6.

Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren

Im Jahr 2001 wurde die bundesweite Therapie-Optimierungsstudie HIT 2000 in die Förderung der Deutschen Kinderkrebsstiftung aufgenommen. Diese Studie erfasst den zahlenmäßig größten Anteil der an Tumoren des Zentralnervensystems erkrankten Kinder und Jugendlichen, die in pädiatrisch-onkologischen Kliniken und Abteilungen in Deutschland behandelt werden. HIT 2000 nutzt zur Qualitätssicherung die ebenfalls von der Kinderkrebsstiftung geförderten Referenzzentren für Neuro-radiologie, Strahlentherapie und Biometrie (siehe auch Jahresbericht 2001 / Beilage). Im Folgenden werden die Ziele und die wissenschaftlichen Fragestellungen der Studie HIT 2000 dargestellt.

Alle bisher erschienenen Artikel der Serie „Behandlungsnetzwerk HIT“ finden Sie auch im Internet unter: www.kinderkrebsstiftung.de/behandlungsnetzwerk.html

HIT 2000 - Multizentrische Therapie-Optimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakranial lokalisierten primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET/Medulloblastom) und Ependymom*

Die Studie HIT 2000 ist der komplexe Versuch, allen Patienten mit einem PNET(=primitiv neuroektodermaler Tumor), Medulloblastom oder Ependymom bis zu einem Alter von 21 Jahren eine nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse bestmögliche und risikoadaptierte Therapie flächendeckend in Deutschland und Österreich zu bieten. Dazu baut die Studie in erster Linie auf den Ergebnissen der vorangegangenen Studien HIT'91 für Kinder ab 3 Jahren und HIT-SKK'87 u.'92 für Kinder unter 3 Jahren mit malignen Hirntumoren auf und berücksichtigt auch aktuelle Ergebnisse internationaler Studien (WIR 4/2001: Therapie von Kindern mit einem Medulloblastom).

Das hohe Niveau der vorausgegangenen Studien bezüglich der Überlebensraten, aber auch der Qualität von Diagnostik und Therapie soll durch die neue Studie gehalten und möglichst noch verbessert werden. Mehr als in den bisherigen HIT-Studien sollen die Aspekte der Langzeitfolgen sowie der Lebensqualität in entsprechenden Begleitstudien zur hormonellen Situation (Neuroendokrinologie), geistigen Entwicklung (Neuropsychologie) und Lebensqualität bearbeitet werden, um so die Grundlage für eine optimale Rehabilitation ehemals an einem Hirntumor erkrankter Patienten zu schaffen. Um diesem Anspruch gerecht werden zu können, ist die Studie eingebunden in das Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren (WIR 3/2000: Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren), das von der Deutschen Kinderkrebsstiftung finanziert wird.

Definition der Studienpatienten:

Alle von den teilnehmenden Kliniken gemeldeten Kinder und jungen Erwachsenen bis zum vollendeten 21. Lebensjahr mit einem neu diagnostizierten Medulloblastom (=PNET des Kleinhirns).

Zusätzlich müssen u.a. folgende Bedingungen erfüllt sein:

- Die komplette studienspezifische Diagnostik muß durchgeführt worden sein. Die Magnetresonanztomographie-Bilder von Gehirn und Rückenmark, die Liquorpräparate und die Histologie müssen von dem jeweiligen Referenzzentrum möglichst vor Therapiebeginn beurteilt worden sein.
- Die Patienten selbst (immer bei Jugendlichen) und/oder deren Eltern müssen ihre Einwilligung zur Therapie und – falls vorgesehen – zur Randomisierung (=Zufallsverteilung, siehe auch weiter unten) geben.
- Die Patienten dürfen außer der Tumorerkrankung und ihren Folgen keine weiteren Erkrankungen haben, welche die Durchführung der Therapie unmöglich oder unzumutbar machen.

Die Ziele der Studie

Um dem Ziel einer möglichst für den einzelnen Patienten maßgeschneiderten Behandlung näher zu kommen, werden mehrere Patientengruppen gebildet, die entsprechend dem Schweregrad ihrer Erkrankung unterschiedlich behandelt werden. Entscheidend für die Zuordnung zu einer bestimmten Patientengruppe ist die Diagnose (Medulloblastom), der Nachweis von Tumorabsiedelungen (Metastasen) und das Alter des Patienten bei der Diagnose.

