



Bedeutung der Therapie-Optimierungs-Studien für die erfolgreiche Behandlung krebskranker Kinder

Ein Rückblick auf 25 Jahre Pädiatrische Onkologie in Deutschland

Die Diagnose „Krebs“ bedeutete noch bis in die 60er und 70er Jahre auch bei Kindern ein nahezu sicheres Todesurteil. Im Folgenden wird die Entstehung und Entwicklung der pädiatrischen Onkologie in Deutschland dargestellt, die heute bei etwa 75% aller Kinder mit bösartigen Erkrankungen eine Heilung ermöglicht.

Epidemiologie

Bösartige (= maligne) Erkrankungen sind bei Kindern selten. Im Durchschnitt sind 13,7 pro 100.000 unter 15-jährige Kinder jährlich betroffen. Wichtig für die möglichst vollständige Erfassung aller Erkrankungsfälle war die Gründung des Kinderkrebsregisters am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz am 1. Januar 1980. Das Deutsche Kinderkrebsregister ist heute mit et-

wa 30.000 erfassten Fällen das größte seiner Art. Seit 1991, als mit der Erweiterung der Bundesrepublik die Erfassung ausgedehnt wurde, kommen jährlich bei einer Bevölkerung von 13 Millionen Kindern etwa 1800 Neuerkrankungen hinzu.

Tabelle 1 zeigt die relative Häufigkeit der 1991 bis 2000 gemeldeten Patienten nach den häufigsten Diagnosegruppen (nur Patienten unter 15 Jahren). Die Leukämien und malignen Lymphome überwiegen mit 47%, gefolgt von Tumoren des Zentralnervensystems, embryonalen Tumoren und Sarkomen des Bindegewebes und der Knochen, während Karzinome außerordentlich selten sind (1%). Damit bestehen grundlegende Unterschiede in der absoluten und relativen Häufigkeit der Malignome bei Kindern und Erwachsenen (> 90% Karzinome).

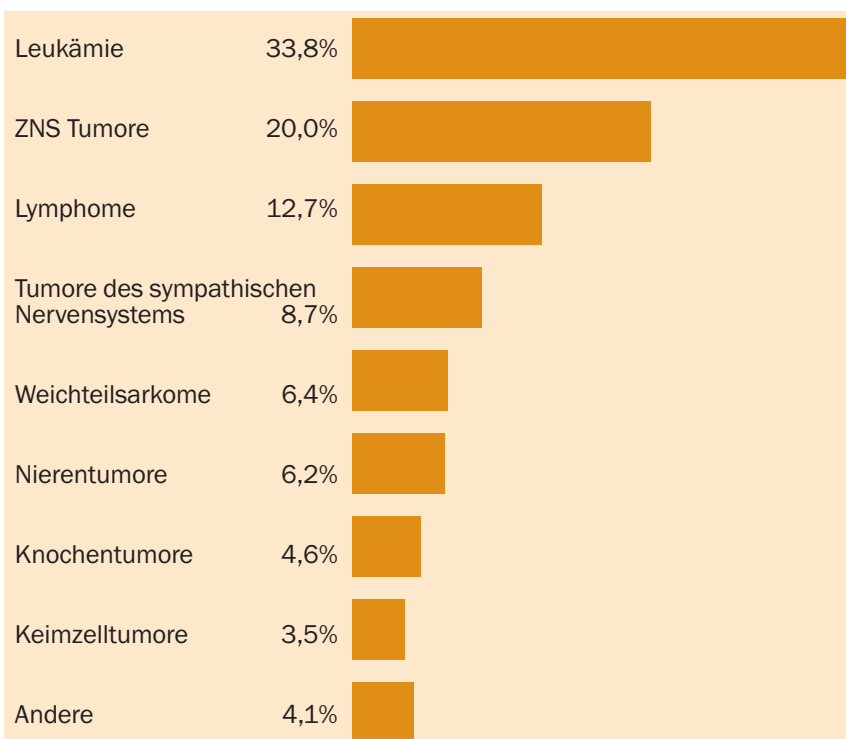


Tabelle 1: Relative Häufigkeit der gemeldeten Patienten nach den häufigsten Einzeldiagnosen (1991-2000)

