



4 Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren

Die aktuelle Therapie-Optimierungs-Studie HIT 2000 sowie die dafür notwendigen Einrichtungen für die neuroradiologische Referenzbeurteilung, die strahlentherapeutische Qualitätskontrolle, die zentrale Untersuchung des Liquor und die statistische/biometrische Betreuung sind Bestandteile des Behandlungsnetzwerkes HIT und werden derzeit von der Deutschen Kinderkrebsstiftung mit einem hohen Finanzierungsvolumen unterstützt. Den Hauptanteil in dieser Studie machen Kinder und Jugendliche mit einem Medulloblastom aus. Um den Aufbau und die Zielsetzungen von HIT 2000 besser verstehen zu können, werden in diesem Beitrag die Besonderheiten des Medulloblastoms sowie die Ergebnisse der vorausgegangenen Studien dargestellt.

Therapie von Kindern mit einem Medulloblastom

Grundlagen

Die Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) sind mit ca. 20 Prozent aller Krebserkrankungen im Kindesalter die größte Diagnosegruppe unter den soliden Tumoren. Der häufigste bösartige Hirntumor ist im Kindesalter der sog. primitiv neuroektodermale Tumor (PNET), der zu 85% vom Kleinhirn ausgeht und dann Medulloblastom genannt wird. Es entsteht wahrscheinlich durch eine Störung der normalen Kleinhirnentwicklung aus einer nicht ausgereiften Vorläuferzelle des Gehirns. Das Medulloblastom ist der häufigste bösartige Hirntumor im Kindes- und Jugendalter. Es wird gelegentlich auch bei jüngeren Erwachsenen beobachtet. Der Neuropathologe, der die feingewebliche Untersuchung durchführt, unterscheidet histologisch zwischen der klassischen Form, die meist vom Kleinhirnwurm (Vermis) ausgeht, und der selteneren desmoplastischen Variante, die häufiger in den Kleinhirnhälften (Hemisphären) und bei Jugendlichen auftritt.

Das Medulloblastom wächst lokal infiltrierend auch in gesundes Hirngewebe, z.B. in den Hirnstamm, aber auch in den 4. Ventrikel Hirnkammer hinein, und breitet sich entlang der Hirnhäute und Liquorwege (Hirn-Rückenmark-Flüssigkeit) aus. Eine ZNS-Metastasierung durch Ausbrei-

tung von Tumorzellen über die Liquorwege kann zu Beginn bei 1/4 der Kinder im Liquor, der bei einer Lumbalpunktion gewonnen wird, und bei 1/3 der Kinder im Gehirn oder Rückenmark mit der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT=Kernspin) nachgewiesen werden. Außerhalb des ZNS werden nur selten Metastasen (Tochtergeschwülste) in Knochen, Knochenmark, Lunge oder Lymphknoten entdeckt.

Stadieneinteilung und prognostische Faktoren

Die Stadieneinteilung nach Chang (Tabelle 1) wird in einigen Studien noch eingesetzt, obwohl der Einfluss des Tumor-Stadiums T1-T4 auf die Prognose unter einer wirksamen modernen Therapie nicht mehr eindeutig ist. Bedeutender ist der Nachweis eines Resttumors in der früh nach der Operation, d.h. innerhalb von 24 bis 48 (max. 72) Stunden, durchgeführten MRT oder Computertomographie (CT). In Therapiestudien konnte gezeigt werden, dass die Überlebensrate von Kindern mit einem Medulloblastom, bei denen postoperativ kein Resttumor mehr nachweisbar war, doppelt so hoch lag im Vergleich zu Patienten, bei denen noch ein Tumorrest entdeckt wurde. Unumstritten ist der ungünstige Einfluss von Metastasen, die bereits bei Diagnosestellung mit der MRT gefunden wurden.

Da das Alter des Kindes bei Diagnose des Tumors einen großen Einfluss auf die Prognose und auch auf das Ausmaß der tumor- und therapiebedingten Langzeitfolgen hat, muss bei der Therapieplanung auch das Alter der Kinder berücksichtigt werden (Abb. 1).