Angestrebt werden:

Hohe Überlebensraten durch

- Intensivierung der Chemotherapie und/oder Bestrahlung im Vergleich zu den vorangegangenen HIT-Studien
- Einführung der hyperfraktionierten Bestrahlung (2x/Tag statt konventionell 1x/Tag)
- exakte Risikogruppenzuordnung zu Patientengruppen mit risikoangepasster Therapieintensität anhand der Merkmale: Histologie (=feingewebliche Diagnose), Alter des Patienten und Stadium der Metastasierung

Geringe Spätfolgen und Steigerung der Lebensqualität durch

- Verzicht auf eine Bestrahlung bei jüngeren Kindern unter 4 Jahren
- Absenkung der Strahlendosis auf Gehirn und Rückenmark, bei älteren Kindern ab 4 Jahren und jungen Erwachsenen, bei jüngeren Kindern unter 4 Jahren mit Metastasen
- Hyperfraktionierung (s.o.) der konventionellen Strahlendosis bei älteren Kindern ab 4 Jahren und jungen Erwachsenen

**Die HIT 2000 Therapiestrategien für Kinder mit supratentoriellen PNET und Ependymomen werden in späteren Beitragen dargestellt*

Qualitätssicherung und Qualitätssteigerung der Diagnostik und Therapie durch

- eine genaue Risikogruppenzuordnung als Voraussetzung für eine risiko-angepasste Therapie durch zentrale Referenzbeurteilung der feingeweblichen (neuropathologischen) Diagnose, der neuroradiologischen Diagnostik (MRT) und des Liquorbefundes.
- Steigerung der Qualitätsstandards der drei Therapiemodalitäten durch zentrale Qualitätskontrolle der Strahlentherapie, Chemotherapie sowie enge Beratung bezüglich des operativen Vorgehens.

Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie

Vor Beginn der postoperativen Therapie bzw. vor Beginn einer präoperativen Chemotherapie ist die Einwilligung der informierten Sorgeberechtigten einzuholen. Sind die Patienten ältere Kinder oder Jugendliche, die einwilligungsfähig sind, so sind sie in behutsamer Weise und in einer dem Alter angemessenen Form in das Aufklärungsgespräch und die Therapieentscheidung einzubeziehen. Die Sorgeberechtigten und gegebenenfalls die Patienten sind darüber zu informieren, dass sie die Studientherapie und die Randomisierung ablehnen können. Über Art und Risiken der Strahlentherapie wird gesondert von den Strahlentherapeuten aufgeklärt. Unverzichtbar ist die schriftliche Einwilligung der Sorgeberechtigten bzw. des Patienten in die Weitergabe der Patientendaten an die Studienleitung, die Studienzentralen, die Referenzzentren, Begleitprojektzentren sowie das Kinderkrebsregister und deren maschinelle Verarbeitung.

Die Diagnostik vor der Operation

Neurologische Untersuchung (einschließlich Augenhintergrund)

Magnetresonanztomographie (MRT), kranial (Gehirn) und spinal (Rückenmark)

Die Beurteilung der MRT-Bilder erfolgt durch den örtlichen (Neuro-)Radiologen. Die zentrale neuroradiologische Beurteilung (Neuroradiologisches Referenzzentrum Würzburg, Prof. Dr. L. Solymosi und Frau PD DR. M. Warmuth-Metz; siehe auch Artikel in WIR 3/2001) sollte für alle Studienpatienten durchgeführt werden. Sie ist zum Ausschluß eines Resttumors und von ZNS-Metastasen unbedingt notwendig.

Allgemeine Diagnostik

(wie z.B. körperliche Untersuchung mit Maßen, Röntgen-Lungenaufnahme, EKG sowie Labor einschließlich Blutbild, BSG, Gerinnung und LDH)

Zusätzliche Diagnostik

Es hängt weitgehend vom Zustand des Kindes ab, welche Untersuchungen präoperativ und welche nach Erholung des Kindes postoperativ durchgeführt werden können.