Ein großer Teil der Tumoren im Kindesalter ist pränatal (vorgeburtlich) angelegt; sie werden als embryonale Tumoren bezeichnet (Neuroblastom, Nephroblastom, Medulloblastom, Retinoblastom, embryonales Rhabdomyosarkom, Keimzelltumoren, Hepatoblastom). Diese Tumoren werden meist bereits in den ersten fünf Lebensjahren diagnostiziert. Bei den übrigen Malignomen ist die Altersverteilung zum Teil sehr unterschiedlich. Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL), die häufigste Einzeldiagnose, betrifft überwiegend 1 bis 6 Jahre alte Kinder, während bei älteren Kindern Knochentumoren und Lymphome eine vergleichsweise hohe Inzidenz (= Fallzahl) aufweisen.

Zusammenarbeit in der Pädiatrischen Onkologie im Rahmen von Therapie-optimierungsstudien

Angesichts der Seltenheit von malignen Erkrankungen im Kindesalter haben sich die Pädiatrischen Onkologen schon in den siebziger Jahren zusammengeschlossen, um ausreichende Erfahrung in der Therapie so seltener Erkrankungen zu generieren.

Sechs Jahre nachdem 1968 Professor Donald Pinkel aus Memphis, USA, auf einem Vortrag in München seine Heilungsergebnisse bei Kindern mit ALL vorstellte, wurden nahezu gleiche Ergebnisse innerhalb einer ersten gemeinsamen Therapie-studie zur Behandlung der ALL in Deutschland erreicht. Die 1976 von Professor Hannsjörg Riehm gegründete BFM (Berlin, Frankfurt, Münster)-Studiengruppe ist durch ihr Behandlungskonzept und die erreichten hohen Heilungsraten bei der ALL international bekannt geworden. Heute beteiligen sich pädiatrisch-onkologisch tätige Ärzte an über 70 deutschen, österreichischen und Schweizer Kliniken an dieser Kooperation. Am internationalen Standard gemessen sind dadurch beispielgebende Behandlungsergebnisse erzielt worden (s. *Tabelle 2*).