Therapie - Grundlagen

Das Gehirn ist nicht nur übergeordnetes Zentralorgan für viele körperliche Funktionen, sondern auch der Ort, von dem aus unser Denken und Handeln bestimmt wird. Die Entwicklung der intellektuellen Leistungsfähigkeit und des psychosozialen Verhaltens eines Kindes kann durch einen Hirntumor und die Auswirkungen der Therapie auf das gesunde Gehirn erheblich gestört werden. Die Überlebensrate von Kindern mit einem Medulloblastom war früher sehr schlecht. Das Kinderkrebsregister in Mainz ermittelte, dass nur etwa die Hälfte von 404 Kindern, die vor 1991 wegen eines Medulloblastoms in der BRD behandelt wurden, fünf Jahre und nur 39 Prozent zehn Jahre überlebten. Das Ziel der bundesweiten Therapie-Optimierungs-Studien war nicht nur die Heilung möglichst vieler Kinder, sondern auch die Verringerung therapiebedingter Spätfolgen und damit die Steigerung der Lebensqualität der geheilten Kinder. Dies kann nur im Rahmen von kontrollierten Studien erreicht werden, da sie die bestmöglichen Untersuchungs- und Behandlungsverfahren nach dem neuesten Stand der Erkenntnisse gewährleisten. Diese HIT-(HIRNTUMOR) Studien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) werden von der Universitäts-Kinderklinik Würzburg aus geleitet.

Die Überlebensrate von Kindern mit einem Medulloblastom hat in den beiden letzten Jahrzehnten aus folgenden Gründen eindeutig zugenommen: häufigere Früherkennung; radikalere operative Tumorentfernung auf schonendere Weise; steigende Qualität der Strahlentherapie und Einsatz der Chemotherapie.

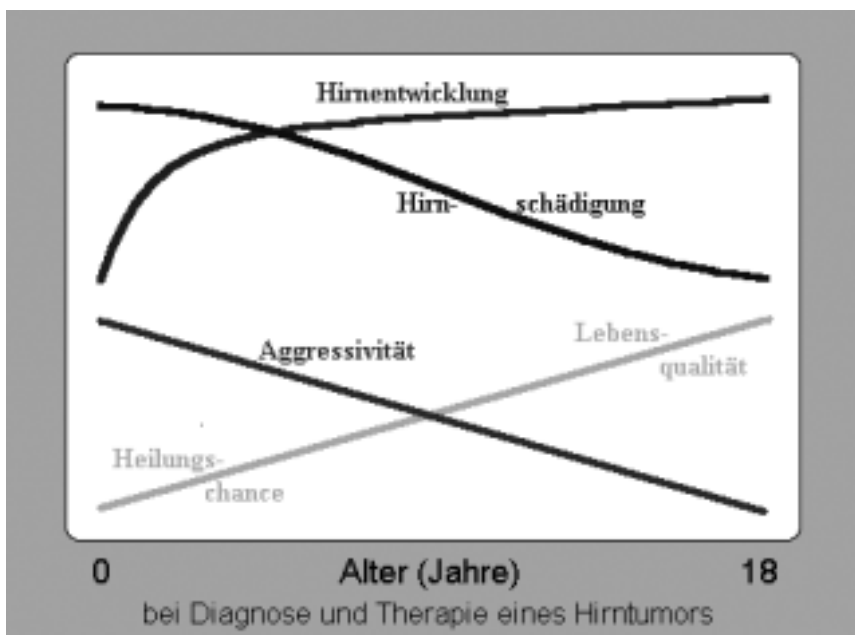


Abb. 1
 Beziehung zwischen Alter und normaler Hirnentwicklung bzw. Hirnschädigung durch den Tumor oder die Therapie (obere Kurven) sowie Altersabhängigkeit der Aggressivität eines Hirntumors und Heilungschance nach einer konventionellen Therapie.

