

GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH)

in Zusammenarbeit mit

Arbeitsgemeinschaft für PÄDIATRISCHE RADIO-ONKOLOGIE (APRO)

Arbeitsgemeinschaft für PÄDIATRISCHE NEUROCHIRURGIE

Gesellschaft für NEUROPÄDIATRIE

Gesellschaft für NEUROPATHOLOGIE

Gesellschaft für NEURORADIOLOGIE

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE STATISTIK UND DOKUMENTATION (IMSD, Mainz)

DOSPO (IMI, Heidelberg)

HIRNTUMORPROTOKOLL DER ARBEITSGRUPPE FÜR HIRNTUMOREN

H I T 2 0 0 0

Aktualisierte Version - Stand **01. April 2007**

(Vorangegangene Versionen dieses Protokolls verlieren hiermit ihre Gültigkeit)

HISTOLOGIE	METASTASEN	ALTER	THERAPIE		
Medulloblastom	keine	unter 4 Jahre	HIT 2000-BIS4*		
		ab 4 - 21 Jahre	HIT 2000-AB4*		
	nachgewiesen	unter 4 Jahre	MET-HIT 2000-BIS4♦		
		ab 4 - 21 Jahre	MET-HIT 2000-AB4		
PNET supratentoriell	keine und nachgewiesen	unter 4 Jahre	MET-HIT 2000-BIS4#		
		ab 4-21 Jahre	MET-HIT 2000-AB4○		
Ependymom supra-/infratentoriell	keine	Resttumor	0 - 21 Jahre	E-HIT 2000-R°	
	keine	kein Rest-Tumor	< 4 Jahre	E-HIT 2000-BIS4○	
			4 - 21 Jahre	E-HIT 2000-AB4	
	Metastasen nachgewiesen		< 4 Jahre	MET-HIT 2000-BIS4	
			ab 4 - 21 Jahre	MET-HIT 2000-AB4	

* zusätzliche Stratifizierung nach histologischem Subtyp

Induktions-Chemotherapie in der Version vom 13.1.05

° für nicht metastasierte Patienten ohne intraventrikuläres MTX

♦ Induktions-Chemotherapie in der Version vom 01.04.07

Arbeitsgruppe für Hirntumoren im Kindesalter

Multizentrische Therapie-Optimierungsstudie zur Behandlung
von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakranial lokalisierten
primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET/Medulloblastom) und Ependymom

HIT 2000

Protokollfassung vom [01. April 2007](#)

Vorphase: 01.08.2000 - 31.12.2000

Hauptphase: 01.01.2001 - [31.12.2007](#)

Nachbeobachtung: [01.01.2008 - 31.12.2009](#)

Studienleitung:

<p>PD Dr. med. Stefan Rutkowski Dr. med. Frank Deinlein Universitäts-Kinderklinik Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg</p> <p>hitchem@mail.uni-wuerzburg.de FAX: 0931-201-27722, -27772 Tel.: 0931-201-27796 Sekretariat 27839 Dokumentation</p>	<p>Prof. Dr. med. Rolf-D. Kortmann Klinik für Radioonkologie, Universitätskliniken Stephanstr. 9a 04103 Leipzig</p> <p>rolf-dieter.kortmann@medizin.uni-leipzig.de FAX: 0341-9718-409 Tel.: 0341-9718-400</p> <p>Dokumentation: Tel.:0341-9718-542</p>
<p>Studienzentrale für Österreich:</p> <p>Univ.-Prof. Dr. med. Christian Urban Univ.-Doz. Dr. med. Martin Benesch Univ.-Klinik f. Kinder- und Jugendheilkunde Klinische Abt. f. Hämatologie/Onkologie Auenbruggerplatz 30 A-8036 Graz</p> <p>ped.hemonk@meduni-graz.at FAX: (0043) 0316-385-3450 Tel.: (0043) 0316-385-3485 / 2630 / 80427</p>	<p>Prof. Dr. med. Uwe Mittler Klinik für Hämatologie und Onkologie Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Emanuel-Larisch-Weg 17-19 39112 Magdeburg</p> <p>uwe.mittler@medizin.uni-magdeburg.de FAX: 0391-67-17204 Tel.: 0391-67-17210 / 17217</p>
<p>Hirntumor - Referenzzentrum</p> <p>Prof. Dr. med. Torsten Pietsch Institut für Neuropathologie der Universität Sigmund-Freud-Str. 25 53105 Bonn</p> <p>referenzzentrum@uni-bonn.de FAX: 0228-287-14331 Tel.: 0228-287-16606</p>	<p>Referenzzentrum für Neuroradiologie</p> <p>PD Dr. med. Monika Warmuth-Metz Abteilung für Neuroradiologie Universitätskliniken Josef-Schneider-Str. 11 97080 Würzburg</p> <p>hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de FAX: 0931-201-34685 Tel.: 0931-201-34626 / 34791</p>

Studienkommission HIT 2000

(alphabetische Reihenfolge)

Neuroradiologie	Neuropathologie	Neurochirurgie
Solymosi, Würzburg Warmuth-Metz, Würzburg	Pietsch, Bonn Wiestler, Bonn	Eder, Graz Sörensen, Würzburg Tonn, München Krauss, Würzburg

Pädiatrische Onkologie		
Benesch, Graz Berthold, Köln Bode, Bonn Deinlein, Würzburg Fleischhack, Bonn Gnekow, Augsburg Graf, Homburg	Gutjahr, Mainz Wieland , Essen Henze, Berlin Kordes, Hamburg Lakomek, Göttingen Maas, Stuttgart Nathrath, München	Rutkowski, Würzburg Scheurlen, Mannheim Schlegel, Würzburg Schmid, Hannover Slavc, Wien Urban, Graz Wolff, Houston Witt, Heidelberg

Strahlentherapie	Neuropädiatrie
Bamberg, Tübingen Budach, Berlin Gademann, Magdeburg Hess, Göttingen Kortmann, Leipzig	Pötter, Wien Pohl, Regensburg Wurm, Berlin

Spätfolgen/Lebensqualität	Psychologie
Beck, Erlangen Calaminus, Düsseldorf Dörr, Erlangen	Ottensmeier, Würzburg

Statistik	Dokumentation
Faldum, Mainz (Hauptstudie)	Meisner, Tübingen (Strahlentherapie)

WICHTIGER HINWEIS

Auch nach positiver Bewertung des Studienprotokolls durch die Ethik-Kommissionen in Würzburg und Graz (siehe Anhang A10) übernimmt die Studienleitung keine juristische Verantwortung für mögliche Folgen, die sich aus der Anwendung der in diesem Protokoll gemachten Empfehlungen ergeben. Die Durchführung der Behandlung erfordert bei jedem einzelnen Patienten ein hohes Maß an ärztlicher, pflegerischer und menschlicher Kompetenz und Zuwendung, die nur in Versorgungseinrichtungen mit günstiger Infrastruktur zum Tragen kommen. Unabhängig von meß- und bewertbaren Tatbeständen kann sich bei jedem einzelnen Patienten zu jedem denkbaren Zeitpunkt eine lebensbedrohliche Zusitzung als Folge von Komplikationen durch die Grunderkrankung oder Therapie einstellen, die aller genannten Qualitäten bedarf. Mangelnde Erfahrung ist nicht alleine durch verstärkte Bemühungen auszugleichen. Das vorliegende Behandlungsprotokoll ist eine Gebrauchsanweisung für den Erfahrenen und kein Lehrbuch. Kinder mit malignen Hirntumoren, die zytostatisch therapiert werden, gehören immer in die Hand des Kundigen, der aus Erfahrung Gefahren früh zu erkennen und abzuwenden weiß oder Erkrankungen mit Souveränität zu beherrschen vermag. Vorausgesetzt wird eine adäquate Zusammenarbeit zwischen jeweils für die Studienaufgabe qualifizierten Neuropathologen, Neurochirurgen, Neuroradiologen, Strahlentherapeuten und Pädiatern. Voraussetzung ist auch genügend große Erfahrung in der Behandlung und Betreuung von Kindern mit Hirntumoren sowie malignen extrakraniellen Tumoren im Rahmen der multizentrischen Studien der GPOH.

Dieses Protokoll beschreibt eine multizentrische Studie für die Therapie von malignen Hirntumoren bei Kindern und jungen Erwachsenen und enthält Informationen für die Aufnahme von Patienten in die Studie. Dieses Protokoll wurde nicht als Therapieanleitung für Patienten geschrieben, die nicht an der Studie teilnehmen. Eventuell können Ergänzungen zum aktuellen Protokoll notwendig werden. Diese werden an die Kliniken versandt, die an der Studie teilnehmen. Dennoch werden die teilnehmenden Kliniken angehalten, in regelmäßigen Abständen die Gültigkeit ihrer aktuellen Protokoll-version zu überprüfen. Bevor Patienten in die Studie aufgenommen werden, müssen die teilnehmenden Kliniken entsprechend ihren örtlichen Maßgaben sicherstellen, dass das Studienprotokoll von der jeweiligen örtlichen Ethik-Kommission akzeptiert wurde.

November 2000

PD Dr. med. J. Kühl
(Studienleiter)

PD Dr. med. R.D. Kortmann
(Studienleitung)

Prof. Dr. U. Mittler
(Studienleitung)

Prof. Dr. Ch. Urban
(Studienzentrale Österreich)

Dr. rer. nat. A. Faldum
(Biometriker Hauptstudie)

ABSZT	Autologe Blutstammzell-Transplantation
ARA-C	Cytarabin (Cytosinarabinosid)
CARBO	Carboplatin
CCNU	Lomustin
CCG	Childrens Cancer Group
CCR	Continuous Complete Remission
CF	Citrovorum-Faktor (Leucovorin)
CR	Complete Response
CSA	Craniospinale Achse
CT	Computer-Tomographie (-Tomogramm)
DDP	Cisplatin
DFS	Disease Free Survival (erkrankungsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit)
DOK	Dokumentation
EIIS	Element II (CP/VCR/MTX ^{i.vent.})
EIIIS	Element III (hdMTX/ MTX ^{i.vent.})
EIVS	Element IV (CARBO/VP-16/ MTX ^{i.vent.})
EEG	Elektroenzephalogramm
EFS	Event Free Survival (ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit)
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray
HDCH	Hochdosischemotherapie
hdMTX	hochdosiertes Methotrexat
HIT	Hirntumor
HSG	Hintere Schädelgrube
IFO	Ifosfamid
IGF(-BP)	Insulin-like-growth-Faktor(-Bindungsprotein)
IMP	Improvement
IMSD	Institut für Medizinische Dokumentation und Statistik (Mainz)
IQ	Intelligenzquotient
i.v.	intravenös
i.ventr.	intraventrikulär
KM-Aufn.	Kontrastmittel-Aufnahme
KO	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
LEP	Leukenzephalopathie
MB	Medulloblastom

MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie (-Tomogramm)
NAD	No Active Disease
NED	No Evidence of Disease
NR	No Response
OP	Operation (Resektion)
2.OP	Zweit-/Nachoperation
Patho.	Patho-Histologische Untersuchung
PD	Progressive Disease
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit)
PNET	Primitiver Neuroektodermaler Tumor
PR	Partial Response
PROC	Procarbazin
R	Randomisierung
RT	Radiotherapie
RFS	Relapse Free Survival (rückfallfreie Überlebenswahrscheinlichkeit)
SD	Stable Disease
SFOP	Französische Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie
SIOP	International Society of Pediatric Oncology
SKK	Säuglinge und Kleinkinder
st	supratentoriell
VCR	Vincristin
VEP	Visuell Evozierte Potentiale
VP-16	Etoposid
WHO [°]	World Health Organisation, Malignitätsgrad

I	Studienleitung / Studienkommission	2
II	Wichtiger Hinweis	4
III	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Präambel	10
2.	Zusammenfassung	11
3.	Einführung und Literaturübersicht	18
3.1.	Das Medulloblastom	18
3.2.	Der supratentorielle PNET	31
3.3.	Das Ependymom	31
4.	Ergebnisse der Vorstudien und Schlußfolgerungen	34
4.1.	Ergebnisse HIT'91 - Medulloblastom	34
4.2.	Ergebnisse HIT'91 - Supratentorieller PNET	38
4.3.	Ergebnisse HIT'91 - Anaplastisches Ependymom	39
4.4.	Ergebnisse HIT'91 - Toxizität	41
4.5.	Qualitätssicherungsprogramm	42
4.6.	HIT-SKK'92 - Strategie	43
4.7.	Ergebnisse HIT-SKK'92 - Medulloblastom	44
4.8.	Ergebnisse HIT-SKK'92 - Supratentorieller PNET	45
4.9.	Ergebnisse HIT-SKK'92 - Anaplastisches Ependymom	45
5.	Änderungen in HIT 2000 im Vgl. zu HIT'91 u. HIT-SKK'92	46
6.	Studienziele	48
7.	Studienfragen	50
8.	Dokumentation und Patientenaufklärung	52

9. Diagnostik	55
9.1. Primärdiagnostik	55
9.2. Postoperative Diagnostik	57
9.3. Verlaufsdiagnostik unter Therapie	57
9.4. Histopathologische Untersuchung	58
9.5. Abschlußdiagnostik	59
9.6. Nachsorgeuntersuchungen	61
9.7. Richtlinien zur neuroradiologischen Diagnostik	62
10. Patientenauswahl	64
11. Randomisierung	67
12. Erläuterungen der Patientengruppen HIT 2000	68
12.1. Patientengruppe HIT 2000-AB4	68
12.2. Patientengruppe HIT 2000-BIS4	71
12.3. Patientengruppe MET-HIT 2000-AB4	74
12.4. Patientengruppe MET-HIT 2000-BIS4	77
12.5. Patientengruppe P-HIT 2000-AB4	80
12.6. Patientengruppe P-HIT 2000-BIS4	81
12.7.A Patientengruppe E-HIT 2000-R	84
12.7. Patientengruppe E-HIT 2000-AB4	87
12.8. Patientengruppe E-HIT 2000-BIS4	89
13. Chemotherapie HIT 2000	91
13.1. Erhaltungchemotherapie HIT 2000	92
13.2. Dosismodifikationen: Erhaltungchemotherapie HIT 2000	93
13.3. Chemotherapie HIT-SKK 2000	95
13.4. Dosismodifikationen: HIT-SKK 2000 Chemotherapie	97
13.5.1. Induktionschemotherapie MET-HIT 2000-BIS4	99
13.5.2. Dosismodifikationen: Induktionstherapie MET-HIT 2000 BIS4	100
13.6. Ereignisse unter und nach HIT-SKK 2000 Chemotherapie	101
13.7. Nebenwirkungen der Zytostatika	103
13.8. Stammzellsammlung	105
13.9. Hochdosis-Chemotherapie	109

14.	Strahlentherapeutische Richtlinie HIT 2000	113
14.1.	Richtlinien für Medulloblastome / stPNET	114
14.2.	Richtlinien für Ependymome	127
14.3.	Stereotaktische Radiochirurgie	130
14.4.	Psychologisches Konzept zur Bestrahlung bei Kleinkindern	135
15.	Toxizität und Sicherheit	138
16.	Statistik	139
17.	Gesetzliche und administrative Aufgaben	150
18.	Begleitstudien	152
19.	Literaturverzeichnis	181
20.	Anhang	190

Die Studie HIT 2000 ist der komplexe Versuch, allen Patienten mit einem PNET/MB oder Epen-dymom bis zu einem Alter von 21 Jahren eine nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse best-mögliche und risikoadaptierte Therapie flächendeckend in Deutschland und Österreich zu bieten. Dazu baut die Studie in erster Linie auf den Ergebnissen der vorangegangenen Studien HIT'91 für Kinder ab 3 Jahren und HIT-SKK'87 u.'92 für Kinder unter 3 Jahren mit malignen Hirntumoren auf. Für Tumorentitäten bzw. Patientengruppen mit kleinen Fallzahlen wurden auch aktuelle Ergebnisse internationaler Studien berücksichtigt.

Um dem Ziel einer möglichst individuellen, d.h. dem Rezidiv- und Spätfolgenrisiko angepaßten Therapie näher zu kommen, wird die Therapie für die unterschiedlichen Patientengruppen stratifiziert unter Berücksichtigung der Histologie (Medulloblastom, stPNET und Ependymom WHO °II und °III), des Alters bei Erstdiagnose (</> 4 Jahre) und des Metastasierungsstadiums (M0 vs. M1-4). Daraus ergeben sich 12 eindeutig definierte Patientengruppen mit meist nur geringen Fallzahlen pro Jahr, die weder eine Randomisierung noch einen konsekutiven Vergleich auf einem statistisch ver-wertbaren Niveau erlauben. Durch die unterschiedliche Kombination von konventionell oder hyper-fraktionierter sowie kraniospinaler oder lokaler Strahlentherapie mit einer postoperativen Sandwich-Chemotherapie, Erhaltungchemotherapie nach der Bestrahlung und/oder Hochdosis-Chemotherapie (mit ABSZT) entstehen 8 relevante Therapiegruppen.

Die Studienkommission hat diese Komplexität wissentlich in Kauf genommen und zugunsten einer individualisierten Therapie auf die Zusammenfassung zu wenigen großen Therapiegruppen verzichtet. Damit wird die Studie dem Anspruch der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), aber auch der betroffenen Patienten, eine flächendeckend in Deutschland und Österreich bestmögliche Diagnostik und Therapie zu gewährleisten, gerecht. Aufgrund der geschätzten Fall-zahlen können nur bei Kindern mit einem nicht metastasierten Medulloblastom wissenschaftliche Fragen im Sinne einer Phase III Studie durch Randomisierung der Therapie bei 4 - 21 Jahre alten Patienten untersucht werden. Alle übrigen Studienteile verstehen sich als Beobachtungsstudien und werden deskriptiv und explorativ ausgewertet.

Das hohe Niveau der vorausgegangenen Studien bezüglich der Überlebensraten, aber auch der Qualität von Diagnostik und Therapie soll durch den hohen Differenzierungsgrad des Studien-protokolls gehalten und möglichst noch verbessert werden. Mehr als in den bisherigen HIT-Studien sollen die Aspekte der Spätfolgen sowie der Lebensqualität in entsprechenden Begleitstudien zur Neuroendokrinologie, Neuropsychologie und Lebensqualität bearbeitet werden, um so die Grund-lage für eine adäquate Rehabilitation ehemals an einem Hirntumor erkrankter Patienten zu schaffen.

2.1. Protokolltitel: HIT 2000

Multizentrische Therapie-Optimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakranial lokalisierten primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET/ Medulloblastom) und Ependymom.

Protokollfassung vom 01. April 2007

Vorphase: 01.08.2000 - 31.12.2000

Hauptphase: 01.01.2001 - [31.12.2007](#)

Nachbeobachtung: [01.01.2008 - 31.12.2009](#)

Studienleitung	PD Dr. med. Stefan Rutkowski, Universitäts-Kinderklinik Josef-Schneider-Str. 2, D-97080 Würzburg
	Prof. Dr. med. Rolf-D. Kortmann, Klinik für Radioonkologie, Universitätskliniken, Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig
	Prof. Dr. Uwe Mittler, Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Emanuel-Larisch-Weg 17-19, D-39112 Magdeburg
Studienzentrale Deutschland:	PD Dr. med. Stefan Rutkowski, Universitäts-Kinderklinik Josef-Schneider-Str. 2, D-97080 Würzburg
Studienzentrale Österreich:	Studienzentrale Prof. Dr. med. Christian Urban, Universitäts - Kinderklinik, Auenbruggerplatz 30, A-8036 Graz
Biometrie:	Dr. rer. nat. Andreas Faldum, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz für die Hauptstudien (Kapitel 1 - 17) verantwortlicher Biometriker

2.2. Primäre Ziele und Aufgaben der Studie:

2.2.1. Vergleichsweise hohe Wahrscheinlichkeit des PFS und EFS der Studienpatienten durch

- Intensivierung der Chemotherapie und/oder Bestrahlung im Vergleich zu den Studien HIT'91 und HIT-SKK'92
- Risikoadaptierte Therapie bei exakt definierter Risikogruppenzuordnung durch zentrale Refe-renzbeurteilung (Neuropathologie, Neuroradiologie und Liquor)
- Qualitätskontrolle der Operation, Bestrahlung und Chemotherapie

2.2.2. Vergleichsweise geringe Rate und Ausprägung möglicher Spätfolgen und eine hohe Lebensqualität der geheilten Patienten durch

- Verzicht auf eine Bestrahlung oder Reduktion der kraniospinalen Bestrahlungsdosis bei den jüngeren Kindern mit einem Medulloblastom
- Hyperfraktionierung der konventionellen kraniospinalen Bestrahlungsdosis oder Reduktion der kraniospinalen Bestrahlungsdosis bei Patienten ab 4 Jahren mit Medulloblastom und mit stPNET
- Verzicht auf eine adjuvante kraniospinale Bestrahlung bei Kindern mit Ependymom

2.2.3. Randomisierte Phase III Studie bei Patienten mit einem nicht metastasierten Medulloblastom und einem Alter von 4 - 21 Jahre zur Untersuchung, ob eine hyperfraktionierte Strahlentherapie zu einem höheren PFS mit vergleichbaren Spätfolgen

führt im Vergleich zur einer konventionellen Strahlentherapie mit reduzierter kraniospinaler Dosis.

2.3. Eingangskriterien

2.3.1. **Alter:** Kinder und junge Erwachsene bis zum vollendeten 21. Lebensjahr

2.3.2. **Histologie:** primitiv neuroektodermaler Tumor (PNET/Medulloblastom) und Ependymom

2.3.3. **Primärlokalisation:** intrakraniel außer im Hirnstamm (Pons/Medulla)

2.3.4. **Erstdiagnose** des Tumors; kein Rezidiv

2.3.5. **Die Einverständniserklärung** zur Teilnahme an der Studie muß schriftlich vorliegen.

2.4. Studienplan

Die Behandlung erfolgt nicht für alle Studienpatienten einheitlich sondern wird stratifiziert nach der Histologie, dem Alter bei Erstdiagnose und dem Stadium der Metastasierung. **In einigen Therapiezweigen wird zusätzlich nach histologischem Subtyp oder nach dem Vorhandensein von postoperativem Resttumor stratifiziert.** Daraus ergeben sich exakt definierte Patientengruppen, die eine unterschiedliche Therapie erhalten. Eine Randomisierung erfolgt nur bei Patienten mit einem nicht metastasierten Medulloblastom und einem Alter ab 4 Jahre.

Medulloblastom	ohne Metastasen	Alter 4 - 21 Jahre	HIT 2000-AB4
----------------	-----------------	--------------------	--------------

Die Patienten erhalten postoperativ eine Bestrahlung gefolgt von der adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin. Die Strahlentherapie **wurde bis zum 31.12.06 randomisiert** und erfolgt konventionell mit reduzierter kraniospinaler Dosis (Standardarm) oder hyperfraktioniert (experimenteller Arm). **Ab 01.01.07 gilt eine einheitliche Interimsempfehlung zur konventionell reduzierten Bestrahlung** (experimenteller Arm wurde geschlossen).

Patienten mit Medulloblastom mit ausgeprägter diffuser Anaplasie sowie Patienten mit großzelligem Medulloblastom erhalten eine höher dosierte kraniospinale Bestrahlung (gemäß Vorläuferstudie HIT'91).

Medulloblastom	ohne Metastasen	Alter unter 4 Jahre	HIT 2000-BIS4
----------------	-----------------	---------------------	---------------

Patienten mit *klassischem* Medulloblastom erhalten postoperativ 3 Zyklen SKK-Chemotherapie gefolgt von einer fokalen konformalen Bestrahlung der Tumorregion. Die bisher vorgesehenen Zyklen 4 und 5 der Chemotherapie entfallen. Bei kompletter Remission erfolgt keine weitere Therapie.

Patienten mit *desmoplastischem* Medulloblastom erhalten unverändert 5 Zyklen SKK-Chemotherapie ohne Bestrahlung. Nur im Falle eines nachweisbaren Resttumors nach dem 3. SKK-Zyklus erfolgt eine fokale konformale Bestrahlung.

Medulloblastom	<u>mit</u> Metastasen (M 1-4)	Alter 4 - 21 Jahre	MET-HIT 2000-AB4
----------------	-------------------------------	--------------------	------------------

Die Patienten erhalten nach Sicherung der Diagnose 2 Zyklen SKK-Chemotherapie, eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit höherer kraniospinaler Dosis und 4 Blöcke Erhaltungs-Chemotherapie. Alternativ können Patienten mit sehr gutem Response auf die Chemotherapie einer Hochdosis-Chemotherapie mit ABSZT - wie bei Kindern unter 4 Jahren - zugeführt werden, wenn sie primär in einem entsprechend ausgestatteten Zentrum aufgenommen wurden; es folgt dann auch die hyperfraktionierte Bestrahlung, jedoch keine Erhaltungchemotherapie.

Medulloblastom	<u>mit</u> Metastasen (M 1-4)	Alter unter 4 Jahre	MET-HIT 2000-BIS4
----------------	-------------------------------	---------------------	-------------------

Die Patienten erhalten nach Sicherung der Diagnose 3 Blöcke einer modifizierten Induktionschemotherapie mit Cisplatin (Tag 1), Vincristin (Tag 1 und 15), Cyclophosphamid (Tag 2,3), Etoposid (Tag 2,3), HD-Methotrexat (Tag 15) und Methotrexat intraventrikulär (Tag 1-4, und Tag 15 und 16). Die bisher vorgesehene Induktionschemotherapie (2-4 Blöcke Carboplatin/Etoposid als 96-Stunden-Infusionen) entfällt. Patienten mit einem guten Ansprechen (CR oder PR) erhalten unverändert eine zweifache Hochdosischemotherapie mit Carboplatin/VP-16 und Thiotepa/Cyclophosphamid gefolgt von einer ABSZT. Patienten mit klassischem Medulloblastom, die vor der Hochdosischemotherapie nicht in kompletter Remission waren, können, Kinder, die nach der Hochdosischemotherapie nicht in kompletter Remission sind, und Kinder, die keine Hochdosischemotherapie erhielten, müssen kraniospinal bestrahlt werden, wenn sie mindestens 18 Monate alt sind. Dabei werden noch nachweisbare Restbefunde mit einer lokal erhöhten Dosis bestrahlt. Kinder mit desmoplastischem metastasiertem Medulloblastom erhalten keine Bestrahlung, wenn sie nach Hochdosischemotherapie in kompletter Remission sind.

stPNET	ohne/mit Metastasen	Alter 4 - 21 Jahre	P-HIT 2000-AB4
--------	---------------------	--------------------	----------------

**Die Patienten erhalten eine Therapie entsprechend dem Therapiezweig
MET-HIT 2000-AB4.**

**Patienten ohne Metastasen erhalten kein MTX intraventrikulär.
Patienten mit Metastasen erhalten MTX intraventrikulär.**

stPNET	ohne/mit Metastasen	Alter unter 4 Jahre	P-HIT 2000-BIS4
--------	---------------------	---------------------	-----------------

**Die Patienten erhalten eine Therapie entsprechend dem bisherigen Therapiezweig
MET-HIT 2000-BIS4 (Induktion: Carboplatin/VP-16 96h Blöcke).**

Ependymom ohne Metastasen, mit Resttumor	Alter 0 - 21 Jahre	E-HIT 2000-R
---	--------------------	--------------

Kinder und junge Erwachsene mit Ependymom WHO Grad II oder WHO Grad III und nachgewiesenem makroskopischem postoperativem Resttumor erhalten vor Bestrahlung 2 modifizierte SKK Zyklen mit Cyclophosphamid/Vincristin und Carboplatin/Etoposid (ohne i.th. MTX). Im Anschluss daran erhalten Kinder ab 4 Jahren unverändert eine hyperfraktionierte lokale Bestrahlung und Kinder zwischen 18 Monaten und 4 Jahren eine konventionell fraktionierte lokale Bestrahlung. Kinder, die nach neoadjuvanter Chemotherapie noch nicht 18 Monate alt sind, erhalten bis zur Bestrahlung im Alter von 18 Monaten zusätzlich maximal 3 Zyklen Chemotherapie nach HIT-SKK (Elemente EIIS – EIVS). Kinder und junge Erwachsene, bei denen ein Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie erreicht wurde, erhalten nach der Bestrahlung weitere 3 modifizierte SKK Zyklen. Patienten ohne Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie und Patienten mit Tumorprogression unter Therapie erhalten nach der Bestrahlung eine Chemotherapie mit oralem Temozolomid im Rahmen des Protokolls HIT-REZ 2005 für rezidierte oder therapierefraktäre Ependymome.

Ependymom ohne Metastasen, ohne Resttumor	Alter 4 - 21 Jahre	E-HIT2000-AB4
--	--------------------	---------------

Die Patienten erhalten postoperativ eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit hoher Dosis auf die erweiterte Tumorregion und Boost auf einen Resttumor. Es erfolgt keine Bestrahlung der kraniospinalen Achse. Nur Patienten mit einem anaplastischen Ependymom WHO °III erhalten anschließend je 5x alternierend das Element EIIS und EIVS der SKK-Chemotherapie ohne intraventrikuläre Gaben von MTX.

Ependymom ohne Metastasen, ohne Resttumor	Alter unter 4 Jahre	E-HIT2000-BIS4
--	---------------------	----------------

Die Patienten erhalten postoperativ 5 Zyklen der SKK-Chemotherapie ohne intraventrikuläre Gaben von MTX und anschließend eine konventionelle Bestrahlung der erweiterten Tumorregion. Es erfolgt keine Bestrahlung der kraniospinalen Achse. Bei ungenügendem Response nach 3 Zyklen kann die Bestrahlung vorgezogen werden.

Patienten mit einem stPNET und einem Stadium M1 - M4 werden je nach Alter entsprechend MET-HIT 2000-BIS4 bzw. MET-HIT 2000-AB4 behandelt.

Für Patienten mit einem Ependymom und einem Stadium M1 – M4 können je nach Alter entsprechend MET-HIT 2000-BIS4 bzw. MET-HIT 2000-AB4 behandelt werden. Es wird jedoch die Kontaktierung der Studienleitung zur individuellen Therapieabsprache empfohlen.

2.5. Parameter für die Stratifizierung

- 2.5.1. **Histologie**: Medulloblastom (in HIT 2000-BIS4: klassisches und desmoplastisches Medulloblastom), stPNET und Ependymom (WHO °II und WHO °III)
2.5.2. Stadium der **Metastasierung** (modif. nach Chang): M0 und M1^{signifikant} - M4
2.5.3. **Alter** bei Erstdiagnose: unter und ab 4 Jahre
2.5.4. makroskop. postoperativer Resttumor: vorhanden und nicht vorhanden (Ependymome)

2.6. Spezielle Studienparameter

(klinische Methoden für die Stratifizierung und Evaluation der Therapie)

- 2.6.1. Tumorgewebsprobe für Histologie
2.6.2. Tumorfrischgewebe für biologische Begleitstudien
2.6.3. Magnetresonanztomographie oder Computertomographie für die Feststellung des initialen Metastasierungsstadiums, des postoperativen Resttumorbefundes, des Response und des Remissionsstatus sowie therapiebedingter Veränderungen am ZNS
2.6.4. Zytosentrifugenpräparate zur Liquoruntersuchung auf Metastasierung, des Response und des Remissionsstatus
2.6.5. Blutbild, Leber- und Nierenfunktionswerte, Audiogramm und Visusprüfung
2.6.6. Neuropsychologische und neuroendokrinologische Tests

2.7. Auswertung/Endpunkte

- Response, progressionsfreie (PFS) und ereignisfreie (EFS) sowie globale Überlebenszeit
- Realisierbarkeit und akute Toxizität der Therapie
- neuroendokrinologische, neuropsychologische und hirnorganische Langzeitfolgen, Lebensqualität

2.8. Fallzahlschätzungen

Bezogen auf die jeweilige Tumorentität sind in den definierten Patientengruppen folgende Patientenzahlen pro Jahr zu erwarten (M+ = Metastasierungsstadium M1-4):

Medulloblastom	M0	4-21 Jahre	42	M+	4-21 Jahre	7
	M0	< 4 Jahre	19	M+	< 4 Jahre	7
stPNET	M0	4-21 Jahre	4-5	M+	4-21 Jahre	< 1
	M0	< 4 Jahre	2-3	M+	< 4 Jahre	< 1
Ependymom °III	M0	4-21 Jahre	5-6	M+	4-21 Jahre	< 1
	M0	< 4 Jahre	3-4	M+	< 4 Jahre	< 1
Ependymom °II	M0	4-21 Jahre	ca. 9	M+	4-21 Jahre	< 1
	M0	< 4 Jahre	ca. 8	M+	< 4 Jahre	< 1

2.9. Dosierungen

Strahlentherapie:

Die konventionelle Bestrahlung bei MB ab 4 Jahre erfolgt mit 5 x 1,8 Gy pro Woche auf die Neuroachse bis zu einer Dosis von 23,4 Gy und mit 5 x 1,8 Gy pro Woche auf die hintere Schädelgrube bis zu einer kumulativen Dosis von 54,0 Gy. Die konventionelle Bestrahlung bei MB/stPNET mit Resttumor und einem Alter von 1,5 bis 3,9 Jahren erfolgt mit 5 x 1,6 Gy pro Woche auf die Neuroachse bis zu einer Dosis von 24,0 Gy und mit 5 x 1,8 Gy pro Woche auf die hintere Schädelgrube bis zu einer kumulativen Dosis von 54,6 Gy. Beim Ependymom (M0, Alter 1,5 bis 3,9 Jahre) erfolgt nur die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mit 54,0 Gy und ein stereotaktischer Boost bei persistierendem Resttumor. Die konventionelle lokale Bestrahlung bei MB bis 4 Jahren ohne Metastasen erfolgt mit 5 x (1 x 1,8 Gy / Tag) pro Woche auf die erweiterte Tumorregion bis zu einer Gesamtdosis von 54,0 Gy.

Die hyperfraktionierte Bestrahlung bei MB/stPNET erfolgt mit 5 x (2 x 1 Gy / Tag) pro Woche bis zu einer Dosis auf die Neuroachse von 36,0 Gy bei M0 bzw. 40,0 Gy bei M1-M3 und auf die hintere Schädelgrube von 60,0 Gy (MB), auf die erweiterte Tumorregion von 68,0 Gy, auf einen Resttumor von 72,0 Gy (ausgenommen ist hiervon der Therapiearm „**hyperfraktionierte Bestrahlung**“ der Randomisierungsstudie für M0-Medulloblastome ab 4 Jahren) und auf eine Restmetastase spinal von 50,0 Gy und kranial von 68,0 Gy. Beim Ependymom (M0, Alter ab 4 Jahre) erfolgt nur die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mit 68,0 Gy, eines Resttumors mit 72,0 Gy und ein stereotaktischer Boost bei persistierendem Resttumor.

Chemotherapie:

Die Chemotherapie während der Strahlentherapie vor einer Erhaltungchemotherapie erfolgt mit Vincristin-Injektionen in wöchentlichem Abstand (1,5 mg/m²/Tag i.v., max. 2 mg).

Ein Block der Erhaltungchemotherapie besteht aus CCNU (75 mg/m², oral, Tag 1); Cisplatin (70 mg/m², als 6-h-Infusion, Tag 1) und Vincristin (1,5 mg/m² i.v., max. 2 mg, Tag 1, 8 und 15); Tag 42 = Tag 1 des nächsten Blocks; 8 Blöcke. Cisplatin wird bei Auftreten einer Organ-toxizität ersetzt durch Carboplatin (400 mg/m² als 4-h-Infusion, Tag 1).

Ein Zyklus der SKK-Chemotherapie besteht aus den Elementen EIIS mit Cyclophosphamid (800 mg/m²/Tag als 1-h-Infusion, Tag 1,2,3 mit Mesna) und Vincristin (1,5 mg/m² i.v., max. 2 mg, Tag 1), EIIIS (nur im 1.-3. Zyklus) mit 2x im 14-Tage Abstand Methotrexat (5 g/m² als 24-h-Infusion; 1/10 als Bolus; CF-Rescue ab Stunde 42: 6x alle 6 h, 15 mg/m²) und EIVS mit Carboplatin (200 mg/m²/Tag als 1-h-Infusion, Tag 1,2,3) und Etoposid (150 mg/m²/Tag als 1/2-h-Infusion, Tag 1,2,3). Bei MB erfolgen im 1.-3. Zyklus zusätzlich Methotrexat-Injektionen intraventrikulär von 2 mg an den Tagen 1,2,3 und 4 im EIIS und EIVS sowie den Tagen 1,2,14 und 15 im EIIIS.

Ein Block der Induktionschemotherapie für stPNET unter 4 Jahren (MET-HIT 2000-BIS4 in der Version vom 13.1.05) und für Medulloblastom-Spätrezidive (\geq 6 Monate) im Therapiezweig HIT-2000 BIS4 besteht aus Carboplatin 200 mg/m²/Tag als 24-h-Infusion, Tag 1-4) und Etoposid (100 mg/m²/Tag als 24-h-Infusion, Tag 1-4). Zusätzlich erhalten Kinder mit stPNET Methotrexat-Injektionen intraventrikulär von 2 mg an den Tagen 1,2,3 und 4.

Ein Block der modifizierten Induktionschemotherapie für MB mit Metastasierung unter 4 Jahren (MET-HIT 2000-BIS 4 in der Version vom 5.12.2005) besteht aus Cisplatin (3,5 mg/kg als 6-h-Infusion, Tag 1), Etoposid (4 mg/kg/Tag als 1-h-Infusion, Tag 2,3), Cyclophosphamid (65 mg/kg/Tag als 3-h-Infusion, Tag 2,3 mit Mesna), Methotrexat (5 g/m² als 24-h-Infusion, 1/10 als Bolus, Tag 15, CF-Rescue ab Stunde 36: 6x alle 6 h, 15 mg/m²) und Methotrexat-Injektionen intraventrikulär von 2 mg an den Tagen 1,2,3,4,15 und 16.

Hochdosischemotherapie mit ABSZT: Die sequentielle Tandemtherapie besteht aus 96-h-Infusionen von Carboplatin (500 mg/m²/Tag, Tag -8 bis -5) und Etoposid (250 mg/m²/Tag, Tag -8 bis -5) und nach hämatologischer Regeneration aus Thiotepa (300 mg/m²/Tag, Tag -4 bis -2) und Cyclophosphamid (1500 mg/m²/Tag, Tag -4 bis -2); parallel MTX intraventrikulär.

Chemotherapierichtlinien und Dosismodifikationen insbesondere in Abhängigkeit vom Alter aber auch von der Knochenmark-, Nephro- und Ototoxizität sind im Protokoll ausführlich dargestellt.

Die Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) sind mit ca. 20% aller Krebserkrankungen im Kindesalter die größte Diagnosegruppe unter den soliden Tumoren. In der Bundesrepublik erkennen jährlich ca. 350 Kinder unter 15 Jahren neu an einem Hirntumor (Kaatsch et al. 1999). Trotz der großen Vielfalt an Hirntumoren, die in der WHO-Klassifikation beschrieben werden, sind 80% aller kindlichen Hirntumoren neuroepithelialen Ursprungs (Kleihues et al. 1993). Die Astrozytome sind mit ca. 50% aller Hirntumoren die größte Gruppe, gefolgt vom Medulloblastom mit 20% und Ependymom mit 10%.

Embryonale Tumoren sind im Kindesalter mit einem Anteil von 25% unter den Hirntumoren die 2.-häufigste Entität. Sie entstehen wahrscheinlich aus einer gemeinsamen Progenitorzelle des ZNS und ähneln sich in Morphologie und Biologie sehr. Am häufigsten ist der primitiv neuroektodermale Tumor (PNET), der zu 85% vom Kleinhirn ausgeht und dann Medulloblastom genannt wird. Nach der WHO-Klassifikation für zentralnervöse Tumoren sollte der Begriff PNET ausschließlich solchen Tumoren vorbehalten sein, die Eigenschaften eines primitiv neuroektodermalen Zelltyps im engeren Sinn ausprägen (Rorke et al. 1997). Seltene Tumoren, die den PNET zugeordnet werden können, sind das zerebrale Neuroblastom, das Pineoblastom und das Ependymoblastom. Davon abgegrenzt werden aufgrund einer unterschiedlichen Histogenese das Medulloepitheliom und der Rhabdoid-/atypische Teratoidtumor, der eine besonders schlechte Prognose hat.

3.1. Das Medulloblastom

Das Medulloblastom ist der häufigste maligne Hirntumor im Kindes- und Jugendalter. Es wird gelegentlich auch bei jüngeren Erwachsenen beobachtet. Die desmoplastische Variante tritt häufiger in den Kleinhirnhemisphären und bei Jugendlichen auf. Sehr selten sind das Medulloblastom und das melanotische Medulloblastom.

Das Medulloblastom wächst lokal infiltrierend, z.B. in den Hirnstamm, aber auch in den 4. Ventrikel, und per continuitatem entlang der Liquorwege. Eine ZNS-Metastasierung durch Dissemination von Tumorzellen über die Liquorwege kann initial bei $\frac{1}{4}$ der Kinder im lumbal gewonnen Liquor und bei $\frac{1}{3}$ der Kinder mit der intrakraniellen oder spinalen MRT bzw. CT nachgewiesen werden. Eine systemische, extraneurale Metastasierung in Knochen, Knochenmark, Lunge oder Lymphknoten wird initial nur selten nachgewiesen.

3.1.1. Stadieneinteilung und Risikofaktoren

Die modifizierte Klassifikation nach Chang wird international akzeptiert, obwohl die prognostische Relevanz des Tumor-Stadiums T1-T4, das vom Neurochirurgen intraoperativ beurteilt wird, umstritten ist (Harisiadis et al. 1977, siehe Tabelle G-1). Daher ist es wichtig, neue Risikofaktoren zu finden, die eine exakte Risikogruppeneinteilung ermöglichen. Unumstritten ist der ungünstige Einfluß von Metastasen, die bei Diagnosestellung in der MRT oder CT manifest sind (Zeltzer et al. 1999).

Untersuchungen in Seattle und Boston sowie die Therapiestudie HIT'88/'89 konnten zeigen, daß die 5-Jahre-PFS von Patienten, bei denen postoperativ kein Resttumor nachweisbar war, ca. doppelt so hoch lag wie von Patienten mit einem Resttumor (Bourne et al. 1992, Jenkin et al. 1990, Kühl et al. 1998a). Die prognostische Bedeutung des Response eines Resttumors oder von Metastasen auf eine intensive Chemotherapie wurde bisher nur in den Studien HIT '88/'89 und HIT-SKK'87 gezeigt, jedoch in einer POG-Studie nicht bestätigt (Kühl et al. 1996 und 1998a, Mosijszuk et al. 1993).

Da das Alter einen großen Einfluß auf die Prognose und das Ausmaß der therapiebedingten Lang-zeitfolgen hat, muß für eine Stratifikation auch das Alter der Kinder berücksichtigt werden (Kühl et al. 1993b, Zeltzer et al. 1999).

Tabelle G-1: Modifizierte Klassifikation des Medulloblastoms nach Chang

	<i>Tumogröße / - ausdehnung</i>
T1	Tumordurchmesser < 3 cm und begrenzt auf Kleinhirnwurm, Dach des 4. Ventrikels oder Kleinhirnhemisphäre
T2	Tumordurchmesser \geq 3 cm; dringt in eine Nachbarstruktur (z.B. Kleinhirnschenkel) ein oder füllt den 4. Ventrikel teilweise aus
T3a	Tumor dringt in 2 Nachbarstrukturen ein oder füllt den 4. Ventrikel vollständig aus mit Ausdehnung zum Aquädukt, Foramen Magendii oder Foramen Luschkae und Hydrozephalus internus
T3b	Tumor füllt den 4. Ventrikel vollständig aus und infiltriert den Hirnstamm/Boden des 4. Ventrikels
T4	Ausdehnung jenseits des Aquäduktes bis ins Mittelhirn oder in den 3. Ventrikel oder Ausdehnung bis zum oberen Halsmark
M0	Kein Anhalt für Metastasen
M1	Mikroskopischer Tumorzellnachweis im Liquor *
M2	Makroskopische Metastasen im cerebellaren u/o cerebralen Subarachnoidalraum u/o in den supratentoriellen Ventrikeln
M3	Makroskopische Metastasen im spinalen Subarachnoidalraum
M4	Metastasen außerhalb des Zentralnervensystems

* Studiendefinition siehe Abschnitt 3.1.4.

3.1.2. Die Operation

Die primäre Resektion ist von großer Bedeutung, da die Patienten häufig durch die lokale Raum-forderung und eine Liquorzirkulationsstörung vital bedroht sind. Eine im onkologischen Sinn radikale Operation, d.h. eine „Resektion im Gesunden“ ist bei Hirntumoren nicht möglich, da gesundes Hirn-gewebe nicht reseziert werden darf. Ziel der Operation ist die operationsmikroskopisch vollständige Resektion (Albright et al. 1996). Diese ist so definiert, dass am Ende der Operation mit dem Operationsmikroskop kein Resttumor mehr nachweisbar ist. Die topographische Beziehung zu wichtigen Hirnnerven und Kerngebieten sowie Leitungsbahnen verbietet ein aggressives chirurgisches Vor-gehen, um schwere bleibende neurologische Defizite zu vermeiden. Hat der Tumor enge Beziehung zur Rautengrube, oder wird diese infiltriert, muß das Tumorgewebe belassen werden. Liegt die Haupttumormasse des Medulloblastoms im Kleinhirnbrückenwinkelbereich, so ist wegen der dro-henden funktionellen Defizite (insbesondere N. IX und N. X sowie N. VII und N. VIII) eine aggressive Tumorresektion kontraindiziert. Besonders belastend sind postoperative Atemantriebs- und Schluckstörungen. Mikrochirurgische Operationstechniken ermöglichen heutzutage vollständige Resektionen auf schonende Weise bei über der Hälfte der Kinder. Nach der Resektion von Kleinhirntumoren wird dennoch häufig, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung das „posterior fossa Syndrom“ beobachtet, wobei der im Vordergrund stehende Mutismus immer von passagerer Natur ist (Janssen et al. 1998). Nach der Öffnung der

Liquorpassage durch die Resektion des Tumors ist die Implantation eines permanenten ventrikulo-peritonealen Shunts wegen Hydrozephalus nur bei ca. 20 % der Kinder notwendig.

3.1.3. Die Bestrahlung

Eine Bestrahlung des gesamten Liquorraumes unter Einschluß von Gehirn und Rückenmark ist notwendig, da bei jedem Kind mit einer okkulten Mikrometastasierung über die Liquorwege gerech-net werden muß. Als Standard galt bislang eine kraniospinale Bestrahlung von 35 - 36 Gy bei 1,6 - 1,8 Gy Einzeldosis, gefolgt von einer Aufsättigung im Primärtumorbereich mit bis zu 20 Gy auf über 50 Gy in einer Fraktionierung bis maximal 2,0 Gy / Einzeldosis.

Rationale der hyperfraktionierten Strahlenbehandlung bei MB/stPNET

Die konventionelle Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse mit 36 Gy galt bisher als Standard. Obwohl eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der Strahlentherapie für Medulloblastome zu bestehen scheint, sind die Radioonkologen wegen der Furcht vor unerwünschten Therapiefolgen zurück-haltend, die konventionelle Dosierung zu steigern. Die hyperfraktionierte Strahlenbehandlung besitzt das Potential, die biologische Wirksamkeit der Strahlenbehandlung gegenüber Tumorgewebe zu erhöhen und gleichzeitig theoretisch das Normalgewebe zu schonen und auf diesem Wege das Risiko für Spätfolgen vor allem auf dem Gebiet neurokognitiver Leistungen und Hormonfunktionen sowie die Hemmung des Wachstums der Wirbelsäule zu verringern (Allen et al. 1996, Prados et al. 1993). Bei radiosensitiven Tumoren scheint eine Dosisescalation zu einer verbesserten Tumorkontrolle zu führen. Das Risiko für Spätfolgen innerhalb der hinteren Schädelgrube ist nach den Erfahrungen von Behandlungen bei Hirnstammgliomen kalkulierbar (Freeman et al. 1996). Jedoch scheint bei großen Feldern, die ausgedehntere Anteile von Normalgewebe erfassen, das Risiko einer Leukenzephalo-pathie zu bestehen (Freeman et al. 1996, Russo et al. 1999). Zwei monoinstitutionale Unter-suchungsserien, die eine hyperfraktionierte Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse und der hinteren Schädelgrube bis zu einer lokalen Gesamtdosis von 72 Gray durchführten, zeigten, dass sowohl die Akuttoxizität, als auch die Spätfolgen, vor allem das Risiko für Nekrosen im Bereich des Zentralnervensystems, sehr gering waren (Allen et al. 1996, Prados et al. 1993, 1999). In einer aktuellen Auswertung wurden lediglich Nekrosen im bestrahlten Tumor gesehen, die zum Teil histologisch verifiziert werden konnten, ohne dass gleichzeitig vitales Tumorgewebe vorlag (Prados et al. 1999). In der aktuellen Studie werden Dosiserhöhungen daher nur im Tumorgebiet appliziert und die Bestrahlung des Normalgewebes kleinstvolumig auf 60 bis 68 Gy bei einer Fraktionierung von 2 mal 1,0 Gy pro Tag, 5 mal pro Woche begrenzt. Computergestützte Bestrahlungsplanungen zur zuverlässigen Erfassung des klinischen Zielvolumens und adäquate Schonung von Normalgewebe sind daher wesentlicher Bestandteil des Studienprotokolls.

Radiobiologischer Hintergrund

Multiple Fraktionen in geringer Höhe (1,0 - 1,2 Gy) eröffnen die Möglichkeit, eine biologisch höhere und damit effektivere Dosis im Tumor zu applizieren. Sie erlauben einen ausreichenden Repair spät-reagierender Gewebe wie dem Normalgewebe des Zentralnervensystems und erreichen gleichzeitig eine höhere Tumorkontrollrate, indem die Tumorzellrepopulierung zwischen den Fraktionen reduziert wird. Entsprechend den Dosisäquivalenten mit den alpha/beta-Werten von 10,0 Gy für früh reagierendes Gewebe (entspricht Tumorgewebe) und alpha/beta-Werten von 1,0 bis 2,0 Gy für spät reagierendes Gewebe (entspricht Normalgewebe des Zentralnervensystems) erreicht das in der Studie vorgesehene Fraktionierungsschema mit 2 mal 1,0 Gy pro Tag, 5 mal pro Woche bei Gesamtdosen von 36,0 Gy bei Patienten ohne Metastasen und 40 Gy bei Patienten mit Metastasen im Bereich der kraniospinalen Achse eine etwa gleiche tumorspezifische Dosis im Vergleich zur HIT'91 Studie. Die für die Spättoxizität relevante Dosis wird jedoch entsprechend abgesenkt (Tabelle G-2). Die lokale Dosis im Tumorgebiet wird hingegen deutlich angehoben.

Tabelle G-2: **Dosisäquivalente früh- (=Tumor) und spätreagierender Gewebe (=Normalgewebe des Zentralnervensystems)**

Protokoll	Gesamtdosis / Fraktionierung		Frühreagierendes Gewebe $\alpha/\beta=10$		Spätreagierendes Gewebe $\alpha/\beta=1$		Spätreagierendes Gewebe $\alpha/\beta=2$	
	HSG (Tumor)	CSA	HSG (Tumor)	CSA	HSG (Tumor)	CSA	HSG (Tumor)	CSA
HIT'91	HSG: 54 Gy 5x1,6/1,8 Gy	35,2 Gy 5x1,6 Gy	53,5	34,0	49,0	30,5	50,5	31,7
Allen et al., 1996	HSG: 54 Gy 2x1 Gy/Tag Tumor: 72 Gy	36 Gy 2x1 Gy/Tag	54 Gy: 49,5 72 Gy: 66,0	33,0	54 Gy: 36,0 72 Gy: 48,0	24,0	54 Gy: 40,5 72 Gy: 54,0	27,0
HIT 2000	HSG: 60 Gy 2x1 Gy/Tag Tumorbett: 68 Gy Resttu.: 72 Gy	36 Gy 40 Gy 2x1 Gy /Tag	60 Gy: 55,0 68 Gy: 62,3 72 Gy: 66,0	36 Gy: 33,0 40 Gy: 36,6	60 Gy: 40,0 68 Gy: 45,3 72 Gy: 48,0	36 Gy: 24,0 40 Gy: 26,6	60 Gy: 44,0 68 Gy: 50,8 72 Gy: 54,0	36 Gy: 27,0 40 Gy: 30,0
HIT 2000	HSG: 54 Gy 5x1,8 Gy	23,4 Gy 5x1,8 Gy	53,1	23,1	50,4	21,8	51,4	24,6

HSG : hintere Schädelgrube

CSA : kraniospinale Achse

Klinischer Hintergrund

Die Ergebnisse von vier Pilotstudien aus den Vereinigten Staaten scheinen vielversprechend zu sein (Tabelle G-3). Es wurden Hyperfraktionierungen mit 2 x 1,0 bis 1,2 Gy pro Tag, fünf mal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis zwischen 30 und 40 Gy bzw. bis 72 Gy (Tumorregion) mit und ohne Chemotherapie eingesetzt. Langanhaltende komplett Remissionen wurden in bis zu 93% der Fälle beobachtet. Werden 36 Gy Gesamtdosis erreicht, ist mit einer Tumorkontrolle lokal und innerhalb des Liquorraumes von über 90% zu rechnen. Gesamtdosen von 30 Gy scheinen für die Kontrolle außerhalb der hinteren Schädelgrube nicht auszureichen (siehe Tabelle G-3).

M.D. Prados et al., 1993

Es wurden 39 Patienten untersucht. Hochrisikopatienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie, Niedrig-Risikopatienten eine alleinige Strahlentherapie. Die Radiatio erfolgte 4 Wochen nach Operation als 2x tgl. Applikation von 1,0 Gy. Die Gesamtdosis der kraniospinalen Achse (CSA) war 24 bzw. 30 Gy, die der Tumor-region 72 Gy. Von den 6 zunächst mit 24 Gy behandelten Patienten erlitten 3 ein Rezidiv außerhalb der Primär-tumorregion, weswegen man die Dosis bei den weiteren Patienten auf 30 Gy erhöhte. 15 von 18 Niedrig-Risiko Patienten blieben in Remission, es trat 1 Lokalrezidiv auf. Von 15 Hochrisikopatienten mit einem Resttumor, Metastasen oder stPNET blieben 11 in kompletter Remission und 2 erlitten ein Lokalrezidiv. Unter den Rezidiv-ereignissen ließen sich 2 auf Unterdosierungen durch unpräzise Strahlentherapieplanung zurückführen. 10 von 15 Patienten erlitten °III/IV Thrombo- u. Neutropenien, es entstanden 12 Therapieverzögerungen und 3 Hörminderungen.

Die Schlußfolgerung der Autoren lautet, dass 24 Gy zur präventiven Radiatio der CSA insuffizient sind, dass eine exakte Therapieplanung u. -ausführung notwendig ist und die hyperfraktionierte Strahlentherapie bei guter Verträglichkeit hochwirksam war. Nach aktueller persönlicher Mitteilung sowie nach der Publikation von 1999 traten bis heute keine weiteren Lokalrezidive auf. 30 Gy scheinen jedoch im Vergleich zu den Erfahrungen von Allen für die Kontrolle außerhalb der hinteren Schädelgrube nicht auszureichen (siehe unten). Bisher wurden keine schwerwiegenden Spätfolgen beobachtet.

J.C. Allen et al., 1996

Es wurden 23 Patienten mit einem PNET des ZNS mit Hochrisikofaktoren behandelt. Dabei handelte es sich in 19 Fällen um ein Medulloblastom T3-4 (Gruppe I) oder M1-3 (Gruppe II) und in 4 Fällen um einen extracerebellären PNET (Gruppe III). Die Strahlenbehandlung bestand aus 2 x tgl 1,0 Gy bis 36 Gy (kraniospinale Achse) und 72 Gy (Primärtumorregion / Ausblockung des Hirnstamms ab 50 Gy), gefolgt von einer Chemotherapie. Nach median 53 Monaten lagen andauernde Remissionen in Gr. I bei 93% und in Gr. II bei 50% vor. In Gruppe III kam es bei allen 4 Pat. kurzfristig zu Rezidiven. Die Behandlung wurde gut toleriert; es kam lediglich zu Nausea und Gewichtsverlust, das Blutbild war bei allen Patienten in 4 Wochen erholt.

Tabelle G-3 Klinische Ergebnisse nach hyperfraktionierter Strahlentherapie bei Kindern mit Medulloblastomen und supratentoriellen PNET

<i>Autor</i>	<i>Patienten</i>	<i>Therapie</i>	<i>Rückfallfreies Überleben</i>	<i>Nachbeob. (Monate)</i>
<i>Prados et al., 1993</i>	23 "low risk" 16 "high risk"	24 - 30 Gy / 72 Gy 30 Gy / 72 Gy +Chx.	79% 69%	23 (> 70)
<i>Halperin et al., 1993</i>	5 (PNET) 1 Pat. Biopsie 4 Pat. komplette Resektion	30,6 - 43,9 Gy / 50 - 63,7 Gy + Chx.	4 von 5 Pat. leben in kompl. Remission. 1 Pat. lebt mit stabilem Tumor (2,3 Jahre)	52 - 96
<i>Allen et al., 1996</i>	15 "high risk" (M0) 4 (M2/3) 4 (PNET, M2/M3)	36 Gy / 72 Gy +Chx.	93% 50% 0%	75 35 - 67
<i>Marymont et al., 1996</i>	11 "high risk" (M2/3)	34 Gy / 72 Gy + Chx.	64%	53
<i>Prados et al., 1999 *</i>	16 "low risk" 9 "high risk" 11 PNET	30 Gy / 72 Gy 30 Gy / 72 Gy +Chx. 30 Gy / 72 Gy +/-Chx.	63% 60% 7 Rückfälle, davon 5 lokal	7 - 88 8 - 56 14 - 66

* Teilweise mit Patienten der Untersuchungsreihe von 1993 (up-date)

Die Schlußfolgerung der Autoren lautet, dass die Behandlung gut verträglich war, die hyperfraktionierte Radiatio eine hohe lokale Effektivität hatte und durch diese Therapiestrategie neben der lokalen Kontrolle auch das Gesamtüberleben verbessert werden konnte.

E.C. Halperin et al., 1993

In dem Protokoll von Halperin wurden 5 Kinder mit lokalisierter Erkrankung („Standard-Risiko“) in einem Alter zwischen 4 und 18 Jahren mit einer hyperfraktionierten Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse zwischen 30,6 und 43,9 Gy, gefolgt von einer Aufsättigung des Tumorbettes bis zu einer Gesamtdosis von 50,0 - 63,7 Gy behandelt. Zusätzlich wurde eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Cisplatin gegeben. Eine makroskopisch totale Resektion erfolgte bei 4 von 5 Fällen, eine Teilresektion bei einem Patienten. Die Einzel-dosen lagen zwischen 1 und 1,2 Gy 2 x täglich bei einem Intervall von 6 Stunden. Zwischen 4,3 und 8 Jahren nach Diagnose trat kein Rückfall auf. Der Patient mit makroskopischem Tumor lebt 2,3 Jahre nach Therapie mit stabiler Erkrankung.

M.H. Marymont et al., 1996

In dem Protokoll von Marymont et al. wurden 13, vorwiegend „Hoch-Risiko“-Patienten, (11 Patienten mit Medullo-blastom, 2 Patienten mit PNET) mit einer hyperfraktionierten Strahlentherapie behandelt. Von 11 Patienten mit Medulloblastom zeigten 3 eine spinale Metastasierung, 1 Patient eine positive Liquorzytologie. Bei 9 Patienten konnte nur eine Teilresektion des Primärtumors erreicht werden. Die Gesamtdosis im Bereich der kraniospinalen Achse bewegte sich zwischen 26,0 und 34,0 Gy bei einer Fraktionierung von 2 x 1,0 - 1,2 Gy pro Tag. 5 Patienten erhielten eine zusätzliche Chemotherapie („,8 in 1“). Bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 53 Monaten zeigten 7 der 11 Patienten (64%) keinen Rückfall. Die 2 Patienten mit PNET waren 1 Jahr alt und erhielten die hyperfraktionierte Strahlenbehandlung wegen eines Rückfalles nach Chemotherapie. Bei einem Kind konnte eine partielle, bei dem anderen eine vollständige Remission der Erkrankung erreicht werden, jedoch traten nach 10 bzw. 21 Monaten disseminierte Rückfälle innerhalb des ZNS auf.

M.D. Prados et al., 1999

35 Patienten mit Medulloblastom bzw. PNET erhielten eine hyperfraktionierte Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse bis 30 Gy, gefolgt von einer Aufsättigung der Tumorregion bis 72 Gy. Hoch-Risiko Patienten erhielten eine zusätzliche Chemotherapie. Von 25 Patienten mit Medulloblastom zeigten 12 einen Rückfall, davon 3 unter Einschluß der primären Tumorregion. Das progressionsfreie Langzeitüberleben lag bei high-risk-Patienten bei 60% und bei low-risk-Patienten bei 63%. Die Autoren sehen keinen Vorteil der hyperfraktionierten Strahlen-behandlung. Bei jedoch hoher Rückfallrate außerhalb der primären Tumorregion (75%) scheinen 30 Gy eine zu geringe Dosis zu sein, wenn keine zusätzliche Chemotherapie gegeben wird. Im Vergleich dazu lag in der Serie von Allen et al., nach Bestrahlung der Neuroachse (CSA) bis 36 Gy, keine erhöhte Rate von Rückfällen außerhalb der primären Tumorregion vor. Die Behandlung wurde jedoch mit einer Chemotherapie kombiniert. Die Autoren schließen daher aus ihren Ergebnissen, dass 30 Gy (hyperfraktioniert) als alleinige Radiotherapie bei Standard-Risiko-Patienten eine nicht ausreichende Dosierung ist, wenn keine Chemotherapie im Rahmen der Gesamtbe-handlung durchgeführt wird.

Akzelerierung

Das in der Studie HIT 2000 eingeführte Hyperfraktionierungsschema der Radiatio im Bereich der Neuroachse bedeutet eine im Vergleich zur bisherigen, konventionell fraktionierten Radiotherapie verkürzte Behandlungszeit von 3,5 Wochen gegenüber 4,5 Wochen. Nach klinischen Erfahrungen ist eine Akzelerierung der Behandlungszeit mit einer verbesserten Tumorkontrolle verbunden (Del Charco et al. 1998).

Bestrahlung von Patienten ohne initiale Metastasierung

Das Ziel der strahlentherapeutischen Strategie besteht aus der Steigerung sowohl der lokalen als auch der systemischen Tumorkontrolle innerhalb des gesamten Zentralnervensystems, um die Überlebensraten zu verbessern. Bei Patienten ohne initiale Metastasierung ist nach den bisherigen Erfahrungen der Ort des primären Tumorsitzes gleichzeitig der häufigste Ort eines Rückfalles. Nach der HIT‘88/‘89-Studie sowie den SIOP I- und II-Studien entwickelten etwa 60% der Patienten ihren Rückfall unter Beteiligung der primären Tumorlokalisierung (Bailey et al. 1995, Kühl et al. 1998a, Tait et al. 1990). Nach den bisherigen Pilotstudien ist die Hyperfraktionierung dazu in der Lage, durch lokale Dosisintensivierung eine deutlich verbesserte Tumorkontrolle zu erreichen.

Bestrahlung bei MB mit Metastasen / PNET

Die bisherigen Ergebnisse bei Patienten mit metastasierendem MB sowie Patienten mit supratentoriellem Tumorsitz (PNET) sind enttäuschend, so dass auch hier innovative, intensivere strahlen-therapeutische Behandlungsansätze überdacht werden müssen. Der Schwerpunkt des Protokolls für Patienten mit metastasierendem MB sowie bei Patienten mit PNET liegt auf einer intensivierten, hyperfraktionierten Strahlentherapie sowie auf einer intensiven Chemotherapie vor Strahlentherapie.

Rationale für die Dosisreduktion im Therapiearm konventionelle Fraktionierung bei Kindern mit Niedrigrisiko-Faktoren (Alter 4 bis 21 Jahre)

(siehe auch Abschnitt 3.1.4.: Chemotherapie und reduzierte kraniospinale Bestrahlung)

Gerade bei Standardrisiko-Patienten besteht ein erhöhter Bedarf, die Strahlentherapie zu modifizieren, um Spätfolgen zu mindern. Da diese Spätfolgen nicht nur altersabhängig, sondern auch dosis-abhängig auftreten, versuchten zahlreiche Studien, die Strahlendosis auf die kraniospinale Achse zu reduzieren. Ziel der Absenkung ist die Reduktion vor allem der Spättoxizität, die nach einer Analyse von Mulhern et al. vor allem bei Kindern unterhalb des 9. Lebensjahres von Relevanz ist. Gegenüber der Studie HIT'91 wird die Gesamtdosis im Bereich des gesamten Liquorraumes von 35,2 Gy auf 23,4 Gy abgesenkt. Das Dosiskonzept dieser Studie entspricht den Erfahrungen der amerikanischen Pilotstudien von Packer, die für dieses Patientenkollektiv ein 5-Jahre rückfallfreies Überleben von 79% zeigten, wobei auf die kraniospinale Radiatio eine Erhaltungs-Chemotherapie gemäß dem Philadelphia-Protokoll mit Vincristin, CCNU und Cisplatin folgte. Es gibt bisher keine randomisierte Studie, die beide Konzepte bei gleichzeitiger Chemotherapie verglich. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz erfolgt nach 2 Jahren die erste Zwischenauswertung u.a. zur Überprüfung, ob im reduzierten RT-Arm häufiger Rezidive auftraten im Vergleich zum Erhaltungsschematherapie-Arm der Studie HIT'91.

Stereotaktische Radiochirurgie (siehe auch Abschnitt 14.3.)

Die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) nach dem Einzeldosis-Konvergenz-Prinzip ermöglicht mit hoher Präzision intrakraniell wenige Zentimeter große Raumforderungen so genau zu bestrahlen, dass 1-2 mm außerhalb des Zielvolumens im umgebenden Gesunden Gewebe praktisch keine Strahlung mehr wirksam wird. Voraussetzung für diese fokussierte Bestrahlung ist die Kombination von präziser stereotaktischer Fixierung und Lokalisation sowie Konvergenzbestrahlung. Die stereotaktische Radiochirurgie kann mit verschiedenen Methoden realisiert werden, dem Gamma Knife und für die speziellen Erfordernisse der Radiochirurgie modifizierte Linearbeschleuniger (LINAC).

Das Gamma Knife ermöglicht durch extreme Fokussierung multipler engkollimierter Kobalt 60-Strahlenquellen durch Kollimatorhelme unterschiedlicher Größe, Aneinandersetzen mehrerer kugeliger Volumina (multiple Isozentren) und die Ausblockung von Strahlenquellen die präzise strahlen-chirurgische Behandlung sehr kleiner Zielvolumina mit äußerst steilem Dosisrandabfall.

Bei den Linearbeschleunigern (LINAC) erlauben unterschiedliche zirkuläre Tertiärkollimatoren eine stufenlose Behandlung von Feldern zwischen 4 und 20 mm, eingeschränkt bis 50 mm Durchmesser. Irreguläre Volumina können auch mit dem LINAC durch Aneinandersetzen mehrerer kugeliger Volumina (multiple Isozentren) bestrahlt werden. Die klinische Bedeutung der beim Einsatz multipler Isozentren auftretender Dosisspitzen, d.h. Dosisinhomogenitäten im Zielvolumen, ist umstritten. Mikro-Multi-Leaf-Kollimatoren bieten bei der LINAC-Technik eine zusätzliche Alternative zur optimalen Anpassung der Strahlung an ein irreguläres Tumorvolumen mit nur einem Isozentrum ohne wesentliche Dosisinhomogenitäten. Unter der Voraussetzung einer optimierten Bestrahlungsplanung

ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Verfahren zur stereotaktischen Radiochirurgie im Hinblick auf die Konturierung des irregulären Volumens.

Zwingend notwendig sind jedoch umfangreiche Erfahrungen zur sicheren Durchführung dieser höchst speziellen, aber effektiven Bestrahlungsmethode, die gegenwärtig nur von einigen erfahrenen Zentren angeboten wird. Über den erfolgreichen Einsatz der stereotaktischen Bestrahlung beim Medullo-blastom, supratentoriellen primitiv neuroektodermalen Tumor und beim Ependymom bei inoperablen Fällen, Rezidiven sowie als adjuvante Therapiemaßnahme wurde bereits mehrfach berichtet. (Shaw et al. 1987, Dunbar et al. 1994, Goumnerova et al. 1996). Bei Ependymomen konnte durch diese Behandlung im Rezidivfall in 12 von 36 Läsionen eine lokale Kontrolle mit einer medianen Über-lebenszeit von 30 Monaten (Goumnerova et al. 1996) erreicht werden, während in der POG-8532-Studie Kinder mit rezidivierten Ependymomen in weniger als 10% der Fälle 2 Jahre überlebten (Kovnar et al. 1991).

In der HIT 2000 Studie soll erstmalig prospektiv in der Primärtherapie die stereotaktische Radio-chirurgie mit dem Ziel eingesetzt werden, durch eine einmalige externe Bestrahlung mit hoher Dosis bei einem noch persistierenden Tumor nach der konventionellen oder hyperfraktionierten Strahlen-therapie eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und der Prognose zu erreichen, ohne zusätzliche hohe Strahlenbelastung des umgebenden normalen Hirngewebes. Der Einsatz bei metastatischer Erkrankung, wie persistierenden, isolierten cerebralen Metastasen, orientiert sich am Individualfall. Generell ist die Entscheidung, ob die stereotaktische Radiochirurgie das optimale Behandlungskon-zept ist, in enger Zusammenarbeit von Vertretern der Strahlentherapie, Neurochirurgie, der Neuro-radiologie und Physik unter Einbeziehung der Studienleitung gemeinsam zu treffen.

