



12. Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren

Rückfall einer Hirntumor-erkrankung – Was tun?

Therapie bei Rezidiven eines primitiv neuroektodermalen Tumors (PNET)
Ergebnisse der HIT-REZ 97-Studie

Gudrun Fleischhack

Grundlagen

Im Kindes- und Jugendalter umfassen die Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) ca. 20 % aller onkologischen Erkrankungen. Primitiv (¹)neuroektodermale Tumoren (PNET) bilden mit einem Anteil von etwa 25 % die zweithäufigste Gruppe der ZNS-Tumoren, dazu gehören die Medulloblastome (so heißen PNETs bei Lokalisation im Kleinhirn, ca. 20 %) und die PNETs des Großhirns (ca. 5 %).



Die Studie HIT-REZ 97 wurde im Rahmen des Schwerpunktes BEHANDLUNGSNETZWERK HIT von der Deutschen Kinderkrebsstiftung mit 411.128 € gefördert.

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der PNETs des ZNS liegt bei ca. 6 Jahren. Trotz des Einsatzes von Operation, Chemotherapie und Bestrahlung ist die Erstbehandlung nicht immer erfolgreich, und etwa ein Drittel aller Patienten erleidet einen Rückfall

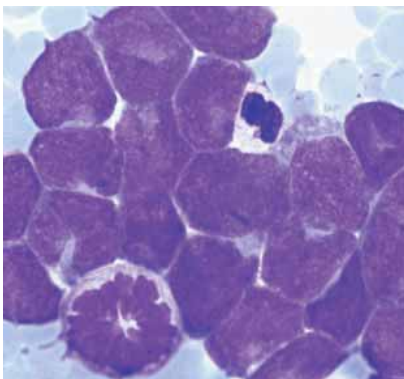


Abb. 1. Tumorzellen im Hirnwasser bei einem Patienten mit einem Rezidiv eines Medulloblastoms

⁽¹⁾Ektoderm: das äußere Keimblatt in der Embryonalentwicklung des Menschen. Aus ihm geht die Anlage des Zentralnervensystems u. der Sinnesorgane hervor, außerdem die Haut und ihre Anhangsgebilde.

der Erkrankung (Rezidiv). Rückfälle treten durchschnittlich etwa 1 1/2 Jahre nach Erstdiagnose auf und sind 3 Jahre nach Diagnosestellung selten. Sehr selten gibt es aber auch späte Rezidive zwischen 5 und 10 Jahren nach Erstdiagnosestellung.

Deutsche und internationale Studien haben gezeigt, dass die Chemotherapie in der Erstbehandlung insbesondere bei ausgebreiteter Erkrankung einen besonderen Stellenwert hat. Bei Rezidiv-Patienten liegt mehrheitlich (>80%) eine Ausbreitung der Erkrankung über das Hirnwasser, den Liquor, (Abb. 1) oder in andere Hirnteile vor (Metastasen im Bereich des Rückenmarkkanals, des Kleinhirns oder Großhirns bzw. der Hirnwasserkammern, Abb. 2 und 3). Aus diesem Rückfallmuster wird ersichtlich, dass für die rezidierten Medulloblastome/PNETs eine Systemtherapie den Vorrang vor lokalen Maßnahmen wie operative Tumorentfernung und Bestrahlung haben sollte. Eine Chemotherapie direkt in das Hirnwasser (intraventriculär) erscheint als zusätzliche lokaltherapeutische Maßnahme sinnvoll, um weitere Tumorzellausbreitung zu verhindern und lokale Tumorabsiedlungen an den Hirnhäuten durch hohe Konzentrationen von Zytostatika effektiv anzugehen.

Patienten mit Rückfällen von PNETs des Zentralnervensystems haben trotz intensiver Therapien eine schlechte Prognose. Nur wenige Patienten überleben die ersten 3 Jahre nach einer Rezidivdiagnose. Ein Teil der Patienten



Abb. 2. Lokalrezidiv eines Medulloblastoms mit Metastasen im Großhirn und Kleinhirn (Pfeile)

ist zum Rezidivzeitpunkt aufgrund der Primärerkrankung bzw. Primärbehandlung bereits erheblich körperlich oder geistig vorgeschädigt, was die Verträglichkeit von Rezidivtherapien erheblich reduzieren kann. Die Erhaltung einer möglichst guten Lebensqualität gewinnt daher in der Rezidivtherapie noch mehr an Bedeutung als in der Primärtherapie.

