

PROJEKTFÖRDERUNG



Im Rahmen des Förderungsschwerpunktes Behandlungsnetzwerk HIT hat die Deutsche Kinderkrebsstiftung im Jahr 2009 Fördermittel in Höhe von 243.592 Euro für die Therapieoptimierungsstudie HIT-HGG-2007 bereitgestellt (Projekt DKS 2009.06). Für Studien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit hochmalignen Gliomen wurden seit dem Jahr 2000 insgesamt Fördermittel der Deutschen Kinderkrebsstiftung in Höhe von 825.800 Euro bewilligt.

Christof Kramm

Die HIT-HGG-Studiengruppe

Beratung und Protokolle für alle Behandlungssituationen bei hochmalignen Gliomen im Kindes- und Jugendalter

Definition

Hochmaligne Gliome schließen eine Reihe unterschiedlicher Hirntumore des Kindes- und Jugendalters ein. Dazu gehören alle Gliome mit einem bösartigen Erscheinungsbild bei der histopathologischen Begutachtung. Das bösartige Erscheinungsbild wird je nach Ausprägung mit Grad-III oder Grad-IV beschrieben; gutartige Gliome gehören dagegen zu den Grad-I- oder Grad-II-Tumoren.

Am häufigsten kommen bei den bösartigen Gliomen das Glioblastom Grad-IV (Synonym: Glioblastoma multiforme) und das Anaplastische Astrozytom Grad-III vor. Zusammen machen diese beiden Tumortypen etwa zwei Drittel aller hochmalignen Gliome aus. Für das restliche Drittel sind dagegen fast alleine die sogenannten diffusen intrinsischen Pongliome verantwortlich. Diese zeigen zwar manchmal eine Grad-II-Histologie, unterscheiden sich aber bezüglich ihres klinischen Verlaufs nicht von den bösartigen Gliomen, im Gegenteil: Sie haben sogar eine noch schlechtere Heilungschance als das Glioblastom oder das Anaplastische Astrozytom.

Neben den genannten häufigen Tumoren gibt es noch folgende seltene bösartige Gliomerkrankungen:

- Anaplastisches pilozytisches Astrozytom Grad-III
- Anaplastisches Oligoastrozytom Grad-III (Synonym: Anaplastisches Mischgliom Grad-III)
- Anaplastisches Oligodendrogliom Grad-III
- Anaplastisches Gangliogliom Grad-III
- Pleomorphes Xanthoastrozytom mit Anaplasie (analog Grad-III)
- Riesenzellglioblastom Grad-IV
- Gliosarkom Grad-IV
- Gliomatosis cerebri

Historie

Seit 1994 gibt es innerhalb der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie in Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz eine eigenständige Studiengruppe zur Behandlung von hochmalignen Gliomen im Kindes- und Jugendalter. Diese Studiengruppe nannte sich HIT-GBM-Studiengruppe und wurde von Herrn Prof. Dr. Johannes Wolff (jetzt MD

Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA) seinerzeit in Münster ins Leben gerufen. Professor Wolff leitete die HIT-GBM-Studiengruppe von 1994 bis 2005 und zeigte sich in dieser Zeit als Studienleiter für insgesamt vier verschiedene Behandlungsprotokolle verantwortlich. Von 2005 bis 2006 hatte Frau Dr. Sabine Wagner (Universitätskinderklinik Regensburg) die Studienleitung inne.

Folgende Studien wurden durch die HIT-GBM-Studienleitung betreut:

- HIT-GBM-A (1995-1997)
- HIT-GBM-B (1997-1999)
- HIT-GBM-C (1999-2003)
- HIT-GBM-D (2003-2007)

Die verschiedenen Behandlungsprotokolle HIT-GBM-A bis -D sollten vor allem die chemotherapeutische Behandlung der hochmalignen Gliome verbessern. Durch die Studienaktivität wurde aber auch die Infrastruktur der HIT-GBM-Studiengruppe innerhalb

