

Dr. med. Katja v. Hoff

Therapieoptimierungsstudie SIOP-Ependymom II

I. Ependymom, was ist das?

Ependymome sind aggressiv wachsende Tumoren des zentralen Nervensystems, die vorwiegend bei jungen Kindern auftreten. Pro Jahr wird in Deutschland bei ca. 30 Kindern und Jugendlichen die Diagnose eines Ependymoms gestellt. Meistens wachsen Ependymome in der hinteren Schädelgrube, d. h. im Bereich des Kleinhirns. Seltenerer Formen des Ependymoms wachsen im Großhirn und den dazugehörigen Hirnkammern, oder im Bereich des Rückenmarks. Inzwischen ist bekannt, dass sich die molekularen Eigenschaften von Ependymomen nach dem Ort des Wachstums unterscheiden. Der Ort des Wachstums bestimmt auch die Symptome, die bei den betroffenen Kindern auftreten. Wenn der Tumor den Fluss des Hirnwassers behindert, kann dies zu morgendlichem Erbrechen und Kopfschmerzen führen. Andere mögliche Symptome von Ependymomen sind u. a. Gangunsicherheit, Sehstörungen, Kopfschiefhaltung oder Rückenschmerzen. Manche Ependymome wachsen schnell, so dass sich rasch starke Symptome entwickeln. Bei langsam wachsenden Ependymomen können die Symptome aber auch über mehrere Wochen bestehen, bevor die Diagnose gestellt wird.

Zur Diagnose erfolgt zunächst eine kernspintomographische Bildgebung (MRT). Abb.1: Ependymom der hinteren Schädelgrube. Der große Tumor füllt die 4. Hirnkammer im Kleinhirn vollständig aus und komprimiert das Kleinhirn und den Hirnstamm. zeigt ein typisches MRT-Bild eines in der hinteren Schädelgrube wachsenden Ependymoms. Der erste Schritt der Therapie besteht in der Operation des Tumors. Das hierbei entfernte Tumorgewebe wird für die Gewebediagnose verwendet. Auch bei einer vollständigen Entfernung des Tumors können kleine Reste verbleiben. Da diese dazu neigen, wieder zu wachsen, ist es notwendig, im Anschluss an die Operation eine weitere Therapie durchzuführen. Die Art der Therapie richtet sich nach dem Ort des Wachstums, dem Alter der Patienten und danach, ob ein Tumorrest bei der Operation nicht entfernt werden

konnte. Bei den meisten Patienten wird eine Bestrahlung der Tumorregion durchgeführt, bei manchen auch eine Chemothe-

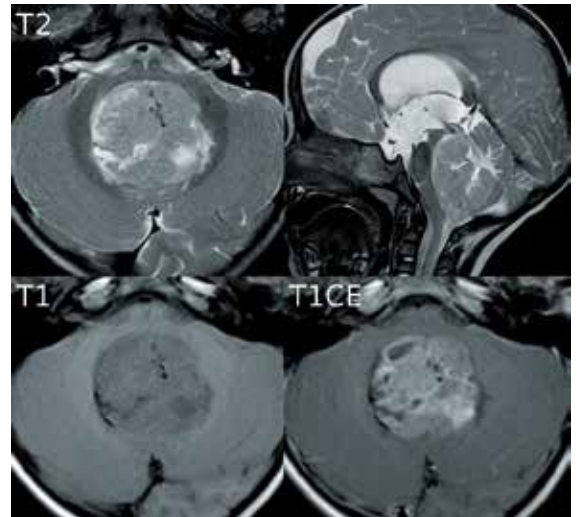


Abb.1: Ependymom der hinteren Schädelgrube. Der große Tumor füllt die 4. Hirnkammer im Kleinhirn vollständig aus und komprimiert das Kleinhirn und den Hirnstamm.

rapie oder eine Kombination aus beidem. Für viele Patienten kann durch diese Behandlung eine langfristige Heilung erreicht werden. Für manche Patienten und Familien ist der Krankheitsverlauf weniger einfach. Durch den Tumor, die Operation oder die Behandlung können Spätfolgen hervorgerufen werden oder der Tumor kann trotz der Therapie wieder wachsen. Für die Behandlung der betroffenen Kinder und Jugendlichen ist es daher sehr wichtig, weiteres Wissen über diese Tumorerkrankung zu gewinnen und weiter an der Verbesserung der Diagnosestellung und Behandlung zu forschen.

