	
Packer et al., 1999 [72]	Keine	l r: 69 Pat.	VCR, Cisplatin, CCNU	5 J. rückfallfr. 79%	

rikanischen Ergebnisse wurden jedoch bei einem hochselektionierten Patientenkollektiv erzielt. In den größeren multizentrischen Studien der CCSG (alleinige postoperative Bestrahlung) und SIOP (SIOP-II-Studie: Chemotherapie vor Bestrahlung) war jedoch eine Dosisreduktion mit einer erhöhten Rückfallrate und einer reduzierten Überlebenszeit verbunden [5, 27, 28]. In der randomisierten Studie der CCSG (CCSG-932) wurde für Niedrigrisikopatienten eine Dosisreduktion von 36 auf 23,4 Gy im Bereich der kraniospinalen Achse unter Beibehaltung der Dosis in der hinteren Schädelgrube untersucht. Eine Interimsanalyse zeigte eine unverträglich hohe Rezidivquote im adjuvanten Bereich des Liquorraums, die zum vorzeitigen Abbruch der Studie führte [27, 28]. Wesentlicher Bestandteil der Studie war ein verlässlicher Ausschluss von Hochrisikofaktoren durch detaillierte neurochirurgische Operationsberichte sowie exakten Einsatz bildgebender Verfahren. Die Anschuldigung einer inadäquaten Patientenzuordnung, die die erhöhten Rezidivquoten verursacht haben sollte, konnte jedoch nach einer aktuellen Analyse wi-

derlegt werden [28]. Auch Patienten, die verlässlich einer Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden konnten, zeigten eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz von Rückfällen außerhalb der primären Tumorregion. Derzeit gibt es keine verlässliche randomisierte Studie, die beide Konzepte bei gleichzeitiger Chemotherapie verglich. Die unter dieser Fragestellung initiierte Studie der CCG wurde mangels Rekrutierung abgebrochen [93]. In der HIT-2000-Studie der GPOH, die in Kooperation mit der APRO der DEGRO konzipiert wurde und die auf den Ergebnissen der HIT-91-Studie aufbaut, wird die hyperfraktionierte Strahlentherapie als experimenteller Arm im Rahmen einer Phase-III-Studie im Vergleich zur konventionell fraktionierten Bestrahlung in reduzierter Dosis untersucht (Abbildung 3).

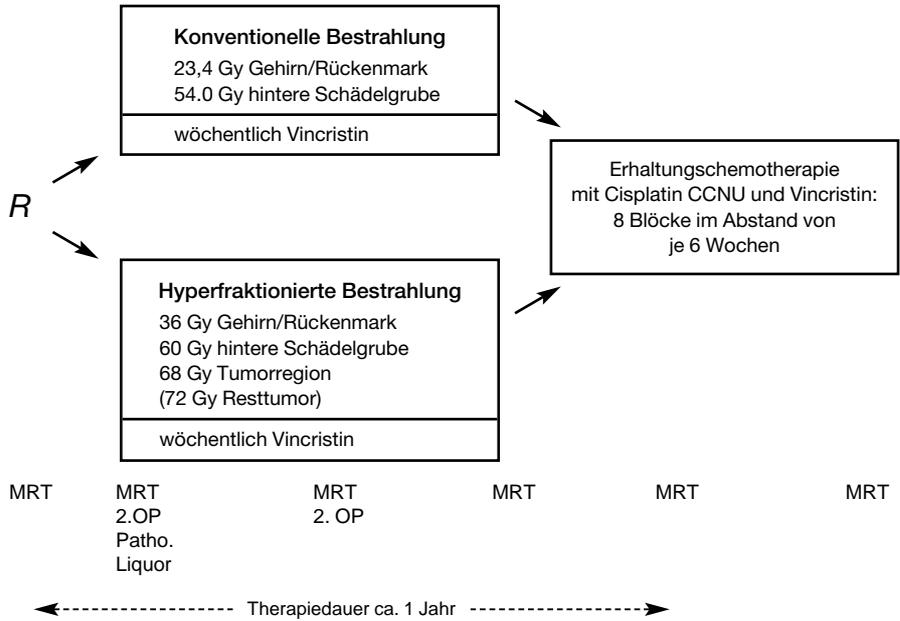
Die Rolle der stereotaktischen Einzeithherapie ist noch unklar. Nach ersten Erfahrungen mit 22 Kindern, die ein Lokalrezidiv nach vorangegangener konventioneller Strahlenbehandlung erlitten (Medulloblastom, Ependyom, Gliome), konnte in 18 Fällen durch eine stereotaktische Einzeit-

behandlung eine Progressionsfreiheit innerhalb eines medianen Nachbeobachtungszeitraums von 8 Monaten erreicht werden. Die Akutreaktionen beschränkten sich auf ein mäßiges Begleitödem und in zwei Fällen auf eine operationsbedürftige Tumornekrose [76]. In einer folgenden Untersuchungsserie wurden 14 Kinder mit einem lokal rezidivierenden Medulloblastom und sieben Kinder mit Resttumor nach konventioneller Strahlenbehandlung im Rahmen der Primärtherapie mit einer stereotaktischen Einzeltherapie behandelt [96]. Alle Patienten, die im Rahmen der Primärtherapie behandelt wurden, blieben rezidivfrei, wohingegen sechs Kinder mit Rezidivtumor zwar lokal kontrolliert blieben, jedoch eine Liquordisseminierung im weiteren Verlauf zeigten [76, 96]. Die stereotaktische Bestrahlung findet daher in erster Linie bei makroskopischem Resttumor nach konventioneller Therapie ihren Stellenwert, sodass dieses Konzept in der HIT-2000-Studie und, in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie, in der HIT-Rezidivstudie als fester Therapiebestandteil bei persistierendem Resttumor aufgenommen wurde.

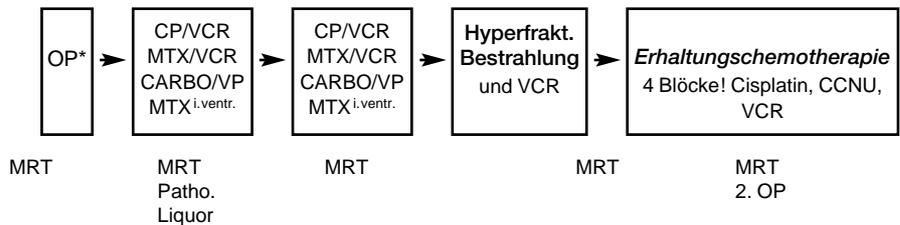
**Chemotherapie**

Das Medulloblastom ist ein chemotherapiesensibler Tumor [56]. Die Chemotherapie spielt daher eine wichtige Rolle in der modernen Behandlung von Kindern mit einem Medulloblastom [61]. In den ersten internationalen Phase-III-Studien lag das ereignis- bzw. rückfallfreie 5-Jahres-Überleben im jeweiligen Chemotherapiearm der drei Studien tendenziell höher: SIOP 56% vs. 42%, CCG 59% vs. 50% und POG 68% vs. 57% [5, 32, 58, 91] (Tabelle 3). Von der Chemotherapie profitierten jedoch nur Kinder mit einem hohen Rezidivrisiko, d.h. mit fortgeschrittenem Tumorstadium (T3/4), mit initialer Metastasierung, nach einer unvollständigen Resektion des Tumors und mit einem niedrigen Alter [32, 91]. Mit der Kombination Cisplatin, CCNU und Vincristin wurde bei Kindern mit „High-Risk“-Medulloblastom ein progressionsfreies Überleben von 85% nach 5 und 9 Jahren erzielt [74]. In der folgenden Studie der CCG (9792) lagen die entsprechenden Überlebenszeiten

**I. Medulloblastom ohne Metastasen – Alter 4 – 21 Jahre**



**II. Medulloblastom mit Metastasen (M1<sup>sign.</sup> -M4) – Alter 4 – 21 Jahre**



**Abbildung 3.** Therapieübersicht der kooperativen multizentrischen GPOH/DEGRO-(APRO-)Studie HIT 2000 für Medulloblastome. Patienten vom 4.–21. Lebensjahr, Hoch- und Niedrigrisikopatienten. R: Randomisierung; MRT: Magnetresonanztomographie; CP: Cyclophosphamid; VCR: Vincristin; MTX: Methotrexat; Carbo: Carboplatin; VP: Etoposid; MTX<sup>i.ventr.</sup>: Methotrexat intraventriculär; OP\*: Erstoperation, fakultativ.