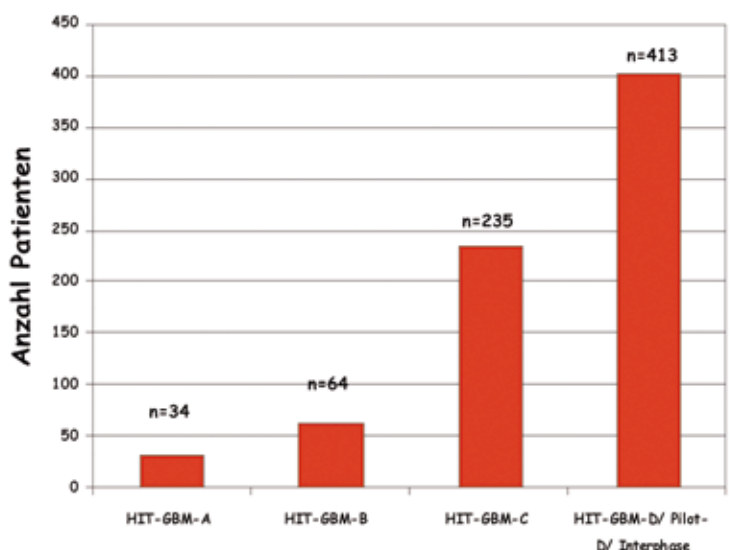


Abbildung 1. Entwicklung der Patientenmeldung innerhalb der HIT-GBM-Studiengruppe (Stand 05/2008). Nur Patienten unter 18 Jahren bei Diagnosestellung eines hochmalignen Glioms sind berücksichtigt.



Abbildung 2. Mitarbeiter der HIT-HGG-Studienleitung in Halle. Von links nach rechts: Susann Gröbel (Dokumentationsassistentin), PD Dr. Christof Kramm (Studienleiter), Ulrike Rausche (Studienkoordinatorin).

des HIT-Netzwerkes kontinuierlich verbessert. Hierdurch etablierte sich die HIT-GBM-Studiengruppe als Ansprechpartner für hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter. Abbildung 1 zeigt die positive Entwicklung der Meldungen von Patienten an die HIT-GBM-Studienleitung.

Die Daten über den klinischen Verlauf bei mittlerweile über 1000 Patienten mit Erst- und/oder Rezidivbehandlung eines hochmalignen Glioms im Kindes- und Jugendalter werden alle mit dem Einverständnis von Patienten und/oder Eltern in der Datenbank der Studiengruppe erfasst. Diese Datenbank, die ihresgleichen weltweit sucht, ist die unentbehrliche Grundlage für die sehr häufig von Ärzten, Patienten und betroffenen Eltern bzw. Angehörigen in Anspruch genommenen Beratungen bezüglich der Behandlung und der Heilungschance von hochmalignen Gliomen. Bei Bedarf erfolgt die Beratung auch zusammen mit den Kolleginnen und Kollegen der Referenzeinrichtungen für Strahlentherapie (Prof. Dr. Kortmann, Leipzig) und Neuroradiologie (Frau Prof. Dr. Warmuth-Metz, Würzburg).

Im Jahr 2006 wurde die HIT-GBM-Studienleitung durch die GPOH-Mitgliederversammlung an Herrn PD Dr. Christof Kramm, Halle, übertragen. Veränderungen und fachliche Neuausrichtungen innerhalb der Studiengruppe machten eine Namensänderung in HIT-HGG-Studiengruppe (HGG=hochgradige Gliome) notwendig. Abbildung 2 zeigt die aktuellen Mitarbeiter der HIT-HGG-Studienleitung in Halle.

Aktuelles Protokoll HIT-HGG-2007

Am 1. Juni 2009 wurde das neue Studienprotokoll HIT-HGG-2007 zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen über 3 und jünger als 18 Jahre mit hochmalignem Gliom eröffnet. Das Protokoll sieht nach möglichst kompletter Tumoroperation zunächst eine ca. 6-wöchige Bestrahlung mit paralleler Chemotherapie mit der Substanz Temodal[®] vor. Temodal[®] wird in Kapselform jeden Abend eingenommen vom ersten bis zum letzten Tag der Bestrahlung. Temodal[®] wird während dieser Zeit auch an den Wochenenden eingenommen, auch wenn an Wochenendtagen nicht bestrahlt wird. An die Bestrahlung und parallele Chemotherapie mit Temodal[®] schließt sich eine 4 wöchige Therapiepause an, in der sich der Patient erholen soll. Nach dieser Erholungsphase beginnt die Dauertherapie mit Temodal[®]. Temodal[®] ist zunächst doppelt so hoch dosiert wie während der Bestrahlung und kann bei