Die Operation

Die sofortige Operation mit Entfernung des Tumors ist bei Kindern, die sich durch die Raumforderung und den erhöhten Hirndruck in einer lebensbedrohlichen Lage befinden, von großer Bedeutung. Am so gewonnenen Tumormaterial kann dann durch die feingewebliche Untersuchung die Art des Tumors festgestellt werden. Eine im onkologischen Sinn radikale Operation, d.h. eine „Resektion im Gesunden“ ist bei Hirntumoren nicht möglich, da gesundes Hirngewebe nicht zerstört werden darf. Ziel der Operation ist die operationsmikroskopisch vollständige Entfernung. Diese ist so definiert, dass am Ende der Operation mit dem Operationsmikroskop kein Resttumor mehr nachweisbar ist. Mikrochirurgische Operationstechniken ermöglichen heutzutage vollständige Resektionen auf schonende Weise bei über der Hälfte der Kinder. Dennoch verbietet sich ein schonungsloses neurochirurgisches Vorgehen, das zu schweren lebenslangen Schäden führt. Im Zweifelsfall soll eher ein Resttumor belassen werden, da dieser durch die zunehmend verbesserte Strahlen- und Chemotherapie erfolgreich bekämpft werden kann.

Eine dauerhafte Ableitung der Hirn-Rückenmark-Flüssigkeit (ventrikuloperitonealer Shunt) wegen einer Liquorzirkulationsstörung muss nur noch bei ca. 20 Prozent der Kinder implantiert werden. Bei kleinen Kindern mit einem Medulloblastom und bei Patienten mit Tumorabsiedelungen (Metastasen) im ZNS wird vom Neurochirurgen ein Zugang zu einer Hirnkammer gelegt. Über dieses 'Ommaya-Reservoir' bzw. diese 'Rickham-Kapsel' kann ein Medikament direkt in die Hirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) gegeben werden. Diese so genannte „intraventrikuläre“ Behandlung ist von experimenteller Natur und unsere Erfahrungen sind noch begrenzt. Im Rahmen unserer Pilotstudie waren nur sehr selten Blutungen oder Infektionen im Gehirn aufgetreten.

Die Bestrahlung

(siehe auch WIR 4/2000, S. 12-14)

Die Heilung von Kindern mit einem Medulloblastom ist in der Regel ohne postoperative Strahlentherapie nicht möglich, da dieser bösartige Tumor wegen seines infiltrativen Wachstums nie onkologisch radikal

operiert werden kann. Dabei genügt es nicht, nur die Tumorregion nachzubestrahlen. Es ist vielmehr eine Bestrahlung des gesamten Liquorraumes unter Einschluss von Gehirn und Rückenmark notwendig, da bei jedem Kind mit einer versteckten Mikrometastasierung über die Liquorwege gerechnet werden muss. Ohne diese kraniospinale Bestrahlung traten häufig Metastasen im gesamten ZNS auf. Als Standard galt bislang eine kraniospinale Bestrahlung von 35 - 36 Gy (Gray) bei 1,6 - 1,8 Gy Einzeldosis, gefolgt von einer Aufsättigung im Primärtumorbereich mit bis zu 20 Gy auf über 50 Gy in einer Fraktionierung (Aufteilung in Einzeldosen) bis maximal 2,0 Gy pro Einzeldosis. Mit der Kombination von Operation und Strahlentherapie wurden in großen multizentrischen Studien Heilungsraten zwischen 40 und 50 Prozent erzielt.

Die Chemotherapie

Das Medulloblastom ist ein chemotherapiesensibler Tumor. Die Behandlung mit Medikamenten, die Tumorzellen vernichten können (Chemotherapie), spielt daher eine wichtige Rolle in der modernen Behandlung von Kindern mit einem Medulloblastom. In internationalen Studien, die bereits Ende der 70er-Jahre durchgeführt wurden, konnte die Wirksamkeit der Chemotherapie mit zwei Zytostatika (Zellgiften) CCNU und Vincristin belegt werden. Von der Chemotherapie profitierten am meisten Kinder mit einem hohen Rückfallrisiko, d.h. mit fortgeschrittenem Tumorstadium (T3/4), mit initialer Metastasierung, nach einer unvollständigen Resektion des Tumors und mit einem niedrigen Alter. In einer amerikanischen Studie (CCG-9792) konnte auch bei Kindern, die keine Risikofaktoren aufwiesen, mit der Dreifachkombination von CCNU, Vincristin und Cisplatin eine exzellente Überlebensrate von 79 Prozent nach fünf Jahren erzielt werden. Die Chemotherapie ermöglichte sogar eine Absenkung der kraniospinalen Bestrahlungsdosis auf 24 Gy.

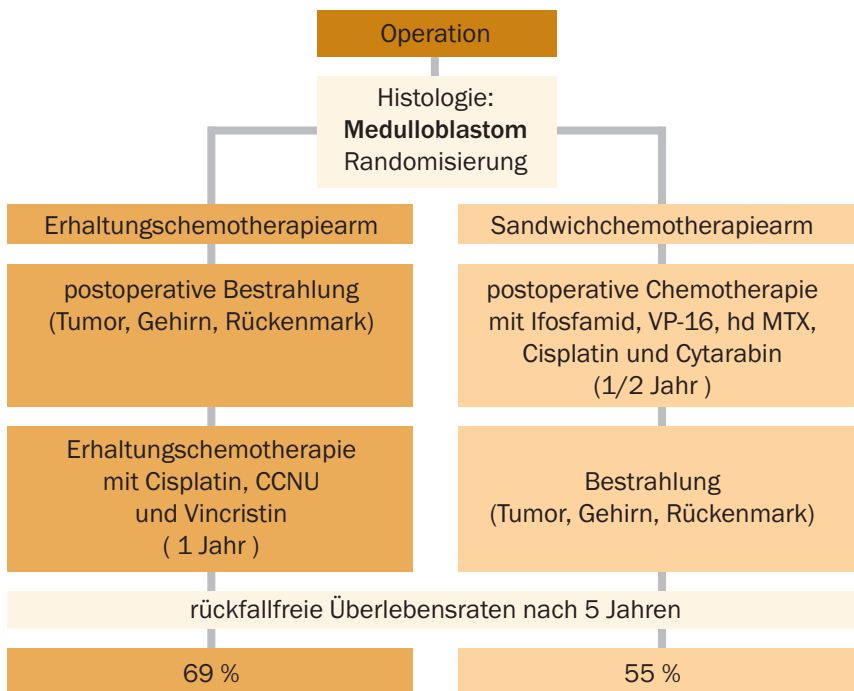


Abb. 2
Design und Ergebnisse der prospektiv randomisierten Therapieoptimierungsstudie HIT'91 zur Behandlung von Kindern mit bösartigen Hirntumoren.

Alter

In den ersten drei Lebensjahren werden 20 Prozent aller Medulloblastome des Kindes- und Jugendalters diagnostiziert. In diesem Alter verhält sich das Medulloblastom wesentlich aggressiver als bei Jugendlichen oder Erwachsenen (Abb. 1), was wahrscheinlich auf der Ebene der Tumorgene vorbestimmt ist. Frühe Rückfälle sind ein Ausdruck dieser Aggressivität. Die Prognose von Kindern, die in den ersten drei Lebensjahren an einem Medulloblastom erkrankten, war daher früher trotz postoperativer Bestrahlung sehr schlecht. Die Rückfälle traten meist innerhalb von 6 Monaten auf und nur 20 Prozent der Kinder überlebten.

Da in den ersten drei Lebensjahren das noch nicht voll ausgereifte Gehirn sehr empfindlich gegenüber schädigenden Einflüssen des Tumors und der Behandlung ist, waren Langzeitfolgen wie z.B. Störungen der geistigen Entwicklung, des Kurzzeitgedächtnisses und der Konzentration sowie der normalen Hormonbil-

dung mit der Folge einer Verminderung des Körperlängenwachstums oder einer Schilddrüsenunterfunktion besonders häufig und ausgeprägt. Dadurch wurde die Lebensqualität der wenigen geheilten Kinder erheblich beeinträchtigt. Wichtige Ziele der klinischen Forschung in der pädiatrischen Neuro-Onkologie waren und sind daher die Verbesserung der Heilungsraten und die Verringerung der gravierenden Spätfolgen bei Kindern, die in den ersten drei Lebensjahren an einem bösartigen Hirntumor erkrankten.

In einer amerikanischen Studie (CCG-921) lag die Überlebensrate von Kindern mit einem Alter zwischen 1,5 und 2,9 Jahren trotz Chemotherapie und Bestrahlung nur bei 32 Prozent. Bei Kindern unter 1,5 Jahren, die nach der Operation nur chemotherapeutisch behandelt wurden, lag die Überlebensrate (3 Jahre ohne Rückfall) nur bei 22 Prozent. In einer anderen Studie (POG) wurde bei Kindern unter drei Jahren, die mit einer intensiven Chemotherapie gefolgt von einer kraniospinalen Bestrahlung behandelt wurden, eine Überlebensrate (2 Jahre ohne Rückfall) von nur 34 Prozent erzielt.

HIT'91

An der Therapiestudie HIT'91 nahmen 70 Kliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz teil. Von August 1991 bis Dezember 1997 wurden mehr als 500 Kinder ab einem Alter von drei Jahren mit einem bösartigen Hirntumor registriert. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit zweier unterschiedlicher Therapiestrategien untersucht (Abb. 2). Die Zuordnung zu einem der beiden Therapiearme wurde nach dem Zufallsprinzip von der Studienzentrale in Würzburg vorgenommen (Randomisierung). Bei 251 Kindern mit einem Medulloblastom erwies sich die postoperative Bestrahlung, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit den drei Medikamenten CCNU, Vincristin und Cisplatin, als die effektivere Strategie im Vergleich zu einer postoperativen Chemotherapie mit einer verzögerten Bestrahlung. 69 Prozent der Kinder hatten nach fünf Jahren noch keinen Rückfall erlitten. Dies lag deutlich höher als bei den Kindern, die vor 1991 in der BRD behandelt wurden. Bei 122 Kindern, die initial keine Metastasen hatten, konnte in HIT'91 im Erhaltungstherapie-Arm sogar eine Überlebensrate von 79 Prozent erzielt werden. Die Therapie-Optimierungsstudie HIT 2000 baut auf diesen exzellenten Ergebnissen auf und setzt bei allen Kindern ab einem Alter von 4 Jahren die Erhaltungstherapie ein.

Von 39 Kindern, die bei Diagnose bereits in der MRT sichtbare Metastasen hatten, überlebten nur 34 Prozent fünf Jahre ohne Rückfall. Keiner der beiden Therapiearme war dabei dem anderen überlegen, so dass in HIT 2000 neue Strategien erprobt werden.

HIT-SKK

Die Bestrahlung des Gehirns, das bei kleinen Kindern noch nicht vollständig ausgereift ist, führte zu intellektuellen (neuro-kognitiven) und hormonellen (neuro-endokrinen) Funktionsstörungen, welche die Lebensqualität erheblich beeinträchtigten. Daher entschloss sich die Arbeitsgruppe für Hirntumoren der GPOH im Jahr 1987, Kinder nicht mehr vor ihrem 3. Geburtstag zu bestrahlen, da erst zu diesem Zeitpunkt die Reifung des Gehirns in den wichtigsten Bereichen abgeschlossen ist.

Die Therapiestudie HIT-SKK'87 für Säuglinge und Kleinkinder unter drei Jahren verfolgte das Ziel, die Überlebensraten durch eine intensive postoperative Chemotherapie zu steigern und die Spätfolgen durch das Verzögern der Bestrahlung bis zum 36. Lebensmonat zu vermindern und dadurch die Lebensqualität der Kinder zu verbessern. Mit dieser neuen Therapiestrategie konnten etwas mehr als die Hälfte der Kinder geheilt werden im Vergleich zu früher mehr als doppelt so viele Kinder. Die geistige Entwicklung der geheilten Kinder war aber trotz der Verzögerung des Bestrahlungsbegins immer noch deutlich beeinträchtigt (Abb. 4).

In der Folgestudie HIT-SKK'92 wurde daher bei Kindern mit einem Alter unter drei Jahren auf die Bestrahlung dann völlig verzichtet, wenn am Ende der intensiven Chemotherapie kein Tumor mehr mit der MRT nachweisbar war. Als Ersatz für die kraniospinale Bestrahlung des Liquorraums erhielten die Kinder das Tumorzellgift Methotrexat (MTX) direkt in eine Hirnkammer (intraventriculär) injiziert. Akute Nebenwirkungen und schwere Veränderungen an der weißen Hirnsubstanz (Leukenzephalopathie) durch MTX wurden nur selten beobachtet. Erfreulicherweise lag die Heilungsrate erneut bei 50 Prozent, obwohl nur 1/4 der geheil-

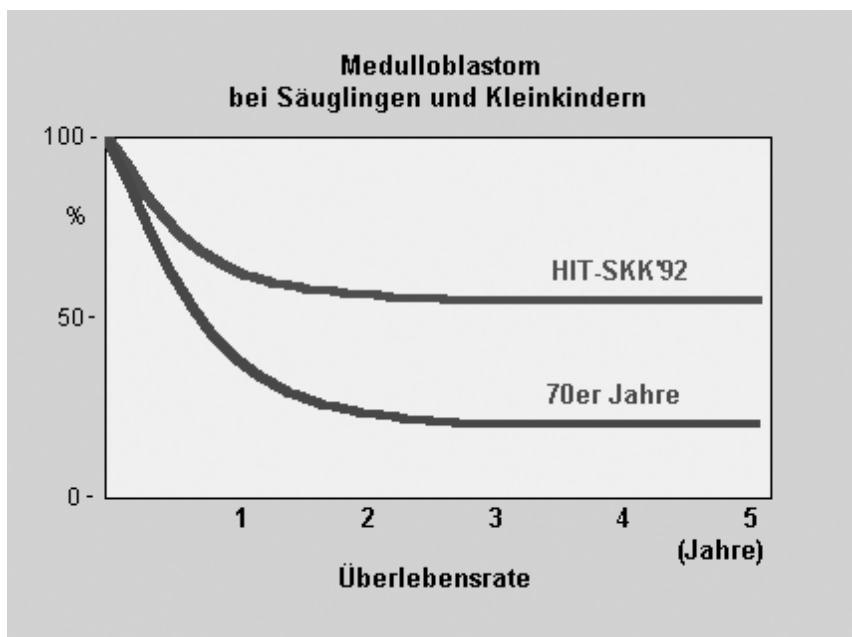


Abb. 3 Überlebensraten von Kindern unter drei Jahren mit einem Medulloblastom, die früher (70er Jahre) postoperativ bestrahlt bzw. in der Studie HIT-SKK'92 postoperativ überwiegend nur chemotherapeutisch behandelt wurden.

ten Kinder bestrahlt werden musste (Abb. 3). Mit dieser innovativen Strategie konnten 61 Prozent der Kinder geheilt werden, die initial keine Metastasen hatten. Bei Kindern ohne Metastasen, deren Tumor auch noch komplett operiert werden konnte, lag

die Heilungsrate sogar bei 77 Prozent. In der Folgestudie HIT 2000 sollen diese erstaunlichen Ergebnisse bestätigt werden. Auch an einigen großen Zentren in Europa wird die Wirksamkeit des HIT-SKK-Protokolls untersucht.

KINDER MIT MEDULLOBLASTOM

Diagnosealter unter 3 Jahren

K-ABC mittlerer Intelligenzquotient

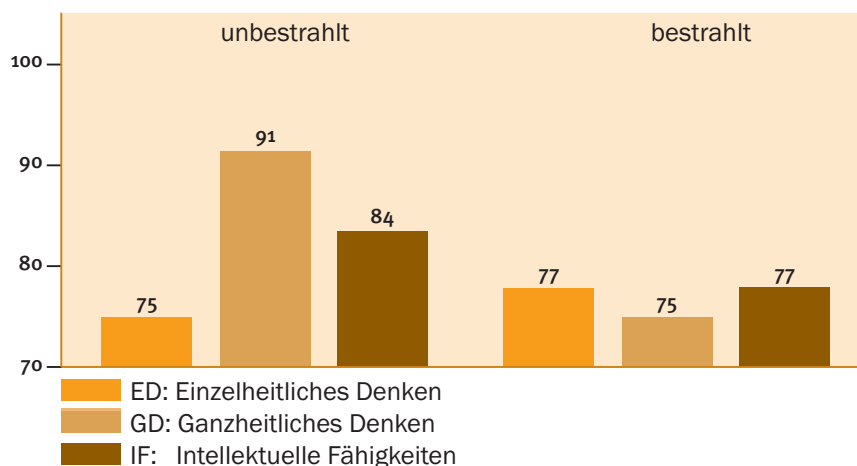


Abb. 4 Intelligenzquotienten von Kindern, die wegen eines Medulloblastoms in den HIT-SKK-Studien bestrahlt bzw. nur chemotherapeutisch behandelt wurden.



Stadieneinteilung des Medulloblastoms nach Chang

| Tumorgroße / - ausdehnung | |
|---------------------------|--|
| T1 | Tumordurchmesser < 3 cm und begrenzt auf Kleinhirnwurm, Dach des 4. Ventrikels (Hirnkammer) oder Kleinhirnhemisphäre |
| T2 | Tumordurchmesser ≥ 3 cm; dringt in eine Nachbarstruktur (z.B. Kleinhirnschenkel) ein oder füllt den 4. Ventrikel teilweise aus |
| T3a | Tumor dringt in 2 Nachbarstrukturen ein oder füllt den 4. Ventrikel vollständig aus mit Ausdehnung zum Aquädukt, Foramen Magendii oder Foramen Luschkae und Hydrozephalus internus (Aufstau der Hirnkammern) |
| T3b | Tumor füllt den 4. Ventrikel vollständig aus und infiltriert den Hirnstamm/Boden des 4. Ventrikels |
| T4 | Ausdehnung jenseits des Aquäduktes bis ins Mittelhirn oder in den 3. Ventrikel oder Ausdehnung bis zum oberen Halsmark |
| M0 | Kein Anhalt für Metastasen |
| M1 | Mikroskopischer Tumorzellnachweis im Liquor (Lumbalpunktion) |
| M2 | Sichtbare (MRT) Metastasen im Gehirn u/o in den Hirnkammern u/o in den Hirnhäuten |
| M3 | Sichtbare (MRT) Metastasen im Bereich des Rückenmarks |
| M4 | Metastasen außerhalb des Zentralnervensystems |

Tabelle 1

IQ und Lebensqualität bei Kindern mit einem Alter unter drei Jahren

Der Einfluss des Tumors und der Behandlung auf die geistige Entwicklung der Kinder wurde im Rahmen der HIT-SKK-Studien untersucht. Dazu wurden viele der geheilten Kinder aus der gesamten Bundesrepublik in Würzburg neuropsychologisch getestet. Die vorläufigen Ergebnisse

der Untersuchungen belegen, dass sich der Verzicht auf die Bestrahlung günstig auf die intellektuelle Entwicklung der geheilten Kinder ausgewirkt hat (Abb.4). Das Ausmaß der Nebenwirkungen von MTX, das intraventrikulär gegeben wurde, war wesentlich geringer als das der Bestrahlung des Gehirns. Die Lebensqualität der geheilten Kinder wurde zusätzlich auch dadurch verbessert, dass bei ihnen keine neuroendokrino-logischen Störungen, wie zum Beispiel ein Mangel an Wachstumshormon oder eine Schilddrüsenunterfunktion, auftraten.

Die Durchführung und der erfolgreiche Abschluss der multizentrischen Therapiestudien HIT'91 und HIT-SKK'87/'92 waren im Wesentlichen nur dank der Förderungen durch die Deutsche Leukämie-Forschungshilfe – Aktion für krebskranke Kinder e.V. – und die Elterninitiative für leukämie- und tumorkranke Kinder Würzburg e.V. möglich gewesen. Mittelbereitstellung für die ersten drei Jahre der Studie HIT 2000 durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung DM 812.000. Ohne diese Studien und ihre Förderung hätte weder die Studie

die HIT 2000 noch das Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren jetzt verwirklicht werden können. Die Studie HIT 2000 sieht vor, allen Patienten bis zu einem Alter von 21 Jahren, die an einem Medulloblastom erkrankt sind, eine nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse bestmögliche und ausgewogene Behandlung zu bieten. Dazu baut die Studie in erster Linie auf den Ergebnissen der vorangegangenen Studien HIT'91 für Kinder ab einem Alter von drei Jahren und HIT-SKK'87/'92 für die jüngeren Kinder auf.

PD Dr. med. Joachim Kühl
 Akademischer Direktor
 Oberarzt der Universitäts-Kinderklinik
 Bereich Pädiatrische Onkologie,
 Neuroonkologie und Hämatologie
 Josef-Schneider-Str. 2, D-97080 Würzburg
 kuehl@mail.uni-wuerzburg.de
 Tel.: 0931-201-3796
 Fax: 0931-201-3730