In Deutschland werden derzeit über 90% der an Krebs erkrankten Kinder

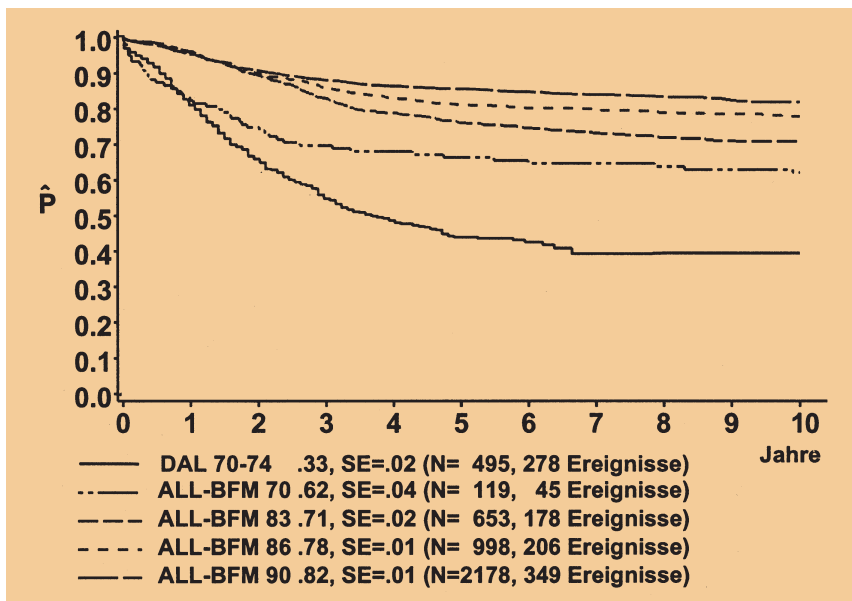


Tabelle 2: Anstieg der Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie

und Jugendlichen in 23 aktive Therapiestudien der GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) eingeschlossen und einheitlich behandelt (s. Tabelle 3). Nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters liegt der relative Anteil von Studienpatienten je nach Diagnose zwischen 92% und 100%. Der hohe Anteil der in Therapiestudien erfassten und dokumentierten Patienten hat Deutschland im internationalen Vergleich eine herausragende Stellung in der Qualität von klinischer Krebsforschung und Krebsbehandlung im Kindesalter verschafft. Die Spitzenstellung beruht auf der Behandlungslogistik der Pädiatrischen Onkologie und der weitgehenden Konzentrierung der Behandlung auf spezialisierte Zentren. Es werden ca. 75% der krebserkrankten Kinder und Jugendlichen an den 30 größten Zentren in Deutschland behandelt.

Therapieoptimierungsstudien in der Pädiatrischen Onkologie beinhalten Aspekte der klinischen Forschung und dienen der Verbesserung der Behandlungsqualität der betroffenen Kinder. Referenzlaboratorien innerhalb der Studien sind ein elementares qualitätssicherndes Element. So ist die Etablierung innovativer diagnostischer Methodik nur über Referenzlaboratorien möglich.

Zwischen den Studienleitungen und dem Kinderkrebsregister findet ein regelmäßiger Informationsaustausch über Initial- und Verlaufsdaten statt. Dieser Austausch trägt zur gegenseitigen Qualitätssicherung der Daten bei.

Therapiekonzepte

Die Therapiekonzepte bei soliden Tumoren bestehen aus einer Kombination einer intensivierten, systemisch wirkenden Chemotherapie, die sich aus einer Kombination verschiedener Substanzen (Zytostatika) zusammensetzt und einer stetig weiterentwickelten lokalen operativen und/oder strahlentherapeutischen Behandlung. Fast alle malignen Tumoren und hämatologischen Systemerkrankungen im Kindesalter sprechen auf eine Behandlung mit Zytostatika an. Aus diesem Grund steht die Chemotherapie, von wenigen Ausnahmen abgesehen, im Mittelpunkt oder sie ist wesentlicher Bestandteil der kombinierten Behandlungsstrategie. Mit der Chemotherapie wird bei soliden Tumoren die Zerstörung des Primärtumors und von bereits zum Zeitpunkt der Diagnose vorhandenen Mikrometastasen angestrebt. Die definitive lokale Behandlung des Tumors erfolgt durch Operation und Strahlentherapie.

Die Kombination von Chemo- und Strahlentherapie wird vor einer lokalen Behandlung, z.B. Operation, (neoadjuvant) oder nach einer Behandlung (adjuvant) eingesetzt. Chemo- und Strahlentherapie werden auch gleichzeitig (synchron) oder hintereinander geschaltet (sequentiell) durchgeführt.

Therapieerfolge

Die 5-Jahres-Überlebensraten für alle malignen Erkrankungen des Kindesalters sind von weniger als 10% –20% in den 50er und 60er Jahren heute auf über 75% angestiegen. Sie betragen über 90% für den Morbus Hodgkin und das Retinoblastom, über 80% für die akute lymphatische Leukämie, die Non-Hodgkin-Lymphome, den Wilms-Tumor und Keimzelltumoren, über 60% bei Hirntumoren und den Weichteilsarkomen und über 50% für die Erkrankung mit der derzeit noch ungünstigsten Prognose im Kindesalter, der akuten myeloidischen Leukämie. (s. Tabelle 3).

An den ständig angestiegenen Überlebensraten bei den Krebserkrankungen der Kinder und Jugendlichen haben die bundesweiten multizentrischen Therapieoptimierungsstudien einen erheblichen Anteil. Durch sie wurde der Standard für Diagnostik und Therapie definiert und weiterentwickelt.

5-Jahres-Überlebensraten sind angesichts der Tatsache, dass Rezidive (= Rückfälle) bösartiger Erkrankungen im Kindesalter meist innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Diagnosestellung eintreten, fast identisch mit Heilungsraten. Nach erfolgreicher Therapie ist ein bei den meisten Kindern weitgehend normal verlaufendes Leben zu erwarten. Die Langzeitüberwachung ehemaliger krebserkrankter Kinder und Jugendlichen ist notwendig, auch um Spätfolgen und die Entwicklung möglicher Zweittumoren erkennen zu können. Sie ist angesichts der hohen Heilungsraten und der langen Lebenserwartung nach geheilter Krebserkrankung auch eine Aufgabe, die über die Kinderheilkunde hinausgeht.