guter Verträglichkeit sogar noch in der Dosierung gesteigert werden. Die Therapie wird aber jeweils nur über 5 Tage durchgeführt, gefolgt von einer Erholungsphase von 23 Tagen, so dass alle 28 Tage (= 4 Wochen) die Temodal-Behandlung wiederholt wird für die Dauer von insgesamt 1 Jahr. Der Behandlungserfolg wird durch regelmäßige MRT-Kontrollen überprüft.

Wir haben uns für dieses Protokoll entschieden, da die Behandlung mit Operation, Bestrahlung und Temodal[®]-Chemotherapie für erwachsene Patienten mit Glioblastom aktuell weltweit den Behandlungsstandard definiert. In einer großen Behandlungsstudie konnte nämlich bei erwachsenen Glioblastompatienten eine Überlebensverbesserung unter Temodal[®] und Bestrahlung nachgewiesen werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit Glioblastom und anderen hochmalignen Gliomen ist dieser positive Behandlungseffekt bisher noch nicht in einer größeren Studie nachgewiesen worden. Das wollen wir mit HIT-HGG-2007 überprüfen. Dabei werden wir die Behandlungsergebnisse mit Temodal[®] mit den Behandlungsergebnissen der früheren Studien HIT-GBM-C und HIT-GBM-D vergleichen. Da die Behandlung mit Temodal[®] ambulant erfolgen kann und insgesamt deutlich nebenwirkungsärmer als die früheren Chemotherapien ist, wäre Temodal[®] schon bei gleichem Behandlungserfolg wie in HIT-GBM-C und HIT-GBM-D die zukünftige Chemotherapie der Wahl. Der erwartete Zugewinn an Lebensqualität unter Behandlung würde in diesem Fall eindeutig für Temodal[®] sprechen.

Bisher wird Temodal[®] also eingesetzt, ohne dass dessen Wirksamkeit für Kinder und Jugendliche mit hochmalignen Gliomen wirklich belegt ist. Es wird sogar bereits in Kombinationen mit anderen neuen Medikamenten bei neu diagnostizierten Gliomen eingesetzt, ohne dass ausreichende Erfahrungen in der Rezidivbehandlung vorliegen, obwohl eine früher verwendete Chemotherapie möglicherweise wirksamer ist. Dieser Zustand ist aus therapeutischer Sicht langfristig nicht akzeptabel. HIT-HGG-2007 versucht deshalb die Frage der Wirksamkeit von Temodal[®] bei Kindern endgültig zu klären. Nur so können in Zukunft mit ausreichender Rechtfertigung neue vielversprechende Medikamente in Kombination mit Temodal[®] untersucht und die Behandlungsstrategie für hochmaligne Gliome bei Kindern langfristig weiterentwickelt werden. Empfiehlt sich nach Auswertung unserer Studie Temodal[®] tatsächlich für Kinder, dann werden wir die Kombination von Operation, Bestrahlung und Temodal[®] als konventionelle Therapiestrategie für die nächsten Studien beibehalten und neue Medikamente mit innovativen Wirkmechanismen in Kombination mit diesen konventionellen Therapieelementen untersuchen und weiterentwickeln. Unsere Vision ist die Entwicklung eines vielfältigen Therapiekonzepts, in dem neue Therapieformen erfolgreich neben den herkömmlichen Therapieformen bestehen. Die Umsetzung dieser Vision (Abbildung 3) wird wahrscheinlich 10-15 Jahre dauern, aber am Ende werden wir hoffentlich die bestmögliche Kombinationsbehandlung für hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter entwickelt haben. Innovative Therapiestrategien, die wir zukünftig untersuchen wollen, schließen immuntherapeutische Ansätze genauso ein wie sogenannte antiangiogenetische Substanzen, die die Blutgefäßneubildung des Tumors hemmen und damit den Tumor an seinem weiteren Wachstum hindern sollen. Die Wirkungsmechanismen anderer neuartiger Medikamente machen sich genetische Veränderungen im Tumor zunutze, um das Tumorwachstum zu hemmen oder den Tumor abzutöten. Wiederum andere Medikamente zielen darauf ab, den bösartigen Cha-

