



8

Projektförderung der Deutschen Kinderkrebsstiftung

DKS 2000.03 HIT-GBM

Multizentrische Studie zur Behandlung von malignen Gliomen des Kindesalters

Studienleitung:
PD. Dr. J. E. A. Wolff, Regensburg



Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren

Mit der Förderung dieser Studie im Rahmen des Behandlungsnetzwerks für Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren möchte die Deutsche Kinderkrebsstiftung dazu beitragen, Patienten mit einer bisher schlechten Prognose neue Behandlungsperspektiven zu eröffnen. Durch bundesweiten Einsatz der von der HIT-GBM-Studienzentrale in Zusammenarbeit mit Expertengremien entwickelten Therapieprotokolle sollen die Heilungschancen verbessert werden. Eine enge Kooperation der teilnehmenden Kliniken im gesamten deutschsprachigen Raum soll zur Steigerung der Behandlungsqualität beitragen und jedem betroffenen Kind eine Therapie nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen ermöglichen.

Sabine Wagner

Therapie von hochgradig malignen Gliomen im Kindes- und Jugendalter

Allgemeines

Ein Tumor ist Gewebe, das an einer Stelle des Körpers wächst, an der es nicht wachsen sollte. Man teilt die Tumoren nach dem Ursprungsgewebe ein, aus dem sie hervorgegangen sind. Maligne Gliome wachsen aus den Stützzellen des Gehirns, den sogenannten „Glia-Zellen“. Die Tumorzellen zerstören durch ungehemmtes Wachstum das gesunde Gewebe; sie können im Gehirn mehrere Zentimeter weit wandern und zur Bildung neuer Tumoren führen. Aufgrund dieser Eigenschaften wird der Tumor „maligne“ genannt, das heißt: bösartig. Bei den malignen Gliomen unterscheidet man nach dem mikroskopischen Bild verschiedene Grade der Bösartigkeit: Grad 1 bis 4. Die Grad 1 und 2 Tumoren werden zusammengefasst als Gruppe der niedriggradig-malignen Gliome. Die Grad 3 und 4 Tumoren gehören zu den hochgradig-malignen Gliomen. Die Grad 3 Tumoren heißen „anaplastische Astrozytome“, die Grad 4 Tumoren „Glioblastoma multiforme“. Die Grad 4 Tumoren zeichnen sich im histologischen (feingeweblichen, mikroskopischen) Bild charakteristisch durch Einschmelzungen des Gewebes aus, die den Grad 3 Tumoren fehlen. In neuester Zeit werden zusätzlich zu den histologischen auch molekulargenetische Untersuchungen, der Tumorzellen vorgenommen. Hiervon erwartet man eine Vorhersage über ein An-

sprechen des Tumors auf die Therapie sowie eine bessere Einschätzung der Lebenserwartung.

Zur Kategorie der hochgradig-malignen Gliome wird auch die Gruppe der Hirnstammgliome, besonders der Pons-Gliome, gezählt. Die Pons – „Brücke“ - ist ein Bereich im Hirnstamm, durch den alle wichtigen Nervenverbindungen vom Gehirn zu den Gliedmaßen sowie von den Gliedmaßen zum Gehirn laufen. Selbst ein kleiner Tumor kann hier einen sehr schnellen Krankheitsverlauf nehmen mit rasch zunehmenden Lähmungen.

Weiterhin wird die „Gliomatosis cerebri“ zu den hochgradig malignen Gliomen gezählt. Hierbei handelt es sich um Tumoren, die an mehr als zwei Stellen im Gehirn wachsen oder über mehr als zwei Gehirnareale ohne eindeutige Grenzen wachsen.

Therapie

Die oben beschriebenen hochgradig-malignen Tumoren werden mit der HIT-GBM-Studie erfasst und therapiert. Untersuchungen, die vor Therapiebeginn durchgeführt werden müssen, sind im Artikel "Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren" (WIR 2/2002) aufgeführt.