Ausgangsbedingungen für die Rezidivtherapie sind:

- Tumorhistologie, -lokalisierung, -ausdehnung
- individueller Zustand des Patienten: bestehende Behinderungen bzw. chronische Folgen der Vortherapie, Allgemeinzustand, Organfunktionen, immunologische Situation und Knochenmarkfunktion, vorhandene Kathetersysteme

- Art, Umfang und Komplikationen der in der Primärbehandlung eingesetzten Therapieformen.

Aufgrund dieser Daten lässt sich das Ziel der Rezidivtherapie für den einzelnen Patienten mit einem ⁽²⁾kurativen, lebensverlängernden oder rein ⁽³⁾palliativen Therapieansatz festlegen.

Therapie in der HIT-REZ 97-Studie

Die multizentrische Therapieoptimierungsstudie HIT-REZ 97 erfasste Kinder und junge Erwachsene in einem Alter von ≥ 3 Monaten bis ≤ 30 Jahre mit rezidivierten oder progredienten PNETs. Damit wurde auch für die Gruppe älterer Patienten mit alleiniger lokaler Primärbehandlung nun im Rezidiv ein systemischer Behandlungsansatz mit Chemotherapie vorgesehen.

Das Konzept der HIT-REZ 97-Studie baute dazu vor allem auf den Erkenntnissen der Studien zur Primärbehandlung auf, bezog aber auch Erfahrungen nationaler und internationaler Rezidivstudien ein, die jedoch zumeist nur kleine Patientenzahlen aufwiesen.

HIT-REZ 97 – dreiarmlige Behandlungs- und Dokumentationsstudie

(Abb. 5)

1. Kurativer Behandlungszweig, Hochdosis (HD)-Arm:

- Individuelle in-vivo-Testung der Chemotherapieempfindlichkeit des Patienten mit einer konventionel-

len (normal dosierten) Dauerinfusion von Carboplatin und VP16 über 96 Stunden, 3 bis 4 Blöcke, alle 21 bis 28 Tage.

- Bei komplettem (kein Tumornachweis) oder partiellem (Abnahme des Tumolvolumens um mehr als 50%) Ansprechen anschließend Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) mit Thiotepa/Carboplatin/VP16 und autologe (eigene) Stammzelltransplantation (ABSZT)

1. Nichtinvasiver Chemotherapie-Arm (CT-Arm)

- Palliative ambulante Behandlung mit VP16/Trofosamid

2. Dokumentations-Arm (DOK-Arm)

- Ausschließliche Dokumentation des Verlaufes bzw. anderer Therapien als o.g.

Dem 2. und 3. Arm der Studie wurden Patienten ohne kurativen Therapieansatz bzw. schlechte Ansprecher im Hochdosis-Arm zugeführt. Unabhängig davon sollten in jedem Arm die Möglichkeiten der Lokalthherapie (erneute chirurgische Tumorentfernung, Bestrahlung einzelner Tumorherde, intraventrikuläre Therapie) ausgeschöpft werden.

Patientenaufnahme

In einem Zeitraum von 6 Jahren bis zum 30.06.2003 wurden der HIT-REZ-97-Studienzentrale insgesamt 163 Patienten gemeldet. 111 (68 %) Patienten erfüllten die Einschlusskriterien der



Abb. 3. Metastasen eines Medulloblastoms im Rückenmarkskanal (Pfeile)

Studie und wurden entsprechend den Therapiearmen der HIT-REZ 97-Studie behandelt und dokumentiert, die anderen 52 Patienten (32 %) wurden als Beobachtungspatienten dokumentiert.