3.1.4. Die Chemotherapie

Das Medulloblastom ist ein chemotherapiesensibler Tumor (Kramer et al. 1992). Die Chemotherapie spielt daher eine wichtige Rolle in der modernen Behandlung von Kindern mit einem Medulloblastom (Kühl 1998b). In den ersten internationalen Phase-III-Studien wurde die Effektivität der Kombinationen von CCNU und Vincristin (SIOP/CCG) bzw. Mustargen, Vincristin, Procar-bazin und Prednison (POG) untersucht (Evans et al. 1990, Krischer et al. 1991, Tait et al. 1990). Das 5-Jahre-EFS bzw. -DFS lag im jeweiligen Chemotherapiearm der drei Studien tendenziell höher: SIOP 56% vs 42%, CCG 59% vs 50% und POG 68% vs 57%. Von der Chemotherapie profitierten am meisten Kinder mit einem hohen Rezidivrisiko, d.h. mit fortgeschrittenem Tumor-stadium (T3/4), mit initialer Metastasierung, nach einer unvollständigen Resektion des Tumors und mit einem niedrigem Alter.

Um die Effektivität von CCNU und Vincristin zu erhöhen, wurde diese Kombination durch Cisplatin ergänzt. Mit dieser 3-fach Kombination wurde bei Kindern mit „high risk“ Medulloblastom ein PFS von 85% nach 5 und 9 Jahren erzielt (Packer et al. 1994). Kinder mit Standardrisiko, die keine Chemotherapie erhielten, hatten eine signifikant niedrigere Überlebensrate (Packer et al. 1991). In einer Studie der CCG (9792) lag das PFS von Kindern mit Standardrisiko, die CCNU, Cisplatin und VCR adjuvant erhielten, nach 3 Jahren bei 86% und nach 5 Jahren bei 79%, obwohl die kraniospinale Bestrahlungsdosis auf 24 Gy reduziert worden war (Packer et al. 1999).

In Therapiestudien mit alleiniger postoperativer Strahlentherapie wurden extraneurale Metastasen bei bis zu 22% der Rezidivpatienten gesehen trotz verbesserter Kontrolle der Erkrankung innerhalb des ZNS (Tomita et al. 1990). Für den generellen Einsatz der Chemotherapie sprechen auch Ergebnisse aus Boston, wo bei 6 von 50 Patienten, die postoperativ nur bestrahlt wurden, systemische Knochenmetastasen auftraten, jedoch bei keinem der 39 Patienten, die zusätzlich eine Chemo-therapie erhielten (Tarbell et al. 1991).

Ohne systemische Chemotherapie scheint somit die relative Inzidenz an Metastasen außerhalb des ZNS zuzunehmen.

Alter

In den ersten 3 Lebensjahren werden 20% aller Medulloblastome des Kindes- und Jugendalters diagnostiziert. In diesem Alter verhält sich das Medulloblastom wesentlich aggressiver als bei Jugendlichen oder Erwachsenen, was wahrscheinlich auf molekularbiologischer Ebene determiniert ist (Scheurlen et al. 1998). Frühe Rezidive sind ein Ausdruck dieser Aggressivität. Daher lagen die Überlebensraten früher nach postoperativer Bestrahlung nur bei 20% (Tomita et al. 1985). Da die Entwicklung und insbesondere die Myelinisierung des Gehirns mit dem Alter korreliert, sind Folgen der Ganzhirnbestrahlung wie z.B. neurokognitive Defizite mit Abfall des IQ's oder Wachstumsstörungen besonders dramatisch (Dennis et al. 1996, Dowell et al. 1987, Mulhern et al. 1998, Radcliffe et al. 1994).

Chemotherapie bei Säuglingen und Kleinkindern

In der Studie CCG-921 lag das 5-Jahre-PFS von 19 Kindern zwischen 1,5 und 2,9 Jahren nach ,8 in 1'-Chemotherapie und reduzierter Bestrahlung nur bei 32% (Zeltzer et al. 1999). Bei 46 Kindern unter 1,5 Jahren, die nur mit ,8 in 1' behandelt wurden, lag das 3-Jahre-PFS nur bei 22% (Geyer et al. 1994). In einer Studie der POG wurde bei Kindern unter 3 Jahren, die mit VCR, CP, DDP und VP-16 gefolgt von einer kraniospinalen Bestrahlung behandelt wurden, trotz primär guter Responseraten ein 2-Jahre-PFS von nur 34% erzielt (Duffner et al. 1993). Nach einer Hochdosis-Chemotherapie, die aus Thiotepa, VP-16 und Carboplatin bestand, überlebten 11 von 19 Kindern (58%) unter 6 Jahren, was einem EFS von 40% entsprach (Mason et al. 1998). Die neuro-psychologische Testung von 10 dieser Kinder ergab, dass ihr Gesamt-IQ nur im unteren Durchschnittsbereich lag (Sands et al. 1998). Dagegen lag der mittlere IQ von Kindern, die alleine mit dem MOPP-Regime geheilt wurden (PFS 42%), bei 100 (Ater et al. 1997). Die bisher höchsten rückfall-freien Überlebensraten wurden mit dem HIT-SKK'92 Protokoll, das die intraventrikuläre Gabe von MTX vorsah, erzielt (Kühl et al. 1999a; siehe auch Punkt 4.7. Ergebnisse der Vorstudien). Bei 20 Kindern, die unter dem Infant-Protokoll der SFOP ein Rezidiv erlitten, konnte durch eine Hochdosis-Chemotherapie mit Busulfan und Thiotepa gefolgt von einer Bestrahlung bei einer mittleren Beobachtungszeit von 31 Monaten eine EFS von 50% erzielt werden (Dupuis-Girod et al. 1996). 10 von 13 Kindern, die nur ein Lokalrezidiv hatten, waren in kompletter Zweitremission nach HDCH und Lokalbestrahlung.

Ältere Kinder

Jenseits des Säuglings- und Kleinkindesalters wurde bisher kein Einfluß des Alters auf die Überlebensrate gefunden. In der Studie CCG-921 lag das 5-Jahre-PFS von 3-4 -Jährigen bei 56%, von 5-9 -Jährigen bei 58% und von ab 10-Jährigen bei 61% (Zeltzer et al. 1999). Lediglich in der Pilotstudie HIT'88/89 fand sich ein signifikant höheres 4-Jahre-DFS von 8-29 -Jährigen mit 72% im Vergleich zu den 3-7,9 -Jährigen mit 41% (Kühl et al. 1993b). Bezuglich der Spätfolgen insbesondere nach einer Ganzhirnbestrahlung gibt es klare Evidenzen, dass auch Kinder mit einem Erkrankungsalter bis zu 6-7 Jahren noch deutliche intellektuelle Defizite erleiden (Radcliffe et al. 1994, Chapman et al. 1995).

Erwachsene

In einer repräsentativen Studie bei Erwachsenen mit Medulloblastom waren nach 5 Jahren 58% der „good risk“ Patienten und 38% der „poor risk“ Patienten, die postoperativ bestrahlt wurden und nur z.T. eine adjuvante Chemotherapie erhielten, erkrankungsfrei geblieben (Prados et al. 1995). Da die publizierten Überlebensraten von Erwachsenen nach 10 Jahren nur bei 30 - 40% lagen, ist auch bei erwachsenen Patienten der zusätzliche Gebrauch einer

effektiven Chemotherapie gerechtfertigt (Bloom et al. 1990b). Von 16 Patienten mit einem Alter zwischen 17 und 30 Jahren und einem nicht-metastasierten Medulloblastom, die im Rahmen der HIT-Studien zusätzlich zur Bestrahlung auch eine intensive Chemotherapie erhielten, waren nach einer Beobachtungszeit von 2 ½ bis 8 ½ Jahren noch 14 in kompletter Erstremission (Kühl 1999b).

Metastasierung

Stadium M2/M3: Bereits in den 70er Jahren hatte die multizentrische Studie CCG-942 gezeigt, dass Kinder ohne Metastasen (M0) mit 59% ein besseres 5-Jahre-EFS hatten als Kinder mit initialer Metastasierung (EFS 36%: Evans et al. 1990). In der Pilotstudie HIT'88/89 lag das 5-Jahre-PFS bei Kindern mit einem Stadium M2/M3 mit 27% signifikant niedriger im Vergleich zu Kindern mit einem Stadium M0/M1 mit 51%. Auch im Erwachsenenalter war der Nachweis von Metastasen einer der ungünstigsten prognostischen Faktoren (Prados et al. 1995).

Stadium M1: In der Studie CCG-921 lag das 5-Jahre-PFS von Patienten mit einem Stadium M2-4 bei 40%, mit M1 bei 57% und mit M0 bei 70% (Zeltzer et al. 1999). Allerdings war der Unterschied zwischen einem reinen M1-Stadium und Patienten mit M0-Stadium nicht signifikant ($p = 0,15$), was an der niedrigen Zahl von 31 Patienten mit M1 liegen könnte. In der HIT'91 Studie wurde nur bei 59% der Medulloblastompatienten eine Liquoruntersuchung durchgeführt. Ein positi-ver Befund lag bei 19% der Patienten ohne M2/M3 und bei 33% der Patienten mit M2/M3 vor. Wie in der Pilotstudie HIT'88/89 wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des DFS zwischen M0 und M1 gefunden.

Definition des Stadiums M1: Dass noch eine Unsicherheit bezüglich der prognostischen Bedeutung des Stadiums M1 besteht, liegt auch daran, dass die Untersuchung des Liquors bisher noch nicht standardisiert wurde. Weder der Zeitpunkt der Untersuchung (Abstand zur Tumorresektion) noch die Untersuchungstechnik (z.B. Zytocentrifugenpräparate) noch die Beurteilung (z.B. Quantifi-zierung/ Definition des sicheren Befalls) werden einheitlich durchgeführt. Aufgrund von einzelnen Erfahrungen in HIT'91 und SKK'92 besteht jedoch der Eindruck, dass ein signifikanter Liquorbefall folgendermaßen definiert werden kann:

Ein signifikanter Liquorbefall, d.h. ein Stadium M1 liegt sicher vor, wenn 14 Tage postoperativ noch Tumorzellnester oder mehrere Einzelzellen, die immunzytochemisch als PNET-Zellen identifizierbar waren, im lumbal gewonnenen Liquor gefunden wurden.

Stadium M4: In die Pilotstudien HIT'88/89 und HIT-SKK'87 wurde keines von 124 Kindern und in HIT'91 nur 1 von über 200 Kindern mit einem Stadium M4 gemeldet. In der Studie CCG-921 hatten nur 2 von 169 Kindern einen Knochenmarkbefall bei Diagnose (Zeltzer et al. 1999). Da auch in allen anderen Studien das M4-Stadium sehr selten nachgewiesen wurde, ist die prognostische Bedeutung einer extraneuronalen Metastasierung noch nicht geklärt.

Säuglinge und Kleinkinder mit Metastasen: Die Prognose gerade von jüngeren Kindern, die ZNS-Metastasen hatten, war mit konventioneller Strahlen- und Chemotherapie nahezu infaust. In der Pilotstudie HIT-SKK'87 starben alle drei Kinder mit einem Stadium M2/M3 an ihrer progradienten Erkrankung (Kühl 1997). Daher wird derzeit in Studien der Wert einer Hochdosis-Chemotherapie untersucht (Dunkel et al. 1996, Leo et al. 1997). Bevorzugt werden Carboplatin/VP-16, Thiotepa, Busulfan und Melphalan gefolgt von einer autologen Blut-Stammzell-Transplantation eingesetzt. Da mit der einmaligen HDCH bisher noch keine eindeutigen Erfolge erzielt wurden, wurde der Versuch einer sequentiellen HDCH unternommen (Kalifa 1998). Die vorläufigen Überlebensraten waren viel-versprechend, die Therapie jedoch sehr toxisch (Valteau-Couanet et al. 1999).

Timing der Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin nach der postoperativen Strahlen-therapie kann derzeit als Standard der Behandlung von Kindern mit Medulloblastom gelten (Cohen and Packer 1996).

Trotz vielversprechender Pilotstudienergebnisse (Kovnar et al. 1990, Kretschmar et al. 1989, Kühl et al. 1993a, Pendergrass et al. 1987) mit postoperativer Chemotherapie, konnte in den randomisierten Studien der SIOP/GPO (MED'84) und CCG (-921) kein Vorteil einer Sandwich-Chemo-therapie zwischen Operation und Bestrahlung gezeigt werden (Bailey et al. 1995, Zeltzer et al. 1999). Statt dessen hatte die Analyse der Studie CCG-921 gezeigt, dass die adjuvante Chemotherapie mit CCNU und Vincristin dem „8 in 1“-Protokoll, das ähnlich wie die HIT-Sandwich-Chemotherapie vor Beginn der Strahlentherapie eingesetzt wurde, signifikant überlegen war mit einem 5-Jahre-PFS von 63% vs. 45%. Dies wurde jetzt durch die Studie HIT'91 bestätigt (siehe Ergebnisteil 4.1.). Damit haben sich die Erwartungen in die postoperative Chemotherapie bei Standardrisiko-Patienten nicht erfüllt, während sie für Patienten mit primärer Metastasierung und bei jungen Kindern, bei denen auf eine Bestrahlung verzichtet werden soll, unverändert eingesetzt wird.

Chemotherapie und reduzierte kraniospinale Bestrahlungsdosis bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko:

Die Überlebensrate von Kindern mit einem Medulloblastom hat in den beiden letzten Jahrzehnten aus vielerlei Gründen eindeutig zugenommen: häufigere Früherkennung; radikalere Resektionen auf schonendere Weise; steigende Qualität der Strahlentherapie und Einsatz der Chemotherapie, zumindest bei Hochrisikopatienten. Bei Kindern mit einem niedrigen Rezidivrisiko, die keinen Resttumor und keine Metastasen hatten, konnten mit konventionellen Bestrahlungsdosen gute Überlebensraten von über 60% nach 5 Jahren erzielt werden. Je mehr Langzeitüberlebende wir beobachten, um so klarer wird, dass viele Überlebende unter neurologischen, psychologischen, intellektuellen und endokrinologischen Spätfolgen leiden (Duffner 1991, Hoppe-Hirsch et al. 1995). Die Ursachen dieser Spätfolgen sind komplex und noch nicht vollständig aufgeklärt. Jedoch wird eine extensive kraniale Bestrahlung als ein wichtiger, wenn nicht sogar als der bedeutendste Grund für diese Langzeitfolgen angesehen (Dennis et al. 1996, Radcliffe et al. 1992).

Bei Kindern mit einem niedrigen Rezidivrisiko sind folgende Fragen bezüglich der Therapie von besonderer Bedeutung:

1. Kann die hohe Überlebensrate dieser Kinder noch weiter verbessert werden ?

Durch Einführung der adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin konnte eine hohe Überlebensrate mit einem 5-Jahre-PFS von 90% erzielt werden (Packer et al. 1994). Dieses gute Ergebnis konnte in der multizentrischen Studie HIT'91 nahezu bestätigt werden (siehe Abschnitt 4.1.: Ergebnisse der Vorstudien). Eine weitere Steigerung wird durch die Einführung der hyperfraktionierten Bestrahlung erwartet (siehe Abschnitt 3.1.3.: Rationale der hyperfraktionierten Bestrahlung).

2. Kann die Intensität der Behandlung vermindert werden, damit die Langzeitüberlebenden eine bessere Lebensqualität haben (siehe auch Rationale für die Dosisreduktion, Abschnitt 3.1.3.) ?

Die negativen Effekte einer kraniospinalen Bestrahlung mit 35 Gy sind bei Kindern gut bekannt (Duffner and Cohen 1991), wobei die neuropsychologischen Spätfolgen von besonderer Bedeutung sind (Dennis et al. 1996). Es scheint zwischen einer Dosis von 24 und 36 Gy auf das Gehirn auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu existieren (Roman et al. 1995, Seaver et al. 1994, Silber et al. 1992). Ein wichtiges Ziel der Behandlung von Patienten mit

niedrigem Rezidivrisiko ist daher die Minimierung der strahlenbedingten Spätfolgen durch die Reduktion der kraniospinalen Bestrahlungsdosis.

Ältere Studien hatten bereits gezeigt, dass bei einer kraniospinalen Bestrahlungsdosis ab 25 Gy die Dosis auf die Neuroachse keinen Einfluss auf die Prognose hat, solange die hintere Schädelgrube mit mindestens 50 Gy bestrahlt wurde (Brand et al. 1987, Tomita et al. 1986). Brand berichtete 1987 über 15 Low-Risk-Patienten, von denen 7 mit nur 25 Gy kraniospinal bestrahlt wurden. Das 5-Jahre-DFS lag dennoch bei 80%. Tomita berichtete 1986 über die Behandlung von 13 Kindern, die nach einer Totalresektion kraniospinal mit 25 Gy bestrahlt worden waren. 12 waren nach 24 - 67 Monaten noch rezidivfrei und nur bei 1 Kind traten Knochenmetastasen auf. Die neuropsychologische Testung ergab bei allen Kindern einen normalen IQ. Broadbent et al. berichtete 1981 sogar über 8 Langzeitüberlebende, von denen 4 eine spinale Dosis von nur 18 - 21 Gy erhalten hatten.

Da das Medulloblastom ein chemotherapiesensibler Tumor ist, bestand bereits in den 80er Jahren ein großes Interesse an der Kombination von reduzierter kraniospinaler Bestrahlung mit Erhaltungs-Chemotherapie (Halberg et al. 1991, Hughes et al. 1988, Levin et al. 1988). Die Ergebnisse dieser Serien waren vielversprechend. Hughes berichtete 1988 über 60 Kinder, von denen 24 mit weniger als 27 Gy spinal und 36 Kinder mit mehr als 27 Gy bestrahlt wurden und ein Teil eine adjuvante Chemotherapie erhielt. In beiden Gruppen kam es jeweils nur bei einem Kind zu einer spinalen Metastasierung. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des 5-Jahre-DFS, das nach einer totalen Resektion 59% und nach subtotaler Resektion 43% betrug. Halberg berichtete 1991 über 27 Niedrigrisiko-Patienten. Nach einer kraniospinalen Bestrahlungsdosis von über 30 Gy lag das 5-Jahre-DFS bei 78%. Dies war vergleichbar mit einem 77% DFS von 15 Kindern, die mit weniger als 30 Gy bestrahlt wurden und zusätzlich eine Chemotherapie erhielten. Die neuropsychologische Testung der Kinder ergab im reduzierten Bestrahlungsschema eine Verminderung der Spätfolgen. Levin berichtete 1988 über 37 Niedrigrisiko-Patienten, die mit 25 Gy kraniospinal bestrahlt wurden und alle eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Das 5-Jahre-DFS betrug 63%.

1986 startete die CCG zusammen mit der POG eine prospektiv randomisierte Studie CCG-923/ POG-8631 zum Vergleich einer reduzierten kraniospinalen Bestrahlung mit 23,4 Gy in 13 Fraktionen mit einer Standardbestrahlung mit 36 Gy in 20 Fraktionen bei Niedrigrisiko-Patienten mit einem Alter zwischen 3 und 21 Jahren mit einem neu diagnostizierten Medulloblastom, Stadium M0, niedrigem T-Stadium, ohne Hirnstamminfiltration und mit einem allenfalls nur kleinen Resttumor nach einer subtotalen Resektion. Die Bestrahlung der hinteren Schädelgrube erfolgte in beiden Therapiearmen mit 54 Gy in 30 Fraktionen (Deutsch et al. 1996). Diese Studie musste abgebrochen werden wegen einer erhöhten Metastasierungsrate bei den Kindern, die mit der reduzierten kraniospinalen Dosis bestrahlt wurden. Allerdings hatten diese Kinder keine Chemotherapie erhalten. Auch die hohe Rate an Metastasen, die außerhalb des ZNS auftraten, kann mit dem Verzicht auf eine Chemotherapie in beiden Behandlungsarmen erklärt werden. Das Signifikanzniveau der Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen bezüglich des PFS lag in einer späteren Analyse nur noch bei einem p-Wert von 0,058 (Thomas et al. 1995).

Die SIOP führte zusammen mit der GPOH bei Kindern mit niedrigem Rezidivrisiko eine rando-misierte Studie SIOP II durch zum Vergleich von 35 Gy (Standard) mit 25 Gy (reduziert) auf die kraniospinalen Achse direkt postoperativ oder nach vorausgegangener Sandwich-Chemotherapie (Bailey et al. 1995). Bei den Patienten, die unmittelbar postoperativ bestrahlt wurden, zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Überlebensraten. Das 5-Jahre-EFS betrug 60% nach Standarddosis und 69% nach reduzierter Bestrahlungsdosis. Das beste Ergebnis wurde mit der Sandwich-Chemo-therapie gefolgt von der Standarddosis (EFS 75%) und das schlechteste mit Sandwich-Chemo-therapie gefolgt von einer reduzierten Dosis (EFS 41%) erzielt.

In der einarmigen Pilotstudie CCG-9892 wurden Kinder mit einem nicht metastasierten Medullo-blastom mit einer reduzierten kraniospinalen Dosis von 23,4 Gy bestrahlt. Behandelt

wurden Kinder zwischen 3 und 10 Jahren, da bei ihnen ein hohes Risiko für Spätfolgen einer konventionellen kraniospinalen Bestrahlungsdosis besteht. Anschließend erhielten sie eine Erhaltungskemotherapie mit CCNU, Vincristin und Cisplatin (Packer et al. 1999). Das 5-Jahre-PFS von 79% bestätigte, dass eine Absenkung der kraniospinalen Dosis auf 23,4 Gy möglich ist, wenn die Kinder zusätzlich eine effektive adjuvante Chemotherapie erhalten.

Die Studie CCG-9892 war zunächst geplant mit einer Bestrahlungsdosis von nur 18 Gy. Da in der frühen Phase 3 Kinder eine progressive Erkrankung erlitten, wurde nach 10 Kindern die Studie gestoppt und mit 23,4 Gy fortgeführt. Interessanterweise blieben 7 von 10 Kindern, die nur 18 Gy erhielten, progressionsfrei. Ihr mittlerer Intelligenzquotient betrug 100 (Goldwein et al. 1996).

In der Pilotstudie HIT'88/89 der GPOH, in der alle Patienten eine intensive postoperative Chemo-therapie erhielten, war das 8-Jahre-PFS von 57% (+/- 11%) bei 31 Patienten, die 24 - 30 Gy kraniospinal erhielten, nicht schlechter als das PFS von 63% (+/- 09%) der 45 Patienten, die mit 35 bis 36 Gy bestrahlt wurden.

Bekannte Risikofaktoren für neuropsychologische Störungen sind der erhöhte intrakranielle Druck, schwere perioperative neurologische Schädigungen, niedriges Alter bei Diagnose, hohe kraniospinalen Bestrahlungsdosis und zunehmender Abstand zur Therapie. In der bereits zitierten Studie CCG-923/POG-8631 wurde die intellektuelle Entwicklung der überlebenden Kinder prospektiv untersucht. Dabei zeigte sich, dass ältere Kinder geringere Störungen aufwiesen als Kinder, die bei der Bestrahlung jünger als 9 Jahre waren (Mulhern et al. 1998). Höhere kognitive Leistungen wurden bei den Kindern gefunden, die mit der reduzierten Bestrahlungsdosis von 23,4 Gy behandelt wurden. Jüngere Kinder, die mit 23,4 Gy bestrahlt wurden, hatten einen um 10-15 Punkte höheren IQ im Vergleich zu jüngeren Kindern, die 36 Gy erhielten. Diese Daten bestätigen, dass die schädigenden Einflüsse der kraniospinalen Bestrahlung auf die neurokognitive Entwicklung sowohl alters- wie auch dosisabhängig sind. Eine 35% Dosisreduktion von konventionell 36 Gy auf 23,4 Gy führte zu einer messbaren Schonung des IQ von Kindern zwischen 4 und 9 Jahren.

Zusammenfassend bleibt die Reduktion der kraniospinalen Bestrahlungsdosis ein brauchbarer Ansatz, um die neuropsychologischen Spätfolgen zu vermindern. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Dosisreduktion in Kombination mit einer effektiven Chemotherapie praktikabel war und nicht zu einer erhöhten Rezidivrate führte. Eine wichtige Voraussetzung war allerdings die sichere Zuordnung der Patienten zur Niedrig-Risiko-Gruppe aufgrund einer adäquaten Basisdiagnostik. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Studien SIOP II, HIT'88/89 sowie CCG-9892 soll daher in einem Arm der Folgestudie HIT 2000 die kraniospinalen Bestrahlungsdosis auf 23,4 Gy reduziert werden. In dieser Studie wird auch untersucht, ob die Kombination von reduzierter kraniospinaler Strahlentherapie in Kombination mit Erhaltungskemotherapie zu einer messbaren Verminderung der Spätfolgen, insbesondere der neuropsychologischen Störungen bei langzeitüberlebenden Kindern mit einem Medulloblastom führt und so deren Lebensqualität verbessert.

3.2. Der supratentorielle PNET (stPNET)

Die stPNET sind mit ca. 2 - 3% aller Hirntumoren im Kindesalter sehr selten. Sie entstehen überwiegend in den Großhirnhemisphären oder der Pinealisregion, wo sie Pineoblastom genannt werden. Die Kinder sind etwas jünger und das lokale Wachstumsverhalten ist aggressiver als beim Medulloblastom. In einer retrospektiven Analyse von 36 Kindern, die zwischen 1970 und 1995 in Toronto behandelt wurden, lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren nur bei 18% (Dirks et al. 1996). Nur bei 1 Kind war eine initiale Metastasierung nachgewiesen worden.

Die Therapie orientierte sich in der Regel an den Protokollen für das Medulloblastom. Dennoch lagen die Überlebensraten nach kombinierter Strahlen- und Chemotherapie um 20 -

30% niedriger als beim Medulloblastom (Cohen et al. 1996). In der Pilotstudie HIT'88/89 lag das 5-Jahre-PFS von 20% bei Kindern mit stPNET um 32% niedriger im Vergleich zu Kindern mit Medulloblastom (Kühl et al. 1998a). Der Anteil an den Stadien M2 und M3 war mit 10% beim stPNET und 12% beim MB vergleichbar.

Das 3-Jahre-PFS von 44 Kindern, die ab einem Alter von 1,5 Jahren im Rahmen der Studie CCG-921 behandelt wurden, betrug 45% (Cohen et al. 1995). Mehr als die Hälfte der Kinder war jünger als 5 Jahre, dagegen nur $\frac{1}{3}$ der high-risk Medulloblastom-Patienten. Alle Kinder mit Metastasen (18%) erlitten ein Rezidiv. Bei Kindern unter 3 Jahren, die im Rahmen der Infant-POG-Studie behandelt wurden, lag das 2-Jahre-PFS von 30 Kindern mit stPNET nur bei 19% (Duffner et al. 1993). In der Pilotstudie HIT-SKK'92 lag die 3-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern mit stPNET mit 23% um 30% niedriger als für Kinder mit Medulloblastom (Kühl 1997). In der Studie CCG-921 hatten ältere Kinder mit einem Pineoblastom eine gute Prognose mit einem 3-Jahre-PFS von 61%; dagegen blieb von 8 Kindern, die jünger als 3 Jahre waren, keines rezidivfrei (Cohen et al. 1995; Geyer et al. 1994).

3.3. Die Ependymome

Das Ependymom entsteht überwiegend im Bereich der ependymalen Auskleidung der Ventrikel. Ependymome von niedriger Malignität (WHO °II) sind differenziert und regulär aufgebaut. Beim anaplastischen Ependymom (WHO °III) ist die ependymale Architektur weitgehend aufgehoben und der Proliferationsindex erhöht (Kleihues et al. 1993). Zwei Drittel wachsen infratentoriell im IV. Ventrikel mit Ausbreitung in den Kleinhirnbrückenwinkel, in den Hirnstamm und bis zum oberen Halsmark. Vor allem bei infratentoriellem Sitz und bei Anaplasie konnte in ca. 10% der Kinder eine initiale ZNS-Metastasierung nachgewiesen werden (Rezai et al. 1996).

Eine operationsmikroskopisch vollständige Resektion ist beim Ependymom seltener möglich als beim Medulloblastom (Foreman et al. 1996). Die alleinige Resektion war nur selten, insbesondere bei benignen, superfiziell in den Großhirnhemisphären gelegenen Tumoren kurativ (Hukin et al. 1998). Insbesondere Ependymome, die infratentoriell im IV. Ventrikel mit Ausbreitung in den Kleinhirn-brückenwinkel wachsen, können häufig nur unvollständig reseziert werden und erfordern grund-sätzlich eine Lokalbestrahlung. Die Lokalrezidivrate ist auch nach einer vollständigen Resektion so hoch, dass in der Regel eine lokale Nachbestrahlung durchgeführt wird.

Nach postoperativer Strahlentherapie lag das 10-Jahre-PFS nur zwischen 30% und 40% (Perilongo et al. 1997). Lediglich nach einer kompletten Resektion und Nachbestrahlung wurden progressions-freie Überlebensraten zwischen 60% und 75% nach 5 Jahren und zwischen 50% und 60% nach 10 Jahren erzielt. Bei der lokalen Bestrahlung mit mindestens 54 Gy muß das Bestrahlungsfeld die gesamte Ausbreitung des Tumors mit einem 2 cm Sicherheitsabstand umfassen. Der zusätzliche Nutzen einer kraniospinalen Bestrahlung konnte nicht sicher belegt werden (Goldwein et al. 1991, Merchant et al. 1997).

In einer konsekutiven Studie am Royal Marsden Hospital lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren nach adjuvanter Chemotherapie mit CCNU und Vincristin mit 54% signifikant höher im Vergleich zu 34% nach alleiniger Bestrahlung (Bloom et al. 1990a). Dennoch gibt es bisher keine randomisierte Phase-III-Studie, die den Wert einer adjuvanten Chemotherapie belegen konnte. Ein Problem in der Bewertung der Chemotherapie besteht darin, dass der Anteil an anaplastischen Ependymomen in den einzelnen Studien sehr gering ist, jedoch nur bei der anaplastischen Variante ein signifikanter Effekt zu erwarten ist. Der Anteil an WHO °III Tumoren schwankt in den Studien zwischen 10 und 40%, da die Unterteilung in benignes (WHO °II) und malignes (WHO °III) Ependymom sehr unterschiedlich vorgenommen wird. Anaplastische Ependymome mit erhöhtem Proliferationsindex rezidivieren häufiger und schneller als Ependymome von

niedriger Malignität (Nazar et al. 1990). Beim anaplastischen Ependymom konnte mit einer adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin nur ein 2-Jahre-PFS von 25% erzielt werden (Goldwein et al. 1991). In der Pilotstudie HIT'88/89 wurde mit einer intensiven Sandwichchemotherapie und kraniospinaler Bestrahlung ein 5-Jahre-PFS von 52% und nach vollständiger Resektion sogar von 70% erzielt (Kühl et al. 1998a). Trotz einer kraniospinalen Bestrahlung verstarben alle 5 Kinder mit initialer ZNS-Metastasierung, die in den Studien HIT'88/89 und HIT'91 behandelt wurden (Timmermann et al. 2000). Durch eine intensive Chemotherapie gefolgt von einer Bestrahlung konnte die früher infauste Prognose von Kindern unter 4 Jahren, bei denen die Bestrahlung nicht länger als 1 Jahr verzögert wurde, dramatisch verbessert werden (Duffner et al. 1998). Auch bei 19 älteren Kindern, von denen 9 ein anaplastisches Ependymom hatten, konnte mit intensiver Chemotherapie nach einer hyperfraktionierten Bestrahlung ein PFS von 74% nach 5 Jahren erzielt werden (Needle et al. 1997).

Rationale für die Strahlenbehandlung beim Ependymom

Die Einführung der Strahlentherapie in die Behandlung der Ependymome konnte die Ergebnisse entscheidend verbessern (Tabelle G-4). Die Therapie des Ependymoms bestand in den letzten Jahrzehnten aus einer möglichst radikalen Operation und einer nachfolgenden Strahlenbehandlung. Bei den Grad-III-Ependymomen schloß die Bestrahlung bei infratentoriellen Tumoren das gesamte zentrale Nervensystem mit Aufsättigung der Tumorregion und bei supratentoriellen Primarien das Tumorgebiet mit ein. Bei den Grad-II-Ependymomen wurde wegen Hinweisen auf ein niedrigeres Rückfall- und Metastasierungsrisiko oft nur lokal und mit einer geringeren Dosis bestrahlt.

Tabelle G-4: Überleben nach alleiniger Operation und nach adjuvanter Strahlentherapie beim Ependymom

<i>Autor</i>	<i>alleinige OP</i>	<i>OP und Radiatio</i>
Davidoff	20%	-
Ringertz	26%	-
Fokes	21%	-
Grant	7%	-
Mork	17%	40%
Rousseau	0%	45%

Das dominierende Rückfallereignis war das Lokalrezidiv in ca. 90% aller Fälle (Goldwein et al. 1990, Nazar et al. 1990, Rousseau et al. 1994, Timmermann et al. 2000). Das Risiko einer lepto-meningealen Absiedelung wurde unter 15% geschätzt (Goldwein et al. 1990, Shaw et al. 1987). So erlitten auch in den Studien HIT'88/89 und HIT'91 von 25 Kindern mit Rückfall 20 Kinder ausschließlich ein lokales Rezidiv und weitere 2 Kinder in Verbindung mit Metastasen. Nur drei Kinder erlitten eine reine Metastasierung ohne Lokalrezidiv (Timmermann et al. 2000). Spinale Absiedlungen wurden in einer anderen Studie bei weniger als 7% der Fälle gefunden und nach Erreichen lokaler Tumorfreiheit sogar nur in 3,3% der Kinder (Vanuytsel et al. 1992).

Beschränkung des klinischen Zielvolumens auf das Tumorgebiet

Die Behandlung des gesamten Rückenmarks und des gesamten Gehirns hat im Kindesalter gravierende Nebenwirkungen; hier handelt es sich insbesondere um Wachstumsstörungen, endokrinologische Defizite und kognitiven Entwicklungsstörungen (Brown et al. 1983, Duffner et al. 1985). Nach heutigem Kenntnisstand liegt bei den komplett operierten und nicht metastasierten Grad II und III Ependymomen ein niedriges Metastasierungsrisiko vor. So kam es in einer Untersuchung sowohl mit als auch ohne spinale Prävention zu einer

spinalen Absiedelung unter 10% (9% versus 3%) (Vanuyt-sel et al. 1992). Nachdem in der Studie HIT'91 bei supratentoriellen Tumoren auf die Bestrahlung der kraniospinalen Achse verzichtet wurde, ohne eine erhöhte Rückfallrate zu beobachten (Timmer-mann et al. 2000), soll das klinische Zielvolumen in der Folgestudie HIT 2000 bei Kindern mit geringem Metastasierungsrisiko auf die erweiterte Tumorregion beschränkt werden.

Rationale für Hyperfraktionierung

Die Höhe der Bestrahlungsdosis hat sich in mehreren Studien als wichtig für die lokale Tumorkontrolle erwiesen (Tabelle G-5).

Tabelle G-5: Überlebensraten in Abhängigkeit von der lokalen Bestrahlungsdosis

<i>Autor</i>	<i>Patienten</i>	<i>< 45 Gy</i>	<i>> 45 Gy</i>
Salazar	n= 28	10%	56%
Philips	n= 25	0%	87%
Marks	n= 25	33%	70%
Kim	n= 32	20%	46%
Garrett	n= 50	14%	50%
Goldwein	n= 51	18%	51%

Die Verbesserung der lokalen Kontrolle kann möglicherweise auch durch eine Verbesserung der Strahlentherapietechnik und Steigerung der Dosis erreicht werden. So wurde bereits der Nutzen einer hyperfraktionierten Radiatio überprüft, um eine Dosissteigerung ohne Steigerung der Toxizität zu ermöglichen. Hierzu liegen die Daten aus Philadelphia vor, bei denen 2 x tgl. 1,0 Gy bis zu 72 Gy verabreicht wurden. Es wurde eine hohe progressionsfreie Überlebensrate auch bei den Risikopatienten nach inkompletter Tumorresektion und WHO °III Tumoren erzielt (Needle et al. 1997). In der POG-8132-Studie mit überwiegend Grad-II-Tumoren erreichten Kinder mit inkomplett resezierten Tumoren ein progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren von ca. 70% nach vorläufigen Ergebnissen (Kovnar et al. 1996). Im Vergleich dazu erbrachte eine konventionelle Strahlentherapie weniger als 50% progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren (Goldwein et al. 1990, Timmermann et al. 2000).

Stereotaktische Bestrahlungstechniken

Eine weitere in den letzten Jahren eingesetzte Methode ist die sogenannte Konformations- oder stereotaktische Strahlenbehandlung. Sie wurde bei Ependymomen bisher bei inoperablen Fällen durchgeführt (Shaw et al. 1987), bei Rezidiven (Goumnerova et al. 1996) sowie auch adjuvant (Dunbar et al. 1994). Hier wird durch exakte Planung nur ein minimaler Sicherheitsabstand zum Tumor eingehalten, was das umgebende Gewebe so schont, dass hier weitere Dosissteigerungen ohne hohe Belastung des Nachbargewebes möglich werden. Diese Methode soll in der Studie HIT 2000 die fokussierte Behandlung kleiner Areale mit Resttumor erlauben, um Tumorfreiheit zu erreichen. Die Behandlung im Rezidivfall konnte in 12 von 36 Läsionen eine lokale Kontrolle erreichen mit einer medianen Überlebenszeit von 30 Monaten (Goumnerova et al. 1996), während in der POG-8532-Studie Kinder mit rezidivierten Ependymomen in weniger als 10% der Fälle 2 Jahre überlebten (Kovnar et al. 1991).

4.1. Ergebnisse der Therapiestudie HIT'91 - Medulloblastom

Rekrutierungszeitraum: August 1991 - Dezember 1997

Auswertungszeitpunkt: November 1998

Auswertbare Patienten: 251

Alter 3 - 18 Jahre

Randomisierung: 187 (75%) Patienten: 92 Sandwichchemotherapie
95 Erhaltungchemotherapie

Keine Randomisierung: 64 Patienten (4-Jahre-PFS nicht unterschiedlich; $p=1,0$).

4.1.1. „Prospektiv randomisierter Vergleich zwischen einer neoadjuvanten Sandwich-Chemotherapie (= experimenteller Studienarm) vor der Bestrahlung und einer adjuvanten Erhaltungs-Chemotherapie nach der postoperativen Bestrahlung“
Endpunkt: PFS (progressionfreies Überleben; Kaplan-Meier, log rank)

4.1.1.1. Alle randomisierten Patienten

Patienten	Therapiearm	n =	2-J-PFS	3-J-PFS	4-J-PFS	p-Wert
Alle randomisiert	Sandwich	92	.70 ±.05	.68 ±.05	.56 ±.06	n.s. (0.18)
	Erhaltung	95	.81 ±.04	.71 ±.05	.66 ±.05	

Für das Gesamtkollektiv von Kindern mit einem Medulloblastom, die randomisiert wurden, fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

4.1.1.2. Alle randomisierten und nicht randomisierten Patienten mit Stadium M0/M1, die zum Zeitpunkt der Diagnose keine Metastasen (Stadium M2/M3) im MRT/CT hatten.

Patienten	Therapiearm	n =	2-J-PFS	3-J-PFS	4-J-PFS	p-Wert
M0 und M1 ± Resttumor	Sandwich Erhaltung	122 90	.73 ±.04 .88 ±.03	.69 ±.05 .81 ±.04	.60 ±.05 .79 ±.05	< 0.006

Kinder ohne sichtbare ZNS-Metastase im MRT/CT, die im Erhaltungskontrollenarm behandelt wurden, hatten ein signifikant höheres 4-Jahre-PFS von 79%. Dieses Niveau reicht an die Ergebnisse aus Philadelphia bzw. der CCG-Studie heran (Packer et al. 1994 und 1999). Daraus kann geschlossen werden, dass Patienten mit einem biologisch weniger aggressiven Medulloblastom, das noch zu keiner klinisch manifesten Metastasierung im MRT/CT geführt hat, eher von einer prolongierten Erhaltungskontrollenchemotherapie als von einer intensiven Sandwich-Chemotherapie profitieren.

Cutpoint für die Analyse unterschiedlicher Altersgruppen:

Die guten Ergebnisse, die bei Kindern unter 3 Jahren in der Studie HIT-SKK'92 erzielt wurden, rechtfertigen den Versuch, auch bei den 3 - 3,9 Jährigen in der Primärtherapie auf die Bestrahlung zu verzichten. Auch andere sog. „Infantstudien“ beziehen Kinder mit einem Alter bis zu 4 Jahren ein (Dupuis-Girod et al. 1996, White et al. 1998).

In der Pilotstudie HIT'88/'89 hatten die 3-7,9 Jahre alten Kinder einen früheren Beginn der Rezidiv-kaskade und ein signifikant schlechteres EFS im Vergleich zu Patienten ab 8 Jahren, so dass ihr klinischer Verlauf mehr den unter 3 Jahre alten Kindern ähnelt (Kühl et al. 1993b).

Neuropsychologische Studien haben insbesondere bei Kindern mit Hirntumoren unter 6 - 7 Jahren gravierende neurokognitive Leistungsdefizite nach einer Ganzhirnbestrahlung gefunden (Chapman et al. 1995, Dennis et al. 1996, Mulhern et al. 1998, Radcliff et al. 1994). Neuropysiologische Untersuchungen ergaben, dass die Myelinisierung zwar bis zum 48. Lebensmonat weitgehend abgeschlossen ist aber in bestimmten Bereichen bis zum 7. Lebensjahr und auch noch darüber hinaus weiter läuft, weshalb das Ausmaß der toxischen Effekte der Bestrahlung vom Alter abhängig ist (Dowell et al. 1987).

4.1.1.2.1. Alle randomisierten und nicht randomisierten Patienten mit einem Stadium M0/M1 und einem Alter zwischen 4 und 18 Jahren

Patienten	Therapiearm	n =	2-J-PFS	3-J-PFS	4-J-PFS	p-Wert
4-18 Jahre M0/M1	Sandwich Erhaltung	110 81	.73 ±.04 .88 ±.04	.68 ±.05 .81 ±.05	.60 ±.05 .79 ±.05	< 0.007

In der Altersgruppe zwischen 4 und 18 Jahren zeigt sich auch der signifikante Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Mit einem 4-Jahre-PFS von 79% im Erhaltungsschematherapie-Arm wurde ein exzellentes Ergebnis erzielt. Mit ca. 42 Patienten pro Jahr ist dies die größte Untergruppe von Patienten mit einem Medulloblastom.

In der Folgestudie HIT 2000 wird daher bei 4 - 21 Jahre alten Patienten ohne ZNS-Metastasen an der Erhaltungsschematherapie festgehalten. Eine Steigerung des PFS ist nur durch eine Effektivitäts-steigerung der Strahlentherapie möglich, da die Erhaltungsschematherapie hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit und Toxizität bereits ausgereizt ist. Die hyperfraktionierte Strahlentherapie der kraniospinalen Achse mit 36 Gy bietet die Chance, bei gleicher oder sogar höherer Effektivität dennoch schonender für Gehirn und Rückenmark zu sein (siehe Abschnitt 3.1.3.). Dies wird prospektiv randomisiert untersucht mit den Endpunkten PFS, Toxizität, Spätfolgen und Lebensqualität.

Eine geringe Erhöhung der Patientenzahl ist möglich durch Erweiterung der Altersgrenze auf 21 Jahre, da bezüglich der Altersgruppe über 18 Jahre regelmäßig Anfragen an die Studienleitung gerichtet wurden. Das gute Ergebnis mit einem 5-Jahre-PFS von 85%, das bei über 16 Jahre alten Patienten im Rahmen der HIT-Studien erzielt wurde, rechtfertigt die Heraufsetzung der Altersgrenze (Kühl 1999b).

4.1.1.2.2. Alle randomisierten und nicht randomisierten Patienten mit einem Stadium M0/M1 und einem Alter zwischen 3 und 5,9 Jahren

Patienten	Therapiearm	n =	2-J-PFS	3-J-PFS	4-J-PFS	p-Wert
3–5;9 Jahre M0/M1	Sandwich	40	.70 ±.08	.67 ±.08	.59 ±.09	n.s.
	Erhaltung	22	.80 ±.09	.74 ±.10	.74 ±.10	(> 0.3)
	S und E	62	.74 ±.06	.70 ±.06	.64 ±.07	

In der Altersgruppe von 3 bis jünger als 6 Jahre fand sich ein tendentiell besseres PFS nach Erhaltungs-Chemotherapie, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapie-armen. Dies könnte einerseits an der geringen Fallzahl, andererseits aber auch daran liegen, dass die 3 - 5,9 Jahre alten Kinder bezüglich der Biologie ihrer Tumorerkrankung zwischen den 6 - 18 Jahre alten, die eine Dauertherapie brauchen, und den unter 3 Jahre alten, die von der postoperativen Chemotherapie profitiert haben, einzuordnen sind.

Zur Verbesserung des PFS ist eine Intensivierung der Erhaltungchemotherapie auch in dieser Altersgruppe nicht möglich, da sie hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit und Toxizität bereits ausgereizt ist. Eine Intensivierung der Strahlentherapie ist problematisch, da gerade diese Altersgruppe häufiger unter gravierenden Spätfolgen der Bestrahlung zu leiden hat.

Die guten Ergebnisse der Pilotstudie HIT-SKK'92 bei Kindern unter 3 Jahren und einem Stadium M0/M1 und die neurokognitiven und neuroendokrinologischen Probleme der Bestrahlung von Kindern unter 6 Jahren rechtfertigen den Versuch, die Altersgrenze um ein Jahr nach oben zu verschieben und auch bei Kindern mit einem Alter von 3 - 3,9 Jahren die Bestrahlung im ersten Therapieansatz durch 5 Zyklen der HIT-SKK Chemotherapie zu ersetzen. Das gute Ergebnis im Erhaltungs-Chemotherapiearm erlaubt jedoch nicht, auch die Kinder zwischen 4 und 5,9 Jahren in diese Therapiegruppe zu stratifizieren.

Diese Strategie setzt voraus, dass sich die Medulloblastome der 3 - 3,9 Jahre alten Kindern biologisch wie die Medulloblastome der Kinder unter 3 Jahren verhalten. Andernfalls muß mit einer höheren Rückfallrate im Vergleich zu HIT'91 gerechnet werden. Daher ist eine engmaschige Beobachtung dieser Kinder notwendig. Im Sandwich-Chemotherapiearm der Studie HIT'91 traten bei 3 - 3,9 Jahre alten Kindern ohne Metastasen (n = 14) alle Rezidive (n = 4) innerhalb von 1 Jahr nach Operation der Ersterkrankung auf. Im Erhaltungs-Chemotherapiearm war in dieser Untergruppe (9 Kinder) das einzige Rezidiv bereits innerhalb von 6 Monaten nach Operation der Ersterkrankung aufgetreten. Entscheidend ist eine exakte Risikogruppenzuordnung, da der Verzicht auf die Bestrahlung im Stadium M2/M3 sicher fatal wäre.

4.1.2. „Evaluation prognostischer Faktoren“

4.1.2.1. **Resttumor**, der im früh postoperativen MRT/CT nachweisbar war, bei allen randomisierten und nicht randomisierten Patienten im Alter von 3 bis 18 Jahren mit einem Stadium M0/M1, die Erhaltungs-Chemotherapie erhalten hatten

Patienten	Therapiearm	n =	2-J-PFS	3-J-PFS	4-J-PFS	p-Wert
Erhaltung M0/1	kein Rest	59	.89 ±.04	.84 ±.05	.81 ±.06	n.s.
	Resttumor	31	.83 ±.07	.75 ±.08	.75 ±.08	(0.4)

Im Erhaltungchemotherapiearm gab es keinen Unterschied bezüglich des PFS zwischen Patienten ohne oder mit einem Resttumor, der im früh postoperativen MRT/CT nachgewiesen wurde. Auch bei der Analyse aller Patienten (M0/M1), die im Erhaltungs- oder Sandwich-Chemotherapiearm behandelt wurden, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Folgestudie HIT 2000 ist daher in der Patientengruppe, bei der die Erhaltung-Chemotherapie vorgesehen ist, keine Stratifizierung der Therapie bezüglich des Parameters „Tumorrest“ erforderlich.

4.1.2.2. Stadium M2/M3, d.h. mit einer ZNS-Metastasierung, die bei Diagnosestellung im MRT/CT nachweisbar war, bei Patienten in einem Alter von 3 - 18 Jahren.

4.1.2.2.1. Alle randomisierten und nicht randomisierten Patienten

Patienten	Therapiearm	n =	2-J-PFS	3-J-PFS	4-J-PFS	p-Wert
alle	kein Rest	148	.79 ±.04	.76 ±.04	.70 ±.05	
	Resttumor	64	.75 ±.06	.69 ±.06	.69 ±.06	
	M2/M3	39	.53 ±.08	.42 ±.09	.34 ±.09	< 0.0001

Die Patienten mit Stadium M2/M3, bei denen im MRT/CT eine Metastasierung nachweisbar war, hatten insgesamt ein signifikant schlechteres 4-Jahre-PFS als Patienten, bei denen keine Metastasen außer Tumorzellen im Liquor nachweisbar waren.

In der Folgestudie muß bei diesen Patienten sowohl die Strahlentherapie als auch die Chemotherapie intensiviert werden.

4.1.2.2.2. Alle randomisierten Patienten

Patienten	Therapiearm	n =	2-J-PFS	3-J-PFS	4-J-PFS	p-Wert
M2/M3 randomisiert	Sandwich	11	.55 ±.15	.55 ±.15	.55 ±.15	n.s.
	Erhaltung	18	.49 ±.12	.28 ±.11	.14 ±.09	(0.36)

Bei den kleinen Patientenzahlen schien zwar die Sandwichchemotherapie in der Tendenz effektiver zu sein, allerdings war der Unterschied bezüglich des PFS nicht signifikant.

Dieses Ergebnis rechtfertigt zumindest, auch in der Folgestudie bei Patienten ab 4 Jahren mit einem Stadium M2/M3 postoperativ zunächst eine Sandwichchemotherapie durchzuführen. Dafür bietet sich die HIT-SKK'92 Chemotherapie an, mit der etwas höhere Response- und PFS-Raten erzielt wurden im Vergleich zur HIT'91 Sandwichchemotherapie, die in der Studie SKK'87 eingesetzt wurde. Damit ist ein konsekutiver Effektivitätsvergleich bezüglich des Response zwischen beiden Sandwich-Chemotherapieregimen möglich.

Zur Steigerung des PFS kann bei einem sehr guten Response der Metastasen zur weiteren Therapie-intensivierung eine Hochdosischemotherapie mit ABSZT sinnvoll sein. Alternativ oder bei nicht sehr gutem Response folgt nach der Bestrahlung in der Regel die Erhaltung-Chemotherapie, da damit in HIT'91 kein signifikant schlechteres Ergebnis erzielt wurde. In der von Packer initiierten oligozentri-schen Studie wurde sogar ein 5-Jahre-PFS von 67% bei M+ erzielt (Packer et al. 1994). Eine Intensivierung der Strahlentherapie erfolgt durch die Hyperfraktionierung einer höheren kranio-spinalen Bestrahlungsdosis im Vergleich zu HIT'91. Auch nach einer Hochdosischemotherapie müßte zusätzlich bestrahlt werden, da die Ergebnisse mit einfacher HDCH bei ZNS-Metastasierung ungenügend waren (Dunkel et al. 1996, Dupuis-Girod et al. 1996).

4.2. Ergebnisse der Therapiestudie HIT'91 - supratentorieller PNET

Rekrutierungszeitraum: August 1991 - Dezember 1997

Auswertungszeitpunkt: November 1998

Auswertbare Patienten: 35

Alter 3 - 18 Jahre

Randomisierung: 26 (74%) Patienten: 15 Sandwichchemotherapie
11 Erhaltungchemotherapie

Keine Randomisierung: 9 Patienten

4.2.1. „Prospektiv randomisierter Vergleich zwischen einer postoperativen neoadjuvanten Sandwich-Chemotherapie (= experimenteller Studienarm) vor der Bestrahlung und einer adjuvanten Erhaltungskemotherapie nach der postoperativen Bestrahlung“.

Endpunkt: PFS (progressionfreies Überleben; Kaplan-Meier, log rank-Test)

4.2.1.1. Alle randomisierten Patienten

Patienten	Therapiearm	n =	2-J-PFS	3-J-PFS	4-J-PFS	p-Wert
Alle	Sandwich	15	.49 ±.15	.39 ±.15	.39 ±.16	n.s.
Randomisiert	Erhaltung	11	.55 ±.15	.55 ±.15	.55 ±.15	(0.58)

Bei den kleinen Patientenzahlen fand sich erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen. Im Sandwichchemotherapiearm der tendenziell schlechter lag, waren alle Patienten mit initialer ZNS-Metastasierung, die im MRT/CT nachgewiesen wurde.

4.2.1.2. Alle randomisierten und nicht randomisierten Patienten mit Stadium M0/M1, die zum Zeitpunkt der Diagnose im MRT/CT keine Metastasen (M2/M3) hatten.

Patienten	Therapiearm	n =	2-J-PFS	3-J-PFS	4-J-PFS	p-Wert
M0/M1 ± Resttumor	Medulloblastom stPNET	212 31	.80 ±.03 .54 ±.09	.74 ±.03 .50 ±.10	.68 ±.04 .50 ±.10	< 0.007

Das signifikant schlechtere PFS und das frühere Auftreten der Rezidive bei Kindern mit einem stPNET im Vergleich zum Medulloblastom bestätigen die Ergebnisse internationaler Studien ((Cohen et al. 1995, Dirks et al. 1996)). Daher ist bei Patienten mit einem stPNET eine Intensivierung der Therapie erforderlich. Die kleinen Patientenzahlen erlauben keine Randomisierung sondern allenfalls einen konsekutiven Vergleich mit den entsprechenden Patienten der HIT'91-Studie. Es ist daher sinnvoll im Rahmen des Gesamtstudienkonzepts, Patienten mit stPNET und einem Alter von 4 - 21 Jahren so zu behandeln, wie die vergleichbare Patientengruppe mit einem Medulloblastom im experimentellen Therapiearm mit hyperfraktionierter Strahlentherapie gefolgt von der Erhaltungskemotherapie.

4.2.2. „Evaluation prognostischer Faktoren“

kein Resttumor:	5/10 rezidivfrei
Sandwich:	4/6 rezidivfrei
Erhaltung:	1/4 rezidivfrei
Resttumor:	12/21 rezidivfrei
Sandwich:	7/12 rezidivfrei
Erhaltung:	5/ 9 rezidivfrei
Metastasen(M2/M3)	2/ 4 rezidivfrei

Diese Ergebnisse geben keinen Anhalt dafür, dass bei Patienten mit einem stPNET der Nachweis eines Resttumor im früh postoperativen MRT/CT oder der Nachweis einer ZNS-Metastasierung im MRT/CT einen ungünstigen Einfluß auf das PFS hatte. Dies steht bezüglich der ZNS-Metastasierung im Widerspruch zur Studie CCG-921, in der kein Kind mit initialer Metastasierung progressionsfrei überlebt hatte (Cohen et al. 1995).

4.3. Ergebnisse der Therapiestudie HIT'91 - anaplastisches Ependymom

Rekrutierungszeitraum: August 1991 – Dezember 1997

Auswertungszeitpunkt: November 1998

Auswertbare Patienten: 38

Alter 3 - 18 Jahre

Randomisierung: 33 (87%) Patienten: 20 Sandwichchemotherapie
13 Erhaltungchemotherapie

Keine Randomisierung: 5 Patienten

4.3.1. „Prospektiv randomisierter Vergleich zwischen einer postoperativen neoadjuvanter Sandwich-Chemotherapie (= experimenteller Studienarm) vor der Bestrahlung und einer adjuvanten Erhaltungchemotherapie nach der postoperativen Bestrahlung“

Endpunkt: PFS (progressionfreies Überleben; Kaplan-Meier, log rank)

4.3.1.1. Alle randomisierten Patienten

Patienten	Therapiearm	n =	2-J-PFS	3-J-PFS	4-J-PFS	p-Wert
Alle randomisiert	Sandwich	20	.79 ±.09	.67 ±.11	.51 ±.13	n.s.
	Erhaltung	13	.75 ±.13	.75 ±.13	.56 ±.19	(0.78)

Bei den kleinen Patientenzahlen fand sich erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen. In keinem der beiden Therapiearme waren Patienten mit initialer ZNS-Metastasierung (M2/M3).

4.3.1.2. Alle randomisierten und nicht randomisierten Patienten mit Stadium M0/M1, die zum Zeitpunkt der Diagnose im MRT/CT keine Metastasen (M2/M3) hatten.

Patienten	Therapiearm	n =	2-J-PFS	3-J-PFS	4-J-PFS	p-Wert
Alle M0/M1	Medulloblastom Ependymom	212 38	.80 ±.03 .72 ±.08	.74 ±.03 .65 ±.08	.68 ±.04 .49 ±.10	n.s. (0.08)

Das PFS von 49% ist zwar nicht signifikant schlechter als das PFS der Patienten mit einem Medullo-blastom, aber deutlich niedriger im Vergleich zum 5-Jahre-PFS von 74%, das in einer Therapiestudie mit hyperfraktionierter Bestrahlung und anschließender Chemotherapie erzielt wurde (Needle et al. 1997). Da bisher der Wert einer Chemotherapie in keiner Therapiestudie nachgewiesen werden konnte, muß das gute Ergebnis auf die hyperfraktionierte Bestrahlung mit höherer lokaler Bestrahlungsdosis zurückgeführt werden. Daher ist eine Randomisierung der Strahlentherapie wie bei Patienten mit einem Medulloblastom nicht gerechtfertigt.

4.3.2. „Evaluation prognostischer Faktoren“

ohne Resttumor:	16/21 rezidivfrei
Sandwich:	7/10 rezidivfrei
Erhaltung:	9/11 rezidivfrei
mit Resttumor:	7/17 rezidivfrei
Sandwich:	6/12 rezidivfrei
Erhaltung:	1/ 5 rezidivfrei

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass bei Patienten mit einem anaplastischen Ependymom der Nachweis eines Resttumor im früh postoperativen MRT/CT einen ungünstigen Einfluß auf das PFS hatte. Der Nachweis eines Tumorrestes war in internationalen Studien ein prognostisch ungünstiger Faktor von signifikanter Bedeutung (Perilongo et al. 1997). In der Pilotstudie HIT'88/'89 wurde bei kleinen Patientenzahlen das Signifikanzniveau nicht erreicht, obwohl das PFS nach vollständiger Resektion nahezu doppelt so hoch lag im Vergleich zu Kindern mit einem Resttumor (Kühl et al. 1998a).

4.4. Ergebnisse der Therapiestudie HIT'91 - Toxizität

„Prospektiv randomisierter Vergleich zwischen einer postoperativen neoadjuvanter Sand-wich-Chemotherapie (= experimenteller Studienarm) vor der Bestrahlung und einer adju-vanten Erhaltungchemotherapie nach der postoperativen Bestrahlung“
Endpunkt: Toxizität und Durchführbarkeit

In beiden Therapiearmen trat jeweils nur 1 Todesfall während protokollkonformer Therapie auf. Eine schwere, tödlich verlaufende Leukenzephalopathie trat nach zusätzlichen intrathekalen MTX-Gaben, die im Protokoll nicht vorgesehen waren, auf.

HIT'91

Toxizität und Durchführbarkeit

	<i>Sandwich-Chemotherapie</i>	<i>Erhaltungs-Chemotherapie</i>
	n = 162	n = 109
Todesfälle	1 (Sepsis)	1 (Asp.-Pneumonie) 1 (Leukenzephalopathie)
Abbrüche	9% KM / Infektion / Ototoxizität	19% Knochenmarkdepression
Dosismodifikationen/ Auslassungen	17% 18 x MTX (5x verzögerte Clearance) (1x Anaphylaxie) 11 x Cisplatin (4x Ototoxizität)	61% 45 x Cisplatin (27x Ototoxizität) 35 x VCR (17x Neurotoxizität) 32 x CCNU (22x KM-Depression)
Verzögerungen	31% 19x KM, 18x Mukositis, 11x Infekt	37% 19x KM, 3x Ototox., 3x Infekt
Toxizität aufgetreten:	71%	76%
Neurotoxizität (Neuropathie, Anfälle)	4%	30%
Ototoxizität (Grad III+IV)	8% (2%)	35% (11%)
Infektionen (Grad III+IV)	36% (18%)	20% (7%)
Nephrotoxizität (Grad III+IV)	5% (1%)	8% (3%)

Im **Sandwich**-Chemotherapiearm erhielten 128 von 162 Patienten wie vorgesehen 2 Chemotherapiezyklen (79%); nur bei 15 Patienten mußte die Sandwichchemotherapie aus Toxizitätsgründen abgebrochen werden; Dosismodifikationen bzw. Auslassung einzelner Medikamente waren bei 17% der Patienten notwendig.

Im **Erhaltungs**-Chemotherapiearm erhielten 72 von 108 Patienten (67%) wie vorgesehen 8 Erhaltungs-Chemotherapieblöcke; bei 21 Patienten mußte aus Toxizitätsgründen die Erhaltungs-Chemotherapie abgebrochen werden; Dosismodifikationen bzw. Auslassung einzelner Medikamente waren allerdings bei 61% der Patienten notwendig.

Die häufigste Toxizität (WHO) im Sandwichchemotherapiearm war das Auftreten einer Infektion (36%) und im Erhaltungchemotherapiearm die Ototoxizität (35%) und Neurotoxizität (35%).

Im Sandwicharm konnte die postoperative Chemotherapie bei 80% der Patienten innerhalb von 4 Wochen eingeleitet werden. Im Erhaltungsarm erfolgte der Beginn der postoperativen Strahlen-therapie bei 57% der Patienten innerhalb von 4 Wochen. Die Knochenmarktoxizität während der Strahlentherapie war nach der Sandwichchemotherapie höher. Dennoch war eine Verlängerung der Bestrahlungsdauer > 8 Wochen häufiger im Erhaltungsarm (17 von 128) als im Sandwicharm (13 von 139 Patienten). Die bisherigen Analysen ergaben keinen Anhalt dafür, dass sich Therapiever-zögerungen auf die Prognose ausgewirkt hatten.

Bezüglich der Erhaltungchemotherapie, die auch in der Studie HIT 2000 eingesetzt wird, ergab die Analyse, dass nur bei 19% der Patienten aus Gründen der Toxizität nicht alle 8 Chemotherapie-blöcke realisiert werden konnten. Daher ist eine generelle Verminderung der Zahl der Chemo-therapieblöcke in HIT 2000 nicht notwendig. Allerdings waren bei 37% der Patienten Therapie-verzögerungen und sogar bei 61% der Patienten Dosismodifikationen oder Auslassungen bestimmter Zytostatika vorgenommen worden. Dies kann so interpretiert werden, dass die strengen Richtlinien zur Durchführung und für die Dosismodifikationen beachtet wurden. Bei der Mehrzahl der Patienten war damit aber auch die Therapie hinsichtlich Intensität und Zahl der Blöcke voll ausgereizt, weshalb eine Intensivierung oder Verlängerung der Erhaltungchemotherapie nicht sinnvoll ist.

Bezüglich der Sandwichchemotherapie, die in HIT 2000 in modifizierter jedoch nicht grundsätzlich veränderter Form (SKK'92-Protokoll) eingesetzt wird, ergab die Analyse, dass nur bei 9% der Patienten aus Gründen der Toxizität nicht beide Chemotherapiezyklen gegeben werden konnten. Auch mit nur 17% Dosismodifikationen/Auslassungen und nur 31% Verzögerungen waren die beiden Zyklen gut durchführbar und verursachten vergleichsweise wenig Akuttoxizität.

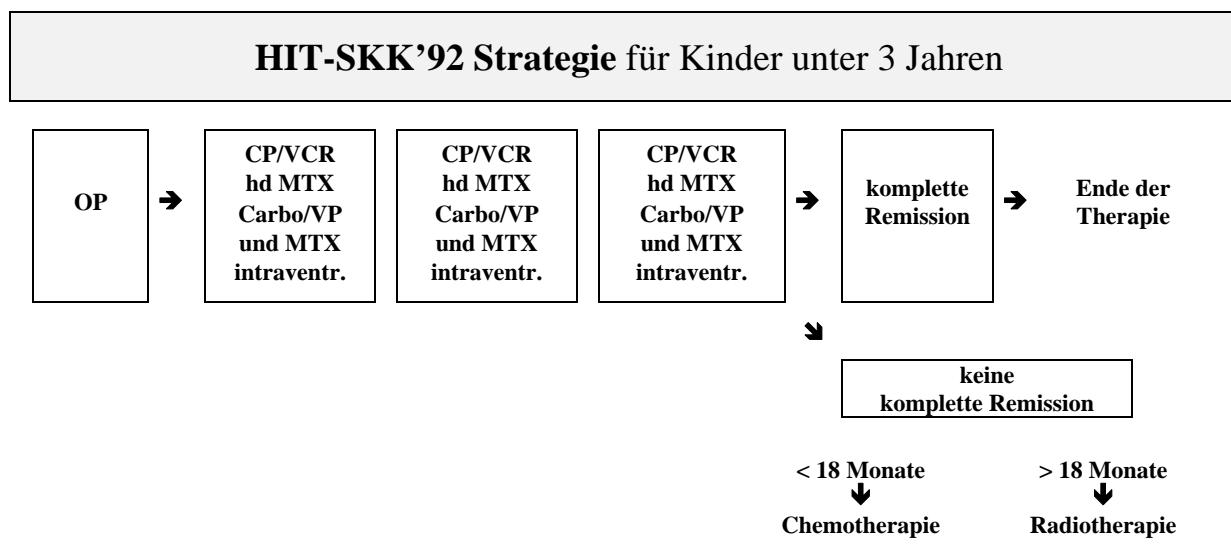
4.5. Radiotherapeutisches Qualitätssicherungsprogramm

Ein Qualitätssicherungsprogramm ist wesentlicher Bestandteil der Studie HIT 2000. Nach Dokumentationsunterlagen von 148 Patienten, die in der HIT'91 Studie behandelt wurden, wurde die Strahlentherapie protokollgerecht durchgeführt. Die Dosierungen wurden nur in Ausnahmefällen ge-ändert. Die Änderungen lagen in einem Toleranzbereich von 0,1 bis 0,2 Gy Einzeldosis und 2,0 Gy Gesamtdosis. Es wurden vorwiegend Lagerungshilfen verwandt, die eine stabile und reproduzierbare Lagerung ermöglichen. In der Mehrheit wurden individuelle Schraubsatelliten zur Ausblockung des Gesichtsschädels bzw. zur Bestimmung der Feldgrenze im Bereich der Schädelbasis eingesetzt. Die Bestimmung der Feldgrenzen erfolgte anhand der in der Literatur beschriebenen Vorgaben. Bei der Helmtechnik zur Erfassung des Gehirns einschließlich der Meningen wurden ausreichende Sicherheitsabstände im Bereich der Frontobasis, der mittleren Schädelgrube sowie des Spinalkanals der oberen HWS eingehalten (Kortmann et al. 1995).

Die Reproduzierbarkeit der Bestrahlungsfelder zwischen Simulation und erster Bestrahlung war zuverlässig. Lineare Abweichungen lagen in 95 % der Fälle innerhalb von 7,0 mm bis 12,0 mm. Diese Werte sind konform mit veröffentlichten Daten zur Bestrahlung mit Maskentechnik (Kortmann et al. 1994 und 1995). Vergleicht man die Ergebnisse der Studien der letzten 10 Jahre, so lässt sich eine tendenzielle Verbesserung der Überlebenszeiten erkennen. Eine qualitativ hochwertigere Strahlentherapie käme ursächlich in Betracht. Nach Analysen anderer Arbeitsgruppen übt die Qualität der Strahlentherapie einen entscheidenden Einfluss auf das Rezidivrisiko und damit auch auf das Überleben aus (Grabenbauer et al. 1996, Jereb et al. 1982 und 1984, Miralbell et al. 1997). Nach Analyse der Strahlentherapie des M7-Protokolls konnte nachgewiesen werden, dass 45% der aufgetretenen Rezidive auf eine inadäquate Strahlentherapie zurückgeführt werden konnten (Carrie et al. 1992).

4.6. HIT-SKK'92 Strategie

Kinder mit einem malignen Hirntumor, die bei Diagnosestellung unter 3 Jahre alt waren, erhielten nach der primären Operation die HIT-SKK'92 Chemotherapie. Diese bestand aus 3 Elementen: Element EIIS mit Cyclophosphamid p.i. und Vincristin i.v., Element EIIIS mit hochdosiertem Methotrexat p.i. und Vincristin i.v. und Element EIVS mit Carboplatin p.i. und Etoposid p.i. Bei allen Elementen wurde zusätzlich zu den genannten Zytostatika Methotrexat intraventrikulär verabreicht. Ein Zyklus setzte sich aus den Elementen EIIS, EIIIS, EIIIS und EIVS zusammen, die in 2-wöchigen Abständen aufeinander folgten. Nach jedem Zyklus wurde das Ansprechen des Tumors auf die Therapie mittels CT/MRT überprüft. Befanden sich die Kinder nach 3 Zyklen in kompletter Re-mission, war die Therapie beendet und es wurde keine kraniospinale Bestrahlung durchgeführt. Konnte durch die 3 Zyklen SKK'92 Chemotherapie keine komplette Remission erzielt werden, wurde die Therapie je nach Alter der Kinder (</> 18 Monate) mit einer Bestrahlung bzw. mit einer weiteren Chemotherapie fortgesetzt.