**Figure 3.** Flow chart of the cooperative multicenter trial of the GPOH/DEGRO (APRO) HIT 2000 for medulloblastomas. Patients from 4 to 21 years of age, low and high risk patients.

für Kinder mit „Standard Risk“, nach 5 Jahren bei 79%, ohne dass jedoch die Wirksamkeit im Rahmen einer Phase-III-Studie bisher bewiesen wurde [72, 78] (Tabelle 3). Die bisher besten Resultate wurden mit dieser Kombinationstherapie erreicht, sodass das in der HIT-91-Studie eingesetzte Protokoll auch in der Folgestudie HIT 2000 angewandt wird (siehe Abbildung 3).

**Timing der Chemotherapie**

In der deutschen Pilotstudie HIT 88/89 wurde mit einer intensiven Kombinationschemotherapie mit Ifosfamid/VP-16,

hoch dosiertem Methotrexat und Cisplatin/Cytarabin vor der Bestrahlung bei der Hälfte der Hochrisikokinder mit Resttumor oder Metastasen ein kompletter Response erzielt [61]. In der prospektiv randomisierten Studie HIT 91 für Kinder über 3 Jahre wurde das experimentelle HIT-Regime verglichen mit dem in der CCSG-9792-Studie eingesetzten Protokoll (Cisplatin, CCNU und Vincristin). Trotz viel versprechender Pilotstudienresultate [55, 57, 61, 77] mit postoperativer Chemotherapie konnte jedoch in den randomisierten Studien der SIOP/GPO (MED 84) und CCG (-921) und auch der HIT-91-Studie kein Vorteil einer Sandwich-Chemotherapie im Vergleich zu unmittelbar postoperativer Bestrahlung gezeigt werden [5, 38, 51, 70, 97] (Tabellen 3 und 4). Somit spielt derzeit die postoperative Chemotherapie nur noch bei Patienten mit primärer Metastasierung und bei jungen Kindern eine Rolle, bei denen auf eine Bestrahlung verzichtet werden soll.

#### Chemotherapie bei Säuglingen und Kleinkindern

Bei Kindern unter 3 Jahren sollte nach Möglichkeit auf eine Strahlentherapie verzichtet werden, da ihr Gehirn wegen der noch nicht vollendeten Myelinisierung sehr vulnerabel ist und daher schwere intellektuelle Retardierungen auftreten können [88]. Es wurde gezeigt, dass durch eine postoperative Chemotherapie die Strahlentherapie bei Säuglingen und Kleinkindern um 1–2 Jahre hinausgezögert und die Prognose verbessert werden konnten [30, 60]. In den amerikanischen Studien lag das progressionsfreie 5-Jahres-Überleben von Kindern zwischen 1,5 und 2,9 Jahren nach Chemotherapie und reduzierter Bestrahlung nur bei 32% und ohne Bestrahlung unter 22% [39, 97]. Nach alleiniger Hochdosischemotherapie

überlebten zwar elf von 19 Kindern (58%) unter 6 Jahren [64], die neuropsychologische Testung von zehn Kindern zeigte jedoch einen erheblichen Abfall des Gesamt-IQ [86]. Die bisher höchsten rückfallfreien Überlebensraten wurden mit dem HIT-SKK-92-Protokoll, das die intraventrikuläre Gabe von Methotrexat vorsah, erzielt. Die Therapie ist jedoch möglicherweise mit einem erhöhten Leukenzephalopathierisiko verbunden (vermehrt Marklagerdefekte in kernspintomographischen Kontrolluntersuchungen) [60].

#### Supratentorieller PNET

Die stPNET sind mit ca. 2–3% aller Hirntumoren im Kindesalter sehr selten. Sie entstehen überwiegend in den Großhirnhemisphären oder der Pinealisregion (Pineoblastom). Die Kinder sind etwas jünger, und das lokale Wachstumsverhalten ist aggressiver als beim Medulloblastom. In einer retrospektiven Analyse von 36 Kindern, die zwischen 1970 und 1995 in Toronto behandelt wurden, lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren nur bei 18% [29].

Die Therapie orientierte sich in der Regel an den Protokollen für das Medulloblastom. Dennoch lagen die Überlebensraten nach kombinierter Strahlen- und Chemotherapie um 20–30% niedriger als beim Medulloblastom [23] (Tabelle 4). In der Pilotstudie HIT'88/89 lag das progressionsfreie 5-Jahres-Überleben mit 20% um 32% niedriger im Vergleich zu Kindern mit Medulloblastom [59, 61]. Der Anteil an den Stadien M2 und M3 war mit 10% beim stPNET und 12% beim Medulloblastom vergleichbar. Das progressionsfreie 3-Jahres-Überleben von 44 Kindern, die ab einem Alter von 1,5 Jahren im Rahmen der Studie CCG-921 behandelt wurden, betrug 45% [49]. Mehr als die Hälfte der Kinder war jünger als

**Tabelle 3.** Medulloblastom: Effizienz einer zusätzlichen Chemotherapie: prospektive/retrospektive Analysen (Y), randomisierte Studien (X). Alleinige Strahlentherapie vs. Chemotherapie in Kombination mit Strahlentherapie (Chx). l r: low risk; h r: high risk; (1) ereignisfreies 5-Jahres-Überleben; (2) rezidivfreies 5-Jahres-Überleben; (3) 5-Jahres-Gesamtüberleben; n.a.: nicht analysiert; n.s.: nicht signifikant.

**Table 3.** Medulloblastoma: Efficacy of additional chemotherapy. Prospective/retrospective analyses (Y), randomized studies (X). Radiotherapy alone vs radiotherapy combined with chemotherapy.

Autor	Pat.-Zahl alleinige RT	Pat.-Zahl, RT + Chemotherapie	Überleben ohne Chemotherapie	Überleben mit Chemotherapie	Signifikanz
Tarbell et al. (Y), 1991 [92]	50	39	55% (2) keine Diff. h r/l r	72% (2) keine Diff. h r/l r	n.s.
Tait et al. (X), 1990 (SIOP I) [91]	l r: 56 h r: 81	l r: 57 h r: 82	n.a. (2) 38% (2)	n.a. (2) 55% (2)	Signifikant
Evans et al. (X), 1990 (CCSG) [32]	118	115	50% (1)	59% (1)	n.s., jedoch Vorteil d. Chx bei h r-Pat.
Krischer et al., 1991 [58]	35	36	57% (1) 56,1% (3)	68% (1) 73,6% (3)	p = 0,18 p = 0,07
Bailey et al. (X), 1995 (SIOP II) [5]	l r: 110	l r: 114 h r: 71	64,7% (2) h r: 62	58,9% (2) 51,0% (2)	n.s. 53,0% (2)% n.s.
Pezzotta et al., 1996 (CNS 85) [78]	l r: 11	h r: 27	l r: 27,3% (2)	h r: 55,6% (2)	n.s.