Ergebnisse der HIT-REZ 97-Studie

1. Hochdosis-Arm

Dem Studiendesign entsprechend wurden 71 Patienten im Alter von 0,4 bis 28,8 Jahre in den HD-Arm aufgenommen. Bei Aufnahme zeigten 18 % dieser Patienten ein isoliertes Lokalrezidiv und 82 % eine metastasierte Erkrankung. Bei 38 % der untersuchten Patienten fanden sich Tumorzellen im Hirnwasser. Bei der Mehrzahl der Patienten zeigte sich zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose eine auffällige klinische Symptomatik: Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle oder Verschlimmerung bereits vorbestehender Symptome wie z.B. Gangunsicherheit oder Lähmungen. Bei einem Drittel der

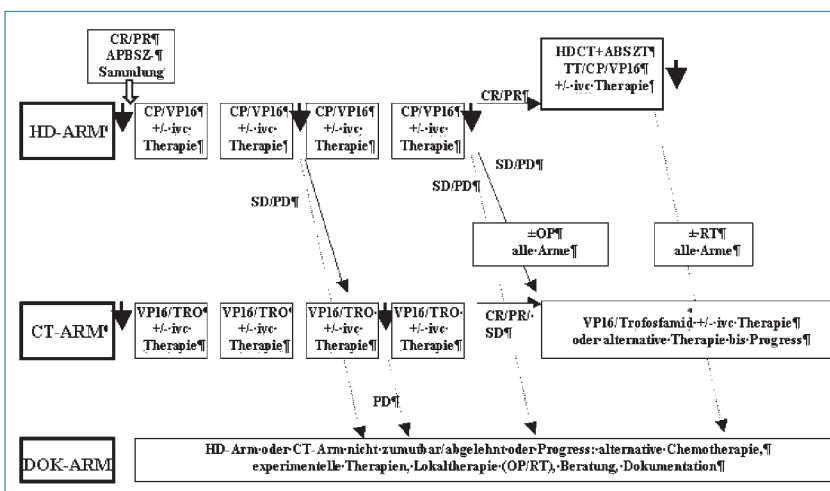


Abb. 5. Studiendesign HIT-REZ 97-Studie

TT...Thiotepa, CP...Carboplatin, VP16...Etoposid, TRO...Trofosamid, ivec...intraventrikulär, OP... Operation, RT...Bestrahlung, CR...komplettes Ansprechen, PR...teilweises Ansprechen, SD...stabile Erkrankung, PD...progrediente Erkrankung, APBSZ...Sammlung autologer Blutstammzellen, ASZT...autologe Blutstammzelltransplantation, HDCT...Hochdosis-Chemotherapie

⁽²⁾ kurativ: heilend

⁽³⁾ palliativ: krankheitslindernd, Lebensqualität erhaltend oder verbessernd



Patienten fiel das Rezidiv bei routinemäßig durchgeführten MRT(Magnetresonanztomografie)-Untersuchungen auf.

Als konventionelle Therapie erhielten die Patienten im ⁽⁴⁾Median 3 (1 bis 6) Zyklen Carboplatin/VP16. 66 % der Patienten wurde zusätzlich eine intraventrikuläre Chemotherapie mit VP16, Methotrexat oder Mafosfamid verabreicht. Eine erneute Bestrahlung bzw. eine komplette oder teilweise operative Tumorentfernung wurde bei etwa je einem Viertel der Patienten durchgeführt. Im Anschluss an die konventionelle Therapie mit Carboplatin/VP16 wurden 27 Patienten mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt.

Unabhängig von der erhaltenen Zykluszahl mit Carboplatin/VP16 erreichten nach konventioneller Chemotherapie 32 auswertbare Patienten eine so genannte Good-Response (gutes Ansprechen: komplettes oder partielles Ansprechen) und 37 Patienten eine Poor-Response (schlechtes Ansprechen: stabile oder fortschreitende Erkrankung).

Folgende Ergebnisse wurden für die Patienten im Hochdosis-Arm ermittelt:

- Progressionsfreies Überleben oder PFS=progression-free survival – definiert als Zeitdauer ab Behandlungsbeginn bis zum nachgewiesenen Progress bzw. ohne Progress bis zum letzten Untersuchungsdatum – im Median 12 Monate
- Gesamtüberleben oder OS=overall survival – definiert als Zeitdauer ab Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten bzw. bis zum letzten Untersuchungsdatum – im Median 21 Monate.