4.7. Ergebnisse der Therapiestudie HIT-SKK'92 - Medulloblastom

Rekrutierungszeitraum: April 1992 - Dezember 1997

Auswertungszeitpunkt Februar 1999

Auswertbare Patienten: 45

Alter 6 - 35 Monate

4.7.1. Alle Kinder mit Stadium M0/M1, die zum Zeitpunkt der Diagnose im MRT/CT keine ZNS-Metastasierung hatten:

keine Metastasen	4-Jahre-PFS	Rezidive innerhalb von	
n = 29	61% (± 10)	1 Jahr	2 Jahren
		3/10 (30%)	9/10 (90%)

Das im internationalen Vergleich (Duffner et al. 1993, Geyer et al. 1994, Zeltzer et al. 1999) recht gute Ergebnis rechtfertigt, auch zukünftig in dieser Altersgruppe auf die Bestrahlung zu verzichten, wenn primär keine ZNS-Metastasen nachweisbar sind. Es ist bemerkenswert, dass von den 19 Kindern, die in kompletter Erstremission waren, 16 nicht bestrahlt wurden.

kein Resttumor (n = 16)	77% (± 12)	
Resttumor (n = 13)	42% (± 14)	p < 0.04

Bei einem Kind ohne Resttumor, das ein Rezidiv erlitt, waren bei der Erstdiagnose massiv Zell-verbände im Liquor nachweisbar, jedoch im MRT keine sichtbare ZNS-Metastasierung. Nur bei 2 Patienten mit Resttumor trat eine Tumorprogression unter der SKK'92 Chemotherapie auf. Bei den anderen Rezidivpatienten hatten 3 Zyklen offensichtlich nicht vollständig ausgereicht, ein Rezidiv nach Abschluß der Chemotherapie zu verhindern. Von einer Verlängerung um 2 weitere Zyklen, d.h. von einer Erhöhung der kumulativen Zytostatikadosen, könnten zumindest die Patienten profitieren, die sehr gut ansprechen, d.h. nach 3 Zyklen in kompletter Remission sind.

4.7.2. Alle Kinder mit Stadium M2/M3, bei denen im MRT/CT initial eine ZNS-Metastasierung nachgewiesen werden konnte

mit Metastasen	4-Jahre-PFS	Rezidive innerhalb von	
n = 16	27% (± 12)	1 Jahr	2 Jahren
		9/11(82%)	11/11(100%)

In dieser Altersgruppe entscheidet sich die Prognose ganz am Anfang, da bereits innerhalb von 12 Monaten 82% aller Rezidive aufgetreten waren. Daher muß die Hochdosis-Chemotherapie, die als einzige Alternative zur Verfügung steht, so schnell wie möglich realisiert werden. Da mit einfacher HDCH bisher keine befriedigenden Ergebnisse erzielt wurden, wird von der SFOP eine sequentielle HDCH erprobt (Valteau-Couanet et al. 1999). Aufgrund des Alters kommt eine Bestrahlung nicht in Frage, kann aber auch nicht verweigert

werden, wenn die Eltern die Spätfolgen, wie z.B. kognitive Leistungsstörungen in Kauf nehmen wollen.

4.8. Ergebnisse der Therapiestudie HIT-SKK'92 - stPNET

Rekrutierungszeitraum: April 1992 - Dezember 1997
Auswertungszeitpunkt Februar 1999

Auswertbare Patienten: 12

Alter 3 - 35 Monate

Die 2-Jahre Überlebensrate betrug nur 14% (± 12); das 2-Jahre-PFS 0% !

Von den 11 Rezidiven traten bereits 5 in den ersten 6 Monaten, 7 im ersten Jahr und alle innerhalb von 2 Jahren auf. Um isolierte Lokalrezidive handelte es sich bei knapp der Hälfte der Rezidive. In der Vorläuferstudie SKK'87, in der die Kinder als Abschluß der Behandlung eine Strahlentherapie erhielten, waren 3 von 13 Kindern rezidivfrei geblieben mit einem 3-Jahre-PFS von 23%. Daher wird in der Studie HIT 2000 die Strahlentherapie wieder eingeführt.

4.9. Ergebnisse HIT-SKK'92 - anaplastisches Ependymom

Rekrutierungszeitraum: April 1992 - Dezember 1997
Auswertungszeitpunkt Februar 1999

Auswertbare Patienten: 14

Alter 4 - 35 Monate

	n = 14	2-Jahre	3-Jahre	4-Jahre
PFS		.39 \pm .15	.13 \pm .12	.13 \pm .12
Überleben		.68 \pm .14	.68 \pm .14	.54 \pm .16

Von den 9 Rezidiven traten 2 innerhalb des ersten Jahres, 6 innerhalb von 2 Jahren und alle innerhalb von 3 Jahren auf. Bis auf 1 Rezidiv mit Metastasierung traten alle übrigen nur lokal auf. Zu Verhinderung der Lokalrezidive sollen alle Kinder nach Abschluß der postoperativen Chemotherapie lokal bestrahlt werden. Alle Kinder, die sich in 1. CCR befanden, waren nach Abschluß der Chemo-therapie bestrahlt worden.

5. Änderungen in HIT 2000 im Vgl. zu d. Studien HIT'91 u. HIT-SKK'92

Die Behandlung erfolgt nicht mehr einheitlich sondern wird stratifiziert nach der Histologie, dem Alter bei Erstdiagnose und dem Stadium der Metastasierung. **In einigen Therapiegruppen wird zusätzlich nach histologischem Subtyp oder nach postoperativem Resttumor stratifiziert.** Daraus ergeben sich eine Vielzahl von Patientengruppen, die eine unterschiedliche und jeweils risikoadaptierte Therapie erhalten. Eine Randomisierung erfolgt nur noch bei Patienten mit einem nicht metastasierten Medulloblastom und einem Alter zwischen 4 und 21 Jahren.

Im Einzelnen ergeben sich daher für die neu definierten Patientengruppen folgende Änderungen:

Medulloblastom	ohne Metastasen	Alter 4 - 21 Jahre
----------------	-----------------	--------------------

1. Alle Patienten erhalten eine postoperative Bestrahlung gefolgt von der adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin.
2. Die Strahlentherapie wird randomisiert (**bis 31.12.2006**):
Standardarm: konventionelle Bestrahlung mit 23,4 Gy kraniospinal
Experimenteller Arm: hyperfraktionierte Bestrahlung mit 36,0 Gy kraniospinal

Medulloblastom	ohne Metastasen	Alter unter 4 Jahre
----------------	-----------------	---------------------

1. Die Stratifizierung erfolgt nach dem histologischen Subtyp:
Patienten mit *klassischem* MB erhalten 3 SKK Zyklen gefolgt von einer lokalen Radiotherapie der erweiterten Tumorregion.
Patienten mit *desmoplastischem* MB erhalten 5 SKK Zyklen. Wenn kein Resttumor vorliegt wird auf die Bestrahlung verzichtet.

Medulloblastom	mit Metastasen (M1sign. – M4)	Alter 4 - 21 Jahre
----------------	-------------------------------	--------------------

1. Alle Patienten erhalten eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit höherer kraniospinaler Dosis statt einer konventionellen Bestrahlung.
2. Alle Patienten erhalten 2 Zyklen Sandwichchemotherapie und 4 Blöcke Erhaltungs-Chemotherapie.
3. Patienten mit sehr gutem Response auf die Sandwichchemotherapie können einer Hochdosis-Chemotherapie mit ABSZT zugeführt werden.

Medulloblastom	mit Metastasen (M1sign. – M4)	Alter unter 4 Jahre
----------------	-------------------------------	---------------------

1. Alle Patienten erhalten eine dosisintensive Induktionstherapie.
2. Die Patienten, die auf die Induktionstherapie gut ansprechen, erhalten eine Tandem-Hochdosischemotherapie mit ABSZT.
3. Patienten, bei denen nach HDCT keine komplette Remission (CR) vorliegt, erhalten eine kraniospinale Radiotherapie.

stPNET	ohne Metastasen	Alter 4 - 21 Jahre
--------	-----------------	--------------------

- **wurde per Amendment durch eine Therapie gemäß MET-HIT 2000-AB4 ersetzt.**
- **bei stPNET ohne Metastasen wird kein intraventrikuläres MTX gegeben.**

stPNET	ohne Metastasen	Alter unter 4 Jahre
--------	-----------------	---------------------

- **wurde per Amendment durch eine Therapie gemäß dem bisherigen MET-HIT 2000-BIS4 Zweig (Carboplatin/VP-16 96h DI) ersetzt. -**

Ependymom ohne Metastasen, mit Resttumor	Alter 0 - 21 Jahre	E-HIT 2000-R
---	--------------------	--------------

1. Es erfolgt eine Stratifizierung nach postoperativem Resttumor (WHO II° und III°).
2. Alle Kinder mit postoperativem Resttumor erhalten vor der Bestrahlung eine Chemotherapie mit 2 modifizierten SKK Zyklen (4 Blöcke EIIS/EIVS, ohne MTX i.vtr.).
3. Danach erfolgt eine lokale Radiotherapie der erweiterten Tumorregion konventionell fraktioniert (18 Mo – 4 Jahre) oder hyperfraktioniert (ab 4 Jahre).
4. Die adjuvante Erhaltungchemotherapie richtet sich nach dem Ansprechen auf die postoperativ verabreichte Chemotherapie.

Ependymom	ohne Metastasen, ohne Resttumor	Alter 4 - 21 Jahre
-----------	--	--------------------

1. Alle Patienten erhalten eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit höherer lokaler Tumordosis statt einer konventionellen Bestrahlung.
2. Auf eine kraniospinale Bestrahlung wird verzichtet.
3. Alle Patienten mit WHO III° Ependymomen erhalten nach der Bestrahlung alternierend je 5x das Element IIS und IVS ohne intraventrikuläre MTX-Gaben (SKK-Chemotherapie).

Ependymom	ohne Metastasen, ohne Resttumor	Alter unter 4 Jahre
-----------	--	---------------------

1. Alle Patienten erhalten 5 Zyklen SKK-Chemotherapie statt 3 Zyklen, jedoch ohne MTX intra-ventrikulär.
2. Alle Patienten erhalten eine konventionell fraktionierte Lokalbestrahlung.

6.1. Hohe Überlebensraten

Angestrebt wird eine hohe Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien und ereignisfreien Überlebens (PFS und EFS) von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakraniell lokalisierten primitiv neuroektodermalen Tumor (stPNET/Medulloblastom) und Ependymom durch:

- **Intensivierung der Chemotherapie und/oder Bestrahlung** (im Vergleich zu den Studien HIT'91 und HIT-SKK'92)
- **exakte Risikogruppenzuordnung** und Stratifizierung in Patientengruppen mit risikoadaptierter Therapieintensität anhand der Parameter: Histologie, Alter, Metastasierungsstadium und postoperativer Resttumor (Ependymom)

Vergleich der Überlebensraten und des PFS/EFS mit den Studien HIT'91 und HIT-SKK'92. Globaler Vergleich der Überlebensraten und des PFS/EFS mit internationalen Studien.

6.2. Geringe Spätfolgen

Angestrebt wird eine Verminderung der Folgen einer kraniospinalen Bestrahlung und Steigerung der Lebensqualität der überlebenden Kinder durch

- **Verzicht auf eine Bestrahlung**
bei jüngeren Kindern mit desmoplastischem Medulloblastom
- **Reduktion der kraniospinalen Strahlendosis**
bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen mit Medulloblastom
bei jüngeren Kindern mit metastasierenden Tumoren
- **Hyperfraktionierung der konventionellen Dosis**
bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen mit Medulloblastom und stPNET
- **Beschränkung auf lokale Tumorbestrahlung**
bei jüngeren Kindern mit lokalisiertem klassischem MB und bei Kindern mit einem Ependymom

Globaler Vergleich der Ergebnisse neuropsychologischer Tests (z.B. Intelligenzquotient) und Untersuchungen zur Lebensqualität mit Ergebnissen der Studie HIT-SKK'92 sowie der HIT'91-Begleitstudie „Entwicklungsstudie Medulloblastome (Prof. Dr. FJ Schulte)“ und mit publizierten Ergebnissen internationaler Studien.

6.3. Qualitätssicherung und Qualitätssteigerung der Diagnostik und Therapie

6.3.1. Angestrebt wird eine adäquate Risikogruppenzuordnung als Voraussetzung für eine risiko-adaptierte Therapie durch zentrale Referenzbeurteilung der neuropathologischen Diagnose, der neuroradiologischen Diagnostik und des Liquorbefundes.

6.3.2. Angestrebt wird eine Verbesserung der Prognose durch Steigerung der Qualitätsstandards der drei Therapiemodalitäten durch zentrale Qualitätskontrolle der Strahlentherapie (Review der Bestrahlungstechnik, [Leipzig](#)), Chemotherapie (Studienzentrale) sowie enge Beratung bezüglich des operativen Vorgehens (Abtlg. Pädiatrische Neurochirurgie, Würzburg).

6.4. Evaluation prognostischer Faktoren

Faktoren, die in der Studie nicht für die Stratifikation in unterschiedliche Patientengruppen eingesetzt werden, sollen auf ihren prognostischen Wert hin untersucht werden. Relevante Faktoren könnten dann in einer Folgestudie eingesetzt werden

- Histopathologische Faktoren wie z.B.
 - Differenzierungsmerkmale ([Desmoplasie / Anaplasie](#))
 - immunhistochemische Merkmale
 - molekularbiologische Merkmale (z.B. c-myc, TrkC, β -catenin, LOH)
- Tumor
 - Größe präoperativ (größter Durchmesser in cm)
 - postoperativ (Resektionsradikalität)
 - Lokalisation/Ausdehnung
 - Folgen: Hydrozephalus
- Metastasen
 - Stadien (M1 vs. M2/M3 vs. M4)
- Response
 - auf Chemotherapie
 - auf Strahlentherapie
- Therapie
 - Qualität/Realisation
- Alter
 - (0 - 1,9 vs. 2 - 3,9 und 4 - 15,9 vs. 16 - 21)
- Geschlecht
- Größe des
 - > 4 Patienten vs. ≤ 4 Patienten pro JahrBehandlungszentrums

7. Studienfragen

HIT 2000

Medulloblastom	ohne Metastasen	Alter 4 - 21 Jahre
----------------	-----------------	--------------------

1. Wird durch eine hyperfraktionierte Strahlentherapie mit 68 Gy auf die Tumorregion (Streichung) die lokale Tumorkontrolle und das PFS gesteigert im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung?
2. Werden durch die Hyperfraktionierung der Bestrahlung bzw. durch die Reduktion der kraniospinalen Bestrahlungsdosis die Folgen der Strahlentherapie (z.B. neurokognitive Defizite, Leukenzephalopathie) vermindert und die Lebensqualität verbessert?

Prospektiv randomisierter Vergleich einer konventionellen Strahlentherapie (reduzierte kraniospinalen Dosis) mit einer hyperfraktionierten Strahlentherapie.

Medulloblastom	ohne Metastasen	Alter unter 4 Jahre
----------------	-----------------	---------------------

1. Führt die Verlängerung der postoperativen Chemotherapie durch 2 zusätzliche SKK-Zyklen zu einer Steigerung des PFS von Kindern unter 3 Jahren?

Konsekutiver Vergleich mit den entsprechenden Patienten der Studie HIT-SKK'92.

2. Können durch den Verzicht auf die Strahlentherapie die Spätfolgen vermindert und die Lebensqualität verbessert werden?

Vergleich der Patienten, die postoperativ 5 Zyklen Chemotherapie erhalten, mit Patienten, die wegen Resttumorpersistenz nach 3 Zyklen bestrahlt werden. Vergleich mit den entsprechenden Patienten der Studien HIT-SKK'92.

3. Führt eine fokale, konformale Bestrahlung nach 3 SKK-Zyklen zu einer verbesserten Prognose bei jüngeren Kindern mit klassischem Medulloblastom?

Vergleich der entsprechenden Patienten in HIT-SKK 92 und HIT-2000 (vor Amendment).

- Therapieänderung: siehe Amendment vom 5.12.05 -

Medulloblastom	mit Metastasen (M1sign. - M4)	Alter 4 - 21 Jahre
----------------	-------------------------------	--------------------

1. Kann durch eine hyperfraktionierte Strahlentherapie und durch die Kombination von zwei postoperativen SKK-Chemotherapiezyklen mit vier Erhaltungchemotherapieblöcken nach der Bestrahlung die Überlebensrate und das PFS verbessert werden?

2. Kann durch eine Hochdosischemotherapie (Therapieoption) bei Patienten mit sehr gutem Response auf konventionelle Chemotherapie die Überlebensrate verbessert werden?

Konsekutiver Vergleich mit den entsprechenden Patienten der Studie HIT'91.

Medulloblastom	mit Metastasen (M1sign. - M4)	Alter unter 4 Jahre
----------------	-------------------------------	---------------------

1. Kann durch eine Hochdosischemotherapie bei Patienten mit gutem Response auf konventionelle Chemotherapie die Überlebensrate und das PFS verbessert werden?

Konsekutiver Vergleich mit den entsprechenden Patienten der Studien HIT-SKK'92.

3. Kann durch eine dosisintensivere Induktionschemotherapie eine erhöhte Response-Rate und damit eine verbesserte Prognose erreicht werden?

Konsekutiver Vergleich der entsprechenden Patienten in HIT-SKK 92 und HIT-2000 (vor Amendment) und HIT-2000.

- Therapieänderung: siehe Amendment vom 5.12.05 -

stPNET	ohne Metastasen	Alter 4 - 21 Jahre
--------	-----------------	--------------------

1. Kann durch eine hyperfraktionierte Strahlentherapie und durch die Kombination von zwei postoperativen SKK-Chemotherapiezyklen mit vier Erhaltungchemotherapieblöcken nach der Bestrahlung die Überlebensrate und das PFS verbessert werden?
2. Kann durch eine Hochdosischemotherapie (Therapieoption) bei Patienten mit sehr gutem Response auf konventionelle Chemotherapie die Überlebensrate verbessert werden?

Konsekutiver Vergleich mit den entsprechenden Patienten der Studie HIT'91.

- Therapieänderung: siehe Amendment vom 20.11.04. -

stPNET	ohne Metastasen	Alter unter 4 Jahre
--------	-----------------	---------------------

Kann durch eine Hochdosischemotherapie bei Patienten mit gutem Response auf konventionelle Chemotherapie die Überlebensrate und das PFS verbessert werden?

Konsekutiver Vergleich mit den entsprechenden Patienten der Studien HIT-SKK'92.

- Therapieänderung: siehe Amendment vom 20.11.04. -

Ependymom ohne Metastasen, mit Resttumor	Alter 0 - 21 Jahre	E-HIT 2000-R
---	--------------------	--------------

1. Kann durch eine kurze, postoperative Chemotherapie vor der Bestrahlung eine Verbesserung der Überlebensrate und des PFS für Patienten mit postoperativem Resttumor erreicht werden?
2. Kann durch eine „in vivo“ effektivitätsgesteuerte Erhaltungchemotherapie die lokale Tumorkontrolle und die Überlebensraten verbessert werden?

Vergleich mit entsprechenden Patienten in HIT-SKK 92 und HIT-2000 (vor Amendment).

- Therapieänderung: siehe Amendment vom 5.12.05 -

Ependymom	ohne Metastasen, ohne Resttumor	Alter 4 - 21 Jahre
-----------	--	--------------------

Kann durch eine hyperfraktionierte lokale Strahlentherapie mit 68 Gy auf die Tumorregion und gegebenenfalls 72 Gy auf einen Resttumor gefolgt von intensiven SKK-Zyklen die lokale Tumorkontrolle und das PFS gesteigert werden im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung mit Sandwich- oder Erhaltungchemotherapie?

Konsekutiver Vergleich mit den entsprechenden Patienten der Studie HIT'91.

Ependymom,	ohne Metastasen, ohne Resttumor	Alter unter 4 Jahre
------------	--	---------------------

Kann durch eine postoperative Chemotherapie mit 5 SKK-Zyklen gefolgt von einer konventionell fraktionierten Lokalbestrahlung das PFS verbessert werden?

Konsekutiver Vergleich mit Kindern der Studie HIT-SKK'92 unter 3 Jahren.

Auch in den anderen Patientengruppen stellt sich die Frage, ob durch die neuen Therapiemaßnahmen die Überlebensraten und die Lebensqualität verbessert werden im Vergleich zu den Studien HIT'91 sowie HIT-SKK'92. Wegen der geringen Patientenzahlen ist jedoch weder ein randomisierter noch ein konsekutiver Vergleich statistisch sinnvoll. Zur Klärung der Frage, ob die konventionelle Strahlentherapie auch bei Kindern zwischen 3 und 3,9 Jahren durch eine intensive postoperative SKK-Chemotherapie ersetzt werden kann, muß z.B. genau beobachtet werden, ob in dieser Gruppe ohne Strahlentherapie gehäuft Rezidive auftreten. Schon bei dem Verdacht, dass dies der Fall sein könnte, muß die Studienkommission entscheiden, ob die Patienten von 3 - 3,9 Jahre zukünftig im Therapiearm AB4 behandelt werden müssen.

Übersicht Dokumentation

Diagnose Histologie	TM TM TM	Komplette prä- und früh postoperative neuroradiologische Diagnostik nach Würzburg * (Original-Bilder oder CD mit DICOM viewer !)
	TM TM TM	Liquorzytozentrifugenpräparate innerhalb 24 Std. nach Würzburg *(luftgetrocknet)
	TM TM TM	Histologie nach Bonn (Prof. Wiestler) (Teilnahmebedingung für Protokollpatienten)
	TM TM TM	Randomisierungsbogen nach Würzburg * (nur Medulloblastom, 4-21 Jahre, M 0)
	TM TM TM	Meldebogen nach Mainz (IMSD)
	TM TM TM	Ersterhebungsbogen nach Würzburg *
während der Therapie	TM TM TM	Neuroradiologische Verlaufsdiagnostik zur Responsebeurteilung nach Würzburg *
	TM TM TM	Liquorzytozentrifugenpräparate innerhalb 24 Std. nach Würzburg *(luftgetrocknet) (nur bei initialem Liquorbefall)
am Ende der Therapie	TM TM TM	Verlaufsdokumentationsbogen nach Würzburg *
	TM TM TM	Radiotherapiebogen und Kopien der Bestrahlungs- unterlagen nach Tübingen (PD Dr. R-D. Kortmann) (wird vom Strahlentherapeuten ausgefüllt)
6 Wochen nach Therapieende	TM TM TM	Statuserhebungsbogen nach Würzburg * mit kranialem MRT (Therapiefolgenbeurteilung)
½-jährlich	TM TM TM	Statuserhebungsbogen nach Würzburg *
bei einem Rückfall	TM TM TM	Rezidivmeldung nach Würzburg * mit neuroradiologischer Diagnostik und Liquorzytozentrifugenpräparaten
bei einem Todesfall	TM TM TM	Todesfallmeldung (Statuserhebungsbogen) nach Würzburg *

* Studienzentrale für Österreich in Graz

Die Dokumentation erfolgt auf den dafür vorgesehenen Dokumentationsbögen. Als erstes soll der **Meldebogen** (siehe Anhang A12.1.) an das IMSD nach Mainz geschickt werden. Der **Ersterhebungsbogen** (siehe Anhang A12.2.) wird vom IMSD versandt. Nach Eingang des Ersterhebungsbogens werden von der Studienleitung die **Verlaufsdokumentationsbögen (VDB)** versandt, die therapiebegleitend ausgefüllt und dann sofort an die Studienzentrale geschickt werden sollen. Diese Bögen dienen insbesondere der Qualitätskontrolle der Strahlen- und Chemotherapie. Folgende unterschiedliche Bögen sind vorhanden:

- VDB Strahlentherapie (siehe Anhang A12.8.)
- VDB Erhaltungchemotherapie HIT 2000 (siehe Anhang A12.3.)
- VDB SKK 2000-Chemotherapie, Zyklus 1-3 (siehe Anhang A12.4.)
- VDB SKK 2000-Chemotherapie, Zyklus 4-5 (siehe Anhang A12.5.)
- **VDB intensivierte Induktion, Zyklus 1-3 (siehe Anhang A12.6.)**
- **VDB Hochdosischemotherapie (siehe Anhang A12.7.)**

Nach Therapieende wird in regelmäßigen Abständen mit dem **Statuserhebungsbogen** (siehe Anhang A12.9.) der weitere Verlauf abgefragt.

Die Randomisierung (nur Medulloblastom, 4-21 Jahre, M 0) erfolgt mit dem **Randomisierungsbogen** (siehe Anhang A5) in der Studienzentrale.

Originale/Kopien aller bildgebenden Untersuchungen sind für die zentrale Auswertung an die Studienleitung zu schicken (siehe auch Abschnitt: Diagnostik). Der schriftliche Befund sollte als Kopie beigelegt werden. Aus diesem sollten die notwendigen Angaben über die Durchführung der Kontrastmitteldarstellung hervorgehen. Die zugesandten Original-Bilder werden innerhalb weniger Tage zurückgeschickt.

Die ausführliche Dokumentation der Strahlentherapie soll den zuständigen Pädiater vor Ort nicht belasten. Diese Dokumentation erfolgt durch die zuständigen Fachkollegen mittels spezieller Dokumentationsbögen, die vom Radiotherapie-Referenzzentrum ausgewertet werden.

Von den Kindern im Randomisierungszweig HIT 2000-AB4 soll innerhalb des 1. Jahres nach Therapieende die Kopie eines Audiogramms an die Studienzentrale geschickt werden.

Die Dokumentation der neuropsychologischen Diagnostik, der endokrinologischen Diagnostik und der Lebensqualität erfolgt getrennt im Rahmen der entsprechenden Begleitstudien.

Darüberhinaus sind alle Dokumentationsbelege erwünscht, die die Studienzentrale in die Lage versetzen, sich ein komplexes Bild von der Erkrankung des einzelnen Patienten zu machen. Am besten eignen sich hierfür die **Durchschläge von Arztberichten**, was keinen zusätzlichen Aufwand bedeutet.

Vor Beginn der postoperativen Therapie bzw. vor Beginn einer präoperativen Chemotherapie ist die Einwilligung der informierten Sorgeberechtigten einzuholen. Sind die Patienten ältere Kinder oder Jugendliche, die einwilligungsfähig sind, so sind sie in behutsamer Weise und in einer dem Alter angemessenen Form in das Aufklärungsgespräch und die Therapieentscheidung einzubeziehen. Die Sorgeberechtigten und gegebenenfalls die Patienten sind darüber zu informieren, dass sie die Studientherapie und die Randomisierung ablehnen können.

Es wird empfohlen, von den Sorgeberechtigten, eventuell auch vom Patienten, eine Einverständniserklärung für die Randomisierung und Therapie unterschreiben zu lassen, wobei auch ein Zeuge unterschreiben sollte (siehe Anhang A8.1.). Wird auf die Unterschrift der Sorgeberechtigten verzichtet, sollte das Aufklärungsgespräch und dessen Inhalte von dem aufklärenden Arzt und einem Zeugen schriftlich fixiert und unterschrieben werden.

Über Art und Risiken der Strahlentherapie ist gesondert von den Strahlentherapeuten aufzuklären.

Unverzichtbar ist die schriftliche Einwilligung der Sorgeberechtigten bzw. des Patienten in die Weitergabe der Patientendaten und deren maschinelle Verarbeitung (siehe Anhang A8.2.).

9. Diagnostik

HIT 2000

9.1. Primärdiagnostik präoperativ (studienspezifisch)

HIT 2000

- 1. Neurologische Untersuchung** (einschließlich Augenhintergrund)
(siehe Dokumentationsvorlage im Ersterhebungsbogen, Anhang A12.2.)
- 2. Magnetresonanztomographie (MRT), kranial**
(Falls MRT nicht verfügbar oder früh postoperativ nicht durchführbar: Computer-Tomographie vor und nach Kontrastmittelgabe; siehe Durchführungsrichtlinien 9.7.)
- 3. MRT, spinal**
(bei Verdacht auf ein Medulloblastom/PNET oder Ependymom sollte diese Untersuchung bereits präoperativ durchgeführt werden; siehe Durchführungsrichtlinien 9.7.)
- 4. Allgemeine präoperative Diagnostik**
(wie z.B. körperliche Untersuchung mit Maßen, Röntgen-Lungenaufnahme, EKG sowie Labor einschließlich Blutbild, BSG, Gerinnung und LDH)

Sämtliche Originalbilder ([oder CDs mit DICOM-viewer](#)) der prä- und früh postoperativen MRT (CT) bitte baldmöglichst mit dem Begleitschein an das neuroradiologische Referenzzentrum zur Beurteilung senden. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

Insbesondere Kinder unter 4 Jahren können sonst nicht in die Studie aufgenommen werden.

Zusätzliche Primärdiagnostik

HIT 2000

Es hängt weitgehend vom Zustand des Kindes ab, welche Untersuchungen präoperativ und welche nach Erholung des Kindes postoperativ durchgeführt werden können.

A) Schwangerschaftstest

Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muß eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

B) Tumor- und Metastasendiagnostik

Die studienspezifische prä- und postoperative Diagnostik umfaßt nur die Untersuchungen, die für die Durchführung und Dokumentation der Therapiestudie HIT 2000 notwendig sind. Darüber hinaus gibt es noch weitere Untersuchungen, die bei einem Patienten mit PNET/MB erforderlich oder in Einzelfällen empfehlenswert sind:

- | | |
|---------------------------|---|
| 1. Skelett-Szintigraphie | bei Knochen-/Gelenkschmerzen oder -schwellungen |
| 2. Knochenmarkzytologie | bei Anämie (aregenerativ), Granulozytopenie und/ oder Thrombozytopenie |
| 3. Schädelsonographie | bei offener Fontanelle |
| 4. Lymphknotensonographie | bei > 2 cm vergrößerten oder progredienten wachsenden Lymphknoten |
| 5. Octreo-Scan | zur Klärung bei nicht sicherem Nachweis eines Resttumors (z.B. bei verspäteter postoperativer Resttumordiagnostik) oder bei einem unsicheren Metastasennachweis |

C) Residualschadensyndrom

Diese Untersuchungen dienen dazu, bereits bestehende Defizite zu erkennen. Darüberhinaus soll ein Basisstatus erhoben werden, damit später auftretende Defizite als therapiebedingt erkannt werden können.

1. Neurophysiologische Untersuchungen

- 1.1 EEG
- 1.2 VEP u.a. evozierte Potentiale
- 1.3 augenärztliche Untersuchung (Sehkraft, Gesichtsfeld usw.)
- 1.4 Hörprüfung

2. Neuropsychologische Testung und Lebensqualität

Da der Beurteilung der neurokognitiven Spätfolgen sowie der Lebensqualität der Patienten eine besondere Rolle zukommt, wird eine spezielle Begleitstudie zu diesem Problemkomplex durchgeführt. Das praktische Vorgehen ist dem gesonderten Studienprotokoll zu entnehmen, das für die Studie HIT 2000 von Herrn Dipl. Psych. Dr. Ottensmeier verfaßt wurde. Darüber hinaus werden die Patienten der Gruppe „Medulloblastom -- ohne Metastasen -- Alter 4 - 21 Jahre“ diesbezüglich im Rahmen eines Teilprojekts des „Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ untersucht (siehe Abschnitt 18.1. Begleitstudien).

3. Neuro-Endokrinologische Diagnostik

Da auch die neuro-endokrinologischen Defizite sowie die Hormonsubstitution von großer Bedeutung für die weitere Entwicklung der Patienten sind, wird eine spezielle Begleitstudie zu diesem Problem-komplex durchgeführt. Das praktische Vorgehen ist dem gesonderten Studienprotokoll zu entnehmen, das für die Studie HIT 2000 von Herrn Prof. Dr. Dörr verfaßt wurde (siehe Abschnitt 18.2. Begleitstudien).

1. Neurologische Untersuchung

(siehe Dokumentationsvorlage im Ersterhebungsbogen, Anhang A12.2.)

2. früh postoperative (nach 24 - 48 / spätestens 72 Stunden)**Magnetresonanztomographie, kranial**

(Falls MRT nicht verfügbar: Computer-Tomographie vor und nach Kontrastmittelgabe. Zur besseren Vergleichbarkeit prä- und postoperativ die gleiche Methode einsetzen; siehe Durchführungsrichtlinien 9.7.)

Dies ist auch bei Kindern, die postoperativ noch intubiert sind, möglich und sinnvoll.

3. MRT, spinal

(Falls diese Untersuchung nicht präoperativ durchgeführt wurde, sollte sie spätestens bis zur Stratifizierung vorliegen; siehe Durchführungsrichtlinien 9.7.)

4. Liquorzytologie

Nur wenn postoperativ Tumorzellen im lumbal gewonnenen Liquor nachweisbar sind, muß eine Untersuchung des Liquors unmittelbar vor Beginn der postoperativen Therapie -in der Regel am 14. postoperativen Tag- erfolgen (Bitte die Durchführungsrichtlinien für die Herstellung von Cytospin-Präparaten beachten; siehe Anhang A9.3.).

Eine zentrale Beurteilung ungefärbter, luftgetrockneter Zytosentrifugenpräparate für die Immunzytologie ist erforderlich. Bitte die Präparate innerhalb von 24 Stunden an die Studienleitung senden.

Die Verlaufsdiagnostik (einschließlich der Untersuchungszeitpunkte) und die Überwachung während der Therapie ist abhängig von der Therapiegruppe und wird bei den Erläuterungen der jeweiligen Chemotherapie (siehe Abschnitt 13) und bei den Erläuterungen der jeweiligen Patientengruppe (siehe Abschnitt 12) beschrieben. Die Verlaufsdiagnostik muß jedoch auch zusätzlich in Abhängigkeit von Beschwerden und Symptomen der Patienten durchgeführt werden. Sowohl kraniale und spinale MRT's, als auch die Liquorzytologie sollen nach den Durchführungsrichtlinien (MRT: siehe Abschnitt 9.7.; Liquorzytologie: siehe Anhang A9.3.) erfolgen.

Studienpatienten sind bei entsprechendem Alter und vorgegebener Tumorlokalisation alle Patienten mit einem PNET, d.h. Medulloblastom (einschließlich der desmoplastischen Variante), zerebralen Neuroblastom, Pineoblastom sowie Ependymoblastom, und mit einem Ependymom vom WHO °II und °III.

Für die lichtmikroskopische und immunhistochemische Untersuchung muß genügend Tumormaterial zur Verfügung gestellt werden. Es sollte in Formalin (10 %) fixiert und in Paraffin gebettet werden.

Die histopathologische Diagnose wird vom lokalen Neuro-Pathologen gestellt.

Bei der Beurteilung von Hirntumoren werden die Richtlinien der WHO-Klassifikation und Graduierung von Tumoren des Nervensystems zugrunde gelegt (Kleihues et al. 1993). Die Klassifikation erfolgt entsprechend dem überwiegend vorliegenden Zelltyp. Die Tumoren werden entsprechend dem Ausmaß der Anaplasie vier Malignitätsgraden zugeordnet.

Eine zentrale Beurteilung durch das **Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie** (Leiter: Prof. Dr. med. O. D. Wiestler) ist in Therapiestudien notwendig, damit die histologische Klassifizierung der Hirntumoren und die Malignitätsgraduierung nach einheitlichen Kriterien durchgeführt werden kann. Ohne eine einheitliche, zentrale histologische Klassifizierung sind Auswertungen der Behandlungsergebnisse wenig aussagekräftig und international nicht vergleichbar.

***Nur Patienten, von deren Tumor eine Referenzbeurteilung vorliegt,
können als Protokollpatienten geführt werden.***

Die an der Therapiestudie teilnehmenden Kliniken müssen dafür Sorge tragen, dass für die histologische Beurteilung und Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen im Rahmen der Studie HIT 2000 ein repräsentativer Paraffinblock (leihweise) oder 12 Leerschnitte an das Referenzzentrum verschickt werden:

**Hirntumor-Referenzzentrum
Institut für Neuropathologie
der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: (0228) 287 6606
Fax: (0228) 287 4331
referenzzentrum@uni-bonn.de**

Zur Durchführung von begleitenden molekulargenetischen Untersuchungen wird am Referenzzentrum **unfixiertes, frisch gefrorenes Tumorgewebe von Hirntumoren** zentral asserviert, und von dort an die entsprechenden wissenschaftlichen Projektgruppen weitergegeben (siehe Abschnitt 18: Begleitstudien, siehe Anhang A 9.5.: Anleitung zur Asservierung von Frischgewebe).

Diesen Begleituntersuchungen kommt in der weiteren Laufzeit der Studie eine erhöhte Bedeutung zu. Daher werden die Kliniken gebeten, eine/n für den Materialverband zuständige /n Mitarbeiter/in zu nennen, damit der Materialversand verbessert werden kann. Auf einem Begleitschein können vom Einsender Angaben zur Verwendung/Rücksendung des Materials gemacht werden (siehe Anhang).

Bei allen Patienten muß ca. 6 Wochen nach Ende der Therapie eine ausführliche Abschlußuntersuchung durchgeführt werden, die sowohl den Remissionstatus als auch das Residualschadenssyndrom erfassen soll. Die Untersuchungen müssen nicht alle an ein und demselben Tag stattfinden.

Die Dokumentation der Abschlußdiagnostik erfolgt mit dem Statuserhebungsbogen (Anhang A12.9).

1. Neurologische und körperliche Untersuchung

(siehe Dokumentationsvorlage im Statusbogen, Anhang A12.9.)

2. MRT, kranial

3. MRT, spinal

Obligat: 1. wenn bei der initialen Diagnostik eine spinale Metastasierung nachweisbar war
2. bei allen Patienten, die nicht spinal bestrahlt wurden

Sämtliche Originalbilder der MRT bitte baldmöglichst mit dem Begleitschein an das neuroradiologische Referenzzentrum zur Beurteilung senden. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

4. Liquorzytologie

1. wenn bei der initialen Diagnostik Tumorzellen im lumbalen Liquor nachweisbar waren
2. bei allen Patienten, die nicht spinal bestrahlt wurden

Eine zentrale Beurteilung ungefärbter und luftgetrockneter Zytocentrifugenpräparate für die Immunzytologie ist erforderlich. Bitte die Präparate innerhalb von 24 Stunden an die Studienleitung senden.

5. Neurophysiologische Untersuchungen

5.1. Augenärztliche Untersuchung: - Sehkraft
- Gesichtsfeld
- brechende Medien
- Augenhintergrund

5.2. Hörprüfung (Audiogramm, **bitte Zusendung einer Kopie im 1. Jahr nach Therapie-Ende**)

fakultativ:

5.3. EEG

5.4. VEP u.a. evozierte Potentiale

6. Neuro-Endokrinologische Diagnostik

Unbedingt als Screening erforderlich sind: Körpermaße, Knochenalter, T3/T4/TSH, IGF-BP3. Da auch die neuro-endokrinologischen Defizite sowie die Hormonsubstitution von großer Bedeutung für die weitere Entwicklung der Patienten sind, wird eine spezielle Begleitstudie zu diesem Problem-komplex durchgeführt. Das praktische Vorgehen ist dem gesonderten Studienprotokoll zu entnehmen, das für die Studie HIT 2000 von Herrn Prof. Dr. Dörr verfaßt wurde (siehe Abschnitt 18: Begleitstudien).

7. Nephrologische Diagnostik

- 7.1. Untersuchung der glomerulären Funktion: Serum-Kreatinin und ggf. GFR-Bestimmung mittels ⁵¹Cr-EDTA-Clearance
- 7.2. Untersuchung der tubulären Funktion: Elektrolyte (Ca/Ph), Eiweiß und Kreatinin im Serum und Urin; Phosphat-Rückresorption u.s.w.; ggfls. BGA, Aminosäuren im Urin und spezielle nuklear-medizinische Tests

8. Sonstige Untersuchungen

- 8.1. Blutbild, komplett
- 8.2. Serumlaborparameter: Kalzium, Magnesium, Transaminasen, gammaGT, LDH, alkalische Phosphatase
- 8.3. Röntgen-Thorax, KMP und/oder Skelett-Szintigramm, wenn bei der initialen Diagnostik Metastasen nachweisbar waren

Nach der Abschlußuntersuchung, die 6 Wochen nach Therapieende durchgeführt wird, kommt der neurologischen und körperlichen Untersuchung die größte Bedeutung zu. Von ihr hängt ab, welche speziellen Kontrolluntersuchungen zusätzlich zur Routinediagnostik erforderlich sind. Die Untersuchungsintervalle sollten sich in den unten angegebenen Zeiträumen individuell nach dem Zustand des einzelnen Patienten richten. Bei Rezidivverdacht sollten die Richtlinien für die Primär-diagnostik beachtet werden.

	im 1. Und 2. Jahr nach Therapieende	im 3. - 5. Jahr nach Therapieende	im 6. – 10. Jahr nach Therapieende
Neurologische Untersuchung	alle 1½ - 2 Monate	alle 3 - 6 Monate	alle 6 - 12 Monate
MRT, kranial (Ausnahme: CT)	alle 3 - 4 Monate	alle 6 - 9 Monate	alle 12 Monate
MRT, spinal	alle 6 Monate *		
Liquorzytologie	alle 6 Monate *		
<hr/>			
Vorstellung beim Strahlentherapeuten	6 Monate nach Ende der RT, anschließend 1 x / Jahr		
Augenarzt	2 x / Jahr	1 x / Jahr	individuell
Audiogramm	1 x / Jahr * ¹	individuell	individuell
EEG / evoz.Poten.	individuell		
Neuropsychologie/ Lebensqualität	siehe entsprechende Richtlinien im Begleitstudienprotokoll		
Neuroendokrinologie (Begleitstudie)	mindestens 1 x / Jahr Basalwerte (T3/T4/TSH, IGF-BP3) Körpermaße bei jedem Untersuchungstermin		
Blutbild	alle 6 - 8 Wochen	1 x / Jahr	
Nierenfunktion Serumwerte	1 x / Jahr individuell in Abhängigkeit von den Vorergebnissen		

*) wenn primär nur chemotherapiert wurde und bei Patienten mit initialem Stadium M1-3

*¹) Wir bitten um Zusendung einer Ton-Audiometrie (Kurven) im 1. Jahr nach Therapieende.

Die initiale Beurteilung erfolgt durch den örtlichen (Neuro-)Radiologen !

Die Beurteilung sollte so abgefaßt werden, dass der behandelnde bzw. dokumentierende Arzt die notwendigen Angaben z.B. zur Tumogröße (prä- und ggf. postoperativ) sowie zum Ausmaß einer Metastasierung (auch quantitativ) problemlos in den Ersterhebungs- und Verlausbogen übertragen kann.

Das zentrale neuroradiologische Review (Neuroradiologie Würzburg, Leiter: Prof. Dr. L. Soly-mosi) sollte für alle Studienpatienten durchgeführt werden. Es ist zum Ausschluß von ZNS-Metastasen **unbedingt notwendig** vor der Randomisierung in der Patientengruppe „Medulloblastom -- ohne Metastasen -- Alter 4 - 21 Jahre“ sowie vor Therapiebeginn in den Patientengruppen „Medulloblastom -- ohne Metastasen -- Alter unter 4 Jahren“ **und Ependymome (postoperativer Resttumor)** und zur neuroradiologischen Responsebeurteilung bei einem Resttumor oder einer ZNS-Metastasierung. Die zentrale Verlaufsbeurteilung erfolgt bis zum Erreichen einer kompletten Remission.

Sämtliche Originalbilder ([oder CD mit Dicom-Viewer](#)) der prä- und postoperativen kranialen MRT/CT sowie der spinalen MRT sollen komplett verschickt werden an:

HIT Neuroradiologisches Referenzzentrum
Abteilung für Neuroradiologie
der Universitäts-Kliniken
z.H. Frau PD Dr. M. Warmuth-Metz
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de
warmuth@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de
Tel.: 0931-201-34626/ -34799
Fax: 0931-201-34685

Prinzipiell ist wegen der fehlenden Strahlenbelastung und der multiplanaren Darstellungsmöglichkeiten die MRT der CT vorzuziehen. Diese Methode hat sich zudem zur Standardmethode in der Abklärung zerebraler und spinaler Fragestellungen entwickelt. Nur wenn eine MRT nicht verfügbar ist oder absolute Kontraindikationen (z.B. ferromagnetische Metallfremdkörper) bestehen, kann ausnahmsweise auf die CT ausgewichen werden. Wenn die früh postoperative Untersuchung nur mit CT durchführbar ist, soll die präoperative Untersuchung zusätzlich zur MRT auch mit CT ohne und mit Kontrastmittel erfolgen. Die spinale Diagnostik ist (mit Ausnahme von Kontraindikationen) immer mit der MRT durchzuführen.

Die prä- und erste postoperative MRT/CT muß als Nativ- und KM-Untersuchung immer in identischer Schichtung vorliegen und soll 24 - 48 Stunden nach der Operation angefertigt werden. Zur besseren Vergleichbarkeit muß eine entsprechende präoperative Untersuchung vorliegen. Der vorgegebene Zeitabstand zur Operation muß eingehalten werden, da nach mehr als 48 - 72 Stunden unspezifische postoperative Schrankenstörungen nicht mehr sicher von tumorbedingten Schrankenstörungen unterschieden werden können.

Durchführung der MRT:

MRT des Kopfes:

Mindestanforderungen:

T2-SE-Doppelechosequenz axial. TSE-Sequenzen sind ebenfalls zulässig, wenn auch nicht erwünscht. Die Protonendichtesequenz kann durch FLAIR ersetzt werden. Schichtdicke maximal 6 - 7 mm.

T1-SE-Sequenz ohne und mit Kontrastmittel axial (aus Gründen der Vergleichbarkeit). Keine Gradientenechosequenz verwenden. Schichtdicke und Position möglichst wie in der T2-SE-Sequenz. Optional zusätzlich T1-SE-Sequenz nach KM-Gabe in einer oder zwei der anderen Raumachsen.

Es ist auf eine Vergleichbarkeit zu vorherigen Untersuchungen zu achten. Die Schichtebene und die Sequenzen sind nicht zu wechseln. Wenn eine axiale T2-Wichtung nicht vorhanden war, sollte diese zusätzlich durchgeführt werden. Der Maßstab muß mit abgebildet sein.

Spinale MRT:

Mindestanforderung:

T1-gewichtete sagittale Schichten [des gesamten Liquorraumes](#) nach KM-Gabe (so dass die Untersuchung im Anschluß an die kraniale Diagnostik durchgeführt werden kann). Die Schichtdicke beträgt [3](#) mm. Bei unklaren Befunden (z.B. Gefäße nicht sicher von einer Meningeose abgrenzbar) müssen zusätzlich in der fraglichen Region axiale Schichten durchgeführt werden.

T2-gewichtete Schichten (Gradientenechosequenz bzw. TSE-Sequenz) sind nur bei Metastasen, die kein Kontrastmittel aufnehmen, in manchen Fällen sinnvoll, sollten also bei negativem Befund im kontrastmittelverstärkten T1-Bild möglichst durchgeführt werden.. Die native T1-Messung ist zwar im Zweifelsfall sinnvoll und sollte - wenn die Untersuchung nicht im Zusammenhang mit der zerebralen MRT durchgeführt wird - auch vorliegen. Wenn man beide Untersuchungen an einem Termin durchführt, kann man aber auf diese Messung verzichten, um eine umständliche mehrfache Umlagerung des Patienten zu vermeiden.

Kontrastmittelapplikation:

Dosierung nach den Empfehlungen der Gesellschaft für Kinderradiologie. Applikation langsam i.v. oder als Infusion. Scanbeginn frühestens nach Beendigung der Applikation.

Untersuchungszeitpunkte:

Diese sind ausführlich angegeben in den Abschnitten über die spezielle Diagnostik, in den Therapie-Erläuterungen für die verschiedenen Patientengruppen und im Nachsorgeschema. Falls therapie-bedingte Veränderungen wie z.B. eine Leukenzephalopathie vermutet werden, ist das neuroradio-logische Referenzzentrum daran interessiert, außerplanmäßig Kontrollen zugeschickt zu bekommen.

Studienpatienten:

Alle von den teilnehmenden Kliniken gemeldeten Kinder und jungen Erwachsenen bis zum vollendeten 21. Lebensjahr mit einem intrakraniell lokalisierten und während der Rekrutierungsphase neu diagnostizierten:

1. **Medulloblastom (PNET, Kleinhirn),**
einschließlich desmoplastischer und melanotischer Variante
und **Medulloblastom**
2. **supratentoriellen PNET,**
einschließlich **Ependymoblastom, Pineoblastom**
und **cerebralem Neuroblastom**
- 3.1. **anaplastischen Ependymom WHO° III**
- 3.2. **Ependymom WHO° II**

Zusätzlich müssen alle der nachfolgenden Bedingungen erfüllt sein:

- Die komplette studienspezifische **Diagnostik** muß durchgeführt worden sein. Die MRT-Bilder (kranial/spinal), die Liquorpräparate und die Histologie müssen von dem jeweiligen Referenz-zentrum möglichst vor Therapiebeginn beurteilt worden sein.
- **Die Patienten selbst (immer bei Jugendlichen) und/oder deren Eltern müssen ihre Einwilligung zur Therapie und falls vorgesehen zur Randomisierung geben.**
- Die Patienten dürfen bisher noch keine Strahlen- oder Chemotherapie erhalten haben.
- Die Patienten müssen den 1. Tag der postoperativen Strahlen- oder Chemotherapie überlebt haben.
- Die Patienten dürfen außer der Tumorerkrankung und ihren Folgen keine weiteren Erkrankungen haben, welche die Durchführung der Therapie unmöglich oder unzumutbar machen.
- Der Tumor ist kein Zweitmalignom.
- Es darf keine Schwangerschaft bestehen (Test); während der Therapie muss eine adäquate Kontrazeption durchgeführt werden.

Ausschlußkriterien:

Primärlokalisation: **Hirnstamm (Pons/Medulla oblongata)**

Histologie: **PNET mit Anteilen eines atypischen teratoiden/Rhabdoid-Tumors und Medulloepitheliom**

Die primäre statistische Auswertung erfolgt nach dem Intent-to-Treat-Prinzip. In diese Analyse werden alle Studienpatienten mit eingeschlossen. Zusätzlich soll eine per-Protokoll-Auswertung durchgeführt werden. Die per-Protokoll-Auswertung versteht sich explorativ. Das Maß der Abweichung der Ergebnisse von Intent-to-Treat- und per- Protokoll-Analyse kontrolliert die Qualität der Studiendurchführung. Als per-Protokoll-Patienten werden definiert:

per-Protokoll-Patienten:

Alle Studienpatienten mit einer protokollgerechten Realisation der Therapie unter Berücksichtigung der *Dosismodifikationen*.

Therapierealisation:	protokollgerecht	noch akzeptabel
Chemotherapie-IST-Dosis = % SOLL-Dosis	95% - 100%*	$\geq 80\%$
Bestrahlungs-IST-Dosis = % SOLL-Dosis	100%	$\geq 90\%$
Zeitintervalle von der Operation bis zur Chemotherapie/Bestrahlung	2 Wochen	4 Wochen
Erhaltungchemotherapieblöcke (8 vorgesehen)	6	4

* auch bei Reduzierung aufgrund vorgeschriebener Dosismodifikationen = 100%

Individueller Studienabbruch:

Folgende Kriterien bewirken ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie:

- Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wird zurückgezogen.
- Die Therapie muß aufgrund einer individuellen Toxizität abgebrochen werden.
- Bereits während der Therapie zeigt sich eine eindeutige Progression der Erkrankung.

Im Rahmen der Studie sollen folgende Patientengruppen, die nicht in die Studie selbst aufgenommen werden, beobachtet werden.

Beobachtungspatienten:

Kategorie 1:

Patienten, bei denen vor Aufnahme in die Studie eine Zustimmung zu der im Protokoll vorgesehenen Therapie oder - falls im individuellen Therapieprotokoll vorgesehen - eine Randomisierung verweigert wurde, die aber ansonsten alle übrigen Kriterien eines Studienpatienten erfüllen.

Kategorie 2:

Alle Patienten bis 21 Jahre mit einem Tumor, der bezüglich Histologie und Lokalisation den Studienpatienten entspricht, auf die aber mindestens eines der anderen Kriterien für Studienpatienten nicht zutrifft. Ausgenommen sind Patienten der Kategorie I.

Begleitpatienten:

Patienten mit einem Alter über 21 Jahre, die alle anderen Kriterien für Studienpatienten erfüllt haben.

sonstige Patienten:

Patienten, die dennoch von der Studienzentrale HIT 2000 unabhängig von der durchgeführten Therapie erfaßt werden als Ersatz für die 1997 beendete Dokumentationsstudie HIT-DOK.

Patienten:

1. mit einem PNET oder Ependymom des Rückenmarks
2. Patienten mit einem ZNS-Tumor von WHO °III oder °IV, die keine Studienpatienten der HIT-GBM- oder Keimzelltumor- Studie sind

Randomisierungen werden nur bis zum 31.12.2006 vorgenommen (Amendment 13)!

Medulloblastom ohne Metastasen Alter 4 - 21 Jahre

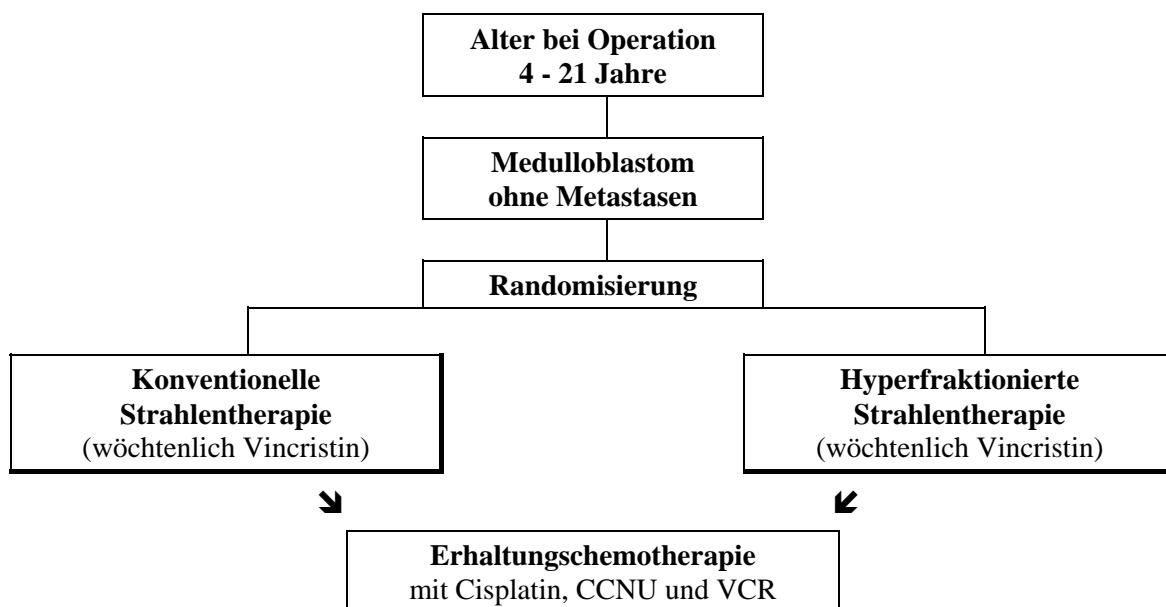
Es müssen alle Bedingungen, die einen Patienten als Studienpatienten qualifizieren, erfüllt sein (siehe Kap. 10). Dann erst erfolgt unmittelbar nach histopathologischer Diagnosesicherung (Neuropathologisches Referenzzentrum) sowie dem Ausschluß von Metastasen (Neuroradiologisches Referenzzentrum: MRT/CT und Studienleitung: Liquor) die **Meldung** eines Patienten durch

Übermittlung des Randomisierungsbogens

Deutschland: **per Fax (0931/201-27772)** oder **HITCHEM@mail.uni-wuerzburg.de**

Österreich: auch die Randomisierung der österreichischen Patienten erfolgt in der Studienzentrale Würzburg

Das Ergebnis der Randomisierung wird umgehend per Fax oder e-mail mitgeteilt.



Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach dem postoperativen Vorhandensein eines Resttumors und dem Geschlecht der Patienten.

Es ist wichtig, dass Eltern oder Sorgeberechtigte und dem Alter entsprechend auch der Patient über Sinn und Inhalt der Studie und die Randomisierung aufgeklärt werden und das Einverständnis eingeholt wird.

Unabhängig von der Randomisierung erfolgt die schriftliche Meldung eines Patienten direkt mit dem **Meldebogen für neu aufgenommene Patienten** (Vermerk: HIT 2000) an das:

Deutsches Kinderkrebsregister
Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation
Universität Mainz, 55101 Mainz

12. Detaillierte Erläuterungen zur Stratifizierung und Therapie der verschiedenen Patientengruppen

HIT 2000

12.1. Medulloblastom

ohne Metastasen

HIT 2000-AB4
Alter 4 - 21 Jahre

Voraussetzungen für die Stratifizierung in diese Patientengruppe

- | | | |
|--------------------------|-------------------|------------------------|
| 1. Histologie: | Medulloblastom | (zentrale Beurteilung) |
| 2. Alter: | 4 - 21 Jahre | |
| 3. MRT, kranial/spinal: | keine Metastasen | (zentrale Beurteilung) |
| 4. Liquor: | keine Tumorzellen | (zentrale Beurteilung) |
| 5. Zusatzuntersuchungen: | keine Metastasen | |

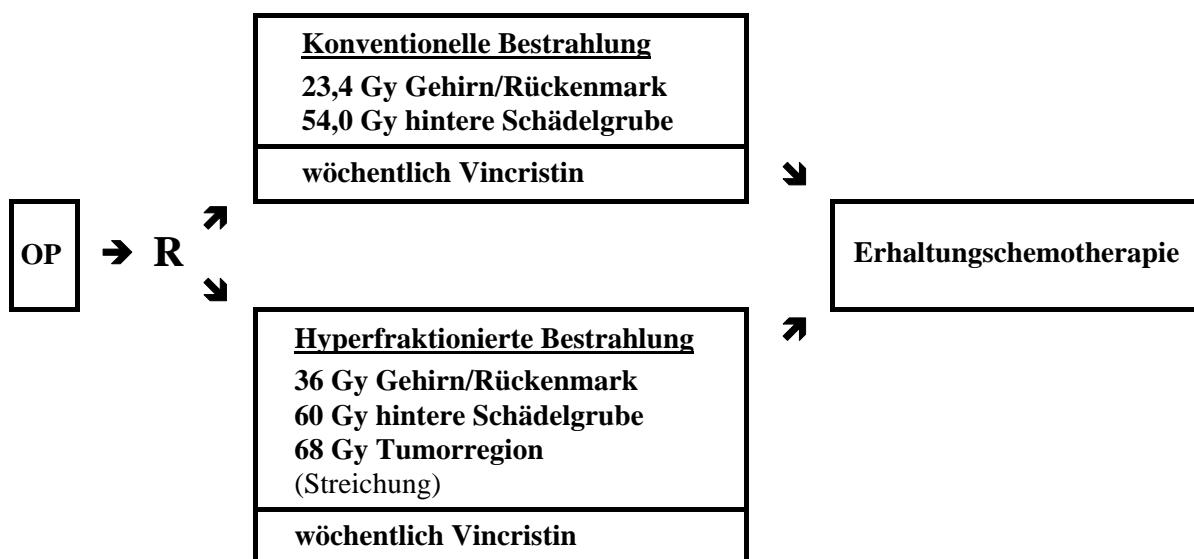
Postoperativ wird die histopathologische Diagnose vom örtlichen Pathologen gestellt. Vor der Randomisierung sollte zusätzlich die Referenzbeurteilung (Bonn) vorliegen. Die Randomisierung der Strahlentherapie erfolgt nur bis zum 31.12.2006 (angestrebte Randomisierungszahl erreicht, Amendment 13). Ab 01.01.2007 gilt für alle Patienten des Studienzweiges HIT2000-AB4 eine Interim-Empfehlung zur Behandlung gemäß dem konv.-reduzierten Arm (Standard-Arm (I) mit VCR und 8 Blöcken Erhaltungs-Chemotherapie).

Das prä- und früh postoperative MRT sowie das spinale MRT und Liquorpräparate müssen der Studienzentrale für die Stratifizierung und Randomisierung vorliegen.

Kinder (M0, Alter 4-21 Jahre) mit ausgeprägt diffus anaplastischem Medulloblastom sowie Kinder mit großzelligem Medulloblastom (**referenzhistologische Bestätigung dieser Varianten notwendig**) werden entsprechend Protokoll HIT'91 mit einer höheren kraniospinalen Dosis bestrahlt (kraniospinal 35,2 Gy, Aufsättigung lokal bis 55,0 Gy), genaue Angaben durch das Referenzzentrum für Strahlentherapie.

Postoperativ werden Studienpatienten randomisiert in einen der zwei Studienarme:

Die Meldung zur Randomisierung erfolgt an die Studienleitung (siehe Abschnitt 11: Randomisierung). Die Randomisierung erfolgt erst nach Erfüllung der o.g. Voraussetzungen unmittelbar nach Eingang des Randomisierungsbogens (siehe Anhang A5) bei der Studienleitung.



Im Rahmen dieser randomisierten Phase-III-Studie werden die Patienten postoperativ entweder mit einer konventionell fraktionierten (Standardarm) oder hyperfraktionierten Strahlentherapie (experimenteller Arm) der kraniospinalen Achse, gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube behandelt. In beiden Armen wird wöchentlich Vincristin simultan zur Bestrahlung gegeben.

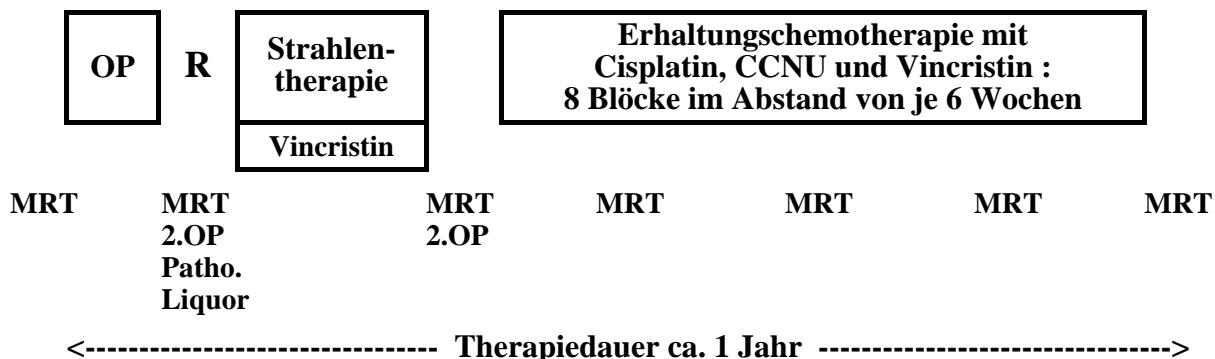
Standardarm (I):

Konventionell fraktionierte Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse bis 23,4 Gy mit 1,8 Gy, 5 mal pro Woche, gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube bis 54,0 Gy (5 mal 1,8 Gy pro Woche, siehe Abschnitt 14, Tabelle 1).

Experimenteller Arm (II):

Hyperfraktionierte Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse bis 36,0 Gy mit 2 x 1,0 Gy pro Tag in einem Abstand von mindestens 6 bis maximal 8 Stunden, 5 mal pro Woche, gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube bis 60,0 Gy. Anschließend wird die primäre Tumorregion bis kumulativ 68,0 Gy (postoperatives Tumorbett einschließlich evtl. Resttumor mit 1,0 cm Sicherheits-saum) weiter aufgesättigt. (**Passage gestrichen**) (siehe Abschnitt 14, Tabelle 2).

Übersicht: Therapie und Diagnostik



R	=	Randomisierung
MRT	=	Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)
2.OP	=	Zweit-Operation (siehe Empfehlungen)
Patho.	=	Block oder Schnitte an das Referenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie (Bonn) schicken
Liquor	=	luftgetrocknete Liquor-Zytozentrifugenpräparate innerhalb von 24 Stunden an Studienleitung schicken

Indikationen für Zweitoperationen (2.OP)

Wenn postoperativ oder nach der vollständigen Bestrahlung noch Tumorreste nachweisbar sind, muß mit dem örtlichen Neurochirurgen und mit der Studienzentrale bzw. einem Neurochirurgen der Studienkommission eine sofortige Zweitoperation zur Nachresektion diskutiert werden. Durch die Zweitoperation darf das Kind jedoch nicht gefährdet werden.

Zentrale Auswertung der bildgebenden Diagnostik

Sämtliche Originalbilder der prä- und früh postoperativen Untersuchungen sind mit dem Begleitschein baldmöglichst an das neuroradiologische Referenzzentrum zu senden. Die Bilder der folgenden Untersuchungen müssen verschickt werden, wenn postoperativ noch ein Resttumor nachweisbar war. Die Zeitpunkte der MRT-Untersuchungen sind in der Übersicht der Erhaltungskemotherapy angegeben. Auch bei Rezidiv(-verdacht) unbedingt Bilder schicken. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

Chemotherapie während der Strahlentherapie

Patienten, die postoperativ bestrahlt werden, erhalten während der Bestrahlung eine Chemotherapie:

Vincristin: 1,5 mg/m² i.v. (max. 2 mg)

Vincristin wird während der Strahlentherapie 1x wöchentlich i.v. gegeben, wobei in der Regel die Zahl von 8 Injektionen nicht überschritten werden soll.

Erhaltungs-Chemotherapie

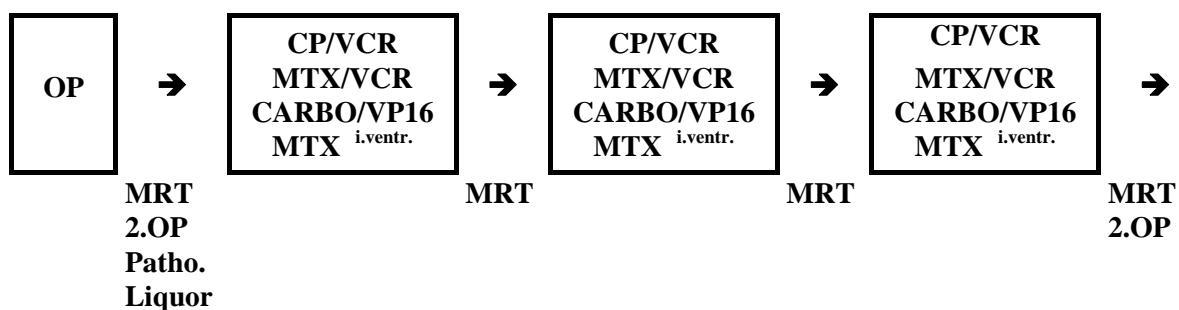
6 Wochen nach Abschluß der Strahlenbehandlung beginnt die Erhaltungskemotherapy mit **Cis-platin, CCNU und Vincristin** (siehe Erhaltungskemotherapy-Übersicht).

Voraussetzungen für die Stratifizierung in diese Patientengruppe

- 1. Histologie:** **Medulloblastom** (zentrale Beurteilung)
- 2. Alter:** **unter 4 Jahre**
Die Altersgrenze ist wegen des experimentellen Charakters dieses Therapieprotokolls unbedingt einzuhalten
- 3. MRT, kranial/spinal:** **keine Metastasen** (zentrale Beurteilung)
- 4. Liquor:** **keine Tumorzellen** (zentrale Beurteilung)
- 5. Zusatzuntersuchungen:** **keine Metastasen**

Postoperativ wird die histopathologische Diagnose vom örtlichen Pathologen gestellt. Vor der Stratifizierung in diese Patientengruppe sollte zusätzlich die Referenzbeurteilung (Bonn) vorliegen. Das prä- und früh postoperative MRT sowie das spinale MRT und Liquorpräparate sollten der Studienzentrale für die Stratifizierung vorliegen.

Postoperativ erhalten alle Studienpatienten zunächst 3 Zyklen HIT-SKK 2000



MRT	=	Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)
2.OP	=	Zweit-Operation (siehe Empfehlungen)
Patho.	=	Block oder Schnitte an das Referenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie (Bonn) schicken
Liquor	=	luftgetrocknete Liquor-Zytozentrifugenpräparate innerhalb von 24 Stunden an Studienleitung schicken

Der zweite und dritte Chemotherapiezyklus wird immer dann durchgeführt, wenn die MRT-Kontrolluntersuchung zwei Wochen nach Abschluß des vorhergehenden Zyklus kein Lokalrezidiv bzw. keine Resttumorprogression und keine intrakranielle Metastasierung zeigte.

Bei Nachweis von Resttumor und auch nur bei Verdacht auf Resttumor muß möglichst durch eine Zweit-Operation (2. OP) mit Resektion von tumorverdächtigem Gewebe das Vorhandensein vitalen Tumorgewebes untersucht werden.

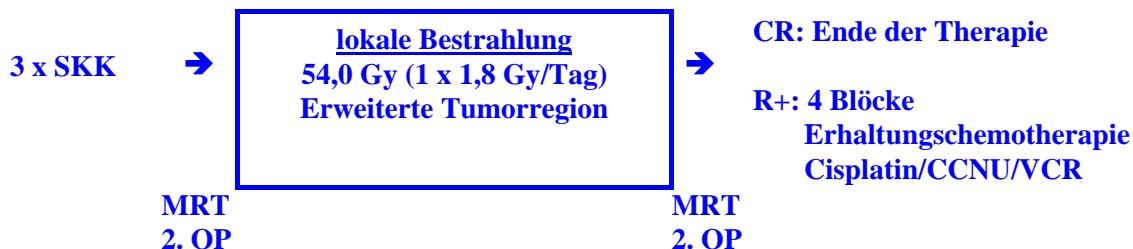
Die erweiterte Stratifizierung erfolgt entsprechend dem Amendment Nr. 7 vom 05.12.05 nach dem histologischen Subtyp.

