



Projektförderung der Deutschen Kinderkrebsstiftung

In Planung:

Multizentrische Therapieoptimierungs – Studie SIOP - LGG 2003



Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren

Eine große, inhomogene Gruppe von Tumoren des Zentralnervensystems, die feingeweblich einen geringeren Grad der Bösartigkeit aufweisen, aber dennoch im Krankheitsverlauf lebensbedrohlich sein können, wird in der Studie HIT-LGG (Low Grade Glioma) erfasst. Diese Therapieoptimierungs-Studie wird zur Zeit neu aufgelegt. Nach Begutachtung des Protokolls und Erlangung des Gütesiegels A der DKG soll die Studie in die Förderung der Kinderkrebsstiftung aufgenommen werden. Die Behandlung der niedrig-gradig malignen Gliome, die in unterschiedlichen Hirnarealen vorkommen können, erfordert sehr viel Erfahrung und, bezogen auf die Vielfalt der Tumoren und Lokalisationen, ein differenziertes Vorgehen. Im Folgenden werden grundsätzliche Therapiestrategien sowie die wichtigsten Details dargestellt. Kompetente individuelle Beratung und Therapieplanung basierend auf den Empfehlungen des Studienprotokolls sind gerade für diese Patientengruppe besonders bedeutsam, da die Erkrankung oft über lange Zeiträume "stabil" bleibt und nicht in jeder Phase eine Therapie erfordert.



Astrid K. Gnekow

Therapie von Gliomen niedriger Malignität im Kindes- und Jugendalter

Allgemeines / Einleitung

Unter den Hirntumoren des Kindes- und Jugendalters stellen die so genannten Gliome niedriger Malignität¹ mit 30 bis 40% aller Diagnosen nicht nur zahlenmäßig die größte Gruppe dar, sondern auch auf Grund von Besonderheiten des jeweiligen Tumorsitzes, des Auftretens im Rahmen genetischer Erkrankungen und in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei Diagnose die mannigfaltigsten klinischen Verlaufgruppen.

Das Ursprungsgewebe der Gliome niedriger Malignität sind die Stützzellen des Gehirnes (Glia-Zellen), also das „Hirnbinderewebe“. Dabei können sich auch verschiedene Gewebetypen mischen. So werden die niedrig-malignen glialen und glioneuronalen Mischtumoren ebenfalls zu dieser Gruppe gezählt. Sie kommen in allen Hirnregionen vor. Die Bezeichnung „niedrig-maligne“ versucht der Doppelnatur dieser Tumoren gerecht zu werden:

Zum einen handelt es sich um „maligne“, also bösartige Tumoren, da sie ungehemmt wachsen, umge-

bendes Hirngewebe zerstören und Fernabsiedlungen bilden können (Disseminierung). Sie können auch einen klinisch bösartigen Verlauf nehmen und zum Tod führen. Zum anderen ist aber ihr Wachstum meist sehr langsam und zudem von Phasen des Wachstumsstillstandes geprägt, die Ausbreitung zunächst lokal und die Tendenz zur Disseminierung gering. Der klinische Verlauf der Erkrankung entscheidet sich also oft erst nach Jahren. Somit sollte man diese Tumoren nicht auf Grund ihres feingeweblichen Aufbaus als „gutartig“ bezeichnen. In der Einteilung der WHO erhalten sie die Grade 1 und 2; die „hoch-malignen“ Gliome sind Grad 3 und 4. (s. Tabelle).

Aggressives lokales Tumorwachstum in Einzelfällen und die Entwicklung disseminierter Tumoren bei 5-10% der Kinder sprechen dafür, dass innerhalb der Gliome niedrigen Malignitätsgrades des Kindesalters biologisch unterschiedliche Gruppen abgrenzbar sein dürften, die mit den bekannten Untersuchungstechniken bislang jedoch nicht voneinander unterscheidbar sind.

Das mediane Alter der Kinder liegt bei Diagnosestellung meist zwischen 6 und 11 Jahren, aber einzelne Untergruppen treten vorzugsweise in jungen Altersgruppen auf. Das Geschlechterverhältnis beträgt 1,2 : 1 Jungen : Mädchen.

Untergruppen der Gliome von niedriger Malignität weisen eine auffällige Beziehung zu genetischen Erkrankungen auf. Z.B. entwickeln sich bei bis zu 20% der Patienten mit Neurofibromatose² Typ NF I, niedrig-maligne Gliome im Verlauf der Sehbahn und im Zwischenhirn, aber auch in anderen Hirnregionen. Bei Vorliegen eines Sehbahnglioms ist bei NF I-Patienten zudem das Risiko für das Auftreten weiterer Hirntumoren erhöht.

Bislang konnten bei den niedrig-malignen Gliomen des Kindesalters, im Gegensatz zu den Tumoren bei Erwachsenen, keine Genorte mit spezifischen Veränderungen gefunden werden.