II. Welche Fortschritte wurden bereits im Verständnis über Ependymome und ihre Behandlung erzielt?

Anhand ihres Erscheinungsbildes unter dem Mikroskop kann man Ependymome in aggressiver aussehende (anaplastisches Ependymom, WHO Grad III), oder weniger aggressiv aussehende Tumoren (Ependymom, WHO Grad II) einteilen. In mehreren Untersuchungen wurde gezeigt, dass dieses Aussehen in der Gesamtgruppe der Ependymome nicht gut geeignet ist, das Verhalten tatsächlich vorauszusagen. In der Auswahl der Behandlung wird daher diese Art der Unterscheidung nicht mehr verwendet. Durch den Einsatz von modernen Methoden zur Untersuchung von molekularen Gewebeeigenschaften



Die Studie SIOP Ependymom II wird im Rahmen des Förderungsschwerpunktes Behandlungsnetzwerk HIT von der Deutschen Kinderkrebsstiftung mit insgesamt 994.636 Euro über einen Zeitraum von 10 Jahren gefördert, Projektkennzeichen DKS 2015.16

ten konnten in den letzten Jahren große Fortschritte im Verständnis von Ependymomen erzielt werden, und wir wissen heute, dass es nicht „das Ependymom“ gibt, sondern mehrere Untergruppen. Diese unterscheiden sich in der Art, wie ihre Erbinformationen in den Tumorzellen verarbeitet werden. In einer Untergruppe, dem sogenannten „Ependymom mit RelA-Fusion“, das im Bereich des Großhirns wächst, konnte inzwischen sogar der genaue Ort der Störung der Informationsweitergabe im Erbgut der Tumorzellen gefunden werden. Ependymome, die in der hinteren Schädelgrube wachsen, zeigen dagegen andere Besonderheiten. Solche Informationen sind sehr wertvoll, um zu verstehen, mit welchen Medikamenten in Zukunft ggf. eine zielgerichtete Therapie möglich sein könnte.

Neben neuen Erkenntnissen über die Tumoreigenschaften konnten in den letzten Jahren auch wertvolle Erkenntnisse über die Therapie gewonnen werden. Inzwischen weiß man, dass man den Patienten eine Bestrahlung des gesamten Gehirns und Rückenmarks als Therapie ersparen kann und dass eine Bestrahlung nur der Tumorregion zu gleich guten Therapieerfolgen führt. Dies trägt maßgeblich zu einer verbesserten Lebensqualität nach der Behandlung bei. Es stehen inzwischen auch Bestrahlungstechniken zur Verfügung, mit denen die zu bestrahlende Region präzise abgegrenzt werden kann und somit das umliegende Gewebe weiter geschont wird.

Weiterhin wurde festgestellt, dass das Ausmaß des Operationserfolgs maßgeblich zu der Prognose beiträgt. Patienten, bei denen der Tumor durch eine Operation nicht entfernt werden kann, haben ein deutlich höheres Risiko für ein Wieder-/Weiterwachsen des Tumors. Anders als bei anderen Tumorerkrankungen kann eine intensivere Behandlung im Anschluss an die Operation dieses erhöhte Risiko beim Ependymom nicht „wettmachen“.

Trotz der Fortschritte im Verständnis der Tumoren gibt es in der Behandlung von Patienten mit Ependymom noch viele Fragen, und die optimale Therapie ist für einige Patienten noch nicht bekannt.

III. Die Studie SIOP-Ependymom II – wie wollen wir die Behandlung verbessern?

Alle Informationen, die wir heute über die Tumoreigenschaften und die Behandlung von Patienten mit Ependymomen haben, beruhen auf Daten von Patienten, die früher an einem Ependymom erkrankt waren. Für die erkrankten Patienten ist es jeweils wichtig, trotz der Seltenheit ihrer Erkrankung basierend auf dem aktuellen Wissen optimal behandelt zu werden. Für die Behandlung zukünftiger Patienten ist es wichtig, weiter über die Erkrankung zu lernen. Um dies zu ermöglichen, haben sich die Kliniken, die Kinder mit Krebserkrankungen behandeln, vernetzt. Die Patienten werden im Rahmen sogenannter „Therapieoptimierungsstudien“ behandelt, um die Erfahrungen aus der Therapie jeweils für zukünftige Patienten nutzen zu können.