Studienpatienten mit klassischem Medulloblastom erhalten unabhängig vom postoperativen Resttumorstatus anschließend an die 3 Zyklen HIT-SKK eine konventionell fraktionierte, lokale Radiotherapie der erweiterten Tumorregion (ohne wöchentliche Vincristin-Gaben), wenn sie mindestens 18 Monate alt sind.

Studienpatienten mit desmoplastischem Medulloblastom erhalten nur dann eine lokale Radiotherapie der erweiterten Tumorregion, wenn nach 3 Zyklen HIT-SKK ein Resttumor vorliegt und wenn sie mindestens 18 Monate alt sind.

Die Bestrahlung wird begonnen, sobald die hämatologische Regeneration vollständig ist:

Granulozyten > 1.000/ μ l
Thrombozyten > 100.000/ μ l



Patienten mit persistierendem Resttumor nach Bestrahlung erhalten 4 Blöcke der Erhaltungskemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin.

Wenn nach dem 3. SKK-Zyklus im MRT noch ein Resttumor nachweisbar ist, soll möglichst eine Zweit-Operation zur biotischen Sicherung des Resttumors und wenn ohne großes Risiko möglich zur Resektion des Resttumors durchgeführt werden.

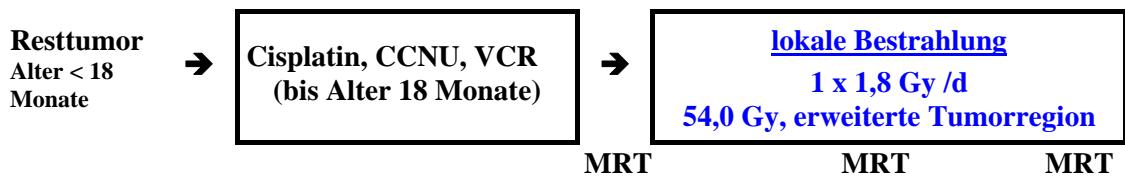
Studienpatienten mit desmoplastischem Medulloblastom, bei denen nach 3 Zyklen HIT-SKK 2000 kein Resttumor besteht, erhalten weiterhin 2 zusätzliche modifizierte Zyklen HIT-SKK 2000.



Bei Patienten mit desmoplastischem Medulloblastom wird der vierte und fünfte Chemotherapiezyklus immer dann durchgeführt, wenn die MRT-Kontrolluntersuchung zwei Wochen nach Abschluß des dritten Zyklus kein Lokalrezidiv und keine intrakranielle Metastasierung zeigte.

Dieses Vorgehen gilt auch für Kinder mit desmoplastischem Medulloblastom, bei denen zwar im MRT nach dem 3. Zyklus noch der Verdacht auf einen Resttumor bestand, aber durch die histopathologische Beurteilung des Resektats der 2.OP keine vitalen Tumorzellen mehr nachgewiesen wurden.

Studienpatienten mit einem klassischen Medulloblastom und Studienpatienten mit einem desmoplastischen Medulloblastom und Resttumor nach 3 Zyklen, die nach dem 3. SKK Zyklus unter 18 Monate alt sind, erhalten die Erhaltungskchemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin bis zur Bestrahlung im Alter von 18 Monaten.



Wird nach der Strahlentherapie im MRT noch ein Resttumor nachgewiesen, darf die Behandlung nicht beendet werden. Weitere Therapieoptionen wie z.B. die erneute Resektion, und/oder eine alternative Chemotherapie müssen mit der Studienzentrale besprochen werden.

Ereignisse während und nach SKK 2000 Chemotherapie

Bei einem Rezidiv (-verdacht) muß unbedingt sofort Kontakt mit der Studienzentrale aufgenommen werden. Die Rezidivtherapie ist unter diesen besonderen Umständen noch Bestandteil des Studien-protokolls HIT 2000 (siehe Abschnitt 13.5.)

Indikation für Zweitoperationen (2.OP)

Wenn postoperativ, nach 3 SKK-Zyklen oder nach der Bestrahlung noch Tumorreste nachweisbar sind, muß mit dem örtlichen Neurochirurgen und der Studienzentrale die sofortige Zweitoperation zur Nachresektion besprochen werden. Trotz der Dringlichkeit darf durch die Zweitoperation das Kind nicht gefährdet werden

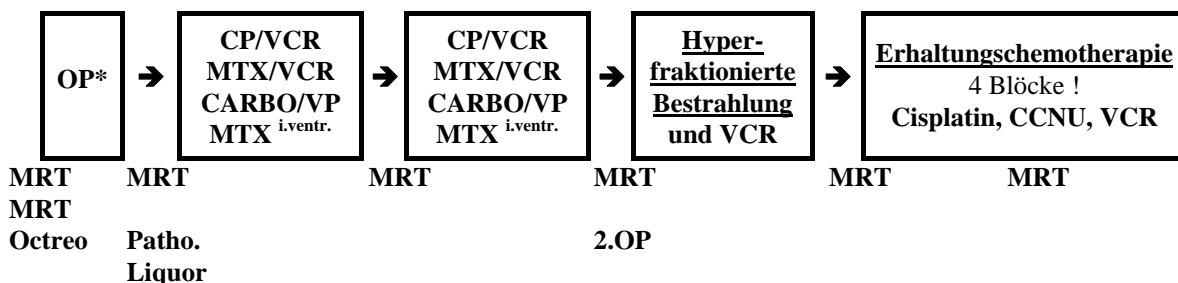
Zentrale Auswertung der bildgebenden Diagnostik

Sämtliche Originalbilder der prä- und früh postoperativen Untersuchungen sind mit dem Begleitschein baldmöglichst an das neuroradiologische Referenzzentrum zu senden. Die Bilder der folgenden Untersuchungen müssen verschickt werden, wenn postoperativ noch ein Resttumor nachweisbar war. Die Zeitpunkte der MRT-Untersuchungen sind in der Übersicht angegeben. Auch bei Rezidiv(-verdacht) unbedingt Bilder schicken. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

Voraussetzungen für die Stratifizierung in diese Patientengruppe

- | | | |
|--------------------------|--|------------------------|
| 1. Histologie: | Medulloblastom | (zentrale Beurteilung) |
| 2. Alter: | 4 - 21 Jahre | |
| | <i>und</i> | |
| 3. MRT, kranial/spinal: | Metastasierung (M2/M3) (zentrale Beurteilung) | |
| | <i>und/oder</i> | |
| 4. Liquor: | Tumorzellen (M1^{signifikant}) | (zentrale Beurteilung) |
| | <i>und/oder</i> | |
| 5. Zusatzuntersuchungen: | extraneurale Metastasen (M4) | |
| | im Knochen, Knochenmark, Lunge, Lymphknoten | |
| | (zentrale Beurteilung) | |
| | optional (wie bisher): | |
| | bei CR / >2/3 PR nach 1.SKK-Zyklus | |

HDCT
(CARBO/VP/
THIOTEPA)



MRT	=	Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)
Octreo	=	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, fakultativ
OP*	=	Erstoperation, fakultativ
2.OP	=	Zweit-Operation (siehe Empfehlungen)
Patho.	=	Block oder Schnitte an das Referenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie (Bonn) schicken
Liquor	=	luftgetrocknete Liquor-Zytozentrifugenpräparate innerhalb von 24 Stunden an Studienleitung schicken

Bei Patienten, die sich aufgrund einer ausgedehnten Metastasierung in einem schlechten Allgemeinzu-stand befinden, kann zunächst auf eine Operation (OP*) verzichtet werden, wenn der Primärtumor lokal keine Probleme bereitet, d.h. es besteht kein Druck auf den Hirnstamm, keine Stop des Liquorflusses und keine Einklemmungsgefahr. Der Nachweis von Metastasen rechtfertigt auch ohne histologische Diagnosesicherung den Beginn der Chemotherapie. Während des 1. SKK-Zyklus kann die Diagnose durch eine Somatostatinrezeptorszintigraphie (Octreoscan) abgesichert werden. Eine solide Metastase, die eine akute Querschnittsymptomatik hervorruft, sollte primär reseziert werden.

Durch die Implantation einer Rickham-Kapsel oder eines Ommaya-Reservoirs sollte der Beginn der Chemotherapie nicht verzögert werden. Sobald es der Zustand des Patienten erlaubt, soll die Implantation nachgeholt werden.

Der zweite SKK-Chemotherapiezyklus wird immer dann durchgeführt, wenn die MRT-Kontrolluntersuchung zwei Wochen nach Abschluß des 1. Zyklus keine progressive Erkrankung gezeigt hat. Bei Progression des Tumors oder der Metastasierung wird die Bestrahlung vorgezogen. Vor Beginn der hyperfraktionierten Strahlentherapie sollen ein operabler Resttumor und solide Metastasen reseziert werden, wenn dadurch das Kind nicht gefährdet wird.

Die Bestrahlung beginnt ca. 3 Wochen nach dem letzten Chemotherapie-Element, sobald die hämatologische Regeneration vollständig ist: **Granulozyten > 1.000/ μ l**
Thrombozyten > 100.000/ μ l

Die Patienten erhalten eine hyperfraktionierte Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse bis 40,0 Gy mit 2 x 1,0 Gy pro Tag in einem Abstand von 6 bis max. 8 Stunden gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube bis 60,0 Gy. Anschließend wird das postoperative Tumorbett bis kumulativ 68,0 Gy weiter aufgesättigt. Spinale Metastasen erhalten eine kumulative Gesamtdosis von 50,0 Gy, supratentorielle Metastasen 60,0 Gy (nach Möglichkeit dreidimensionale Bestrahlungsplanung - Konformationstechnik). Liegt eine isolierte zerebrale Metastase vor und liegt nach 54 Gy im MRT immer noch ein sichtbarer Resttumor vor, kann lokal ohne Sicherheitssaum bis 72,0 Gy weiter aufgesättigt werden (siehe Abschnitt 14, Tabelle 4).

Kinder zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr, bei denen die Hyperfraktionierung nicht durchführbar ist, weil z.B. die Bestrahlung nur in Narkose bzw. tiefer Sedierung durchgeführt werden kann, erhalten eine konventionell fraktionierte Bestrahlung bis 35,2 Gy (Gehirn/ Rückenmark) mit 5 x 1,6 Gy pro Woche, gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube bis 55,0 Gy (5 x 1,8 Gy pro Woche). Solide Metastasen (supratentoriell / Spinalkanal) werden bis 49,6 Gy (5 mal 1,8 Gy pro Woche) aufgesättigt (siehe Abschnitt 14, Tabelle 5).

Während der Bestrahlung erhalten die Patienten wöchentlich Vincristin (siehe Abschnitt 12.1.: HIT 2000-AB4).

6 Wochen nach Bestrahlungsende wird die Erhaltungskemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin eingeleitet (siehe Abschnitt 13.1.: Erhaltungskemotherapie-Übersicht; beachte: in dieser Therapiegruppe nur 4. Blöcke!).

Die MRT-Kontrollen erfolgen vor dem 3. Block und 6 Wochen nach dem 4. Block. Sind im MRT nach dem 4. Block noch ein Resttumor und/oder Metastasen nachweisbar, darf die Behandlung nicht beendet werden. Weitere Therapieoptionen wie z.B. eine Resektion, eine stereotaktische Konformationsbestrahlung und/oder eine alternative Chemotherapie (z.B. Mafosfamid, intraventrikulär) müssen mit der Studienzentrale besprochen werden.

Indikationen für verzögerte Operation oder Zweitoperation (2.OP):

Wenn primär nicht operiert oder unvollständig reseziert wurde und nach 2 SKK-Zyklen oder nach der Bestrahlung noch Tumorreste oder solide Metastasen nachweisbar sind, muß mit dem örtlichen Neurochirurgen und der Studienzentrale die Zweitoperation zur Nachresektion besprochen werden. Durch die 2.OP darf das Kind nicht gefährdet werden.

Zentrale Auswertung der bildgebenden Diagnostik

Sämtliche Originalbilder der prä- und früh postoperativen Untersuchungen sind mit dem Begleitschein baldmöglichst an das neuroradiologische Referenzzentrum zu senden. Die Bilder der folgenden MRT-Kontrollen und Befunde von Zusatzuntersuchungen müssen bis zum Erreichen einer kompletten Remission verschickt werden. Auch bei Rezidiv(-verdacht) unbedingt Bilder schicken. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

Zentrale Auswertung des Liquors

Zusätzlich zum initialen Zytospinpräparat müssen bei positivem Nachweis von Tumorzellen im Liquor bis zum Erreichen einer kompletten Remission alle Zytospinpräparate zur Referenzbegutachtung an die Studienzentrale nach Würzburg verschickt werden.

Option Hochdosischemotherapie (HDCH) mit ABSZT:

Kinder **mit makroskopischen Metastasen**, die primär in Zentren behandelt werden, die über die Möglichkeiten einer HDCH mit ABSZT verfügen, können der HDCH zugeführt werden. Voraussetzung ist jedoch ein sehr guter Response der Metastase(n) nach dem 1. SKK-Zyklus, d.h. ein kompletter Response oder eine sehr gute partielle Response mit über $\frac{2}{3}$ Rückbildung aller Manifestationen.

Die HDCH erfolgt **mit der Kombination von Carboplatin, Etoposid und Thiotepa** (siehe Abschnitt 13.5.2.). Anschließend folgt die hyperfraktionierte Strahlentherapie (siehe Abschnitt 14, Tabelle 4), wie bei Kindern, die keine HDCH erhielten. Es folgt keine Erhaltungskemotherapie.

12.4.

Medulloblastom

mit Metastasen (M1^{sign.} -M4)

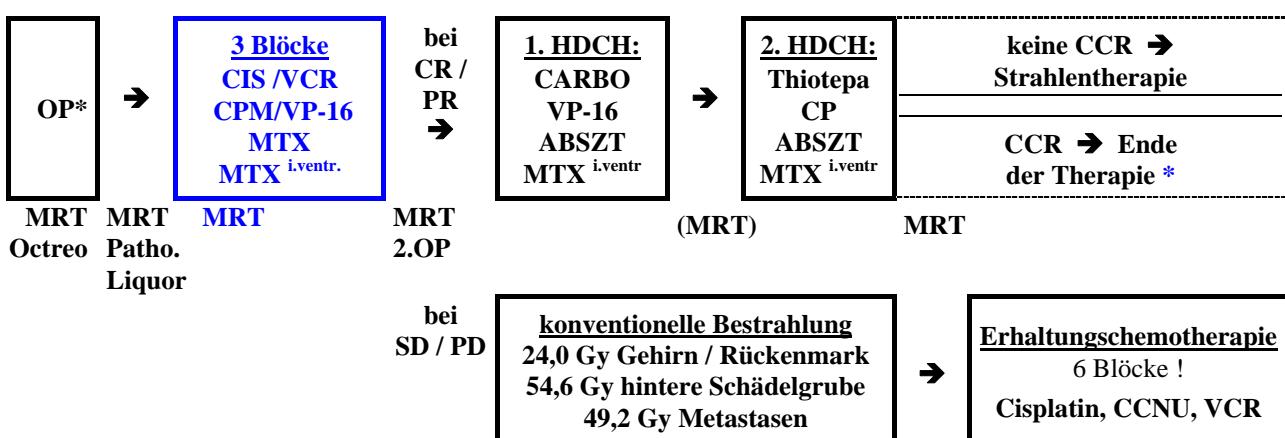
MET-HIT 2000-BIS4

Alter unter 4 Jahre

Nur für Patienten mit Medulloblastom M1-M4 unter 4 Jahren

Voraussetzungen für die Stratifizierung in diese Patientengruppe

1. **Histologie:** **Medulloblastom** (zentrale Beurteilung)
2. **Alter:** **unter 4 Jahre**
und
3. **MRT, kranial/spinal:** **Metastasierung (M2/M3)** (zentrale Beurteilung)
und/oder
4. **Liquor:** **Tumorzellen (M1^{signifikant})** (zentrale Beurteilung)
und/oder
5. **Zusatzuntersuchungen:** **extraneurale Metastasen (M4)**
im Knochen, Knochenmark, Lunge, Lymphknoten
(zentrale Beurteilung)



* bei desmoplastischen MB erfolgt keine Bestrahlung, wenn CR nach HDCT

bei klassischen MB und CR nach HDCT kann eine Bestrahlung erfolgen, wenn vor der HDCT keine CR vorlag

MRT	=	Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)
Octreo	=	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, fakultativ
OP*	=	Erstoperation, fakultativ
2.OP	=	Zweit-Operation (siehe Empfehlungen)
Patho.	=	Block oder Schnitte an das Referenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie (Bonn) schicken
Liquor	=	luftgetrocknete Liquor-Zytozentrifugenpräparate innerhalb von 24 Stunden an Studienleitung schicken
HDCH	=	Hochdosischemotherapie
ABSZT	=	Autologe Blutstammzelltransplantation

Entsprechend dem Amendment Nr. 9 vom 05.12.05 und Amendment Nr. 14 vom 01.04.07 wird die Induktionstherapie in dieser Therapiegruppe intensiviert. Die Patienten erhalten 3 Blöcke einer Induktionstherapie mit Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid, Etoposid, und Methotrexat intravenös und intraventrikulär (siehe Abschnitt 13.5) im Abstand von jeweils 4 bis 5 Wochen (siehe Abschnitt 13.5). Die Patienten müssen in Bezug auf Toxizitäten (Myelotoxizität, Nephrotoxizität, Ototoxizität, Schleimhäute, Infektionen, MTX-Spiegel) sorgfältig überwacht werden. Die bisher vorgesehenen 96h-Blöcke Carboplatin/VP-16 entfallen.

Bei Patienten, die sich aufgrund einer ausgedehnten Metastasierung in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, kann zunächst auf eine Operation (OP*) verzichtet werden, wenn der Primärtumor lokal keine Probleme bereitet, d.h. es besteht kein Druck auf den Hirnstamm, keine Stop des Liquorflusses und keine Einklemmungsgefahr. Der Nachweis von Metastasen rechtfertigt auch ohne histologische Diagnosesicherung den Beginn der Chemotherapie. Während des 1. Chemotherapieblockes kann die Diagnose durch eine Somatostatinrezeptorszintigraphie (Octreoscan) abgesichert werden. Eine solide Metastase, die eine akute Querschnittsymptomatik hervorruft, sollte primär reseziert werden. Durch die Implantation einer Rickham-Kapsel oder eines Ommaya-Reservoirs sollte der Beginn der Chemotherapie nicht verzögert werden. Sobald es der Zustand des Patienten erlaubt, soll die Implantation nachgeholt werden.

Während der Induktionstherapie sollte nach dem 1. und nach dem 3. Chemotherapieblock ein MRT durchgeführt werden. Der 2. und 3. Block der Chemotherapie wird verabreicht, wenn die MRT-Kontrolle nach dem 1. Block keine Tumorprogression ergeben hat. Die prophylaktische Gabe von G-CSF ist nach jedem Induktionschemotherapieblock obligat (ab Tag 6). Nach dem 1. Block der Induktionschemotherapie sollte eine autologe Stammzellsammlung durchgeführt werden. Die gesammelten Stammzellen können für die möglicherweise folgende Hochdosischemotherapie verwendet werden und dienen darüber hinaus als back-up, falls im Rahmen der dosisintensiven Induktionschemotherapie keine suffiziente hämatologische Regeneration erreicht wird. Wenn genügend Stammzellen ($\geq 10 \times 10^6$ CD34 $^+$ /KG) gesammelt werden, sollten die Zellen daher in mehreren Fraktionen (4 Beutel à $> 2 \times 10^6$ CD34 $^+$ /KG) eingefroren werden. (Richtlinien siehe Abschnitt 13.8.2)

Vor Durchführung der Hochdosischemotherapie sollen ein operabler Resttumor und solide Metastasen reseziert werden, wenn dadurch das Kind nicht gefährdet wird. Ein geeigneter Zeitpunkt für die Operation ist nach dem [3. Induktionschemotherapieblock](#).

Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (ABSZT):

Nur Patienten, die nach dem [3. Induktionschemotherapieblock](#) mindestens einen sicher partiellen Response aufweisen, sollen der Hochdosischemotherapie zugeführt werden. Im Knochenmark von Patienten, die initial eine KM-Metastasierung hatten, muß vor der Stammzellsammlung eine komplette Remission im KM bestehen ([siehe Indikationen für zusätzliche Primärdiagnostik 9.1. Seite 54](#)).

Eine Tandem- bzw. sequentielle Hochdosischemotherapie ist vorgesehen, da das Knochenmark nicht durch eine Vorbestrahlung belastet ist. Die 1. HDCH erfolgt mit Carboplatin und VP-16 und die 2. HDCH mit Thiotepa und Cyclophosphamid. Bitte beachten Sie die Durchführungsrichtlinien (siehe Abschnitt 13.8.).

Kinder [mit klassischem Medulloblastom](#), die vor der Hochdosischemotherapie nicht in kompletter Remission waren, können, Kinder, die nach der Hochdosischemotherapie nicht in kompletter Remission sind, und Kinder, die keine Hochdosischemotherapie erhielten, müssen kraniospinal bestrahlt werden, wenn sie mindestens 18 Monate alt sind. [Kinder mit desmoplastischem Medulloblastom erhalten keine Radiotherapie, wenn sie nach der Hochdosischemotherapie in kompletter Remission sind. Ansonsten gelten die Richtlinien zur Bestrahlung wie bei Kindern mit klassischem Medulloblastom.](#) Die konventionell fraktionierte Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse erfolgt bis 24,0 Gy (Gehirn/Rückenmark) in einer Fraktionierung von 5 x 1,6 Gy pro Woche, gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube bis 54,6 Gy (5 x 1,8 Gy pro Woche). Metastasen werden bis 49,2 Gy aufgesättigt (5 mal 1,8 Gy pro Woche). Die Aufsättigung supratentorieller Metastasen erfolgt nach computergestützter, nach Möglichkeit

dreidimensionaler Bestrahlungsplanung/Konformationstechnik (siehe Abschnitt 14, Tabelle 6).

Die Bestrahlung beginnt, sobald die hämatologische Regeneration vollständig ist:

Granulozyten	> 1.000/μl
Thrombozyten	> 100.000/μl

Poor-Responder (SD/PD)

In der Regel sollen diese Kinder, wie oben erläutert wurde, bestrahlt werden (siehe Abschnitt 14, Tabelle 6). Anschließend sind 6 Erhaltungchemotherapieblöcke mit Cisplatin, CCNU und Vincristin vorgesehen. Die Erhaltungchemotherapie wird 6 Wochen nach Bestrahlungsende eingeleitet (siehe Abschnitt 13.1.: Erhaltungchemotherapie-Übersicht; beachte: in dieser Therapiegruppe sind nur 6 Blöcke vorgesehen).

Alternativ zur Strahlentherapie kann insbesondere bei jüngeren (< 18 Monate) Kindern eine experimentelle Hochdosischemotherapie mit Busulfan versucht werden. Die Durchführung richtet sich nach dem Rezidivprotokoll HIT-REZ'97 und muß mit den Studienleitungen HIT 2000 und HIT-REZ'97 abgesprochen werden.

Bei Kindern in schlechtem Allgemeinzustand kann auch eine palliative Therapie z.B. mit oral verabreichtem Topotecan sinnvoll sein. Die Durchführung richtet sich nach dem HIT-GBM-C Protokoll und muß mit den Studienleitungen HIT 2000 und HIT-GBM abgesprochen werden.

Indikationen für verzögerte Operation oder Zweitoperation (2.OP):

Wenn primär nicht operiert oder unvollständig reseziert wurde und nach den **Induktionschemotherapieblöcken** noch ein Tumorrest oder solide Metastase(n) nachweisbar sind, muß vor Beginn der Hochdosis-Chemotherapie mit dem örtlichen Neurochirurgen und der Studienzentrale die Zweitoperation zur Nachresektion besprochen werden. Durch die 2.OP darf das Kind nicht gefährdet werden.

Zentrale Auswertung der bildgebenden Diagnostik

Sämtliche Originalbilder der prä- und früh postoperativen Untersuchungen sind mit dem Begleitschein baldmöglichst an das neuroradiologische Referenzzentrum zu senden. Die Bilder der folgenden MRT-Kontrollen und Befunde von Zusatzuntersuchungen müssen bis zum Erreichen einer kompletten Remission verschickt werden. Auch bei Rezidiv(-verdacht) unbedingt Bilder schicken. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

Zentrale Auswertung des Liquors

Zusätzlich zum initialen Zytospinpräparat müssen bei positivem Nachweis von Tumorzellen im Liquor bis zum Erreichen einer kompletten Remission alle Zytospinpräparate zur Referenzbegutachtung an die Studienzentrale nach Würzburg verschickt werden. **Eine Kontrolle des Liquorbefundes ist bei initial positivem Befund unbedingt nach jedem Therapieblock notwendig.**

**12.5.
stPNET**

ohne/mit Metastasen

**P-HIT 2000-AB4
Alter 4 -21 Jahre**

**Wurde per Amendment vom 13.01.05 (s. S. 294/295) durch den Therapiezweig
MET-HIT 2000-AB4 ersetzt.**

Patienten mit stPNET ohne Metastasen erhalten kein intraventrikuläres MTX.

Patienten mit stPNET mit Metastasen erhalten auch intraventrikuläres MTX.

(Siehe Rundschreiben an die teilnehmenden Kliniken vom 08.12.04)

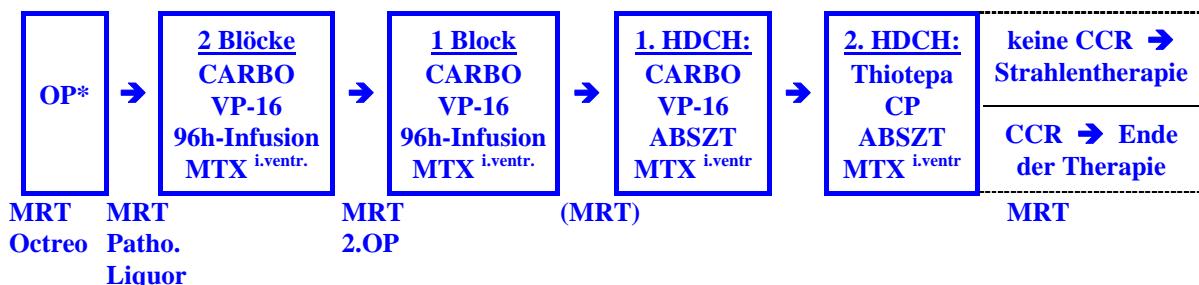
Weitere Verlängerung gemäß Amendment 10 vom 5.12.2005

Wird per Amendment vom 13.01.05 (s. S. 294/295) **und Amendment 10 vom 5.12.05 durch den Therapiezweig MET-HIT 2000-BIS4 ersetzt.**
(Siehe Rundschreiben an die teilnehmenden Kliniken vom 08.12.04.)

**Das Amendment Nr. 9 vom 05.12.05 zum Therapiezweig MET-HIT 2000-BIS4 gilt dabei nicht für Kinder und junge Erwachsene mit supratentoriellen PNETs.
Kinder unter 4 Jahre mit stPNET werden daher weiter nach dem bisherigen MET-HIT 2000-BIS4 Arm behandelt.**

Voraussetzungen für die Stratifizierung in diese Patientengruppe

1. **Histologie:** stPNET (zentrale Beurteilung)
2. **Alter:** unter 4 Jahre
3. **MRT, kranial/spinal:** keine Metastasen (M0) oder Metastasierung (M2/M3) (zentrale Beurteilung)
4. **Liquor:** keine Tumorzellen oder Tumorzellen (M1^{signifikant}) (zentrale Beurteilung)
5. **Zusatzuntersuchungen:** keine extraneuronalen Metastasen oder extraneurale Metastasen (M4) (zentrale Beurteilung) im Knochen, Knochenmark, Lunge, Lymphknoten



MRT	=	Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)
Octreo	=	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, fakultativ
OP*	=	Erstoperation, fakultativ
2.OP	=	Zweit-Operation (siehe Empfehlungen)
Patho.	=	Block oder Schnitte an das Referenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie (Bonn) schicken
Liquor	=	luftgetrocknete Liquor-Zytozentrifugenpräparate innerhalb von 24 Stunden an Studienleitung schicken
HDCH	=	Hochdosischemotherapie
ABSZT	=	Autologe Blutstammzelltransplantation

Bei allen Patienten muß die Diagnose des stPNET vor Therapiebeginn histologisch gesichert sein. Eine solide Metastase, die eine akute Querschnittssymptomatik hervorruft, sollte primär reseziert werden.

Durch die Implantation einer Rickham-Kapsel oder eines Ommaya-Reservoirs sollte der Beginn der Chemotherapie nicht verzögert werden. Sobald es der Zustand des Patienten erlaubt, soll die Implantation nachgeholt werden. **Die Kinder müssen in Bezug auf mögliche Toxizitäten (z.B. Myelotoxizität, Nephrotoxizität, Infektionen) sorgfältig überwacht werden.**

Nur Patienten, die nach dem 2., spätestens nach dem 3. CARBO/VP-Block mindestens einen sicher partiellen Response aufweisen, sollen der Hochdosischemotherapie zugeführt werden. Optional kann bei positiver Response dynamik zum Erreichen einer kompletten Remission ein 4 Block mit CARBO/ VP-16 als 96-h-Infusion zusätzlich vor der HDCH durchgeführt werden. Im Knochenmark von Patienten, die initial eine KM-Metastasierung hatten, muß vor der Stammzellsammlung eine komplette Remission im KM bestehen.

Vor Durchführung der Hochdosischemotherapie sollen ein operabler Resttumor und solide Metastasen reseziert werden, wenn dadurch das Kind nicht gefährdet wird. Ein geeigneter Zeitpunkt für die Operation ist nach dem 2. CARBO/VP-Block. Nur bei diesen Patienten ist eine weitere MRT-Kontrolle nach dem 3. CARBO/VP-Block erforderlich.

Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (ABSZT):

Eine Tandem- bzw. sequentielle Hochdosischemotherapie ist vorgesehen, da das Knochenmark nicht durch eine Vorbestrahlung belastet ist. Die 1. HDCH erfolgt mit Carboplatin und VP-16 und die 2. HDCH mit Thiotepa und Cyclophosphamid. Bitte beachten Sie die Durchführungsrichtlinien (siehe Abschnitt 13.7.).

Kinder, die vor der Hochdosischemotherapie nicht in kompletter Remission waren, können, Kinder, die nach der Hochdosischemotherapie nicht in kompletter Remission sind, und Kinder, die keine Hochdosischemotherapie erhielten, müssen kraniospinal bestrahlt werden, wenn sie mindestens 18 Monate alt sind. Die konventionell fraktionierte Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse erfolgt bis 24,0 Gy (Gehirn/Rückenmark) in einer Fraktionierung von 5 x 1,6 Gy pro Woche, gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube bis 54,6 Gy (5 x 1,8 Gy pro Woche). Metastasen werden bis 49,2 Gy aufgesättigt (5 mal 1,8 Gy pro Woche). Die Aufsättigung supratentorieller Metastasen erfolgt nach computergestützter, nach Möglichkeit dreidimensionaler Bestrahlungsplanung/Konformationstechnik (siehe Abschnitt 14, Tabelle 6).

Die Bestrahlung beginnt, sobald die hämatologische Regeneration vollständig ist:

Granulozyten	> 1.000/μl
Thrombozyten	> 100.000/μl

Poor-Responder (SD/PD)

In der Regel sollen diese Kinder, wie oben erläutert wurde, bestrahlt werden (siehe Abschnitt 14, Tabelle 6). Anschließend sind 6 Erhaltungsschemotherapieblöcke mit Cisplatin, CCNU und Vincristin vorgesehen. Die Erhaltungsschemotherapie wird 6 Wochen nach Bestrahlungsende eingeleitet (siehe Abschnitt 13.1.: Erhaltungsschemotherapie-Übersicht; beachte: in dieser Therapiegruppe sind nur 6 Blöcke vorgesehen).

Alternativ zur Strahlentherapie kann insbesondere bei jüngeren (< 18 Monate) Kindern eine experimentelle Hochdosischemotherapie mit Busulfan versucht werden. Die Durchführung richtet sich nach dem Rezidivprotokoll HIT-REZ'97 und muß mit den Studienleitung HIT 2000 und HIT-REZ'97 abgesprochen werden.

Bei Kindern in schlechtem Allgemeinzustand kann auch eine palliative Therapie z.B. mit oral verabreichtem Topotecan sinnvoll sein. Die Durchführung richtet sich nach dem HIT-GBM-

C Protokoll und muß mit den Studienleitungen HIT 2000 und HIT-GBM abgesprochen werden.

Indikationen für verzögerte Operation oder Zweitoperation (2.OP):

Wenn primär nicht operiert oder unvollständig reseziert wurde und nach den CARBO/VP-Blöcken noch ein Tumorrest oder solide Metastase(n) nachweisbar sind, muß vor Beginn der Hochdosis-Chemotherapie mit dem örtlichen Neurochirurgen und der Studienzentrale die Zweitoperation zur Nachresektion besprochen werden. Durch die 2.OP darf das Kind nicht gefährdet werden.

Zentrale Auswertung der bildgebenden Diagnostik

Sämtliche Originalbilder der prä- und früh postoperativen Untersuchungen sind mit dem Begleitschein baldmöglichst an das neuroradiologische Referenzzentrum zu senden. Die Bilder der folgenden MRT-Kontrollen und Befunde von Zusatzuntersuchungen müssen bis zum Erreichen einer kompletten Remission verschickt werden. Auch bei Rezidiv (-verdacht) unbedingt Bilder schicken. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

Zentrale Auswertung des Liquors

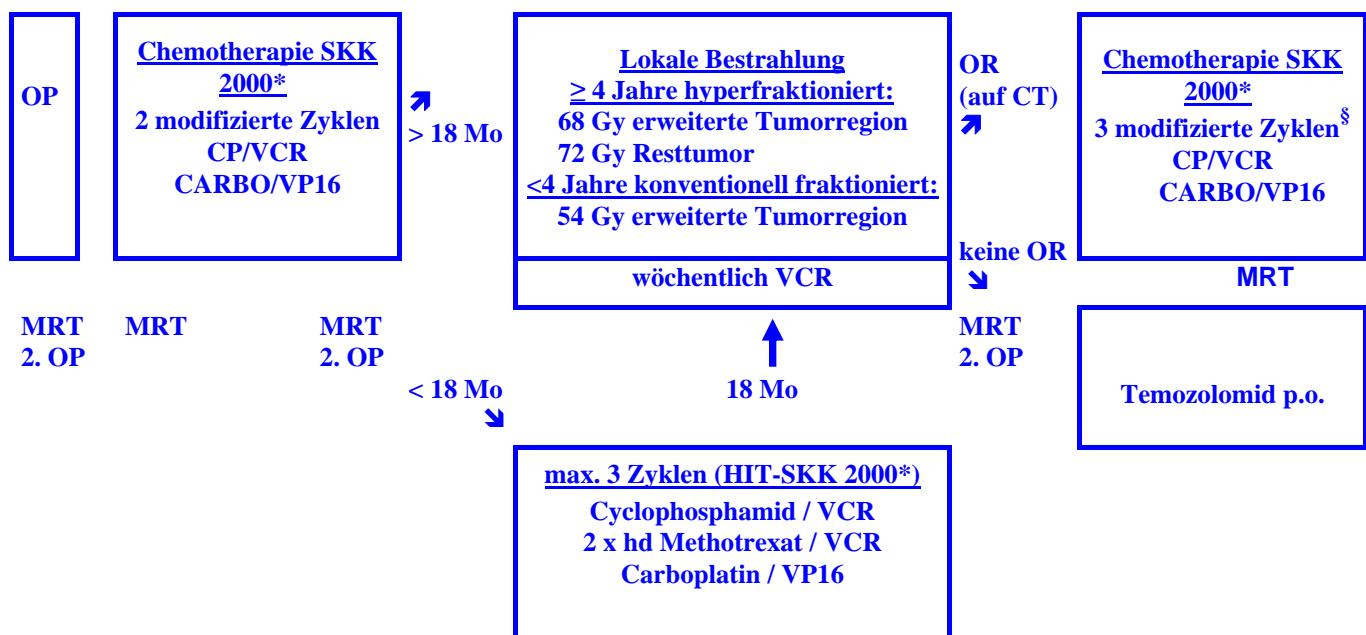
Zusätzlich zum initialen Zytospinpräparat müssen bei positivem Nachweis von Tumorzellen im Liquor bis zum Erreichen einer kompletten Remission alle Zytospinpräparate zur Referenzbegutachtung an die Studienzentrale nach Würzburg verschickt werden.

12.7. A**Ependymom mit Resttumor ohne Metastasen****E-HIT 2000-R****Alter 0 - 21 Jahre**

Die postoperative Therapie wird entsprechend dem Amendment Nr.11 vom 05.12.2005 für alle Patienten mit nicht metastasiertem Ependymom WHO II° und III° **mit postoperativem Resttumor** geändert.

Voraussetzungen für die Stratifizierung in diese Patientengruppe

1. **Histologie:** **Ependymom, WHO °II und °III intrakranial** (zentrale Beurteilung)
2. **Alter:** **0 - 21 Jahre**
3. **MRT, kranial/spinal:** **postoperativer Resttumor** (zentrale Beurteilung)
keine Metastasen
4. **Liquor:** **keine Tumorzellen** (zentrale Beurteilung)
5. **Zusatzuntersuchungen:** **keine Metastasen**



* ohne MTX intraventrikulär

§ Patienten < 18 Monate bei Diagnose:

- CR nach Bestrahlung: keine Erhaltungchemotherapie
- Keine CR nach Bestrahlung und Response auf initiale Chemotherapie: bei Verträglichkeit 1-3 weitere modif. SKK-Zyklen (EIIS, EIVS)
- Keine CT nach Bestrahlung und keine Response auf initiale Chemotherapie: Temozolomid p.o.

Bei allen Patienten mit einem Ependymom WHO II° oder III°, bei denen nach der primären Operation ein Resttumor vorliegt, sollte zunächst die Möglichkeit einer erneuten Resektion evaluiert werden. Die **neuroradiologische Referenzbeurteilung** der prä- und frühpostoperativen MRT-Aufnahmen bezüglich des postoperativen Resttumors (Definition ausmessbarer Resttumor siehe A6) ist für alle Patienten mit Ependymom obligat und zur Stratifizierung frühzeitig erforderlich. Wenn keine komplette Resektion erreicht werden kann, erfolgt für alle Kinder mit Resttumor unabhängig vom WHO Grad und vom Alter zunächst eine Chemotherapie. Diese besteht aus 2 Zyklen mit insgesamt 4 modifizierten SKK Therapieblöcken: alternierend E IIS (CPM/VCR) und E IVS (CARBO/VP-16), ohne intraventrikuläres MTX. Der Abstand zwischen beträgt 3 Wochen. Es gelten die Richtlinien zur Durchführung der SKK Chemotherapie (Abschnitt 13.3.). Nach der Chemotherapie

erfolgt erneut eine Evaluation des Resttumors bezüglich der Möglichkeit einer Zweit-Operation.

Bestrahlung:

Nach der neoadjuvanten Chemotherapie erfolgt eine lokale Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mit einem stereotaktischen Boost auf den Resttumor. Das Mindestalter für die Bestrahlung beträgt 18 Monate. Kinder die eine Anästhesie zur Bestrahlung benötigen und Kinder unter 4 Jahren erhalten eine konventionell fraktionierte Bestrahlung (1x täglich). Kinder ab 4 Jahren, bei denen keine Sedierung notwendig ist, werden hyperfraktioniert (2 x täglich) bestrahlt.

Die Bestrahlungsdosis entspricht dabei den Empfehlungen für die entsprechenden E-HIT AB4 bzw. E-HIT BIS4 Zweige.

Hyperfraktionierte Bestrahlung (≥ 4 Jahre):

Die Strahlenbehandlung der erweiterten Tumorregion erfolgt in einer Fraktionierung von 2 x 1,0 Gy pro Tag bei einem Mindestabstand von 6 Stunden, maximal 8 Stunden. Die Gesamtzielvolumendosis beträgt 68,0 Gy (postoperatives Tumorbett einschließlich evtl. Resttumor mit 2,0 cm Sicherheitssaum). Bei 54,0 Gy erfolgt eine MRT-Kontrolle. Bei Nachweis von Resttumor wird das Tumorgebiet bis 72,0 Gy Zielvolumendosis aufgesättigt (postoperativer Tumorrestbefund plus 0,5 cm Sicherheitssaum). Bei Abschluß erfolgt eine erneute MRT-Kontrolle. Bei immer noch persistierendem Resttumor sollte eine stereotaktische Einzeittherapie durchgeführt werden. Die Gesamtdosis der stereotaktischen Einzeittherapie orientiert sich am Tumorvolumen und der Lokalisation des Zielgebietes. Die Entscheidung muß im Einzelfall individuell getroffen werden. Alternativ kommt nach 68,0 Gy eine „second-look“-Operation in Frage (siehe Abschnitt 14, Tabelle 12).

Konventionelle Fraktionierung (18 Mo - 4 Jahre):

Die Strahlenbehandlung umfasst die erweiterte Tumorregion in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 Gy pro Woche) bis zu einer Gesamtdosis von 54,0 Gy (siehe Abschnitt 14, Tabelle 12). Nach Abschluß der perkutanen Radiatio wird eine MRT angefertigt. Bei persistierendem Resttumor wird eine 2.OP oder alternativ die stereotaktische Einzeittherapie erwogen. Die Entscheidung orientiert sich an Ausdehnung und Lokalisation der Läsion.

Kinder < 18 Monate:

Kinder, die nach dem Abschluß der postoperativ durchgeführten modifizierten 2 SKK-Zyklen jünger als 18 Monate sind, erhalten bis zum Erreichen des vollendeten 18. Monats eine Chemotherapie mit bis zu 3 regulären SKK-Zyklen (EIIS - EIVS, ohne intraventrikuläres MTX) und werden dann bestrahlt.

Erhaltungchemotherapie:

Die Erhaltungchemotherapie nach Abschluß der Radiotherapie richtet sich nach dem Ansprechen auf die postoperativ durchgeführten modifizierten SKK Blöcke. Patienten mit objektivierbarer Response (CR, PR) auf die postoperative Chemotherapie erhalten als Erhaltungchemotherapie 3 weitere modifizierte SKK-Zyklen (6 alternierende Blöcke EIIS/EIVS). Patienten ohne objektivierbare Response auf die postoperative Chemotherapie erhalten nach der Radiotherapie eine Erhaltungchemotherapie mit Temozolomid p.o. gemäß den Richtlinien des Protokolls HIT-REZ 2005.

Sehr junge Patienten, die insgesamt bereits vor Bestrahlung 5 SKK-Zyklen erhalten haben und bei denen nach Abschluss der Radiotherapie eine CR vorliegt, erhalten keine weitere Therapie. Kinder, die nach der Radiotherapie nicht in CR sind und auf die postoperative Chemotherapie angesprochen haben, erhalten bei Verträglichkeit bis zu 3 weitere modifizierte

SKK-Zyklen (EIIS/EIVS), wenn darunter keine Tumorprogression auftritt. Dazu erfolgt nach dem 2. SKK-Zyklus eine MRT-Kontrolle. Nach der Erhaltungskemotherapie erfolgt erneut eine Evaluation des Resttumors mittels MRT bezüglich der Möglichkeit einer Zweit-Operation. Kinder, bei denen nach dieser Chemotherapie keine CR vorliegt oder bei denen eine Tumorprogression auftritt, können nach gemäß der Studie HIT-REZ 2005 mit Temozolomid p.o. behandelt werden.

Indikationen für Zweitoperationen (2.OP)

Wenn postoperativ, nach der postoperativen Chemotherapie, nach der Bestrahlung oder nach/ während der Erhaltungskemotherapie noch Tumorreste nachweisbar sind, muß mit dem örtlichen Neurochirurgen und mit der Studienzentrale bzw. einem Neurochirurgen der Studienkommission eine sofortige Zweitoperation zur Nachresektion diskutiert werden. Durch die Zweitoperation darf das Kind jedoch nicht gefährdet werden.

Zentrale Auswertung der bildgebenden Diagnostik

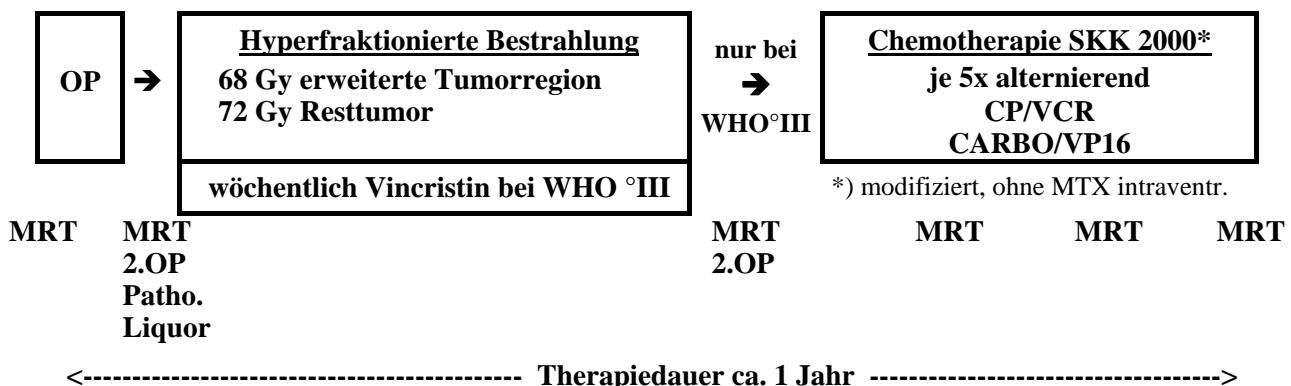
Sämtliche Originalbilder der prä- und früh postoperativen Untersuchungen sind mit dem Begleitschein **frühzeitig** an das neuroradiologische Referenzzentrum zu senden. **Sie sind für die initiale Stratifizierung der Therapie nach postoperativem Resttumor obligat.** Die Bilder der folgenden Untersuchungen müssen verschickt werden, solange noch ein Resttumor nachweisbar war. Auch bei Rezidiv(-verdacht) unbedingt Bilder schicken. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

12.7.**Ependymom ohne Metastasen, ohne Resttumor****E-HIT 2000-AB4****Alter 4 - 21 Jahre**

Voraussetzungen für die Stratifizierung in diese Patientengruppe

1. **Histologie:** **Ependymom, WHO °II und °III intrakranial** (zentrale Beurteilung)
2. **Alter:** **4 - 21 Jahre**
3. **MRT, kranial/spinal:** **kein Resttumor** (zentrale Beurteilung)
keine Metastasen
4. **Liquor:** **keine Tumorzellen** (zentrale Beurteilung)
5. **Zusatzuntersuchungen:** **keine Metastasen**

Entsprechend dem Amendment Nr.11 vom 05.12.2005 werden alle Patienten mit nicht metastasiertem Ependymom WHO II° / III° **und postoperativem Resttumor** im neuen Therapiearm E-HIT 2000-R behandelt (Abschnitt 12.7.A, Definition ausmessbarer Resttumor siehe A6.).



- MRT = Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)
 2.OP = Zweit-Operation (siehe Empfehlungen)
 Patho. = Block oder Schnitte an das Referenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie (Bonn) schicken
 Liquor = luftgetrocknete Liquor-Zytozentrifugenpräparate innerhalb von 24 Stunden an Studienleitung schicken

Zentrale Auswertung der bildgebenden Diagnostik

Sämtliche Originalbilder der prä- und früh postoperativen Untersuchungen sind mit dem Begleitschein **frühzeitig** an das neuroradiologische Referenzzentrum zu senden. **Sie sind für die initiale Stratifizierung der Therapie nach postoperativem Resttumor obligat.**

Die Bilder der folgenden Untersuchungen müssen verschickt werden, wenn postoperativ noch ein Resttumor nachweisbar war. Die Zeitpunkte der MRT-Untersuchungen sind in der Übersicht der Erhaltungskemotherapie angegeben. Auch bei Rezidiv(-verdacht) unbedingt Bilder schicken. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

Bestrahlung

Die Strahlenbehandlung der erweiterten Tumorregion erfolgt in einer Fraktionierung von 2 x 1,0 Gy pro Tag bei einem Mindestabstand von 6 Stunden, maximal 8 Stunden. Die Gesamtzielvolumendosis beträgt 68,0 Gy (postoperatives Tumorbett mit 2,0 cm Sicherheitssaum). (siehe Abschnitt 14, Tabelle 12).

Chemotherapie während der Strahlentherapie nur bei WHO °III

Patienten, die postoperativ bestrahlt werden, erhalten während der Bestrahlung eine Chemotherapie:

Vincristin: 1,5 mg/m² i.v. (max. 2 mg)

Vincristin wird während der Strahlentherapie 1x wöchentlich i.v. gegeben, wobei in der Regel die Zahl von 8 Injektionen nicht überschritten werden soll.

Erhaltungchemotherapie

6 Wochen nach Bestrahlungsende wird bei Patienten mit einem Ependymom WHO °III, das vom Referenzzentrum bestätigt wurde, die Chemotherapie begonnen. Diese besteht aus modifizierten Zyklen SKK 2000 mit jeweils 5 x alternierend E IIS (CP/VCR) und E IVS (CARBO/ VP16) ohne MTX intraventrikulär.

Siehe Chemotherapie-Übersicht: HIT-SKK 2000 (Abschnitt 13.3.)

12.8.**Ependymom****ohne Metastasen, ohne Resttumor****E-HIT 2000-BIS4**
Alter unter 4 Jahre

Voraussetzungen für die Stratifizierung in diese Patientengruppe

1. **Histologie:** **Ependymom** (zentrale Beurteilung)

WHO °II und °III intrakraniell

2. **Alter:** **unter 4 Jahre**

Die Altersgrenze ist wegen des experimentellen Charakters dieses Therapieprotokolls unbedingt einzuhalten

3. **MRT, kranial/spinal:** **kein Resttumor** (zentrale Beurteilung)

keine Metastasen

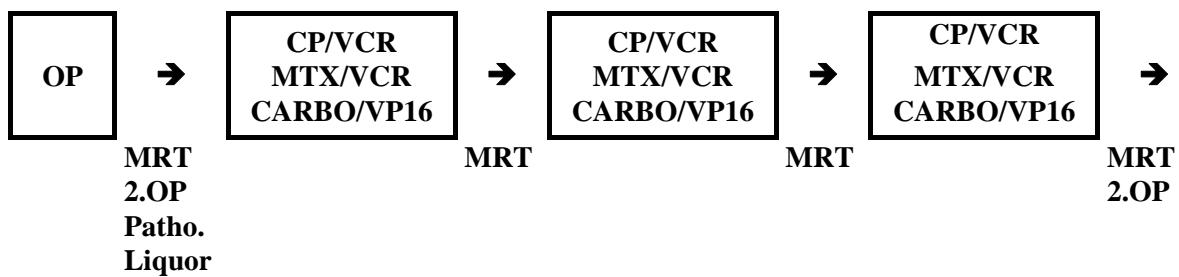
4. **Liquor:** **keine Tumorzellen** (zentrale Beurteilung)

5. **Zusatzuntersuchungen:** **keine Metastasen**

Entsprechend dem Amendment Nr.11 vom 05.12.2005 werden alle Patienten mit nicht metastasiertem Ependymom WHO II° / III° **und postoperativem Resttumor** im neuen Therapiearm E-HIT 2000-R behandelt. (Abschnitt 12.7.A)

Postoperativ wird die histopathologische Diagnose vom örtlichen Pathologen gestellt. Vor der Stratifizierung in diese Patientengruppe sollte zusätzlich die Referenzbeurteilung (Bonn) vorliegen. Das prä- und früh postoperative MRT sowie das spinale MRT und Liquorpräparate sollten der Studienzentrale für die Stratifizierung vorliegen.

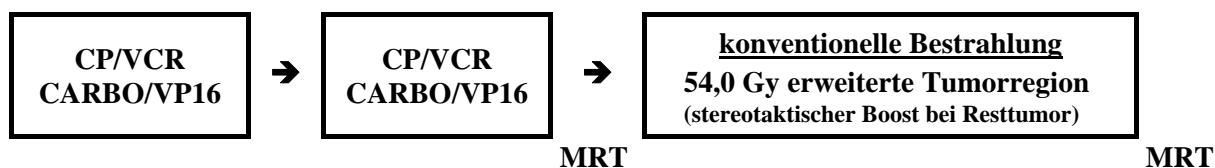
Postoperativ erhalten Studienpatienten zunächst 3 Zyklen HIT-SKK 2000 (ohne MTX intraventrikulär)



MRT	=	Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)
2.OP	=	Zweit-Operation (siehe Empfehlungen)
Patho.	=	Block oder Schnitte an das Referenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie (Bonn) schicken
Liquor	=	luftgetrocknete Liquor-Zytozentrifugenpräparate innerhalb von 24 Stunden an Studienleitung schicken

Der zweite und dritte Chemotherapiezyklus wird immer dann durchgeführt, wenn die MRT-Kontrolluntersuchung zwei Wochen nach Abschluß des vorhergehenden Zyklus kein Lokalrezidiv und keine intrakranielle Metastasierung zeigte.

Studienpatienten ohne Resttumor nach 3 Zyklen HIT-SKK 2000 erhalten zusätzlich 2 modifizierte Zyklen HIT-SKK 2000 und eine lokale Strahlentherapie



Der vierte und fünfte Chemotherapiezyklus wird immer dann durchgeführt, wenn die MRT-Kontrolluntersuchung zwei Wochen nach Abschluß des dritten Zyklus kein Lokalrezidiv und keine intrakranielle Metastasierung zeigte.

Nach dem 5. Zyklus erfolgt die Strahlenbehandlung der erweiterten Tumorregion in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 Gy pro Woche) bis zu einer Gesamtdosis von 54,0 Gy (siehe Abschnitt 14, Tabelle 12).

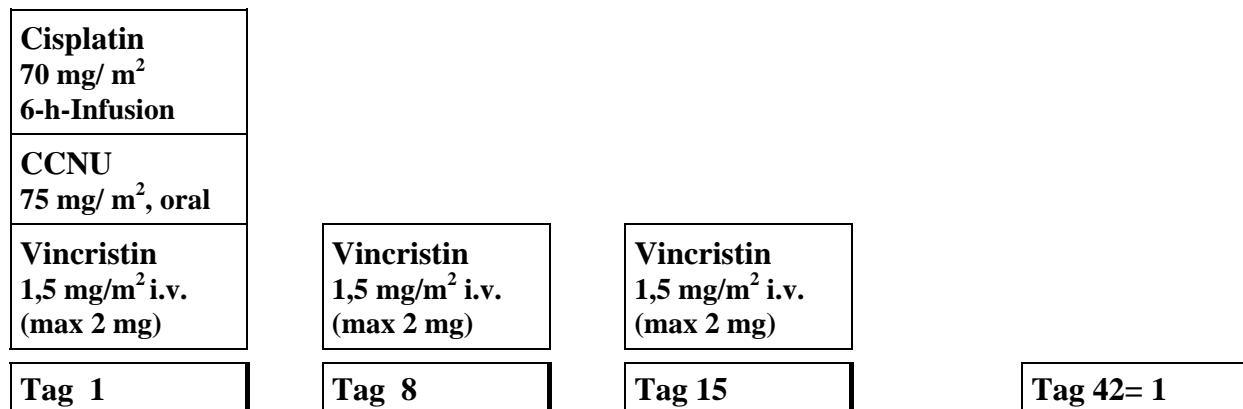
Zentrale Auswertung der bildgebenden Diagnostik

Sämtliche Originalbilder der prä- und früh postoperativen Untersuchungen sind mit dem Begleitschein **frühzeitig** an das neuroradiologische Referenzzentrum zu senden. **Sie sind für die initiale Stratifizierung der Therapie nach postoperativem Resttumor obligat.**

Die Bilder der folgenden Untersuchungen müssen verschickt werden, wenn postoperativ noch ein Resttumor nachweisbar war. Auch bei Rezidiv(-verdacht) unbedingt Bilder schicken. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

- 13.1. Erhaltungchemotherapie HIT 2000
- 13.2. Dosismodifikationen: Erhaltungchemotherapie HIT 2000
- 13.3. Chemotherapie HIT-SKK 2000
- 13.4. Dosismodifikationen: HIT-SKK 2000 Chemotherapie
- 13.5. [Induktionstherapie MET-HIT 2000 BIS-4 \(Amendment 9 vom 5.12.05\)](#)
- 13.6. Ereignisse unter und nach HIT-SKK 2000 Chemotherapie
- 13.7. Nebenwirkungen der Zytostatika
- 13.8. [Stammzellsammlung für Hochdosischemotherapie](#)
- 13.9. [Hochdosis-Chemotherapie und Induktion SKK-REZ](#)

Patient: _____ **geb.:** _____



6 Wochen nach Bestrahlungsende wird die Erhaltungchemotherapie eingeleitet, wenn die hämatologische Regeneration vollständig ist: **Granulozyten** > 500/ μ l
Thrombozyten > 100.000/ μ l

Zu beachten sind die **Chemotherapie- Dosismodifikationen**
und die Richtlinien für die **Chemotherapieüberwachung** !

Letzter Tag der Bestrahlung	_____._____._____ TT MM JJ
Beginn des Therapieblocks 1	_____._____.____
Beginn des Therapieblocks 2	_____._____.____
Beginn des Therapieblocks 3	_____._____.____
Beginn des Therapieblocks 4	_____._____.____
Beginn des Therapieblocks 5	_____._____.____
Beginn des Therapieblocks 6	_____._____.____
Beginn des Therapieblocks 7	_____._____.____
Beginn des Therapieblocks 8	_____._____.____
	MRT(CT)-Kontrolle _____._____.____
	MRT(CT)-Kontrolle _____._____.____
	MRT(CT)-Kontrolle _____._____.____
	MRT(CT)-Kontrolle _____._____.____

Wenn unter der Chemotherapie noch ein Resttumor nachweisbar ist, sollte das weitere Vorgehen mit der Studienleitung abgestimmt werden. Tritt während der Erhaltungstherapie ein Rückfall auf, ist entsprechend dem Rezidivprotokoll HIT-REZ'97 zu verfahren.

Diese Empfehlungen ersetzen nicht eigenverantwortliches Handeln !

Bei Problemen bitte immer Rücksprache mit der Studienleitung

Zu Beginn jeden Therapieblocks muß der Patient in gutem Zustand sein (z.B.: subjektives Wohl-befinden, fieberfrei, keine Mucositis). Die Serumwerte (ggf. Kreatinin-Clearance) müssen im Norm-bereich liegen. Es dürfen keine Organfunktionsstörungen vorliegen.

Blutbildwerte zu Blockbeginn:

Leukozytenzahl $< 2000/\mu\text{l}$ oder
Neutrophilenzahl $< 500/\mu\text{l}$ oder
Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$

Aufschub um mindestens 1 Woche
bis Annäherung an Grenzwerte
erreicht ist

Blutbildwerte nach dem Block:

Leukozytenzahl $< 500/\mu\text{l}$ oder
Neutrophilenzahl $< 50/\mu\text{l}$ **und**
nach vorangegangener Sepsis
im Wiederholungsfall
trotz G-CSF-Prophylaxe

CCNU in den nächsten Blöcken
auf 50 mg/m^2 reduzieren

Thrombozytenzahl $< 30.000/\mu\text{l}$ **und**
Substitution erforderlich
im Wiederholungsfall

Cisplatin in den nächsten Blöcken
auf 50 mg/m^2 reduzieren

Thrombozyten-/Leukozytenerholung
verzögert Therapie um > 2 Wochen

CCNU in den nächsten Blöcken
auf 50 mg/m^2 reduzieren
CCNU nicht mehr geben

im Wiederholungsfall

CCNU entfällt in diesem Block
CCNU im folgenden Block
auf 50 mg/m^2 reduzieren

CCNU nicht mehr geben

Neurotoxizität von Vincristin:

Krampfanfall nach VCR oder Darmlähmung (Ileus)	später nach Erholung	VCR im Zyklus absetzen und im nächsten Zyklus auf $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ reduzieren wieder 100%
Dysästhesien, Muskelschwäche oder starke Bauchschmerzen	erst nach Erholung geben	3., 2. und evtl. sogar 1. VCR-Gabe im Block streichen VCR in reduzierter Zahl wieder

Nierenfunktion zu Blockbeginn:

Serum-Kreatinin $> 1,2 \text{ mg}/\text{dl}$ oder über $1,5 \times$ Ausgangswert/Norm oder Kreatininclearance $< 80 \text{ ml}/\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2$	dennoch keine Erholung: $\text{GFR} > 60 \text{ ml}/\text{min} \times 1,73\text{m}^2$ $\text{GFR} < 60 \text{ ml}/\text{min} \times 1.73\text{m}^2$	1 Woche Pause nephrologische Diagnostik (z.B. nuklearmedizin. Verfahren) Cisplatin zukünftig ersetzen durch Carboplatin $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ auf Platin verzichten
---	---	--

Hörvermögen (Audiometrie!):

Hörstörung im 1-3 kHz-Bereich $16 - 30 \text{ db}$ im 4-8 kHz-Bereich $> 40 \text{ db}$ im 1-3 kHz-Bereich $> 30 \text{ db}$	Cisplatin im weiteren Verlauf durch Carboplatin $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ ersetzen auf Platin verzichten
---	--

Ernährungszustand:

Abnahme des Körpergewichts um $> 20 \%$ im Vergleich zum Gewicht am Ende der Bestrahlung	CCNU auf $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ reduzieren auf CCNU verzichten
---	---

13.3. SKK 2000 Postoperative Chemotherapie (Übersicht) HIT 2000

Patient: _____ geb.: _____

Element IIIS	Element IIIS/1 nur Zyklus 1 - 3	Element IIIS/2 nur Zyklus 1 - 3	Element IVS
<u>Methotrexat</u> 2 mg/Tag intraventrikulär Tag 1, 2, 3, 4 nur Zyklus 1 - 3	<u>Methotrexat</u> 2 mg/Tag intraventrikulär Tag 1, 2 nur Zyklus 1 - 3	<u>Methotrexat</u> 2 mg/Tag intraventrikulär Tag 1, 2 nur Zyklus 1 - 3	<u>Methotrexat</u> 2 mg/Tag intraventrikulär Tag 1, 2, 3, 4 nur Zyklus 1 - 3
<u>Cyclophosphamid</u> 800 mg/ m ² /Tag 1 h Infusion Tag 1, 2, 3	<u>Methotrexat</u> 5 g/ m ² 24 h Infusion	<u>Methotrexat</u> 5 g/ m ² 24 h Infusion	<u>Carboplatin</u> 200 mg/m ² /Tag 1 h Infusion Tag 1, 2, 3
<u>Mesna</u> 750 mg/ m ² /Tag 24-h-Infusion Tag 1-4	<u>CF-rescue</u> 15 mg/ m ² x6q6h Start h 42	<u>CF-rescue</u> 15 mg/ m ² x6q6h Start h 42	
<u>Vincristin</u> 1,5 mg/ m ² i.v. (max. 2 mg) Tag 1	<u>Vincristin</u> 1,5 mg/ m ² i.v. (max. 2 mg) Tag 1	<u>Vincristin</u> 1,5 mg/ m ² i.v. (max 2 mg) Tag 1	<u>Etoposid (-phosphat)</u> 150 mg/ m ² /Tag ½ h Infusion Tag 1, 2, 3
Woche* 3 12 21 30 36	Woche* 5 14 23 ----- -----	und 7 16 25 ----- -----	Woche* 9 18 27 33 39

*) Wochen postoperativ

Datum (Tag.Monat)

Jahr:

_____ • _____

_____ • _____

_____ • _____

_____ • _____

•

_____ · _____	_____ · _____
_____ · _____	_____ · _____
_____ · _____	_____ · _____
Entfällt	Entfällt
Entfällt	Entfällt

Three sets of horizontal lines for handwriting practice, each ending with a small dot.

beim Ependymom (M0) und stPNET (M0, Alter 4-21 Jahre) keine intraventrikulären MTX-Gaben

Erläuterungen für die Durchführung der postoperativen SKK-Chemotherapie

Sobald es der Zustand des Patienten zuläßt, wird postoperativ mit Element IIS begonnen.

Protokolltermin: 14. Postoperativer Tag = 1. Tag des 1. Zyklus

Durch die Implantation einer Rickham-Kapsel oder eines Ommaya-Reservoirs sollte der Beginn der Chemotherapie nicht länger als 1 Woche verzögert werden. Kann der intraventrikuläre Zugang nicht vor dem rechtzeitigen Beginn der Chemotherapie implantiert werden, dann kann die Implantation vor dem 2. Chemotherapiezyklus durchgeführt werden. Die intraventrikulären MTX-Gaben werden dann im 4. und 5. Chemotherapiezyklus nachgeholt.

14 Tage nach Beginn von Element IIS folgt auch bei noch ausstehender hämatologischen Regeneration jedoch bei Thrombozyten von mindestens 30.000/ μ l das Element IIIS/1, wenn es der Zustand des Kindes und die Laborwerte zulassen. Dies gilt auch für das Element III/S2, zu dessen Beginn in der Regel die hämatologische Regeneration eingesetzt hat.

14 Tage nach Beginn von Element IIIS/2 folgt das Element IVS, wenn es der Zustand des Kindes und die Laborwerte zulassen. Die hämatologische Regeneration muß eingesetzt haben:

Granulozyten	> 500/μl
Thrombozyten	> 80.000/μl

Zu beachten sind die Chemotherapie-Dosismodifikationen und die Richtlinien für die Chemotherapieüberwachung

Diese Empfehlungen ersetzen nicht eigenverantwortliches Handeln !

Bei Problemen bitte immer Rücksprache mit der Studienleitung

Zu Beginn jeden Therapieelementes muß der Patient in gutem Zustand sein (z.B.: subjektives Wohl-befinden, fieberfrei, keine Mucositis). Die Serumwerte (ggf. Kreatinin-Clearance) müssen im Norm-bereich liegen. Es dürfen keine Organfunktionsstörungen vorliegen.

**Dosismodifikation
(Alter)****für Cyclophosphamid, Vincristin und Carboplatin**

bis 6. Lebensmonat	2 / 3 der m^2 -Dosis
7. bis 12. Lebensmonat	4 / 5 der m^2 -Dosis
ab 13. Lebensmonat	volle m^2 -Dosis

E II S (CP/VCR) und E IV S (CARBO/ETO)

Leukozytenzahl	< 2000/ μ l	oder	Aufschub um mindestens 1 Woche bis Annäherung an Grenzwerte erreicht ist
Neutrophilenzahl	< 500/ μ l	oder	
Thrombozytenzahl	< 80.000/ μ l		

E II S (CP/VCR):

Leukozytenabfall	< 500/ μ l	oder	im nächsten Zyklus
Neutrophilenzahl	< 50/ μ l	und	G-CSF prophylaktisch
nach vorangegangener Sepsis			im nächsten Zyklus Tag 3 streichen

im Wiederholungsfall

im nächsten Zyklus
Tag 3 streichen

E IV S (CARBO/ETO):

Leukozytenabfall	< 500/ μ l	oder	im nächsten Zyklus
Neutrophilenzahl	< 50/ μ l	und	G-CSF prophylaktisch
nach vorangegangener Sepsis			im nächsten Zyklus Tag 3 streichen

im Wiederholungsfall

im nächsten Zyklus
Tag 3 streichen

E IV S (CARBO/ETO)**Nierenfunktion:**

Serum-Kreatinin > 1,2 mg/dl oder über 1,5 x Ausgangswert/Norm oder	
Kreatininclearance < 80 ml/min x 1,73 m ²	1 Woche Pause
dennoch keine Erholung:	nephrologische Diagnostik (z.B. nuklearmedizin. Verfahren)
GFR > 60 ml/min x 1,73m ²	CARBO reduzieren auf 3 x 125 mg/m ²
GFR < 60 ml/min x 1.73m ²	CARBO ersetzen durch CP (E II S)

E IV S (CARBO/ETO)**Hörvermögen(Audiogramm!):**

Hörstörung im 1-3 kHz-Bereich 16 - 30 db	CARBO reduzieren auf 3 x 125 mg/ m ²
im 4-8 kHz-Bereich > 40 db	
im 1-3 kHz-Bereich > 30 db	CARBO ersetzen durch CP (E II S)

E III S (hdMTX) nur im 1. - 3. Zyklus !

wird unabhängig von der Leukozytenzahl durchgeführt

Transaminasen > 500 U/L	verschieben bis Grenzwert unterschritten
Thrombozytenzahl < 30000/µl	verschieben bis Grenzwert überschritten

E II S, E III S und E IV S:**MTX , intraventrikulär**

nur im 1. - 3. Zyklus ! (nicht beim Ependymom und st PNET)

Die intraventrikuläre MTX-Therapie darf nur nach sicherem Ausschluß einer Liquorzirkulations-störung durchgeführt werden. Eine Liquorresorptionsstörung bei diffuser Meningoëse ist dagegen kein Hinderungsgrund.

Die ausführlichen Anweisungen in den Therapierichtlinien müssen unbedingt beachtet werden!