Symptome und Diagnostik

Ähnlich wie alle anderen Hirntumoren verursachen die Gliome niedrigen Malignitätsgrades zunächst oft unspezifische Symptome, wobei in Abhängigkeit von Tumorsitz und Wachstumsrate Hirndrucksymptome oder fokale³ Symptome vorherrschen. Charakteristisch für einen Tumorsitz im Verlauf der Sehbahn und im Zwischenhirn sind Sehstörungen, besonders bei kleineren Kindern auch mal „nur“ ein neu aufgetretenes Schielen oder ein Nystagmus⁴. Auch ein Abmagerungssyndrom trotz adäquater Nahrungszufuhr kann ein Hinweis sein (diencephales⁵ Syndrom). Derartige Tumoren verursachen auch hormonale Störungen, diese

¹Malignität: Bösartigkeit

²Neurofibromatose: (NF) erbliche Erkrankung mit multiplen, auch gutartigen Tumoren des Nervensystems und Skelettveränderungen

³fokal: einen lokalisierten Krankheitsherd betreffend

⁴Nystagmus: unwillkürliche Augenbewegung „Augenzittern“

⁵Diencephalon: Zwischenhirn



Pilocytisches Astrocytom I° (JPA)
Subependymales Riesenzell-Astrocytom I°
Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor I° (DNT)
Desmoplastisches infantiles Gangliogliom I° (DIGG)
Gangliogliom I° und II°
Pleomorphes Xanthoastrocytom II° (PXA)
Oligodendrogliom II°
Oligoastrocytom II°
Astrocytom II°
Fibrilläres Astrocytom II°
Protoplasmatisches Astrocytom II°
Gemistocytisches Astrocytom II°

*Tabelle
Histologische Untergruppen der niedrig-malignen Gliome*

sind aber seltener als bei Kraniopharyngeompatienten (WIR1/2001). Schmerzen – oft nachts – und Einschränkungen der Bewegungsabläufe sind die führenden Symptome bei Tumoren im Rückenmark. Hirndrucksymptome (Kopfschmerzen – oft nachts, Erbrechen, Wesensveränderungen) sind vorherrschend bei Tumoren in Groß-, Mittel- und Kleinhirn. Bei entsprechender Lokalisation im Großhirn treten Krampfanfälle auf, Kleinhirntumoren verursachen Störungen von Gleichgewicht und Koordination.

Dabei spielt der Tumortyp nur in sofern eine Rolle, als einige Untergruppen der niedrig-malignen Gliome bevorzugt in bestimmten Hirnarealen vorkommen und sich dann gehäuft mit bestimmten Symptomen bemerkbar machen.

Die Dauer vom ersten Symptom bis zur Diagnose variiert bei den niedrig-malignen Gliomen erheblich und ist mehr von der Art des führenden Symptoms als vom feingeweblichen Tumortyp abhängig.

Kinder, bei denen auf Grund der klinischen Merkmale der Verdacht auf das Vorliegen eines (niedrig-malignen) Hirntumors gestellt wird, sollten umgehend in einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung vorgestellt werden.

Die Diagnostik der niedrig-malignen Gliome unterscheidet sich nicht von der für alle anderen Hirntumoren: nach entsprechender neurologischer

Untersuchung ist eine bildgebende Diagnostik der erste Schritt. Besonders die Kinder mit Tumoren der Sehbahn sollten jedoch auch gründlich von einem erfahrenen Augenarzt untersucht werden.

Grundsätzliche Überlegungen zu Therapie und Prognose

Die meisten Kinder mit niedrig-malignen Gliomen überleben viele Jahre, so dass die Analyse des Überlebens allein als Gradmesser für die Wirksamkeit unterschiedlicher Therapiemaßnahmen ungeeignet ist. Andererseits ist es unabdingbar, den Einfluss von Therapiemaßnahmen auf den natürlichen Krankheitsverlauf zu bewerten, da die Überlebenden auch den Nebenwirkungen und Spätfolgen aller angewandten Therapien ausgesetzt sind.

Letztlich ist aber wenig über den „natürlichen Verlauf“ niedrig-maligner Gliome bekannt. Nachdem bislang keine klinischen, biologischen oder feingeweblichen Risikoprofile erstellt werden konnten, lässt sich für den individuellen Patienten nicht abschätzen, ob „sein“ Tumor ein Wachstumspotenzial aufweisen wird. Spontane Tumorrückbildungen ohne vorherige Operation sind bislang nur für Patienten mit Neurofibromatose Typ NF I dokumentiert.

Ein nicht unerheblicher Teil der niedrig-malignen Gliome ist in Gehirnarealen lokalisiert, in denen eine vollständige Operation nicht möglich ist. Für sie müssen daher andere Be-

handlungsmöglichkeiten gewählt werden. Besonders bei jungen Kindern ist das noch nicht voll ausge-reifte Gehirn sehr empfindlich gegenüber schädigenden Einflüssen des Tumors wie auch der Behandlung. Deshalb sind bei ihnen Langzeitfolgen, wie z. B. Störungen der geistigen Entwicklung, des Kurzzeitgedächtnisses und der Konzentration sowie der normalen Hormonbildung mit der Folge einer Verminderung des Körperlängen-Wachstums oder einer Schilddrüsenunterfunktion besonders häufig und ausgeprägt. Dadurch wird die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Da die großräumige Bestrahlung des Gehirns eine der Ursachen dieser Langzeitfolgen ist, ist man derzeit im Rahmen von Therapiestudien bestrebt, die Bestrahlung durch eine Chemotherapie bei möglichst vielen jungen Kindern hinauszuschieben oder sogar zu ersetzen.

Operatives Management

Therapie der Wahl für alle niedrig-malignen Gliome ist die chirurgische Entfernung (Resektion), sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wie auch im Falle des Rückfalls. Moderne technische Ausrüstung wie Neuronavigation kann die Tumorlokalisierung und das Operationsausmaß verbessern, aber letztlich ist das Operationsausmaß weitgehend vom Tumorsitz abhängig. Eine vollständige Entfernung gelingt bei bis zu 90% der Tumoren im Bereich der Großhirnrinde und bei zwei Dritteln bis 90% der im Kleinhirn liegenden Tumoren, aber nur in Ausnahmefällen bei Tumoren der Mittellinie oder im Rückenmarkskanal.

