



## 5. Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren

Das von der Deutschen Kinderkrebsstiftung mit ca. 600.000 € pro Jahr finanzierte Behandlungsnetzwerk HIT soll für alle Kinder und Jugendlichen mit Hirntumoren optimale Therapiebedingungen schaffen und eine Behandlung auf der Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse garantieren. Auch wenn damit verbesserte Heilungschancen und mehr Lebensqualität für diese Patientengruppe erreicht werden, muss man dennoch mit Rückfallerkrankungen (Rezidiven) in einem vergleichsweise hohen Prozentsatz rechnen. Welche weiteren sinnvollen Behandlungsperspektiven den betroffenen Kindern und deren Familien dann in einer Rezidivsituation eröffnet werden können, untersucht die seit 1999 von der Kinderkrebsstiftung geförderte Studie HIT-REZ-97, die im Rahmen des Netzwerks auch mit den zentralen Referenzzentren kooperieren wird.

## Hirntumorrezidivstudie (HIT-REZ-97)

Zwanzig Prozent aller Krebspatienten im jugendlichen Alter leiden an einem Hirntumor und werden nach entsprechenden standardisierten Protokollen behandelt. Leider ist die Erstbehandlung nicht immer erfolgreich und die Behandlungsmöglichkeiten bei Auftreten eines Rezidivs sind äußerst begrenzt. Für einige dieser Patienten konnte eine Rezidiv-Therapieoptimierungsstudie entwickelt werden, die erfolgversprechend scheint. Dazu zählen vor allem Patienten mit einem primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET), welcher meist im Bereich des vierten Ventrikels liegt und dann Medulloblastom genannt wird. Natürlich können auch Patienten mit Rezidiven anderer Hirntumoren als Beobachtungspatienten mit den hier entwickelten Therapiekomponenten behandelt werden.

Bei der Entwicklung eines Konzepts zur Behandlung dieser Tumoren muss man die Besonderheiten der Hirntumortherapie im Vergleich mit anderen embryonalen Tumoren berücksichtigen und auch die Erkenntnisse, die in den vergangenen 15 Jahren in der primären Tumortherapie gewonnen wurden, in Betracht ziehen. Die Grundsätze der Tumorchirurgie können im Gehirn nicht angewandt werden, weil eine großzügige Entfernung des Tumors häufig mit erheblichen Funktionseinbußen verbunden wäre. Da bei bösartigen-

Hirntumoren die Chirurgie alleine nicht kurativ ist, gilt heute der Grundsatz, dass die Chirurgie nur so radikal wie eben verantwortbar sein darf.

Für lange Jahre war das wichtigste Therapieelement die Bestrahlung, die – in hohen Dosen und für das ganze zentrale Nervensystem (craniospinal) angewandt – auch einem Teil der Patienten eine Heilung ermöglichte. Bestrahlung hatte aber in der Primärtherapie bei sehr kleinen Kindern erhebliche Langzeitschäden zur Folge. Im Rezidivfall würden natürlich bei allen Patienten mit erneuter Bestrahlung vermehrt Schäden zu erwarten sein.

Chemotherapie als das wirksamste Therapieelement in der Behandlung von Tumoren außerhalb des ZNS ist erst in den letzten 15 Jahren ein fester Bestandteil der Behandlung der Hirntumoren geworden. Das liegt nicht nur daran, dass Zytostatika nach einer Radiotherapie häufig gesteigerte Toxizität verursachen, sondern hauptsächlich an dem ungenügenden Übertritt der Substanzen vom Blutgefäßsystem in das Hirngewebe (sogenannte Blut-Hirn-Schranke). So sind im Liquor für viele Medikamente nur 5-10 % der Konzentrationen im Serum messbar. Andere Substanzen gehen überhaupt nicht ins ZNS über. Optimistischer stimmen die Ergebnisse der Deutschen Säuglings-Studie (SKK), in der den meisten kleinen Kindern durch Che-

motherapie die Bestrahlung erspart werden konnte und somit auch ein eindeutiger Beweis für die Effektivität dieser Therapieform bei Hirntumoren erbracht wurde.

Rezidivtherapiekonzepte in der westlichen Welt müssen immer den Aspekt der Lebensqualität besonders berücksichtigen, da Patienten in der Primärtherapie die beste intensive Therapie erhalten haben und so die Mehrheit der Rezidivpatienten nicht mehr durch eine einzelne Therapieform geheilt werden kann. Dieses gilt besonders für Hirntumorpatienten, bei denen in der Ersttherapie fast alle Möglichkeiten ausgeschöpft wurden und ein Teil der Patienten dauerhafte Schäden durch die Erkrankung und ihre Behandlung aufweist. Im Übrigen haben die deutschen Therapiestudien gezeigt, dass der ganz große Teil der Rezidivpatienten nicht etwa ein Lokalrezidiv hat, sondern Metastasen bei Rezidivdiagnose aufweist, was eine alleinige Lokalthherapie ausschließt.