13.5.1. Induktionschemotherapie MET-HIT 2000-BIS4

Nur für Kinder mit Medulloblastom M1-M4 unter 4 Jahren (Amendment 9 vom 05.12.05 und Amendment 14 vom 01.04.07)

Behandlung nur in erfahrenen Zentren

Patient: _____ geb.: _____

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 6	Tag 15	Tag 15*	Tag 16*
Methotrexat 2 mg intraventrikulär	Methotrexat 2 mg Intraventrikulär	Methotrexat 2 mg Intraventrikulär	Methotrexat 2 mg Intraventrikulär			Methotrexat 2 mg Intraventrikulär	Methotrexat 2 mg Intraventrikulär
Cisplatin 3,5 mg/ kg 6 h Infusion	Etoposid (-phosphat) 4 mg/ kg/Tag 1 h Infusion	Etoposid (-phosphat) 4 mg/ kg/Tag 1 h Infusion				Methotrexat 5 g/ m ² 24 h Infusion	
Vincristin 0,05 mg/ kg i.v. (max. 2 mg)	Cyclophosphamid 65 mg/kg 3 h Infusion	Cyclophosphamid 65 mg/kg 3 h Infusion			Vincristin 0,05 mg/ kg i.v. (max 2 mg)	CF-rescue 15 mg/ m ² x6q6h Start h 36	
	Mesna Bolus 25 mg/kg + 65 mg/kg/Tag als 24-h- Infusion	Mesna Bolus 25 mg/kg + 65 mg/kg/Tag als 24-h- Infusion		Beginn G-CSF		4 Tage Pause G-CSF (Tag 14 -17 bei i.v. MTX-Gabe an Tag 15)	

* Bei nicht ausreichender hämatologischer Regeneration (> 500 Granulozyten/µl), Infekt, Transaminasen > 1,5 N individuell verschieben bis max. Tag 22. Falls am Tag 22 noch immer <500 Granulozyten/ µl, Kontaktaufnahme mit Studienzentrale. Mindestabstand zwischen intravenöser MTX-Gabe und Beginn des nächsten Blocks 14 Tage.

G-CSF Gaben sind obligat:

Dosis: 5 µg/kg s.c. (oder i.v.) von Tag 6 – 13, Weiterführung ab Tag 18 bis Neutrophile > 500 /µl (wenn i.v. MTX-Gabe an Tag 15 somit 4 Tage Pause). Der Mindestabstand zwischen der G-CSF-Gabe am Tag 13 und Beginn der MTX-Infusion am Tag 15 soll 48 Stunden betragen. G-CSF an Tag 18 nur verabreichen, falls MTX-Serumspiegel <0.25 µmol/l, ansonsten verschieben bis Spiegel erstmals <0.25 µmol/l.

Der Leukovorin-rescue beginnt zu Stunde 36 nach Beginn der MTX-Infusion

(6 Gaben alle 6 Stunden, weitere Gaben je nach MTX-Spiegel, s. Anhang)

Nach dem 1. Block erfolgt die Stammzellsammlung:

dazu G-CSF Dosis ab 1. Tag mit ansteigenden Leukozyten erhöhen auf 10 µg/kg/d i.v. 24 h DI (oder 2 x 5 µg/kg s.c. oder i.v.), Richtlinien siehe Abschnitt 13.7.2.b

Der Mindestabstand zwischen den Blöcken beträgt 4 Wochen (Tag 29 = Tag 1). Bei inkompletter klinischer oder laborchemischer Regeneration (Cave Lebertoxizität, VOD) beträgt der Mindestabstand 5 Wochen (Tag36=Tag1). Eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich.

Datum (Tag.Monat) _____ Jahr: _____

Block 1 Therapiebeginn: _____.____ MRT: _____.____

Block 2 Therapiebeginn: _____.____

Block 3 Therapiebeginn: _____.____ MRT: _____.____

13.5.2. Dosismodifikationen: Induktionstherapie MET-HIT 2000 BIS4

Die vorgeschlagenen Dosismodifikationen enthalten allgemeine Richtlinien. Da es sich bei der Induktionstherapie um eine sehr dosisintensive Therapie handelt, über die innerhalb der HIT Studie bisher noch keine Erfahrungen zur Toxizität vorliegen, bitten wir um rasche Rückmeldung / Rücksprache beim Auftreten von toxischen Nebenwirkungen oder Komplikationen.

SAE müssen innerhalb von 24 h an die Studienzentrale gemeldet werden. Diese Frist muss unbedingt eingehalten werden.

Zu Beginn jeden Therapieelements muß der Patient in gutem Zustand sein (z.B.: subjektives Wohlbefinden, fieberfrei, keine Mucositis). Die Serumwerte (ggf. Kreatinin-Clearance) müssen im Normbereich liegen. Es dürfen keine Organfunktionsstörungen vorliegen (Cave Lebertoxizität, VOD).

Die Dosis der Chemotherapeutika ist in mg/kg angegeben und bedarf deshalb im Säuglingsalter keiner Dosisreduktion.

Hämatologische Grenzwerte für den Therapiebeginn (vor jedem Block):

Leukozytenzahl	2000/ μ l
Neutrophilenzahl	500/ μ l
Thrombozytenzahl	80.000/ μ l

Nierenfunktion:

Serum-Kreatinin	kein Beginn, wenn Serum-Kreatinin > 1,2 mg/dl oder über 1,5 x Ausgangswert/Norm oder Kreatininclearance < 80 ml/min x 1,73 m ²
	wenn nach 1 Woche Pause keine Erholung: nephrologische Diagnostik (z.B. nuklearmedizin. Verfahren)
	GFR > 60 ml/min x 1,73m ² Cisplatin zukünftig ersetzen durch Carboplatin 12 mg/kg KG

GFR < 60 ml/min x 1.73m² auf Platin verzichten

Hörvermögen (Audiogramm!):

Hörstörung	im 1-3 kHz-Bereich 16 - 30 db im 4-8 kHz-Bereich > 40 db im 1-3 kHz-Bereich > 30 db	Cisplatin im weiteren Verlauf durch Carboplatin 12 mg/kg KG ersetzen auf Platin verzichten
------------	---	--

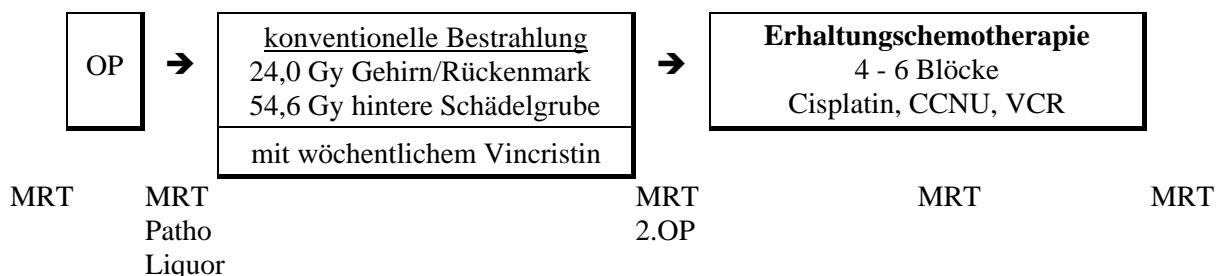
Leberfunktion:

Lebertoxizität	Fortführung der Chemotherapie nur nach Normalisierung von Transaminasen und Bilirubin Bei Hinweisen für VOD ggf. frühzeitige Gabe von Defibrotide
----------------	---

13.6. Ereignisse während und nach SKK 2000 Chemotherapie HIT 2000

Für Kinder mit nicht metastasiertem klassischen Medulloblastom, die im bisherigen HIT2000-BIS4 Protokoll ohne Radiotherapie behandelt wurden und für Kinder mit desmoplastischen Medulloblastomen, die ohne Bestrahlung behandelt werden, gelten weiterhin die bisherigen Vorgaben zum frühen / späten Lokalrezidiv.

13.6.1. frühes Lokalrezidiv (<6 Mo) bzw. lokale Tumorprogression unter Chemotherapie



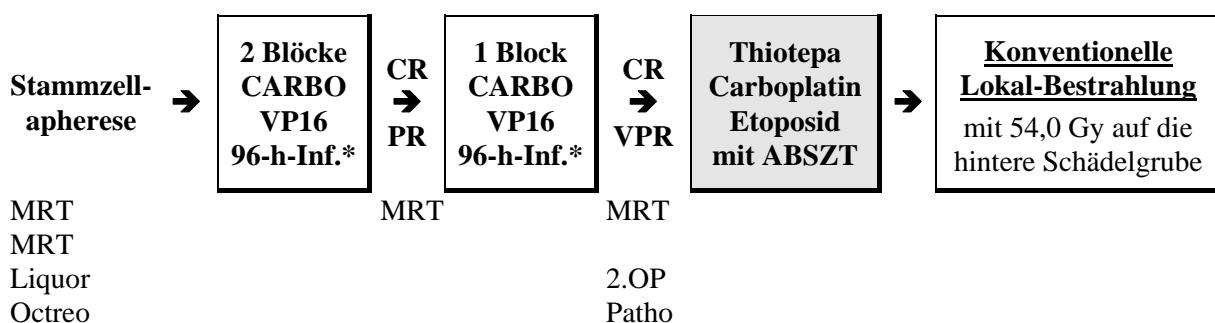
MRT	=	Magnetresonanztomographie (siehe Empfehlungen)
Octreo	=	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, fakultativ
OP	=	Erstoperation, fakultativ
2.OP	=	Zweit-Operation (siehe Empfehlungen)
Patho.	=	Block oder Schnitte an das Referenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie (Bonn) schicken
Liquor	=	luftgetrocknete Liquor-Zytozentrifugenpräparate innerhalb von 24 Stunden an Studienleitung schicken

Kinder, bei denen die alleinige Chemotherapie ein Tumorrezipidiv bzw. eine Tumorprogression nicht verhindern konnte, sollen nach Resektion des Tumors sofort einer Strahlentherapie zugeführt werden, wenn sie 3 Jahre oder älter sind. Es erfolgt eine konventionell fraktionierte Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse bis 24,0 Gy (Gehirn / Rückenmark) in einer Fraktionierung von 5 x 1,6 Gy pro Woche, gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube bis 54,0 Gy (5 x 1,8 Gy pro Woche)(siehe Abschnitt 14, Tabelle 3/2). Während der Bestrahlung erhalten die Kinder wöchentlich Vincristin und anschließend in 6 wöchentlichem Abstand 4 Blöcke Erhaltungchemotherapie (CCNU, VCR, Cisplatin). Bei Kindern, die nach 4 Blöcken keine relevanten Nebenwirkungen, insbesondere keine Hörminderung aufweisen, kann die Zahl der Blöcke auf insgesamt maximal 6 erhöht werden.

Kinder unter 3 Jahren sollten wie Kinder mit einem Spätrezidiv behandelt werden !

13.6.2. Lokalrezidiv ≥ 6 Monate nach Chemotherapieende (Spätrezidiv)

Bei diesen Kindern soll primär keine Operation durchgeführt werden, damit der Response auf die Chemotherapie beurteilt werden kann.



* ohne MTX i.vtr. (individuelle Ausnahmen davon können abgesprochen werden, wenn abweichend von Protokoll in der initialen SKK Chemotherapie kein MTX i.vtr. verabreicht wurde).

Bei Kindern mit einem lokalen Spätrezidiv soll der Versuch einer Hochdosis-Chemotherapie unternommen werden. Jedoch sollen nur Kinder, deren Tumor einen kompletten oder partiellen Response nach 2 Blöcken CARBO/VP16 und einen kompletten oder sehr guten partiellen Response ($>2/3$ Reduktion) nach dem 3. CARBO/VP16 zeigt, der Hochdosis-Chemotherapie zugeführt werden. Nach hämatologischer Regeneration folgt eine konventionell fraktionierte Bestrahlung der hinteren Schädelgrube mit 5 mal 1,8 Gy pro Woche bis 54,0 Gy Zielvolumendosis (siehe Abschnitt 14, Tabelle 3/3).

Kinder, deren Tumor die o.g. Responsekriterien nicht erfüllt, erhalten eine konventionell fraktionierte Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse bis 24,0 Gy (Gehirn/Rückenmark) in einer Fraktionierung von 5 x 1,6 Gy pro Woche, gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube bis 54,0 Gy (5 x 1,8 Gy pro Woche) (siehe Abschnitt 14, Tabelle 3/2). Während der Bestrahlung erhalten die Kinder wöchentlich Vincristin (siehe Abschnitt 12.1.). Anschließend folgen 4 Blöcke der Erhaltungchemotherapie mit Cisplatin, CCNU und VCR (siehe Abschnitt 13.1.: Erhaltungchemotherapy-Übersicht).

13.6.3. Metastasen (M1-M4) unter oder nach der Chemotherapie

Da bei diesen Kindern mit konventionellen Therapiemaßnahmen keine Heilung möglich ist, sollen diese Kinder unabhängig von ihrem Alter der Hochdosischemotherapie zugeführt werden:

MET-HIT 2000-BIS4 der Therapiestudie HIT 2000

13.6.4. Rezidiv nach SKK Therapie und lokaler Bestrahlung

Das Vorgehen bei Kindern mit klassischem Medulloblastom, die entsprechend dem Amendment Nr.7 mit einer lokalen, konformalen Bestrahlung behandelt wurden und im Anschluß daran ein Rezidiv entwickeln, sollte individuell mit der Studienleitung besprochen werden.

Die Nebenwirkungen der Chemotherapie werden nur dann mit dem Verlaufsdokumentationsbogen erfaßt, wenn die Toxizität zu einer Dosismodifikation, einer Therapieverzöge-rung oder einem Therapieabbruch führt. Dabei soll der CTC-Score (Common Toxicity Criteria) in der Modifikation der ARO / AIO und ADT zur Anwendung kommen (Seegen-schmidt 1998)

Die Toxizität der Zytostatika der Hochdosis-Chemotherapie ist unter Punkt 13.7.3. beschrieben.

CARBOPLATIN (CARBO)

Verabreichung: Gesamtdosis aufgeteilt in 3 Gaben, jeweils als 1-h-Infusion; bitte die Durchführungs-richtlinien für das Element IVS mit Carboplatin und VP-16 beachten

Toxizität: Dosisabhängige, kumulative Myelosuppression (dosislimitierend) mit ausgeprägter Throm-bozytopenie nach 15 - 21 Tagen; Übelkeit und Erbrechen; Nephro-, Neuro- und Ototoxizität geringer als bei Cisplatin; selten anaphylaktische Reaktionen; Magnesiumsubstitution wie bei Cisplatin durchführen.

CISPLATIN (DDP)

Verabreichung: Gesamtdosis als 6-h-Infusion. Bitte die Durchführungsrichtlinien für Erhaltungs-therapie beachten; insbesondere Hydratation und Unterstützung der Nierenleistung mit Mannit; außerdem ist auf die Magnesiumgabe zu den Infusionen und nach den Infusionen für 4 Wochen zu achten: 7 mg/kg/Tag.

Toxizität: Mäßige Knochenmarkdepression; heftige Übelkeit und Erbrechen; dosisabhängige und kumulative Einschränkung der Nierenfunktion; Neurotoxizität mit Hörverlust im oberen Fre-quenzbereich, Ohrensausen, Schwindel sowie Tremor und selten zerebrale Krampfanfälle; Hypocalcämie und Hypomagnesiämie; selten anaphylaktische Reaktionen.

VINCRISTIN (VCR)

Verabreichung: i.v.-Injektion. Bitte die Durchführungsrichtlinien für die Erhaltungstherapie und Element IIS mit CP/VCR und IIIS mit hdMTX/VCR sowie für die Chemotherapie während der Bestrahlung beachten.

Toxizität: Peripherie Neuropathie mit Neuralgie, Verlust der tiefen Sehnenreflexe, Muskelschwäche und Ataxie; Hirnnervenausfälle (z.B. Ptosis); Obstipation, selten paralytischer Ileus; selten Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIAD).

CYCLOPHOSPHAMID (CP)

Verabreichung: An 3 aufeinander folgenden Tagen als 1-Stunden-Infusion. Bitte die Durchführungsrichtlinien für Element IIS mit CP/VCR beachten; insbesondere ist für eine ausgiebige Hydratation und die kontinuierliche Gabe von Mesna zu sorgen.

Toxizität: Reversible Knochenmarkdepression (insbesondere Granulozytopenie und Lymphopenie); Übelkeit und starkes Erbrechen; hämorrhagische Zystitis; sehr selten schwere zerebrale Störungen; Haarausfall; selten antidiuretische Wirkung; selten Tubulopathie; an möglichen Spätfolgen sind die Infertilität sowie die äußerst seltene Entstehung von Zweittumoren zu nennen.

ETOPOSID (VP-16)

Verabreichung: Bevorzugt als Etoposidphosphat (100 mg Etoposid entspricht 113,6 mg Etoposid-phosphat) als ½-h-Infusion. Bitte die Durchführungsrichtlinien für Element IVS mit CARBO/ VP-16 beachten. Bei Verabreichung von Etoposid: 2-h-Infusion; auf adäquate Verdünnung achten !

Toxizität: Reversible Knochenmarkdepression; Übelkeit und mäßiges Erbrechen; Mucositis; Haarausfall; selten Neuropathie; selten allergische Reaktion; Blutdruckabfall bei zu rascher Infusion.

LOMUSTIN (CCNU)

Verabreichung: Oral; in individueller Dosis von Apotheke in entsprechender Darreichungsform anfertigen lassen. Bitte die Durchführungsrichtlinien für die Erhaltungstherapie beachten.

Toxizität: Schwere Knochenmarkdepression, insbesondere nach kraniospinaler Vorbestrahlung, selten irreversibel ! Übelkeit und starkes Erbrechen; Durchfall; selten Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.

METHOTREXAT, hochdosiert (hdMTX)

Verabreichung: 24-h-Infusion, nur im 1.- 3. Zyklus. Bitte die Durchführungsrichtlinien für Element IIIS beachten; insbesondere ausreichende Hydratation, Alkalisierung des Harns und Gabe von Leucovorin.

Toxizität: Geringe hämatologische Nebenwirkungen; geringe Übelkeit oder Erbrechen; Schleimhaut-ulzerationen (Mucositis); Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion; selten Überempfindlichkeitsreaktionen; gelegentlich zentralnervöse Erscheinungen, insbesondere Leukenzephalopathie vor allem bei Anwendung nach Schädelbestrahlung.

METHOTREXAT, intraventrikulär (MTX ^{i.ventr.})

Verabreichung: Injektion über Rickham-Kapsel/Ommaya-Reservoir, nur im 1.- 3. Zyklus. Bitte die Durchführungsrichtlinien für die intraventrikuläre MTX-Gabe beachten.

Toxizität: Selten Überempfindlichkeitsreaktionen; gelegentlich zentralnervöse Erscheinungen, insbesondere Leukenzephalopathie vor allem bei Anwendung nach Schädelbestrahlung.

13.8.1. Erläuterungen

Die Hochdosischemotherapie (HDCH) mit nachfolgender autologer Blutstammzell-Transplantation (ABSZT) ist zwar Bestandteil des Studienprotokolls, richtet sich aber im Wesentlichen nach dem Rezidivprotokoll HIT-REZ'97 von Herrn Prof. Dr. U. Bode, Bonn. Daher sollten insbesondere praktische Fragen zur Durchführung direkt an ihn gerichtet werden:

Prof. Dr. U. Bode
Zentrum für Kinderheilkunde
Universität Bonn
Adenaueralle 119
53113 Bonn
Tel.: 0228/287-33215
Fax: 0228/287-33220
e-mail: udo.bode@ukb.uni-bonn.de

Bei folgenden Patientengruppen ist eine Hochdosischemotherapie (HDCH) mit nachfolgender autologer Blutstammzell-Transplantation (ABSZT) vorgesehen:

- 1. MET-HIT 2000-BIS4 = Kinder unter 4 Jahren mit einem metastasierenden Medulloblastom**
- 2. SKK-REZ 2000 = Kinder unter 4 Jahren mit einem späten Lokalrezidiv nach alleiniger postoperativer Chemotherapie im Therapiearm HIT 2000-BIS4**

Option:

- 3. MET-HIT 2000-AB4 = Kinder ab 4 Jahren mit einem metastasierenden Medulloblastom, die an einem Zentrum aufgenommen wurden, das in der Lage ist die HDCH mit ABSZT durchzuführen**

Das HDCT-Protokoll folgt dem Konzept, durch kurze konventionelle Chemotherapie Patienten in eine komplette oder nahezu komplette Remission zu bringen, um mit einer anschließenden Hochdosistherapie mit gleichen Medikamenten und autologem Stammzellsupport einem kurativen Ansatz nachzugehen.

Alle Patienten mit intraventrikulärer oder intraspinaler Tumorzellaussaat oder Meningeosis (M1-M3) benötigen einen intraventrikulären Zugang. Bei Shunt-Trägern sollte die Notwendigkeit des Shunts dokumentiert werden. Patienten, die auf den Shunt angewiesen sind, sollten intrathekale Therapien erhalten.

13.8.2.a Stammzellsammlung nach Vorbehandlung mit SKK-Chemotherapie (<4 Jahre)

Bei Kindern, die bereits eine intensive Chemotherapie entsprechend HIT-SKK 2000 erhalten haben, ist es sinnvoll, bereits vor jeder Therapie den Versuch einer Stammzellgewinnung aus dem Steady-state vorzunehmen, da vorbehandelte Patienten nach Beginn einer Chemotherapie nur schwer ausreichend Stammzellen mobilisieren können. Trotz des

erhöhten organisatorischen Aufwandes ist dieses, zumindest bei dieser Patientengruppe, in der Regel unumgänglich. Pilotstudien bei zytotoxisch vorbehandelten Hirntumorpatienten haben gezeigt, dass eine Stammzellgewinnung bei diesen Patienten nach erneut begonnener Chemotherapie sehr schwierig, wenn nicht unmöglich ist. Deshalb wird nach Abschluß der Diagnostik eine Stammzellsammlung aus dem Steady state empfohlen. Diese sollte primär durch Mobilisierung peripherer Blutstammzellen mittels G-CSF (und ggf. SCF) erfolgen. **Hier sollte bezüglich der Details der Mobilisation im Einzelfall eine kurzfristige Rücksprache mit den Studienleitungen in Bonn bzw. Würzburg erfolgen.** Wo die Stammzellsammlung und -asservierung vor Ort nicht möglich ist, sollte der Patient für die Sammlung in eines der über 10 pädiatrischen Stammzelltransplantationszentren überwiesen werden. Genaue Absprachen müssen mit dem jeweiligen Zentrum getroffen werden.

Danach erhalten die Patienten innerhalb von zwei Monaten mindestens 2 Blöcke einer Chemotherapie mit Carboplatin/VP16 als 96-Stunden-Dauertropfinfusion und außerdem eine intraventrikuläre/ intrathekale Therapie. Danach erfolgt die erste Kontrollbildgebung, die eine Stratifizierung in Good-Responder (CR/PR) und Poor-Responder (SD/PD) erlaubt [Referenzzentrum Würzburg]. Poor-Responder und alle Patienten, die während der Chemotherapie Symptome der Tumorprogression zeigen, erhalten eine Salvage-Therapie. Good-Responder erhalten ein bis zwei weitere konventionelle Chemotherapieblöcke, die bereits im zukünftigen Transplantationszentrum erfolgen sollten. Nach maximal 12 bis 16 Wochen konventioneller Chemotherapie erhalten die Patienten eine Hochdosischemotherapie mit den Medikamenten Carboplatin, VP16 und Thiotepa mit autologer Blutstammzelltransplantation (ABSZT). Danach wird je nach Vorbehandlung und Status des Patienten eine Strahlentherapie angeschlossen bzw. die Therapie beendet (siehe Abschnitt 12: Therapieerläuterungen bei den verschiedenen Patientengruppen).

Patienten, die auf die konventionelle Carboplatin/VP16-Therapie nicht ausreichend ansprechen, werden entweder:

- (1) im Rahmen eines Salvage-Armes in einer Phase II-Studie behandelt
- (2) erhalten eine nichtinvasive Chemotherapie mit Trofosfamid/VP16
- (3) werden direkt, insofern möglich, einer Lokaltherapie zugeführt, die die Vorbehandlung und den Remissionsstatus berücksichtigt

Allgemeine Empfehlungen für die Stammzellsammlung aus dem Steady state:

- Die Blutbildwerte der Patienten müssen eine normale Blutproduktion und damit Knochenmarkfunktion belegen.
- Die Venenverhältnisse der Patienten müssen an zwei verschiedenen Stellen einen intravenösen Zugang ermöglichen, der einen Blutfluß von mehr als 20 ml/min. erlaubt. Dieses ist bei peripheren Venentröpfen manchmal mit 21 Gauche- aber besser mit 19 Gauche-Nadeln zu verwirklichen. Bei zentralvenösen Zugängen ist ein duallumiger Broviac- oder Hickman-Katheter zu empfehlen (Innendurchmesser im Lumen mindestens 1,3 mm, unterschiedliche Mündungshöhe beider Lumen). **Ggf. ist ein Shaldon Katheter oder ZVK zusätzlich notwendig.**
- Die Patienten müssen in einem kreislaufstabilen Zustand sein und keine Kontraindikationen zur Stammzellapherese aufweisen (z.B. Gerinnungsstörung, Kälteagglutinine, floride CMV- oder Parvovirus-B19-Infektion, akute Hepatitis, HIV-Infektion, floride systemische bakterielle oder fungale Infektion, therapieresistentes Anfallsleiden).

- Es muß bekannt sein, ob der Patient Zeichen einer systemischen Aussaat seiner Erkrankung bietet (Diagnostik!), da dieses eine Indikation zur CD34+ -Zellselektion des Stammzellseparates darstellt.

Stimulation:

Der Patient erhält 6 µg/kg Körpergewicht G-CSF subkutan 2 x täglich. Die Stammzellsammlung kann frühestens nach 3 Tagen G-CSF-Stimulation begonnen werden. Hierfür sollte die Zahl der CD34-positiven Zellen im Blut mindestens 10/µl betragen. In der Regel wird es notwendig sein, an drei bis vier Tagen Stammzellen zu sammeln.

Für die autologe Stammzelltransplantation werden benötigt:

- minimal: 2x 10^6 CD34-positive Zellen/kg Körpergewicht (FACS-Analyse)
- optional: $\geq 5x 10^6$ CD34-positive Zellen/kg Körpergewicht (FACS-Analyse)

In der Regel ist eine CD34 Selektion bei Patienten mit nicht oder nur innerhalb des ZNS metastasierten Medulloblastomen (M0-3) nicht erforderlich. Bei Diagnose eines disseminierten Medulloblastoms oder PNET's (M4) ist es empfehlenswert, die Stammzellpräparate aufzureinigen. Hier wird eine CD34-positive Selektion über eine MACS-Säule (Selektion über immunmagnetische Beads) empfohlen.

13.8.2.b. Stammzellsammlung im Rahmen von MET-HIT 2000-BIS4

Stimulation:

Die Stammzellsammlung wird nach dem 1. modifizierten Induktionsblock durchgeführt. Alle Patienten erhalten nach den Induktionsblöcken obligat prophylaktisch G-CSF ab dem Therapietag 6 (mit einer Pause von 4 Tagen um die intra-venöse MTX-Gabe, siehe Abschnitt A2.A). Die G-CSF Dosis wird nach dem 1. Induktionsblock ab dem ersten Tag erhöht, an dem – nach Durchschreiten des Nadir – wieder steigende Leukozyten messbar sind (d1 der Mobilisation). Um eine ausreichende Menge an mobilisierten Stammzellen zu erreichen wird empfohlen, die Tagesdosis von 10 µg/kg G-CSF als 24 h-Dauerinfusion zu verabreichen. Alternativ ist eine zweimal tägliche Gabe s.c. oder i.v. von 5 µg/kg G-CSF ebenfalls möglich.

Die Sammlung erfolgt an d5 und d6 der Stimulation. Die G-CSF Tagesdosis kann dabei an den Tagen der Leukapherese als einmalige s.c. Gaben morgens verabreicht werden.

- Angestrebte Stammzellmenge: insgesamt $\geq 10 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg Körpergewicht
- die Stammzellsammlung erfolgt nach den ISHAGE Guidelines
- Die gewonnenen Stammzellen müssen auf 4 Beutel mit jeweils mindestens 2×10^6 CD34-positive Zellen/kg Körpergewicht aufgeteilt werden.

Zwei der Präparate werden für die Tandemhochdosistherapie benötigt, zwei weitere dienen als backup, falls die hämatologische Regeneration nach den folgenden Induktionsblöcken nicht ausreicht.

Es gelten die allgemeinen Empfehlungen zur Stammzellsammlung, wie im vorangehenden Absatz beschrieben.

Bei Rückfragen zur praktischen Durchführung steht die Studienleitung zur Verfügung.

13.8.2.c Stammzellsammlung im Rahmen von MET-HIT 2000-AB4

Die Stammzellmobilisation erfolgt nach hämatologischer Regeneration nach dem 1. SKK Zyklus.

Hierzu werden $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ G-CSF als $2 \times 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ s.c. oder $1 \times 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 24h DI verabreicht.

Die Sammlung erfolgt an den Tagen d5 und d6 der Mobilisation.

Zur Hochdosistherapie werden 2 Präparate mit mindestens 2×10^6 CD34-positive Zellen/kg Körpergewicht benötigt. (eines davon als Backup)

Optional beinhaltet das Präparat für die Transplantation $\geq 4 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg Körpergewicht, das Backup $\geq 2 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg Körpergewicht.

13.9.1. Konventionelle Dosis: Induktionsblöcke Carbo/VP-16**Nur für Patienten mit supratentoriellen PNET unter 4 Jahren und für Patienten mit Rezidiv nach SKK 2000 unter 4 Jahren**

Die Verabreichung der konventionellen Chemotherapieblöcke ist im Abstand von 21 bis 28 Tagen vorgesehen, vorausgesetzt der Patient befindet sich in einem stabilen Zustand ohne floride Infektion und das periphere Blutbild hat sich erholt.

Konventionelle Dosis Carboplatin/VP16-96h-DTI

Hydrierung: 3000 ml/m²/24 Std. für 120 Stunden
Carboplatin: 200 mg/m²/24 Std. für 96 Stunden kontinuierlich.
VP-16: 100 mg/m²/24 Std. für 96 Stunden kontinuierlich
(VP-16-Beginn und -Ende 6 Stunden nach Carboplatin)
Methotrexat: 2 mg/Tag, intraventrikulär, Tag 1 bis 4 §

§) KEIN MTX i.vtr. bei Rezidivtherapie, wenn initial protokollgemäß bereits MTX i.vtr. verabreicht wurde

Medikamente:

Carboplatin Carboplat[®], Bristol Arzneimittel GmbH, München
VP16 Etopophos[®], Bristol Arzneimittel GmbH, München
Methotrexat

Toxizität:

Übelkeit, Erbrechen gut therapierbar
Knochenmarksdepression, vornehmlich Thrombozytopenie (Tag 11 - 14)
Neutropenie (< 500/µl) in 50%, selten Fieber und Neutropenie
Nephrotoxizität bei vorgeschädigter Niere möglich
Ototoxizität besonders bei schädelbestrahlten Patienten möglich

Therapievoraussetzungen:

Leukozyten ≥ 2000/µl, Granulozyten ≥ 500/µl
Thrombozyten ≥ 50.000/µl (konstant über 3 Tage)
Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min/1,73m²
Audiometrie weniger als 20 % Hörverlust im Sprachbereich (2000 - 4000 Hz)

Cyclophosphamid für Stammzellmobilisierung

Diese Chemotherapie ist nicht prinzipieller Therapiebestandteil, soll aber bei schwieriger Stammzell-gewinnung zur zytotoxischen Stammzellmobilisierung verabreicht werden.

Hydrierung: 3000 ml/m²/24 Std. für 24 Stunden.
MESNA: 1300 mg/m² als i.v. Bolus vor Beginn der Cyclophosphamidinfusion.
Cyclophosphamid: 4000 mg/m²/4 Std. Kurzinfusion.
MESNA: 4000 mg/m²/24 Std. kontinuierlich für 24 Stunden

Medikamente:

Cyclophosphamid Endoxan[®], ASTA Medica AG, Frankfurt a. M.
MESNA Uromitexan[®], ASTA Medica AG, Frankfurt a. M.

Toxizität:

Übelkeit, Erbrechen gut therapierbar

Knochenmarksdepression: v.a. Neutropenie und Thrombozytopenie

Nephrotoxizität: transiente tubuläre Azidose möglich, die durch Bicarbonat- und Phosphatgabe i.d.R. leicht kompensierbar ist

Therapievoraussetzungen:

Leukozyten $\geq 2000/\mu\text{l}$, Granulozyten $\geq 500/\mu\text{l}$

Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{l}$ (konstant über 3 Tage)

Kreatinin-Clearance: $\geq 50 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$

13.9.2. Hochdosis-Chemotherapie MET-HIT 2000-AB4

Diese Therapie sollte nur in Zentren durchgeführt werden, die Transplantationserfahrung haben, da therapiebedingte lebensbedrohliche Komplikationen zu erwarten sind.

HD Carboplatin/VP16/Thiotepa

Hydrierung: 3000 ml/m²/24 Std., Tag -9 bis -4

Thiotepa: 150 mg/m², Infusion über 1 Stunde, Tag -8 bis -5. (Start 1 h vor Carboplatin)

Carboplatin: 500 mg/m²/24 Std., 96 Stunden-Infusion, Tag -8 bis -5.

VP-16: 250 mg/m²/24 Std., 96 Stunden-Infusion, Tag -8 bis -5.
(VP-16-Beginn und -Ende 6 Stunden nach Carboplatin)

G-CSF: 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ oder 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ s.c. ab Tag +5 bis ANC $>1000/\mu\text{l}$ für 3 Tage

ABSZT: Tag 0

Medikamente:

Thiotepa $\text{Thiotepa}^{\circledR}$, Wyeth-Lederle, Münster

Carboplatin $\text{Carboplat}^{\circledR}$, Bristol Arzneimittel GmbH, München

VP16 $\text{Etopophos}^{\circledR}$, Bristol Arzneimittel GmbH, München

G-CSF $\text{Neupogen}^{\circledR}$, amgen, München

Toxizität:

Übelkeit, Erbrechen über Therapiezeit hinaus

Mukositis Grad III-IV, Hämorrhagische Enterocolitis

Knochenmarksdepression

Exanthem mit deutlicher Rot-bzw. Braunverfärbung der Haut

Ikterus mit Leberenzym erhöhungen (verzögert)

Pneumonie (bei Neutrophilen-Recovery)

Supportivtherapie:

Substitution von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten

Frühzeitige Morphinanalgesie

PARENTERALE Ernährung mit Vitamin K-Substitution

Magensonde zur gastralen Flüssigkeitssubstitution ab Tag -1

Antimikrobielle Prophylaxe mit Amphotericin B (oral und inhalativ), Cotrimoxazol,

Aciclovir

Therapievoraussetzungen:

Leukozyten $\geq 2000/\mu\text{l}$, Granulozyten $\geq 500/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{l}$

Kreatinin-Clearance $> 50 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$

Keine Leber- oder Nierenfunktionseinschränkungen

Keine schwere Lungen- oder Herzschädigung

Kein therapieresistentes Anfallsleiden oder keine schwere neurologische Schädigung

13.9.3. Tandem-Hochdosis-Chemotherapie in MET-HIT 2000-BIS4:

Diese Therapie sollte nur in Zentren durchgeführt werden, die Transplantationserfahrung haben, da therapiebedingte lebensbedrohliche Komplikationen zu erwarten sind.

1. Hochdosischemotherapie: Carboplatin/VP16

Hydrierung:	3000 ml/m ² /24 Std., Tag -9 bis -4
Carboplatin:	500 mg/m ² /24 Std., 96 Stunden-Infusion, Tag -8 bis -5.
VP-16:	250 mg/m ² /24 Std., 96 Stunden-Infusion, Tag -8 bis -5. (VP-16-Beginn und -Ende 6 Stunden nach Carboplatin)
Methotrexat:	2 mg/Tag, intraventrikulär, Tag -8 bis -5.
G-CSF:	150 µg/m ² /d oder 5 µg/kg/d s.c. ab Tag +5 bis ANC >1000/µl für 3 Tage
ABSZT:	Tag 0

Medikamente:

Carboplatin Carboplat[®], Bristol Arzneimittel GmbH, München

VP16 Etopophos[®], Bristol Arzneimittel GmbH, München

Methotrexat

G-CSF Neupogen[®], amgen, München

Toxizität:

Übelkeit, Erbrechen über Therapiezeit hinaus

Mukositis Grad III-IV, Hämorrhagische Enterocolitis

Knochenmarksdepression

Pneumonie (bei Neutrophilen-Recovery)

Supportivtherapie:

Substitution von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten

Frühzeitige Morphinanalgesie

Parenterale Ernährung mit Vitamin K-Substitution

Magensonde zur gastralen Flüssigkeitssubstitution ab Tag -1

Antimikrobielle Prophylaxe mit Amphotericin B (oral und inhalativ), Cotrimoxazol, Aciclovir

Therapievoraussetzungen:

Leukozyten ≥ 2000/µl, Granulozyten ≥ 500/µl, Thrombozyten ≥ 50.000/µl

Kreatinin-Clearance > 50 ml/min/1,73m²

Keine Leber- oder Nierenfunktionseinschränkungen

Keine schwere Lungen- oder Herzschädigung

Kein therapieresistentes Anfallsleiden oder keine schwere neurologische Schädigung

2. Hochdosischemotherapie: Thiotepa/Cyclophosphamid

Hydrierung:	3000 ml/m ² /24 Std., Tag -5 bis -1
Thiotepa:	300 mg/m ² , Infusion über 1 Stunde, Tag -4 bis -2
Cyclophosphamid:	1500 mg/m ² , Infusion über 1 Stunde, Tag -4 bis -2
Methotrexat:	2 mg/24 Std, intraventrikulär, Tag -4 bis -1
MESNA:	500 mg/m ² Bolus i.v. vor erster Cyclophosphamid-Gabe, Tag -4 1500 mg/m ² , in 24h-DTI, Tag -4 bis -1
G-CSF:	150 µg/m ² /d oder 5 µg/kg/d s.c. ab Tag +5 bis ANC>1000/µl für 3 Tage
ABSZT:	Tag 0

Medikamente:

Thiotepa	Thiotepa [®] , Wyeth-Lederle, Münster
Cyclophosphamid	Endoxan [®] , ASTA Medic AG
Methotrexat	
MESNA	Uromitexan [®] , ASTA Medic AG
G-CSF	Neupogen [®] , Amgen, München

Toxizität:

Übelkeit, Erbrechen über Therapiezeit hinaus
Mukositis Grad III-IV, hämorrhagische Enterocolitis
Knochenmarksdepression
Ikterus mit Leberenzym erhöhung (verzögert)
Pneumonie (bei Neutrophilen-Recovery)
Neurotoxizität (Verwirrtheit)
Fanconi-Syndrom (substitutionsbedürftig)
Erythema, trockene Desquamation der Haut

Supportivtherapie:

Substitution von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten
Frühzeitige Morphinanalgesie
Parenterale Ernährung mit Vitamin K-Substitution
Magensonde zur gastralen Flüssigkeitssubstitution ab Tag -1
Antimikrobielle Prophylaxe mit Amphotericin B (oral und inhalativ), Cotrimoxazol, Aciclovir

Therapievoraussetzungen:

Leukozyten $\geq 2000/\mu\text{l}$, Granulozyten $\geq 500/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{l}$
Kreatinin-Clearance $> 50 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$
Keine Leber- oder Nierenfunktionseinschränkungen
Keine schwere Lungen- oder Herzschädigung
Kein therapieresistentes Anfallsleiden oder keine schwere neurologische Schädigung
Kein manifestes Fanconi-Syndrom

Studienleitung Strahlentherapie:**Prof. Dr. med. Rolf-D. Kortmann**

Klinik für Radioonkologie, Universitätskliniken
Stephanstr. 9a
04103 Leipzig

rolf-dieter.kortmann@medizin.uni-leipzig.de

Tel.: 0341-9718-400
FAX: 0341-9718-409

Dokumentation:

Tel.: 0341-9718-542
FAX: 0341-9718-549

Studienbeirat Strahlentherapie

<p>Dr. med. R. Wurm Prof. Dr. med. V. Budach Universitätsklinikum Charite Klinik und Poliklinik f. Strahlentherapie Schumannstraße 20/21 10117 Berlin Tel.: 030/2802-2075 Fax: 030/2802-8306</p>	<p>Prof. Dr. med. M. Flentje Universität Würzburg Klinik und Poliklinik f. Strahlentherapie Josef-Schneider-Str. 11 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-28890 Fax: 0931/201-28396</p>
<p>Prof. Dr. med. R. Pötter Dr. med. K. Dieckmann AKH Wien Klinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie Währinger Gürtel 18-20 A-1090 Wien Tel.: 0043/1-40400 Fax: 0043/1-2690</p>	<p>Prof. Dr. med. E. Richter Medizinische Universität zu Lübeck Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck Tel: 0451/5006660/1 Fax: 0451/5003324</p>
<p>Prof. Dr. med. G. Gademann Klinik für Strahlentherapie Otto-von-Guericke Universität Leipziger Str. 14 39120 Magdeburg Tel.: 0391/67-15-791 Fax: 0391/67-15-324</p>	<p>Prof. Dr. Dr. C.F. Hess Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Universität Göttingen Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen Tel.: 0551/396181 Fax: 0551/398840</p>
<p><i>Medizinische Datenverarbeitung</i> Chr. Meisner Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Westbahnhofstr. 55 72076 Tübingen Tel.: 07071/2985072</p>	

Die strahlentherapeutischen Richtlinien dieses Protokolls wurden entwickelt, um die Tumorkontrolle zu erhöhen und die Effekte gegenüber Normalgewebe zu senken. Um dieses Ziel bei metastatischer Erkrankung (M2/3) zu erreichen, werden unterschiedliche maximal tolerable Dosierungen bei der hyperfraktionierten Radiotherapie verwendet.

Die folgenden klinischen Zielvolumina werden mit dem neuen Fraktionierungsschema behandelt:

- 1. kraniospinale Achse**
- 2. hintere Schädelgrube**
- 3. primärer Tumorsitz (Aufsättigung)**
- 4. solide Metastasen (Aufsättigung)**
- 5. erweiterte Tumorregion (HIT 2000-BIS4)**

Eine Hyperfraktionierung von 2 x 1,0 Gy pro Tag wird eingesetzt, um eine biologisch effektivere Dosis gegenüber meßbarem Tumor zu erreichen bei gleichzeitiger Absenkung von Spätfolgen. Bei Niedrig-Risiko-Patienten werden 36 Gy im Bereich der kraniospinalen Achse und bei Hoch-Risiko-Patienten 40 Gy gegeben. Im Bereich des primären Tumorsitzes werden bei fehlendem Resttumor 68 Gy (infratentorieller Tumorsitz), 68 Gy (supratentorieller Tumorsitz), bei vorliegendem makroskopischem Tumor, der nach 54 Gy noch nachweisbar bleibt, 72 Gy appliziert. **Ausgenommen sind hiervon Patienten, die im hyperfraktionierten Randomisierungszweig im Protokoll HIT2000-AB4 behandelt werden. Für sie entfällt die gesonderte Aufsättigung eines persistierenden Resttumors und damit auch die Kontroll-MRT nach 54 Gy.**

Diese Dosiskonzepte wurden in mehreren Pilotprotokollen (siehe Abschnitt 3) getestet. Die strahlentherapeutischen Richtlinien dieses Protokolls sind komplex und müssen vorwiegend bei supratentoriellem Tumorsitz sowie bei metastatischer Erkrankung besonders beachtet werden. Für Patienten mit progredienter Erkrankung orientieren sich die strahlentherapeutischen Dosierungen und die Definitionen der Therapievolumina an der aktuellen Ausdehnung der Erkrankung. Besondere Beachtung muß die Feldanordnung im Bereich der hinteren Schädelgrube bzw. die lokale Aufsättigung bei infratentoriellem Tumorsitz finden. Eine Dosis von 50 Gy darf im Halsmark nicht überschritten werden. Wenn notwendig, muß im Einzelfall ein Kompromiß zugunsten des Halsmarkes bei lokaler Aufsättigung (Dosierungen über 50 Gy) eingegangen werden.

Zeitpunkt der Strahlentherapie

Die Strahlenbehandlung sollte 2 Wochen spätestens 4 Wochen nach der Operation beginnen. Tritt bei Patienten unter postoperativer Chemotherapie eine Tumorprogredienz auf oder muß die Chemotherapie aufgrund von Toxizitäten abgebrochen werden, wird direkt mit der Strahlentherapie begonnen. Im übrigen wird ein Zeitraum zwischen 3 und 6 Wochen nach Abschluß der Chemotherapie eingehalten. Voraussetzung ist eine Regeneration des Knochenmarkes mit mindestens 1.000 Granulozyten/ μ l und 100.000 Thrombozyten/ μ l. Die kraniospinale Strahlenbehandlung sollte vor der Aufsättigung der Tumorregion bzw. Metastasen erfolgen. Tritt keine Erholung der Knochenmarkfunktion nach Chemotherapie im vorgegebenen zeitlichen Rahmen auf, kann die Aufsättigungsbehandlung vorgezogen werden. Dieses Vorgehen muß der Studienzentrale gemeldet werden. Das gesamte ZNS sollte von Anfang an simultan bestrahlt werden, um der Absiedlung und klinischen Manifestation von Metastasen im Cerebrum und Spinalkanal vorzubeugen (**Ausnahme: HIT 2000-BIS4**).

Therapiedauer

Die Kinder ohne initiale Metastasierung erhalten **mit Ausnahme des Behandlungszweiges HIT 2000-BIS4** eine Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse über einen Gesamtbehandlungszeitraum von 3,5 bis 4,0 Wochen. Dieser ist gegenüber der Studie HIT'91 um eine Woche verkürzt (Tabelle 1). Anschließend wird die individuell zu planende hintere Schädelgrube aufgesättigt (Zeitraum 1,5 bis 2,0 Wochen). Es folgt die Reduktion des Bestrahlungsfeldes mit gezielter Erfassung des Tumorbettes (Zeitraum 1,5 - 2 Wochen) so dass der Gesamt-behandlungszeitraum 7,7 Wochen beträgt und gegenüber der Studie HIT'91 um 0,5 bis 1 Woche verlängert ist.

Kinder mit klassischem Medulloblastom im Behandlungszweig HIT 2000-BIS4 (M0, unter 4 Jahren) erhalten nach 3 Zyklen HIT-SKK Chemotherapie eine lokale Bestrahlung der erweiterten Tumorregion (Amendment 7 vom 5.12.05).

Bestrahlungspausen

Im Gesamtbehandlungszeitraum sind höchstens 2 Wochen mit 4 anstatt der vorgesehenen 5 Behandlungstagen erlaubt. Erfolgt eine Überschreitung dieser erlaubten Pausen, muß eine Meldung an die Studienzentrale erfolgen. Muß aus medizinischen Gründen die Strahlentherapie um mehr als 2 Wochen unterbrochen werden, muß ebenfalls die Studienleitung informiert werden, um die weiteren Behandlungsoptionen zu besprechen. Tritt eine Myelosuppression mit Leukozytenzahlen von unter 1000/ μ l auf, wird die Gabe von Wachstumsfaktoren empfohlen. Bei einer Leukopenie von weniger als 500/ μ l wird die Strahlentherapie unterbrochen. Ist die Transfusion von Thrombozytenkonzentrat notwendig, erfolgt nur dann eine Unterbrechung wenn 2 oder mehr Transfusionen innerhalb von 4 Tagen bzw. 3 oder mehr Transfusionen innerhalb von 8 Tagen notwendig werden. Die Strahlentherapie kann wieder aufgenommen werden, wenn Thrombozytenwerte von 50.000/ μ l wieder über-schritten werden.

Gesamtdosis / Fraktionierung

Hyperfraktionierung: Tagesdosis / Dosis pro Fraktion

Alle Patienten werden 2 x pro Tag und 5 Tagen pro Woche behandelt. Das Intervall zwischen den einzelnen Sitzungen sollte mindestens 6 und maximal 8 Stunden betragen. Alle Felder werden mit einer Fraktion von 1,0 Gy pro Sitzung behandelt. Es muß berücksichtigt werden, dass während der Strahlenbehandlung des Ganzhirns unter Einschluß der Meningen („Helmfeld“) die hintere Schädel-grube eine relative Überdosierung erhalten kann. Es ist daher notwendig, diese relative Überdosie-rung zu berechnen und ggf. bei der lokalen Tumorauf-sättigung zu berücksichtigen, falls die Dosis die vom ICRU 50-Report festgelegten Grenzen überschreitet.

Bestrahlungspläne (Zielvolumina / Gesamtdosis / Fraktionierung)

A) Medulloblastom

Tabelle 1: Plan für die konventionell fraktionierte kraniospinale Bestrahlung / Aufsättigung der hinteren Schädelgrube sowie der primären Tumorregion Patienten ohne Metastasen (M0), Alter 4 - 21 Jahre

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion (1 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo;Tage)
Gehirn / Spinalkanal	13	1,8 Gy	23,4 Gy	2;3
Hintere Schädelgrube	+ 17	1,8 Gy	+ 30,6 Gy	+ 3;2
Zusammen	30		54,0 Gy (hintere Schädelgrube)	6;0

Tabelle 2: Plan für die hyperfraktionierte kraniospinale Bestrahlung / Aufsättigung der hinteren Schädelgrube sowie der primären Tumorregion Patienten ohne Metastasen (M0), Alter 4 - 21 Jahre

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Frakt. (2 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo;Tage)
Gehirn / Spinalkanal	36	1,0 Gy	36,0 Gy	3;3
Hintere Schädelgrube	+ 24	1,0 Gy	+ 24,0 Gy ≥ 60,0 Gy	+ 2;2
Tumorregion	+ 8	1,0 Gy	+ 8,0 Gy ≥ 68,0 Gy (Streichung)	+ 0;4 (Streichung)
Zusammen	68 (Streichung)		68 Gy (Streichung)	6;4 (Streichung)

(Streichung)

Tabelle 3/1: Plan für die konventionell fraktionierte, lokale Strahlenbehandlung der erweiterten Tumorregion

Primärtherapie: klassische Medulloblastome (M0) nach 3 Kursen SKK-

Chemotherapie

Patientenalter: \geq 18 Monate bis < 4 Jahre

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion (1 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo;Tage)
Tumorregion*	30	1,8 Gy	54,0 Gy	6;0
Zusammen	30		54,0 Gy	6;0

* Die Bestrahlungsplanung sollte CT-gestützt dreidimensional erfolgen. Das Planungszielvolumen umfasst das postoperative Tumorbett und Regionen mit initialem Tumorkontakt mit einem Sicherheitssaum von 2,0 cm, die anatomischen Grenzen respektierend. Bei enger Nachbarschaft zu Risikoorganen müssen ggf. während der Bestrahlung individuelle Feldanpassungen erfolgen. Die Gesamtdosis im oberen Halsmark darf 50,0 Gy nicht überschreiten.

Tabelle 3/2: Plan für die kraniospinale Bestrahlung / Aufsättigung der hinteren Schädelgrube

Therapie nach lokalem Rückfall (weniger als 6 Monate nach Ende der alleinigen Chemotherapie) ohne HDCH, Patienten ohne Metastasen (M0)

Patientenalter: > 18 Monate bis < 4 Jahre

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion (1 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo;Tage)
Gehirn / Spinalkanal	15	1,6 Gy	24,0 Gy	3;0
Hintere Schädelgrube	+ 17	1,8 Gy	+ 30,6 Gy	+ 3;2
Zusammen	32		54,6 Gy (Hintere Schädelgrube)	6;2

Tabelle 3/3: Plan für die konventionelle Lokalbestrahlung der hinteren Schädelgrube

Therapie nach lokalem Rückfall (mehr als 6 Monate nach Ende der alleinigen Chemotherapie) und nach HDCH, Patienten ohne Metastasen (M0)

Patientenalter: > 18 Monate bis < 4 Jahre

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion (1 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo;Tage)
Hintere Schädelgrube	30	1,8 Gy	54,0 Gy	6;0

Für Patienten, die im HIT2000-BIS4 Arm nach dem Amendment Nr. 7 vom 05.12.05 mit einer lokalen Bestrahlung behandelt wurden, und ein Rezidiv entwickeln, erfolgt die Strahlentherapie in individueller Absprache mit der Studienleitung!

Tabelle 4: Plan für die hyperfraktionierte kraniospinale Bestrahlung / Aufsättigung der hinteren Schädelgrube und der Metastasen
Patienten mit Metastasen (M1-4), Alter 4 - 21 Jahre

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Frakt. (2 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo;Tage)
Gehirn / Spinalkanal	40	1,0 Gy	40,0 Gy	4;0
Hintere Schädelgrube	+ 20	1,0 Gy	+ 20,0 Gy > 60,0 Gy	+ 2;0
Tumorregion	+ 8 > 68 (+ 12 > 72)	1,0 Gy	+ 8,0 Gy > 68,0 Gy (bei Rest-Tu.* + 12,0 Gy > 72,0 Gy)	+ 0;4 (+ 1;1)
Metastasen (spinal)	+ 10 > 50	1,0 Gy	+ 10,0 Gy > 50,0 Gy	+ 1;0
Metastasen (supratent.)	+ 28 > 68	1,0 Gy	+ 28,0 Gy > 68,0 Gy bei Rest-Tu.** 72,0 Gy	+ 2;4
Zusammen	68 (72)		68,0 Gy (72,0 Gy) (Tumorregion) 50,0 Gy (68,0/72,0 Gy) (Metastasen)	6;4 (7;1)

* MR bei 54 Gy

** Liegt eine isolierte cerebrale Metastasierung vor und liegt nach 54 Gy im MR ein sichtbarer Resttumor vor, kann lokal ohne Sicherheitssaum bis 72,0 Gy weiter aufgesättigt werden.

Tabelle 5: Plan für die kraniospinale Bestrahlung / Aufsättigung der hinteren Schädelgrube sowie der primären Tumorregion und der Metastasen bei nicht durchführbarer Hyperfraktionierung (entspricht Vorgaben des Protokolls HIT'91)

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion (1 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo;Tage)
Gehirn / Spinalkanal	22	1,6 Gy	35,2 Gy	4;2
Hintere Schädelgrube	+ 11	1,8 Gy	+ 19,8 Gy	+ 2;1
Metastasen	+ 8	1,8 Gy	+ 14,4 Gy	
Zusammen	33		55,0 Gy (hintere Schädelgrube) 49,6 Gy (Metastasen)	6;3

Tabelle 6: Plan für die kraniospinale Bestrahlung / Aufsättigung der hinteren Schädelgrube und der Metastasen von Kindern unter 4 Jahren

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion (1 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo;Tage)
Gehirn / Spinalkanal	15	1,6 Gy	24,0 Gy	3;0
Hintere Schädelgrube	+ 17	1,8 Gy	+ 30,6 Gy (ges. 54,6 Gy)	+ 3;2
Metastasen *	+ 14	1,8 Gy	+ 25,2 Gy (ges. 49,2 Gy)	+ 2;4
Zusammen	32		54,6 Gy (Hintere Schädelgrube) 49,2 Gy (Metastasen)	6;2

* Bei ausgedehnter, spinaler Metastasierung Rücksprache mit Studienzentrale

B) stPNET

Tabelle 7: Plan für die Bestrahlung der Patienten mit stPNET ohne Metastasen (M0), Alter 4 - 21 Jahre

**Wird per Amendment 4 vom 13.01.05 (s.S. 294/295) und Amendment 10 vom 5.12.05
durch eine Therapie gemäß
MET-HIT 2000-AB4 ersetzt.**

Tabelle 8: Plan für die Bestrahlung der Patienten mit stPNET ohne Metastasen (M0) unter 4 Jahren

**Wird per Amendment 4 vom 13.01.05 (s.S. 294/295) und Amendment 10 vom 5.12.05
durch eine Therapie gemäß
MET-HIT 2000-BIS4 ersetzt.**

Tabelle 9: Plan für die kraniospinale Bestrahlung / Aufsättigung der primären Tumorregion
Patienten mit stPNET und Metastasen (M1-4), Alter 4 - 21 Jahre

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion (2 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo;Tage)
Gehirn /Spinalkanal	40	1,0 Gy	40,0 Gy	4;0
Tumorregion	+ 28 > 68	1,0 Gy	+28,0 Gy > 68,0 Gy Rest-Tu./* 72,0 Gy	+ 2;4 + 0;2
Supratentorielle Metastasen	+ 20 > 60 + 12 > 72		Metast: 60,0 Gy Rest-Tu.**: 72,0 Gy	+ 2;0 + 1;1
Spinale Metastasen	+ 10 > 50	1,0 Gy	+ 10,0 Gy > 50,0 Gy	+ 1;0
Zusammen	68 / 72 50 60 / 72		68,0 / 72,0 Gy (Tumorregion) 50,0 Gy (spinale Metastasen) 60 / 72 Gy (supratent. Metastasen)	6;4 / 7;1 5;0 6;0 / 7;1

* MR bei 54 Gy

** Liegt eine isolierte cerebrale Metastasierung vor und liegt nach 54 Gy im MR ein sichtbarer Resttumor vor, kann lokal ohne Sicherheitssaum bis 72,0 Gy weiter aufgesättigt werden.

Tabelle 10: Plan für die kraniospinale Bestrahlung / Aufsättigung der primären Tumorregion und Metastasen bei nicht durchführbarer Hyperfraktionierung (M1-4)
(modifiziert nach Vorgaben des Protokolls HIT‘91)

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion (1 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo;Tage)
Gehirn / Spinalkanal	22	1,6 Gy	35,2 Gy	4;2
Tumorregion	+ 11	1,8 Gy	+ 19,8 Gy (ges. 55,0 Gy)	+ 2;1
Resttumor	+ 3	1,8 Gy	+ 5,4 Gy (ges. 59,4 Gy)	+ 0;3
Metastasen	+ 8	1,8 Gy	+ 14,4 Gy (ges. 49,6 Gy)	
Zusammen	33 / (36) 30		55,0 / (59,4) Gy (Tumorregion) 49,6 Gy (Metastasen)	6;3 / (7;1) 6;0

Tabelle 11: Plan für die kraniospinale Bestrahlung / Aufsättigung der primären Tumorregion und der Metastasen
Kindern unter 4 Jahren mit stPNET und Metastasen (M1-4)

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion (1 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo;Tage)
Gehirn / Spinalkanal	15	1,6 Gy	24,0 Gy	3;0
Tumorregion	+ 17	1,8 Gy	+ 30,6 Gy (ges. 54,6 Gy)	+ 3;2
Metastasen	+ 14	1,8 Gy	+ 25,2 Gy (ges. 49,2 Gy)	+ 2;4
Zusammen	32 29		54,6 Gy (Tumorregion) 49,2 Gy (Metastasen)	6;2 5;4

Planungszielvolumen / Bestrahlungstechnik

„Helm-Technik“

Das Gehirn unter Einschluß der Meningen wird über 2 parallele, seitlich opponierende Felder bestrahlt („Helm-Technik“). Besondere Beachtung muß der sicheren Erfassung der vorderen und der mittleren Schädelgrube geschenkt werden (Kortmann et al. 1994). Es ist darauf zu achten, dass sowohl die Temporallappen als auch die Lamina cribrosa vollständig in das Bestrahlungsfeld mitein-zubeziehen sind. Die kaudale Feldgrenze der beiden Schädefelder verläuft zwischen dem 5. und 6. Halswirbelkörper. Der Gesichtsschädel ist durch einen individuell geformten Satelliten aus dem Bestrahlungsfeld ausgeblendet.

Spinales Bestrahlungsfeld

Der Spinalkanal wird über ein einzelnes direktes dorsales Feld bestrahlt. Dieses Feld soll 5 - 6 cm breit sein (ohne zusätzliche Verbreiterung im Sakralbereich) und sich vom kaudalen Rand der beiden Schädefelder bis zum 2. Sakralsegment erstrecken. Bei älteren Jugendlichen kann die vorhandene Feldlänge zur Erfassung des gesamten Spinalkanals nicht ausreichen, so dass eine Bestrahlung des Wirbelkanals über 2 dorsale Felder notwendig wird. Die Bestimmung der unteren Feldgrenze und die Feldbreite im Bereich des Duralsackes sollte entsprechend der Kernspintomographie (Diagnostik im Rahmen der Staginguntersuchungen) angepaßt werden (Sicherheitssaum 1,0 cm).

Feldanschluß

Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass an den Feldgrenzen weder eine zu hohe noch eine zu niedrige Dosis eingestrahlt wird. Um eine optimale Anpassung der Schädefelder mit der kranialen Begrenzung des Feldes für den Spinalkanal zu erzielen, werden die Schädefelder durch entsprechende Drehung des Kollimators parallel an den divergierenden Rand des Spinalfeldes angepaßt. Der Feldansatz zwischen den spinalen Feldern erfolgt bündig auf dem Niveau der Wirbelkörper. Zur Nivellierung von Dosisspitzen im Spinalbereich werden die direkten Anschlußzonen der Schädel- und Spinalfelder wöchentlich um 2,0 cm nach kranial verschoben, insgesamt 2 Verschiebungen. Alternativ kann diese Verschiebung täglich im Wechsel durchgeführt werden.

Anmerkung: Können bei kleinen Kindern 4,0 cm Gesamtverschiebung nicht eingehalten werden, darf der Betrag pro Feldverschiebung 1,5 cm nicht unterschreiten. Es sollte in diesen Fällen eher auf eine Verschiebung verzichtet werden.

Aufsättigung der hinteren Schädelgrube

Die Bestrahlungsplanung sollte auf der Tumorausdehnung beruhen, die mittels der Kernspintomographie präoperativ dargestellt wurde. Gleichzeitig erlaubt die Kernspintomographie die Darstellung der anatomischen Grenzen der hinteren Schädelgrube. Es wird empfohlen, dass das Tentorium und das Tumorvolumen klar auf dem Simulationsfilmen eingezeichnet wird. Die gesamte hintere Schädelgrube unter Einschluß des Clivus sowie der Fissura occipitalis wird in das Bestrahlungsfeld bis 60 Gy eingeschlossen. Der Sicherheitsabstand oberhalb des Tentoriums sollte ca. 1 cm betragen. Die Feld-untergrenze liegt auf dem Zwischenwirbelraum zwischen C1 und C2. Die gesamten Wirbelkörper sollten in das Bestrahlungsfeld integriert werden, um Wachstumsasymmetrien zu vermeiden. Drei-dimensionale Bestrahlungsplanungssysteme werden empfohlen. Sie erlauben eine Schonung von Hypophyse und Innenohr. Bei der Ermittlung einer 3-dimensionalen Bestrahlungstechnik ergeben sich die Feldgrenzen entsprechend dem 3-dimensionalen Zielvolumen.

Aufsättigung der primären Tumorregion (infratentorieller Tumorsitz)

Anschließend erfolgt eine Aufsättigung der primären Tumorregion bis 68 Gy. Die Definition des Planungszielvolumens stützt sich auf die postoperatives Tumorbett einschließlich evtl. Resttumor im kontrastmittelverstärkten CT bzw. T1-gewichteten, kontrastmittelverstärkten MRT mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm. (Streichung) Risikoorgane (Hirnstamm) werden ausgeblockt. Die Aufsättigung muß nach computergestützter Bestrahlungsplanung erfolgen, sofern verfügbar unter Anwendung dreidimensionaler Planungssysteme (Konformationstherapie). (Streichung)

Aufsättigung der supratentoriellen, primären Tumorregion

Das Planungszielvolumen der supratentoriellen Tumoraufsättigung entspricht dem im postoperativen CT oder MRT dargestellten Tumorbett einschließlich evtl. Resttumor (kontrastmittelverstärktes CT bzw. T1-gewichtete, kontrastmittelverstärkte MR) unter Einschluß eines Sicherheitssaumes von 1 cm. Im Einzelfalle kann dieser Sicherheitssaum auf 5 mm reduziert werden, wenn Risikoorgane geschont werden müssen (z.B. Chiasma opticum). Dieses Volumen wird bis 68 Gy behandelt. Liegen Risikoorgane in der Nachbarschaft, erfolgt die Therapie ohne Sicherheitssaum. Bei ausge-dehnter Erkrankung und folglich ausgedehntem Planungszielvolumen (mehr als die Hälfte des supra-tentorialen Volumens) darf die Gesamtdosis von 60 Gy nicht überschritten werden. Die Gesamtdosis im Bereich des Chiasma opticum und beider Nervi optici darf ebenfalls 60 Gy nicht überschreiten.

Eine weitere Tumoraufsättigung (von 68 bis 72 Gy) erfolgt nur bei vorliegendem Resttumor. Nach 54 Gy wird eine Kernspintomographie angefertigt und der sichtbare Resttumor mit einem Sicherheitsabstand von 5 mm behandelt (in Nachbarschaft von Risikoorganen ohne Sicherheitssaum, so dass das Risikoorgan keine zusätzliche Dosis erhält - Grenzdosis 60 Gy).

Aufsättigung intracerebraler Metastasen

Das Planungszielvolumen der cerebralen Metastasen entspricht dem im post-chemotherapeutischen CT oder MRT dargestellten Tumorgebiet (kontrastmittelverstärktes CT bzw. T1-gewichtete, kontrastmittelverstärkte MRT) unter Einschluß eines Sicherheitssaumes von 1 cm. Dieses Volumen wird bis 60 Gy behandelt. Liegt eine isolierte cerebrale Metastasierung vor, wird nach 54 Gy ein MRT angefertigt. Liegt ein sichtbarer Resttumor vor, sollte lokal ohne Sicherheitssaum bis 72,0 Gy weiter aufgesättigt werden.

Aufsättigung spinaler Metastasen

Liegt eine diffuse Metastasierung des Spinalkanals vor, folgt eine Aufsättigung des gesamten Spinal-kanals bis kumulativ 50 Gy. Im übrigen werden isolierte Metastasen mit einem Sicherheitssaum von 1 cm bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy aufgesättigt. Das Planungszielvolumen beruht auf der prä-chemotherapeutischen Ausdehnung der Metastasen.

Dosispezifikation (ICRU-50)

Bei der „Helm-Technik“ erfolgt die Strahlentherapie über laterale, isozentrische Gegenfelder. Der Dosispezifikationspunkt / Normierungspunkt liegt in Zielvolumenmitte (Isozentrum). Die Dosis im Referenzpunkt wird auf 100% normiert. Der Dosispezifikationspunkt für die spinalen Bestrahlungs-felder wird auf die tiefste Stelle der Hinterkanten der Wirbelkörper gelegt, in der Regel in Höhe C7 und L5. Es wird die Anfertigung lateraler Kontrollaufnahmen empfohlen, um die Tiefe des Rücken-marks exakt zu definieren. Das Zielvolumen sollte nach Möglichkeit in den Toleranzbereichen 95% - 107% bestrahlt werden. Angegeben werden Dosismaximum und -minimum innerhalb des Ziel-volumens sowie mögliche Dosispitzen "hot spots" (Dosismaximum außerhalb des Zielvolumens). Häufig ergeben sich Dosispitzen zwischen Zielvolumen und Hautoberfläche, die in Einzelfällen nach klinischer Situation auf

ihre Verträglichkeit überprüft werden sollten.

Anmerkung:

Werden Elektronenfelder zur Bestrahlung des Spinalkanals eingesetzt, sollte die Energie so ausgewählt werden, dass die 90%-Isodose den am tiefsten gelegenen Anteil des Planungszielvolumens erfaßt. Die Dosisspezifikation erfolgt auf die 90%-Isodose.

Patientenlagerung / kraniospinale Bestrahlung

Besondere Sorgfalt gilt der Lagerung des Patienten, die eine exakte und reproduzierbare Einstellung garantieren soll. Die physiologischen Schwingungen der Wirbelsäule müssen ausgeglichen werden (Bamberg et al. 1980). Während der Bestrahlung liegt der Patient in Bauchlage mit dem Gesicht nach unten auf dem Behandlungstisch. Es sind entsprechende Moulagen zur Fixierung der vorderen Schädelabschnitte und des Oberkörpers bis zum mittleren Oberschenkeldrittels anzufertigen, um eine sichere Fixierung des Patienten während der Bestrahlung zu erzielen.

Patientenlagerung / Aufsättigung der hinteren Schädelgrube / Primärtumorregion

Bei dieser Technik erfolgt die Bestrahlung in Rückenlage. Es ist hierbei auf eine ausreichende Fixierung des Kopfes, z.B. durch eine Gesichtsmaske zu achten, um eine reproduzierbare Durchführung der Bestrahlung zu gewährleisten. Die Lagerungshilfen sind mit dem Patienten in Bestrahlungsposition mit fotografisch zu dokumentieren.

Akute maximale Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Es können während der Bestrahlung Hirndrucksymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Diese Erscheinungen werden durch die Applikation von geringen Dosen Dexamethason (z.B. 3 x 1 mg/m²/Tag) abgemildert oder ganz beseitigt. Mehrere Wochen oder Monate nach Abschluß der Bestrahlung können die Kinder ein Somnolenz- / Apathiesyndrom entwickeln, das sich ebenso wie der gleichzeitig bestehende pathologische EEG-Befund wieder vollständig zurückbildet. Mit der Schädelbestrahlung ist generell eine Alopezie verbunden, die im Bereich der Aufsättigung der Tumorregion besonders ausgeprägt und nicht immer vollständig reversibel ist. Geringe Dermatitisen wie Hautrötung lassen sich durch regelmäßiges Auftragen von reizlosem Puder fast vollständig vermeiden.