Wie kann man nun diese Tumoren behandeln? Bisher gibt es keine Behandlung, die sicher verhindern kann, dass der Tumor nicht in kürzester Zeit erneut wächst. Die Therapie der Wahl beinhaltet eine Kombination aus Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie. Eine Operation oder eine Bestrahlung kann nicht bei allen Kindern durchgeführt werden. Operationen sind bei einigen Tumoren des Hirnstamms nicht möglich; eine Bestrahlung verbietet sich bei Kindern vor dem dritten Lebensjahr. Auch ist das mögliche, noch vertretbare Aus-

Gradeinteilung		
Gradeinteilung	Grad 3	31%
	Grad 4	46%
	keine Angaben	23%
Lokalisation	Großhirn	17%
	Zentrale Lage im Großhirn	7%
	Kleinhirn	3%
	Hirnstamm ohne Pons	4%
	Pons	26%
	übergreifende Lokalisationen	
	oder keine Angaben	43%

Tabelle 1: Häufigkeiten der hochgradig malignen Gliome hinsichtlich Ort und Gradeinteilung.



HIT-GBM-Studie

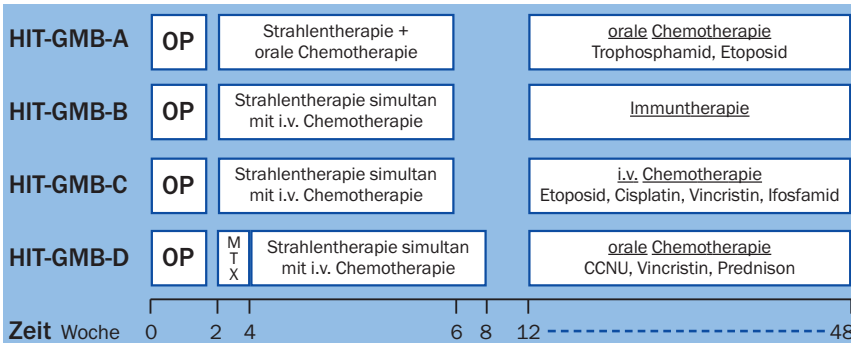


Abb. 1: Therapieschema HIT-GBM-Studie mit den Protokollen HIT-GBM-A, -B, -C, -D

maß einer Tumorentfernung unterschiedlich: Tumoren, die sehr zentral im Gehirn liegen, können nur bedingt oder vielleicht gar nicht herausgenommen werden, da zu viel gesundes Hirngewebe mit entfernt werden müsste und die Folgeschäden zu groß wären.

Trotz der kombinierten Therapie blieb die Prognose der Kinder bis zum Beginn der HIT-GBM-Studie schlecht. Es wurden zwar zahlreiche sinnvolle Therapieansätze begonnen, doch konnten hiermit nur wenige Patienten behandelt werden, so dass die Aussagekraft dieser Therapieversuche gering war. Nun liegen zwar erste Erfolge vor, und erste Patienten mit diesen Tumoren konnten geheilt werden. Es ist jedoch noch unklar, welche der Medikamente oder Medikamentenkombinationen tatsächlich zur Heilung in diesen Einzelfällen beigetragen haben. Um auswertbare und aussagekräftige Daten zu erhalten, ist es notwendig, die Tumoren im Rahmen gemeinsamer multizentrischer Studien zu behandeln. Im Rahmen der HIT-GBM-Studie werden im deutschsprachigen Raum in verschiedenen, aufeinanderfolgenden Phasen fünf Protokolle (A – D) zur Behandlung hochgradig-maligner Gliome im Kindesalter erprobt. Zur Zeit erfolgt die Behandlung nach Protokoll C. Die Vorbereitungen für den Studienabschnitt D laufen.