Vergleich der Situation der pädiatrisch-onkologischen Studien in Deutschland und in anderen Ländern Europas

Die Situation in Deutschland unterscheidet sich von den meisten anderen Ländern Europas und auch den USA dadurch, dass hierzulande grundsätzlich fast alle Kinder mit einer Krebserkrankung innerhalb von Therapieoptimierungsstudien einheitlich für die jeweilige Krankheit behandelt werden. Es ist davon auszugehen, dass über 95% aller Patienten zentral dem Kinderkrebsregister gemeldet werden. Eine landesweite Erfassung erfolgt sonst nur in Skandinavien (Norwegen, Schweden, Finnland, Dänemark und Island) im Rahmen der NO-PHO-Studien. In Großbritannien werden etwa 2/3 der pädiatrischen Patienten innerhalb von Studien behan-

delt. In Frankreich und Italien nimmt nur eine begrenzte Zahl von Kliniken an den Studien teil (Ausnahme: nationale ALL-Studie in Italien).

In Deutschland nehmen auch kleinere Kliniken mit geringeren Patientenzahlen an den Therapieoptimierungsstudien teil. Dadurch wird die jeweils gesamte Patientengruppe mit einer bestimmten Krankheit erfasst und einheitlich behandelt. Die deutschen Studien zeichnen sich zusätzlich durch die Beratungsleistung der Studienzentralen für die teilnehmenden Kliniken aus, die durch die zeitnahe Dokumentation und Information über die einzelnen Patienten möglich ist.

Es ist hinzuzufügen, dass eine zunehmende Internationalisierung in der Pädiatrischen Onkologie zu verzeichnen ist und mehrere internationale Studien von Deutschland ausgehen.

Ausgewählte Beispiele von Therapie- und Prognoseverbesserung bei Leukämien und Tumoren

■ Akute Leukämien

Akute lymphoblastische Leukämien (ALL) und akute myeloische Leukämien (AML) sind mit etwa 600 Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland die häufigsten bösartigen Neuerkrankungen bei Kindern. Ohne Behandlung führen sie innerhalb weniger Monate zum Tod. Heute werden mit modernen Kombinationschemotherapien, bestehend aus Induktions-, Konsolidierungs- und Dauertherapie mit Zytostatika insgesamt über 80% der Kinder mit ALL und über 50% der Kinder mit AML geheilt.

1. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)

In den 50er Jahren wurden erstmals Medikamente zur Behandlung von Leukämien eingesetzt, jedoch mit mäßigem Erfolg. Die Überlebensdauer betrug damals nur wenige Monate. Die erste erfolgreiche Leukämietherapie, die im St. Jude Children's Research Hospital in Memphis eine Überlebensrate von 30% erreichte, wurde 1971 von Professor Fritz Lampert (Gießen) in Deutschland eingeführt. Etwa parallel dazu entwickelte Professor Riehm (Berlin) eine intensive Kombinationstherapie, die alle bis dahin bekannten bei der ALL wirksamen Mittel enthielt. Sie führte zu verbesserten Überlebensraten von über 50%. Im weiteren Verlauf wurden die Ergebnisse innerhalb von bisher 6 aufeinanderfolgenden Studien, an denen jetzt immer mehr Kinderkliniken in Deutschland teilnahmen, weiter gesteigert (s. *Tabelle 4*). Durch Risikoanpassung wurde die Therapie für Patienten mit Standardrisiko maßvoll gestaltet, während sie bei Kindern mit mittlerem und hohem Risiko weiter intensiviert wurde. In den aufeinanderfolgenden Studien konnte die präventive Schädelbestrahlung immer mehr durch eine auf das Zentralnervensystem ausgerichtete Chemotherapie ersetzt werden.