**Tabelle 4.** Medulloblastom: aktuellere prospektive Studien (Y) mit Bestrahlung und Chemotherapie; randomisierte Studien (X) (l r: low risk; h r: high risk; n.a.: nicht analysiert; n.s.: nicht signifikant; RT: Radiotherapie; Chx: Radiochemotherapie).**Table 4.** Medulloblastoma: recent prospective studies with radiotherapy and chemotherapy: randomized studies (X).

Autor	Pat.-Zahl	Bestrahlungsdosis (Neuroachse) (hint. Schädelgrube [SG] 54–55 Gy)	Chemotherapie	Überleben	Signifikanz
Packer et al. <sup>(Y)</sup> , 1994 [74]	63	l r: 23,4 Gy (6 Pat.) h r: 36 Gy (57 Pat.)	VCR, Cisplatin, CCNU	l r: 90% h r: 67%	n.a.
Gentet et al., 1995 [38]	68 l r: 31 h r: 37	36 Gy: Ganzhirn 27 Gy: Spinalkanal	l r: 8 in 1 vor RT h r: 8 in 1 vor und nach RT	5 J. rezidivfr. l r: 74% h r: 57%	n.a.
Cohen et al. <sup>(X)</sup> , 1996 [23]	stPNET 44	36 Gy/54 Gy (hint. SG) < 3 Jahre 23,4 Gy/45 Gy (hint. SG)	I: 8 in 1 vor und nach RT <b>vs.</b> II: VCR, CCNU, Predn. nach RT	3 J. rezidivfr. I: 52% II: 35%	n.s.
Kühl et al., 1998 (HIT 88/89) [61]	l r: 55 h r: 69	35,2 Gy	Procarbazin, Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid, Cisplatin, Ara-C vor RT („Sandwich-Chx“)	5 J. rezidivfr. l r: 61% h r: 33%	p = 0,0007
Zeltzer et al. <sup>(X)</sup> , 1999 [97]	203 (high stage)	36 Gy	I: 8 in 1 vor RT <b>vs.</b> II: VCR, CCNU, Prednisolon nach RT	5 J. rezidivfr. I: 45% II: 63%	p = 0,006
Kortmann et al. <sup>(X)</sup> , 2000 (HIT 91) [51]	l r: 158 h r: 19	35,2 Gy	Procarbazin, Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid, Cisplatin, Ara-C vor RT („Sandwich-Chx“) (A) <b>vs.</b> VCR, Cisplatin, CCNU (B)	3 J. progressionsfr. l r A: 65% l r B: 78% h r A + B: 30%	Arm B überlegen (l r)
Mosijczuk et al., 1993 (POG) [70]	h r: 32	36 Gy	VCR, Cisplatin, Cyclophosphamid, anschl. RT	2 J. progressionsfr. 40% 2 J. Gesamt: 61%	n.a.

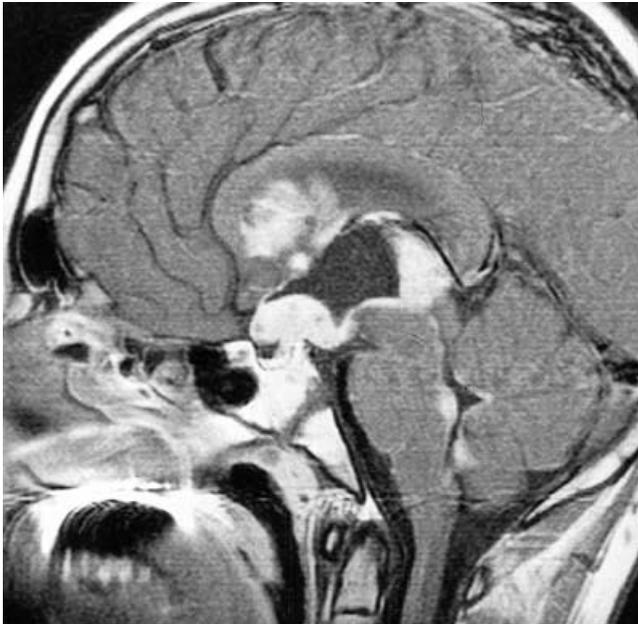
5 Jahre, dagegen nur ein Drittel der High-Risk-Medulloblastompatienten. Alle Kinder mit Metastasen (18%) erlitten ein Rezidiv. In der Pilotstudie HIT-SKK-92 lag die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern mit stPNET mit 23% um 30% niedriger als für Kinder mit Medulloblastom [60, 61]. In der Studie CCG-921 hatten ältere Kinder mit einem Pineoblastom eine gute Prognose mit einem progressionsfreien 3-Jahres-Überleben von 61%; dagegen blieb von acht Kindern, die jünger als 3 Jahre waren, keines rezidivfrei [39, 49]. In der HIT-91-Studie konnte für Kinder ohne Metastasierung in der Altersgruppe 3–18 Jahre eine rückfallfreie 3-Jahres-Überlebenszeit von 60% erreicht werden [54].

Die Intensivierung der Lokaltherapie scheint mit einer verbesserten Tumorkontrolle verbunden zu sein. Nach den Ergebnissen einer Pilotserie von Halperin et al. [44] und Marymont et al. [63] konnte in vielen Fällen durch eine hyperfraktionierte Bestrahlung eine anhaltende komplette Remission bei jedoch geringen Patientenzahlen erreicht werden (siehe Tabelle 1), sodass dieses radiotherapeutische Konzept in der HIT-2000-Studie prospektiv untersucht wird.

#### Intrakranielle Keimzelltumoren

Überwiegend sind die Neoplasien germinativen Ursprungs mittelliniennah in der Pinealisregion, seltener „ektopisch“ suprasellär oder im dritten Ventrikel lokalisiert und können sich subependymal entlang der Seitenventrikel nach ventral sowie in Richtung des vierten Ventrikels ausbreiten (Abbildung 4). Eine spinale Aussaat wird in bis zu 57% der Fälle beobachtet [12, 66]. Überwiegend finden sich reine Germinome, die histogenetisch den germinalen Tumoren von Hoden und Ovar entsprechen. Seltener kommen Chorio- und embryonale Karzinome oder Dottersacktumoren (Yolk Sac) vor, die ebenso wie die Germinome in ihrer reinen Form oder kombiniert als gemischte Keimzelltumoren auftreten können [12, 50, 85].

Wesentlicher Bestandteil der Diagnose zur Differenzierung intrakranieller Keimzelltumoren ist der Nachweis von Tumormarkern in Serum und Liquor ( $\beta$ -HCG, AFP), da bei positivem Testergebnis auf eine histologische Diagnosesicherung verzichtet werden darf. Hiernach wird in sog. sezernierende bzw. nicht sezernierende Keimzelltumoren unterschieden. Besonders wichtig ist die Bestimmung der Tumormarker,



**Abbildung 4.** Germinom der Pinealisloge mit zusätzlichem Herd suprasellär, solider Tumorausbreitung in die Seitenventrikel und leptomeningealer, tapetenartiger Ausdehnung in den dritten und vierten Ventrikel.

**Figure 4.** Germinoma of the pineal gland with an additional lesion in the supratentorial region, tumor spread into the lateral ventricles and leptomeningeal, wallpaper like extension to the third and fourth ventricle.

da bei positivem Markernachweis die Behandlung mit einer Chemotherapie begonnen wird. Bei negativem Markerbefund wird der offenen Biopsie gegenüber der stereotaktischen Diagnostik der Vorrang gegeben, da insbesondere bei gemischten Keimzelltumoren die prognostisch relevanten Zellverbände leicht unentdeckt bleiben können.