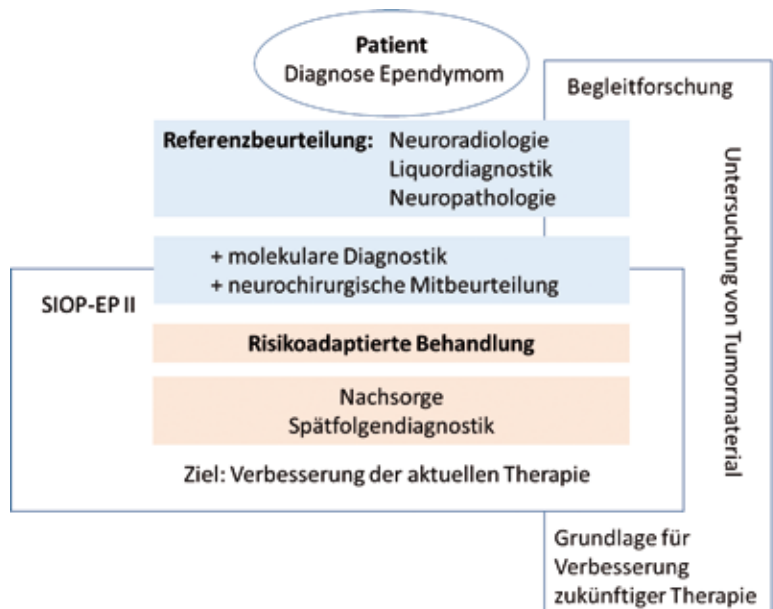


Abbildung 2: Struktur der Studie SIOP-Ependymom II

Die Organisation dieser Therapieoptimierungsstudien erfolgt über das HIT-Netzwerk (HIT wie Hirntumor), einem Zusammenschluss von Experten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, die sich mit der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Hirntumoren befassen. Auf europäischer Ebene sind die an der Behandlung und Forschung beteiligten Experten im Rahmen der internationalen Gesellschaft für Kinderonkologie (Société internationale d’Oncologie pédiatrique d’Europe, SIOP-E) vernetzt.

Die Studie SIOP-Ependymom II ist eine Therapieoptimierungsstudie, in der europaweit eine möglichst optimale und einheitliche Diagnostik und Behandlung für Kinder und Jugendliche mit einem Ependymom angeboten werden kann sowie begleitende Forschung ermöglicht wird. Die Studie wird international von Prof. Didier Frappaz vom Centre Léon Bérard in Lyon geleitet. Seit 2015 werden in Frankreich Patienten im Rahmen der Studie behandelt, in Deutschland wird die Studie in Kürze in 60 teilnehmenden Kliniken für die Behandlung von Patienten geöffnet. Die Durchführung der Studie in Deutschland wird durch Dr. Katja v. Hoff, UKE, Hamburg, geleitet.

Hoher Standard der diagnostischen Sicherheit durch Referenzbefundung

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie SIOP-Ependymom II ist eine Referenzbefundung (Zweitbefundung durch Experten) der MRT-Bilder, der Gewebediagnose (Neuropathologie) und der Hirnwasseruntersuchung (Liquordiagnostik). Das Vorliegen eines zweiten Befundes durch einen Experten ist notwendig, um vor der Durchführung einer intensiven Therapie eine ausreichende Sicherheit über die Diagnose zu haben. Die Zweitmeinung erfolgt in Deutschland im Rahmen des HIT-Referenznetzwerkes. Erstmals soll diese Referenzbefundung in Deutschland auch eine erweiterte molekulare Diagnostik umfassen, um einerseits die Sicherheit der Diagnose für die Patienten noch weiter zu erhö-

hen und andererseits für alle behandelten Patienten eine Zuordnung der molekularen Untergruppe zu ermöglichen. Auch wenn dies aktuell noch keinen Einfluss auf die Therapie hat, ist dieses Wissen notwendig, um untersuchen zu können, ob es in der Zukunft sinnvoll ist, bei der Therapiewahl molekulare Eigenschaften zu beachten.