In der wissenschaftlichen Literatur zeigen die wenigen Berichte über Rezidivtherapien bei diesen Tumoren, dass unabhängig von der vorgenommenen Therapie die meisten Patienten innerhalb weniger Jahre doch an ihrem Leiden verstorben sind. Neuere Daten aus Frankreich und USA unterstützen die Hoffnung, dass mit Einsatz einer Hochdosis-Therapie (HD-Therapie) und Stammzelltransplantation ein Teil der Patienten längerfristig überleben kann. Diese Therapiekonzepte haben aber erhebliche Nebenwirkungen und sind nach eigenen Erkenntnissen nur für die Patienten geeignet, die auf konventionelle Chemotherapie ansprechen. Diese oben aufgeführten Fakten und Gedanken wurden bei dem Entwurf der HIT-REZ-97-Studie berücksichtigt.

### Design der Studie

Die Diagnose eines PNET-Rezidivs wird durch klinische Symptomatik oder bildgebende Verfahren gestellt. Im Zweifel muss die Bildgebung in kurzem Abstand wiederholt werden.



Chirurgische Maßnahmen werden nicht durchgeführt. Patienten, ihre Familie und die behandelnden Ärzte entscheiden gemeinsam, ob der Patient einer intensiven Chemotherapie (HD-Arm), einer oralen Chemotherapie (CT-Arm) oder einer anderen Behandlung (DOK-Arm) zugeführt wird. So können wir später sagen, ob die orale Chemotherapie mit guter Lebensqualität (CT-Arm) gegenüber irgendeiner oder keiner Therapie einen Vorteil bringt, und ob die Einbuße der Lebensqualität in dem intensiveren Arm (HD-Therapie) durch bessere Langzeitergebnisse im Vergleich zu den anderen Gruppen kompensiert wird.

Die Patienten des intensiven Chemotherapiearms erhalten zwei Kurse einer Dauerinfusion mit Carboplatin und VP16. Bei ihnen muss sofort eine Stammzellengewinnung durchgeführt werden. Im Falle der metastatischen Erkrankung sollten sie parallel eine intraventrikuläre Therapie erhalten, wofür der Einbau eines Rickham- bzw. Ommaya-Re-

servoirs notwendig ist. Shuntpflichtige Patienten sollten bei metastatischer Erkrankung parallel intrathekal (=durch Gabe in den Liquorraum) behandelt werden. Nach diesen sechs bis acht Wochen wird die Tumorgroße kontrolliert und nur diejenigen, die mehr als 50 % Tumorreduktion aufweisen (und für die gleichzeitig genügend Stammzellen eingefroren worden sind) werden nach zwei weiteren konventionellen Blöcken Chemotherapie mit einer HD-Therapie mit den gleichen zwei Medikamenten und zusätzlich Thiotepa behandelt. Eine Lokalthherapie in Form von fokussierter Bestrahlung oder auch Chirurgie sollte nach der HD-Therapie erfolgen.

Patienten, die nicht so gut angesprochen haben oder bei denen aufgrund der Vorbehandlung eine Stammzellensammlung nicht möglich war, kommen für die HD-Therapie nicht infrage und setzen ihre Behandlung mit oraler Chemotherapie fort. Da die HD-Therapie bei allen Patienten Infektionen und Schleim-

hautschäden und dauerhaft bei vielen Patienten Nieren- und Gehörschäden auslöst, soll sie auf die Patienten beschränkt bleiben, bei denen vorher gutes Ansprechen auf konventionelle Therapie festgestellt werden konnte, weil nur diese dauerhaft von einer solch intensiven Therapie profitieren werden. Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen spricht knapp die Hälfte der Patienten auf den Chemosensitivitätstest positiv an.

Wir glauben, mit dieser der Schwere des Krankheitsbildes und gleichzeitig individuell angepassten Therapie die schwierige Gratwanderung zwischen Überbehandlung und Resignation angemessen beschränkt zu haben. Ob dieses Konzept für die Zukunft tragend ist, müssen die nächsten Jahre beweisen.

*Prof. Dr. med. Udo Bode  
Zentrum für Kinderheilkunde  
der Universität Bonn  
Abt. für Pädiatrische  
Hämatologie/Onkologie  
Adenaueralle 119, 53113 Bonn*