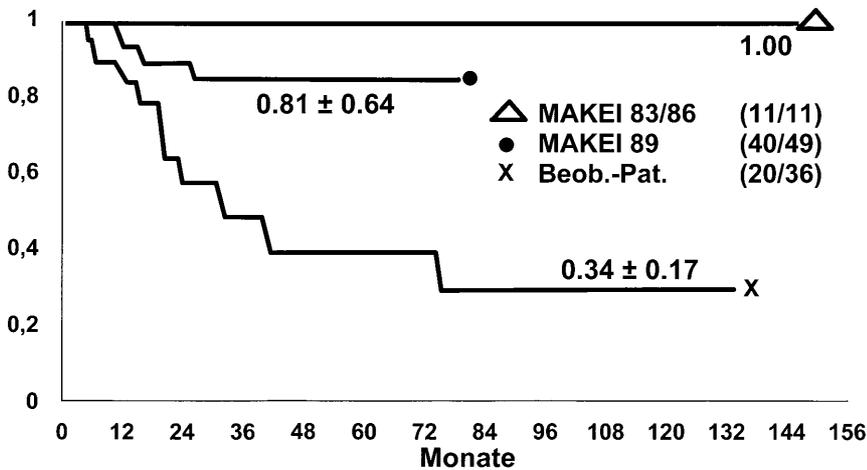
Das Therapiekonzept bei intrakraniellen Keimzelltumoren orientiert sich an den langjährigen günstigen Ergebnissen der deutschen MAKEI-Studie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Die Therapiemodalitäten berücksichtigen das pathobiologische Ausbreitungsmuster und die therapeutische Einflussnahme der einzelnen Agenzien.

### Germinome

Mit alleiniger Strahlenbehandlung der gesamten Neuroachse konnte in der MAKEI-89-Studie bei 49 Patienten eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 92% (von fünf Ereignissen lagen zwei Fälle eines metachronen Keimzelltumors, zwei Fälle einer Metastasierung außerhalb des Zentralnervensystems und nur ein Rückfall innerhalb des Zentralnervensystems vor) erzielt werden gegenüber 34% nach kombinierten Radiochemotherapien oder alleinigen Operationen [9, 19, 40] (Abbildung 5). Die Patienten mit Rückfällen konnten einer erfolgreichen Chemotherapie zugeführt werden [3, 9, 19]. Andere Arbeitsgruppen empfehlen eine kombinierte Behandlung bestehend aus einer intensiven Chemotherapie gefolgt von einer lokal erweiterten Bestrahlung [14, 35]. Die bisherigen Daten bei einer kombinierten Chemo- und Strahlentherapie

der erweiterten Tumorregion sind jedoch widersprüchlich [14, 22]. Die Rate von Felddrandrezidiven betrug in der Untersuchungsserie der italienischen Arbeitsgruppe 71% [14]. In prospektiven Studien der SFOP (Société Française d'Oncologie Pédiatrique) lagen in 7% der Fälle Rezidive außerhalb der primären Tumorregion und intrakraniell vor [22].

Die alleinige intensive Chemotherapie ist mit einer sehr hohen Rückfallrate (22 von 42 Patienten zeigten ein Rezidiv) und mit einer erheblichen Akuttoxizität verbunden (vier therapiebedingte Todesfälle) [7]. Zudem schlossen die chemotherapeutischen Protokolle Substanzen ein, die eine ausgeprägte Langzeittoxizität zeigen können: Bleomycin (pulmonale Toxizität), Etoposid (sekundäre Leukämien), Vinblastin (Neurotoxizität) und Carboplatin (Ototoxizität und Myelosuppression). Die zusätzliche Verwendung von Cyclophosphamid in einer hohen Dosierung ist mit einer akuten kardialen und pulmonalen Toxizität,



**Abbildung 5.** Reine Germinome: Rückfallfreies Überleben. Ergebnisse der Studien (MAKEI 83/86/89): MAKEI 83/86: alleinige Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse (36 Gy), gefolgt von einer Aufsättigung der Tumorregion (14 Gy). MAKEI 89: Dosisreduktion bei der alleinigen Strahlenbehandlung auf 30 Gy bzw. 15 Gy. Beobachtungspatienten: Patienten, die außerhalb des Protokolls mit unterschiedlichsten Therapien behandelt wurden (Chemotherapien, Strahlenbehandlungen mit eingeschränkten Zielvolumina).

**Figure 5.** Pure germinoma: relapse-free survival. Results of the trials (MAKEI 83/86/89): MAKEI 83/86: radiotherapy of craniospinal axis alone (36 Gy), followed by a boost to tumor site (14 Gy). MAKEI 89: Dose reduction down to 30 Gy and 15 Gy, respectively. Follow-up patients: patients, who were not treated according to the protocol guide lines. They received various treatments consisting of chemotherapies and radiotherapy with restricted treatment volumes.

dem Risiko der Sterilität sowie der Zweittumorentstehung verbunden. Die Bestrahlung des gesamten Liquorraums konnte zwar bei allen Patienten eine erneute komplette Remission erreichen, das Gesamtbehandlungskonzept unter Einschluss einer effektiven Salvagetherapie mit Bestrahlung beinhaltet jedoch eine unvermeidbare kumulative Toxizität [67].

#### Sezernierende Keimzelltumoren

Sezernierende Keimzelltumoren werden primär einer Chemotherapie zugeführt, gefolgt von einer möglichen Operation zur Entfernung des Resttumors, der meist nur noch nekrotisches oder teratomatöses Gewebe enthält. Anschließend erfolgt die Strahlentherapie. Die 2-Jahres-Überlebensraten (krankheitsfrei) konnten durch kombinierte Behandlung (Chemotherapie/Strahlenbehandlung des Liquorraums) von nur 6% (Operation/Strahlenbehandlung) auf über 80% gesteigert werden [19, 40]. Die verabreichte Dosis Cisplatin scheint ausschlaggebend für das therapeutische Resultat zu sein. Auch hier wird gegenwärtig in ausländischen Arbeitsgruppen bei sezernierenden Keimzelltumoren nach kompletter Resektion und fehlender Liquoraussaat eine lokal erweiterte Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie überprüft [35]. Nach den Erfahrungen der MAKEI-Studie an 14 Patienten betrug das ereignisfreie Überleben 80% bei einer medianen Nachbeobachtung von 52 Monaten [40]. Die alleinige Chemotherapie ist zwar hoch effektiv hinsichtlich der Ansprechraten, jedoch gleichzeitig mit einem hohen Rückfallrisiko verbunden [7, 34]. Bei 15 Kindern konnte eine komplette Remission nach sechs Kursen Hochdosischemotherapie erzielt werden, trotzdem erlitten 14 Kinder einen lokalen Rückfall [7]. Bei sechs der 14 Kinder führten eine Salvagechemotherapie und Bestrahlung zu einer anhaltenden kompletten Remission, sodass die lokale Tumorkontrolle durch Bestrahlung von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die Chemotherapie scheint demnach dazu in der Lage zu sein, subklinischen leptomeningalen Befall zu kontrollieren.

#### Das SIOP-Konzept

Aufgrund nationaler Erfahrungen in Deutschland, Frankreich, Großbritannien und Italien wurde von der internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) im Jahr 1996 ein gemeinsames Therapieprotokoll erstellt (SIOP CNS GCT 96). Bei reinen Germinomen wurde die Dosis für die Bestrahlung des Liquorraums auf 24 Gy Zielvolumendosis (Tumorgebiet kumulativ 40 Gy) reduziert (Großbritannien, Deutschland). In Italien und Frankreich wird eine kombinierte Behandlung, bestehend aus einer Chemotherapie mit vier alternierenden Kursen Carboplatin/Etoposid und Etoposid/Ifosamid, gefolgt von einer Bestrahlung der erweiterten Tumoregion (40 Gy Zielvolumendosis), untersucht. Nach einer vorläufigen Auswertung beträgt das rückfallfreie Überleben bei 57 Patienten nach alleiniger Bestrahlung 100%, nach kombinierter Therapie 88% (zwei Rückfälle bei 18 Patienten). Bei sezernierenden Keimzelltumoren mit fehlender leptomenin-

gealer Metastasierung folgt auf eine Chemotherapie mit vier Kursen PEI eine Bestrahlung der Tumoregion, bei nachgewiesener Metastasierung eine Bestrahlung des gesamten Liquorraums. Nach Auswertung der Pilotphase, in die 19 Patienten eingeschlossen wurden, beträgt das ereignisfreie Überleben 81% bei einem jedoch noch kurzen Nachbeobachtungszeitraum von median 11 Monaten [18].