Projekt/Studienbezeichnung
Akute lymphoblastische Leukämie – ALL-BFM 2000
Akute lymphoblastische Leukämie – CoALL-06-97
Akute lymphoblastische Leukämie-Rezidive - ALL-REZ BFM 96
Akute Myeloische Leukämie - AML-BFM 98
Schwere Aplastische Anämie SAA94
Chronische myeloische Leukämie bei Kindern - CML-päd 95/96
Ewing-Sarkom - EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups – EURO-E.W.I.N.G. – 99
Hepatoblastom - HB 94
Hirntumoren Medulloblastome (HIT MED)
Kraniopharyngeom (HIT-ENDO)
Hochmaligne Gliome (HIT-GBM)
Niedrigmaligne Gliome (HIT-LGG)
Morbus Hodgkin - Therapiestudie für den Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen – GPOH HD-2002 in Planung
Maligne nichttestikuläre Keimzell-Tumoren - MAKEI 96
Testikuläre Keimzelltumoren - MAHO 98
Maligne endokrine Tumoren - MET 97
Myelodysplastische Syndrome (einschl. CMML) –98 EWOG-MDS 98
Nephroblastom (Wilms-Tumor) - Nephroblastom-Studie SIOP 2002/GPOH
Non-Hodgkin-Lymphom - NHL-BFM 95
Neuroblastom - NB 97
Osteosarkom – COSS 96
Weichteilsarkome - CWS-96
Nasopharynx-Karzinom (98)
Zentrale Einrichtungen und Projekte
Deutsches Kinderkrebsregister
Projekt Spätfolgen (LESS) Cooperatives
Pädiatrisches Stammzelltransplantations-Register

Tabelle 3: Studien und Projekte der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie



Diagnose	Patientenzahl(n)	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)	2444	85 (84-87)%
Akute myeloische Leukämie (AML)	433	50 (45-55)%
Lymphome	1140	92 (90-93)%
Hirntumor	1683	68 (66-71)%
Neuroblastom	677	65 (61-68)%
Alle Erkrankungen	8642	77 (76-78)%

Tabelle 4: 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für ausgewählte Diagnosen im 5-Jahres-Abschnitt 1991-1995 (aus dem Jahresbericht 2000 des Deutschen Kinderkrebsregisters)

Im Rahmen der Studien wurde das Ansprechen auf eine Vorphase mit Prednison als Prognosefaktor etabliert. Die etwa 10% der Patienten, die unzureichend auf die initiale einwöchige Prednisontherapie ansprechen, zeigten ein ereignisfreies Überleben von unter 40% im Vergleich zu den gut ansprechenden Patienten mit 65% (Studie ALL-BFM 83). Die Hochdosistherapie mit Methotrexat führte in der Studie ALL-BFM 86 zu einer Verbesserung der Überlebensraten bei Kindern mit T-ALL. Zugleich kam es zu deutlich weniger Rezidiven im Zentralnervensystem. In den 90er Jahren war das Ziel, die Spätfolgen bei Patienten mit einem guten Ansprechen auf Prednison zu reduzieren. Die Anthrazyklindosen wurden reduziert und die Strahlentherapie auf Hochrisikopatienten und T-ALL begrenzt. Heute wird die Therapie auch nach dem Ergebnis der molekularen Untersuchungen zur „minimalen Resterkrankung“ (MRD) gesteuert.

Insgesamt konnte an Erkenntnissen gewonnen werden:

- die Reintensivierung der Chemotherapie ist auch bei Patienten mit einem niedrigen Risiko eines Rückfalls ein entscheidender Teil der Behandlung
- die Intensität der präventiven Strahlentherapie des ZNS kann gesenkt oder komplett durch eine systemische und intrathekale (= in den Liquorraum gegebene) Chemotherapie ersetzt werden
- eine 24-monatige Erhaltungstherapie verhindert eine höhere Anzahl von Rückfällen im Vergleich zu einer 18-monatigen Behandlung

- das frühe Ansprechen ermöglicht die Zuordnung zu Risikogruppen.