Für Patienten mit einem Resttumor nach der Operation ist als zusätzliche Voraussetzung für eine Studienteilnahme die Einholung einer neurochirurgischen Referenzmeinung notwendig. Wie oben beschrieben, ist inzwischen bekannt, dass eine vollständige Entfernung des Tumors maßgeblich zum Behandlungserfolg beiträgt. Wenn bei der ersten Operation nicht der ganze Tumor entfernt werden konnte, sollte eine erneute Operation immer dann durchgeführt werden, wenn das operative Risiko vertretbar ist. Um hier für alle Patienten möglichst gute „Startbedingungen“ zu ermöglichen, soll vor dem Beginn weiterer Therapiemaßnahmen geprüft werden, ob ggf. eine weitere Operation möglich ist.

Risikoadaptierte Behandlung

Ältere Patienten, bei denen der Tumor vollständig entfernt werden konnte und die mit einer Bestrahlung der Tumorregion behandelt werden, haben eine günstige Aussicht, langfristig von der Tumorerkrankung geheilt werden zu können. Im Rahmen der Studie SIOP-Ependymom II soll untersucht werden, ob eine Chemotherapie, die im Anschluss an die Strahlentherapie durchgeführt wird, einen zusätzlichen Nutzen bringt oder lediglich eine Belastung für die Patienten darstellt. Der zusätzliche Nutzen könnte eine Verminderung des Risikos sein, dass der Tumor wieder auftritt. Da nicht bekannt ist, ob eine Chemotherapie dabei hilft, das Risiko für einen Rückfall zu vermindern, und ob die „beste Therapie“ daher eine Therapie mit oder ohne Chemotherapie ist, soll in der Studie SIOP-Ependymom II der Behandlungserfolg von Patienten verglichen werden, die mit bzw. ohne Chemotherapie behandelt wurden.

Für Patienten, bei denen der Tumor nicht vollständig entfernt werden konnte, besteht ein erhöhtes Risiko für ein Wiederwachsen des Tumors. Daher wird in der Studie SIOP-Ependymom II ein Schwerpunkt darauf gelegt, die operativen Möglichkeiten für alle Patienten so gut wie möglich auszuschöpfen. In diesen Behandlungsarm können daher nur Patienten eingeschlossen werden, bei denen ein neurochirurgisches Fachgremium die Möglichkeit einer erneuten Operation mitbeurteilt hat. Patienten, bei denen ein zu diesem Zeitpunkt nicht operabler Tumorrest verblieben ist, erhalten eine Chemotherapie mit dem Ziel, den Resttumor ggf. zu verkleinern und ihn dann möglicherweise in einer zweiten Operation zu entfernen. In der Studie wird untersucht, welche Medikamente hier besonders wirksam sind. Erst danach erfolgt die Bestrahlung der Tumorregion. Patienten, bei denen vor der Bestrahlung noch ein Resttumor vorliegt, erhalten eine erhöhte Bestrahlungsdosis im Bereich des verbliebenen Tumorgewebes, um den Tumor hierdurch an einem weiteren Wachstum zu hindern.

Bei sehr jungen Kindern kann keine Bestrahlung durchgeführt werden, da hier ein Risiko besteht, die sich entwickelnden gesunden Nervenzellen durch die Bestrahlung zu schädigen. Seit vielen Jahren wird daher bei sehr jungen Patienten eine Chemotherapie eingesetzt, um den Zeitpunkt einer Bestrahlung zu verzögern, oder ggf. auch die Bestrahlung ganz zu vermeiden. Aus der Behandlung von bisher erkrankten Patienten wissen wir, dass diese Therapie nicht so wirksam ist wie eine Bestrahlung und dass es bei vielen Kindern trotz der Chemotherapie zu einem Wiederwachsen des Tumors kommt. Inzwischen ist bekannt, dass bei Ependymomen häufig ein auffälliges Muster in der epigenetischen Information (an die Erbinformation angehängte Markierungen) vorliegt. Im Rahmen von SIOP-Ependymom II wird untersucht, ob ein zusätzliches Medikament, Valproinsäure, das begleitend und nach dem Abschluss der Chemotherapie dauerhaft gegeben wird, hilfreich ist, um das Risiko für ein Wiederwachsen des Tumors zu vermindern. Valproinsäure wird in der Kinderheilkunde seit vielen Jahren in der Behandlung von Anfallsleiden verwendet. Es wirkt nicht als Zellgift wie die anderen Medikamente, die im Rahmen der Chemotherapie eingesetzt werden, sondern bewirkt eine Veränderung in der Bearbeitung der epigenetischen Information. Von dieser Veränderung erhofft man sich eine günstige Beeinflussung des Wachstumsverhaltens von Ependymomen.