#### Schlussfolgerung

Interdisziplinäre Behandlungskonzepte haben sich bei der Therapie des Medulloblastoms, der stPNET und intrakraniellen Keimzelltumoren in den letzten Jahrzehnten durchgesetzt. Die Optimierung neurochirurgischer Operationsverfahren erlaubt heute eine bessere und schonendere Tumoresektion in der hinteren Schädelgrube, supratentoriell und in der Pinealisregion, wobei hier bei nicht sezernierenden Pinealstumoren auf eine Resektion nach heutigem Erkenntnisstand verzichtet werden kann und sich der operative Eingriff auf die Biopsie beschränkt [9].

In der Therapie der strahlenempfindlichen Medulloblastome stellt die Radiatio des gesamten Liquorraums unverändert eine wesentliche Therapiemaßnahme dar. In der multizentrischen Studie HIT 91 konnte gezeigt werden, dass bundesweit eine präzise Strahlentherapie durchgeführt wurde. Das hohe Qualitätsniveau hat in den letzten Jahren maßgeblich dazu beigetragen, die Überlebenszeiten anzuheben, sodass in der Folgestudie HIT 2000 das bisherige prospektive Qualitätssicherungsprogramm fortgesetzt wird [20, 21, 42, 53, 68, 72]. Die prognostisch bedeutsame Kontrolle der Erkrankung in der hinteren Schädelgrube bzw. im Tumorgebiet bei Patienten mit Standardrisiko und die Kontrolle einer metastatischen Erkrankung bei Hochrisikopatienten, die mit einem Überleben von 30% und weniger verbunden ist, erfordert eine Intensivierung der Bestrahlung [32, 51]. Aktuell eröffnen hyperfraktionierte Konzepte die Möglichkeit einer lokalen Dosisescalation, um die bisher erreichten Ergebnisse weiter zu verbessern. Ergebnisse aus amerikanischen Phase-II-Studien belegen die Effektivität mit langfristigen rückfallfreien Überlebenszeiten von bis zu 96% [4, 79, 80]. Dieses Konzept wurde für Kinder und Jugendliche vom 4. bis 21. Lebensjahr als experimenteller Arm in die randomisierte Studie HIT 2000 aufgenommen (siehe Abbildung 3). Eine Dosisreduktion in der konventionellen Fraktionierung von 35,2 Gy (HIT-91-Studie) auf 23,4 Gy im Bereich der Neuroachse scheint nach amerikanischen Ergebnissen möglich zu sein [72]. In der Folgestudie HIT 2000 wurde das Konzept als Standardarm integriert (Abbildung 3).

Die Ergebnisse nach Behandlung der supratentoriellen PNET sind unverändert tendenziell schlechter als beim Medulloblastom [49, 54, 59, 61]. Die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle scheint nach Phase-II-Daten aus Amerika mit einer lokalen Dosisescalation durch Hyperfraktionierung möglich zu sein, sodass diese Strategie ebenfalls in die HIT-2000-Studie aufgenommen wurde [44, 63].

Moderne dreidimensionale Bestrahlungstechniken unter Einschluss der stereotaktischen Einzeltherapie sind im Erwachsenenalter etabliert, jedoch existieren kaum Erfahrungen beim Medulloblastom. Vorläufige Ergebnisse zeigen sowohl eine gute Verträglichkeit als auch viel versprechende Ergebnisse bei Rückfall sowie Primärtherapie, sodass die stereotaktischen Bestrahlungstechniken in zukünftige Studien integriert wurden (HIT 2000).

Von einer zusätzlichen Chemotherapie profitierten Kinder mit primär hohem Rezidivrisiko, d.h. bei fortgeschrittenem Tumorstadium, primärer Metastasierung, nach inkompletter Tumorresektion und bei niedrigem Erkrankungsalter. Obwohl in randomisierten Studien kein Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten ohne Risikofaktoren nachgewiesen werden konnte, zeigten die Ergebnisse der deutschen Studie HIT 91 ein rückfallfreies 3-Jahres-Überleben von 84% (Chemotherapie nach Radiotherapie, Erhaltungchemotherapie) [51]. Mit diesem Konzept wurden bisher die besten Ergebnisse erreicht, obwohl noch unklar bleibt, welcher Therapiebestandteil ausschlaggebend war (qualitativ hochwertige Strahlentherapie oder Erhaltungchemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin). In die Studie HIT 2000 wurde daher die Erhaltungchemotherapie bei Patienten mit Standardrisiko (Medulloblastom und stPNET) als fester Bestandteil integriert.

Bei Kindern unter 3 Jahren sollte nach Möglichkeit auf eine Strahlentherapie verzichtet werden, da ihr Gehirn wegen der noch nicht vollendeten Myelinisierung sehr vulnerabel ist. In den HIT-SKK-Studien konnte mit einer alleinigen, wenn auch intensiven Chemotherapie eine rückfallfreie Überlebenszeit von über 75% erreicht werden, sodass zukünftige therapeutische Strategien darauf ausgerichtet sind, alleinige chemotherapeutische Protokolle weiter zu untersuchen und die Altersgrenze weiter hinauszuschieben [60] (4 Jahre im HIT-2000-Protokoll).

Standardtherapie bei reinen Germinomen ist nach histologischer Sicherung die alleinige Strahlenbehandlung des gesamten Liquorraumes, gefolgt von einer Aufsättigung der Tumorregion. Sie erreicht Heilungsraten auch bei metastatischer Erkrankung von über 90% [9]. Eine Dosisreduktion von 30 Gy (MAKEI 89) auf 24 Gy ist nach Vorausbewertung der SIOP-CNS-GCT-96-Studie unverändert mit einer hohen Heilungsrate verbunden (100%). Demgegenüber ist der Stellenwert der kombinierten Radiochemotherapie noch ungeklärt. Die bisherigen Erfahrungen aus italienischen Pilotprotokollen und aus der französischen prospektiven SFOP-Studie sind widersprüchlich. Es wurden gehäuft Feldrandrezidive beobachtet, die zwischen 7 und 71% lagen [14, 22]. Die alleinige Chemotherapie ist mit einer hohen Rezidivrate behaftet (50%), sodass bei der Hälfte der Patienten eine anschließende Strahlenbehandlung der Neuroachse notwendig wird [7, 34]. Mit einem alleinigen chemotherapeutischen Protokoll ist folglich neben einer unvertretbar hohen Akuttoxizität (therapiebedingte Todesfälle) zusätzlich eine kumulierende Langzeit-

toxizität zu erwarten. Der therapeutische Ansatz einer alleinigen Chemotherapie im Rahmen der Primärbehandlung ist daher von den Gesichtspunkten dauerhafter Remissionsraten und geringer Toxizitäten bei alleiniger Bestrahlung nicht gerechtfertigt. Bei sezernierenden Keimzelltumoren bildet die Chemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie ein gesichertes Behandlungskonzept. Vor allem ausreichend dosierte cisplatinhaltige Chemotherapieprotokolle erreichen langfristige Überlebenszeiten von 80%, die in der Pilotphase der SIOP-CNS-GCT-96-Studie bestätigt werden konnten [18, 40]. Auch hier sind alleinige chemotherapeutische Protokolle mit einer unvertretbaren Rezidivrate und Toxizität verbunden, sodass diese Strategie ebenso wie bei den Germinomen nicht weiter verfolgt werden sollte [7, 34].