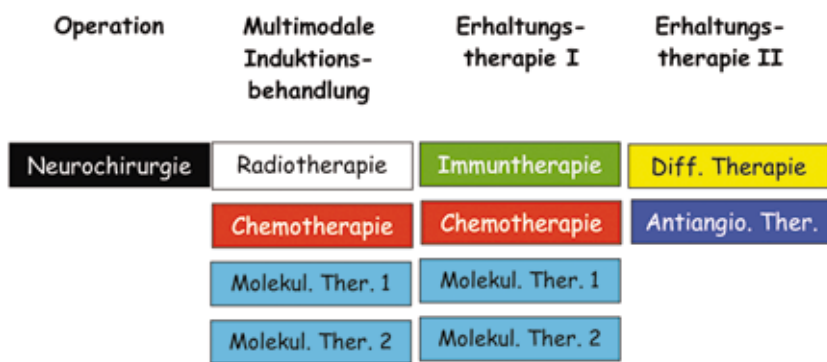


Abbildung 3. Die Vision einer multimodalen Therapiestrategie für hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter. Herkömmliche Therapieelemente (Neurochirurgie, Radiotherapie, Chemotherapie) sollen zukünftig erfolgreich mit neuen innovativen Therapieelementen kombiniert werden (Immuntherapie, Molekul. Ther. 1 = Molekulare Therapie 1, Molekul. Ther. 2 = Molekulare Therapie 2, Diff. Therapie = Differenzierungstherapie und Antiangio. Ther. = Antiangiogenetische Therapie). Die Erklärung der einzelnen innovativen Therapieelemente erfolgt im Text.

rakter des Tumors durch Ausreifung der Tumorzellen in einen gutartigen Charakter umzuwandeln. Es gibt derzeit eine stetig anwachsende Zahl neuer Medikamente und Therapien mit neuartigen Wirkungsmechanismen. Unsere Aufgabe und Herausforderung ist es nun, die wirklich geeigneten Kandidaten unter diesen neuen Therapeutika herauszufinden und mit den bewährten Therapieelementen erfolgreich zu kombinieren.

Geplante Protokolle

1) HIT-HGG-2011

Das erste Behandlungsprotokoll, in dem neue Therapieformen mit den bewährten herkömmlichen Therapieformen kombiniert werden sollen, ist schon in Vorbereitung unter dem Arbeitstitel HIT-HGG-2011. In diesem Protokoll wird es zwei verschiedene Behandlungsgruppen geben. In der einen Behandlungsgruppe, in der alle Patienten mit komplett oder weitgehend operativ entferntem Tumor zusammengefasst werden, werden Tumoroperation, Bestrahlung und Chemotherapie (bei erfolgreichem Verlauf von HIT-HGG-2007 wird dies dann Temodal® sein) mit einer Immuntherapie kombiniert. In der anderen Behandlungsgruppe mit nur schlecht oder gar nicht operablem Tumor wird dagegen zusätzlich mit einem neuen Medikament, das entweder auf die Tumorblutgefäßneubildung oder auf spezifische genetische Tumorveränderungen wirkt, kombiniert behandelt.

Für die Immuntherapie werden tiefgefrorenes, unbehandeltes Tumormaterial und Immunzellen des Patienten benötigt. Der Tumor wird zerkleinert und aufgelöst und dann mit den speziell vorbehandelten Immunzellen zusammengebracht. Das geschieht außerhalb des Körpers in Speziallaboren. Bei den Immunzellen, die sich nach Vorbehandlung aus Monozyten entwickeln, handelt es sich um die sogenannten dendritischen Zellen (Abkürzung: DZ). DZ sind die Zellen im Körper, die am besten und effektivsten Krankheitserreger und auch Tumorzellen den T-Zellen präsentieren. T-Zellen sind wiederum die Immunzellen, die Krankheitserreger und auch Tumorzellen aktiv abtöten können. Allerdings können sie wirklich nur dann wirksam werden, wenn sie ihr Angriffsziel gut präsentiert bekommen, z.B. von den DZ.