Schwangerschaftstest

Bei Patientinnen im gebährfähigen Alter muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Krankheitsspezifische Tumor- und Metastasendiagnostik

Die studienspezifische prä- und postoperative Diagnostik umfasst nur die Untersuchungen, die für die Durchführung und Dokumentation der Therapiestudie HIT 2000 notwendig sind. Darüber hinaus gibt es noch weitere Untersuchungen, die bei einem Patienten mit Medulloblastom erforderlich oder in Einzelfällen empfehlenswert sind:

- Skelett-Szintigraphie bei Knochen-/Gelenkschmerzen oder -schwellungen
- Knochenmarkzytologie bei Blutbildveränderungen
- Schädelsonographie bei offener Fontanelle
- Lymphknotensonographie bei > 2 cm vergrößerten oder wachsenden Lymphknoten
- Octreo-Scan zur Klärung bei nicht sicherem Nachweis eines Resttumors (z.B. bei verspäteter postoperativer Resttumordiagnostik) oder bei einem unsicheren Metastasennachweis

Langzeit- und Spätfolgen (Residualschadensyndrom)

Diese Untersuchungen dienen dazu, bereits bestehende Störungen zu erkennen. Darüberhinaus soll ein Basisstatus erhoben werden, damit später auftretende Störungen als therapiebedingt erkannt werden können.

- Neurophysiologische Untersuchungen
  - EEG
  - evozierte Potentiale (= neurologische Untersuchung, bei der die Reaktion des Gehirns auf äußere Reize der Sinnesorgane gemessen wird)
  - augenärztliche Untersuchung (Sehkraft, Gesichtsfeld usw.)
  - Hörprüfung
- Neuropsychologische Testung und Lebensqualität

Da der Beurteilung der geistigen (neurokognitiven) Spätfolgen sowie der Lebensqualität der Patienten eine besondere Rolle zukommt, wird eine spezielle Begleitstudie zu diesem Problemkomplex durchgeführt.

- Neuro-Endokrinologische Diagnostik

Da auch die neuro-endokrinologischen Defizite (Hormonstörungen) sowie die Hormonersatzbehandlung (Gabe z.B. von Wachstumshormon) von großer Bedeutung für die weitere Entwicklung der Patienten sind, wird eine spezielle Begleitstudie durchgeführt.

	im 1. Und 2. Jahr nach Therapieende	im 3. - 5. Jahr nach Therapieende	im 6. – 10. Jahr nach Therapieende
Neurologische Untersuchung	alle 1_ - 2 Monate	alle 3 - 6 Monate	alle 6 - 12 Monate
MRT, kranial (Ausnahme: CT)	alle 3 - 4 Monate	alle 6 - 9 Monate	alle 12 Monate
MRT, spinal	alle 6 Monate *		
Liquorzytologie	alle 6 Monate *		
Vorstellung beim Strahlentherapeuten	6Monate nach Ende der RT, anschließend 1 x / Jahr		
Augenarzt	2 x / Jahr	1 x / Jahr	individuell
Audiogramm	1 x / Jahr	individuell	individuell
EEG / evoz.Poten.	individuell		
Neuropsychologie/ Lebensqualität	siehe entsprechende Richtlinien im Begleitstudienprotokoll		
Neuroendokrinologie (Begleitstudie)	mindestens 1 x / Jahr Basalwerte (T3/T4/TSH, IGF-BP3) Körpermaße bei jedem Untersuchungstermin		
Blutbild	alle 6 - 8 Wochen	1 x / Jahr	
Nierenfunktion Serumwerte	1 x / Jahr individuell in Abhängigkeitvon den Vorergebnissen		

**) wenn primär nur chemotherapiert wurde und bei Patienten mit initialem Stadium M1-3*

Abbildung 1: Nachsorgeuntersuchungen im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie HIT 2000

Die Diagnostik nach der Operation

- Neurologische Untersuchung
- früh postoperative MRT des Gehirns (nach 24 - 48 / spätestens 72 Stunden)
- MRT des Rückenmarks

  (Falls diese Untersuchung nicht präoperativ durchgeführt wurde.)
- Liquorzytologie (Nachweis von Tumorzellen)

  Die zentrale Beurteilung der Zytozentrifugenpräparate erfolgt in Würzburg.
- Histologie

Die feingewebliche (histo-pathologische) Diagnose wird vom lokalen Neuro-Pathologen gestellt. Bei der Beurteilung von Hirntumoren werden die Richtlinien der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) zugrunde gelegt. Eine zentrale Beurteilung durch das Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie in Bonn (Prof. Dr. med. O.D. Wiestler, PD DR. T. Pietsch) ist erforderlich.