Mit dem Anstieg der Heilungsraten setzten sich in den letzten Jahren therapeutische Strategien durch, die darauf ausgerichtet waren, das Risiko für Therapiefolgen, die die Lebensqualität der überlebenden Kinder nachhaltig beeinträchtigen können, zu reduzieren. Diese Konzepte verlangen eine enge Kooperation zwischen den beteiligten Disziplinen. Während die langfristigen Therapiefolgen der Radiotherapie weitestgehend bekannt sind, müssen die Interaktionen zwischen Chemo- und Radiotherapie weiter untersucht werden, um das Risiko für Therapiefolgen, vor allem neurokognitive Defizite, zu begrenzen und um zu vermeiden, dass aus dem „heute“ geheilten Kind ein chronisch erkrankter Patient von „morgen“ wird. Die Kooperation der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO) der deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) mit der GPOH ist daher darauf ausgerichtet, aktuelle und zukünftige Behandlungsprotokolle weiter zu optimieren. Diese Zielsetzungen werden in der initiierten Studie der GPOH HIT 2000 bzw. in den laufenden Studie SIOP CNS GCT 96 verfolgt.

## Literatur

1. Afra D, Muller W, Slowik F, Firsching R. Supratentorial lobar pilocytic astrocytomas: report of 45 operated cases, including 9 recurrences. *Acta Neurochir (Wien)* 1986;81:90-3.
2. Albright AL, Gutkehlch AN, Packer RJ, Price RA, Rourke LB. Prognostic factors in pediatric brain stem gliomas. *J Neurosurg* 1986;65:751-5.
3. Allen JC, Bosl G, Walker R. Chemotherapy trials in recurrent primary intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 1985;3:147-52.
4. Allen JC, Donahue B, DaRosso R, Nierenberg A. Hyperfractionated craniospinal radiotherapy and adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed medulloblastoma and other primitive neuroectodermal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;30:1155-61.
5. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, Phillips A, Neidhardt MK. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. *International Society of Pediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Pediatric Oncology (GPO): SIOP II. Med Pediatr Oncol* 1995;25:166-78.
6. Bakardjiev AI, Barnes PD, Goumnerova LC, Black PM, Scott RM, Pomeroy SL, Billett A, Loeffler JS, Tarbell NJ. Magnetic resonance imaging changes after stereotactic radiation therapy for childhood low grade astrocytoma. *Cancer* 1996;78:864-73.

7. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, Diez B, Villablanca JG, Kellie S, Maher P, Vlamis V, Walker RW, Leibel S, Finlay JL. Chemotherapy without irradiation – a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol* 1996;14:2908–15.
8. Bamberg M, Hess CF, Kortmann RD. Zentralnervensystem. In: Scherer E, Sack H, eds. *Strahlentherapie/Radiologische Onkologie*, Bd 4. Heidelberg: Springer, 1998:763–808.
9. Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D, Gobel U. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 1999;17:2585–92.
10. Bamberg M, Schmitt G, Quast U. Therapie und Prognose des Medulloblastoms, Fortschritte durch neuartige Bestrahlungstechniken. *Strahlentherapie* 1980;156:1–17.
11. Berry MP, Jenkin RD, Keen CW, Nair BD, Simpson WJ. Radiation treatment for medulloblastoma. A 21-year review. *J Neurosurg* 1981;55:43–51.
12. Bjornsson J, Scheithauer BW, Okazaki H, Leech RW. Intracranial germ cell tumors: pathobiological and immunohistochemical aspects of 70 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:32–46.
13. Bloom HJ, Gless J, Bell J, Ashley SE, Gorman C. The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: a study of 610 cases, 1950–1981 [published erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:829]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:723–45.
14. Bouffet E, Baranzelli MC, Patte C, Portas M, Edan C, Chastagner P, Mechinaud Lacroix F, Kalifa C. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicentre SFOP experience. *Société Française d'Onco-gologie Pédiatrique. Br J Cancer* 1999;79:1199–204.
15. Bourne JP, Geyer R, Berger M, Griffin B, Milstein J. The prognostic significance of postoperative residual contrast enhancement on CT scan in pediatric patients with medulloblastoma. *J Neurooncol* 1992;14:263–70.
16. Brand WN, Schneider PA, Tokars RP. Long-term results of a pilot study of low dose cranial-spinal irradiation for cerebellar medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1641–5.
17. Broadbent VA, Barnes ND, Wheeler TK. Medulloblastoma in childhood: long-term results of treatment. *Cancer* 1981;48:26–30.
18. Calaminus G, Andreussi L, Garre ML, Kortmann RD, Schober R, Gobel U. Secreting germ cell tumors of the central nervous system (CNS). First results of the cooperative German/Italian pilot study (CNS sGCT). *Klin Padiatr* 1997;209:222–7.
19. Calaminus G, Bamberg M, Baranzelli MC, Benoit Y, di Montezemolo LC, Fossati Bellani F, Jurgens H, Kuhl HJ, Lenard HG, Curto ML, et al. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive update of the European data. *Neuropediatrics* 1994;25:26–32.
20. Carrie C, Alapetite C, Mere P, Aimard L. Quality control of radiotherapeutic treatment of medulloblastoma in a multicentric study. The contribute of radiotherapy technique to tumor relapse. The French Medulloblastoma Group. *Radiother Oncol* 1992;24:77–81.
21. Carrie C, Hoffstetter S, Gomez F, Moncho V, Doz F, Alapetite C, Murraciale X, Maire JP, Benhassel M, Chapet S, Quetin P, Kolodie H, Lagrange JL, Cuillere JC, Habrand JL. Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma: study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:435–9.
22. Cefalo G, Gianni MC, Lombardi F, Balzarini L, Fossati-Bellani F. Intracranial germinoma: does a cisplatin-based chemotherapeutic regimen permit to avoid whole CNS irradiation. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:303.
23. Cohen BH, Packer RJ. Chemotherapy for medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors. *J Neurooncol* 1996;29:55–68.
24. Collet Solberg PF, Sernyak H, Satin Smith M, Katz LL, Sutton L, Molloy P, Moshang T Jr. Endocrine outcome in long-term survivors of low-grade hypothalamic/chiasmatic glioma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:79–85.
25. Cushing H. Experiences with cerebellar astrocytoma. A critical review. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1930;7:1–86.abstract.
26. de Keizer RJ, de Wolff Rouendaal D, Bots GT, Thomeer RT, Brouwer OF, Vielvoje GJ. Optic glioma with intraocular tumor and seeding in a child with neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol* 1989;108:717–25.
27. Deutsch M, Thomas P, Boyett J. Low stage medulloblastoma: a Children's Cancer Study Group (CCSG) and Pediatric Oncology Group (POG) randomized study of standard versus reduced neuroaxis irradiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:124.
28. Deutsch M, Thomas PR, Krischer J, Boyett JM, Albright L, Aronin P, Langston J, Allen JC, Packer RJ, Linggood R, Mulhern R, Stanley P, Stehbens JA, Duffner P, Kun L, Rorke L, Cherlow J, Freidman H, Finlay JL, Vietti T. Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3, 600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2, 340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma. A Combined Children's Cancer Group-Pediatric Oncology Group Study. *Pediatr Neurosurg* 1996;24:167–76.
29. Dirks PB, Harris L, Hoffman HJ, Humphreys RP, Drake JM, Rutka JT. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children. *J Neurooncol* 1996;29:75–84.
30. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, Sanford RA, Mulhern RK, James HE, Freeman CR, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors [see comments]. *N Engl J Med* 1993;328:1725–31.
31. Dunbar SF, Tarbell NJ, Kooy HM, Alexander E-3, Black PM, Barnes PD, Goumnerova L, Scott RM, Pomeroy SL, La Vally B, et al. Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors: preliminary report [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:531–9.
32. Evans AE, Jenkin RDT, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, Ertel IJ, Kramer S, Chang CH, Leikin SL, Hammond GD. The treatment of medulloblastoma: results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone. *J Neurosurg* 1990;72:572–82.
33. Fauchon F, Hauw JJ, Terrier L, Duyckaerts C, Broglin D, Dougados M, Schaison M, Castaigne P. [Chiasmatic radionecrosis after multifractionated radiotherapy of a temporal glioma]. *Rev Neurol (Paris)* 1985;141:315–7.
34. Finlay J, Walker R, Balmaceda C. Chemotherapy without irradiation for primary central nervous system germ cell tumors: Report of an international study. *Proc ASCO* 1992;11:420.
35. Flamant F, Baranzelli MC, Kalifa C, Lemerle J. Treatment of malignant germ cell tumors in children: experience of the Institute Gustave Roussy and the French Society of Pediatric Oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990;10:99–110.
36. Flickinger JC, Deutsch M, Lunsford LD. Repeat megavoltage irradiation of pituitary and suprasellar tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:171–5.
37. Garvey M, Packer RJ. An integrated approach to the treatment of chiasmatic-hypothalamic gliomas. *J Neurooncol* 1996;28:167–83.
38. Gentet JC, Bouffet E, Doz F, Tron P, Roche H, Thyss A, Plantaz D, Stephan JL, Mottotese C, Ponvert D, Carrie C, Raybaud C, Brunat-Mentigny M, Choux M, Philip T, Zucker JM, Bernard JL. Preirradiation chemotherapy including "eight drugs in 1 day" regimen and high dose methotrexate in childhood medulloblastoma: results of the M7 French cooperative study. *J Neurosurg* 1995;82:608–14.
39. Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P, Albright AL, Wisoff JH, Milstein JM, Allen JC, Finlay JL, et al. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1607–15.
40. Gobel U, Bamberg M, Calaminus G, Gnekow AK, Herrmann HD, Lenard HG, Spaar HJ, Niethammer D, Kuhl J, Harms D. [Improved prognosis of intracranial germ cell tumors by intensified therapy: results of the MAKEI 89 therapy protocol]. *Klin Padiatr* 1993;205:217–24.
41. Goldwein JW, Radcliffe J, Johnson J, Moshang T, Packer RJ, Sutton LN, Rorke LB, D'Angio GJ. Updated results of a pilot study of low dose cranio-spinal irradiation plus chemotherapy for children under five with cerebellar primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:899–904.
42. Grabenbauer GG, Beck JD, Erhardt J, Seegenschmidt MH, Seyer H, Thierauf P, Sauer R. Postoperative radiotherapy of medulloblastoma: Impact of radiation quality on treatment outcome. *Am J Clin Oncol* 1996;19:73–7.
43. Halberg FE, Wara WM, Fippin LF, Edwards MS, Levin VA, Davis RL, Prados MB, Wilson CB. Low-dose craniospinal radiation therapy for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:651–4.
44. Halperin EC, Friedman HS, Schold SC, Jr., Fuchs HE, Oakes WJ, Hockenberger B, Burger PC. Surgery, hyperfractionated craniospinal irradiation, and adjuvant chemotherapy in the management of supratentorial embryonal neuroepithelial neoplasms in children. *Surg Neurol* 1993;40:278–83.