In den in Speziallaboren angelegten Zellkulturen nehmen die DZ Bestandteile des Tumors auf und präsentieren diese an ihrer Oberfläche. Fertig ist der Tumorpfimpstoff. Der Impfstoff wird dem Patienten in den Oberarm unter die Haut gespritzt. Die darin enthaltenen DZ wandern von dort in die benachbarten Achsellymph-

knoten und präsentieren hier den T-Zellen die Tumormerkmale. Auf diese Weise gegen den Tumor aktivierte T-Zellen wandern in den Tumor ein und töten schließlich effektiv die Tumorzellen ab.

Dieser komplexe immunologische Vorgang hat sich schon bei einigen Kindern und Erwachsenen mit Rezidiv eines Glioblastoms und anderer Hirntumoren als sehr vielversprechend gezeigt. Obwohl weltweit schon einige hundert Patienten so behandelt wurden, fehlt allerdings immer noch der Nachweis der tatsächlich überlegenen Wirksamkeit gegenüber anderen, konventionellen Behandlungsverfahren. Dieser Überlegenheitsnachweis soll in der neuen Studie HIT-HGG-2011 für alle Patienten mit komplett oder zumindestens weitgehend entferntem hochmalignem Gliom geführt werden. Die Therapie wird auf die komplett resezierten Tumoren beschränkt, da zum einen für die Herstellung des Tumorpfimpstoffs relativ viel Tumormaterial (Minimum 1 cm³) benötigt wird, zum anderen erfahrungsgemäß diejenigen Patienten mit möglichst wenig Resttumor von einer Immuntherapie am besten profitieren.

2) Euro-Infant-HGG-Protokoll 2010

2) Euro-Infant-HGG-Protokoll 2010

Dieses europaweit geplante Protokoll ist das erste Therapieprotokoll weltweit zur Behandlung von Kindern unter 3 Jahren mit hochmalignem Gliom. Diese sehr jungen Kinder unterscheiden sich von den älteren Kindern und Erwachsenen mit hochmalignem Gliom dadurch, dass sie insgesamt eine deutlich bessere Prognose zeigen und dass das bessere Behandlungsergebnis in der Regel ohne Strahlentherapie erzielt wird. Die Unterschiede legen eine andere Tumorbiologie bei den sehr jungen Patienten nahe. Die Vorstellung des Chemotherapieprotokolls Euro-Infant-2010 erfolgt im Detail bei Eröffnung der Studie.

3) HIT-HGG-Rez-CilMetro

Dieses Protokoll soll das Behandlungsangebot der HIT-HGG-Studiengruppe für Kinder und Jugendliche mit hochmalignem Gliom erweitern. Es ist das erste eigene Rezidivprotokoll der HIT-HGG-Studiengruppe. Die Öffnung des Protokolls ist für die erste Hälfte 2010 geplant.

Das Protokoll sieht die Anwendung des neuen Wirkstoffs Cilengitid, der u.a. auf die Blutgefäßneubildung von Gliomen wirken soll, und die kontinuierliche Anwendung von niedrig dosiertem Temodal® über jeweils 6 Wochen, gefolgt von einer Woche Chemotherapie-Pause, vor. Durch die kontinuierliche Behandlung wirkt Temodal® ebenfalls hemmend auf die Blutgefäßneubildung und ist auch in den Tumoren wirksam, die in der Erstbehandlung auf das höher dosierte Temodal® über jeweils 5 Tage nicht ansprechen. Eine detaillierte Darstellung dieses Protokolls erfolgt ebenfalls bei Eröffnung.

PD Dr. med. Christof Kramm
Studienleiter HIT-HGG

Universitätsklinik u. Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Halle
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle
Tel. +49 (345) 557-2503, -2388, -2227
Fax +49 (345) 557-2389
christoph.kramm@medizin.uni-halle.de