Im Rahmen dieser Protokolle werden unterschiedliche Therapieansätze auf ihre Wirksamkeit hinsichtlich einer Verlängerung des Überlebens von Kindern mit hochgradig-malignen Gliomen geprüft. Im A-Protokoll wurde eine sechswöchige Bestrahlung mit einer oralen Chemotherapie kom-

biert. Eine simultane – gleichzeitig mit der Bestrahlung durchgeführte – intravenöse Chemotherapie wurde erstmals im B-Protokoll eingesetzt und zeigte sich dem A-Protokoll überlegen, so dass das Prinzip der simultanen Radiochemotherapie in den folgenden Protokollen beibehalten wurde. Änderungen wurden auch in

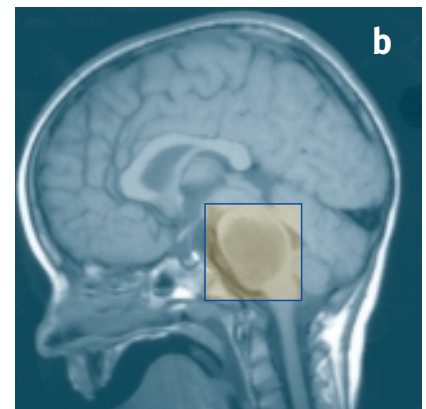
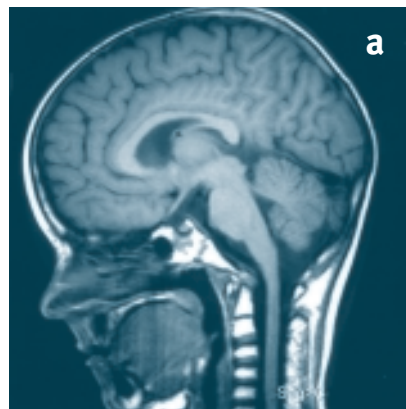


Abb. 2: Beispiel eines Tumors in der Pons a) normale Pons, b) großer Tumor

der zweiten Phase der Therapie, der sogenannten Konsolidierung durchgeführt: Das B-Protokoll setzte Immuntherapie ein, die anderen Protokolle verschiedene Arten von Chemotherapie. Da weiterhin nach Behandlungsmöglichkeiten zur Verlängerung des Überlebens gesucht wird, und wir mit den bisher erzielten Ergebnissen nicht zufrieden sein dürfen, wird im D-Protokoll ein anderes Medikament, Methotrexat (MTX), erprobt.

HIT-GBM-C Protokoll

Die Therapie mit dem noch aktuellen C-Protokoll beginnt mit der Operation, die nach neueren Erkenntnissen trotz der schlechten Prognose so ausgedehnt wie möglich sein sollte. Im Anschluss an die Operation, nach etwa 2 Wochen, beginnt die Therapie der Induktionsphase mit einer in einzelne

Dosen aufgeteilten Strahlentherapie über etwa sechs Wochen, bei der an fünf Tagen in der Woche einmal täglich bestrahlt wird. Gleichzeitig beginnt mit der Strahlentherapie eine Chemotherapie mit den Substanzen Vincristin, Cisplatin und Etoposid. Nach Ende der Strahlentherapie wird ein zweiter Chemotherapieblock aus Etoposid, Ifosfamid und Cisplatin durchgeführt. Nach einer Pause von vier Wochen und dem Vorliegen des Kernspintomografie-Befundes (bildgebendes Verfahren) wird entschieden, mit welcher Therapie weiter fortgefahren wird. Zeigt der Tumor auf den Bildern ein Ansprechen oder ist nicht weiter gewachsen, werden die Blöcke mit der intensiven Chemotherapie weiter fortgesetzt. Wächst der Tumor trotz dieser Therapie, wird eine andere Chemotherapie (siehe auch Rezidivbehand-

lung) verabreicht, die es dem Kind ermöglicht nach Hause zu gehen, da sie eingenommen und nicht über die Venen gegeben werden muss.