Die Diagnostik in der Nachsorge

(Abb. 1)

Nach der Abschlussuntersuchung, die 6 Wochen nach Therapieende durchgeführt wird, kommt der neurologischen und körperlichen Untersuchung die größte Bedeutung zu. Von ihr hängt ab, welche speziellen Kontrolluntersuchungen zusätzlich zur Routinediagnostik erforderlich sind. Die Untersuchungsintervalle sollten sich in den angegebenen Zeiträumen individuell nach dem Zustand des einzelnen Patienten richten. Bei Rezidivverdacht sollten die Richtlinien für die Primärdiagnostik beachtet werden.

Die Therapiegruppen der Studie und die wissenschaftlichen Fragestellungen

Die Behandlung erfolgt nicht für alle Studienpatienten einheitlich, sondern richtet sich nach der feingeweblichen Diagnose (Histologie), dem Alter bei der Operation und dem Nachweis einer Metastasierung. Daraus ergeben sich exakt definierte Patientengruppen, die eine unterschiedliche Therapie erhalten.

Medulloblastom ohne Metastasen

Alter 4 - 21 Jahre HIT 2000-AB4

In diesem Studienarm wird untersucht, ob die Einführung einer Strahlenbehandlung, die 2x pro Tag durchgeführt wird ('hyperfraktioniert'), die Heilungsraten im Vergleich zur bisher üblichen Bestrahlung, die 1x pro Tag durchgeführt wird (konventionell), weiter verbessern und dennoch die Langzeitfolgen reduzieren kann. Im Standardbehandlungsarm erhalten die Kinder eine verminderte Bestrahlungsdosis auf Gehirn und Rückenmark im Vergleich zur Vorstudie HIT'91. Dadurch soll eine Verminderung der Langzeitfolgen erreicht werden. Alle Patienten erhalten nach der Operation und Bestrahlung 8 Blöcke der Chemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin. Die Behandlungszeit beträgt ca. 1 Jahr.

Die Zuordnung zur konventionellen (Standardbehandlungsarm) oder hyperfraktionierten (experimenteller Behandlungsarm) Strahlentherapie erfolgt durch eine zentrale Randomisierung. Eine solche zufällige Verteilung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme nach Los-Entscheidung ist erforderlich, um klare Studienergebnisse zu erhalten.

Es kann derzeit nicht vorausgesagt werden, ob die hohe Überlebensrate dieser Patientengruppe durch die hyperfraktionierte Bestrahlung tatsächlich noch gesteigert werden kann im Vergleich zur konventionell fraktionierten Bestrahlung. Es kann auch nicht vorausgesagt werden, ob die akuten Nebenwirkungen und die Langzeitfolgen durch die hyperfraktionierte Bestrahlung im selben Maße vermindert werden können, wie durch die konventionell fraktionierte Bestrahlung mit einer Verminderung der Bestrahlungsdosis auf Gehirn und Rückenmark.

Medulloblastom ohne Metastasen

Alter unter 4 Jahre HIT 2000-BIS4

Die Patienten erhalten nach der Operation 5 Zyklen der intensiven SKK-Chemotherapie und keine Strahlentherapie. Nur Kinder, bei denen nach 3 Chemotherapiezyklen im MRT/CT noch ein Resttumor sichtbar ist, werden – wenn möglich nach einer Zweitoperation – konventionell (1x pro Tag) bestrahlt mit einer verminderten Dosis auf das Gehirn und

HISTOLOGIE	METASTASEN	ALTER	THERAPIE
Medulloblastom	keine	unter 4 Jahre	HIT 2000-BIS4
		ab 4 - 21 Jahre	HIT 2000-AB4 Randomisierung !
	nachgewiesen	unter 4 Jahre	MET-HIT 2000-BIS4
		ab 4 - 21 Jahre	MET-HIT 2000-AB4

Abbildung 2: Therapieoptimierungsstudie HIT 2000: Zuordnung zu Patientengruppen mit unterschiedlichen Therapiestrategien anhand der Merkmale Histologie, Metastasierung und Alter bei Diagnose.

Rückenmark (Abb. 4). Die Behandlung dauert ca. 8 - 10 Monate. Es soll untersucht werden, ob durch den Verzicht auf die Strahlentherapie die Spätfolgen vermindert und die Lebensqualität verbessert werden können.