Kontrolluntersuchungen während der Strahlentherapie

Neben neurologischen Kontrolluntersuchungen sind auch Kontrollen des Blutbildes notwendig. Aus diesem Grunde wird 1 x wöchentlich (bei niedrigen Werten ggf. 2 x) das Blutbild kontrolliert, um eine beginnende Knochenmarkdepression nach der vorgeschalteten intensiven Chemotherapie frühzeitig zu erfassen.

Dokumentation / Qualitätskontrolle der Strahlentherapie

Zur ersten Bestrahlung sind seitliche bzw. p.a. Feldkontrollaufnahmen (Verifikationen) von allen Bestrahlungsfeldern in Behandlungsposition anzufertigen, die die genauen Feldgrenzen aufzeigen. Im Verlauf der Strahlenbehandlung müssen diese in wöchentlichen Abständen wiederholt werden. Ziel der Qualitätssicherung ist, für die angewendeten Techniken eine zuverlässige Erfassung des Ziel-volumens zur Optimierung der Tumorkontrolle zu gewährleisten. Die Bestrahlungsfelder sollten nach Möglichkeit mit Simulationsaufnahmen dokumentiert werden. Gleichzeitig soll eine Senkung der Nebenwirkungen durch sichere Aussparung normalen Gewebes sowie Risikoorganen erreicht werden. Zur Erfassung der Bestrahlungsparameter und Patientendaten sollen der Studienzentrale (Strahlentherapie) folgende Unterlagen zugesandt werden:

- Die Bildgebung, die der Bestrahlungsplanung zugrunde lag
- Die Simulationsaufnahmen des Gehirnschädels und Spinalkanals von der primären Einstellung
- Die Feldkontrollaufnahmen des Gehirnschädels und Spinalkanals von der primären Einstellung und den folgenden wöchentlichen Einstellungen
- Die CT-Planung und/oder Feldkontrollaufnahmen von der Tumorregion
- Der Erhebungsbogen mit den Patientendaten sowie den Daten über die Bestrahlungstechnik und Dosierung
- Die Polaroidbilder zur Dokumentation der Patientenlagerung

Die strahlentherapeutischen Richtlinien für Ependymome orientieren sich an den Richtlinien für Medulloblastome und supratentoriellen primitiv neuroektodermalen Tumoren (PNET's). Der wesentliche Unterschied zum strahlentherapeutischen Protokoll der vorangegangenen Studie HIT'91 besteht aus folgenden Punkten:

- *Einschluß von Ependymomen WHO °II*
- *Verzicht auf Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse (unabhängig von der Tumorkontrolle) für Patienten ohne Metastasierung (M0)*
- *Reduktion des Planungszielvolumens auf die erweiterte Tumorregion auch im Bereich der hinteren Schädelgrube*
- *Einführung der Hyperfraktionierung für Kinder nach Vollendung des 4. Lebensjahres*
- *Lokale Dosisescalation*
- *Weitere lokale Dosisescalation zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle (stereotaktische Einzeittherapie)*

Das Protokoll wurde entwickelt, um die Tumorkontrolle zu erhöhen und die Effekte gegenüber Normalgewebe zu senken. Um dieses Ziel bei metastatischer Erkrankung (M2/3) zu erreichen, werden unterschiedliche maximal tolerable Gesamtdosierungen bei der hyperfraktionierten Radio-therapie verwendet.

Eine Hyperfraktionierung von 2 x 1,0 Gy pro Tag wird eingesetzt, um eine biologisch effektivere Dosis gegenüber meßbarem Tumor zu erreichen bei gleichzeitiger Absenkung von Spätfolgen. Die strahlentherapeutischen Richtlinien sind komplex und müssen bei supratentoriellem Tumorsitz sowie bei metastatischer Erkrankung besonders beachtet werden. Für Patienten mit progredienter Erkrankung orientieren sich die strahlentherapeutischen Dosierungen und die Definitionen der Therapievolumina an der aktuellen Ausdehnung der Erkrankung. Besondere Beachtung muß die Feldanordnung im Bereich der hinteren Schädelgrube bzw. die lokale Aufsättigung bei infratentoriellem Tumorsitz finden. Eine Dosis von 50 Gy darf im Halsmark nicht überschritten werden. Wenn notwendig, muß im Einzelfall ein Kompromiß zugunsten der Schonung des Halsmarkes bei lokaler Aufsättigung (Dosierungen über 50 Gy) eingegangen werden.

Zeitpunkt der Strahlentherapie / Therapiedauer

Für alle Kinder mit Ependymom (M0) > 4 Jahre ohne postoperativem Resttumor sollte die Strahlenbehandlung 2 Wochen spätestens 4 Wochen nach der Operation beginnen. Bei Kindern mit Ependymom (M0) < 4 Jahren ohne Resttumor, bei Kindern mit Ependymom (M0) mit Resttumor und bei Kinder mit metastasiertem Ependymom erfolgt postoperativ zunächst eine Chemotherapie. Tritt bei Patienten unter Chemotherapie eine progrediente Tumorerkrankung auf oder muß die Chemotherapie aufgrund von Toxizitäten abgebrochen werden, wird nach hämatopoetischer Regeneration mit der Strahlentherapie begonnen. Im Übrigen gelten dieselben Regeln wie bei Medulloblastom.

Bestrahlungspausen

siehe MB/PNET

Gesamtdosis/Fraktionierung (siehe Tabelle 12)

Tagesdosis / Dosis pro Fraktion

Alle Patienten werden 2 x pro Tag 5 x pro Woche behandelt. Das Intervall zwischen den einzelnen Sitzungen sollte mindestens 6 und maximal 8 Stunden betragen. Alle Felder werden mit einer Fraktion von 1,0 Gy pro Sitzung behandelt. Ist eine Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse notwendig, gelten die entsprechenden Regeln.

Planungszielvolumen / Bestrahlungstechnik

Bestrahlung der primären Tumorregion / hintere Schädelgrube

Die Bestrahlung beschränkt sich bei Patienten mit Ependymom auf die erweiterte Tumorregion (nicht auf die gesamte, hintere Schädelgrube). Die Definition des Planungszielvolumens stützt sich auf das postoperative Tumorbett (bzw. Defektzone) einschließlich evtl. Resttumor im kontrastmittelverstärkten CT bzw. T1-gewichteten, kontrastmittelverstärkten MRT mit einem Sicherheitsabstand von 2,0 cm. Die Radiatio muss nach computergestützter Bestrahlungsplanung erfolgen, sofern verfügbar unter Anwendung dreidimensionaler Planungssysteme. Liegen Risikoorgane (z.B. Chiasma / Hypophyse) in unmittelbarer Nachbarschaft, erfolgt eine Anpassung der Sicherheitssäume und die Dosisbelastung im Risikoorgan wird auf 60,0 Gy begrenzt. Die Gesamtdosis im oberen Halsmark unterhalb von C1 muß auf 50 Gy begrenzt werden. Von 68,0 bis 72,0 Gy wird sichtbarer Resttumor mit einem Sicherheitssaum von 5 mm bestrahlt. Liegen Risikoorgane (z.B. Hirnstamm) in der Nachbarschaft, erfolgt die Therapie ohne Sicherheitssaum (Ausblockung). Computergestützten dreidimensionalen Bestrahlungsplanungssystemen muß der Vorzug gegeben werden (Konformationstechnik).

Bestrahlung der primären Tumorregion / supratentorieller Tumorsitz

Das Planungszielvolumen der supratentoriellen Tumorregion entspricht dem im postoperativen CT oder MRT dargestellten Tumorbett (bzw. Defektzone) einschließlich evtl. Resttumor (kontrastmittel-verstärktes CT bzw. T1-gewichtete, kontrastmittelverstärkte MRT) unter Einschluß eines Sicherheitssaumes von 2,0 cm. Im Einzelfalle kann dieser Sicherheitssaum auf 5 mm reduziert werden, wenn Risikoorgane geschont werden müssen (z.B. Chiasma opticum). Dieses Volumen wird bis 68,0 Gy behandelt. Eine weitere Tumoraufsättigung bis 72,0 Gy erfolgt nur bei vorliegendem Resttumor. Um dies festzustellen wird bei 54,0 Gy eine Kernspintomographie angefertigt. Der sichtbare Resttumor wird dann mit einem Sicherheitsabstand von 5 mm bis 72,0 Gy behandelt. Liegen Risikoorgane in der Nachbarschaft, erfolgt die Therapie ohne Sicherheitssaum. Bei ausgedehnter Erkrankung und folglich ausgedehntem Planungszielvolumen (mehr als die Hälfte des supratentorialen Volumens) darf die Gesamtdosis von 60 Gy nicht überschritten werden. Die Gesamtdosis im Bereich des Hirnstamms, des Chiasma opticum und beider Nervi optici darf ebenfalls 60 Gy nicht überschreiten.

Aufsättigung mit stereotaktischer Einzeittherapie

Die stereotaktische Radiochirurgie wird im vorliegenden Protokoll als wesentliche Therapiemaßnahme eingeführt, um die lokale Tumorkontrolle bei Resttumor zu verbessern. Wird die konventionelle oder hyperfraktionierte Strahlenbehandlung bei vorliegendem Resttumor begonnen und persistiert die Läsion, wird eine Aufsättigung durch eine stereotaktische Radiochirurgie angestrebt. Die Gesamtdosis orientiert sich an der Ausdehnung des klinischen Zielvolumens und der Lokalisation. Der Einsatz bei metastatischer Erkrankung sollte in Einzelfall geprüft werden. Die Entscheidung, ob für einen Patienten die stereotaktische Radiochirurgie das optimale Behandlungskonzept ist, ist in enger Zusammenarbeit von Vertretern der Strahlentherapie, Neurochirurgie, der Neuroradiologie und der Physik unter Einbeziehung der Studienleitung gemeinsam zu treffen.

Kraniospinale Achse („Helm-Technik“ und spinale Felder)

Siehe MB/stPNET

Aufsättigung solider spinaler Metastasen

Siehe MB/stPNET

Lagerungshilfen, Dosisspezifikation, supportive Therapien, Dokumentation

siehe MB/stPNET

Tabelle 12: Plan für die hyperfraktionierte Bestrahlung
bei WHO Grad II und Grad III Ependymomen

	<i>Gesamtdosis lokal / “boost”</i>	<i>Einzeldosis / Fraktio- nierung</i>	<i>Gesamtdosis kraniospinal</i>	<i>Einzeldosis / Fraktio- nierung</i>
< 4 J. / (M0) mit Resttumor	54 Gy + Einzeit - RT*	1,8 Gy 1 x tgl.	0	0
> 4 J. / (M0) ohne Resttumor	68,0 Gy	1,0 Gy 2 x tgl.	0	0
> 4 J. / (M0) mit Resttumor	72,0 Gy + Einzeit - RT*	1,0 Gy 2 x tgl.	0	0
4 J. - 21 J. + Metastasen	68,0 Gy Tumorregion 72,0 Gy Rest 50,0 Gy Metastasen + Einzeit - RT*	1,0 Gy 2 x tgl.	40,0 Gy	1,0 Gy 2 x tgl.
< 4 J. + Metastasen	55,0 Gy + Einzeit - RT* 49,6 Gy (Metastasen)	1,8 Gy 1 x tgl.	35,2 Gy	1,6 Gy 1 x tgl.

* Stereotaktische Einzeittherapie sollte angestrebt werden

Alternativ: „second look“- Operation

Die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) nach dem Einzeldosis-Konvergenz-Prinzip ermöglicht mit hoher Präzision intrakraniell wenige Zentimeter große Raumforderungen so genau zu bestrahlen, das 1-2 mm außerhalb des Zielvolumens im umgebenden gesunden Gewebe praktisch keine Strahlung mehr wirksam wird. Die stereotaktische Radiochirurgie kann mit dem Gamma Knife und für die speziellen Erfordernisse der Radiochirurgie modifizierte Linearbeschleuniger (LINAC) realisiert werden. Voraussetzung für diese fokussierte Bestrahlung ist die Kombination von präziser stereotaktischer Fixierung und Lokalisation zur Definition eines patientenbezogenen Koordinatensystems sowie die Konvergenzbestrahlung.

Definition eines patientenbezogenen Koordinatensystems

Das patientenbezogene Koordinatensystem erlaubt eine sehr genaue Tumorlokalisierung mit Hilfe der stereotaktischen Bildgebung wie Computer- (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), so daß jedem Bildpunkt in einer CT- oder MRT-Schicht entsprechende Koordinaten zugeordnet werden können. Zur Definition des patientenbezogenen Koordinatensystems wird bei der sog. invasiven Fixierung zunächst ein stereotaktischer Rahmen nach Lokalanästhesie über vier Schrauben fest in der Schädelkalotte des Patienten verankert. In den meisten Fällen ist eine Sedierung nicht erforderlich. In Einzelfällen kann jedoch eine stärkere Sedierung oder Allgemeinnarkose notwendig werden. Gleichzeitig wird durch die Immobilisation des Patientenkopfes eine hohe Präzision bei der Bestrahlungsapplikation ermöglicht. Kommerziell verfügbare stereotaktische Maskensysteme können als sog. nicht invasiven Fixierung ebenfalls verwendet werden. Es sollte jedoch unter allen Umständen, sowohl bei der invasiven und als auch der nicht invasiven Fixierung, eine Repositioniergenauigkeit von ± 1 mm gewährleistet sein.

Konvergenzbestrahlung

Hierdurch wird ein steiler Dosisabfall in allen Raumrichtungen außerhalb des Zielvolumens und somit die gewünschte Dosiskonzentration im Tumor ohne wesentliche Strahlenbelastung des umgebenden gesunden Gewebes erreicht. Durch entsprechende Planung sollte es möglich sein, daß in allen Richtungen der Abstand zwischen der 80% und 60% Isodose nicht mehr als 2 mm, und zwischen der 80% und 40% Isodose nicht mehr als 8 mm beträgt.

Stereotaktische Bestrahlungsplanung

Planungszielvolumen

Das Planungszielvolumen beschränkt sich unabhängig von der primären Tumorregion in der hinteren Schädelgrube oder supratentoriell auf den nach der konventionellen oder hyperfraktionierten Bestrahlung nachweisbaren Resttumor ohne Sicherheitssaum. Die Definition des Planungszielvolumen unter stereotaktischen Lokalisationsbedingungen stützt sich auf eine CT und zumindest eine T1-gewichtete, kontrastmittelverstärkte MRT. Bei der CT sollte innerhalb des Planungszielvolumen die Schichtdicke und -entfernung nicht mehr als 2 mm betragen und eine altersangepaßte Kontrastmittel-dosis verwendet werden. Nach Möglichkeit ist immer eine Bildfusion zwischen Computer- und Magnetresonanztomographie anzustreben. Bei der MRT ist möglichen Bildverzerrungen Rechnung zu tragen, welche die Zielvolumenlokalisierung beeinträchtigen können. Die stereotaktische Radiochirurgie muß nach computergestützter Bestrahlungsplanung unter Anwendung dreidimensionaler Planungssysteme erfolgen.

Behandlungsablauf

Die stereotaktische Radiochirurgie kann ambulant oder stationär durchgeführt werden. Nach der sog. invasiven Fixierung und anschließender Computertomographie kehrt der Patient auf sein Zimmer zurück und verbringt dort den Rest des Tages bis zur Bestrahlung. In der Zwischenzeit wird nach dem Transfer der CT-Daten in das Planungssystem das Planungszielvolumen unter Einbeziehung der MRT festgelegt und aufgrund entsprechender Vorgaben ein Behandlungsplan erstellt. Die Bestrahlung wird später gemäß dem akzeptierten Behandlungsplan durchgeführt. Anschließend wird der stereotaktische Rahmen entfernt und der Patient entweder nach Hause entlassen oder noch zur Beobachtung in der Klinik verbleiben.

Im Falle der sog. nicht invasiven Fixierung können diese Prozesse entkoppelt werden. Zunächst wird ein kommerziell verfügbares stereotaktisches Maskensystem angepaßt und eine CT durchgeführt. Das Planungszielvolumen und die Bestrahlungsplanung kann dann später unter Einbeziehung der MRT erfolgen. Nach Fertigstellung des Plans wird der Patient erneut einbestellt und nach Re-positionierung der stereotaktischen Maske bestrahlt.

Das optimale Zusammenspiel der Behandlungsabläufe und die notwendige Qualitätssicherung ist sehr komplex, damit die gewünschte Dosis in der gewünschten Region mit höchster Präzision ($\pm 1\text{mm}$) appliziert wird. Vor allem bei Linearbeschleunigern muß die mechanische Stabilität vor jeder Bestrahlung überprüft werden. Es muß sichergestellt werden, dass sich das Isozentrum für jeden Gantrywinkel innerhalb einer Kugel mit 1 mm Durchmesser befindet. Die Überprüfung erfolgt dabei sowohl mit mechanischen Hilfsmitteln als auch mit Filmbelichtungen für eine Reihe von verschiedenen Gantrywinkeln.

Die Gesamtdosis der stereotaktischen Radiochirurgie orientiert sich an der Ausdehnung des klinischen Zielvolumens, der Lokalisation und der Vorbelastung durch die vorangegangene, konventionelle oder hyperfraktionierte Strahlentherapie. Besondere Beachtung bedarf die Größe des Zielvolumens, d.h. je größer das Zielvolumen, desto höher ist die Integraldosis für Teile des normalen Hirngewebes, wodurch das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere das Risiko einer Strahlennekrose steigt. Zusätzlich ist neben der Strahlentoleranz des Gehirns diejenige der Augenlinse, der Sehnervenkreuzung, der Sehnerven sowie des Hirnstamms und des Halsmarks besonders zu beachten. Liegen Risikoorgane in unmittelbarer Nachbarschaft, erfolgt nach sorgfältiger Planevaluierung unter Berücksichtigung der Toleranzdosen eine Begrenzung der Dosisbelastung im Risikoorgan. Eine Dosisabschätzung kann unter Einbeziehung des in Abschnitt 3.1.3 angeführten radiobiologischen Hintergrundes erfolgen. Nach der vorausgehenden konventionellen oder hyperfraktionierten Bestrahlung sollte auf dieser Basis die Applikation von 8 bis 12 Gy bezogen auf die therapeutische Isodose am Tumorrand durch die stereotaktische Radiochirurgie ausreichend sein, um das Ziel einer verbesserten Lokalkontrolle bei gleichzeitiger weitestgehender Schonung des gesunden Gewebes zu erreichen. Ausdrücklich wird vor einer kritiklosen Übernahme der in der Literatur zur stereotaktischen Bestrahlung beim Medulloblastom, supratentoriellen primitiv neuroektodermalen Tumor und beim Ependymom bei inoperablen Fällen, Rezidiven sowie für die adjuvante Therapie angegebenen Einzeldosen von ca. 10 bis 16 Gy gewarnt (Shaw et al. 1987, Dunbar et al. 1994, Goumnerova et al. 1996). Gleichzeitig wird zur Zurückhaltung gegenüber den bei der stereotaktischen Radiochirurgie ohne vorausgehende Strahlentherapie zur Anwendung kommenden Toleranzdosen geraten.

Bestrahlungsplanung

Bei der Planung der stereotaktischen Radiochirurgie sind folgende Faktoren zu berücksichtigen: Zielvolumendefinition, Minimum- und Maximumdosis im Zielvolumen, Dosisbelastung des umgeben-den Normalgewebes insbesondere kritischer Strukturen. Beim Einsatz von Linearbeschleunigern unter Verwendung zirkulärer Kollimatoren sind für eine optimale Dosisverteilung im allgemeinen mindestens sechs konvergierenden Rotationsbestrahlungen erforderlich. Zusätzlich sollten unregel-mäßig geformte Zielvolumen zur Verbesserung der Konformalität mit mehreren Isozentren bestrahlt werden. Die Verwendung von konformalen Blöcken oder Mikro-Multi-Leaf-Kollimatoren erlaubt im allgemeinen die Bestrahlung mit nur einem Isozentrum unter Verwendung von mindestens 6 statischen non-koplanaren Feldern bzw. konformalen und dynamischen Rotationstechniken sowie der Dosis-intensitätsmodulation.

Zur Dokumentation der stereotaktischen Radiochirurgie sollten folgende Bestrahlungsparameter angegeben werden: Stereotaktische Koordinaten, Zahl der Isozentren, Anzahl der Rotationen bzw. Stehfelder, individuelle Tischwinkel, Gantry Start- und Stopwinkel, Kollimatoren, Gesamt-Ziel-volumendosis, Dosis für jede Einzelrotation bzw. jedes Einzelfeld und Monitoreinheiten, Tumorrund-Dosis, d.h. therapeutische Isodose am Tumorrund, Dosisvolumenhistogramm zur Dokumentation der Übereinstimmung des Behandlungsvolumens mit dem Zielvolumen. Für das Gamma Knife sollten neben den allgemeinen Angaben die verwendeten Kollimatorhelme, und ausgeblockten Strahlen-quellen sowie die Dosisleistung angegeben werden.

Für die Beurteilung und Vergleichbarkeit der Bestrahlungspläne wird die Verwendung der RTOG-Leitlinien für die stereotaktische Radiochirurgie vorgeschlagen (Shaw et al. 1996 und 2000). Die RTOG-Leitlinien (siehe Tab. 1) definieren die Dosishomogenität im Zielvolumen durch das Verhältnis zwischen der Maximal- und der Verschreibungsdosis (MD/PD). Die Konformalität eines Bestrahlungsplans wird angegeben durch das Verhältnis zwischen dem Verschreibungsisodosenvolumen (PIV) und dem Zielvolumen (PIV/TV). Wesentlicher Vorteil der RTOG-Leitlinien zur stereotaktischen Radiochirurgie ist, das sie unter prospektiven klinischen Bedingungen evaluiert wurden (Shaw et al. 1996 und 2000) und ihre Verwendbarkeit für die stereotaktische Radiochirurgie unregel-mäßiger Zielvolumen mittels Mikro-Multi-Leaf-Kollimatoren gezeigt werden konnte (Wurm et al. 1999). Als zusätzliches Maß für die Steilheit des Dosisabfalls wird empfohlen, das Verhältnisses zwischen dem Verschreibungsisodosenvolumen (PIV) und dem von der 50% Isodose eingeschlossenen Volumen zu betrachten (Wurm et al. 1999). Dieses Verhältnis PIV/V50% sollte ≥ 0.3 sein. Weiterhin wird die Bestimmung des Volumens vorgeschlagen, das von der 10 Gy Isodosenlinie (VBRAIN10) umschlossen wird (Voges et al. 1996 und 1997).

Tabelle 1: RTOG Qualitätssicherungsleitlinien für die SRS

	MD/PD	PIV/TV
Protokollgemäß	≤ 2.0	1.0 - 2.0
Akzeptable Abweichung	> 2.0 and ≤ 2.5	≥ 0.9 und < 1.0 oder > 2.0 und ≤ 2.5
Nicht akzeptable Abweichung	> 2.5	< 0.9 und > 2.5

Bestrahlungsdurchführung

Für die stereotaktische Radiochirurgie können Linearbeschleuniger mit Photonenergien zwischen 6 und 18 MeV eingesetzt werden unter der Voraussetzung, dass die Isozentrumsgenauigkeit bei ± 1 mm liegt. Für die Bestrahlungsaapplikation sollten zirkuläre Kollimatoren in 2 mm Schritten von 6 bis 40 mm zur Verfügung stehen. Bei der Verwendung von Mikro-Multi-Leaf-Kollimatoren sollte die Reproduzierbarkeit der Feldgröße bei ± 0.5 mm liegen und die Strahlentransmission nicht mehr als 5% und die 80-20% Penumbra nicht mehr als 3 mm betragen (Cosgrove et al. 1999, Wurm et al. 1999). Zur Bestimmung der Output-Faktoren und der Off-axis-Funktionen für die kleinen Felder, die bei der stereotaktischen Radiochirurgie zur Anwendung kommen, sind Dosimeter mit einer hohen räumlichen Genauigkeit und Auflösung erforderlich. Es wird der Einsatz der Filmdosimetrie empfohlen sofern geeignete Densitometer mit einer Auflösung von weniger als 1 mm zur Verfügung stehen. Die Thermoluminescenzdosimetrie mit LiF-Detektoren mit einem Durchmesser von weniger als 1 mm sind ebenfalls geeignet. Für die Bestimmung der Off-axis-Funktionen ist eine Genauigkeit von ± 0.5 mm erforderlich. Für Felder von 30 bis 40 mm sollte eine kalibrierte Ionisationskammer verwendet werden.

Dosispezifikation

Das Zentrum des Zielvolumens repräsentiert den Verschreibungspunkt, der die entsprechende Dosis in Abhängigkeit von der Vorbelastung und der Toleranz der umgebenden Organe erhalten soll. Durch geeignete Auswahl der Kollimatoren und statischen Felder bzw. konformalen und dynamischen Rotationstechniken soll die Minimumzielvolumendosis zwischen 80% und 50% in Abhängigkeit von der eingesetzten Technik liegen. Dosisüberhöhung außerhalb des Zielvolumens sind bei der stereotaktischen Radiochirurgie nicht zu erwarten. Aufgrund des steilen Dosisgradienten können Inhomogenitäten mit Dosisüberhöhungen im Zielvolumen von bis zu 50% auftreten. Nachdem das Zielvolumen aufgrund seiner Definition weitestgehend nur Tumorgewebe enthalten sollte, ist durch die Inhomogenität nicht mit einer wesentlichen Beeinträchtigung der lokalen Kontrolle oder erhöhten Nebenwirkungsrate zu rechnen.

Qualitätssicherung und Sicherheitsaspekte

Die Notwendigkeit der hohen geometrischen und dosimetrischen Genauigkeit in der Radiochirurgie bedingt eine strenge Qualitätssicherung. Die physikalische Qualitätssicherung muß die Patientensicherheit und die räumliche und numerische Genauigkeit der Dosisapplikation sicherstellen. Die Patientensicherheit wird hauptsächlich gewährleistet durch Vermeidung mechanischer oder bestrahlungsbedingter Unfälle. Zu mechanischen Unfällen kann es aufgrund der noncoplanaren Rotationen, zusätzlicher patientennaher Kollimatoren, der Patientenfixierung und Hilfsmittel zur Tischfixierung kommen. Bestrahlungsbedingte Unfälle können durch zusätzliche Kollimatoren, die Applikation einzelner hoher Dosen und eine unzureichende Zielpunktausrichtung hervorgerufen werden. Unter allen Umständen muß durch die Benutzung von sorgfältig vorbereiteter Checklisten das Risiko für den Patienten so minimal wie möglich gehalten werden. Weitere Fehlerquellen in der Radiochirurgie sind die Zielvolumenlokalisation, Dosimetrie, Patientenpositionierung und Strahlenbehandlung.

Die stereotaktische Radiochirurgie innerhalb der Studie HIT 2000 wird deshalb von einem Qualitäts-sicherungs-Programm mit folgenden Mindestanforderungen begleitet. Die Zentren, die über die Möglichkeit der stereotaktischen Radiochirurgie entweder mit Linearbeschleunigern oder dem Gamma Knife verfügen und sich an der Studie HIT 2000 beteiligen wollen, sind damit einverstanden der Studienleitung folgende Unterlagen zur Verfügung zu stellen:

- Eine detaillierte Beschreibung der Geräte und Prozeduren, die zur Zielvolumenlokalisierung, Dosi-metrie, Patientenpositionierung und Strahlenbehandlung benutzt werden
- Die Dokumentation für einen Patienten mit einer Läsion in Hirnstammnähe und einen Patienten mit mehreren Läsionen unter Einbeziehung der Isodosendarstellung, Zielvolumenumriss, Dosis-Volumen-Histogramme und alle Behandlungseinstellungen
- Einen Dosimetrie-Film, der in einem Phantom bestrahlt wurde (Filmkassette oder Kugelphan-tom) mit dem geometrischen Isozentrum, das für die Positionierung des Phantoms benutzt wurde, markiert auf dem Film durch einen Nadeleinstich. Grundvoraussetzung für die Teilnahme ist eine räumliche Genauigkeit von $\pm 2,0$ mm und eine numerische Dosisgenauigkeit von $\pm 5\%$.

Gleichzeitig wird angeregt, das sich die teilnehmenden Zentren auf medizinischer Seite dem gemeinsamen Arbeitskreis zur stereotaktischen Radiochirurgie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie und auf physikalischer Seite dem Arbeitskreis zur Physik und Technik in der Stereotaxie der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik anschließen.

Mögliche Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen entstehen in erster Linie auf der Basis von fokalen Hirnödemen im Bereich der bestrahlten Hirnareale. Dies kann zu neurologischen Defiziten, erhöhten intrakraniellen Druck und Krampfanfälle führen. Insbesondere aufgrund der prophylaktischen Steroidgabe (s.u.) werden akute Nebenwirkungen ($<1\%$) heute nur selten gesehen. Allerdings kann es im Bereich der bestrahlten Hirnareale im Verlauf dennoch zur Entwicklung eines fokalen Hirnödem kommen, das mit intra-kraniellen Drucksteigerungen und Krampfanfällen einhergehen kann. Allerdings kann sich eine radio-gene Begleitreaktion im Verlauf bis hin zu einer Nekrose entwickeln und die erneute Aufnahme einer Steroidtherapie erfordern. Diese sog. späten Nebenwirkungen beruhen hauptsächlich auf einer vor-übergehenden Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, was zu Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen im bestrahlten Areal mit perifokalem Ödem führt, die durch neurologische Defizite oder Krampf-anfälle begleitet werden können. Da das Zielvolumen vor allem tumortragendes Gewebe umfaßt, werden diese Auswirkungen wahrscheinlich in weniger als 5% der Patienten beobachtet werden. Um das durch die Radiochirurgie induzierte Hirnödem zu vermeiden, wird eine Steroidtherapie, zum Beispiel nach folgendem Plan, empfohlen:

- Abend vor der Radiochirurgie: 20 mg Dexamethason i.v.
- Morgen vor Radiochirurgie: 20 mg Dexamethason i.v.
- Abend nach Radiochirurgie: 20 mg Dexamethason i.v.
- Nacht nach Radiochirurgie: 8 mg Dexamethason i.v.
oder oral alle 4 Std. bis zum nächsten Morgen

In Abhängigkeit von den persönlichen Erfahrungen werden durchaus auch andere i.v.-Schemata benutzt.

Psychologisches Konzept für Planung und Durchführung der Bestrahlung bei Kleinkindern (ca. 2,5 - 6 Jahre)

Das vorliegende Konzept wurde im Rahmen der Teamsupervision in Würzburg entworfen und in der Praxis weiterentwickelt. Anlaß für die Auseinandersetzung mit diesem Thema waren die häufig auftretenden Schwierigkeiten bei der Bestrahlung von Kleinkindern.

Wenn Kinder bei der Bestrahlung nicht liegenbleiben oder das Tragen der Bestrahlungsmaske nicht tolerieren, entsteht Stress und Druck für alle Beteiligten. Der Stress und die Sorgen der Eltern vor der Bestrahlung übertragen sich auf das Kind, worauf dieses häufig mit noch mehr Abwehr reagiert. Die Kinder merken, dass sie bei der Bestrahlung endlich die Möglichkeit haben, eine Behandlung zu verweigern. Dies ist im Zusammenhang damit zu sehen, dass die Kinder sich gegen die meisten Behandlungsmaßnahmen während der Therapie nicht wehren können. Entscheidend für eine für alle Beteiligten „stressärmere“ und effektivere Durchführung der Bestrahlung ist daher eine Reduktion von Druck und Stress auf allen Ebenen, also beim Behandlungsteam, bei den Eltern und bei den Kindern selbst. Hierfür wurden zwei Faktoren erkannt: Die Vorbereitung von Kindern und Eltern auf die Bestrahlung und eine genau abgestimmte Strategie des Personals (Schwestern, Ärzte, Psychosozialer Dienst, MTAs und Ärzte der Strahlentherapie) bei der Vorbereitung und Durchführung der Bestrahlung. Das Ergebnis dieser Überlegungen ist der folgende Stufenplan:

1. Vorbereitungsphase

1.1. Information: Sobald bekannt ist, dass ein Kind bestrahlt wird, informieren die Ärzte

- a) die Eltern
- b) die Schwestern
- c) die Erzieherin oder einen anderen Zuständigen vom psychosozialen Dienst (PSD), der die Vorbereitung des Kindes auf die Bestrahlung übernimmt
- b) und c) erfolgt im Rahmen der Visite

1.2. Aufklärungsgespräch auf Station: Das Erstgespräch der Stationsärzte mit den Eltern soll ohne Kinder stattfinden damit die Eltern Sorgen und Ängste ausdrücken können, ohne dass das Kind dies hört. Im Mittelpunkt steht die medizinische Information über die Notwendigkeit und den Ablauf der Bestrahlung. Bei Bedarf kann zu diesem Gespräch ein Mitarbeiter des PSD hinzugezogen werden.

1.3. Aufklärungsgespräch in der Strahlentherapie: Das Aufklärungsgespräch in der Strahlentherapie sollte unbedingt ohne Kind stattfinden (Begründung s.o.). Parallel zu diesem Gespräch kann sich das Kind das erste Mal mit der Strahlenklinik vertraut machen. Die Erzieherin begleitet das Kind in den Bestrahlungsraum zum Anschauen der Liege, des Gerätes, der Kameras ... und zum Kennenlernen der MTAs.

1.4. Psychosoziale Vorbereitung und Begleitung

a) Eltern

- ❖ Die Eltern erhalten ein Informationsblatt (siehe Anlage)
- ❖ und die Bestrahlungsfibel (Uniklinik Freiburg) als Hilfe für die Vorbereitung des Kindes auf die Bestrahlung
- ❖ Gespräche über Fragen und praktischen Hilfestellungen
- ❖ Kontakt zu positiven „Modellfamilien“ anbahnen

b) Kinder

Das Üben des Kindes für die Bestrahlung sollte ein Mitarbeiter des PSD, z.B. die Erzieherin übernehmen, weil

- dadurch die Übertragung der Sorgen und des Druckes der Eltern auf die Kinder vermindert wird
- die Erzieherin Sicherheit geben kann, weil sie den Bestrahlungsablauf und die Örtlichkeiten, sowie das Personal kennt
- die Kinder die Erzieherin meist von schönen Beschäftigungen her kennen und sie dadurch zu einem „Ausflug“ zur Bestrahlung angstfreier mitgehen
- der Abschied im Bestrahlungsraum, wenn alle hinaus müssen, den Kindern von der Erzieherin oft leichter fällt als von einem Elternteil

Auf Station kann das Kind vorbereitet werden mit

- ◆ Bestrahlungsfibel vorlesen, anschauen
- ◆ Bestrahlung spielen (Abdunkeln, ruhig liegen, Stoppuhr, Wecker, Taschenlampe, Anmalen, Be-strahlungsmaske aufsetzen) Spielen mit vertauschten Rollen, Erzieherin „bestraht“ Kind, Kind „bestraht“ Erzieherin
- ◆ Kind darf mit speziellen Playmobilfiguren „Bestrahlen“ spielen (OP und Arztzimmer-Serie)
- ◆ Tasche packen für den „Ausflug“ zur Bestrahlung mit Getränk, Keksen, Spiel und Buch für Wartezeiten und Belohnungen zum Aussuchen

2. Üben und Durchführung der Bestrahlung in der Strahlenklinik

Die Bestrahlung verläuft nach folgendem Stufenplan:

In der Zeit zwischen Aufklärungsgespräch und Lokalisation findet einige Tage eine „Testbestrahlung“ statt, d.h. das Kind wird langsam an die Bestrahlung herangeführt und die Erzieherin kann eine Ein-schätzung gewinnen wo mögliche Probleme liegen. Das Tempo richtet sich nach der Mitarbeit des Kindes. Hilfreich ist es, wenn seitens der Strahlenklinik feste Bezugspersonen (MTAs und Arzt) zur Verfügung stehen. Die folgenden Schritte können schon bei einem Besuch der Strahlenklinik mit dem Kind gelernt werden oder wenn das Kind viel Angst zeigt, nach und nach an mehreren Tagen eingeübt werden:

- Sehr hilfreich ist es, wenn es die Möglichkeit gibt, andere Kinder, die gerade bestrahlt werden, zu begleiten: Zuschauen über den Bildschirm, Raum anschauen, die technischen Möglichkeiten der Liege per Knopfdruck selber ausprobieren, usw.
- Ein Kuscheltier des Kindes wird bestrahlt, das Kind schaut zu, darf die Liege bedienen, die Erzieherin kommentiert, das Kuscheltier bekommt eine Belohnung, weil es gut still gehalten hat, danach ist das Kind an der Reihe:

- Hinsetzen auf die Liege
- Hinlegen auf die Liege
- Die Liege und das Bestrahlungsgerät bewegen sich
- Anprobieren und Aufziehen einer Bestrahlungsmaske, wenn dies für die Bestrahlung des Kindes nötig ist
- Alleine im Bestrahlungsraum bleiben / liegen
- Polaroidfoto vom Liegen machen, zum Mitnehmen, stolz Zeigen und Erinnern („ich hab's ge-schafft“)
- Belohnung nach jedem Tag, an dem das Kind Schritte gelernt hat

Wichtig ist, dass im Zusammenhang mit dem Liegenbleiben kein „Betteln“ seitens der Eltern und der beteiligten Mitarbeiter, aber auch keine Bestrafung (Liebesentzug) stattfindet. Das Kind muß beim Üben erfahren, dass Bestrahlen einmal täglich sein muß, dass es nicht weh tut, dass es nur eine kurze Zeit dauert und dass es dieses schaffen kann.

Bei Kindern, die nicht liegenbleiben wird das Üben auf eine Woche verlängert, bei den anderen Kindern beginnt danach die eigentliche Strahlentherapie. Wenn die Bestrahlung erfolgreich angebahnt ist, übernehmen die Eltern die weitere tägliche Begleitung.

Das Üben wird in aller Regel stationär durchgeführt, um das Kind nicht zusätzlich mit stundenlangen Anfahrtszeiten zu belasten und um beim Kind Routine aufkommen zu lassen. Die Übungsphase bei Kleinkindern gehört zum Behandlungskonzept.

Bleibt das Kind nach der 1. Woche Üben nicht liegen, erhält es in der 2. Woche eine leichte Sedierung (z.B. Chloralhydrat ca. 50 mg/kg) bei der Bestrahlung. Zusätzlich fährt dann eine Schwester mit zur Bestrahlung. Parallel zur sedierten Bestrahlung wird aber in der anderen Tageshälfte noch einmal im Bestrahlungsraum geübt.

Bleibt das Kind auch in der 2. Woche nicht liegen muß es evtl. stark sediert werden (Thiopental). Das Kind fährt dann mit Arzt und Sanitäter zur Bestrahlung. Wenn kleine Erfolgsschritte beim Üben zu Sehen sind wird wieder parallel geübt.

Entscheidend ist, dass dieser Plan routinemäßig durchgeführt wird. Nur so läßt sich tatsächlich eine Reduktion von Druck und Stress für alle Beteiligten erreichen. Denn selbst wenn Kind und Eltern optimal vorbereitet sind, wird es vorkommen, dass ein Kind nicht liegen bleibt und sediert werden muß, auch das ist dann aber „Routine“ und kein dramatischer Kampf !

In der Würzburger Universitäts-Kinderklinik und Strahlenklinik wird dieses Konzept inzwischen routinemäßig und erfolgreich durchgeführt.

PSD K. Köbler, Würzburg

Bitte auch „**Eltern-Information zur Bestrahlung bei Kleinkindern**“ im Anhang beachten !

Toxizität

Die Toxizität der Chemotherapie und der Strahlentherapie wird basierend auf dem CTC-Score (siehe Anhang A3) von allen Patienten in den entsprechenden Verlaufsbögen (siehe Anhang A12) dokumentiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die unter der Therapie auftreten, müssen dokumentiert (Meldebogen siehe Anhang A4) und umgehend, d.h. innerhalb von 24 Stunden, der Studienzentrale in Würzburg* gemeldet werden.

Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen werden gezählt:

- Jeder Todesfall, unabhängig von der Todesursache
- Lebensbedrohliche / -bedrohende Erkrankungen. Hierzu zählt unter anderem jede CTC-Grad 4-Toxizität von Herz, Nieren, Leber, ZNS, peripheren Nerven und Haut. Die CTC-Grad 4- Neutropenie, -Thrombozytopenie, -Mucositis oder -Diarrhoe wird nicht zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gezählt, falls diese nicht lebensbedrohlich ist.
- Ereignisse, die zu einer permanenten schweren Behinderung führen
- Überdosierung, die zu Symptomen führt

* Studienzentrale für Österreich ist Graz

* ausgearbeitet von Dr. Faldum, IMSD Mainz

Die Definition der Auswertungskollektive erfolgt in den Kapiteln 7 und 10.

Die Amendments 1-12 sind entsprechend zu berücksichtigen.

1. Medulloblastom - ohne Metastasen - im Alter von mindestens 4 und höchstens 21 Jahren

Studiendesign

Die Studie dient zum Vergleich der Therapien mit einer hyperfraktionierter Bestrahlung und einer Standardbestrahlung mit reduzierter kraniospinaler Dosis bei Patienten mit einem Medulloblastom ohne Metastasen im Alter von mindestens 4 und höchstens 21 Jahren.

Die Rekrutierungszeit von Patienten beträgt 5 Jahre. Es schließt sich eine 2-jährige Beobachtungs-phase an.

Jeder Studienpatient wird unmittelbar nach seiner Aufnahme in die Studie einer der beiden Therapiearme randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung wird stratifiziert nach dem Geschlecht und dem postoperativen Vorhandensein eines Resttumors. Sie erfolgt als Blockrandomisierung. Die erforderlichen Randomisierungslisten werden vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumen-tation der Universität Mainz zur Verfügung gestellt.

Fragestellungen

Mit Hilfe der Studie sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Hauptfragestellung:

1. Führt die hyperfraktionierte Strahlentherapie zu einer anderen progressionsfreien Überlebenszeit als die Standardbestrahlung ?

Nebenfragestellungen:

2. Führt die hyperfraktionierte Strahlentherapie zu einer anderen ereignisfreien Überlebenszeit als die Standardbestrahlung ?
3. Führt die hyperfraktionierte Strahlentherapie zu einer anderen lokalen Tumorkontrolle als die Standardbestrahlung ? Dabei soll die Zeit bis zur lokalen Tumorprogression als Maß für die lokale Tumorkontrolle herangezogen werden.
4. Unterscheidet sich die progressionsfreie Überlebenszeit der Patientengruppe mit hyperfrak-tionierter Strahlentherapie im Vergleich zur historischen Vergleichsgruppe der HIT'91-Studie mit konventioneller Bestrahlung ohne Reduktion der kraniospinalen Dosis?
5. Unterscheidet sich die ereignisfreie Überlebenszeit der Patientengruppe mit hyperfraktionierter Strahlentherapie im Vergleich zur historischen Vergleichsgruppe der HIT'91-Studie mit konven-tioneller Bestrahlung ohne Reduktion der kraniospinalen Dosis?

6. Ist die progressionsfreie Überlebenszeit der Patientengruppe mit Standardbestrahlung nicht wesentlich schlechter als die progressionsfreie Überlebenszeit der historischen Vergleichsgruppe der HIT'91-Studie mit konventioneller Bestrahlung ?
7. Ist die ereignisfreie Überlebenszeit der Patientengruppe mit Standardbestrahlung nicht wesentlich schlechter als die ereignisfreie Überlebenszeit der historischen Vergleichsgruppe der HIT'91-Studie mit konventioneller Bestrahlung ?
8. Unterscheidet sich der Intelligenzquotient von Patienten nach Behandlung mit hyperfraktionierter Strahlentherapie vom Intelligenzquotienten von Patienten nach Behandlung mit der Standard-bestrahlung ?
9. Unterscheidet sich die Lebensqualität von Patienten nach Behandlung mit hyperfraktionierter Strahlentherapie von der Lebensqualität von Patienten nach Behandlung mit der Standardbe-strahlung ?
10. Führt die hyperfraktionierte Strahlentherapie zu einem anderen Grad an Leukenzephalopathie als die konventionelle Bestrahlung ?
11. Folgende Faktoren sollen auf ihre prognostische Relevanz bezüglich des Überlebens und pro-gressionsfreien Überlebens überprüft werden:
 - Histopathologische Faktoren
 - Differenzierungsmerkmale
 - immunhistochemische Merkmale
 - molekularbiologische Merkmale (z.B. c-myc)
 - Tumor
 - Größe präoperativ (größter Durchmesser in cm)
 - postoperativ (Resektionsradikalität)
 - Lokalisation/Ausdehnung
 - Folgen: Hydrozephalus
 - Metastasen
 - Stadien (M1 vs. M2/M3 vs. M4)
 - Response
 - auf Chemotherapie
 - auf Strahlentherapie
 - Therapie
 - Qualität/Realisation
 - Alter
 - (Altersklassen in Jahren: [0 , 2[, [2, 4[, [4, 16[, [16, 21])
 - Geschlecht
 - Größe des
 - > 4 Patienten vs. \leq 4 Patienten pro Jahr
 - Behandlungs-zentrums

Zielgrößen:

Entsprechend der jeweiligen Fragestellung ergeben sich die folgenden Zielgrößen:

1. Progressionsfreie Überlebenszeit: Definition siehe Anhang A6
2. Zeit bis zur lokalen Tumorprogression: die Definition der Progression ist wie bei 1. definiert. Allerdings wird das Auftreten von Metastasen nicht als lokale Progression gewertet.
3. Ereignisfreie Überlebenszeit: Definition siehe Anhang A6
4. Intelligenzquotient: Definition siehe Anhang A6
5. Lebensqualität: Definition siehe Anhang A6
6. Grad der Leukenzephalopathie: 4 Grade, Definition siehe Anhang A6

Zwischen- und Endauswertungen, Abbruchkriterien

Jeweils 2 Jahr und 4 Jahre nach Studienbeginn werden Zwischenauswertungen durchgeführt. 7 Jahre nach Studienbeginn ist die endgültige Auswertung mit Abschlußbericht vorgesehen.

Sollte ein Zwischenergebnis eine signifikante Überlegenheit bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit einer der beiden Therapiearme ergeben, so wird die Studie abgebrochen. Falls die Ergebnisse anderer Studien darauf hinweisen, dass die Hauptfragestellung als beantwortet zu gelten hat, entscheidet die Studienkommission über die Beendigung der Studie. Die Überwachung der für Studien- und Protokollabbruch notwendigen Kriterien geschieht in der Studienzentrale. Bei Erfüllung solcher Abbruchkriterien werden die Studienteilnehmer, Kommissionsmitglieder, Referenz- und Beratungszentren unverzüglich unterrichtet.

Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgt nach dem Intent-to-Treat-Prinzip. Zusätzlich wird explorativ eine per-Protokoll-Auswertung vorgenommen. Für die beiden Zwischenauswertungen der Hauptfragestellung wird jeweils ein Signifikanzniveau von 0.005 und für die Endauswertung der Hauptfragestellung wird ein Signifikanzniveau von 0.04 festgesetzt. Die p-Werte der Tests zur Beantwortung der Nebenfragestellungen verstehen sich explorativ.

Gemäß den einzelnen Fragestellungen ergeben sich folgende Nullhypotesen und statistischen Tests:

1. Nullhypothese: Die progressionsfreie Überlebenszeit zwischen Patienten mit hyperfraktionierter Strahlentherapie und Standardbestrahlung unterscheidet sich nicht. Die These soll mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied überprüft werden. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden die 2- und 5-Jahre-Überlebensraten in beiden Therapiearmen dargestellt und mit Hilfe des exakten Fisher-Tests verglichen.
2. Nullhypothese: Die ereignisfreie Überlebenszeit zwischen Patienten mit hyperfraktionierter Strahlentherapie und Standardbestrahlung unterscheidet sich nicht. Die These soll mit einem zwei-seitigen Log-Rank-Test auf Unterschied überprüft werden. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden die 2- und 5-Jahre-Überlebensraten in beiden Therapiearmen dargestellt und mit Hilfe des exakten Fisher-Tests verglichen.
3. Nullhypothese: Die Zeit bis zur lokalen Tumorprogression zwischen Patienten mit hyperfraktionierter Strahlentherapie und Standardbestrahlung unterscheidet sich nicht. Die These soll mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied überprüft werden. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden die 2- und 5-Jahre-Raten in beiden Therapiearmen dargestellt und mit Hilfe des exakten Fisher-Tests verglichen.
4. Nullhypothese: Die progressionsfreie Überlebenszeit von Patienten mit hyperfraktionierter Strahlentherapie unterscheidet sich nicht von der progressionsfreien Überlebenszeit der historischen Vergleichsgruppe der HIT'91-Studie mit konventioneller Bestrahlung ohne Reduktion der kraniospinalen Dosis. Die These soll mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied überprüft werden. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden die 2- und 5-Jahre-Überlebensraten in beiden Therapiearmen dargestellt und mit Hilfe des exakten Fisher-Tests verglichen.
5. Nullhypothese: Die ereignisfreie Überlebenszeit von Patienten mit hyperfraktionierter Strahlentherapie unterscheidet sich nicht von der ereignisfreien Überlebenszeit der historischen Vergleichsgruppe der HIT'91-Studie mit konventioneller Bestrahlung ohne Reduktion der kranio-spinalen Dosis. Die These soll mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied überprüft werden. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden die 2- und 5-Jahre-Überlebensraten in beiden Therapiearmen dargestellt und mit Hilfe des exakten Fisher-Tests verglichen.
6. Nullhypothese: Die progressionsfreie Überlebensrate von Patienten mit Standardbestrahlung ist nach 4 Jahren kleiner als die um 10% verminderte progressionsfreie Überlebensrate der historischen Vergleichsgruppe der HIT'91-Studie

mit konventioneller Bestrahlung nach 4 Jahren. Die These soll mit einem einseitigen Log-Rank-Test auf Äquivalenz überprüft werden.

7. Nullhypothese: Die ereignisfreie Überlebensrate von Patienten mit Standardbestrahlung ist nach 4 Jahren kleiner als die um 10% verminderte ereignisfreie Überlebensrate der historischen Vergleichsgruppe der HIT'91-Studie mit konventioneller Bestrahlung nach 4 Jahren. Die These soll mit einem einseitigen Log-Rank-Test auf Äquivalenz überprüft werden.
8. Nullhypothese: Der Intelligenzquotient von Patienten nach hyperfraktionierter Strahlentherapie unterscheidet sich vom Intelligenzquotienten von Patienten nach der Standardbestrahlung nicht. Die These soll mit einem zweiseitigen Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben überprüft werden.
9. Nullhypothese: Der Lebensqualitätsscore von Patienten nach hyperfraktionierter Strahlentherapie unterscheidet sich vom Lebensqualitätsscore von Patienten nach der Standardbestrahlung nicht. Die These soll mit einem zweiseitigen Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben überprüft werden.
10. Nullhypothese: Der Leukenzephalopathiegrad bei Patienten nach hyperfraktionierter Strahlentherapie unterscheidet sich vom Leukenzephalopathiegrad bei Patienten nach der Standardbestrahlung nicht. Die These soll mit einem zweiseitigen Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben überprüft werden.
11. Der Einfluss der in Nebenfragenstellung 11 aufgeführten prognostischen Faktoren auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben wird mit Hilfe der Cox-Regression explorativ analysiert.

Patientenrekrutierung und Power

Es wird bei einer Rekrutierungszeit von 5 Jahren und 42 Studienpatienten pro Jahr mit 105 Patienten pro Therapiearm gerechnet. Die Anzahl der Drop-Outs wird als vernachlässigbar angesehen.

Die Power für die Hauptfragestellung nach dem progressionsfreien Überleben wurde mit dem Softwarepaket nQuery Advisor® 2.0 berechnet. Um bei einem Signifikanzniveau der Endauswertung von 0.04, einer Rekrutierungszeit von 5 Jahren und einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren für den zweiseitigen Log-Rank-Test eine Power von 80% zu erreichen, muß bei einer 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Standardbestrahlung von 65% die 5-Jahre-Überlebensrate bei Patienten mit hyperfraktionierter Strahlentherapie mindestens 84% betragen. Sollte der therapeutische Unterschied geringer sein, so ergibt sich dann auch eine kleinere Power. Zum Beispiel ergibt eine 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit hyperfraktionierter Strahlentherapie von 80% bei sonst unveränderten Parametern eine Power von 59%.

2. Medulloblastom - ohne Metastasen - im Alter unter 4 Jahren

Studiendesign

Es wird eine historisch kontrollierte Studie bei Patienten mit einem Medulloblastom ohne Metastasen im Alter unter 4 Jahren durchgeführt. Die historische Vergleichsgruppe bilden die Studienpatienten der HIT-SKK'92 - Studie im Alter von unter 3 Jahren. Für diesen Vergleich mit der historischen Vergleichsgruppe werden nur Patienten der neuen Studie im Alter von unter 3 Jahren berücksichtigt. Die Patienten im Alter von mindestens 3 und unter 4 Jahren werden in weiteren deskriptiven Analysen zusätzlich mit einbezogen. Außerdem soll innerhalb der neuen Studie die Lebensqualität, der IQ und der Leukenzephalopathiegrad zwischen Patienten mit und ohne Strahlentherapie verglichen werden. Eine Randomisierung ist nicht vorgesehen.

Die Rekrutierungszeit der neuen Studie beträgt 5 Jahre. Es schließt sich eine 2-jährige Beobachtungsphase an.

Fragestellungen

Mit Hilfe der Studie sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Führt die neue Therapie zu einer längeren Überlebenszeit im Vergleich zur historischen Vergleichsgruppe bei Kindern unter 3 Jahren ?
2. Führt die neue Therapie zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zur historischen Vergleichsgruppe bei Kindern unter 3 Jahren ?
3. Innerhalb des neuen Therapieschemas: ist der Intelligenzquotient von Patienten ohne Strahlentherapie höher als der Intelligenzquotient von Patienten mit Strahlentherapie ?
4. Innerhalb des neuen Therapieschemas: ist die Lebensqualität von Patienten ohne Strahlentherapie besser als die Lebensqualität von Patienten mit Strahlentherapie ?
5. Innerhalb des neuen Therapiekonzeptes: haben Patienten ohne Strahlentherapie einen geringeren Grad an Leukenzephalopathie als Patienten mit Strahlentherapie ?
6. Folgende Faktoren sollen auf ihre prognostische Relevanz bezüglich des Überlebens und progressionsfreien Überlebens überprüft werden:
 - Histopathologische Faktoren
 - Differenzierungsmerkmale
 - immunhistochemische Merkmale
 - molekularbiologische Merkmale (z.B. c-myc)
 - Tumor
 - Größe präoperativ (größter Durchmesser in cm)
 - postoperativ (Resektionsradikalität)
 - Lokalisation/Ausdehnung
 - Folgen: Hydrozephalus
 - Metastasen
 - Stadien (M1 vs. M2/M3 vs. M4)
 - Response
 - auf Chemotherapie
 - auf Strahlentherapie
 - Therapie
 - Qualität/Realisation
 - Alter
 - (Altersklassen in Jahren: [0 , 2[, [2, 4[, [4, 16[, [16, 21])

- Geschlecht
- Größe des Behandlungszentrums > 4 Patienten vs. ≤ 4 Patienten pro Jahr

Zielgrößen:

Entsprechend der jeweiligen Fragestellung ergeben sich die folgenden Zielgrößen:

1. Überlebenszeit: Definition siehe Anhang A6
2. Progressionsfreie Überlebenszeit: Definition siehe Anhang A6
3. Intelligenzquotient: Definition siehe Anhang A6
4. Lebensqualität: Definition siehe Anhang A6
5. Grad der Leukenzephalopathie: 4 Grade, Definition siehe Anhang A6

Zwischen- und Endauswertungen, Abbruchkriterien

7 Jahre nach Studienbeginn ist die endgültige Auswertung mit Abschlußbericht vorgesehen. Zwischenauswertungen werden rein deskriptiv und explorativ durchgeführt und haben keinen Einfluß auf den weiteren Studienablauf. Falls die Ergebnisse anderer Studien darauf hinweisen, dass die Hauptfragestellung als beantwortet zu gelten hat, entscheidet die Studienkommission über die Beendigung der Studie. Die Überwachung der für Studien- und Protokollabbruch notwendigen Kriterien geschieht in der Studienzentrale. Bei Erfüllung solcher Abbruchkriterien werden die Studienteilnehmer, Kommissionsmitglieder, Referenz- und Beratungszentren unverzüglich unterrichtet.

Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgt nach dem Intent-to-Treat-Prinzip und per-Protokoll. Da nur von einer Rekrutierungsrate von 10 Patienten im Alter unter 3 Jahren pro Jahr auszugehen ist, verstehen sich alle Auswertungen rein deskriptiv und explorativ. Folglich wird kein Signifikanzniveau für die Tests festgelegt.

Gemäß den einzelnen Fragestellungen ergeben sich folgende Nullhypotesen und statistischen Tests:

Nullhypothese: Die Überlebenszeit nach Behandlung mit der neuen Therapie ist kürzer als die Überlebenszeit in der historischen Kontrollgruppe bei Kindern unter 3 Jahren. Die These soll mit einem einseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied überprüft werden.

2. Nullhypothese: Die progressionsfreie Überlebenszeit nach Behandlung mit der neuen Therapie ist kürzer als die progressionsfreie Überlebenszeit in der historischen Kontrollgruppe bei Kindern unter 3 Jahren. Die These soll mit einem einseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied überprüft werden. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden zusätzlich die 2- und 5-Jahre progressionsfreien Überlebensraten der neuen und historischen Studie dargestellt und mit einem einseitigen exakten Fisher-Test miteinander verglichen.
3. Nullhypothese: Der Intelligenzquotient von Patienten, die im Rahmen der neuen Therapie ohne Strahlentherapie behandelt wurden, ist niedriger als der Intelligenzquotient von Patienten, die im Rahmen der neuen Therapie mit Strahlentherapie behandelt wurden. Die These soll mit einem einseitigen Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben überprüft werden.

4. Nullhypothese: Der Lebensqualitätsscore von Patienten, die im Rahmen der neuen Therapie ohne Strahlentherapie behandelt wurden, ist niedriger als der Lebensqualitätsscore von Patienten, die im Rahmen der neuen Therapie mit Strahlentherapie behandelt wurden. Die These soll mit einem einseitigen Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben überprüft werden.
5. Nullhypothese: Der Leukenzephalopathiegrad bei Patienten, die im Rahmen der neuen Therapie ohne Strahlentherapie behandelt wurden, ist nicht kleiner als der Leukenzephalopathiegrad von Patienten, die im Rahmen der neuen Therapie mit Strahlentherapie behandelt wurden. Die These soll mit einem einseitigen Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben überprüft werden.
6. Der Einfluss der in Fragenstellung 6 aufgeführten prognostischen Faktoren auf das Überleben und progressionsfreie Überleben wird mit Hilfe der Cox-Regression explorativ analysiert.

3. Medulloblastom - mit Metastasen - im Alter von mindestens 4 und höchstens 21 Jahren

Studiendesign

Es wird eine historisch kontrollierte Studie bei Patienten mit einem Medulloblastom mit Metastasen im Alter von mindestens 4 und höchstens 21 Jahren durchgeführt. Die historische Vergleichsgruppe bilden die Studienpatienten der HIT'91-Studie im Alter von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren. Für diesen Vergleich mit der historischen Vergleichsgruppe werden nur Patienten der neuen Studie im Alter von höchstens 18 Jahren berücksichtigt. Die Patienten im Alter von über 18 Jahren werden in weiteren deskriptiven Analysen zusätzlich mit einbezogen. Eine Randomisierung oder Stratifizierung ist nicht vorgesehen.

Die Rekrutierungszeit der neuen Studie beträgt 5 Jahre. Es schließt sich eine 2-jährige Beobachtungsphase an.

Fragestellungen

Mit Hilfe der Studie sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Führt die neue Therapie zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zur historischen Vergleichsgruppe ?
2. Verändert die optionale Hochdosischemotherapie die Überlebenszeit oder die progressionsfreie Überlebenszeit innerhalb der Studie HIT 2000.

Zielgröße:

Entsprechend der Fragestellung ergeben sich die folgende Zielgrößen:

1. Progressionsfreie Überlebenszeit: Definition siehe Anhang A6
2. Überlebenszeit: Definition siehe Anhang A6

Zwischen- und Endauswertungen, Abbruchkriterien

7 Jahre nach Studienbeginn ist die endgültige Auswertung mit Abschlußbericht vorgesehen. Zwischenanalysen werden rein deskriptiv und explorativ durchgeführt und haben keinen Einfluß auf den weiteren Studienablauf. Falls die Ergebnisse anderer Studien darauf hinweisen, dass die Hauptfragestellung als beantwortet zu gelten hat, entscheidet die Studienkommission über die Beendigung der Studie. Die Überwachung der für Studien- und Protokollabbruch notwendigen Kriterien geschieht in der Studienzentrale. Bei Erfüllung

solcher Abbruchkriterien werden die Studienteilnehmer, Kommissionsmitglieder, Referenz- und Beratungszentren unverzüglich unterrichtet.

Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgt nach dem Intent-to-Treat-Prinzip und per-Protokoll. Da nur von einer Rekrutierungsrate von 7 Patienten pro Jahr auszugehen ist, verstehen sich alle Auswertungen rein deskriptiv und explorativ. Folglich wird kein Signifikanzniveau für die Tests festgelegt.

1. Gemäß der 1. Frage ergibt sich folgende Nullhypothese: die progressionsfreie Überlebenszeit nach Behandlung mit der neuen Therapie ist nicht länger als die progressionsfreie Überlebenszeit in der historischen Kontrollgruppe bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren. Die These soll mit einem einseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied überprüft werden. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden zusätzlich die 2- und 5-Jahre progressionsfreien Überlebensraten der neuen und historischen Studie dargestellt und mit einem einseitigen exakten Fisher-Test miteinander verglichen.
2. Da nur Patienten mit einer sehr guten Response auf die Chemotherapie an ausgewählten Zentren optional einer Hochdosischemotherapie zugeführt werden, sind Patienten mit und ohne Hochdosischemotherapie nur bedingt vergleichbar. Daher werden die Überlebenszeiten bzw. progressionsfreien Überlebenszeiten in beiden Gruppen nur deskriptiv nach Kaplan-Meier dargestellt.

4. Medulloblastom - mit Metastasen - im Alter unter 4 Jahren

Studiendesign

Es wird eine historisch kontrollierte Studie bei Patienten mit einem Medulloblastom mit Metastasen im Alter von unter 4 Jahren durchgeführt. Die historische Vergleichsgruppe bilden die Studien-patienten der HIT-SKK'92-Studie im Alter von unter 3 Jahren. Für diesen Vergleich mit der historischen Vergleichsgruppe werden nur Patienten der neuen Studie im Alter von unter 3 Jahren berücksichtigt. Die Patienten im Alter von mindestens 3 und unter 4 Jahren werden in die deskriptiven Analysen zusätzlich mit einbezogen. Eine Randomisierung oder Stratifizierung ist nicht vorgesehen.

Die Rekrutierungszeit der neuen Studie beträgt 5 Jahre. Es schließt sich eine 2-jährige Beobachtungsphase an.

Fragestellungen

Mit Hilfe der Studie soll folgende Frage beantwortet werden:

Führt die neue Therapie zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zur historischen Vergleichsgruppe bei Kindern unter 3 Jahren ?

Zielgröße:

Entsprechend der Fragestellung ergibt sich die folgende Zielgröße:

Progressionsfreie Überlebenszeit: Definition siehe Anhang A6

Statistische Auswertung, Abbruchkriterien

7 Jahre nach Studienbeginn ist die endgültige Auswertung mit Abschlußbericht vorgesehen. Die Auswertung erfolgt nach dem Intent-to-Treat-Prinzip und per-Protokoll. Da nur von einer Rekrutierungsrate von 5 Patienten im Alter unter 3 Jahren pro Jahr auszugehen ist, verstehen sich alle Auswertungen rein deskriptiv und explorativ. Folglich wird kein Signifikanzniveau für die Tests festgelegt.

Die progressionsfreien Überlebenszeiten werden in der neuen Studiengruppe und der historischen Kontrollgruppe nach der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Mit einem einseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied werden dann bei Kindern unter 3 Jahren die progressionsfreien Überlebenszeiten explorativ ausgewertet. Die zugehörige Nullhypothese lautet: Die progressionsfreie Überlebenszeit nach Behandlung mit der neuen Therapie ist bei Kindern unter 3 Jahren nicht länger als die progressionsfreie Überlebenszeit in der historischen Kontrollgruppe. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden zusätzlich die 2- und 5-Jahre progressionsfreien Überlebensraten der neuen und historischen Studie bei Kindern unter 3 Jahren dargestellt und mit einem einseitigen exakten Fisher-Test explorativ miteinander verglichen.

Falls die Ergebnisse anderer Studien darauf hinweisen, dass die Fragestellung als beantwortet zu gelten hat, entscheidet die Studienkommission über die Beendigung der Studie. Die Überwachung der für Studien- und Protokollabbruch notwendigen Kriterien geschieht in der Studienzentrale. Bei Erfüllung solcher Abbruchkriterien werden die Studienteilnehmer, Kommissionsmitglieder, Referenz- und Beratungszentren unverzüglich unterrichtet.

5. stPNET - ohne Metastasen - im Alter unter 4 Jahren und von mindestens 4 und höchstens 21 Jahren

Studiendesign

Die Studie dient zur Überprüfung des Therapieerfolges von Patienten mit einem stPNET ohne Metastasen im Alter von höchstens 21 Jahren. Es wird in 2 Altersgruppen stratifiziert: jünger als 4 Jahre und mindestens 4 Jahre alt. Eine Randomisierung ist nicht vorgesehen. Im Rahmen dieser Studie sollen die mindestens 4 Jahre und höchstens 18 Jahre alten Kinder mit den mindestens 4 Jahre und höchstens 18 Jahre alten Patienten der Studie HIT'91 verglichen werden. Die Patienten im Alter von über 18 Jahren werden in weiteren deskriptiven Analysen zusätzlich mit einbezogen.

Die Rekrutierungszeit der neuen Studie beträgt 5 Jahre. Es schließt sich eine 2-jährige Beobachtungsphase an.

Fragestellungen

Mit Hilfe der Studie sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Wie hoch ist die progressionsfreie Überlebenszeit bei Patienten mit einem PNET ohne Metastasen in beiden Altersgruppen unter der Studientherapie ?

Führt die neue Therapie zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zur Therapie der HIT'91-Studie bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren ?

Zielgröße:

Entsprechend der Fragestellung ergibt sich die folgende Zielgröße:

Progressionsfreie Überlebenszeit: Definition siehe Anhang A6

Statistische Auswertung

7 Jahre nach Studienbeginn ist die endgültige Auswertung mit Abschlußbericht vorgesehen. Die Auswertung erfolgt nach dem Intent-to-Treat-Prinzip und per-Protokoll. Da nur von einer geringen Rekrutierungsrate auszugehen ist, verstehen sich alle Auswertungen rein deskriptiv und explorativ. Folglich wird kein Signifikanzniveau festgelegt.

Die progressionsfreien Überlebenszeiten werden in der jeweiligen Altersgruppe nach der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden zusätzlich die 2- und 5-Jahre progressionsfreien Überlebensraten dargestellt. Mit einem einseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied werden dann bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren die progressions-freien Überlebenszeiten dieser und der Studie HIT'91 explorativ ausgewertet. Die zugehörige Nullhypothese lautet: Die progressionsfreie Überlebenszeit nach Behandlung mit der neuen Therapie ist bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren nicht länger als die progressionsfreie Überlebenszeit in der Studie HIT'91. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden zusätzlich die 2- und 5-Jahre progressionsfreien Überlebensraten der neuen und historischen Studie bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren dargestellt und mit einem einseitigen exakten Fisher-Test explorativ miteinander verglichen.

Falls die Ergebnisse anderer Studien darauf hinweisen, dass die Fragestellung als beantwortet zu gelten hat, entscheidet die Studienkommission über die Beendigung der Studie. Die Überwachung der für Studien- und Protokollabbruch notwendigen Kriterien geschieht in der Studienzentrale. Bei Erfüllung solcher Abbruchkriterien werden die Studienteilnehmer, Kommissionsmitglieder, Referenz- und Beratungszentren unverzüglich unterrichtet.

Die Therapie wird per Amendment vom 20.11.04 (s.S. 294/295) durch die Therapiezweige MET-HIT 2000-BIS4 bzw. MET-HIT 2000-AB4 ersetzt.

In Abhängigkeit von den neuen Zwischenauswertungen wird ggf. über eine Laufzeitverlängerung entschieden.

6. Ependymome °III - ohne Metastasen - im Alter unter 4 Jahren und von mindestens 4 und höchstens 21 Jahren

Studiendesign

Die Studie dient zur Überprüfung des Therapieerfolges von Patienten mit einem Ependymom Grad III ohne Metastasen im Alter von höchstens 21 Jahren. Es wird in 2 Altersgruppen stratifiziert: jünger als 4 Jahre und mindestens 4 Jahre alt. Eine Randomisierung ist nicht vorgesehen. Im Rahmen dieser Studie sollen die mindestens 4 Jahre und höchstens 18 Jahre alten Kinder mit den mindestens 4 Jahre und höchstens 18 Jahre alten Patienten der Studie

HIT'91 verglichen werden. Die Patienten im Alter von über 18 Jahren werden in weiteren deskriptiven Analysen zusätzlich mit einbezogen.

Die Rekrutierungszeit der neuen Studie beträgt 5 Jahre. Es schließt sich eine 2-jährige Beobachtungsphase an.