HIT-GBM-D Protokoll

Im HIT-GBM-D Protokoll steht zu Beginn ebenso wie im C-Protokoll die Operation, gefolgt von der simultanen Radiochemotherapie. Gleichzeitig möchten wir mit diesem Protokoll überprüfen, ob die zusätzliche Gabe von Methotrexat (MTX) bei diesen Tumoren zu einer Verbesserung des Überlebens führt. Da wir im Vorfeld nicht wissen, ob die Vorteile die Nachteile überwiegen, werden die Kinder nach dem Zufallsprinzip zwei Therapiearmen zugeordnet (Randomisierung), jeweils mit bzw. ohne Einsatz von MTX vor der simultanen Radiochemotherapie. Sobald erkennbar würde, dass die eine

oder die andere Therapie Vorteile bringt, oder die Nachteile bei der MTX-Therapie überwiegen, würde die Randomisierung beendet.

Nach der Eingangstherapie erfolgt dann im D-Protokoll über einen Zeitraum von einem Jahr eine Konsolidierung mit acht Chemotherapieblöcken in Abständen von 6 Wochen. Die hierbei verwendeten Medikamente sind CCNU, Vincristin und Prednison. Diese Therapie kann eingenommen werden und die Kinder können bis auf die Kontrolltermine zu Hause sein.

Rezidivprotokolle

In der Studie HIT-GBM gibt es auch Protokolle für Patienten mit einem Tumorrezidiv (d.h. der Tumor tritt erneut auf) oder einem Tumorprogress (d.h. Weiterwachsen des Tumors trotz intensiver Therapie). Bislang wurde die Therapie

keiten nicht in Frage, ist eine Therapie mit Valproinsäure vorgesehen, einem Medikament, das die Ausdifferenzierung der Zellen von einem hohen Grad der Bösartigkeit zu einem niedrigeren Grad der Bösartigkeit bewirken soll.

Prognose

Die Prognose der hochgradig-malignen Gliome ist schlechter als die anderer Hirntumoren. Das Medulloblastom hat eine Heilungsrate um 60%. Im Vergleich dazu hat die lymphatische Leukämie eine Heilungsrate um 80%. Hochgradig-maligne Gliome insgesamt betrachtet kommen nur auf eine Heilungsrate um 10%. Die Prognose der malignen Gliome ist jedoch abhängig von der Lokalisation des Tumors, dem Ausmaß der Tumorentfernung und der Bösartigkeit des Tumors. Die Heilungsrate schwankt daher zwi-

schungslaboratorien neue Medikamente oder Therapie-Ideen entwickelt. Verschiedene Strategien werden in diesen Experimenten verfolgt, um das Wachstum des Tumors zu unterbinden und auch um bereits vorhandene Tumorzellen abzutöten. Eine der Strategien ist, die Neubildung von Gefäßen im Tumor zu hemmen, damit die Ernährung der Tumorzellen zu behindern und somit die Zellen zum Absterben zu bringen. Eine zweite Strategie wäre eine so genannte Tumorpflanzung. Hierbei wird das Immunsystem des Körpers gegen Tumorzellen sensibilisiert. Die Immunzellen können die Tumorzellen leichter als vorher erkennen und somit die Tumorzellen beseitigen. Eine dritte Strategie verfolgt das Ziel, die Tumorzellen aus ihrem niedrigen, bösartigen Entwicklungsstand hin zu einem höheren, d.h. weniger malignen oder sogar gutartigen Entwicklungsstand zu differenzieren. Die Tumorzellen würden dann die Eigenschaften der Bösartigkeit verlieren. Diese Ansätze finden zum Teil Eingang in die Rezidivtherapie. Ganz neu sind Konzepte, Tumoren mit Viren, die den Tumor auflösen, so genannten onkolytischen Viren, zu bekämpfen oder auch der Einsatz von „SMAC“, einem Eiweißmolekül, das gezielt den Tod von Tumorzellen einleitet.

Viele der Experimente sind zur Zeit nur im Labor, an gezüchteten Tumorzellen, oder in Tierversuchen durchführbar. Sollten neue Strategien auch bei Kindern anwendbar sein, versuchen wir in der Studie HIT-GBM, diese für die neuen Protokolle aufzugreifen.