Gelingt eine vollständige Resektion, so liegt das Risiko für einen lokalen Rückfall (Rezidiv) z.B. bei Kleinhirntumoren unter 10%. Nach unvollständigen Resektionen wachsen die Tumoren besonders in den ersten Jahren weiter (Progression). Bevor jedoch bei einem Tumorsitz in kritischer Lokalisation eine radikale Resektion angestrebt wird, muss immer geprüft werden, ob das Ausmaß nachfolgender, funktioneller neurologischer Ausfälle wirklich in Kauf genommen werden darf.



Radiotherapie

Wenngleich die Strahlentherapie niedrig-maligner Gliome jahrzehntelang als Standardtherapie angesehen wurde, ist der optimale Einsatz heute noch nicht sicher definiert.

Zum einen werden Tumoren bestrahlt, wenn sie einer primären Entfernung nicht zugänglich sind, zum anderen ergibt sich nach unvollständigen Resektionen oder bei Rezidiven in chirurgisch unzugänglicher Region die Indikation zur Bestrahlung.

Da bislang kein eindeutiger Vorteil hinsichtlich des Langzeitüberlebens für eine Bestrahlung unmittelbar nach der Erstopoperation nachgewiesen werden konnte, erfolgt der Einsatz der Strahlentherapie erst bei Progression des Resttumors bzw. nach unvollständiger Operation eines Rezidives. Der Effekt einer Radiotherapie nach vorgeschalteter Chemotherapie wird erst in neuerer Zeit untersucht.

Als Gesamtherddosen werden heute 50 bis 54 Gy in Einzeldosen (Fraktionen) von < 2 Gy appliziert, mit denen die Ansprechrate bei über 90% liegt. Dosisminderung auf Grund von Alter, Tumorgroße oder Tumorlokalisation ist wegen nachfolgend höheren Progressionsraten nicht gerechtfertigt. Mit dem Einsatz moderner Planungsinstrumente und Therapie-techniken sollen akute Nebenwirkungen und strahlenbedingte Spätfolgen am sich entwickelnden Gehirn vermieden werden (WIR4/2000). Dennoch muss das klinische Zielvolumen (CTV) den Tumor gemäß seinen Dimensionen im Kernspintogramm mit einem 0,5 cm breiten Sicherheitssaum umfassen, und das Planungszielvolumen muss in Abhängigkeit von der technischen Präzision der Geräte das CTV um weitere 0,2 – 1,0 cm überschreiten. Das bedeutet, dass gerade bei den großen Tumoren kleinerer Kinder große Hirnareale belastet werden müssten. Daher wird zunehmend versucht, durch Chemotherapie den Zeitpunkt der notwendigen Bestrahlung hinauszuschieben oder diese ganz zu vermeiden.

Chemotherapie

In den vergangenen 10 Jahren ist der Einsatz von Chemotherapien vor allem bei jungen Kindern im Alter unter 5 Jahren mit Gliomen niedrigen Malignitätsgrades der Sehbahn und des Zwischenhirnes geprüft worden. Das Ziel einer Chemotherapie bei niedrig-malignen Gliomen ist zunächst die Verschiebung des Zeitpunktes, an dem eine Radiotherapie erfolgen müsste. Offen ist, ob die Strahlentherapie völlig vermieden werden kann. Für sehr kleine Kinder, vor allem mit sehr großen Tumoren, ist diese Strategie unbestritten. Dies gilt auch für Kinder mit NF I, die zur Entwicklung weiterer, auch höhergradiger Hirntumoren neigen. Außerdem sind Spätfolgen der Radiotherapie angesichts der bei zahlreichen NF I-Patienten vorbestehenden geistigen Entwicklungsverzögerung besonders schwerwiegend. Zudem scheinen NF I-Patienten nach Bestrahlung häufiger Schäden der Hirngefäße zu entwickeln. Bei älteren Kindern ist die Begründung für den Einsatz der primären Chemotherapie weniger eindeutig, obwohl es sinnvoll sein kann, präpubertäre Kinder mit Tumoren des Zwischenhirnes zur Vermeidung eines gestörten Wachstums mit Chemotherapie zu behandeln.

Nahezu alle Chemotherapeutika wurden bereits in der Behandlung niedrig-maligner Gliome geprüft, meist in Medikamentenkombinationen. Das Ansprechen ist bei fast allen dieser Medikamente günstig. Anders als bei den hoch-malignen Tumoren wird jedoch die Stabilisierung der Tumorgroße (stable disease, SD) bereits als Erfolg gewertet. Etwa die Hälfte der „ansprechenden“ Tumoren zeigen eine derartige Stabilisierung, während bei den anderen sogar ein Rückgang des Tumolvolumens in der Bildgebung messbar ist. Dieser Effekt tritt oft jedoch sehr verzögert auf und kann sich auch noch nach Therapieende fortsetzen. Gerade am Anfang einer Chemotherapie kann es durch die Größenzunahme von Tumorzysten sogar zu einem scheinbaren Wachstum kommen. Dies sollte nicht als Versagen der Chemotherapie ge-

wertet werden. Die Progressionsraten nach Chemotherapie liegen in den bisherigen Untersuchungen bei 30-40% nach 3 Jahren und bei 50-60% nach 5 Jahren. Das bedeutet, dass innerhalb der ersten 3 Jahre zwei Drittel der Kinder nicht bestrahlt werden mussten, dass aber andererseits nach 5 Jahren bei mehr als der Hälfte der Kinder der Tumor wieder gewachsen ist. Welche Faktoren darauf einen Einfluss haben, ist noch unklar. Es ist möglich, dass ein anfänglich besseres Tumoransprechen die Zeit bis zur Progression verlängert. Ob das Ansprechen wiederum durch eine intensivere Chemotherapie verbessert werden kann, ist offen. Die meisten Berichte weisen zudem darauf hin, dass für Kinder mit NF I die Rate des progressionsfreien Überlebens günstiger ist.

Therapiestrategie

Auf der Grundlage der erläuterten Daten lässt sich für alle Kinder mit Gliomen niedrigen Malignitätsgrades unabhängig von der Lokalisation eine verbindliche, therapeutische Strategie entwickeln.

Allerdings ist eine Anpassung dieser grundsätzlichen Strategie an die Besonderheiten der unterschiedlichen Tumorlokalisationen erforderlich.

(Siehe auch Behandlungspläne S. 14)

Niedrig-maligne Gliome der supratentoriellen⁶ Mittellinie

Die Tumoren der Sehbahn und des Zwischenhirns stellen zusammen etwa 25% aller niedrig-malignen Gliome des Kindesalters. Besonders bei großen, infiltrativ wachsenden Tumoren ist es oft nicht möglich, die Ausgangsstruktur zu definieren. Bis zu 20% der NF I-Patienten entwickeln während der Kindheit ein niedrig-malignes Gliom der Sehbahn. Bei den isolierten Gliomen der Sehnerven sind bis zu 50% NF I-Patienten.

Es sind meist sehr junge Kinder im mittleren Alter zwischen 1,5 und 4,5 Jahren. Jungen und Mädchen sind etwa gleich oft betroffen.

⁶supratentoriell: oberhalb des Kleinhirndaches, Kleinhirnzelt

⁷intraorbitale: innerhalb der Augenhöhle



Das Management der Tumoren der supratentoriellen Mittellinie hängt von der genauen Tumorausdehnung, dem Vorhandensein einer Neurofibromatose NF I und dem Alter der Patienten ab.

1. Isolierte (intraorbitale⁷) Tumoren des Sehnerven eines blinden Auges werden, besonders bei Vorstehen des Augapfels, meist reseziert, um das Erscheinungsbild des Patienten zu verbessern. Besteht noch eine Restsehkraft, so ist zunächst eine Beobachtung vertretbar. Bei drohendem Visusverlust⁸ kann mit fokussierter Radiotherapie eine Stabilisierung oder Besserung des Visus versucht werden. Obwohl bei einzelnen Kindern eine Chemotherapie eingesetzt wurde, sind Daten, die die Effektivität dieser Therapie belegen, spärlich.
2. Tumoren der Sehbahn und des Zwischenhirnes (chiasmatisch-

hypothalamische T.) sind einer weitergehenden chirurgischen Resektion nur selten zugänglich. Bei dem Versuch einer Teilentfernung treten bei 45-75% der Kinder zusätzliche Verluste von Gesichtsfeldanteilen oder weitere Sehkraftminderung auf. Bei asymptomatischen Patienten (meist NF I mit Tumordiagnose im Rahmen eines Screenings) oder klinischer Stabilität ist daher eine initiale Beobachtung vertretbar. Die Zunahme von Symptomen, insbesondere der weitere Visusverlust, und in der Bildgebung nachweisbares Wachstum stellen jedoch eine Indikation zu Chemo- oder Radiotherapie dar. Obwohl die Bestrahlung chiasmatisch-hypothalamischer Tumoren zu Tumorrückbildung oder Stabilisierung bei den meisten Patienten führt, ist das Risiko für nachfolgende Progressionen, besonders bei Tumorausdehnung bis in das

Mittelhirn und bei neurologischen Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, hoch. Die Effektivität der Radiotherapie für die unmittelbare Stabilisierung oder Besserung der Sehfähigkeit ist gut belegt, doch kommt es bei bis zu 40% der Patienten langfristig zu einer Verschlechterung.

Unzweifelhaft können die aktuellen Chemotherapieregime für junge Kinder mit ausgedehnten hypothalamisch-chiasmatischen Gliomen den Beginn einer Strahlentherapie verzögern. Für einzelne Patienten lässt sich diese möglicherweise gänzlich vermeiden und damit deren Spätfolgen wie Störungen der intellektuellen Entwicklung, hormonelle Störungen, Schädigung der Gefäße und Sekundärmalignome. Allerdings liegt gerade für diese Patientengruppe das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren in den





Chemotherapiestudien bislang nur bei 30 bis 40%. Die Prognostischebedeutung klinischer Merkmale wie Alter, Tumorausdehnung, NF I oder Response ist dabei nicht einheitlich.

3. Auch Tumoren des Thalamus⁹ und anderer Mittellinienstrukturen sind überwiegend einer chirurgischen Resektion nicht zugänglich. Da jedoch über 50% der Tumoren hier von höherer Malignität sind, ist eine Biopsie erforderlich. Bei niedrig-malignen Gliomen gelten die Therapieprinzipien wie bei den hypothalamisch-chiasmatischen Tumoren, allerdings weisen besonders die beidseitigen Tumoren des Thalamus ein aggressives biologisches Verhalten und eine ungünstige Prognose auf.

Niedrig-maligne Gliome des Groß- und Kleinhirnes

Ein Drittel bis die Hälfte aller Tumoren des Großhirns sind Gliome niedriger Malignität, im Kleinhirn machen sie sogar 12-18% aller primären Hirntumoren aus.

Histologisch handelt es sich bei diesen Tumoren zwar überwiegend um pilocytische Astrocytome I^o, aber alle anderen histologischen Gruppen der niedrig-malignen Gliome kommen vor.

Für alle Tumoren des Groß- und Kleinhirnes gilt, dass die primäre Tumorsektion den wichtigsten therapeutischen Schritt darstellt. Der Einsatz von Radio- oder Chemotherapie erfolgt bei den wenigen Kindern nach unvollständiger Tumorsektion oder im Rezidiv nach den für alle niedrig-malignen Gliome geltenden Grundsätzen.

Für Tumoren des Großhirns liegen Langzeitüberlebensraten nach kompletter Resektion bei über 90%, nach inkompletter Resektion mit zusätzlicher sofortiger oder verzögerter Bestrahlung bei 74 bis 94%. Für die Tumoren des Kleinhirnes ist nach voll-

ständiger Resektion ebenfalls eine langfristig hohe Überlebensrate von über 90% zu erwarten, während nicht vollständig resezierbare, meist nicht-pilocytische Astrocytome mit Tumorausdehnung in den Hirnstamm, Infiltration in die Hirnhäute oder Umwachsen von Hirnnerven über lange Zeiträume eine signifikante Progressionstendenz aufweisen. Auch diese Patienten profitieren von einer zusätzlichen Radiotherapie.

Niedrig-maligne Gliome des unteren Hirnstammes

Hirnstammgliome machen etwa 30% aller Gliome aus. Da viele dieser Tumoren allein auf der Grundlage bildgebender Befunde diagnostiziert werden, ist die tatsächliche Verteilung der histologischen Untergruppen unklar. Neben den 80% diffusen, intrinsisch wachsenden Pongliomen¹⁰, die wegen ihres ungünstigen biologischen Verhaltens unabhängig von ihrer Histologie zu den hochmalignen Gliomen gezählt werden (WIR1/2003), treten Hirnstammgliome in 20% als umgrenzte Läsionen auf, die teilweise einen Anteil, der den Hirnstamm nach hinten überschreitet, aufweisen. Die Möglichkeiten der chirurgischen Resektion sind bei diesen Tumoren dennoch limitiert, das Risiko zusätzlicher neurologischer Ausfälle ist hoch. Aber viele Tumoren weisen trotz unvollständiger Resektion längere Phasen der Stabilität auf. Eine weitergehende Tumorstabilisierung gelingt sowohl mit Chemo- wie auch mit Radiotherapie.

Niedrig-maligne Gliome des Rückenmarkes

Niedrig-maligne Gliome stellen bis 80% der Rückenmarkstumoren; dabei treten fast ausschließlich pilocytische Astrocytome I^o auf. Sie verteilen sich gleichmäßig über die gesamte Länge, wobei Konus und Caudafasern (unterste Abschnitte des Rückenmarks) selten einbezogen sind. In 5-10% der Fälle erstrecken sich die Tumoren und ihre zystischen Begleitstrukturen vom oberen Halsmark bis zum Konus.

Meist ist ein chirurgischer Eingriff zur histologischen Diagnosesicherung

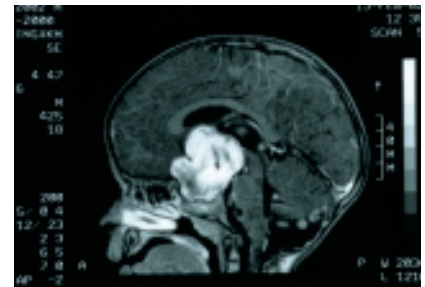


Abb. 1
Disseminiertes Gliom niedrigen Malignitätsgrades: Es findet sich nicht nur ein großer chiasmatisch-hypothalamischer Tumor, sondern besonders in der hinteren Schädelgrube sind zahlreiche kleine Absiedelungen zu erkennen.

erforderlich, unter Einsatz moderner technischer Hilfsmittel kann gleichzeitig bei 40 bis 75% der Patienten eine vollständige bis subtotale Resektion erreicht werden. Nach weitgehender chirurgischer Resektion können mikroskopische Reste lange Zeit stabil bleiben, während es nach alleiniger Biopsie meist rasch zur Tumorprogression kommt. Der funktionelle postoperative Befund hängt stark vom Ausmaß präoperativer Defizite ab. Eine Bestrahlung nach inkompletter Resektion erhöht die Überlebensrate. Trotz noch spärlicher Datenlage scheint die Chemotherapie spinaler Astrocytome zu einer bemerkenswerten funktionalen Besserung zu führen. Insbesondere bei ausgedehnten Tumoren und jungen Kindern ergibt sich dadurch die Möglichkeit die Strahlentherapie mit ihren zusätzlichen Risiken für das Wachstum der Wirbelsäule und für die Entstehung von Strahlenschäden am Rückenmark zu verschieben.

Disseminierte Gliome niedrigen Malignitätsgrades

(Abb. 1)

Multizentrisches Auftreten niedrig-maligner Gliome ist nicht ungewöhnlich: bis zu 5% bei Diagnosestellung und 10% bei Progression. Alle Altersgruppen sind betroffen, aber nahezu ein Drittel der Patienten ist jünger als 1 Jahr. Kinder mit NF I scheinen nicht betroffen zu sein.

Wenn eine Biopsie der Absiedelungen erfolgte, entsprach die Histologie dem Ursprungstumor. Die langsame Wachstumstendenz der Ursprungstumoren bleibt auch in den disse-

⁸Visus: Sehkraft, Sehfähigkeit

⁹Thalamus: Sehhügel, Hirnanteil beidseits der dritten Hirnkammer

¹⁰Pons: Brücke, Hirnanteil



minierten Herden erhalten. Das Management dieser Patienten richtet sich nach der allgemeinen Strategie für Gliome niedriger Malignität: Die Ausbreitung oder die Vielzahl der Herde begrenzen die chirurgischen Möglichkeiten. Bei symptomatischen Läsionen, bei Neuauftreten einer Disseminierung oder ihrer Progredienz ist eine nicht-chirurgische Therapie indiziert, für die zumeist jungen Patienten ist dies primär eine Chemotherapie. Bei weiterer Progredienz kann eine Radiotherapie einzelner Herde erwogen werden, der Einsatz einer craniospinalen Bestrahlung, wie für Medulloblastome, muss in Studien geprüft werden. Bei einer hohen Progressionsrate liegt das Gesamtüberleben dieser Gruppe bei bis zu 79% nach 3 Jahren.

Studien

SIOP-LGG 1/GPOH HIT-LGG 1996

Die Therapiestudie SIOP-LGG 1/ GPOH HIT-LGG 1996 war die erste „europäische“ Studie, durch die für Kinder mit niedrig-malignen Hirntumoren eine standardisierte Behandlung angeboten wurde. Patienten aus 6 Ländern (Belgien, Deutschland, Großbritannien, Italien, Österreich, Schweiz) wurden in diese Studie gemeldet. Der Schwerpunkt lag darauf, für die unter 5-jährigen Kinder den Wert einer Chemotherapie mit den Substanzen Carboplatin und Vincristin zu prüfen. Daneben aber ging es erst einmal darum, in den nationalen Arbeitsgruppen organisatorische Rahmenbedingungen für die Behandlung der Kinder mit niedrig-malignen Tumoren zu schaffen, wie sie für die anderen onkologischen Erkrankungen im Kindesalter schon seit langem bestehen. Nicht überall wurden diese Patienten gemeinsam mit Kinderonkologen betreut, und therapeutische Entscheidungen wurden oft ohne verbindliche Indikationen gefällt.

Nur die Daten der mit Chemo- oder Radiotherapie behandelten Kinder wurden zentral ausgewertet. Innerhalb der GPOH Deutschland wurden allerdings alle Kinder in Zusammen-

arbeit mit dem Kinderkrebsregister erfasst. Zwischen dem 1.10.1996 und dem 31.03.2003 wurden über 1250 Kinder gemeldet, so dass es zukünftig möglich sein wird, nach einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit zu zahlreichen Einzelaspekten (z.B. des natürlichen Verlaufes) Stellung zu nehmen.

Im Chemotherapiearm der SIOP-LGG 1/ GPOH HIT-LGG 1996 Studie erreichten 83,7% der 204 mit Vincristin und Carboplatin behandelten Kinder ein Tumorsprechen. Nach 5 Jahren waren 48% ohne Progression. Wenngleich weder Alter noch Ausmaß des primären Ansprechens einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben haben, liegt es günstiger für Kinder mit NF I.

Im gleichen Zeitraum waren Ergebnisse mit anderen Chemotherapien in anderen europäischen Ländern,

bes. in Frankreich, ähnlich. Wirklich befriedigend erscheint es nicht, wenn die Tumoren bereits nach 5 Jahren bei der Hälfte der (kleinen) Kinder wieder wachsen. Da die Ergebnisse mit den bisherigen Chemotherapien weiter verbessert werden sollen, andererseits der Nachweis einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei den kleinen Patientenzahlen pro Land kaum zu führen ist, haben sich die nationalen Arbeitsgruppen auf ein Behandlungskonzept geeinigt, das als SIOP-LGG 2003 Studie in Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Norwegen, Österreich, Schweden, der Schweiz und Spanien baldmöglichst beginnen soll.

Zwischen den nationalen Arbeitsgruppen wurden grundlegende Definitionen vereinheitlicht. Dazu gehören die Festlegung der histologischen Gruppen, die in die Behand-

Therapiestrategie für Gliome niedriger Malignität: SIOP-LGG 2003

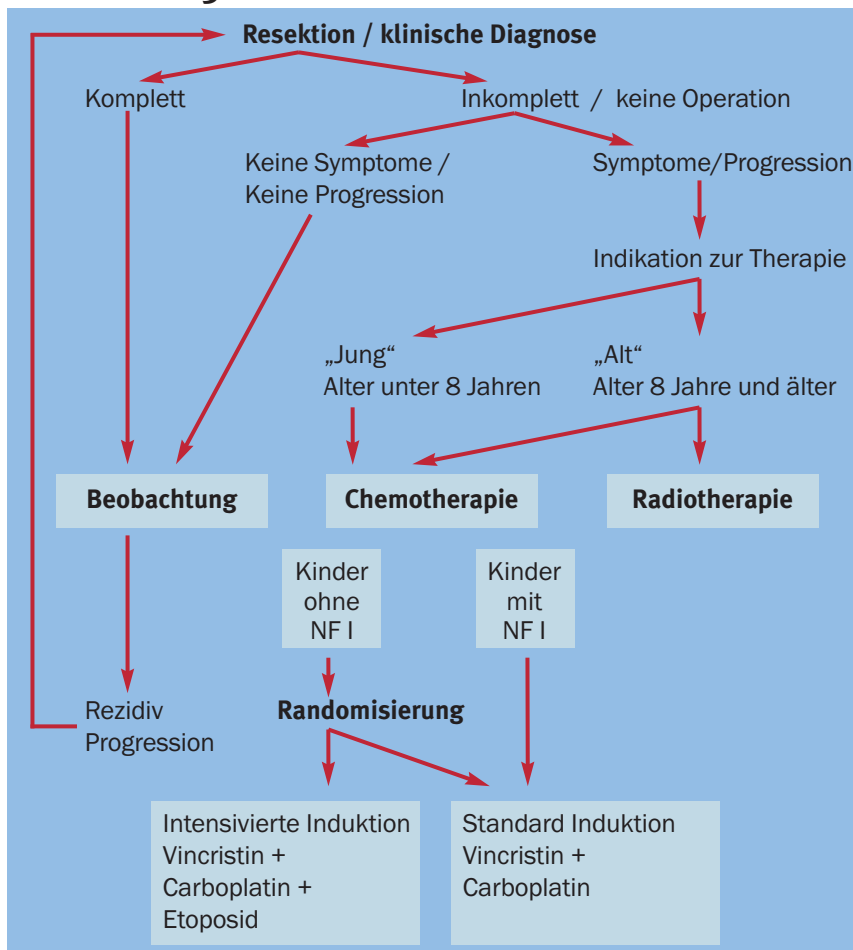


Abb. 2



lungsstudien einbezogen werden sollen, die Indikationen, die zum Beginn einer Chemo- oder Radiotherapie führen sollen, die notwendigen Untersuchungen bei Diagnose und im Verlauf sowie die Definitionen für Therapieerfolg und -versagen.

Auch die Strahlentherapeuten der nationalen Arbeitsgruppen haben diese Definitionen akzeptiert und gemeinsame Strahlentherapieempfehlungen erarbeitet.

SIOP-LGG 2003

Die Studie SIOP-LGG 2003 sieht für alle Kinder und Jugendliche, deren Diagnose eines Gliomes niedrigen Malignitätsgrades anhand der feingeweblichen Untersuchung oder der bildgebenden Untersuchung zentral bestätigt wird, eine einheitliche Therapiestrategie vor.

Studienziele

Für den großen Teil der Kinder mit nicht vollständig entfernbaren Tumoren sollen die Chancen, ohne schwere Langzeitschäden zu überleben, verbessert werden. Bei Kindern, die einer Bestrahlung zugeführt werden, soll dies erreicht werden durch die Anwendung neuester Strahlentherapieplanungssysteme und Bestrahlungstechniken. Bei Kindern, die zunächst eine Chemotherapie erhalten, soll dies durch eine Verlängerung der Chemotherapie bei allen Kindern sowie durch die Prüfung der Auswirkungen einer Intensivierung der Anfangstherapie erreicht werden. Insgesamt wird eine geringe Rate und Ausprägung möglicher Therapie-Spätfolgen mit einer gebesserten Lebensqualität der Patienten angestrebt, besonders durch den Verzicht auf eine Bestrahlung bei jüngeren Kindern.

Eine Qualitätskontrolle der Behandlungsarten Operation, Bestrahlung und Chemotherapie sowie eine standardisierte Diagnostik und Nachsorge gewährleisten für alle Kinder eine hohe Behandlungsqualität. Die Aspekte der Langzeitfolgen und Lebensqualität sollen Informationen darüber liefern, wie sich die durchgeführten Behandlungsmaßnahmen

auf das weitere Leben der Kinder auswirken, da zu diesem Aspekt wenig systematische Untersuchungen vorliegen.

Behandlungspläne

(Abb. 2)

Nach vollständiger Tumorresektion ist ausschließlich eine Beobachtung vorgesehen. Nach unvollständiger Resektion, bei nicht-resezierbarem Rezidiv oder bei Progression eines nicht-resezierbaren Tumors ist in Abhängigkeit von definierten Indikationen eine nicht-chirurgische Therapie vorgesehen. Diese wird gemäß dem Alter der Patienten gewählt, wobei im Vergleich zu den Vorläuferstudien die Altersgrenze hinaufgesetzt wird.

Radiotherapie: Ältere Kinder (≥ 8 Jahre) oder Kinder, bei denen eine Brachytherapie¹⁴ möglich ist, erhalten primär eine Bestrahlung. Bei besonderen Ausgangsbedingungen können sie auch mit Chemotherapie behandelt werden. Moderne Therapieplanungs- und -durchführungstechniken sollen das Ausmaß strahlenbedingter Langzeitschäden am umgebenden gesunden Hirngewebe vermindern. Über einen Zeitraum von 6 Wochen werden in Einzeldosen von 1,8 Gy insgesamt 54 Gy (am Rückenmark 50,4 Gy) eingestrahlt.

Chemotherapie: Jüngere Kinder (< 8 Jahre) erhalten primär eine Chemotherapie. Unabhängig von Alter und Tumorsitz sollen Kinder mit Neurofibromatose NF I zunächst mit Chemotherapie behandelt werden.

Im Chemotherapiearm der Studie wird es also zwei Hauptgruppen geben: Kinder mit und ohne NF I. Bei letzterer wird zusätzlich nach Tumorsitz in der Sehbahn und im Zwischenhirn (etwa zwei Drittel der Patienten) oder in anderen Hirnstrukturen (etwa ein Drittel der Patienten) unterschieden.

Für Kinder ohne NF I wird unter Berücksichtigung von Alter und Tumorkomplexion die erste Therapiephase (Induktion) randomisiert als Standardinduktion mit Vincristin und Carboplatin oder als intensivierte Induktion mit Vincristin, Carboplatin und zusätzlichem Etoposid gegeben,

um zu prüfen, ob sich das progressionsfreie Überleben zwischen den beiden Induktionsregimen unterscheidet. Zusätzlich soll die Verteilung der Tumorresponse im Anschluss an die Induktion einheitlich zu Woche 24 geprüft werden.

Die Zuordnung zur Standardinduktion oder intensivierten Induktion erfolgt durch eine zentrale Randomisierung. Eine solche zufällige Verteilung von Patienten durch Losentscheidung auf zwei Behandlungsarme, die miteinander verglichen werden sollen, ist erforderlich, um eine Verfälschung der Studienergebnisse durch äußere Einflüsse zu vermeiden.

Es kann derzeit nicht vorausgesagt werden, ob das progressionsfreie Überleben dieser Patientengruppe durch die intensivierte Induktion tatsächlich verbessert werden kann im Vergleich zur Standardinduktion. Sollte sich jedoch im Verlauf der Studie ein deutlicher Unterschied ergeben, der sowohl die Wirkung wie auch die Nebenwirkungen betreffen kann, wird die Randomisierung abgebrochen und alle Patienten werden in den erfolgreichereren/schonenderen Behandlungsarm aufgenommen.