Bei Untersuchung der verschiedenen möglichen Einflussfaktoren ergab sich tendenziell ein längeres Überleben für die Patienten

- mit einem guten Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie
- die eine Lokaltherapie in Form einer erneuten Operation oder Bestrahlung erhielten

- mit Medulloblastomen im Vergleich zu den PNETs des Großhirns.

Das PFS und OS waren unabhängig vom Alter bei Erstdiagnose und von dem Erhalt einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Hinsichtlich der Therapie-Verträglichkeit im HD-Arm zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit von der Intensität. Unter Hochdosis-Chemotherapie traten eine stärkere und länger anhaltende Unterdrückung der Knochenmarkfunktion sowie zunehmende infektiöse Komplikationen, ausgeprägtere Schleimhautentzündungen und längere Krankenhausaufenthalte auf als unter der konventionellen Therapie mit Carboplatin/VP16.

Chemotherapie-Arm

Im Studienzeitraum wurden 29 Patienten ohne kurativen Therapieansatz bzw. schlechte Ansprecher im Hochdosis-Arm im ambulanten Chemotherapie-Arm behandelt. Bei Aufnahme in den Chemotherapie-Arm zeigten 21 % dieser Patienten ein isoliertes Lokalrezidiv und 79 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung.

Die Patienten im Chemotherapie-Arm erhielten im Median 3 (1-28) Zyklen der ⁽⁵⁾oralen ambulanten Therapie mit VP16/Trofosfamid. Im zeitlichen Zusammenhang wurden 9 Patienten erneut operiert bzw. 4 Patienten erneut bestrahlt. Eine intraventrikuläre Chemotherapie wurde parallel zu der oralen Therapie zwei Dritteln der Patienten verabreicht.

Im Chemotherapie-Arm zeigten unabhängig von der erhaltenen Zykluszahl 25 % der auswertbaren Patienten ein gutes Ansprechen (Good-Response) und 75 % der Patienten ein schlechtes Ansprechen (Poor-Response). Das mediane progressionsfreie (PFS) und Gesamtüberleben (OS) betrug in diesem Arm je 5 Monate bzw. 12 Monate und war auch hier tendenziell besser bei den Patienten mit gutem Ansprechen auf die Chemotherapie. Vergleicht man die Patienten im Hochdosis-Arm mit den Patienten im Chemotherapie-Arm,

⁽⁴⁾Median: Der Median oder Zentralwert bezeichnet eine Grenze zwischen zwei gleich großen Hälften. 50 % der Werte liegen über und 50 % unter dem Median. Er kann mit dem statistischen Mittelwert zusammenfallen, kann aber auch unterschiedlich sein.

⁽⁵⁾oral: durch den Mund, zum Schlucken

die nur eine von beiden Therapien im ersten oder zweiten Rezidiv erhalten haben, so zeigte sich tendenziell eine Verlängerung des Überlebens zugunsten der Patienten im Hochdosis-Arm.

Die orale Therapie mit VP16/Trofosfamid war ausgesprochen gut verträglich. Lediglich bei 14 % der Patienten war wegen einer längeren Knochenmarkunterdrückung eine Therapiereduktion erforderlich.

Dokumentations-Arm

Im Zeitraum bis 30.06.2003 wurden 49 Patienten in den Dokumentations-Arm aufgenommen. Diesen Patienten in palliativer Situation wurden nach individueller Entscheidung insgesamt 19 verschiedene Medikamente als Monotherapie bzw. Kombinationstherapie verabreicht. Hinsichtlich der Häufigkeit der Verabreichung bot sich lediglich die Auswertung der Daten zum Zytostatikum Temozolomid an.

Insgesamt wurden 18 Patienten mit Temozolomid behandelt. Bei Behandlungsbeginn hatten 4 Patienten ein Lokalrezidiv und 14 Patienten bereits Metastasen. Im Median erhielt jeder Patient 3,5 Zyklen Temozolomid (Streubreite 1-19 Zyklen). Unter dem Vorbehalt geringerer Aussagekraft aufgrund kleiner Patientenzahlen zeigte sich, dass das mediane progressionsfreie und das Gesamtüberleben mit 6 Monaten bzw. 11 Monaten vergleichbar mit dem bei oraler Therapie mit VP16/Trofosfamid war. Auch hier war die Verträglichkeit gut, und nur bei 2 Patienten war wegen Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich.