Fragestellungen

Mit Hilfe der Studie sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die progressionsfreie Überlebenszeit bei Patienten mit einem Ependymom ohne Metastasen in beiden Altersgruppen unter der Studientherapie ?
2. Führt die neue Therapie zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zur Therapie der Studie HIT'91 bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren ?
3. Führt die neue Therapie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle im Vergleich zur Therapie der Studie HIT'91 bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren ? Dabei soll die Zeit bis zur lokalen Tumorprogression als Maß für die lokale Tumorkontrolle herangezogen werden.

Zielgröße:

Entsprechend der Fragestellung ergibt sich die folgende Zielgröße:

1. Progressionsfreie Überlebenszeit: Definition siehe Anhang A6
2. Zeit bis zur lokalen Tumorprogression: die Definition der Progression ist wie bei 1. definiert. Allerdings wird das Auftreten von Metastasen nicht als lokale Progression gewertet.

Statistische Auswertung

7 Jahre nach Studienbeginn ist die endgültige Auswertung mit Abschlußbericht vorgesehen. Die Auswertung erfolgt nach dem Intent-to-Treat-Prinzip und per-Protokoll. Da nur von einer geringen Rekrutierungsrate auszugehen ist, verstehen sich alle Auswertungen rein deskriptiv und explorativ. Folglich wird kein Signifikanzniveau festgelegt.

Die progressionsfreien Überlebenszeiten bzw. Zeiten bis zur lokalen Tumorprogression werden in der jeweiligen Altersgruppe nach der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden zusätzlich die 2- und 5-Jahresraten dargestellt. Mit einem einseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied werden dann bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren die progressionsfreien Überlebenszeiten bzw. Zeiten bis zur lokalen Tumorprogression dieser Studie und der Studie HIT'91 explorativ ausgewertet. Die zugehörigen Nullhypthesen lauten: Die progressions-freie Überlebenszeit bzw. Zeit bis zur lokalen Tumorprogression nach Behandlung mit der neuen Therapie ist bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren nicht länger als die progressionsfreie Überlebenszeit bzw. Zeit bis zur lokalen Tumorprogression in der Studie HIT'91. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden zusätzlich die 2- und 5-Jahresraten der neuen und der historischen Studie bei Kindern von mindestens 4 und höchstens 18 Jahren dargestellt und mit einem einseitigen exakten Fisher-Test explorativ miteinander verglichen.

Falls die Ergebnisse anderer Studien darauf hinweisen, dass die Fragestellung als beantwortet zu gelten hat, entscheidet die Studienkommission über die Beendigung der Studie. Die Überwachung der für Studien- und Protokollabbruch notwendigen Kriterien geschieht in der Studienzentrale. Bei Erfüllung solcher Abbruchkriterien werden die Studienteilnehmer, Kommissionsmitglieder, Referenz- und Beratungszentren unverzüglich unterrichtet.

Die Amendments 1-12 sind entsprechend zu berücksichtigen.

Ethische Grundlagen

Die Durchführung der Studie erfolgt in Übereinstimmung mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki (1996 Somerset West, Republic of South Africa). Außerdem werden die Grundsätze der Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP: International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice), gültig seit dem 17.01.1997 eingehalten.

Studienprotokoll, Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden der für die Studienleitung zuständigen Ethik-Kommission in Würzburg zur Begutachtung vorgelegt. Ein zustimmendes Votum wurde am 29.06.2000 erteilt. Die Ethik-Kommission wird vom Studienleiter über alle Änderungen im Studienprotokoll informiert. Ferner wird die Kommission über alle dem Studienleiter gemeldeten schwerwiegenden oder unerwünschten Ereignisse sowie über das reguläre oder vorzeitige Ende der Studie unterrichtet. Die Ärzte in den teilnehmenden Kliniken sind verpflichtet, die für sie zuständige Ethik-Kommission zu konsultieren und ggf. das Votum der lokalen Ethik-Kommission abzuwarten, bevor Patienten in die Studie aufgenommen werden.

Vor Aufnahme in die Studie (Randomisation) muss jeder Patient bzw. dessen gesetzlicher Vertreter vom behandelnden Arzt über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Studie informiert werden. Jeder Patient bzw. dessen gesetzlicher Vertreter muss seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie geben. Es muss dabei ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben werden, um vor der Einleitung der Studienmaßnahmen über eine Teilnahme zu entscheiden und offene Fragen zu klären. Bei Kindern und Jugendlichen ist die Unterschrift der/des Erziehungs-berechtigten erforderlich. Bei entsprechender Einsichtsfähigkeit unterschreibt der Jugendliche zusätzlich selbst. Die Patienten bzw. die gesetzlichen Vertreter werden darüber informiert, dass die krankheitsbezogenen Daten in der Studienzentrale gespeichert und in anonymisierter Form für wissenschaftliche Auswertungen und Publikationen verwendet werden. Die Zustimmung zur Datenweitergabe wird getrennt von der Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt.

Qualitätssicherung / Studienmonitoring

Die Kontrolle des Studienablaufs und der Datenqualität erfolgt durch ein Data Monitoring Committee (DMC). Das DMC bestehend aus Herrn Prof. Dr. Gadner (St. Anna Kinderspital, Wien), Herrn Prof. Dr. Dunst (Klinik f. Strahlentherapie, Universität Halle) und Herrn Dr. Zimmermann (Zentrum Kinderheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover) hat jederzeit Zugang zu den gesammelten Daten (Diagnostik, Randomisation, Therapieverlauf, Toxizität, Outcome) und allen Auswertungen (Zwischen- und Endauswertungen). Das DMC hat anhand von Erfahrungen und Ergebnissen aus der laufenden Studie und anhand von relevanten Publikationen anderer internationaler Studien immer wieder neu zu entscheiden, ob die Studie fortgeführt werden kann, ob Änderungen bzw. Ergänzungen notwendig werden, oder ob die Studie bzw. einzelne Studienarme sogar vorzeitig abgebrochen werden müssen. Falls Zwischenauswertungen der laufenden Studie bzw. Ergebnisse anderer Studien darauf hinweisen, daß die Fragestellung der laufenden Studie beantwortet ist, muß gemeinsam mit der Studienkommission über die Beendigung der Studie entschieden werden. Die an der Studie teilnehmenden Kliniken werden in adäquater Form über Änderungen bzw. Abbruch der Studie oder einzelner Studienarme informiert.

Datenmanagement

Nachdem ein Patient zur Weitergabe seiner patientenbezogenen Daten zugestimmt hat, wird dieser Patient bei der Studienzentrale gemeldet. Die Datenerhebung erfolgt anhand von Dokumentationsbögen, die diesem Protokoll im Anhang A12 und A13 beigefügt sind. Die auf den jeweiligen Therapieabschnitt bezogenen Dokumentationsbögen werden von den behandelnden Ärzten in den entsprechenden Kliniken zeitgerecht ausgefüllt und an die Studienzentrale geschickt. Eine Kopie der Dokumentationsbögen verbleibt in den behandelnden Kliniken.

In den Studienzentrale in Würzburg werden die Daten mittels EDV erfasst. Für die Eingabe und Verwaltung der Daten wurde vom Institut für Medizinische Informatik der Universität Heidelberg ein studienspezifisches Modul entwickelt, das in das Dokumentationssystem für die Pädiatrische Onkologie (DOSPO) integriert werden kann. Die Plausibilitätskontrolle der Daten erfolgt in der Studienzentrale durch Range-, Validitäts- und Konsistenzchecks. Nicht plausible oder fehlende Daten werden nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt korrigiert bzw. ergänzt. Die validierten Daten werden in einer Datenbank abgelegt. Für die statistischen Auswertungen wird das Programm SPSS verwendet.

Die Originale aller zentralen Studiendokumente einschließlich Dokumentationsbögen werden in der jeweils zuständigen Studienzentrale für mindestens 15 Jahre nach Erstellung des Abschlussberichtes aufbewahrt. Die behandelnden Ärzte bewahren die administrativen Dokumente, die unterschriebenen Einwilligungserklärungen, die Kopien der Dokumentationsbögen und die Kopien der allgemeinen Studiendokumentation für den oben genannten Zeitraum auf. Originaldaten der Studienpatienten sind entsprechend der für die behandelnden Ärzte gültigen Archivierungsfristen, aber nicht weniger als 15 Jahre aufzubewahren. Um ein studienbegleitendes statistisches Monitoring durch das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation sicherzustellen, werden die qualitätsgeprüften Patientendaten von der Studienzentrale halbjährlich an das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universitätsklinik Mainz weitergegeben. Es ist grundsätzlich Aufgabe der Studienzentrale die Korrektheit der Daten sicher-zustellen. Es ist grundsätzlich Aufgabe des verantwortlichen Studien-Biometrikers die Studienanaly-sen durchzuführen. Berichte, die Personen außerhalb der Studienkommission zugänglich gemacht werden, sollen bezüglich der biometrischen Auswertung mit dem verantwortlichen Studien-Biometri-ker abgestimmt werden.

Datenschutz

Die mit der Behandlung verbundenen persönlichen Daten werden unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes an die Studienzentrale / Studienleitung und an die in einem gesonderten Einwilligungsformular aufgelisteten sonstigen Institutionen weitergegeben. Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, sind zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. In aus den Studiendaten hervorgehenden Publikationen finden ausschließlich anonymisierte Daten Verwendung. Ein Rückschluss auf die Identität eines betroffenen Patienten darf in keinem Fall, auch nicht unter Ausnahmebedingungen, möglich sein.

Publikationen und Abschlußbericht

Die Veröffentlichung der Studienergebnisse geschieht durch die Studienleitung. Dabei werden als Koautoren Kommissionsmitglieder nicht pädiatrischer Disziplinen und die jeweils für die Therapie verantwortlichen Pädiater einbezogen in dem Maße, wie dies das jeweilige Publikationsorgan zuläßt und entsprechend der Anzahl der in die Studie eingebrachten Patienten bzw. entsprechend der Beteiligung an der Auswertung. Den teilnehmenden Kliniken bleibt es jedoch unbenommen, die Verläufe ihrer Patienten in eigenen Publikationen auszuwerten und zu präsentieren.

1.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Spätfolgen bei krebskranken Kindern und Jugendlichen (Calaminus, Düsseldorf / Beck, Erlangen)	148
1.2. Neuropsychologische Datenauswertung der im Rahmen des Projektes 1.1. erfaßten Patientendaten der Therapiestudie HIT 2000 bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Medulloblastom / Ependymom °III (Ottensmeier, Würzburg)	153
1.3. Neuropsychologische Untersuchungen im Rahmen der Therapiestudie HIT 2000 bei Kindern unter 4 Jahren mit Medulloblastom / Ependymom (Ottensmeier, Würzburg)	156
2. Prospektive endokrinologische Nachsorge von Patienten im Rahmen der Hirntumorstudie HIT 2000 (Dörr, Erlangen)	162
3.1. Molekulare Grundlagen pädiatrisch-onkologischer Erkrankungen Klinische Relevanz molekularbiologischer Veränderungen bei embryonalen Tumoren, hier: Primitive neuroektodermale Tumoren des ZNS (PNET/Medulloblastom) (Pietsch, Bonn / Scheurlen, Mannheim)	165
3.2. Serex-Tumorantigene in malignen Hirntumoren im Kindesalter (Behrends, München)	168
4. Leukenzephalopathie nach intraventrikulärer Gabe von Methotrexat (Warmuth-Metz, Würzburg)	169
5. Qualitätssicherung Strahlentherapie (Kortmann, Tübingen / Timmermann, Tübingen)	170
6. Somatostatinrezeptorzintigraphie (Octreoscan) als diagnostisches Mittel zur Differenzierung zwischen vitalem Tumorrest oder Rezidiv und posttherapeutischen Veränderungen (Müller, Würzburg)	173
7. Insulin-like-Growth-Factors (IGF) und IGF-Bindungsproteine (IGFBP) im Liquor als Marker für maligne kindliche Hirntumoren und deren Metastasierung in den Liquorraum (Müller, Würzburg)	174

Teilprojekt I:

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Spätfolgen bei krebskranken
Kinder und Jugendlichen**

(Projektleitung: Frau Dr. G. Calaminus, Düsseldorf)

*im Rahmen des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur
Erprobung und Etablierung eines Basiserfassungsprogrammes*

Projektzentrale Lebensqualität:

Dr. Gabriele Calaminus
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Universitätskinderklinik

Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel: 0211 811 6100

Projektzentrale Spätfolgen:

Prof. Dr. J.D. Beck / Dr. T. Langer
Universitätskinderklinik
Abt. Immunologie und Onkologie

Loschgestr. 15
91054 Erlangen
Tel.: 09131 85 33733

Projektzentrale Hirntumoren:

PD Dr. J. Kühl / Dr. H. Ottensmeier
Universitätskinderklinik

Josef-Schneider-Str. 3
97080 Würzburg
Tel.: 0931 201 5856

Für dieses Teilprojekt I im Rahmen des Kompetenznetzes der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie existiert ein ausführliches Protokoll. Hieraus sind im Folgenden nur Ausschnitte entnommen.

Gegenstand und Bedeutung

70% aller Kinder und Jugendlichen überleben heute dank der hochentwickelten Kombinations-therapien ihre bösartige Erkrankung. Das ist ein Erfolg der Behandlung nach multizentrisch geführten Therapiekonzepten. Dies bedeutet, dass im Jahr 2010 jeder 250ste junge Erwachsene zwischen 15 und 45 Jahren ein Überlebender einer bösartigen Erkrankung im Kindesalter sein wird.

Auf diesem Hintergrund gewinnt die Frage zunehmend an Bedeutung, wie sich die Erkrankung und Behandlung auf die somatische und psychosoziale Entwicklung der Kinder und Jugendlichen aus-wirken und inwieweit Folgen sowohl von Krankheit wie auch der Therapie die Lebensqualität der Patienten in all ihren Facetten nachhaltig beeinflussen. Dazu gehören auch die soziale Reintegration und Rehabilitation in Schule und Beruf, wie auch die Auswirkungen auf ihre langfristige Lebensplanung.

Problematik

Eine systematische Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Spätfolgen ist bisher in den deutschen kinderonkologischen Therapiestudien unter Federführung der GPOH noch nicht etabliert. Erfahrungen von Spätfolgen (somatisch / neurokognitiv) wurden in einzelnen Studien gesammelt. In der Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen der GPOH werden derzeit prospektive Pilotstudien in ausgewählten Patientengruppen zur Erfassung von Spätfolgen und der gesundheitbezogenen Lebensqualität gestartet bzw. durchgeführt. Detaillierte und umfassende Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Selbstbefragung / Elternbefragung) liegen in diesem Kontext bisher nicht vor.

Ziel

Ziel dieses Projektes soll es sein, ein Instrumentarium zu erstellen, mit dem sowohl eine wenig aufwendige, logistisch einfach durchzuführende Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch der somatischen und intellektuell / kognitiven Spätfolgen der Kinder und Jugendlichen möglich ist, und das in der Art eines Screenings dieses sowohl individuellen als auch für Patientengruppen spezifischen somatischen und psychosozialen Problembereiche aufzeigt. Beispielhaft sollen in zwei Erkrankungsgruppen (Patienten mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie (ALL) oder Medulloblastomen) mit unterschiedlicher Krankheits- und Therapiebürde Informationen gesammelt werden, die als Endpunkt die Erstellung einer Basiserfassung ermöglichen, die dann für alle krebskranken Kinder und Jugendlichen genutzt werden kann. Zusätzlich ist die Vereinbarung mit der Hirntumorstudienleitung getroffen worden, dass auch alle anderen Patienten im Altersspektrum zwischen 4 bis 6 und 18 bis 21 Jahre dem gleichen Untersuchungsprogramm zugeführt werden sollen.

Fragestellungen

Grundsätzlich sollen dabei folgende Fragen in diesem Zusammenhang beantwortet werden:

- Wie wirkt sich die Erkrankung und die Behandlung von Patienten mit ALL oder Medulloblastomen (Hirntumor) auf die somatische und psychosoziale Entwicklung der Kinder und Jugendlichen aus ?
- Ist das Testprogramm bei Kindern mit ALL und Medulloblastomen (Hirntumor) praktikabel ?
- Wie ist die Compliance der Patienten wie auch der durchführenden Disziplinen (Ärzte, Psychologen, Research Nurse, Dokumentationskräfte), da mehrere Meßzeitpunkte nötig sind ?
- Wie beschreiben Kinder mit einer ALL oder einem Medulloblastom (Hirntumor) in den einzelnen Erkrankungs- und Behandlungsphasen ihre Lebensqualität ? Wie häufig treten spezifische Beeinträchtigungen im Krankheitsverlauf auf ? Hat bei Kindern mit ALL und nur Chemotherapie die Behandlung einen Einfluß auf die kognitiven Funktionen ? Wenn Auffälligkeiten in der Lebensqualitätserfassung bei kognitiven Funktionen beschrieben werden, deckt sich dies mit den Ergebnissen der kognitiven Tests ? Sind Spättoxizitäten in dieser Gruppe zu erwarten ?
- Gibt es schon unter der Therapie Problembereiche (z.B. physisches, psychisches Wohlbefinden, soziale Problematik) die Unterstützungsmaßnahmen notwendig machen: z.B. Auffangen von Ängsten mit entsprechenden Therapieformen (z.B. Spiel-Mal-Musiktherapie), möglichst weitgehender Verbleib in bekannten Sozialstrukturen (Schulklasse, Kindergarten, Freunde), strukturierte Schmerztherapie (z.B. auch bei kleinen Kindern nach Gesichterskalen), zusätzliche Einführung von Supportivmedikamenten, um spätere Organtoxizitäten eindämmen zu können, frühzeitige psychosoziale Stützung der Familie ?

- Welche Spätfolgen sind in den untersuchten Patientengruppen notwendigerweise zu erfassen? Wann treten ZNS-Spätfolgen auf und welchen Verlauf nehmen sie? Welchen Einfluß hat der Faktor „Alter des Patienten bei Diagnosestellung“? Steht das Geschlecht des Patienten in einem Zusammenhang mit ZNS-Spätfolgen? Wie wirken sich die gefundenen Spätfolgen auf die Lebensqualität der Kinder aus (subjektiv/objektiv)? Welche Problembereiche kristallisieren sich in der Nachsorge der Patienten als Ergebnis der Erfassung heraus? Inwieweit beeinflussen die Folgen der Krankheit als auch der Therapie die Lebensqualität der Patienten?

Die strukturierte Beantwortung dieser Fragen ist notwendig, um durch dieses Projekt ein gemein-sames Basiserfassungsprogramm für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life (HRQL)) und die Spätfolgen kinderonkologischer Erkrankungen erarbeiten und etablieren zu können, und um eine zielgerichtete Ausnutzung der vorhandenen Ressourcen zur Intervention und Rehabilitation zu erreichen, damit aus den Überlebenden Geheilte werden.

Dabei sollen im Rahmen eines Screenings diese sowohl individuellen, wie auch für Patientengruppen spezifischen somatischen und psychosozialen Problembereiche aufgezeigt werden, um

1. die gegenwärtige Lebensbewältigungssituation der Kinder zu ermitteln (Ist-Zustand), und
2. die Problembereiche der Kinder zu definieren, die Unterstützungsmaßnahmen zur Erreichung des Soll-Zustandes (vollständige körperliche und geistige Rehabilitation und Reintegration) notwendig machen.

Auf der Grundlage der Ergebnisse ist es möglich, die Instrumente zu selektieren, die für eine Basis-erfassung ausreichen. Um die Möglichkeit zu haben, ein solches selektiertes Instrumentarium schon innerhalb der Studie nutzen zu können, soll nach 2,5 Jahren zum Evaluationszeitpunkt geprüft werden, ob eine Auswahl schon aufgrund der bis dahin vorliegenden Erfahrungen durchgeführt werden kann.

Projektaufbau

Als Grundlage dieses Projektes dient eine 1997 gestartete prospektive multizentrische Studie, in der die ZNS-Toxizität bei ALL-Patienten untersucht wird (Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen, Leiter: Prof. Dr. J. D. Beck). In dieser Studie kooperieren 22 Kliniken in Deutschland und Österreich. Zielgruppe waren neuerkrankte ALL-Patienten ohne ZNS-Bestrahlung, die zu verschiedenen Erhebungszeit-punkten schwerpunktmaßig neuropsychologisch auf Teilleistungsstörungen untersucht wurden. In dieses Projekt werden ab 01.04.2000 keine neuen Patienten eingeschleust. Die bereits erfassten Patienten werden zu den noch ausstehenden Erhebungszeitpunkten noch untersucht.

Das Anschlußprojekt beginnt zum 01.04.2000 offiziell mit seiner Patientenrekrutierung. Die durch das vorausgegangene Projekt bereits etablierten Strukturen sollen für das Anschlußprojekt „Gesund-heitsbezogene Lebensqualität und Spätfolgen“ genutzt werden. Zu der Zielgruppe der ALL-Patienten kommen nun noch Patienten mit der Neudiagnose Medulloblastom (Hirntumor) hinzu. Ausgebaut ist bezogen auf das Vorläuferprojekt der Bereich der Lebensqualitätsevaluation. Die neuropsycholo-gischen Untersuchungen sind nach den bereits gewonnenen Projekterfahrungen überarbeitet worden und haben sich in ihrem Umfang etwas verkürzt.

Der Versand der Datenerhebungsbögen zur Erfassung der klinischen Daten sowie die Testmaterialien für die neuropsychologischen Untersuchungen an die teilnehmenden Kliniken erfolgt weiterhin von Erlangen aus. Parallel soll jedoch versucht werden, durch Versand des Datensets als Datei, den beteiligten Kliniken die Möglichkeit zu geben, die Erfassungsbögen individuell ausdrucken zu können. Die Rückführung dieser Daten soll nach Erlangen erfolgen, da dort bereits eine entsprechende Datenbank existiert. Der Versand der

Lebensqualitäts-Instrumentarien wird von Düsseldorf vor-genommen. Dorthin sollten auch die ausgefüllten Instrumentarien zurückgeführt werden, da auch hier bereits Datenbanken für die Instrumente vorhanden sind. Zwischen den Kooperationspartnern der Kliniken in Erlangen und Düsseldorf erfolgt ein regelmäßiger Abgleich der gesammelten Informationen, um die Auswertung im Bezug auf die klinischen Daten gewährleisten zu können. Die Auswertung der Daten zu den Medulloblastom-Patienten (Hirntumor) bezogen auf die Spättoxizität und die neuropsychologischen Untersuchungen erfolgt in enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft in Würzburg.

Studiendesign

Die Rekrutierungszeit für die Patienten ist zunächst mit 2 Jahren veranschlagt. Im Verlauf gibt es vier Erfassungszeitpunkte, an denen das gesamte Altersspektrum berücksichtigende Testinstrumentarien zur ZNS-Toxizität sowohl bei ALL- als auch bei Medulloblastompatienten angewandt werden sollen. Das Untersuchungsprogramm umfaßt Instrumentarien, mit denen Einflüsse von Therapie und Erkrankung am ZNS erkennbar werden (Intellekt, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentration, Motorik), die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst werden kann, und unter Berücksichtigung krankheitsübergreifender Aspekte der Bestimmung der health-related quality of life (HRQL) bei gesunden und kranken Kindern und Jugendlichen, die Organtoxizität mittels krankheitsspezifischer Module erfaßt wird.

Zeitplan und Arbeitsprogramm

Die Datenerhebung von Patienten mit Medulloblastom soll zu folgenden Zeitpunkten erfolgen:

- E1 Diagnosestellung (erste 14 Tage)*
- E2 Vor Bestrahlung
- E3 Ende der Erhaltungskchemotherapie
- E4 Zwei Jahre nach Ende der Erhaltungskchemotherapie

*Die Evaluation der Lebensqualität sollte auf jeden Fall innerhalb der ersten 7 Tage nach Aufnahme erfolgen. Die Durchführung der neuropsychologischen Testung ist entsprechend dem Zustand des Patienten, aber auf jeden Fall innerhalb der ersten 14 Tage nach Diagnosestellung, durchzuführen. Siehe dazu auch Einschlußkriterien.

Eine 5. Erhebung fünf Jahre nach Therapieende bewegt sich außerhalb des Zeitrahmens des Netzwerksprojektes und ist deshalb optional. Eine abschließende Evaluation nach diesem Zeitraum ist jedoch wichtig, da damit vor allem die Wertigkeit und der langfristige Nutzen von gegebenen Unterstützungsmaßnahmen, überprüft werden kann. Patienten mit anderen Hirntumoren (Ependymom) sollen ebenso zum Zeitpunkt E1 mit dem möglichst gleichen Instrumentarium untersucht werden. Die weiteren Erhebungszeitpunkte erfolgen dann in Absprache mit der Projektleitung in Düsseldorf in Kooperation mit Würzburg.

Einschlußkriterien und Vorgehensweise bei Patienten mit Medulloblastom

Es erfolgt die prospektive Erfassung

- **mindestens 50** neuerkrankte Kinder mit der Diagnose **Medulloblastom**

Einschlußkriterien sind:

Medulloblastom

Behandlung nach dem HIT Protokoll: Stadium M0/M1, kein Anhalt für intra- oder extrakranielle Metastasen

Ausschlußkriterien sind:

Medulloblastom

Zweitmalignom; inkomplette studienspezifische Diagnostik (cMRT/cCT prä- / postoperativ, MRT spinal, Neurologie, Liquor); keine oder nicht studienkonforme Strahlentherapie; Kinder mit Menin-gitis oder Encephalitis vor und während der Therapie; manifeste neurologische oder psychische Vorerkrankung, die von der Tumorerkrankung unabhängig sind; Kinder, die jünger als 6 Jahre oder Patienten, die älter als 17 Jahre und 11 Monate sind; Kinder, die die deutsche Sprache nicht fließend beherrschen.

Abstimmung mit ergänzenden Projekten:

Die Patientendaten, die im Rahmen dieses Projektes (1.1.) erhoben werden, sollen zusätzlich innerhalb des folgenden Projektes ausgewertet werden.

Neuropsychologische Datenauswertung der im Rahmen des Projektes 1.1. erfaßten Patientendaten für die Therapiestudie HIT 2000 bei Kindern und jungen Erwachsenen (4 - 21 J.) mit Medulloblastom / Ependymom °III

1. Zielsetzung der ergänzenden Begleitstudie:

In HIT 2000 sollen möglichst von allen Patienten die neurokognitiven Beeinträchtigungen und Spätfolgen durch psychologische Untersuchungen kontinuierlich erfaßt werden.

Die basale Erfassung von Art und Ausmaß mentaler, funktioneller und motorischer Beeinträchtigungen bei Patienten mit Medulloblastom (MB) sowie anaplastischem infratentoriellen Ependymom (EPA °III) in Abhängigkeit von der Erkrankung, der Operation sowie der weiteren Behandlung (Bestrahlung, Chemotherapie) ist wesentliches Ziel dieser Studie. Dabei sollen die neuropsychologischen Ergebnisse, die innerhalb des Kompetenznetz-Projektes **Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Spätfolgen bei krebskranken Kindern und Jugendlichen**, vor und nach der Behandlung sowie 2 Jahre nach Ende der Behandlung erhoben wurden, verwendet werden.

Um die Möglichkeit einer Datenpoolung bezogen auf die unterschiedlichen Tumorentitäten und Behandlungsgruppen zu erreichen, soll versucht werden, ein möglichst gleiches Untersuchungsregime anzuwenden. Dies bedeutet, dass die im o.g. Kompetenznetz-Projekt erstellte Testbatterie bei möglichst vielen dieser Patienten zum Einsatz kommen soll.

2. Stichprobenzusammensetzung:

Die im Kompetenznetz-Projekt (Begleitstudie 1.1.) erhobenen mentalen, medizinisch-psychologischen und Lebensqualitätsdaten werden unter Berücksichtigung der einzelnen Behandlungsgruppen ausgewertet.

Es sollen multizentrisch erhobenen Datensätze des Kompetenznetz-Projektes mit folgenden Fragestellungen ausgewertet werden:

Behandlungsgruppen:

➤ Medulloblastome: Alter: 4 bis 21 Jahre, ohne Metastasen

MB-S: Standard: konventionelle Fraktionierung und reduzierte kraniospinale Bestrahlungs-dosis 24,0 Gy ZNS / 54,6 Gy fossa posterior

MB-E: Experimentell: hyperfraktionierte Bestrahlung, Bestrahlungsdosis: 36,0 Gy ZNS / 54,0 Gy fossa posterior / 68,0 Gy Tumorregion

In beiden MB-Therapiegruppen folgt eine einjährige Erhaltungchemotherapie.

➤ Ependymome: Alter: 4 bis 21 Jahre, ohne Metastasen

EPA °III: Experimentell: hyperfraktionierte Bestrahlung, Bestrahlungsdosis: 72,0 Gy Rest-tumor / 68,0 Gy erweiterte Tumorregion.

Es folgt eine einjährige Erhaltungchemotherapie.

3. Erhebungszeitpunkte:

Die Erhebungszeitpunkte entsprechen denen des Kompetenznetz-Projektes.

4. Studiendesign:

Querschnitt- als auch als Längsschnittuntersuchung geplant:

- In einem ersten Schritt sollen zu jedem Untersuchungszeitpunkt die Leistungen der jeweiligen Bestrahlungsgruppen der MB-Patienten miteinander verglichen werden (Standard 24 Gy vs. Experimentell 36 Gy hyperfraktioniert).
- Danach sollen die Ergebnisse der 4 Untersuchungszeitpunkte (U1 - U3) nacheinander gegen-übergestellt werden, um die Intensität der Leistungsbeeinflussung durch die Behandlung zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten zu ermitteln.
- Desweiteren kann die tumorspezifische Wirkung der unterschiedlichen Diagnosegruppen be-obachtet werden, z.B. U1: MB-S vs. EPA: (Querschnittuntersuchung).
- In einem 4. Schritt können die Effekte innerhalb einer Varianzanalyse betrachtet werden (Quer- / Längsschnittuntersuchung).

Schema der Diagnose- / Treatmentgruppen einschließlich der Untersuchungszeitpunkte:

Gruppe	Untersuchungszeitpunkte		
	U1 (vor Bestrahlung)	U2 (nach Behandlung)	U3 (2 J. nach Behandlung)
MB-S	MB-S (U1)	MB-S (U2)	MB-S (U3)
MB-E	MB-E (U1)	MB-E (U2)	MB-E (U3)
EPA °III	EPA (U1)	EPA (U2)	EPA (U3)

5. Methoden:

Die methodische Grundlage stellt das Kompetenznetz-Projekt, wobei für die Altersgruppen der Patienten 4 bis 6 und 18 bis 21 Jahre eine Modifikation der angewandten Testverfahren notwendig ist. Das bedeutet im einzelnen:

Für die Hirntumorpatienten zwischen 4 und 6 Jahre: K-ABC, VMI, Tapping, DL-KE (ab 5 Jahre), Reaktionszeiten, die Elternfragebögen CBCL, CHQ-PF28 und KINDL.

Für die Hirntumorpatienten älter als 18 Jahre: K-TIM, VMI, Tapping, FBT, d2, Reaktionszeiten, Elternfragebögen CBCL und CHQ-PF28, PEDQOL.

6. Test / Verfahrensbeschreibungen:

Siehe Projektprotokoll Kompetenznetzprojekt Lebensqualität und Spätfolgen. Dieses kann gesondert über die Projektleitung in Düsseldorf auch in elektronischer Form abgerufen werden. Diesbezügliche Anfragen sind an die folgenden e-mail-Adressen zu richten:

pedqol@uni-duesseldorf.de
calaminus@med.uni-duesseldorf.de

Die erhobenen Daten werden bezogen auf die Neuropsychologie und die somatischen Daten (Datenerhebungsbögen) nach Erlangen versandt, die ausgefüllten Instrumentarien zur Lebensqualität werden direkt nach Düsseldorf versandt und dort ausgewertet. Die Sammlung, Pflege und Auswertung der Datenerhebungsbögen der Hirntumorpatienten erfolgt solange in Erlangen, bis eine entsprechende personelle Studienstruktur aufgebaut ist, was im Rahmen der neuen Studie HIT 2000 der Fall sein wird. Die Daten zum Tapping und zu den Reaktionszeiten, werden von Beginn an in Würzburg ausgewertet. Die Sammlung, Eingabe und Auswertung der Daten zur Lebensqualität wird über den gesamten Zeitraum in Düsseldorf erfolgen.

Studienleitung:

Dr. rer. nat. H. Ottensmeier
Diplom Psychologe
Universitätskinderklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Tel.: 0931/201-27755
e-mail: ottensmeie_h@klinik.uni-wuerzburg.de

Neuropsychologische Untersuchungen im Rahmen der Therapiestudie HIT 2000 bei Kindern unter 4 Jahren mit Medulloblastom / Ependymom

1. Zielsetzung der Begleitstudie:

Im Rahmen der Studie HIT 2000 soll der Einfluß des Tumors und der Therapie auf die neurokognitive Entwicklung und die Lebensqualität durch psychologische Untersuchungen kontinuierlich erfaßt werden.

Ziel dieser Studie ist die basale Erfassung von Art und Ausmaß mentaler, funktioneller und motorischer Beeinträchtigungen bei Patienten mit Medulloblastom (MB) sowie anaplastischem infra-tentoriellen Ependymom (EPA). Es sollen die Abhängigkeiten der Beeinträchtigungen von der Erkrankung, der Operation sowie der Behandlung (Bestrahlung, Chemotherapie) festgestellt werden. Dabei sind die neuropsychologischen Ergebnisse der bezüglich der intraventrikulären Therapie und der Bestrahlung unterschiedlichen Behandlungsgruppen vor und nach der Behandlung sowie nach der 5-jährigen Überlebenszeit miteinander in Beziehung zu setzen.

Kinder mit einem Medulloblastom und einem anaplastischen Ependymom sind in einem frühen Lebensabschnitt mit einer eigenen lebensbedrohlichen Krankheit konfrontiert, mit dem Zerfall der eigenen Leistungsfähigkeit, einer schwierigen Operation, einer belastenden Behandlung sowie einer längeren Rekonvaleszenzzeit. Während die Hilfen zur Überwindung der Krankheit im deutsch-sprachigen Raum einen hohen medizinischen Stand erreicht haben, ist bisher über Spätfolgen, wie Leistungsmöglichkeiten, Befindlichkeiten und Bewältigungsstrategien dieser Kinder im Bereich der Hirntumorstudien (HIT) kaum etwas bekannt. Es gibt bisher nur sehr wenig Information über mentale Veränderungen und Lebensqualitätsbeeinträchtigungen innerhalb der Hirntumorstudien (HIT-SKK '87/'92), vor allem auch bei Kindern mit einem Erkrankungsbeginn unter 3 Jahren. Die von unserer Arbeitsgruppe durchgeführte Untersuchung zeigt gerade bei dieser Kindergruppe signifikante Einflüsse der Strahlentherapie aber auch der Chemotherapie auf die Gesamtleistungsfähigkeit der Kinder.

Spezifisches Ziel der Therapiestudie HIT 2000 bei Säuglingen und Keinkindern unter 4 Jahren mit MB und EPA ist die Herausarbeitung besonderer Schädigungsmuster im Säuglings- und Kleinkind-alter. Dabei wird die Frage geprüft, ob der Ersatz der Bestrahlung durch eine intensivierte Chemo-therapie inklusive intraventrikulärer MTX-Gaben oder die verzögerte und bezüglich der kranio-spinalen Dosis reduzierte Bestrahlung ab einem Lebensalter von 18 bis 24 Monaten zu einer Ver-minderung der neurokognitiven Spätfolgen führt. Eine weitere Vergleichsgruppe sind die Kinder mit EPA, die nur eine lokale Bestrahlung der Tumorregion erhalten.

Ziel dieser Begleitstudie ist somit auch, durch den Vergleich der neurokognitiven Defizite der Behandlungsgruppen, einschließlich der daraus folgenden Lebensqualität, den unterschiedlichen Grad der Beeinträchtigung und auch eine etwaige unterschiedliche Zunahme der Beeinträchtigungen festzustellen, wie sie z.B. von Hoppe-Hirsch et al. 1995 hinsichtlich der Bestrahlung berichtet wurde. In der hier vorgelegten Studie soll das Wissen über die neurokognitiven Spätfolgen bei sehr jungen Kindern nach Überleben innerhalb der HIT-Studien auch durch den Einsatz moderner neuropsycho-logischer Meßtechnik erhöht

werden. Es soll möglich werden, das gesamttherapeutische Vorgehen einschließlich der Rehabilitation von Kindern mit Medulloblastom zu verbessern.

Ergänzend zu den mentalen Leistungsbeurteilungen soll ein Lebensqualitäts-Score aus den Bereichen medizinisch/physiologische, mentale, emotionale und soziale Lebensqualität gebildet werden, um die Konsequenzen der Spätfolgen im sozialen Gesamtfeld des geheilten Kindes abschätzen zu können.

2. Stichprobenzusammensetzung:

Im Rahmen der multizentrischen Studie sollen möglichst alle erkrankten Kinder der oben genannten Gruppen einer ausführlichen psychologischen Untersuchung zugeführt werden:

Behandlungsgruppen: Medulloblastom (MB) / anaplastisches Ependymom (EPA)
Alter 0 bis 3;12 Jahre, ohne Metastasen

- **(MB1)** Alle Kinder der MB-Gruppe erhalten primär keine Bestrahlung, sondern eine intensive Chemotherapie einschl. MTX intraventrikulär. Ist nach 3 Zyklen Chemotherapie kein Resttumor mehr nachweisbar, wird die Chemotherapie fortgesetzt (insgesamt 10 Monate) und keine Be-strahlung durchgeführt.
- **(MB2)** Kinder der MB-Gruppe mit einem verbliebenen Resttumor nach 3 Zyklen Chemotherapie werden dann bestrahlt, wenn sie mindestens 18 Monate, besser 24 Monate, alt sind (Bestrahlung: 24,0 Gy kraniospinal / 54,6 Gy Tumorregion).
- **(EPA)** Kinder mit EPA mit und ohne verbliebenen Resttumor werden nach 5 Chemotherapie-zyklen lokal bestrahlt, wenn sie mindestens 18 Monate, besser 24 Monate, alt sind (Bestrahlung: 54,0 Gy Tumorregion).

3. Erhebungszeitpunkte:

Die Untersuchung soll zu drei Erhebungszeitpunkten durchgeführt werden:

- **Nach Diagnosestellung vor Beginn der postoperativen Chemotherapie**
(Der erste Untersuchungszeitpunkt liegt in der Zeit vor der Operation oder dann, wenn das Kind sich von der Operation vollständig erholt hat.)
- **Nach Abschluß der Behandlung**
- **Fünf Jahre nach Diagnosestellung**

4. Untersuchungsdesign:

Die Studie ist primär als **Längsschnitt- / Querschnittuntersuchung** geplant:

Im Vergleich sollen die Ergebnisse der 3 Untersuchungszeitpunkte (U1 - U3) nacheinander gegen-übergestellt und der Grad der Beeinflussung durch die Behandlung festgestellt werden. Desweiteren können Unterschiede der Diagnose / Treatmentgruppen beobachtet werden (z.B. U1: MB1 vs. MB2 vs. EPA: Querschnittuntersuchung).

Untersuchungszeitpunkt:			
Behandlungsgruppe	U1 (vor Behandlung)	U2 (nach Behandlung)	U3 (nach 5 Jahren)
MB1	MB1 (U1)	MB1 (U2)	MB1 (U3)
MB2	MB2 (U1)	MB2 (U2)	MB2 (U3)
EPA	EPA (U1)	EPA (U2)	EPA (U3)

5. Methoden:

Die Auswahl der Tests wurde an das frühe Alter angepaßt. Aufgrund einer theroriegestützten Test-auswahl ist es möglich, wesentliche Leistungsbereiche der mentalen Entwicklung auch in dieser frühen Lebenszeit zu bestimmen. Hierbei sollen Leistungen der Problemlösung, der Motorik und der Aufmerksamkeit auch bei sehr jungen Kindern untersucht werden.

A. Tests (Untersuchungszeit (UZ), Testzeit (TZ) insgesamt ca. 30 - 60 Minuten):

➤ **Mentale Leistung:**

Bayley Scales of Infant Development; Mental-Scale (BSID), UZ ca. 10 - 20 Minuten
 Snijders-Oomen. Non-verbaler Intelligenztest (SON-R 21/2-7), UZ ca. 20 - 30 Minuten
 Progressive Matrices (CPM), UZ ca. 10 Minuten

➤ **Motorische Leistung:**

Bayley Scales of Infant Development; Motor-Scale (BSID), UZ ca. 10 - 20 Minuten

➤ **Sensomotorische Leistung:**

Test of Visual-Motor Integration (VMI), TZ ca. 10 Minuten

➤ **Feinmotorische Leistung:**

Erfassung der feinmotorischen Schnelligkeit (TAPPING), TZ ca. 5 Minuten

➤ **Reaktive Leistung:**

Erfassung der Reaktionszeiten auf visuelle/akustische Reize
 (REAKTION-VISUELL, REAKTION-AKUSTISCH), TZ ca. 5 Minuten

➤ **Aufgabenbewältigung, Aufmerksamkeit:**

Continuous Performance Test (CPT), TZ ca. 10 Minuten

Computerisiertes EOG (C-EOG), TZ ca. 10 Minuten

B. Fragebogen:

Fragebogen altersspezifisch alternativ:

- Behavior Record (BSID-BR)
- Child Behavior Checklist (CBCL)

C. Elternfragebogen:

- Fertigkeitenskala Freiburg/Münster/Heidelberg (FMH)
- Elternversion des Child Health Questionnaire: (CHQ-PF28)
- Fragebogen zur Entwicklung (FE-UKW)

6. Test/Verfahrensbeschreibungen:

A. Intellektuelle Leistung:

Test jeweils altersentsprechend alternativ:

➤ **BAYLEY SKALES OF INFANT DEVELOPMENT (BSID)**

(Altersbereich: 0;0 - 3;11 J.)

Die Bayley Scales of Infant Development (BSID) sind Entwicklungsskalen, die in der 2nd Edition in den USA an 1600 Kindern multikulturell nach demografischen Gesichtspunkten standardisiert wurden und damit die am besten standardisierte Skala für Säuglinge und Kleinkinder darstellen.

➤ **SNIJDERS-Oomen Non-verbaler Intelligenztest (SON-R, 21/2-7)**

(Altersbereich: 2;6 - 4;0 J.)

Intelligenztest für Kleinkinder. Mit den Untertests 1. Mosaiken, 2. Kategorien, 3. Rätsel, 4. Analogien, 5. Situationen und Zeichenmuster.

➤ **COLOURED PROGRESSIVE MATRICES (CPM)**

(Altersbereich: 5;0 - 11;0 J.)

Die Matrizen sind Tests, die Intelligenz sprachunabhängig mittels symbolischer Bildvorlagen prüfen. Dabei werden Funktionen, wie das Aufdecken von Zusammenhängen (Analogienbildung), Systemableitung im symbolischen Bereich und das Auffinden von Symbolen geprüft. Die Verfahren sind hinsichtlich Ihrer Leistungsfähigkeit zur Bestimmung der Intelligenz umfangreich geprüft.

B. Sensomotorische Leistung:

➤ **DEVELOPMENTAL TEST OF VISUAL MOTOR INTEGRATION (DTVMI)**

(Altersbereich: 2;0 - 3;11 J.)

Der DTVMI macht Aussagen zur sensomotorischen Leistungsfähigkeit über die Messung der visuell-motorischen Integration. Der DTVMI ist repräsentativ an größeren multiethnischen US Gruppen standardisiert und damit auch in der Deutschland einsetzbar. Die Aufgaben bestehen aus 24 geometrischen Formen, die graphomotorisch zu reproduzieren sind.

C. Feinmotorische Leistung:

➤ Erfassung feinmotorischer Schnelligkeit mittels Taste (RAPID TAPPING)

Altersbereich: 3;0 - 4;0 J.)

Zur Erfassung basaler hemisphärenspezifischer motorischer Geschwindigkeiten dient der RAPID TAPPING TEST. Die Intervalle zwischen den einzelnen Tastungen werden computerisiert erfaßt und können prozeßorientiert ausgewertet werden. Die Daten können handspezifisch ausgewertet werden und geben Hinweise zum Schnelligkeitsverlauf, zur Ermüdung und zu hemi-spärenspezifischen Besonderheiten dieser Motorik.

D. Reaktive Leistung:

➤ Erfassung der Reaktionszeiten auf visuelle/akustische Reize mittels Taste

(Altersbereich: 3;0 - 4;0 J.)

Zur Erfassung der einfachen Reaktionsschnelligkeit werden zum einen **visuelle** und zum zweiten **akustische** Reize dargeboten. Die Reaktionsschnelligkeit wird dabei jeweils durch das Abheben des Fingers von einer Taste computerisiert erhoben.

E. Intelligenz, Aufgabenbewältigung, Aufmerksamkeit:

➤ CONTINUOUS PERFORMANCE TEST (CPT)

(Altersbereich: 5;0 - 21;0 J.)

Es wird die kontinuierliche Verrichtungsleistung in der Beantwortung und Rekapitulierung visu-eller Reize geprüft. Es muß ein vorangehender Reiz mit einem folgenden verglichen und eine Antwort durch Tastendruck abgegeben werden. Die Aufgaben beinhalten selektive und Dauer-aufmerksamkeitsleistungen sowie Gedächtnisleistungen für visuelle Reize.

➤ Analyse der Augenbewegungen (EOG)

(Altersbereich: 0;0 - 3;11 J.)

Für die sehr jungen Kinder stehen bisher nur sehr wenig valide Messinstrumente zur Verfügung. Aufgrund des noch eingeschränkten Mitteilungsspektrums des jungen Kindes, der geringen zeit-lichen Verfügbarkeit für Untersuchungen und durch nur schmalbandige direkte Kooperations-phasen stellt eine korrekte Messung der Leistungsfähigkeit eine deutliche meßtechnische Her-ausforderung dar. Die traditionell niedrigen Korrelationen zwischen Kleinkind-Intelligenz und Erwachsenen-Werten könnten nach Bornstein et al. daran liegen, daß die Erhebungsinstrumente wie Gesell Developmental Schedules oder Bayley Scales of Infant Development motorische Fähigkeiten oder affektiven Ausdruck erfassen, die insgesamt andere Prozesse sind, als die, die später als intelligenten Leistungen gemessen werden. Möglicherweise wurden bei der Gegen-überstellung der Maße auch für die sensomotorische Entwicklung irrelevante Motorikmaße miteinbezogen. Neuere Messmethoden, die auch wir verwenden wollen, zeigen Ergebnisse, die auf visueller Aufmerksamkeit und Habituation bzw. Dishabituation beruhen und die bessere Übereinstimmungen erbringen. So mißt Fagan, mit Hilfe einer einfachen Video-Aufzeichnung die Zeit bis zum Abwenden des Blickes, die Präferenz gegenüber neuen Reizen im Vergleich zu bekannten (Visual recognition time) und macht daraus den Test of Infant Intelligence. Nach einer Untersuchung von Benson, ergibt ein anderes visuelles Paradigma, Visual Expectation Paradigm, VEP, von Haith et al., noch bessere Ergebnisse z.B. bei der Vorhersage des elterlichen IQ (Midtwin-Midparent-Analysis). Hierbei werden auf einem Computermonitor abwechselnd rechts oder links bewegte Reize geboten und die visuelle Reaktionszeit und die Antizipation zukünftiger Reize bestimmt. Während bei diesen Untersuchungen ausschließlich Videoaufzeich-nungen der kindlichen Blicke per Hand nachanalysiert wurden, und damit recht ungenaue Maße eingesetzt worden sind, liefert das EOG erheblich genauere Zeiten und Amplituden der Sakka-den. Wir erwarten, somit dass die visuelle Reaktionszeit und die Anticipationsprozente des EOG ebenso hohe Korrelationen zur Intelligenz in der Größenordnung zwischen 0,3 und 0,4 ergeben, wie es bereits für Erwachsene beschrieben wurde. Neben den üblichen Messinstrumenten durch Entwicklungsskalen ist es aber mittlerweile möglich, z.B. durch Messung des Blickverhaltens (Augenbewegungen), direkte und damit objektive Einsicht in das reaktive Verhalten und die Aufmerksamkeit auch des sehr jungen Kindes zu gewinnen (Galley et al.). Nur in der direkten Verhaltensmessung sind weitere Ergebnisse zur mentalen Kapazität und Aufmerksamkeit mög-lich, die deutlichere Bezüge zu neurokognitiven Strukturen erlauben. In enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Psychologie in Köln, Prof. Galley, soll eine kleinkindspezifische Ableitungs-technik mit computerisierter automatischer Sakkadenerkennung direkte Verhaltensmessdaten ergeben, wie sie für ältere Kinder bereits seit einiger Zeit möglich sind.

F. Verhaltensfragebogen:

- Behavior record form (BSID)
(Altersbereich: 0;0 - 3;11 J.)

G. Elternfragebogen:

- Child Behavior Checklist (CBCL) (Version Achenbach), Remschmidt & Walter (1990)
- Fertigkeitenskala Freiburg/Münster/Heidelberg (FMH); Wolf, G.
Kurzfragebogen zu Fertigkeiten mit 5 Dimensionen. Fortbewegung, Essen-Trinken, allgemeine Unabhängigkeit, Verständigung, Schreiben-Lesen-Rechnen.
- Child-Questionnaire PF28 (Elternversion), Kurzform nach Landgraf/Bullinger 1994
(Elternversion des Child Health Questionnaire; dt. Kurzform)

7. Datenerfassung / Dokumentation / Auswertung

- **Die Datenerfassung und die erstmalige Untersuchungen sollen zentral durch die Studienzentrale in Würzburg erfolgen. Dazu soll kurzfristig ein Psychologe aus Würzburg das Kind in der jeweiligen Klinik untersuchen.**
- **Zur Verlaufsuntersuchung sollen die Kinder möglichst nach Würzburg kommen.**
- Die einzelnen Zentren erhalten eine Kurzbefund der jeweiligen Untersuchung, der zur Dokumentation und ggf. zur Beratung der Eltern eingesetzt werden kann.
- Da viele der Verfahren als Basis über normalverteilte Grundgesamtheiten verfügen, ist eine vari-analytische Auswertung angestrebt (ANOVA mit Meßwiederholungen), und zwar die 1-faktorielle Anova mit 3 Messzeitpunkten: zum Diagnosezeitpunkt, vor Beginn der Dauertherapie, sowie fünf Jahre nach Diagnosestellung.

8. Eigene Vorarbeiten:

Innerhalb der HIT-Studien erarbeitete der Antragsteller die retrospektive multizentrische neuro-psychologische Spätfolgenstudie bei Kindern mit Medulloblastom und einem Erkrankungsbeginn unter 3 Jahren, die die Kinder der HIT-SKK'87 und HIT-SKK'92 untersucht. Aus den Studien wurden bisher 23 Kinder mit Hilfe einer umfangreichen Testbatterie bestehend u.a. aus K-ABC, CP, DTVP-2, Rapid Tapping und Reaktionszeiten retrospektiv untersucht und der Verlauf durch Fragebogen, einschließlich des CBCL/4-18, erfaßt. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass vor allem die Bestrahlung, aber auch die Chemotherapie einen negativen Einfluß auf wesentliche Parameter der Intellektuellen Entwicklung genommen haben. Bisher zeigte kein Kind einen IQ über dem Durchschnitt sondern eher unterdurchschnittliche kognitive Leistungen. Innerhalb dieser Untersuchung bestätigten sich auch die Annahmen über die Verwendbarkeit der eingesetzten Verfahren in der Studie HIT 2000 und zwar sowohl hinsichtlich der Akzeptanz durch die untersuchten Kinder, als auch der angemessenen Einsetzbarkeit durch den Untersucher.

Studienleitung:

Dr. rer. nat. H. Ottensmeier
Diplom Psychologe
Universitätskinderklinik
Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

Tel.: 0931/201-27755
e-mail: ottensmeie_h@klinik.uni-wuerzburg.de

Prospektive endokrinologische Nachsorge von Patienten im Rahmen der Hirntumorstudie HIT 2000

Endokrine Störungen gehören zu den wichtigsten Spätfolgen nach der Behandlung eines malignen Hirntumors im Kindesalter. Am häufigsten wird ein vermindertes Längenwachstum aufgrund eines Wachstumshormon(GH)-Mangels gefunden. Grundsätzlich können jedoch alle hypothalamo-hypo-physär kontrollierten Regelkreise betroffen sein. So kann es nach einer Radiatio des ZNS zu einer frühen Pubertätsentwicklung kommen oder der Pubertätseintritt kann ausbleiben. Bei den Kindern mit früher Pubertät kann die scheinbar gute Zunahme des Längenwachstums durch den pubertären Wachstumsspurt bedingt sein und einen GH-Mangel verdecken.

1. Dokumentation

In Kenntnis der bekannten Spätfolgen, wurde die vorliegende Spätfolgenstudie konzipiert, um die endokrinologischen Spätschäden langfristig prospektiv zu erfassen (Marx et al. 2000).

Hierzu sollen die Patientendaten vor der Primärtherapie und dann in regelmäßigen Abständen (4, 12, 18, 24 Monate nach Therapieende) evaluiert werden und in entsprechenden Fragebögen (siehe Anlage) erfaßt werden. Die grüne Seite des ausgefüllten Fragebogens sollte in der Patientenakte abgeheftet werden, die weiße und gelbe (Durchschlag für die Studienleitung) Seite sollen an den Leiter des Teilprojekts „Endokrinologische Nachsorge der HIT-Patienten“, Prof. Dr. H.G. Dörr, Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche Erlangen-Nürnberg, geschickt werden.

Vor der Primärtherapie werden die Schwangerschaftsanamnese sowie die auxologische Anamnese des Patienten, der Eltern und Geschwister abgefragt und basale Hormonkonzentrationen im Serum bestimmt (Fragebogen „Statuserhebung vor Primärtherapie“).

Bei jeder weiteren Vorstellung (Fragebögen „**Statuserhebung 4 Monate nach Therapieende“ bzw. „12 oder 18 Monate nach Therapieende**“) erfolgt eine Erhebung der aktuellen Auxologie, Pubertätsentwicklung und gegebenenfalls des Knochenalters. Des Weiteren sind basale Hormonuntersuchungen, die den individuellen Gegebenheiten angepaßt sein sollen, und Funktionsteste der hypo-thalamo-hypophysären Achse vorgesehen, die je nach klinischem Befund durchgeführt werden sollten. Die Basalwerte sollen bei jeder Statuserhebung bestimmt werden, abhängig davon können die Funktionsteste durchgeführt werden.

Zwei Jahre nach Ende der Tumortherapie (Fragebogen „**Statuserhebung 24 Monate nach Therapieende**“) ist neben der kompletten Analyse basaler Hormonparameter eine Durchführung standardisierter Stimulationstests aller hypothalamo-hypophysären Funktionsachsen (Schilddrüse, Nebenniere, Gonaden) vorgesehen. Neben den auxologischen und laborchemischen Befunden soll jeweils die aktuelle hormonelle Therapie erfasst werden.

Die Einbeziehung eines pädiatrischen Endokrinologen in die Nachsorge ist empfehlenswert.

2. Empfehlungen zur standardisierten Untersuchung

2.1. Auxologie

Bei jeder Untersuchung sollen die Körperhöhe, Sitzhöhe, Armspannweite, Körpergewicht sowie der Kopfumfang gemessen werden.

- Messung der Körperhöhe im Stehen:

Die Körperhöhe sollte stets von demselben Untersucher an demselben an der Wand befestigten Gerät gemessen werden. Ein millimetergenaues Ablesen (z.B. Harpenden-Stadiometer) sollte möglich sein. Der Patient muß ohne Schuhe und Strümpfe ganz gestreckt, mit dem Rücken und den Fersen dicht an der Wand stehen. Die Arme sollten locker an den Seiten herunterhängen, der Kopf sollte so ausgerichtet sein, dass unterer Orbitarand und äußerer Gehörgang in einer horizontalen Ebene liegen.

Eine entsprechende Messung muß bei Säuglingen und Kleinkindern (bis zum 2. Lebensjahr) im Liegen erfolgen.

Der endgültige Wert wird aus drei aufeinanderfolgenden Messungen gemittelt.

- Messung der Sitzhöhe:

Die Sitzhöhe wird vom Schädel bis zu den in der Hüfte um 90° abgewinkelten Beinen gemessen. Dafür sitzt der Patient mit auf der Sitzfläche aufliegenden Oberschenkeln auf einem genormten, in der Regel 60 cm hohen Hocker. Die Messung erfolgt wie bei der Körperhöhe. Anschließend wird die Höhe des Hockers von dem Meßergebnis abgezogen. Der endgültige Wert wird in drei aufeinander-folgenden Messungen gemittelt.

- Messung der Armspannweite:

Bei der Messung soll der Patient die Arme in der Körperebene horizontal ausstrecken, die Handflächen sollen nach vorne zeigen. Die Messung erfolgt z.B. mit einem festen Zollstock zwischen den distalen Enden der Mittelfinger von dorsal.

- Messung des Körpergewichts:

Das Körpergewicht des bis auf die Unterwäsche entkleideten Patienten muß auf einer geeichten Waage auf 100 g genau gemessen werden.

- Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit:

Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) kann aus zwei Körperhöhen- bzw. Körper-längendaten, die mindestens 6 Monate und maximal 18 Monate auseinanderliegen, nach folgender Formel berechnet werden:

$$\frac{[\text{Aktuelle Körperhöhe}] - [\text{Vorausgehende Körperhöhe}]}{[\text{Aktuelles Alter}] - [\text{Vorausgehendes Alter}]}$$

Die Zeitdifferenz im Nenner lässt sich aus den beiden Alterswerten z.B. mit Hilfe der Jahresdezimalentabelle nach Tanner (Tabelle und Hinweise zum Gebrauch im Anhang) berechnen.

2.2. Klinische Untersuchung

Von endokrinologischer Seite muß besonders auf Pubertätsentwicklung und Schilddrüsenfunktion (anamnestisch und klinisch; z.B: Struma, Knoten) geachtet werden. Die Beurteilung der Pubertät erfolgt nach der Stadieneinteilung von Tanner. Das Volumen beider Hoden sollte mittels Orchiometer nach Prader beurteilt werden. Ein Hodenvolumen, das größer als 3 ml ist, zeigt bei Jungen den Pubertätsbeginn an. Bei Mädchen ist eine Brustdrüsenentwicklung entsprechend dem Tannerstadium 2 ein Hinweis für den Pubertätsbeginn. Außer nach dem Menarchealter sollten Mädchen nach der Regelmäßigkeit, Stärke und evtl. Beschwerden bei der Menstruation gefragt werden.

2.3. Knochenalter

Um die biologische Entwicklung der Patienten beurteilen zu können, sind regelmäßige Bestimmungen des Knochenalters unabdingbar. Vor der Pubertät sollte jährlich, während der Pubertät evtl. sogar häufiger eine Röntgenaufnahme der linken Hand angefertigt werden. Das Knochenalter sollte nach dem Atlas von Greulich und Pyle bestimmt werden (W.W. Greulich, S.I. Pyle: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, Stanford University Press, Stanford 1959).

2.4. Endokrinologische Laborparameter

Die in den Fragebögen angeführte basale Hormondiagnostik kann nur eine Empfehlung sein und muß den individuellen klinischen und altersabhängigen Gegebenheiten angepaßt werden.

Die endokrinologischen Laborparameter können mittels konventioneller Labormethoden bestimmt werden. Im präpubertären Stadium sollten Serumkontrollen der Wachstumsfaktoren (IGF1, IGFBP3), Schilddrüsenwerte (z.B. freies T4 oder Gesamt-T4, TSH) und der Nebennierenrinden-hormone (Cortisol, Dehydroepiandrosteronsulfat) erfolgen. Mit beginnender Pubertät können zusätzlich die gonadotropen Hormone (LH,FSH) im Serum gemessen werden. Bei Verdacht auf einen Hormonausfall sollten neben den Basalkonzentrationen auch die Serumkonzentrationen nach Stimulation gemessen werden.

Bei jeder diagnostisch indizierten Lumbalpunktion sollten 1-2 ml Liquor und 1 ml Serum des Patienten asserviert werden und zur Untersuchung auf IGFBPs im Liquor per Eilpost an die HIT-Studienzentrale z.Hd. von PD Dr. H. Müller, Universitätskinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg geschickt werden.

Leiter des Teilprojekts:

Prof. Dr. H.G. Dörr
Abteilung für pädiatrische Endokrinologie
Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche
Luschgestraße 15
91054 Erlangen

Molekulare Grundlagen pädiatrisch-onkologischer Erkrankungen

Klinische Relevanz molekularbiologischer Veränderungen bei embryonalen Tumoren hier: Primitive neuroektodermale Tumoren des ZNS (PNET/Medulloblastom)

Teilprojekt im Rahmen des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

1. Gesamtziel

1.1. Gegenstand und Bedeutung

Embryonale Tumoren sind durch die morphologische Ähnlichkeit der malignen Zellen mit ihren embryonalen Vorläufern definiert. In diese Gruppe gehören u.a. Hepatoblastome (HB), PNET/ Medulloblastome (PNET), Nephroblastome (Wilms) und Neuroblastome (Nb). Sie stellen 20,9% aller kindlichen Malignome dar (HB: 0,9%, PNET: 5,3%, Wilms: 6,6%, Nb: 8,1%). Die charakteristisch frühe Manifestation der embryonalen Tumoren (Altersmedian Hep: 1 4/12 Jahre, PNET: 6 Jahre, Wilms: 2 11/12 Jahre, Nb: 1 5/12 Jahre) lässt vermuten, dass vergleichsweise wenige genetische Schritte bis zur Ausbildung eines malignen Phänotyps notwendig sind. Ein extremes Beispiel dafür ist das Retinoblastom, ein sehr seltener embryonaler Netzhauttumor, bei dem der Verlust eines einzigen Genabschnittes (doppelter Allelverlust des Rb1-Tumorsuppressorgens auf Chromosom 13q14) offenbar zur Tumorentstehung ausreicht. Für die anderen embryonalen Tumoren sind inzwischen schon mehrere genetische Veränderungen beschrieben. Die Untersuchung der Häufigkeit und molekularen Besonderheiten an größeren Fallzahlen sollte modellhaft zum Verstehen der Onko-geneze dieser Tumoren beitragen.

Außer ihrer pathogenetischen Bedeutung haben molekularbiologische Veränderungen nicht selten auch prognostische Relevanz für den einzelnen Patienten. Beispiele hierfür sind die deutlich ungünstigeren Überlebenschancen für Medulloblastom-Patienten beim Nachweis von c-myc-Amplifikation und für Neuroblastom-Kinder bei der Detektion von Nmyc-Amplifikation. Diese Erkenntnisse erlauben inzwischen risikoangepaßte Therapiestratifizierungen mit Intensivierung für Hochrisiko-Patienten und Therapiereduktion für Standardrisiko-Patienten, womit auch eine Verminderung der Nebenwirkungen und Behandlungskosten verbunden ist (Therapiestudien HIT 2000, NB 97). Mit diesen Markern ist allerdings nur eine Minderzahl der Risikopatienten molekulargenetisch identifizierbar (10 - 15% der Medulloblastom-, 15 - 20% der Neuroblastom-Patienten). Wesentliches Ziel dieses Antrags ist neben der Realisierung dieser etablierten Untersuchungen die Untersuchung und prognostische Evaluierung weiterer molekularbiologischer Marker im Rahmen des Kompetenznetzwerkes.

1.2. Problematik

1.2.1 Materialasservierung

In den meisten Kliniken bestehen vor Ort keine etablierten Abläufe, unfixiertes, frisches Tumormaterial aus den Operationssälen direkt abzuholen, in guter Qualität einzufrieren und an die molekulargenetischen Labors eingefroren zu versenden.

"Individuelle" Lösungen haben zu einer Erfolgsrate von schätzungsweise nur 15 - 25% eingesandter Tumorproben geführt, werden durch den derzeitigen Kostendruck aber bedroht (Personal, Versand-kosten). In vielen neurochirurgischen und chirurgischen Kliniken ist die Materialasservierung für molekulargenetische Untersuchungen noch nicht eingeführt.

1.2.2. Finanzierung der molekulargenetischen Untersuchungen

Während Anträge auf Forschungsförderung zur Entdeckung neuer molekulargenetischer Marker und "pathways" gute Aussicht auf Erfolg haben, gibt es bislang praktisch keine Institution, die die Anwendung bereits identifizierter molekularer Besonderheiten bei Patienten unterstützt. Einerseits erlauben drittmittelgestützte Forschungsprojekte es nicht, therapierelevante klinische Fragen zu bearbeiten, andererseits wird die Arbeit dieser Labors auch nicht von den Krankenkassen finanziert. Es ist aber unstrittig, dass die technische Durchführung molekularer Genanalysen von pädiatrischen Tumoren unverzichtbar ist und nur in ausgewiesenen Speziallabora durchgeführt werden kann.

1.2.3. Vernetzung von Labor und Klinik

Die *flächendeckende* Bearbeitung der für die Risikoabschätzung wichtigen und ggf. auch für die Therapieplanung zentralen Fragestellungen bereitet zunehmend Schwierigkeiten. Die dafür notwendige enge Kooperation zwischen Pädiatrischer Onkologie, Kinderchirurgie, Neurochirurgie, Radiologie u.a. stößt auf personelle und finanzielle Begrenzungen, die zur Zeit sogar Abstriche an der jetzigen Qualität der Krankenversorgung befürchten lassen, die Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in die Klinik aber unmöglich machen. Das Zusammenführen der relevanten Daten aus allen Teildisziplinen über ein Netzwerk ist Voraussetzung dafür, dass Assoziationen z.B. spezieller radiologischer Erscheinungsbilder oder klinischer Verlaufsformen mit molekulargenetischen Markern erkannt und patientenwirksam angewandt werden.

1.3. Ziel des Projekts

Ziel des Projekts ist es, bekannte molekulargenetische Veränderungen in embryonalen Tumoren an einer großen Patientenzahl im nationalen Rahmen dahingehend zu überprüfen, ob sie

- relevante pathogenetische Schritte für die Tumorentstehung darstellen oder sekundäre, zufällige Phänomene sind
- als diagnostische Kriterien Bedeutung erlangen können (z. B. Zuordnung morphologisch un-differenzierter Tumoren zu molekular-pathologischen Entitäten)
- prognostische Relevanz im multivariablen Modell besitzen und zur biologisch begründeten Therapiestratifizierung beitragen.

Zusätzlich werden künftig neu entdeckte molekulare Faktoren durch die zu erwartenden Synergie-effekte eines Netzwerks rasch als "Routine-Untersuchungen" einföhrbar und evaluierbar sein.

2. Geplante Vorgehensweise

2.1. Gewinnung von Tumormaterial und Blutproben

Entwicklung eines einheitlichen Gewebesets mit detaillierter Anleitung, Versandgefäß, Nährmedien und vorausgefüllten Adressaufklebern. Die Gewebesets werden allen Studienteilnehmern im Voraus zur Verfügung gestellt und ermöglichen qualitativ hochwertige Materialgewinnung noch im Operationssaal und Versendung ohne Zeitverzug ins richtige Labor.

2.2. Koordinator für Gewebe- und Datentransfer (Forschungs- / Studienassistent(in))

Jede mittlere und große teilnehmende Klinik benötigt einen Beauftragten für die Gewinnung, Zwi-schenlagerung (z. B. Tieffrieren des Gewebes über Nacht), die Versendung von Tumorgewebe und Vergleichsblut und für die rasche Übermittlung der relevanten klinischen Daten, ggf. auch der Rönt-genbilder und histologische Schnitte an die Leitung der klinischen Studie.

Da die Gewinnung von Frischmaterial in der Laufzeit der HIT2000 Studie bisher nicht deutlich zugenommen hat (<20 % der Studienpatienten), ist es unbedingt notwendig, die hier formulierten Ziele weiter mit Nachdruck zu verfolgen: Die teilnehmenden Kliniken werden um Nennung einer für den Materialversand zuständigen Person gebeten. Ab 01.01.2006 werden durch die Studienzentrale alle Kliniken nach Meldung eines neuen Patienten kontaktiert und auf die Wichtigkeit des Versands von Tumormaterial hingewiesen. Um die Compliance der Einsender zu erhöhen wird ein Begleitbogen zum Tumormaterial-Versand an die Kliniken weitergegeben, in dem sie Angaben zur weiteren Verwendung des Tumormaterials machen können (siehe Anlage A9.4.).

2.3. Entwicklung eines einheitlichen Datenbanksystems

Da Doppel- und Mehrfachdokumentation unbedingt zu vermeiden ist, muß der Datenaustausch elektronisch unter Wahrung aller Sicherheitsstandards (kryptographiert) erfolgen. Studienzentrale, Referenzpathologie und molekularbiologisches Labor benötigen dafür miteinander kompatible Datenbanken.

2.4. Strukturierte Kommunikation

Der Austausch der Daten muß zeitnah zur Erhebung und regelhaft erfolgen. Vorgegebene Kommunikationszeitpunkte sind:

- Diagnosestellung: Abgleich der klinischen, radiologischen, referenzhistologischen und molekular-biologischen Untersuchungsergebnisse.
Verantwortlich: Studienzentrale
- Vierteljährlich (kleine Auswertungen): Molekulargenetik und Referenzhistologie
Verantwortlich: beide Labors
- Jährlich (große Auswertung): Analyse der Vollständigkeit und der Qualität der erhobenen Daten und Bearbeitung spezieller Fragestellungen (einschließlich Multivariatanalyse).
Verantwortlich: Studienzentrale
- Eineinhalb- bis zweijährlich (Studienteilnehmerkonferenzen): Darstellung und Diskussion der Ergebnisse mit den Studienteilnehmern
Verantwortlich: Studienzentralen (im Wechsel)

In Abhängigkeit von speziellen Fragestellungen können für Einzelstudien gesonderte Treffen notwendig werden.