Im Standardinduktionsarm erhalten alle Kinder wöchentlich Vincristin und in 3-wöchigen Intervallen Carboplatin über zehn Wochen. Im intensivierten Induktionsarm wird zusätzlich zu Carboplatin in 3-wöchigen Intervallen VP16/Etoposid über jeweils 3 Tage gegeben. Für alle folgen drei Behandlungspulse im 4-Wochen-Rhythmus. Es wird geprüft, wie sich nach dann insgesamt 6-monatiger Behandlungszeit der Typ der Induktionstherapie auf die Tumorresponse auswirkt. Um aussagefähige Ergebnisse zu erhalten, ist die Randomisation von insgesamt 360 Patienten vorgesehen.

Für die anschließende Konsolidierungstherapie wird die Behandlung mit Carboplatin und Vincristin bis zur Gesamtbehandlungszeit von 18 Monaten fortgesetzt. Allerdings werden die Abstände zwischen den Behandlungspulsen auf 6 Wochen verlängert und zusätzliche Vincristingaben verabreicht. Mit dieser Konsolidie-

¹⁴brachy: kurz



nungstherapie soll die nach 6 Monaten erreichte Therapieresponse gehalten werden. Einige Tumoren zeigten in der Vergangenheit auch während der Konsolidierungsphase noch eine Tumorumfangsverminderung.

Als Nebenwirkung während der langen Therapie kann eine Carboplatinallergie auftreten. In einem derartigen Fall wird der Wechsel auf andere Medikamentenkombinationen empfohlen (Vincristin/Cyclophosphamid und Vincristin/Cisplatin), die im Wechsel bei gleichem Rhythmus gegeben werden sollen. Ziel ist es, die Gesamtbehandlungszeit von 18 Monaten zu erreichen.

Langzeitbeobachtung

Es ist das Ziel der Behandlungsstrategie bei niedrig-malignen Gliomen, das Ausmaß therapieinduzierter Folgeschäden möglichst gering zu halten. Allerdings gibt es bislang kaum

Studien, die die Frage beantworten, wie der Gesundheitsstatus und die Lebensqualität überlebender Kinder nach Jahren zu bewerten ist. Daher ist für die Patienten dieser Therapieoptimierungsstudie die langfristige Erfassung von Parametern der Funktion, des Verhaltens und der Lebensqualität vorgesehen. Diese Erkenntnisse werden geeignet sein, im Einzelfall rechtzeitig Förder- und Unterstützungsmaßnahmen einzuleiten. Sie werden aber auch in die Konzeption nachfolgender Therapiestudien einfließen.

Einbindung der Studie SIOP-LGG 2003 in das Behandlungsnetzwerk Hirntumoren

Die Durchführung der geplanten Studie innerhalb der Bundesrepublik erfordert die Zusammenarbeit mit allen Kooperationspartnern des Behandlungsnetzwerkes: Neben der Erfassung aller Patienten im Kinder-

krebsregister ist die zentrale Referenzbeurteilung von histologischem Material und/oder der Bildgebung für die Aufnahme der Patienten Voraussetzung. Im Behandlungsverlauf müssen zudem die angefertigten Kernspintomographien zentral beurteilt werden, um die Studienfragen zu Tumoransprechen bzw. Therapieversagen beantworten zu können. Im Rahmen der zentralen Qualitätskontrolle der Strahlentherapie ist neben deren Durchführung auch die geeignete Indikationsstellung zu überprüfen. Die neurochirurgische Beratung muss in Einzelfällen vor Beginn von Chemo- oder Radiotherapie die verbliebenen operativen Optionen klären. Im Rahmen des Kompetenznetzes erfolgt die Begleitstudie zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Spätfolgen.

Für die internationale Gesamtstudie wird die statistische Betreuung durch die zentrale Biometrie des Behand-



lungsnetzwerkes erfolgen. Moderne Möglichkeiten der Datenübertragung erlauben eine effektive Zusammenarbeit der vielen beteiligten Länder und Zentren auch über die großen Entfernungen hinweg.

Ausblick

Trotz vieler Anstrengungen ist ein optimales Management nicht für alle Untergruppen der Gliome niedrigen Malignitätsgrades erarbeitet.

Möglicherweise erspart der Einsatz moderner neurochirurgischer Techniken zukünftig mehr Kindern weitere Therapien.

Besonders für die nicht-resezierbaren Tumoren aber muss nach Risikofaktoren gesucht werden, um das Progressionsrisiko besser zu definieren und damit Patientengruppen für Therapien unterschiedlicher Intensität zu identifizieren.

Eine „Standard-Chemotherapie“ für Gliome niedrigen Malignitätsgrades ist noch nicht definiert. Es ist sorgfältig abzuwägen, wie intensiv ein Chemotherapieregime für diese Tumoren mit geringer Proliferationstendenz, aber gelegentlich zweifelhafter biologischer Entwicklung sein darf.

Die Behandlung dieser Patienten sollte auch neue Therapieansätze prüfen.

Essentieller Bestandteil der Studien muss die Erfassung der Auswirkung aller Therapien auf die Lebensqualität und den Gesundheitsstatus der Patienten sein. Dazu bedarf es interdisziplinärer Behandlungsteams, die diese Patienten mit ihren spezifischen Problemen über Jahre hinweg begleiten.

*Dr. Astrid K. Gnekow
HIT LGG - Studienleitung,
Klinik für Kinder und Jugendliche
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg
Tel.: 0821/40 03 405
kzva.hit-lgg@t-online.de*