Heute sind die BFM-ALL-Studien weltweit anerkannt. In den USA wurden wesentliche Therapieelemente übernommen. Die Studie wird heute gemeinsam mit Österreich und Italien durchgeführt und in weiteren Studiengruppen in Osteuropa, Mittel- und Südamerika zum Teil in adaptierter Form durchgeführt.

In der zweiten in Deutschland laufenden Studie CoALL wurden ähnliche Ergebnisse mit einer etwas anders gestalteten Intensivphase erzielt.

2. Akute myeloische Leukämie (AML)

Nur 20% aller Leukämien im Kindesalter sind akute myeloische Leukämien. 1978 wurde in Deutschland die erste kooperative Therapiestudie bei Kindern mit AML durchgeführt. Die Therapiestrategie war ähnlich aufgebaut wie die der ALL, wobei Substanzen, die bei der AML wirksamer sind, verstärkt angewandt wurden. Dazu gehören insbesondere die Medikamente Cytosinarabinosid und die Anthrazykline. Wie bei der ALL wurden auch bei der AML eine präventive Schädelbestrahlung und eine Erhaltungstherapie durchgeführt.

Mit Hilfe der Anfangstherapie (Induktion) erreichten 1978 fast 80% der Patienten eine Remission, und die 5-Jahres-Überlebensrate konnte von unter 10% auf 40% angehoben werden.

In den weiteren Studien wurde die Therapie deutlich intensiviert und op-

timiert, so dass heute eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 50% erreicht worden ist.

Die Erfahrungen der Vorgängerstudie wurden jeweils zur Optimierung der folgenden Studie genutzt. Dieses Vorgehen hat zusammen mit der Verbesserung der Begleittherapie und dem Erfahrungsgewinn der Teilnehmer entscheidend zu einem Anstieg der Überlebensraten in den vier aufeinander folgenden AML-BFM-Therapiestudien geführt.

■ Osteosarkome

3% aller bösartigen Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen sind Osteosarkome. Sie gehören zu den häufigsten bösartigen Knochentumoren in dieser Altersgruppe. Osteosarkome sind meist in den Wachstumsfugen der langen Röhrenknochen lokalisiert und kommen etwas häufiger bei Jungen vor.

Bei etwa 70% der Patienten mit Osteosarkom wird davon ausgegangen, dass Mikrometastasen zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegen. Durch eine präoperative Therapie werden diese Mikrometastasen frühzeitig behandelt und der Tumor wird teilweise abgetötet. Bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie werden oft Gliedmaßen erhaltende Operationen möglich. Aus dem Ansprechen können auch Prognose und weiteres Vorgehen abgeleitet werden. Nach der Operation wird die Chemotherapie fortgesetzt. Die Bestrahlung spielt in der Lokalthherapie wegen der hohen Resistenz der Osteosarkomzellen eine untergeordnete Rolle.

Die deutsch/österreichisch/schweizerische Studiengruppe COSS führt seit 1977 multizentrische Studien zur Behandlung von Osteosarkomen durch. Insgesamt stieg die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben nach 10 Jahren von 46% in der Studie COSS-77 auf 66% in der Studie COSS-86 an. Mit der Studie COSS-96 wird an die guten Ergebnisse der COSS-86-Studie angeknüpft und gleichzeitig versucht, die Nebenwirkungen und Spätfolgen der Therapie zu minimieren.



■ Wilms-Tumor (Nephroblastom)

Der Wilms-Tumor (Nephroblastom) gehört zu den embryonalen Tumoren. 70% der an Wilms-Tumoren neu erkrankten Kinder sind zwischen 1 und 5 Jahre alt. Etwa 15% aller Betroffenen sind Säuglinge. Bei ca. 10% der Patienten wird der Tumor bei einer Vorsorgeuntersuchung als tastbarer Bauchtumor festgestellt. Die Diagnose beruht wesentlich auf bildgebenden Untersuchungen (Sonographie des Bauchs, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie).

Die Behandlung besteht aus einer Kombination von Operation, Chemotherapie und evtl. Bestrahlung. Sie wird nach dem Alter, dem Stadium (I bis V) und nach feingeweblichen Merkmalen, einem der wesentlichen Prognosefaktoren beim Wilms-Tumor, stratifiziert. Das Ziel der Operation ist immer eine radikale Entfernung des Tumors und dessen Metastasen und eine genaue Bestimmung des Stadiums.