45. Harisiadis L, Chang CH. Medulloblastoma in children: a correlation between staging and results of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2: 833-41.
46. Jenkin D, Angyalfi S, Becker L, Berry M, Buncic R, Chan H, Doherty M, Drake J, Greenberg M, Hendrick B, et al. Optic glioma in children: surveillance, resection, or irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:215-25.
47. Jenkin D, Goddard K, Armstrong D, Becker L, Berry M, Chan H, Doherty M, Greenberg M, Hendrick B, Hoffman H, et al. Posterior fossa medulloblastoma in childhood: treatment results and a proposal for a new staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:265-74.
48. Kanamori M, Shibuya M, Yoshida J, Takayasu M, Kageyama N. Long-term follow-up of patients with optic glioma. *Childs Nerv Syst* 1985;1:272-8.
49. Kim YH, Fayos JV. Intracranial ependymomas. *Radiology* 1977;124:805-8.
50. Kleihues PC, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumor of the central nervous system. In: Scheithauer BW, ed. WHO international histology classification of tumors, 2nd edn. Berlin: Springer, 1993.
51. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, Richter E, Willich N, Flentje M, Berthold F, Slavic 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 [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:269-79.
52. Kortmann RD, Timmermann B, Becker G, Kuhl J, Bamberg M. Advances in treatment techniques and time/dose schedules in external radiation therapy of brain tumors in childhood. *Klin Paediatr* 1998;210:220-6.
53. Kortmann RD, Timmermann B, Kuhl J, Willich N, Flentje P, 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;175:162-9.
54. Kortmann RD, Timmermann B, Kuhl J, Bamberg M. Combined postoperative radio-chemotherapy of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized study HIT '91. *Int J Radiat Biol Phys* 1998; 42:184.abstract.
55. Kovnar EH, Kellie SJ, Horowitz ME, Sanford RA, Langston JW, Mulhern RK, Jenkins JJ, Douglass EC, Etcubanas EE, Fairclough DL, et al. Preirradiation cisplatin and etoposide in the treatment of high-risk medulloblastoma and other malignant embryonal tumors of the central nervous system: a phase II study. *J Clin Oncol* 1990;8:330-6.
56. Kramer ED, Packer RJ. Chemotherapy of malignant brain tumors in children. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:163-85.
57. Kretschmar CS, Tarbell NJ, Kupsky W, Lavally BL, Loeffler JS, Wolfe L, Strand R, Scott RM, Sallan SE. Pre-irradiation chemotherapy for infants and children with medulloblastoma: a preliminary report. *J Neurosurg* 1989; 71:820-5.
58. Krischer JP, Ragab AH, Kun L, Kim TH, Laurent JP, Boyett JM, Cornell CJ, Link M, Luthy AR, Camitta B. Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. A Pediatric Oncology Group study. *J Neurosurg* 1991;74:905-9.
59. Kuhl J, Berthold F. Preirradiation chemotherapy of children with poor-prognosis medulloblastoma: response rate and toxicity of the ifosfamide-containing multidrug regimen HIT '88/'89. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:67-71.
60. Kuhl J, Bode F, Deinlein H, Ottensmeier M, Warmuth-Metz M. Cure of infants with medulloblastoma (M0/M1-stage) by postoperative chemotherapy only. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:169.
61. Kuhl J, Müller HL, Kortmann RDB, L., Deinlein F, Maa E, Graf N, Gnekow A, Scheurlen W, Göbel U, Wolff JEA, Bamberg M, Kaatsch P, Kleihues P, Rating D, Wiestler ODT. Preirradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT '88/'89. *Klin Pädiatr* 1998;210:227-33.
62. Levin VA, Rodriguez LA, Edwards MS, Wara W, Liu HC, Fulton D, Davis RL, Wilson CB, Silver P. Treatment of medulloblastoma with procarbazine, hydroxyurea, and reduced radiation doses to whole brain and spine. *J Neurosurg* 1988;68:383-7.
63. Marymont MH, Geohas J, Tomita T, Strauss L, Brand WN, Mittal BB. Hyperfractionated craniospinal radiation in medulloblastoma. *Pediatr Neurosurg* 1996;24:178-84.
64. Mason WP, Grovas A, Halpern S, Dunkel IJ, Garvin J, Heller G, Rosenblum M, Gardner S, Lyden D, Sands S, Puccetti D, Lindsley K, Merchant TE, O'Malley B, Bayer L, Petriccione MM, Allen J, Finlay JL. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 1998;16:210-21.
65. Massry GG, Morgan CF, Chung SM. Evidence of optic pathway gliomas after previously negative neuroimaging. *Ophthalmology* 1997;104:930-5.
66. Masuzawa T, Shimabukuro H, Nakahara N, Iwasa H, Sato F. Germ cell tumors (germinoma and yolk sac tumor) in unusual sites in the brain. *Clin Neuropathol* 1986;5:190-202.
67. Merchant TE, Davis BJ, Sheldon JM, Leibel SA. Radiation therapy for relapsed CNS germinoma after primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16:204-9.
68. Miralbell R, Bleher A, Huguenin P, Ries G, Kann R, Mirimanoff RO, Notter M, Nouet P, Bieri S, Thum P, Toussi H. Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:523-9.
69. Morantz RA. Radiation therapy in the treatment of cerebral astrocytoma. *Neurosurgery* 1987;20:975-82.
70. Mosijczuk AD, Nigro MA, Thomas PRM, Burger PC, Krischer JP, Morantz RA, Kurdunowicz B, Mulne AF, Towbin RB, Freeman AI, Nigro ED, Friedman HS, Kun LE. Preradiation chemotherapy in advanced medulloblastoma. *Cancer* 1993;72:2755-62.
71. Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PR, Armstrong FD, Friedman HS, Kun LE. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16: 1723-8.
72. Packer RJ, Goldwein HS, Nicholson LG, Vezina JC, Allen MD, Ris K. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A children's cancer group study. *J Clin Oncol* 1999;17:2127-36.
73. Packer RJ, Sutton LN, Bilaniuk LT, Radcliffe J, Rosenstock JG, Siegel KR, Bunin GR, Savino PJ, Bruce DA, Schut L. Treatment of chiasmatic/hypothalamic gliomas of childhood with chemotherapy: an update. *Ann Neurol* 1988;23:79-85.
74. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, Mulne L, Boyett J, D'Angio G, Wechsler Jentsch K, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994;81:690-8.
75. Parker JC, Jr., Smith JL, Reyes P, Vuksanovic MM. Chiasmatic optic glioma after radiation therapy. Neuro-ophthalmologic/pathologic correlation. *J Clin Neuroophthalmol* 1981;1:31-43.
76. Patrice SJ, Tarbell NJ, Goumnerova LC, Shrieve DC, Black PM, Loeffler JS. Results of radiosurgery in the management of recurrent and residual medulloblastoma. *Pediatr Neurosurg* 1995;22:197-203.
77. Pendergrass TW, Milstein JM, Geyer JR, Mulne AF, Kosnik EJ, Morris JD, Heidemann RL, Ruymann FB, Stuntz JT, Bleyer WA. Eight drugs in one day chemotherapy for brain tumors: experience in 107 children and rationale for preradiation chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:1221-31.
78. Pezzota S, Cordero di Montezemolo L, Knerich R, Arrigoni M, Barbara A, Besenon L, Brach del Prever A, Fidani P, Locatelli D, Loiancono G, Magrassi L, Perilongo G, Rigobello L, Urgesi A, Madon E. CNS-85 trial: a cooperative pediatric CNS tumor study - Results of treatment of medulloblastoma patients. *Child's Nerv Syst* 1996;12:87-96.
79. Prados MD, Edwards MSB, Chang SM, Russo C, Davis R, Rabbitt J, Page M, Lamborn K, Wara WM. Hyperfractionated craniospinal radiation therapy for primitive neuroectodermal tumors: Results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:279-85.
80. Prados MD, Wara WM, Edwards MHB, Cogen PH. Hyperfractionated craniospinal radiation for primitive neuroectodermal tumors; early results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28:431-8.
81. Proust F, Coche Dequeant B, Carpentier P, Laquerriere A, Derlon JM, Blond S, Christiaens J, Freger P. [Combination treatment for pilocytic astrocytoma: stereotaxic radiosurgery and endocavitary radiotherapy]. *Neurochirurgie* 1998;44:50-4.
82. Rodriguez LA, Edwards MS, Levin VA. Management of hypothalamic gliomas in children: an analysis of 33 cases. *Neurosurgery* 1990;26: 242-6.