Medulloblastom mit Metastasen

Alter 4 - 21 Jahre MET-HIT 2000-AB4

Die Patienten erhalten nach der Operation bzw. Sicherung der Diagnose 2 Zyklen Chemotherapie, eine hyperfraktionierte Bestrahlung (2x pro Tag) mit höherer Gesamtdosis auf das Gehirn und Rückenmark und zusätzlich 4 Blöcke der Erhaltungschemotherapie. Die Behandlung dauert ca. 1 Jahr.

Bei Patienten, die sich aufgrund einer ausgedehnten Metastasierung in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, kann zunächst auf eine Operation verzichtet werden, wenn der Primärtumor lokal keine Probleme bereitet. Der Nachweis von Metastasen rechtfertigt auch ohne histologische Diagnosesicherung den Beginn der Chemotherapie. Während des 1. SKK-Zyklus kann die Diagnose durch eine Somatostatinrezeptorszintigraphie (Octreoscan) abgesichert werden.

Es soll untersucht werden, ob durch eine hyperfraktionierte Strahlentherapie und durch die Kombination von zwei post-operativen SKK-Chemotherapiezyklen mit vier Erhaltungschemotherapieblöcken nach der Bestrahlung die Heilungsrate verbessert werden kann.

Weitere Fragestellung ist, ob die Überlebensrate durch eine Hochdosischemotherapie (Therapieoption) bei Patienten mit sehr gutem Ansprechen auf konventionelle Chemotherapie verbessert werden kann.

Option Hochdosischemotherapie (HDCH) mit ABSZT:

Kinder, die primär in Zentren behandelt werden, die über diese Therapiemöglichkeit verfügen, können eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Rückgabe der eigenen Blutbildungszellen, die als autologe Blutstammzelltransplantation (ABSZT) bezeichnet wird, erhalten. Voraussetzung ist jedoch ein sehr gutes Ansprechen der Metastase(n) nach dem 1. SKK-Zyklus, d.h. ein kompletter Response oder ein sehr guter partieller Response mit über 2/3 Rückbildung aller Manifestationen. Die HDCH erfolgt mit der Kombination von Carboplatin, Etoposid und Thiotepa. Anschließend wird eine hyperfraktionierte Strahlentherapie, jedoch keine Erhaltungschemotherapie durchgeführt.

Medulloblastom mit Metastasen

Alter unter 4 Jahre MET-HIT 2000-BIS4

Die Patienten erhalten nach der Operation bzw. Sicherung der Diagnose zwei Blöcke einer speziellen Chemotherapie mit zwei Medikamenten, die als 96-Stunden-Infusion verabreicht werden. Patienten mit einem guten Ansprechen, bei denen sich die Metastase(n) und gegebenenfalls auch ein noch vorhandener Resttumor um mehr als die Hälfte zurückgebildet haben, erhalten eine 2malige Hochdosischemotherapie. Vor Durchführung der Hochdosischemotherapie sollen ein operabler Resttumor und solide Metastasen reseziert werden, wenn dadurch das Kind nicht gefährdet wird. Nur Patienten, die kein gutes Ansprechen zeigen oder nach der Hochdosischemotherapie nicht erkrankungsfrei sind, erhalten eine konventionelle Strahlentherapie.

Es soll herausgefunden werden, ob durch eine Hochdosischemotherapie in Kombination mit einer hyperfraktionierten Bestrahlung bei Patienten mit gutem Ansprechen auf konventionelle Chemotherapie die Heilungsrate verbessert werden kann.

Dr. med. Joachim Kühl

Studienleitung

PD Dr. med. Joachim Kühl, Universitäts-Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, D-97080 Würzburg
PD Dr. med. Rolf-D. Kortmann, Abtlg. Strahlentherapie, Uni.-Kliniken, Hoppe-Seylerstr.3, D-72076 Tübingen
Prof. Dr. Uwe Mittler, Zentrum für Kinderheilkunde der Universität, Emanuel-Larisch-Weg 17-19, D-39112 Magdeburg
Studienzentrale Prof. Dr. med. Christian Urban, Universitäts-Kinderklinik LKK, Österreich: Auenbruggerplatz 30, A-8636 Graz
Biometrie: Dr. rer. nat. Andreas Faldum, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz