



## Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren

Nachdem in WIR 3/2000 ein Überblick über dieses gemeinsame Projekt der GPOH\* und der Deutschen Kinderkrebsstiftung gegeben wurde, soll hier nun der Stellenwert der Strahlentherapie und die Notwendigkeit einer zentralen Qualitätskontrolle in diesem Bereich dargestellt werden. Die Finanzierung eines zentralen Referenzzentrums für die Radioonkologie ist Bestandteil des Gesamtprojektes.

1

# Aktuelle Radioonkologische Strategien bei der Behandlung von Hirntumoren im Kindesalter

## Kompetenzzentrum Strahlentherapie

### Einleitung

Tumoren des Zentralnervensystems sind zwar mit etwa 20% die zweitgrößte Diagnosegruppe aller Krebserkrankungen im Kindesalter; dennoch kommen sie relativ selten vor. Ärztliche Erfahrung auf hohem Niveau ist notwendig für die Steuerung der Therapie und ihrer Nebenwirkungen. Deshalb werden heute über 90 % der Kinder innerhalb von nationalen und internationalen Studien behandelt, um eine ständige Verbesserung der Resultate zu erreichen.

Durch Fortschritte und Optimierung der neurochirurgischen Operationsverfahren ist es in den letzten Jahren zunehmend möglich geworden, Hirntumoren vollständig zu entfernen. An den operativen Eingriff schließt sich bei den bösartigen Hirntumoren fast immer die Strahlentherapie an, die als wichtigste zusätzliche Behandlung die Prognose entscheidend verbessert. Gegenüber dem ausgereiften Zustand des zentralen Nervensystems im Erwachsenenalter ist bei Kindern die verletzbare Wachstumsphase des Gehirns insbesondere in den ersten Lebensjahren zu beachten. Die gegenwärtigen Therapiekonzeptionen sind darauf ausgerichtet, mit Hilfe verbesserter

### 1. Lokalbehandlung (erweiterte Tumorregion)

Supratentorielle Tumoren (Region: Mittelhirn/Großhirn)  
 – Niedrig- und hochmaligne Gliome,  
 – Optikusgliom  
 – Kraniopharyngeome  
 – Ependymom ohne Liquoranschluss

### 2. Ganzhirnbestrahlung

Maligne Systemerkrankungen  
 Rezidivprävention

### 3. Behandlung des gesamten Liquorraumes (Neuroachse)

Infratentorielle Tumoren (Region: Kleinhirn/Zwischenhirn)  
 – Medulloblastom  
 – Ependymom

Supratentorielle Tumoren mit Anschluss an das Liquorsystem  
 – Pinealistumoren (Keimzelltumoren, Pinealoblastom)  
 – PNET  
 – Ependymom

Tabelle 1

Zielvolumenkonzepte entsprechend den tumorbiologischen Ausbreitungscharakteristika bei Bestrahlung von Tumoren des Zentralnervensystems im Kindesalter

oder neuer Behandlungsverfahren eine höhere lokale Tumorkontrolle zu erzielen und gleichzeitig durch maximale Schonung des reifenden Gehirngewebes Spätfolgen mit beeinträchtiger Lebensqualität zu vermeiden.

### Strahlentherapietechniken Dosierungsschemata

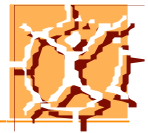
Gesamtdosis und **Fraktionierung** (Aufteilung der Gesamtdosis in kleinere Einzeldosen, um eine bessere Verträglichkeit zu erreichen), Zielgebiet und Bestrahlungstechnik werden bei der Behandlung von Hirntumoren wesentlich bestimmt durch die Ausbreitungscharakteristik des jeweiligen Tumors, die Do-

siswirkungsbeziehung des Tumorgewebes und durch die Toleranz benachbarter Risikostrukturen gegenüber Strahlung. Dabei ist neben der Strahlentoleranz des Gehirns die der Augenlinsen, der Sehbahnkreuzung und der Sehnerven sowie des Hirnstamms und des Rückenmarks besonders zu beachten. Entsprechend der Ausbreitungscharakteristik der einzelnen Tumoren gibt es grundsätzlich drei Bestrahlungskonzepte (siehe Tabelle 1).

Moderne, computergestützte dreidimensionale Bestrahlungstechniken ergänzt durch hochauflösende

bildgebende Verfahren führen vorwiegend im Bereich des Zentralnervensystems zu einer weiteren Optimierung der Bestrahlung. Der Tumorbiologie angepasste Dosierungs- und Fraktionierungsschemata sind zudem in der Lage, die Wirkung der Strahlung zu steigern, gleichzeitig aber die Erholungsfähigkeit des gesunden, normalen Gewebes auszuschöpfen, so dass eine wirksamere und schonendere Bestrahlung durchgeführt werden kann. Hyperfraktionierung, d.h. Aufteilung der Strahlendosis in viele sehr kleine Einzeldosen, bewirkt eine bessere Tumorerneuerung.

\*GPOH : Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie



Um eine präzise Erfassung des Zielgebietes zu erreichen, muss der Kopf des Patienten fixiert werden. Hier kommen spezielle Maskensysteme zum Einsatz, die jedoch nicht immer von den Kindern toleriert werden. Es hat sich herausgestellt, dass durch eine adäquate Erläuterung und Demonstration der vorgesehenen Maßnahmen beim Kind eine hohe Akzeptanz und Kooperativität erreicht werden kann.

### Stereotaktische Konformationsbestrahlung

Eine tumorkonforme Bestrahlung, d.h. individuelle Anpassung an unregelmäßig geformte Tumoren wird durch die sogenannte 3-dimensionale Konformationsbestrahlung erreicht. Spezielle, individuelle Bestrahlungsköpfe (Kollimatoren) ermöglichen eine individuelle Feldanpassung und damit größtmögliche Schonung von Normalgewebe. Diese Technik setzt sich zunehmend durch und erlaubt in einzelnen Fällen eine lokale Dosiserhöhung, ohne Risikoorgane, z.B. die Sehbahnkreuzung, zu gefährden.

### Medulloblastom

In der Therapie der strahlenempfindlichen Medulloblastome stellt die Bestrahlung des gesamten Liquorraumes eine wesentliche Therapiemaßnahme dar. In der multizentrischen Studie HIT '91 konnte gezeigt werden, dass bundesweit eine präzise Strahlentherapie durchgeführt werden muss. Das hohe Qualitätsniveau hat in den letzten Jahren maßgeblich dazu beigetragen, die Überlebenszeiten anzuheben. Aktuell eröffnen hyperfraktionierte Konzepte die Möglichkeit einer lokalen Dosissteigerung mit dem Ziel, die bisher erreichten Ergebnisse weiter zu verbessern. Auch hier erlaubt die Hyperfraktionierung zudem eine bessere Schonung des gesunden Nervengewebes, so dass eine zusätzliche Senkung negativer Therapiefolgen erwartet werden kann (HIT 2000). Bei Kindern unter 3 Jahren sollte

nach Möglichkeit auf eine Strahlentherapie verzichtet werden, da ihr Gehirn wegen der noch nicht vollendeten Reifung sehr verletzlich ist.

### Ependyom

Entscheidend für das Überleben ist das Ausmaß der chirurgischen Entfernung. In der Studie HIT '91 zeigte sich nach vollständiger Tumorentfernung ein 3 Jahre rückfallfreies Überleben von 85 % gegenüber 38 % nach unvollständiger Entfernung. Da nur ein geringes Risiko zur Tumorausbreitung über die Hirnwasserwege in das gesamte Zentralnervensystem besteht, wird man zukünftig auf eine Bestrahlung des Liquorraumes verzichten können. Aufgrund vielversprechender Ergebnisse in Erprobungsstudien wird die Dosis im Tumorgebiet durch Hyperfraktionierung intensiviert, um eine Steigerung der lokalen Tumorkontrolle zu erreichen. Der Stellenwert einer zusätzlichen Chemotherapie ist weiterhin ungeklärt, scheint jedoch bei anaplastischen (aggressiver wachsenden) Ependyomen von Vorteil zu sein.

### Niedrig maligne Gliome

Die wenig aggressiv wachsenden niedrig malignen Gliome verlangen eine zurückhaltende Behandlungsstrategie. Lediglich bei fortschreitender Erkrankung ist eine Therapie angezeigt. Die etablierte Strahlentherapie erreicht nach Operation langfristige Überlebenszeiten von teilweise über 80%. Zukünftig müssen moderne und schonendere dreidimensionale Bestrahlungstechniken eingesetzt werden. In der in Vorbereitung befindlichen Studie (SIOP LGG RT 2000) sind daher diese Techniken wesentlicher Protokollbestandteil. „Milde“ Chemotherapien sind vor allem bei Kindern unter 5 Jahren wirksam und sind dazu in der Lage, die Notwendigkeit einer Bestrahlung für jüngere Kinder hinauszuschieben.

### Hochmaligne Gliome Hirnstammgliome

Die Ergebnisse nach Behandlung hochmaligner Gliome und Hirnstammgliome sind weiterhin enttäuschend. Wie im Erwachsenenalter konnten unterschiedliche und auch aggressivere strahlentherapeutische Protokolle und auch unterschiedlichste chemotherapeutische Ansätze in den letzten 10 Jahren keinen Durchbruch erreichen. Auch die experimentellen Therapien der HIT GBM Studien zeigten bisher unbefriedigende Resultate, so dass in Zukunft noch intensive Grundlagenforschung betrieben werden muss, um sinnvolle und innovative Behandlungsansätze zu entwickeln.

### Intrakranielle Keimzelltumoren

Bei Germinomen ist nach feingeweblicher Sicherung die alleinige Strahlenbehandlung des gesamten Liquorraumes Standardtherapie. Eine Dosisreduktion auf 24 Gy ist nach Vorauswertung der SIOP CNS GCT 96 Studie unverändert mit einer hohen Heilungsrate verbunden (100%). Demgegenüber ist der Stellenwert der kombinierten Radio-/Chemotherapie noch ungeklärt. Bei sezernierenden Keimzelltumoren bildet die Chemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie ein gesichertes Behandlungskonzept. Die gegenwärtigen rückfallfreien Überlebensraten bewegen sich nach einer Vorauswertung bei 80%.

### Therapiefolgen

Die ursächlichen Zusammenhänge bei den Therapiefolgen sind sehr komplex und werden durch Tumor, Hirndruck, Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie bestimmt. Vor allem Kinder unterhalb des 6. Lebensjahres sind einem besonderen Risiko ausgesetzt, eine Abnahme der Hirnleistungsfähigkeit zu erleiden. Für die Strahlentherapie sind die Zusammen-





hänge seit Jahren bekannt, weil sie untersucht wurden, während die Einflüsse anderer Faktoren bisher weitestgehend unberücksichtigt blieben. Der Einfluss der Chemotherapie und der Operation ist offenbar aber nicht unbeträchtlich, so dass weitere Untersuchungen dringend notwendig sind.

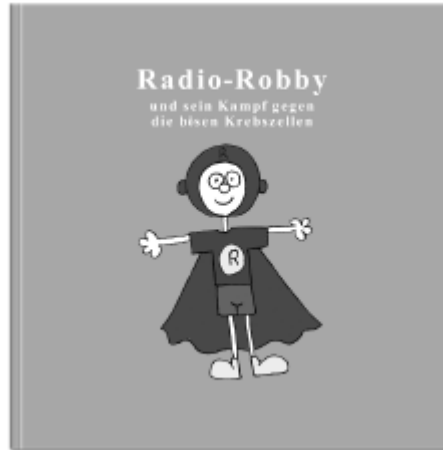
### Aufgaben eines Kompetenzentrums

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.

Das Kompetenzzentrum ist für folgendes zuständig :

### Klinische Qualitätssicherung

- 1) Die Einführung moderner Bestrahlungstechniken erlaubt eine individuell ausgerichtete Strahlenbehandlung, die im Einzelfall eine enge Kooperation zwischen durchführenden strahlentherapeutischen Instituten und dem Kompetenzzentrum verlangen kann. Therapeutische Konzepte können überprüft und gegebenenfalls optimiert werden.
- 2) Erfahrungen werden gesammelt und ausgetauscht, so dass eine flächendeckende, stetige Verbesserung der Radiotherapie resultiert.
- 3) Multizentrische Studien (Studien, die mit identischem Behandlungsprotokoll an unterschiedlichen Instituten durchgeführt werden) werden koordiniert und eine zentrale Dokumentation erlaubt eine verbesserte Beurteilung durchgeführter Behandlungen.



„Radio-Robby“ ein Bilderbuch das Kindern erklärt wie Bestrahlung funktioniert.

### Arzt- und Patienteninformationssystem

- 1) Therapeutische Strategien können erläutert werden.
- 2) Der neueste Erkenntnisstand kann abgefragt werden.
- 3) Individuelle Therapieentscheidungen können in beratender Funktion besprochen werden.

Die aktuellen Therapiekonzepte verlangen eine enge Kooperation zwischen den beteiligten Fach-Disziplinen (Neurochirurgie, pädiatrische Onkologie, Radioonkologie, Neuropädiatrie, Neuroradiologie und Neuropathologie). Während die langfristigen Therapiefolgen der Radiotherapie weitestgehend bekannt sind, müssen die Wechselwirkungen zwischen Chemo- und Radiotherapie weiter untersucht werden, um das Risiko für Therapiefolgen, vor allem Einschränkungen der Hirnleistungsfähigkeit zu begrenzen. Es gilt zu vermeiden, dass aus dem „heute“ geheilten Kind ein chronisch erkrankter Patient von „morgen“ wird.

### Zusammenfassung

Die Verbesserung chirurgischer Vorgehensweisen und Fortschritte auf dem Gebiet der Bestrahlungstechniken mit individualisierten Therapiefeldern erreichen eine Anhebung der lokalen Tumorkontrolle bei herabgesetztem Nebenwirkungsrisiko.

Die zukünftige Rolle der Strahlentherapie liegt in einer präzisen, kontrollierbaren Gabe der Bestrahlung, um eine sichere Erfassung des Tumors bei optimaler Schonung des gesunden, normalen Gewebes zu gewährleisten. Hierzu sind besondere Maßnahmen zur Qualitätssicherung notwendig. Die weitere Entwicklung moderner, computergestützter dreidimensionaler Bestrahlungstechniken verbunden mit hochauflösenden bildgebenden Verfahren eröffnen zusätzlich die Möglichkeit, lokal Dosisanhebungen durchzuführen. Eine der jeweiligen Tumorbiologie angepasste strahlentherapeutische Therapieplanung trägt dazu bei, das Verhältnis zwischen Tumornivernichtung und Nebenwirkungsrisiko zu optimieren.

*Dr. R.D. Kortmann  
Abteilung Strahlentherapie  
der Universität Tübingen  
Hoppe-Seyler-Str. 3  
72076 Tübingen*