Wichtig für unsere Studie ist, dass möglichst viele Kliniken sich an der Studie beteiligen und sich an die Therapierichtlinien des jeweiligen Protokolls halten. Nur so können neue, erfolgreiche Therapiekonzepte entwickelt werden. Im Zusammenwirken mit einer immer verfeinerten chirurgischen Technik und einer immer besser dosierbaren Strahlentherapie können wir dem Ziel der Heilbarkeit näher kommen.

HIT-GBM-Studienzentrale
 Studienleiter: PD Dr. J.E.A. Wolff
 Studienkoordinatorin: Dr. med. Sabine Wagner
 Krankenhaus Barmherzige Brüder
 Klinik St.Hedwig
 Steinmetzstr.1-3 · D-93049 Regensburg
 Tel:+49 (0) 941 2080 9129
 mailto:KZVAHITGBM@aol.com

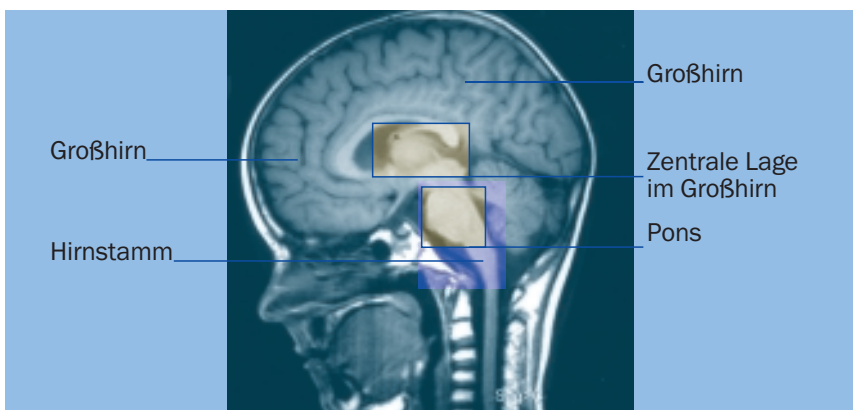


Abb. 3: Erklärung zur Lokalisation

mit einem neuen Medikament, dem Topotecan, durchgeführt. Es hat den Vorteil, dass es eingenommen wird, und die Kinder somit für diese Therapie nicht in der Klinik bleiben müssen. Unter der Topotecan - Therapie können wir in vielen Fällen über einige Zeit einen Stillstand der Größenzunahme des Tumors sehen, teilweise sogar auch ein Kleinerwerden des Tumors.

Im neuen D-Protokoll sind je nach Größe des Tumors drei verschiedene Rezidivtherapie-Protokolle vorgesehen. Bei einem sehr kleinen Rezidivtumor, der fast vollständig zu entfernen ist, würde man eine Tumorpflanzung durchführen (s. auch Ausblick). Bei etwas größeren Tumoren ist eine erneute Bestrahlung vorgesehen, diesmal in Verbindung mit einer Hochdruck-Sauerstoff-Therapie. Kommen diese beiden Behandlungsmöglich-

schen 40% bei komplett entfernten Tumoren und 0% bei Tumoren, bei denen gar keine Therapie möglich war.

Bei all diesen Prozentzahlen muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass sie in Bezug auf die Therapieentscheidung für den jeweiligen Patienten wenig aussagen. Es lässt sich im Vorfeld nicht sagen, ob das Kind später zu den 40% geheilt oder zu den 60% nicht geheilt Patienten zählen wird. Diese Zahlen sollen lediglich einen Eindruck in Hinblick auf den Erfolg der Weiterentwicklung der Therapie bei hochgradig-malignen Gliomen geben.

Ausblick

Mit der HIT-GBM-Studie hoffen wir, einen entscheidenden Schritt in Richtung Heilbarkeit der früher als unheilbar geltenden Tumoren zu unternehmen. Es werden immer wieder in For-