In Abhängigkeit von unterschiedlichen Risikofaktoren werden die Patienten verschiedenen Behandlungsarten für die Durchführung der Chemotherapie und Strahlentherapie zugeordnet. Diese Zuordnung bezeichnet man als Stratifizierung. Weltweit sind hier die multizentrischen Studien der NWTSG (National Wilms Tumor Study Group) in den USA und der SIOP (International Society of Paediatric Oncology) – vorwiegend in Europa – führend. Hauptziele dieser Studien sind, durch risikoangepasste Behandlung hohe Heilungsraten zu erzielen, Akut- und Spätfolgen zu reduzieren und die Belastung durch die Therapie zu minimieren.

Innerhalb der SIOP wurde insbesondere die Wertigkeit einer Behandlung vor der Operation (= präoperativ) analysiert. Diese führt zu einer Reduktion des Tumolvolumens und bewirkt ein sogenanntes „downstaging“ des Tumors nach Operation. Die operative Entfernung des geschrumpften Tumors wird dadurch erleichtert und das Risiko, dass der Tumor zerplatzt (Tumorruptur) deutlich vermindert.

Gleichzeitig werden Mikrometastasen ohne Verzögerung behandelt und das Ansprechen auf die präoperative Therapie kann gemessen und zur Stratifizierung nach der Operation herangezogen werden.

Die wichtigsten Ergebnisse von insgesamt sechs SIOP-Studien sind:

- Bei präoperativer Bestrahlung und präoperativer Therapie mit Actinomycin D traten signifikant weniger intraoperative Tumorrupturen im Vergleich zur sofortigen Operation auf.
- Da die Überlebensraten mit präoperativer Chemotherapie oder Radiotherapie gleich ausfielen, wurde die nebenwirkungsarme präoperative Chemotherapie über 4 Wochen mit Actinomycin D und Vincristin Standard.
- Die postoperative Behandlung wurde abhängig vom lokalen Stadium reduziert (im Stadium I) um Spätfolgen zu senken und im Stadium II und III durch Doxorubicin verstärkt. Die lokale Radiotherapie wurde auf wenige Indikationen reduziert, so dass nur noch 18% aller Patienten bestrahlt wurden. Die ereignisfreie Überlebensrate betrug 84% und die Überlebensrate 90% nach jeweils fünf Jahren (SIOP 9 Studie 1987-1991).

In zukünftigen Studien zum Wilmstumor sollen unter Einbeziehung von molekularbiologischen Untersuchungen weitere Risikofaktoren ermittelt werden, um die Behandlung noch besser dem jeweiligen Risiko anzupassen.

■ Hirntumoren

Die Tumoren des Zentralnervensystems sind mit ca. 20 % aller Krebserkrankungen im Kindesalter die größte Diagnosegruppe unter den soliden Tumoren. Dies sind in Deutschland jährlich ca. 380 neuerkrankte Kinder und Jugendliche. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 6 1/2 Jahren. Astrozytome sind mit ca. 50% al-

ler Hirntumoren die größte Gruppe. Es folgen Medulloblastome mit 20%, Ependymome mit 10% und Kranio-pharyngeome mit 8%. Zwei Drittel der Tumoren betreffen das Kleinhirn. Das biologische Verhalten der Tumoren und die Prognose hängen vom feingeweblichen Typ, aber auch von der Lokalisation und Operabilität des Tumors und dem Alter des Kindes ab. Häufig führen neurologische, intellektuelle, hormonelle und psychosoziale Defizite zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Medulloblastome

Das Medulloblastom entsteht durch eine Störung der normalen Kleinhirnentwicklung. Der Tumor kann in angrenzende Strukturen hineinwachsen, z.B. in den Hirnstamm, aber auch in die 4. Hirnkammer und entlang der mit „Hirnwasser“ (= Liquor) gefüllten Hohlräume.

Die Krankengeschichte ist aufgrund der Bösartigkeit der Medulloblastome meist kurz. Kopfschmerzen und Erbrechen sind typisch, ebenso mentale oder emotionale Veränderungen, Gleichgewichtsprobleme oder Störung der Feinmotorik. Bildgebende Verfahren wie Computertomographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) bestätigen die Diagnose und ermöglichen eine genaue Lokalisation des Tumors.

Die Prognose von Kindern mit einem Medulloblastom war noch in den 80er Jahren schlecht. In Deutschland überlebten damals die Hälfte der Kinder fünf Jahre und nur 39% zehn Jahre. Die körperliche und geistige Entwicklung sowie das psychosoziale Verhalten der geheilten Kinder wurde häufig durch die Tumorerkrankung, aber auch durch die Therapie, insbesondere die Bestrahlung von Kopf- und Rückenmark, erheblich beeinträchtigt. Das Ziel der bundesweiten **HIT**(Hirntumor)-Studien der GPOH war daher nicht nur die Heilung möglichst vieler Kinder, sondern auch die Verringerung der therapiebedingten Spätfolgen und damit die Steigerung der Lebensqualität der Langzeitüberlebenden.



Durch eine adjuvante Chemotherapie in Ergänzung zu Operation und Bestrahlung wurde die Prognose von Kindern mit hohem Rezidivrisiko, d.h. ausgedehntem Tumor, inkompletter Resektion, Metastasen und niedrigem Alter, deutlich verbessert. Die Standardkombination besteht aus Cisplatin, CCNU und Vincristin. Bei Kindern ohne primäre Metastasierung können mit kombinierter postoperativer Strahlen- und Chemotherapie Heilungsraten von über 60% erwartet werden.

Die multizentrische Therapiestudie HIT 2000 (siehe auch WIR 2-2002) verfolgt das Ziel einer möglichst individuellen, dem Rückfall- und Spätfolgenrisiko angepassten Therapie. Die Zuordnung zu einer bestimmten Therapiegruppe erfolgt anhand von Risikofaktoren wie zum Beispiel Alter bei Diagnose und Stadium der Metastasierung. Mehr als in den vorangegangenen Studien sollen die Aspekte der Spätfolgen sowie der Le-

bensqualität bearbeitet werden, um so die Grundlage für eine adäquate Rehabilitation ehemals an einem Hirntumor erkrankter Kinder zu schaffen.

Bedeutung von Studien

Mehr als 90% aller Kinder mit malignen Erkrankungen werden in Deutschland innerhalb von Therapieoptimierungsstudien behandelt. Somit stellen die Therapieoptimierungsstudien z.Zt. den Standard in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie dar. Sie haben erheblich zur Verbesserung der Überlebenschancen von Kindern mit malignen Erkrankungen beigetragen und sind ein positives Beispiel für gut funktionierende interdisziplinäre Zusammenarbeit.

In den Therapieoptimierungsstudien werden neue Therapieansätze verfolgt. Bei diesen Studien geht es nicht primär um die Zulassung von neuen Medikamenten, sondern um

die Weiterentwicklung von interdisziplinären multimodalen Therapieansätzen. Überwiegend wird eine modifizierte Therapie mit einer Standardbehandlung hinsichtlich Verbesserung der Prognose und Verminderung von Nebenwirkungen verglichen. Gleichzeitig wird im Rahmen dieser Studien ein erheblicher Beitrag zur Qualitätssicherung geleistet: Qualität der Diagnose, Beratung der teilnehmenden Ärzte, Dokumentati-on der Prozess- und Ergebnisqualität.

Autoren: U.Creutzig, S. Bielack, G. Henze, H. Jürgens, R. Herold, P. Kaatsch, J. Klussmann, N. Graf, D. Reinhardt, M. Schrappe, M. Zimmermann

*Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Ursula Creutzig
Geschäftsführerin der GPOH
und Leiterin der Koordinationszentrale
Kompetenznetz Päd.
Onkologie/Hämatologie
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Universitäts-Kinderklinik Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster
Tel: 0511 / 604 6677; Fax: 0511 / 604 6404
Email: Ucreutzig@aol.com
(Die Literatur-Liste kann bei der Redaktion
erfragt werden)*