Fazit

Mit der HIT-REZ 97-Studie ist es erstmals gelungen, die Mehrzahl der Rezidiv-Patienten mit PNETs des Zentralnervensystems einer systematischen Therapie zuzuführen und deren Erkrankungs- und Therapieverlauf zu dokumentieren.

Im Vergleich zur bisher unsystematischen Behandlung konnte mit der Therapie-Intensivierung im HD-Arm das Überleben dieser Patienten erheblich verlängert werden (von 6 auf 21

Monate). Die Langzeitprognose bleibt aber weiterhin ungünstig, nur wenige Patienten (etwa 20 %) überleben länger als 5 Jahre nach Rezidivdiagnose. Unter diesem Aspekt kommt der langen Erhaltung einer möglichst guten Lebensqualität besondere Bedeutung zu. Dies ist bei der Planung zukünftiger Rezidiv-Therapieprotokolle weiterhin zu berücksichtigen.

Mehr als 3/4 der in der Studie HIT-REZ 97 erfassten Patienten mit Medulloblastomen/PNETs des Großhirns zeigten eine Aussaat ihrer Erkrankung über das Hirnwasser mit Metastasen im Großhirn, Kleinhirn oder Rückenmarkkanal. Auch bei den Beobachtungspatienten mit rezidivierten Ependymomen fand sich in der Hälfte der Fälle eine Metastasierung in andere ZNS-Strukturen. Aus diesem Rückfallmuster wird ersichtlich, dass für Rezidivkrankungen dieser neuroepithelialen Tumoren eine Systemtherapie den Vorrang vor lokalen Maßnahmen haben sollte. Ob eine intensive Chemotherapie, einschließlich einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, langfristig effektiver ist als eine orale Langzeitchemotherapie, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Nationale und internationale Studien werden zeigen müssen, ob neue

Therapiestrategien wie Hochdosis-Chemotherapien, Langzeitchemotherapien, neue Bestrahlungstechniken oder immuntherapeutische Ansätze zu einer weiteren Lebensverlängerung oder sogar zu einer Heilung zumindest eines Teils der Patienten führen können.

Das neue Studienkonzept der HIT-REZ 2005-Studie sieht für Rezidive von PNETs des Zentralnervensystems und von Ependymomen eine mehrarmige Therapie vor. Diese Therapie wird sowohl eine systemische intensive als auch die orale Chemotherapie mit Langzeitchemotherapie sowie die Ausschöpfung lokaltherapeutischer Möglichkeiten einschließen. Außerdem soll im Rahmen eines Dokumentations-Armes die Anwendung individueller und ggf. neuer Therapieansätze ermöglicht und geprüft werden.

Individuelle Faktoren eines jeden Patienten werden bei der Zuordnung zu den Behandlungsarmen berücksichtigt.

Danksagung

Die Durchführung und der erfolgreiche Abschluss der HIT-REZ 97-Studie war nur durch die Förderung der Deutschen Kinderkrebsstiftung, die in den letzten Jahren zunehmend gewachsene intensive Zusammenarbeit



PD Dr. Gudrun Fleischhack

der verschiedenen Hirntumorstudienzentren im Rahmen des HIT-Behandlungsnetzwerkes und durch die gute Kooperation mit allen behandelnden Kliniken möglich. Dafür sei im Namen der Studienleitung und der behandelten Patienten an dieser Stelle allen Spendern und allen Beteiligten herzlichen Dank gesagt.

*PD Dr. Gudrun Fleischhack
(Studienkoordinatorin)
Prof. Dr. Udo Bode
(Leiter der Studie)*

*Abt. Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Zentrum für Kinderheilkunde
Universitätsklinikum Bonn
Adenauerallee 119
D-53113 Bonn
Tel.: +49 228 287 3215/3210
Fax.: +49 228 287 3220
E-mail: gudrun.fleischhack@ukb.uni-bonn.de*