83. Roman DD, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:983-98.
84. Rush JA, Younge BR, Campbell RJ, MacCarty CS. Optic glioma. Long-term follow-up of 85 histopathologically verified cases. *Ophthalmology* 1982; 89:1213-9.
85. Russel DS, Rubinstein LJ. Maldevelopmental tumors and tumor-like lesions. In: Russel DS, Rubinstein LJ, eds. *Pathology of tumors of the nervous system*, 5th edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989:664-751.
86. Sands SA, van Gorp WG, Finlay JL. Pilot neuropsychological findings from a treatment regimen consisting of intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *Childs Nerv Syst* 1998;14:587-9.
87. Shrieve DC, Tarbell NJ, Alexander E-3, Kooy HM, Black PM, Dunbar S, Loeffler JS. Stereotactic radiotherapy: a technique for dose optimization and escalation for intracranial tumors. *Acta Neurochir Wien* 1994; Suppl:62.
88. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, Perilongo G, Kishnani P, Fridman M, Goldwein JW, Meadows AT. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score [see comments]. *J Clin Oncol* 1992;10:1390-6.
89. Silverman CL, Simpson JR. Cerebellar medulloblastoma: the importance of posterior fossa dose to survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1869-76.
90. Stokes MA, Soriano SG, Tarbell NJ, Loeffler JS, Alexander E-3, Black PM, Rockoff MA. Anesthesia for stereotactic radiosurgery in children. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995;7:100-8.
91. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJG. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: The first multi-centre control trial of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 1990;26:464-9.
92. Tarbell NJ, Loeffler JS, Silver B, Lynch E, Lavally BL, Kupsky WJ, Scott RM, Sallan SE. The change in patterns of relapse in medulloblastoma. *Cancer* 1991;68:1600-4.
93. Thomas PRM, Deutsch R, Mulhern J, Stehbens JP, Krischer JM, Boyett JM, Packer RJ. Reduced dose versus standard dose neuraxis irradiation in low stage medulloblastoma: the POG and CCG study. *Med Pediatr Oncol* 1991; 25:167.
94. Tomita T, McLone DG. Spontaneous seeding of medulloblastoma: results of cerebrospinal fluid cytology and arachnoid biopsy from the cisterna magna. *Neurosurgery* 1983;12:265-7.
95. Trigg ME, Swanson JD, Letellier MA. Metastasis of an optic glioma through a ventriculoperitoneal shunt. *Cancer* 1983;52:599-601.
96. Woo C, Stea B, Lulu B, Hamilton A, Cassady JR. The use of stereotactic radiosurgical boost in the treatment of medulloblastomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:761-4.
97. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Li H, Wisoff JH, Geyer JR, McGuire Cullen P, Stehbens JA, Shurin SB, Packer RJ. 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;17:832-45.

**Korrespondenzanschrift:**

Priv.-Doz. Dr. Rolf- D. Kortmann  
Abteilung Strahlentherapie der Universität  
Hoppe-Seyler-Straße 3  
72076 Tübingen  
Deutschland  
Telefon (+49/7071) 29-82165, Fax -5894  
E-Mail: RDKORTMA@MED.UNI-TUEBINGEN.DE