Nicht alle Kinder und Jugendliche, bei denen ein Ependymom diagnostiziert wird, eignen sich für die Behandlung im Rahmen eines der oben genannten Behandlungsarme. Für diese Patienten gibt es keine eindeutigen Therapieempfehlungen, da bisher zu wenige Informationen über die optimale Therapie vorliegen. Alle Behandlungserfahrungen für diese Patienten werden in einem zur Studie gehörenden Register gesammelt. Dies betrifft insbesondere Patienten, bei denen der Tumor im Bereich des Rückenmarks wächst und nicht im Gehirn. In ihrem Verhalten und ihren Zelleigenschaften unterscheiden sich die Ependymome des Rückenmarks von solchen, die im Gehirn wachsen. Die im Register gesammelten Informationen sollten dazu dienen, auch für diese Patienten in Zukunft einen einheitlichen, bestmöglichen Behandlungsstandard finden zu können.

Begleitende Forschung und Ausblick

Um Patienten mit Ependymom zukünftig besser behandeln zu können, müssen wir mehr darüber lernen, wie diese Tumoren entstehen, wie sie sich verhalten, voneinander unterscheiden und wie verschiedene Untergruppen auf die Behandlung ansprechen. Um das Wissen hierüber weiter voranzutreiben, ist es notwendig, neben den klinischen Erfahrungen auch konsequent das Tumorgewebe zu sammeln, um dies mit modernen Methoden zu untersuchen. Im Rahmen der internationalen Plattform BIOMECA (Biomarkers of Ependymomas in Children and Adolescents) haben sich europaweit Forscher zusammengeschlossen, die anhand der Gewebeproben die diagnostischen Methoden zur Untersuchung von Ependymomen weiter verbessern wollen.

Um den Einfluss der Tumorerkrankung und der Behandlung auf die weitere Entwicklung der Kinder zu verstehen, sollen im Rahmen der Studie auch Untersuchungen durchgeführt werden, die mögliche Spätfolgen der Erkrankung und Behandlung aufdecken können. Dazu werden die Familien und Patienten zu ihrer Lebensqualität befragt und es werden neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt. Diese Untersuchungen können die Familien einerseits unterstützen, die individuellen Fähigkeiten besser einzuschätzen. Andererseits sind auch diese Informationen besonders wichtig, um für zukünftige Patienten zu lernen.

Eine Zusammenarbeit über die Grenzen der medizinischen Fachgebiete hinaus und ein internationaler kooperativer Austausch aller an diesem Tumor

forschenden Ärzte und Wissenschaftler sind eine wertvolle Grundlage für weitere Fortschritte.

Wir möchten hiermit allen Patienten und ihren Familien danken, von denen wir lernen dürfen. Ebenfalls danken möchten wir der Deutschen Kinderkrebsstiftung, die die Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Ependyom durch ihre finanzielle Unterstützung ermöglicht.

Kontakt:

Dr. med. Katja v. Hoff
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
k.von-hoff@uke.de
Tel: 040-7410-58200, FAX: 040-7410-58300



Ausschreibung

Die **DEUTSCHE KINDERKREBSNACHSORGE - Stiftung für das chronisch kranke Kind** vergibt für zukunftsweisende Arbeiten, Projekte und Initiativen der stationären und ambulanten familienorientierten Nachsorge und Betreuung den

Nachsorgepreis 2017

Der Förderpreis ist mit **10.000 Euro** dotiert.

Für die Vergabe des Nachsorgepreises sind Bestimmungen maßgebend, die bei der Deutschen KinderkrebsnachSORGE angefordert oder unter www.kinderkrebsnachSORGE.de nachgelesen werden können.

Die Verleihung des Preises erfolgt Ende des Jahres 2017.

Bewerbungsfrist: 31. Juli 2017

DEUTSCHE KINDERKREBSNACHSORGE – Stiftung für das chronisch kranke Kind
Tannheim
Gemeindewaldstraße 75
78052 Villingen-Schwenningen
Telefon 07705 920182
info@kinderkrebsnachSORGE.de
www.kinderkrebsnachSORGE.de