2.5. Prospektive Evaluation von prognostischen Tumormarkern

Bei retrospektiven Analysen der mRNA Expression von TrkC und c-myc, sowie der DNA Amplifikation im HIT91 Kollektiv zeigte sich eine deutliche prognostische Wertigkeit dieser Tumormarker. Ab 01.01.2006 sollen diese und ggf. weitere bisher untersuchte Marker prospektiv evaluiert werden. Ziel ist eine verbesserte Therapiestratifizierung in der folgenden Therapiestudie.

2.6. Publikation

Darstellung des gemeinsam erarbeiteten wissenschaftlichen Mehrwertes auf nationalen und internatio-nalen Kongressen und in nationalen und internationalen Journalen tumorbezogen und mit wechselnder Erst- und Seniorautorschaft.

Verantwortlichkeit:

Molekulargenetik, LOH
17p13.3, 9q22, PTCH-
Mutationen, c-myc-
Amplifikation

PD Dr. Torsten Pietsch
Institut für Neuropathologie
der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: 0228/287 4398
Fax: 0228/287 4331

Verantwortlichkeit:

[m-RNA Expression c-myc,](#)
[TrkC](#)

[PD Dr. Micheal Grotzer](#)
[Kinderspital Zürich](#)
[Steinwiesstr. 75](#)
[8032 Zürich](#)
[Schweiz](#)

[Tel: 0041-0442667575](#)

Verantwortlichkeit:

Molekulargenetik, c-myc-
Amplifikation, LOH 17p13.1,
9q22, 6, 10q, 11, 16q.

PD Dr. Wolfram Scheurlen
Universitäts-Kinderklinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1
68167 Mannheim
Tel.: 0621/383 2244
Fax: 0621/383 2003

SEREX-Tumorantigene in malignen Hirntumoren im Kindesalter

Wissenschaftliches Projekt in München

In der internistischen Onkologie gibt es inzwischen viele Beispiele dafür, dass Tumorantigene zu Früherkennung, Diagnose, Prognose, Verlaufskontrolle und Therapie maligner Tumoren beitragen können. In klinischer Erprobung sind tumorspezifische Vakzine auf der Basis von immunogenen Tumorantigenen.

Für solide Tumoren von Kindern sind erst wenige Tumorantigene beschrieben und nur vereinzelt Vakzinierungs-Ansätze bekannt. Speziell für die kindlichen Hirntumoren wären jedoch ergänzende Therapiekonzepte und/oder zusätzliche klinische Parameter wünschenswert.

Wir haben deshalb in München begonnen, in Gewebe von kindlichen Hirntumoren nach Tumor-antigenen zu suchen. Bewährt hat sich die sogenannte **SEREX-Methode** (*Serological analysis of recombinant cDNA expression libraries*), mit der in Tumoren des Erwachsenen zahlreiche immuno-gene Antigene identifiziert wurden (*Curr.Opin.Immunol.97,9:709, Mol. Medicine Today 97, 3:342, Onkologie 99,5:659*). In Tumorgewebe von vier Patienten mit einem Medulloblastom fanden wir mit SEREX ebenfalls mehrere interessante Tumorantigene (*Manuskript in Vorbereitung*). Die Befunde geben Anlaß zu breit angelegten SEREX-Analysen von pädiatrischen Hirntumoren.

Wir erstellen aus frischem Tumorgewebe cDNA-Bibliotheken, exprimieren diese in *E.Coli*-Bakterien und screenen die rekombinanten Tumorproteine mit 10 ml autologem Patientenserum (**a**). Auto-immunogene Tumorantigene werden über die Bindung spezifischer Serum-IgG-Antikörper detektiert und ihre molekulare Struktur aufgeklärt. In zusätzlichen Experimenten wird die klinische Bedeutung dieser Antigene genauer charakterisiert: (**b**) die Antigen-spezifische T-Zell-Antwort wird mit Hilfe autologer Zellen aus Heparinblut untersucht. (**c**) die Spezifität der Antigenexpression wird anhand zahlreicher Gewebe von anderen Patienten untersucht. (**d**) die Spezifität der Antikörperreaktion wird mit Hilfe von Serum anderer Patienten analysiert.

Kontaktadresse:

Fr. Dr. Uta Behrends
Abt. für pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Kinderklinik der TU-München
Kölner Platz 1
80804 München
Tel.: (089) 3068-2276, Fax.: (089) 3068-3811

Leukenzephalopathie nach intraventrikulärer Gabe von Methotrexat

Grundlage: Als Folge sowohl einer intensiven Strahlen- als auch Chemotherapie sind Veränderungen der grauen und weißen Substanz bekannt. Die weiße Substanz ist empfindlicher für eine derartige Schädigung und die Schäden werden als Leukenzephalopathie (LEP) bezeichnet. Die Korrelation einer LEP zur intellektuellen und psychischen Leistungsfähigkeit ist bisher nicht definiert. Da die Strahlentherapie besonder bei Säuglingen und Kleinkindern in der Folgezeit zu erheblichen Einbußen des Intellekts und damit der Lebensqualität geführt hat, soll sie durch eine intensivere Chemotherapie partiell oder vollständig ersetzt werden (HIT-SKK'87 und '92). Teil des Chemo-therapieprotokolls ist jedoch auch ein intraventrikuläre Applikation von MTX, das als besonders neurotoxisch bekannt ist.

Vorstudie: In einer Vorstudie (Warmuth-Metz 1998) von Patienten der HIT-SKK'87 und '92 hatte sich ergeben, dass die Inzidenz und Schwere der LEP mit der Dosis des intraventrikulären MTX und keiner anderen potentiellen Noxe wie der Dosis der Radio- oder des i.v. MTX korrelierte. Mit zunehmendem Abstand zur Therapie nahm bei einigen Kindern das Ausmaß der LEP wieder ab.

Zielsetzung: Ziel der Begleitstudie ist die weitere Erfassung der Inzidenz und des Schweregrades von LEP-Veränderungen bei mit intraventrikulärem MTX behandelten Kindern. Anhand eines großen Kollektivs sollen die Daten der Vorstudie überprüft und mit testpsychologischen Ergebnissen korreliert werden und somit in ihrer Aussgefähigkeit evaluiert werden.

Die **LEP ist nach Graden** einteilbar (Fazekas 1989):

Grad 0: keine Marklagerveränderungen erkennbar

Grad I: punkt- oder fleckförmige Signalsteigerung im T2-gewichteten Bild

Grad II: fleckförmig konfluierende Signalsteigerung im T2-gewichteten Bild

Grad III: flächig konfluierende Signalsteigerung im T2-gewichteten Bild

Durchführung: Zur Auswertung sind MRT's des Kopfes zumindest in T2-Wichtung erforderlich. Da zusätzlich Informationen über den Tumor und eine eventuelle Meningeose gewünscht sind, sollen die gesamten Bildunterlagen der zerebralen Untersuchungen auch nach Abschluß einer Therapie an das Referenzzentrum eingesandt werden. Nach Therapieabschluß sind jährliche Kontrollen sinnvoll, da bisher noch nicht sicher ist, ob sich eine LEP nach Ende der Einwirkung einer Noxe verstärken oder tatsächlich eher rückbilden kann.

Projektleiterin:

PD Dr. med. Monika Warmuth-Metz
Referenzzentrum HIT 2000
Abteilung für Neuroradiologie
Universitätskliniken Würzburg

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
FAX: 0931-201-34685
Tel.: 0931-201-34626, 34799

Qualitätssicherung Strahlentherapie

(Projektleitung: R.-D. Kortmann, B. Timmermann, Tübingen)

Stand der Forschung

Der Stellenwert einer qualitativ hochwertigen Strahlenbehandlung wurden bisher prospektiv nicht ausreichend analysiert. Es gibt jedoch Hinweise, daß die Qualität der Strahlentherapie das therapeutische Ergebnis ausschlaggebend bestimmt. In einer retrospektiven Analyse der Bestrahlungsdaten von 86 Kindern, die wegen eines Medulloblastoms eine Radiatio der kraniospinalen Achse erhielten, zeigten 36 Patienten (47 %) eine Abdeckung der Lamina cribrosa. In neun Fällen (25 %) trat schließlich ein Rezidiv im Bereich der Frontobasis auf (Miralbell et al. 1997). Das Risiko ein Rezidiv in dieser Region bei inadequater Zielvolumenerfassung zu erleiden wurde in einer anderen Publikation mit 28 % angegeben (Jereb et al. 1982). Eine sichere Erfassung der hinteren Schädelgrube mit ausreichender Feldgröße ist mit einer höheren lokalen Tumorkontrolle verbunden (Röttinger et al. 1994). Die französische Arbeitsgruppe zur Behandlung des Medulloblastoms (French Medulloblastoma Group / M-7-Protokoll) analysierte retrospektiv die strahlentherapeutischen Unterlagen von 22 Patienten (27 %), die aus einer Gesamtzahl von 82 behandelten Patienten, einen Rückfall erlitten. Die Rezidive konnten in 10 Fällen (45 %) auf eine inadäquate Bestrahlungstechnik zurückgeführt werden, bei der inkorrekt positionierte Therapiefelder im Vordergrund standen (Carrie et al. 1992).

In einer multivariaten Analyse prognostischer Faktoren zeigte die zuverlässige Zielvolumenerfassung bei der Strahlentherapie der Neuroachse einen hochsignifikanten Wert, während die Chemotherapie nicht als prognostischer Faktor identifiziert werden konnte (Grabenbauer et al. 1996).

Korrekte Therapietechniken sind mit einer geringen Rückfallquote verbunden (Carrie et al. 1992, Miralbell et al. 1997), so dass die aktuellen, günstigen Therapieergebnisse zu einem hohen Teil einer qualitativ hochwertigen Strahlenbehandlung zugeschrieben werden können.

Eigene Vorarbeiten / Erfahrungen aus der Studie HIT'91

Daten von 134 Patienten, die eine Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse erhielten, wurden ausgewertet. Lagerungshilfen, Ausblockungstechniken, Bestrahlungsgeräte, Auswahl der Strahlungs-energie, der Gesamtdosis und Fraktionierung wurden beurteilt. 651 Simulations- und Verifikations-aufnahmen wurden analysiert, um die Erfassung des klinischen Zielvolumens (Ganzhirn unter Ein-schluß der Meningen, hintere Schädelgrube, Duralsack) und Abweichungen der Feldanordnungen zwischen Simulation und Verifikation zum ersten Bestrahlungstermin zu ermitteln. Die Feldanschluß-zone zwischen Ganzhirn und kranialem spinalen Feld wurde unter Berücksichtigung der Lokalisation und der Breite des Feldanschlusses analysiert. Akute maximale Nebenwirkungen wurden entsprechend einem modifizierten WHO-Score für Neurotoxizität, Infektionen, Hautreaktionen, Schleimhautreaktionen und Knochenmarkfunktion ausgewertet.

Bei 91% der Patienten wurden derzeit gebräuchliche Lagerungshilfen und individualisierte Abschirm-techniken eingesetzt, um eine reproduzierbare Behandlung zu gewährleisten. Bei 98 Patienten (73%) erfolgte die Behandlung mit Linearbeschleunigern, bei 36 Patienten (27%) mit ^{60}Co -Geräten. Einzel- und Gesamtdosis wurden entsprechend den Protokollrichtlinien bei mehr als 90 % der Patienten appliziert. Bei 20% der Patienten war die Lamina cribrosa, bei 1,4% die mittlere Schädelgrube, bei 21% die hintere Schädelgrube und bei 4,5% der Duralsack unvollständig durch die Bestrahlungs-felder erfaßt. 95% der Feldabweichungen lagen unterhalb von 13,0 mm (Ganzhirn) und 12 mm (kraniales spinales Feld) mit einem mittleren zufälligen Fehler zwischen 4,9 und 7,6 mm (Ganzhirn) und 6,9 und 9,9 mm (spinale Feld). Bei 77% der Patienten erfolgte der Feldanschluß zwischen Ganzhirn und kranialem spinalen Feld ohne Lücke. Ein Abstand zwischen 5 und 10 mm wurde bei 15 Patienten (19%) belassen und überschritt 10 mm bei 3 Patienten. In beiden Behandlungsarmen waren die akute Neurotoxizität und Hautreaktionen diskret, die Häufigkeit von Infektionen niedrig. Die Myelotoxizität resultierte jedoch in Unterbrechungen der Strahlentherapie bei 32% der Patienten nach der intensiven Chemotherapie im Vergleich zu 20% ohne vorangehende Chemotherapie.

In der Studie HIT'91 wurde bei der Mehrheit der Patienten eine präzise Strahlenbehandlung der kraniospinalen Achse durchgeführt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein hoher Qualitätsstandard das therapeutische Ergebnis möglicherweise wesentlich beeinflußt. Eine vorangehende intensive Chemo-therapie verursachte eine deutliche Akuttoxizität der Strahlenbehandlung, die zu einer hohen Rate von Unterbrechungen führte.

Zielsetzung

Das prospektiv angelegte Qualitätssicherungsprogramm zielt darauf ab eine reproduzierbare und qualitativ hochwertige Strahlentherapie zu erreichen. Hierdurch wird eine Verbesserung der Langzeit-ergebnisse hinsichtlich Überlebenszeiten und Therapiefolgen beabsichtigt. Der Stellenwert der einzelnen Faktoren, die in die Strahlentherapie eingehen (Dosisverschreibung, Definition und Erfassung der Zielvolumina, Akuttoxizität, Gesamtbehandlungszeit) sollen beurteilt werden können.

Arbeitsprogramm

Erhebung der Patientendaten der Studie HIT'91 und Evaluierung des Rezidivmusters in Abhängigkeit von den o.g. Parametern.

Zur Erfassung der Bestrahlungsparameter und Patientendaten der Studie HIT 2000 sollen der Stu-dienzentrale (Strahlentherapie) folgende Unterlagen zugesandt werden:

- *Die Bildgebung, die der Bestrahlungsplanung zugrunde lag*
- *Die Simulationsaufnahmen des Gehirnschädel und Spinalkanals von der primären Einstellung*
- *Die Feldkontrollaufnahmen des Gehirnschädel und Spinalkanals von der primären Einstellung und der folgenden wöchentlichen Einstellungen*
- *Die CT-Planung und/oder Feldkontrollaufnahmen von der Tumorregion*
- *Der Erhebungsbogen mit den Patientendaten sowie den Daten über die Bestrahlungstechnik und Dosierung*
- *Die Polaroidbilder zur Dokumentation der Patientenlagerung*

Die Unterlagen werden ausgewertet:

1. hinsichtlich Konsistenz mit den Vorgaben des Therapieprotokolles:
 - Dosisverschreibung
 - Definition des klinischen Zielvolumens und Planungszielvolumens
 - Bestrahlungstechnik
2. Geometrischer Präzision der Therapiefelder
3. Akute maximale Nebenwirkungen der Strahlentherapie
4. Unterbrechungen / Abbrüche der Strahlentherapie
5. Korrelation der einzelnen Untersuchungsparameter mit Rückfallquote und Rückfallmuster

Projektzentrale:

*Prof. Dr. med. Rolf-D. Kortmann
Klinik für Radioonkologie,
Universitätskliniken
Stephanstr. 9a
04103 Leipzig
rolf-dieter.kortmann@medizin.uni-leipzig.de
FAX: 0341-9718-409
Tel.: 0341-9718-400*

Dokumentation: Tel.:0341-9718-542

Somatostatinrezeptorszintigraphie (Octreoscan) als diagnostisches Mittel zur Differenzierung zwischen vitalem Tumorrest oder Rezidiv und posttherapeutischen Veränderungen im CT/MRT

Die häufige diagnostische Schwierigkeit mittels CT/MRT zu differenzieren zwischen posttherapeutischen Veränderungen und vitalem Resttumor bzw. Tumorrezidiv motiviert zur Suche nach sensiti-veren Untersuchungsmethoden für den Follow-up.

In einer Untersuchung¹ an 20 Patienten mit Medulloblastom fand sich 1.) in allen untersuchten Fällen (n=14) eine hohe Somatostatinrezeptorexpression in vitro, 2.) eine hohe Korrelation zwischen der Rezeptorexpression und der Darstellbarkeit vitalen Tumorgewebes mittels Indium-111-DTPA-D-Phel-Pentreotide Szintigraphie (Octreoscan) und 3.) eine hohe diagnostische Spezifität in der Differenzierung zwischen vitalem Tumorgewebe und unspezifischen Veränderungen. Unabdingbar für die Beurteilung der Befunde in der Somatostatinrezeptorszintigraphie ist die zeitgleiche Untersuchung der Blut-Hirn/Tumor-Schranke mittels Tc-99m-DTPA-Szintigraphie.

Wir bieten an, intraoperativ gewonnenes Tumormaterial hinsichtlich der Somatostatinrezeptor (SSR)-Dichte zu untersuchen. Die Messung der SSR-Dichte bereits zum Zeitpunkt der Primärdiagnose hat den Vorteil, im Falle eines Rezidivs oder postoperativen Resttumors individuell und frühzeitig die diagnostischen Möglichkeiten einer Octreoscan-Untersuchung einschätzen zu können. Wir bieten darüberhinaus an, bei der Organisation, Durchführung und Interpretation des Octreoscans zu beraten. Wir werden versuchen, Sie möglichst rasch von dem Ergebnis unserer Untersuchungen zu unterrichten.

Studienleitung:

PD Dr. med. Hermann Müller
Universitäts-Kinderklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931-201-3728
Fax: 0931-201-2242
e-Mail: mueller@mail.uni-wuerzburg.de

¹ HL Müller, MC Frühwald, M Scheubeck, J Rendl, M Warmuth-Metz, N Sörensen, J Kühl, JC Reubi. A possible role for somatostatin receptor scintigraphy in the diagnosis and follow-up of children with medulloblastoma. J Neurooncology 38: 27-40, 1998.

Insulin-like-Growth-Factors (IGF) und IGF-Bindungsproteine (IGFBP) im Liquor als Marker für maligne kindliche Hirntumoren und deren Metastasierung in den Liquorraum: Bedeutung für die Wachstumsregulation maligner kindlicher Hirntumoren

Voruntersuchungen aus HIT^91 ergaben erhöhte IGFBP-2 und -3 Konzentrationen im Liquor von Patienten mit PNET, die mit der Liquordissemination der Tumoren korrelierten. Die geplante wissenschaftliche Begleituntersuchung hat zum Ziel, diese Ergebnisse an grösseren Fallzahlen zu erhärten und darüberhinaus die prognostische Relevanz anderer IGFBPs im Liquor als klinische Marker und Risikofaktoren für die Liquordissemination maligner kindlicher Hirntumoren zu untersuchen.

Hierzu werden die IGFBPs und IGFs im intra- bzw. postoperativ gewonnenen Liquor (2 ml) von Patienten mit malignen kindlichen Hirntumoren radioimmunologisch und mittels Western Ligand Blot quantifiziert und zum Erkrankungsverlauf und insbesonders zur Metastasierung in Beziehung gesetzt.

Wir führen die oben beschriebenen Untersuchungen für die beteiligten Kliniken kostenlos an der Universitätskinderklinik Würzburg durch. Wir werden versuchen, Sie möglichst rasch von dem Ergebnis unserer Untersuchungen zu unterrichten.

Wir bitten Sie um Ihre Mitarbeit und um Zusendung von: **2 ml Liquor** (intraoperativ gewonnen bzw. postoperativ im Rahmen diagnostisch indizierter Lumbalpunktionen), Versand: ungekühlt per Eilpost an unten genannte Studienleitung.

Studienleitung:

PD Dr. med. Hermann Müller
Universitäts-Kinderklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931-201-3728
Fax: 0931-201-2242
e-Mail: mueller@mail.uni-wuerzburg.de

- Allen, J.C., B. Donahue, R. Da Rosso, A. Nierenberg: Hyperfractionated craniospinal radiotherapy and adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed medulloblastoma and other primitive neuroectodermal tumors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol 30: 1155-1161, 1996
- Albright, A.L., J.H. Wisoff, P.M. Zeltzer, J.M. Boyett, L.B. Rorke, P. Stanley: Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 38: 265-271, 1996
- Ater, J.L., J. van Eys, S.Y. Woo, B. Moore, D.R. Copeland, J. Brunner: MOPP chemotherapy without irradiation as primary postsurgical therapy for brain tumors in infants and young children. *J. Neurooncol.* 32 (3): 243-252, 1997
- Bailey, C.C., A. Gnekow, S. Wellek, M. Jones, C. Round, J. Brown, A. Phillips, M.K. Neidhardt: Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Pediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Pediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med. Ped. Oncol.* 25: 166-178, 1995
- Bamberg, M., G. Schmitt, U. Quast, et al.: Therapie und Prognose des Medulloblastoms, Fortschritte durch neuartige Bestrahlungstechniken. *Strahlentherapie* 156: 1-17, 1980
- Bloom, H.J.G., J. Glees, J. Bell: The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: a study of 610 cases, 1950-1981. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18: 723-745, 1990a
- Bloom, H.J.G., E.M. Bessell: Medulloblastoma in adults: a review of 47 patients treated between 1952 and 1981. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18: 763-772, 1990b
- Bourne, J.P., R. Geyer, M. Berger, B. Griffin, J. Milstein: The prognostic significance of postoperative residual enhancement on ct scan in pediatric patients with medulloblastoma. *J. Neurooncol.* 14: 263-270, 1992
- Brand, W.N., P.A. Schneider, R.P. Tokars: Long term results of a pilot study of low dose cranial spinal irradiation for cerebellar medulloblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13: 1641-1645, 1987
- Broadbent, V.A., N.D. Barnes, M.B. Wheeler: Medulloblastoma in childhood. Long-term results of treatment. *Cancer* 48: 26-30, 1981
- Brown, H.I., T.J. Lee, O.B. Eden, et al.: Growth and endocrine function after teratment for medulloblastomas. *Arch. Dis. Child* 58: 722-727, 1983
- Carrie, C., C. Alapetite, P. Mere, L. Aimard, et al.: Quality control of radiotherapeutic treatment of medulloblastoma in a multicentric study . The contribute of radiotherapy technique to tumour relapse. The French Medulloblastoma Group. *Radiother. Oncol.* 24 (2): 77-81, 1992
- Chapman, C.A., D.P. Waber, J.H. Bernstein, S.L. Pomeroy, B. La Valky, S.E. Sallan, N. Tarbell: Neurobehavioral and neurologic outcome in long-term survivors of posterior fossa brain tumors: role of age and perioperative factors. *J. Child Neurol.* 10 (3): 209-212, 1995
- Cohen, B.H., P.M. Zeltzer, J.M. Boyett, J.R. Geyer, J.C. Allen, J.L. Finlay, P. McGuire-Cullen, J.M. Milstein, L.B. Rorke, P. Standley, J.A. Stehbens, S.B. Shurin, J. Wisoff, K.R. Stevens, A.L. Albright: Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy. A Childrens Cancer Group randomized trial. *J. Clin. Oncol.*: 13 1687-1696, 1995

- Cohen, B.H., R.J. Packer: Chemotherapy for medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors. *J. Neurooncol.* 29: 55-68, 1996
- Cosgrove, V.P., U. Jahn, M. Pfaender, S. Bauer, V. Budach, R:E: Wurm: Commissioning of a micro multi-leaf collimator and planning system for stereotactic radiosurgery. *Radiother-Oncol.* 50(3): 325-36, 1999
- Del Charco, J.O., T.W. Bolek, W.M. McCullough, B.L. Maria, A. Kedar, R.C. Braylan, J.P. Mickle, J.M. Buatti, N.P. Mendenhall, R.B. Marcus: Medulloblastoma: Time-dose relationship based on a 30 year review. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 42 (1): 147-154, 1998
- Dennis, M., B.J. Spiegler, C.R. Hetherington, M.L. Greenberg: Neuropsychological sequelae of the treatment of children with medulloblastoma. *J. Neuro-Oncol.* 29: 91-101, 1996
- Deutsch, M., P.R.M. Thomas, J. Krischer, J.M. Boyett, L. Albright, et al.: Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3600 cGy /20) with reduced dose neuraxis irradiation (2340 cGy /13) in patients with low-stage medulloblastoma. *Pediatr. Neurosurg.* 24: 167-177, 1996
- Dirks, P.B., L. Harris, H.J. Hoffman, R.P. Humphreys, J.M. Drake, J.T. Rutka: Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children. *J. Neurooncol.* 29: 75-84, 1996
- Dowell, R.E., D.R. Copeland: Cerebral pathology and neuropsychological effects. Differential effects of cranial radiation as a function of age. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 9(1): 68-72, 1987
- Duffner, P.K., M.E. Cohen, P.R.M. Thomas, et al.: The long term effects of cranial irradiation in the central nervous system. *Cancer* 56: 1841-1847, 1985
- Duffner, P.K., M.E. Cohen: Long-term consequences of CNS treatment for childhood cancer, part II: Clinical consequences. *Pediatr. Neurol.* 7 (4): 237-242, 1991
- Duffner, P.K., M. Horowitz, J. Krischer, et al.: Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N. Engl. J. Med.* 328:1725-1731, 1993
- Duffner, P.K., J.P. Krischer, R.A. Sanford, M.E. Horowitz, P.C. Burger, M.E. Cohen, M.S. Fredman, L.E. Kun: Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas. *Pediatr. Neurosurg.* 28 (4): 215-222, 1998
- Dunbar, S.F., N.J. Tarbell, H.M. Kooy, et al.: Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors: preliminary report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30 (3): 531-539, 1994
- Dunkel, I.J., J.L. Finlay: High dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for patients with medulloblastoma. *J. Neuro. Oncol.* 29: 69-74, 1996
- Dupuis-Girod, S., O. Hartmann, E. Benhamou, F. Doz, F. Mechinaud, E. Bouffet, C. Coze, C. Kalifa: Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant craniospinal irradiation in young children treated for medulloblastoma ? *J. Neurooncol.* 27 (1): 87-98, 1996
- Evans, A.E., R.D.T. Jenkin, R. Sposto, J.A. Ortega, C.B. Wilson, W. Wara, I.J. Ertel, S. Kramer, C.H. Chang, S.L. Leikin, G.D. Hammond: The treatment of medulloblastoma : results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone. *J. Neurosurg* 72: 572- 582, 1990

- Fazekas, F.: Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidence and functional correlates. *Eur. Neurol.* 29(3): 164-168, 1989
- Foreman, N.K., S. Love, R. Thorne: Intracranial ependymomas: analysis of prognostic factors in a population-based series. *Pediatr. Neurosurg.* 24 (3): 119-125, 1996
- Freemann, C.R., P.M. Bourgouin, R.A. Sanford, M.E. Cohen, H.S. Friedman, L.E. Kun: Long term survivors of childhood brain stem gliomas treated with hyperfractionated radiotherapy: clinical characteristics and treatment related toxicities. *Cancer* 77 (3): 555-562, 1996
- Geyer, J.R., P.M. Zeltner, J.M. Boyett, L.B. Rorke, P. Stanley, A.L. Albright, et al.: Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: A report from the Childrens Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 12: 1607-1615, 1994
- Goldwein, J.W., E.M. Bessel, S.E. Ashley, et al.: Recurrent ependymomas in children: Survival, patterns of failure, and prognostic factors. *Cancer* 66: 557-563, 1990
- Goldwein, J.W., B.J. Corn, J.L. Finlay, L.B. Rorke, L. Schut: Is craniospinal irradiation required to cure children with malignant (anaplastic) intracranial ependymomas ? *Cancer* 67: 2766-2771, 1991
- Goldwein, J.W., J. Radcliffe, J. Johnson, T. Moshang, R.J. Packer, L.N. Sutton, L.B. Rorke, G.J. D'Angio: Updated results of a pilot study of low-dose craniospinal irradiation plus chemotherapy for children under five with cerebellar primitive neuroectodermal tumors (medullo-blastoma). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34: 899-904, 1996
- Goumnerova: Results of stereotactic radiosurgery in the management of recurrent ependymoma. *Proceedings VIIth Annual Symposium Pediatric NeuroOncology*, Washington, Abstract 30, 1996
- Grabenbauer, G.G., J.D. Beck, J. Erhardt, M.H. Seegenschmidt, H. Seyer, P. Thierauf, R. Sauer: Postoperative radiotherapy of medulloblastoma: Impact of radiation quality on treatment outcome. *Am. J. Clin. Oncol.* 19: 73-77, 1996
- Halberg, F.E., W.M. Wara, L.F. Fippin, M.S.B. Edwards, V.A. Levin, R.L. Davis, M.B. Prados, C.B. Wison: Low-dose craniospinal radiation therapy for medulloblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20: 651-654, 1991
- Halperin, E.C., H.S. Friedman, S. Schold, H.E. Fuchs, W.J. Oakes, B. Hockenberger, P.C. Burger: Surgery, hyperfractionated craniospinal irradiation, and adjuvant chemotherapy in the management of supratentorial embryonal neuroepithelial neoplasms in children. *Surg. Neurol.* 40: 278-283, 1993
- Harisiadis, L., C.H. Chang: Medulloblastoma in children. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 833-842, 1977
- Hoppe-Hirsch, E., L. Brunet, F. Laroussinie, et al.: Intellectual outcome in children with malignant tumors of the posterior fossa: influence of the field of irradiation and quality of surgery. *Child's Nerv. Syst.* 11: 340-346, 1995
- Hughes, E.N., J. Shillito, S.E. Sallan, J.S. Loeffler, J.R. Cassady, J.J. Tarbell: Medulloblastoma at the joint center for radiation therapy. *Cancer* 61: 1992-1998, 1988
- Hukin, J., F. Epstein, D. Lefton, J. Allen: Treatment of intracranial ependymoma by surgery alone. *Pediatr. Neurosurg.* 29(1): 40-45, 1998

- ICRU Report 50, Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons. International Comission on Radiation Units and Measurements, ICRU publications, P.O. Box 30165, Washington DC, USA, Issued 1993
- Janssen, G., A.M. Messing-Jünger, V. Engelbrecht, U. Göbel, W.J. Bock, H.G. Lenard: Cerebellar mutism syndrome. *Klin. Pädiatr.* 210 (4): 243-247, 1998
- Jenkin, D. K. Goddard, D. Armstrong, L. Becker, M. Berry, H. Chan, et al.: Posterior fossa medulloblastoma in childhood: Treatment results and a proposal for a new staging system. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 19: 265-274, 1990
- Jereb, B., A. Reid, K.A. Rajender: Patterns of failure in patients with medulloblastoma. *Cancer* 50: 2941-2947, 1982
- Jereb B., S. Krishnaswami, A. Reid, K.A. Rajender: Radiation for medulloblastoma adjusted to prevent recurrence to the cribriform plate region. *Cancer* 54: 602-604, 1984
- Kaatsch, P., U. Kaletsch, C. Spix, J. Michaelis: Annual report 1998. German childhood cancer registry, Mainz 1999
- Kalifa, C.: personal communication, 1998
- Kleihues, P., P.C. Burger, B.W. Scheithauer: Histological typing of tumors of the central nervous system. WHO International Histological Classification of Tumors. 2nd ed. Springer, Berlin, Heidel-berg, New York, Tokyo 1993
- Kortmann, R.D., C.F. Hess, R. Jany, M. Bamberg: Repeated CT-examinations in limited volume irradiation of brain tumours: quantitative analysis of individualized (CT-based) treatment plans. *Radiotherapy and Oncology* 30: 171-174, 1994
- Kortmann, R.D., C.F. Hess, W. Hoffmann, R. Jany, M. Bamberg: Is the standardized helmet technique adequate for irradiation of the brain and the cranial meninges ? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32: 241-244, 1995
- Kovnar, E.H., S.J. Kellie, M.E. Horowitz, R.A. Sanford, J.W. Langston, R.K. Mulhern, J.J. Jenkins, E.C. Douglass, E.E. Etcubanas, D.L. Fairclough, L.E. Kun: Preirradiation cisplatin and etoposide in the treatment of high-risk medulloblastoma and other malignant embryonal tumors of the central nervous system: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 8: 330-336, 1990
- Kovnar, E., L. Kun, P. Burger, et al.: Patterns of dissemination and recurrence in childhood ependymoma: preliminary results of the Pediatric Oncology Group #8532. *Ann. Neurol.* 30: 457, 1991
- Kovnar, E.H.: Hyperfractionated irradiation for childhood ependymoma: early results of a phase III Pediatric Oncology Group Study. VIIth Symposium Pediatric NeuroOncology, Abstract 31, Washington 1996
- Kramer, E.D., R.J. Packer: Chemotherapy of malignant brain tumors in children: *Clin. Pharmacol.* 15: 163-185, 1992
- Kretschmar, C.S., N.J. Tarbell, W. Kupsky, B.L. Lavally, J.S. Loeffler, L. Wolff, R. Strand, R.M. Scott, St.E. Sallan: Pre-irradiation chemotherapy for infants and children with medulloblastoma: a preliminary report. *J. Neurosurg.* 71: 820-825, 1989

- Krischer, J.P., A.H. Ragab, L. Kun, T.H. Kim, J.P. Laurent, J.M. Boyett, C.J. Cornell, M. Link, A.R. Luthy, B. Cmitta: Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J. Neurosurg.* 74: 905-909, 1991
- Kühl, J., F. Berthold, U. Bode, P. Bucsky, N. Graf, A. Gnekow, E. Maass, M. Bamberg, P. Kaatsch, P. Kleihues, P. Rating, H. Riehm, N. Sörensen: Preradiation chemotherapy of children with poor-prognosis medulloblastoma. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 15, Suppl A: 67-71, 1993 a
- Kühl, J., et al.: Medulloblastoma - prognostic factors. Results of the German multicenter pilot trial HIT '88/89 investigating preradiation chemotherapy. International Society of Pediatric Oncology (SIOP) XXV Meeting, San Francisco. *Med. Pediatr. Oncol.* 21(8): 564, Abstract P 39, 1993 b
- Kühl, J., F. Deinlein, P. Kleihues, R.D. Kortmann, N. Sörensen: Prognostic significance of post-operative residual tumor and response to chemotherapy in malignant brain tumors of childhood. *Zentralbl. Neurochir.* Suppl.: 64, Abstract MI 0408, 1996
- Kühl, J.: Final results of the German trial HIT-SKK'87 for children with less than 3 years of age with medulloblastoma. In Kühl J. (Hrsg.) *Ergebnisse der Pädiatrischen Neuro-Onkologie III*, Selbstverlag, Würzburg 1997
- Kühl, J., H.L. Müller, F. Berthold, R.D. Kortmann, F. Deinlein, F. Maaß, N. Graf, A. Gnekow, W. Scheurlen, U. Göbel, J.E.A. Wolf, M. Bamberg, P. Kaatsch, P. Kleihues, D. Rating, N. Sörensen, O.D. Wiestler: Pre-radiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT '88/89. *Klin. Pädiatr.* 210: 227-233, 1998 a
- Kühl, J.: Modern treatment strategies in medulloblastoma. *Child's Nerv Syst.* 14: 2-5, 1998 b
- Kühl, J., U. Bode, F. Deinlein, H. Ottensmeier, M. Wahrnuth-Metz, et al.: Cure of infants with medulloblastoma (M0/M1-stage) by postoperative chemotherapy only. *Med. Pediatr. Oncol.* 33(3): 169, Abstract O-107, 1999 a
- Kühl, J.: Treatment of medulloblastoma/PNET in adults. *Onkologie* 22 (suppl. 1): 243, 1999 b
- Leo, E., P.G. Schlegel, A. Lindemann: Chemotherapeutic induction of long-term remission in metastatic medulloblastoma. *J. Neurooncol.* 32 (2): 149-154, 1997
- Levin, V.A., L.A. Rodriguez, M.S.B. Edwards, W. Wara, H.C. Liu, D. Fulton, et al.: Treatment of medulloblastoma with procarbazine hydroxyurea and reduced radiation dose to whole brain and spine. *J. Neurosurg.* 68: 383-387, 1988
- Marx, M., J.D. Beck, H.L. Müller, J. Kühl, T. Langer, H.D. Dörr: Endokrine Spätfolgen nach Hirntumorthерапie im Kindes- und Jugendalter: Literaturübersicht und Konzept einer prospektiven endokrinologischen Nachsorge. *Klinische Pädiatrie*, Sonderband 24/2000, 2000, im Druck
- Marymont, M.H., J. Geohas, T. Tomita, L. Strauss, W.N. Brand, B.M. Bharat: Hyperfractionated craniospinal radiation in medulloblastoma. *Pediatr. Neurosurg.* 24: 178-184, 1996
- Mason, W.P., A. Gravos, S. Halpern, I.J. Dunkel, J. Garwin, G. Heller, M. Rosenblum, et al.: Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumor. *J. Clin. Oncol.* 16: 210-221, 1998
- Merchant, Th.E., T. Haida, M.-H. Wang, J.L. Finlay, St.A. Leibel: Anaplastic ependymoma: treatment of pediatric patients with or without craniospinal radiation therapy. *J. Neurosurg.* 86: 943-949, 1997

- Miralbell, R., A. Bleher, P. Huguenin, G. Ries, R. Kann, R. Mirimanoff, et al.: Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38 (4): 805-811, 1997
- Mosijczuk, A.D., M.A. Nigro, P.R.M. Thomas, P.C. Burger, J.P. Krischer, R.A. Morantz, B. Kurdu-nowicz, A.F. Mulne, R.B. Towbin, A.I. Freeman, E.D. Nigro, H.S. Friedman, L.E. Kun.: Pre-radiation chemotherapy in advanced medulloblastoma. A Pediatric Oncology Group Pilot Study. *Cancer* 72: 2755-2762, 1993
- Mulhern, R.K., J.L. Kepner, P.R. Thomas, F.D. Armstrong, H.S. Friedman, L.E. Kun: Neuro-psychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: A pediatric oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 16(5): 1723-1728, 1998
- Nazar, G.B., H.J. Hoffman, L.E. Becker, D. Jenkin, R.P. Humphreys, E.B. Hendrick: Infratentorial ependymomas in childhood: prognostic factors and treatment. *J. Neurosurg.* 72: 408-417, 1990
- Needle, M.N., J.W. Goldwein, J. Grass, A. Cnaan, I. Bergman, P. Molloy, L. Sutton, H. Zhao, J.H. Garvin, P.C. Philips: Adjuvant chemotherapy for the treatment of intracranial ependymoma of childhood. *Cancer* 80: 341-347, 1997
- Packer, R.J., L.N. Sutton, J.W. Goldwein, G. Perilongo, G. Bunin, J. Ryan, B.H. Cohen, G. D'Angio, E.D. Kramer, R.A. Zimmerman, L.B. Rorke, A.E. Evans, L. Schut: Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J. Neurosurg.* 74: 433-440, 1991
- Packer, R.J., L.N. Sutton, R. Elterman, B. Lange, J. Goldwein, H.S. Nicholson: Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J. Neurosurg.* 81: 690-698, 1994
- Packer, R.J., J. Goldwein, H.S. Nicholson, L.G. Vezina, J.C. Allen, M.D. Ris, K. Muraszko, L.B. Rorke, W.M. Wara, B.H. Cohen, J.M. Boyett: Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A children's cancer group study. *J. Clin. Oncol.* 17(7): 2127-2136, 1999
- Pendergrass, Th.W., J.M. Milstein, J.R. Geyer, A.F. Mulne, E.J. Kosnik, J.D. Morris, R.L. Heideman, F.B. Ruymann, J.T. Stuntz, W.A. Bleyer: Eight drugs in one day chemotherapy for brain tumors: Experience in 107 children and rationale for preradiation chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 5: 1221-1231, 1987
- Perilongo, G., M. Massimo, G. Sotti, T. Belfontali, L. Masiero, L. Rigobello, et al.: Analysis of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neuro-Oncology Group. *Med. Pediatr. Oncol.* 29 (2): 79-85, 1997
- Prados, M.D., W.M. Wara, M.H.B. Edwards, Ph.H. Cogen: Hyperfractionated craniospinal radiation for primitive neuroectodermal tumors; early results of a pilot study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 28: 431-438, 1993
- Prados, M.D., R.E. Warnick, W.M. Wara, D.A. Larson, K. Lamborn, C.B. Wilson: Medulloblastoma in adults. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 32(4): 1145-1152, 1995

- Prados, M.D., M.H.B. Edwards, S.M. Chang, C. Russo, R. Davis, J. Rabbit, M. Page, K. Lamborn, W.M. Wara: Hyperfractionated craniospinal radiation therapy for primitive neuroectodermal tumors: results of a phase II study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 43 (2): 279-285, 1999
- Radcliffe, J., R.J. Packer, T.E. Atkins, G.R. Bunin, L. Schut, J.W. Goldwein, L.N. Sutton: Three- and four-year cognitive outcome in children with noncortical brain tumors treated with whole-brain radiotherapy. *Ann. Neurol.* 32: 551-554, 1992
- Radcliffe, J., G.R. Bunin, L.N. Sutton, J.W. Goldwein, P.C. Phillips: Cognitive deficits in long-term survivors of childhood medulloblastoma and other noncortical tumors: age-dependent effects of whole brain radiation. *Int. J. Dev. Neurosci.* 12(4): 327-334, 1994
- Rezai, A.R., H.H. Woo, M. Lee, H. Cohen, D. Zagzag, F.J. Epstein: Disseminated ependymomas of the central nervous system. *J. Neurosurg.* 85(4): 618-624, 1996
- Roman, D.D., P.W. Sperduto: Neuropsychological effects of cranial radiation: Current knowledge and future directions. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 31(4): 983-998, 1995
- Rorke, L.B., J.Q. Trojanowski, V.M. Lee, R.A. Zimmermann, L.N. Sutton, J.A. Biegel, J.W. Goldwein, R.J. Packer: Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Brain Pathol.* 7(2): 765-784, 1997
- Rousseau, L.J. Habrand, D. Sarrazin, et al.: Treatment of intracranial ependymomas of children: review of a 15-year experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28: 381-386, 1994
- Russo, C., N. Fischbein, E. Grant, M.D. Prados: Late radiation injury following hyperfractionated craniospinal radiotherapy for primitive neuroectodermal tumor. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 44 (1): 85-90, 1999
- Salazar, O.M., H. Castro Vita, P. Vanhoutte, et al.: Improved survival in cases of intracranial ependymoma after radiation therapy. Late report and recommendations. *J. Neurosurg.* 59: 625-659, 1983
- Sands, S.A., W.G. van Gorp, J.L. Finlay: Pilot neuropsychological findings from a treatment regimen consisting of intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *Child's Nerv. Syst.* 14: 587-589, 1998
- Scheurlen, W.G., G.C. Schwabe, S. Joos, J. Mollenhauer, N. Sörensen, J. Kühl: Molecular analysis of childhood PNET defines markers associated with poor outcome. *J. Clin. Oncol.* 16: 2478-2485, 1998
- Seaver, E., R. Geyer, S. Sulzbacher, M. Warner, L. Batzel, J. Milstein, M. Berger: Psychosocial adjustment in long-term survivors of childhood medulloblastoma and ependymoma treated with craniospinal irradiation. *Pediatr. Neurosurg.* 20: 248-253, 1994
- Seegenschmiedt, M.H.: Nebenwirkungen in der Onkologie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998
- Shaw, E.G., R.G. Evans, B.W. Scheithauer, et al.: Postoperative Radiotherapy of intracranial ependymoma in pediatric and adult patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13: 1457-1462, 1987
- Shaw, E., C. Scott, L. Souhami, R. Dinapoli, J.P. Bahary, R. Kline, M. Wharam, C. Schultz, P. Davey, J. Loeffler, J. Del Rowe, L. Marks, B. Fisher, K. Shin: Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of radiation therapy oncology group protocol (90-05). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34(3): 647-54, 1996

- Shaw, E., C. Scott, L. Souhami, R. Dinapoli, J.P. Bahary, R. Kline, M. Wharam, C. Schultz, P. Davey, J. Loeffler, J. Del Rowe, L. Marks, B. Fisher, K. Shin, J. Loeffler: Single Dose Radiosurgical Treatment of Recurrent previously irradiated primary Brain tumors and Brain metastases: Final Report of RTOG Protocol 90-05. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47(2): 291-298, 2000
- Silber, J.H., J. Radcliffe, V. Peckham, et al.: Whole-brain irradiation and decline in intelligence. *J. Clin. Oncol.* 10: 1390-1396, 1992
- Tait, D.M., H. Thornton-Jones, H.J.G. Bloom, J. Lemerle, P. Morris-Jones: Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: The first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur. J. Cancer* 26: 464-469, 1990
- Tarbell, N.J., J.S. Loeffler, B. Silver, E. Lynch, B.L. Lavally, W.J. Kupsky, R.M. Scott, S.E. Sallan: The change in patterns of relapse in medulloblastoma. *Cancer* 68: 1600-1604, 1991
- Thomas, P.R.M., M. Deutsch, R. Mulhern, J. Stehbens, J.P. Krischer, J.M. Boyett, R.J. Packer, et al.: Reduced dose vs standard dose neuraxis irradiation in low stage medulloblastoma: the POG and CCG study. *Med. Pediatr. Oncol.* 25: 0-167, 1995
- Timmermann, B., R.D. Kortmann, J. Kühl, et al.: Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: Results of the German prospective trials HIT '88/89 and HIT'91. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46(2): 287-295, 2000
- Tomita, T., D.G. Mc Lone: Brain tumors in the first twenty-four months of life. *Neurosurgery* 17: 913-919, 1985
- Tomita, T., D.G. Mc Lone: Medulloblastoma in childhood : results of radical resection and low-dose neuraxis radiation therapy. *J. Neurosurg.* 64: 238-242, 1986
- Tomita, T., L. Das, M. Radkowski: Bone metastases of medulloblastoma in childhood. *J. Neurooncol.* 8: 113-120, 1990
- Valteau-Couanet, D., J. Grill, C. Schoepfer, E. Benhamou, F. Doz, G. Vassal, C. Kalifa, O. Hartmann: Sequential high-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation in young children with metastatic posterior fossa tumors. *Med. Pediatr. Oncol.* 33(3): 201, Abstract P-20, 1999
- Vanuytsel, L.J., M. Brada: Intracranial ependymoma: long term results of a policy of surgery and radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*: 23: 313-319, 1992
- Voges, J., H. Treuer, V. Sturm, C. Buchner, R. Lehrke, M. Kocher, S. Staar, J. Kuchta, R.P. Muller: Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*: 36(5): 1055-63, 1996
- Voges, J., H. Treuer, R. Lehrke, M. Kocher, S. Staar, R.P. Muller, V. Sturm: Risk analysis of LINAC radiosurgery in patients with arteriovenous malformation (AVM). *Acta Neurochir. Suppl. Wien* 68: 118-23, 1997
- Warmuth-Metz, M., J. Kühl, M. Bendzus, F. Deinlein, L. Solymosi: Die Inzidenz von Marklagerveränderungen bei hochdosierter Methotrexat-Gabe bei Kindern mit Medulloblastomen unter drei Jahren: Vorläufige Ergebnisse der HIT-SKK-Studien. *Akt. Neuropädiatrie* 1998: 77-82, Herausgeber Bentele und Kohlschütter, 1998

White, L., S. Kellie, E. Gray, I. Toogood, K. Waters, L. Lockwood, S. Macfarlane, H. Johnston: Post-operative chemotherapy in children less than 4 years of age with malignant brain tumors: promising initial response to a VETOPEC-based regimen. A study of the Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 20(2): 125-130, 1998

Wurm, R.E., V.P. Cosgrove, L. Schlenger, A. Kaiser, G. Zeunert, S. Dinges, J. Bohsung, J. Groll, M. Pfaender, S. Bauer, G. Leonhardt, U. Jahn, M. Stuschke, V. Budach: Commissioning of a micro-multileaf collimator for conformal stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Frontiers of radiation therapy and oncology* 33: 64-78, 1999

Zeltzer, P.M., J.M. Boyett, J.L. Finlay, A.L. Albright, et al.: Metastasis stage, adjuvant treatment and residual treatment are prognostic factors for medulloblastomas in children: conclusions from the children's cancer group 921 randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 17: 832-845, 1999

A1. Therapie-Übersichten für Patientengruppen	192
A1.1. HIT 2000-AB4	193
A1.2. HIT 2000-BIS4	194
A1.3. SKK-REZ 2000	195
A1.4. MET-HIT 2000-AB4	196
A1.5. MET-HIT 2000-BIS4	
197	
A1.6. P-HIT 2000-AB4	198
A1.7. P-HIT 2000-BIS4	198
A1.8.A E-HIT 2000-R	199
A1.8. E-HIT 2000-AB4	199
A1.9. E-HIT 2000-BIS4	200
A2. Chemotherapiepläne	201
A2.1. Erhaltungs-Chemotherapie HIT 2000	203
A2.2. HIT-SKK 2000 Chemotherapie	205
A2.2.1. Element E II S	205
A2.2.2. Element E III S	207
A2.2.3. Element E IV S	211
A.2.A modifizierte Induktionschemotherapie MET-HIT 2000-BIS4	213
A2.3. MTX intraventrikulär	219
A2.4. Hochdosis-Chemotherapie	221
A3. Toxizitäts-Score	226
A4. Dokumentation schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	229
A5. Randomisierungsbogen	231
A6. Definitionen	231
A7. Informations-Unterlagen	234
A7.1. Eltern/Patienten-Information zur Behandlungsstudie HIT 2000	234
A7.2. Eltern-Information zur Bestrahlung bei Kleinkindern	243

A8. Einverständniserklärungen	244
A8.1. Teilnahme an der Studie HIT 2000	245
A8.2. Weitergabe von Patientendaten und Untersuchungsmaterial	246
A8.3. Autologe Blut-Stammzellsammlung	248
A8.4. Hochdosis-Chemotherapie mit ABSZT	251
A9. Materialversand	254
A9.1. Begleitschein für MRT/CT - Bilder	255
A9.2. Begleitschein für Liquorpräparate	258
A9.3. Anleitung zur Herstellung von Cytospin-Präparaten	259
A9.4. Begleitschein für Tumorgewebe	260
A9.5. Anleitung zur Asservierung von Tumorgewebe	261
A10. Votum der Ethikkommission	263
A11. Teilnehmende Kliniken HIT'91 / SKK'92	265
A12. Dokumentationsbögen Chemotherapie	266
A12.1. Meldebogen	267
A12.2. Ersterhebungsbogen	268
A12.3. Verlaufsbgogen Erhaltungchemotherapie	274
A12.4. Verlaufsbgogen SKK-Chemotherapie 1-3	277
A12.5. Verlaufsbgogen SKK-Chemotherapie 4-5	282
A 12.5.A Verlaufsbgogen modifizierte Induktionschemotherapie MET-HIT BIS4	285
A 12.5.B Verlaufsbgogen Hochdosischemotherapie	287
A12.6. Verlaufsbgogen intraventrikuläres MTX	291
A12.7. Verlaufsbgogen Zweitoperation	293
A12.8. Verlaufsbgogen Strahlentherapie	295
A12.9. Statusbogen	298
A13. Dokumentationsbögen Strahlentherapie	301
A14. Amendments	312
A15. Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft	316

- A1.1. HIT 2000-AB4
- A1.2. HIT 2000-BIS4
- A1.3. SKK-REZ 2000
- A1.4. MET-HIT 2000-AB4
- A1.5. MET-HIT 2000-BIS4
- A1.6. P-HIT 2000-AB4
- A1.7. P-HIT 2000-BIS4
- A1.8. E-HIT 2000-AB4
- A1.9. E-HIT 2000-BIS4

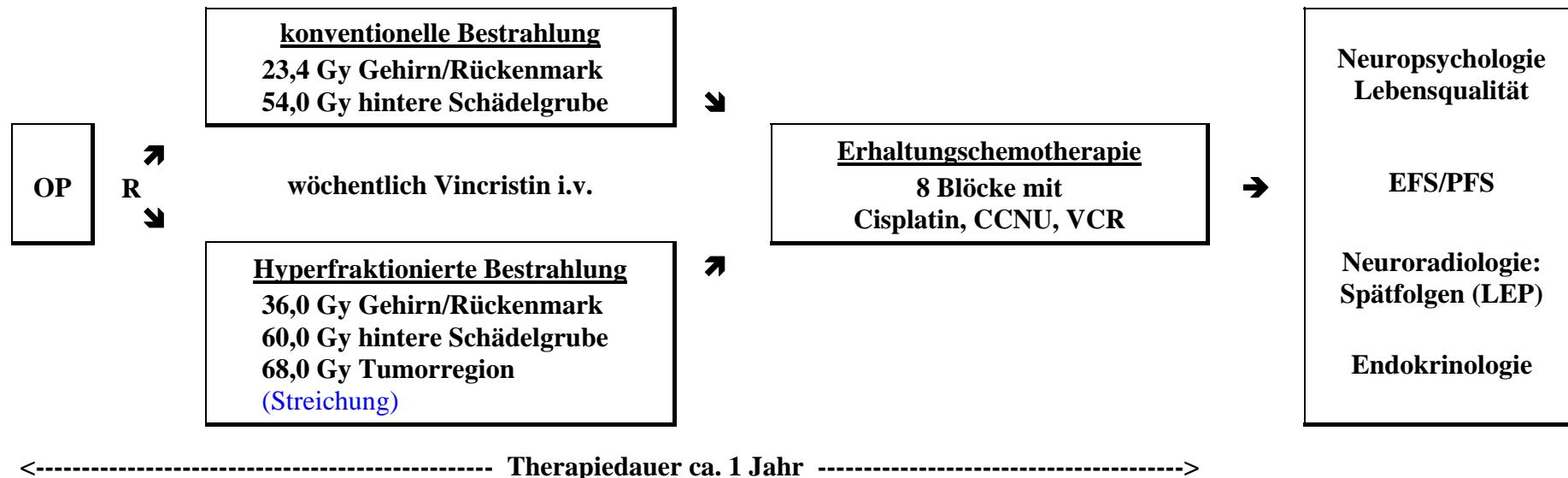
**A1.1. HIT 2000
Medulloblastom**

**Übersicht
ohne Metastasen**

**HIT 2000-AB4
Alter 4 - 21 Jahre**

Ab 01.01.07 werden keine Patienten mehr randomisiert (Amendment 13). Es gilt eine Interims-Empfehlung zur konventionell reduzierten Bestrahlung.

Medulloblastome mit ausgeprägter diffuser Anaplasie sowie großzellige Medulloblastome: siehe Abschnitt 12.1.



OP = Tumorresektion
R = Randomisierung
CCNU = Lomustin

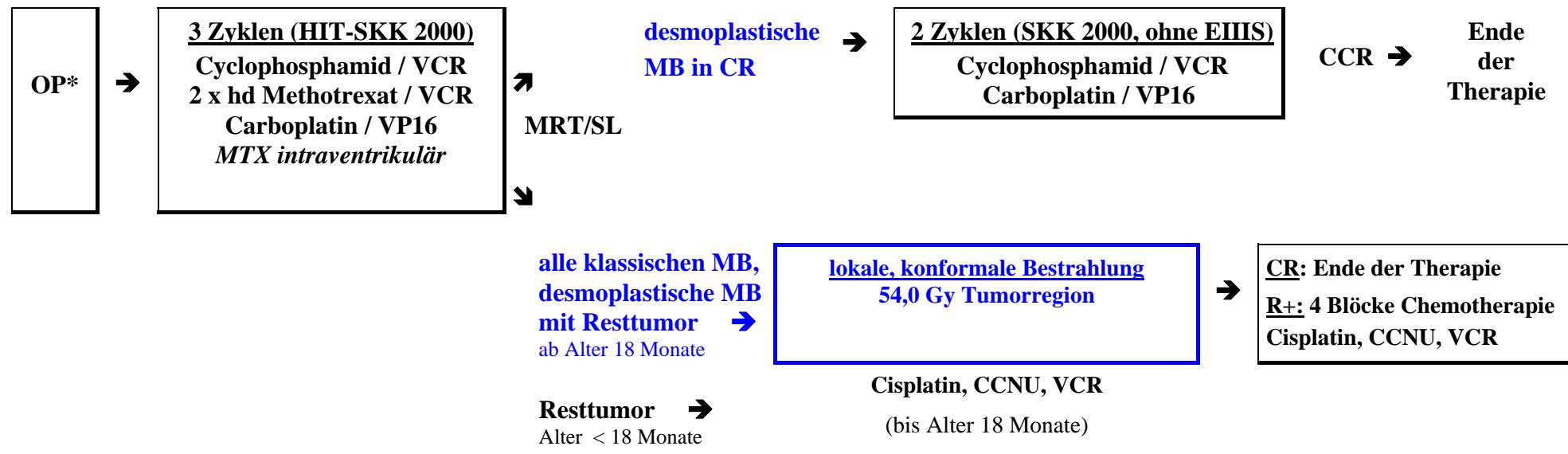
LEP = Leukenzephalopathie
IQ = Intelligenzquotient
VCR = Vincristin

EFS = ereignisfreies Überleben
PFS = progressionsfreies Überleben

konventionelle Bestrahlung
Gehirn/Rückenmark: 5 x 1,8 Gy / Woche
hintere Schädelgrube: 5 x 1,8 Gy / Woche

Hyperfraktionierte Bestrahlung
5 x (2 x 1 Gy / Tag) / Woche

A1.2.	HIT 2000	Übersicht	HIT 2000-BIS4	
	Medulloblastom	ohne Metastasen		



OP = Tumorresektion

SL = second-look

Operation

MRT = Magnet-Resonanz-Tomographie

CCNU = Lomustine

VCR = Vincristin

* Referenzhistologie aufgrund von Stratifizierung obligat!

Ereignis unter alleiniger Chemotherapie:

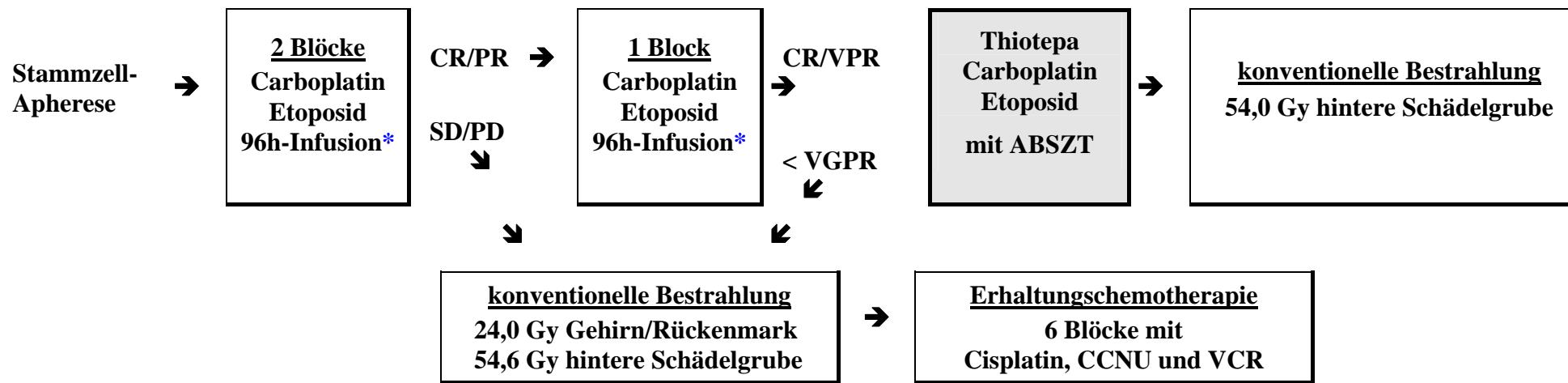
Tumorprogression → (Alter > 3 Jahre) → konventionelle Bestrahlung und Erhaltungchemotherapie

→ (Alter < 3 Jahre) → SKK-REZ 2000

Metastasierung → MET-HIT 2000-BIS4

Rezidiv < 1/2 Jahr nach Ende der Chemotherapie : siehe Seite 101(Frührezidiv).

Lokalrezidiv > 1/2 Jahr nach Ende einer alleinigen Chemotherapie



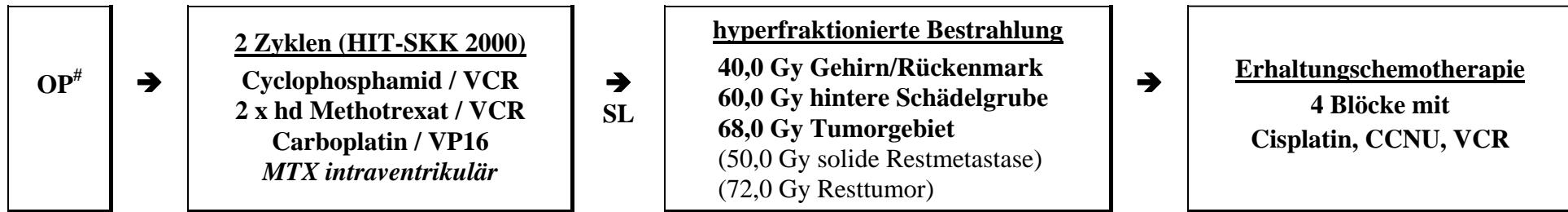
**Rezidiv > 1/2 Jahr nach Ende Chemotherapie und lokaler Bestrahlung:
Therapie nach individueller Absprache mit der Studienleitung**

Second-look Operation vor jedem neuen Therapieschritt in Erwägung ziehen, um Resttumor-Response zu verifizieren und/oder Resttumor zu resezieren

CR = vollständiger Response
VGPR = $> \frac{2}{3}$ Reduktion, PR = $> 50\%$ Red.
SD = $< 50\%$ Red., PD = $> 25\%$ Progression
CCNU = Lomustine, VCR = Vincristin
* ohne MTX i.vtr.

konventionelle Bestrahlung
Gehirn/Rückenmark: 5 x 1,6 Gy / Woche
hintere Schädelgrube: 5 x 1,8 Gy / Woche

A1.4. HIT 2000 Medulloblastom	Übersicht mit Metastasen (M1^{sign.} - M4)	MET-HIT 2000-AB4 Alter 4 - 21 Jahre
--	---	--



OP nur bei vitaler Indikation: z.B. Einklemmung, Druck auf Hirnstamm, Querschnitt

SL (second-look) Resektion eines Resttumors oder soliden Metastase

Kein intraventr. MTX bei stPNET (Stadium M0)

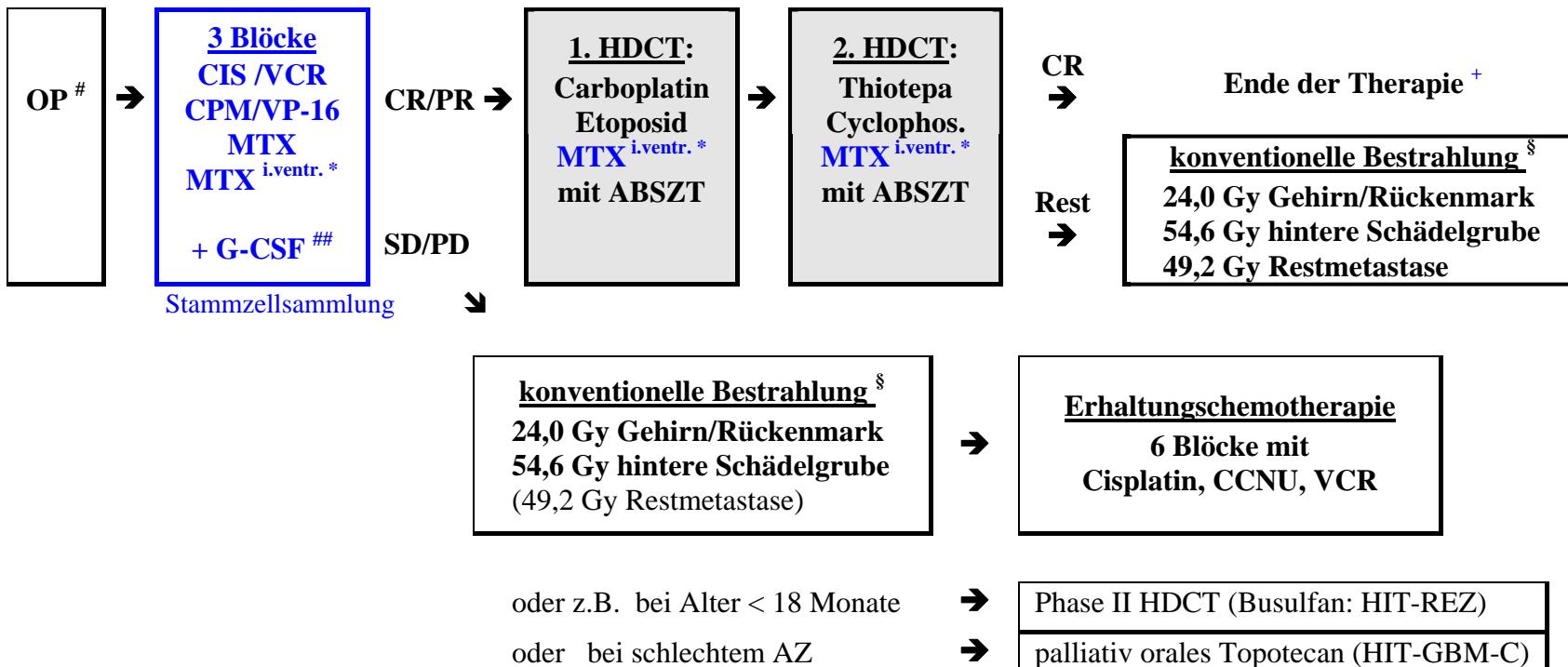
<u>Hyperfraktionierte Bestrahlung</u> 5 x (2 x 1 Gy / Tag) / Woche	Alter < 6 Jahre und Hyperfraktionierung nicht durchführbar:	<u>konventionelle Bestrahlung</u> Gehirn/Rückenmark 35,2 Gy: 5 x 1,6 Gy / Woche hintere Schädelgrube 55,0 Gy: 5 x 1,8 Gy / Woche solide Restmetastase: 49,6 Gy: 5 x 1,8 Gy / Woche
---	---	---

Option: Hochdosis-Chemotherapie mit Carboplatin, VP16 und Thiotepa bei Patienten mit CR/PR > 2/3 nach 1 Zyklus SKK 2000 Kliniken mit entsprechenden Voraussetzungen können ihre Patienten dieser Hochdosischemotherapie zuführen

**A1.5. HIT 2000
Medulloblastom**

**Übersicht
mit Metastasen (M1^{sign.} – M4)**

**MET-HIT 2000-BIS4
Alter < 4 Jahre**



OP nur bei vitaler Indikation: z.B. Einklemmung, Druck auf Hirnstamm, Querschnitt

intensive Überwachung auf therapie-assoziierte Toxizitäten erforderlich

* intraventrikuläres Methotrexat über Rickhamkapsel oder Ommayaresservoir

† bei desmoplastischen MB erfolgt keine Bestrahlung, wenn CR nach HDCT
bei klassischen MB und CR nach HDCT kann eine Bestrahlung erfolgen, wenn vor der HDCT keine CR vorlag

§ Bestrahlung nur bei Alter > 18 Monate;
bei jüngeren Kindern Erhaltungskchemotherapie oder keine Therapie nach Rücksprache

konventionelle Bestrahlung

Gehirn/Rückenmark: 5 x 1,6 Gy / Woche
hintere Schädelgrube: 5 x 1,8 Gy / Woche
solide Restmetastase: 5 x 1,8 Gy / Woche

Es gelten die Amendments Nr.9 und Nr.14.

A.1.6. HIT 2000 stPNET	Übersicht <u>ohne</u> Metastasen	P-HIT 2000-AB4 Alter 4 - 21 Jahre
-----------------------------------	---	--

Wird per Amendment 4 vom 13.01.05 (s.S. 294/295) **und Amendment 10** durch den Therapiezweig MET-HIT 2000-AB4 ersetzt.

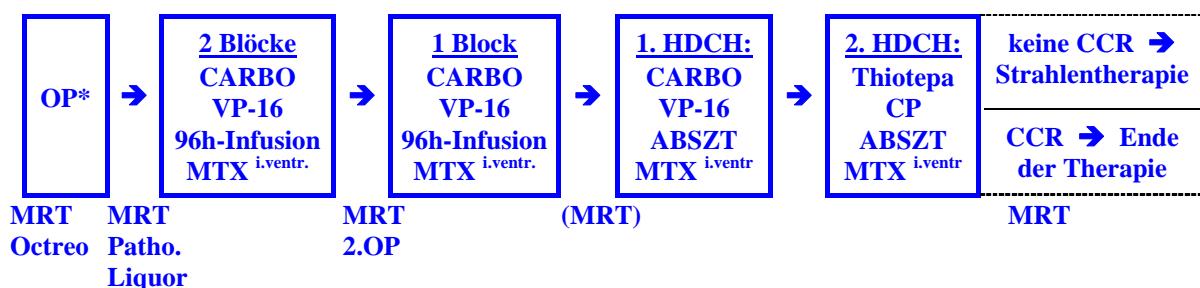
stPNET-Patienten in diesem Therapiezweig erhalten kein intraventrikuläres MTX.

A1.7. HIT 2000 st PNET	Übersicht <u>ohne</u> Metastasen	P-HIT 2000-BIS4 Alter unter 4 Jahre
-----------------------------------	---	--

Wird per Amendment vom 13.01.05 (s.S. 294/295) **und Amendment 10** durch den Therapiezweig MET-HIT 2000-BIS4 bzw. MET-HIT 2000-BIS4 ersetzt.

Das Amendment Nr. 9 vom 05.12.05 zum Therapiezweig MET-HIT 2000-BIS4 gilt dabei nicht für Kinder und junge Erwachsene mit supratentoriellen PNETs.

Kinder unter 4 Jahre mit stPNET werden daher weiter nach dem „alten“ MET-HIT 2000-BIS4 Arm (Version vom 13.1.05) behandelt.



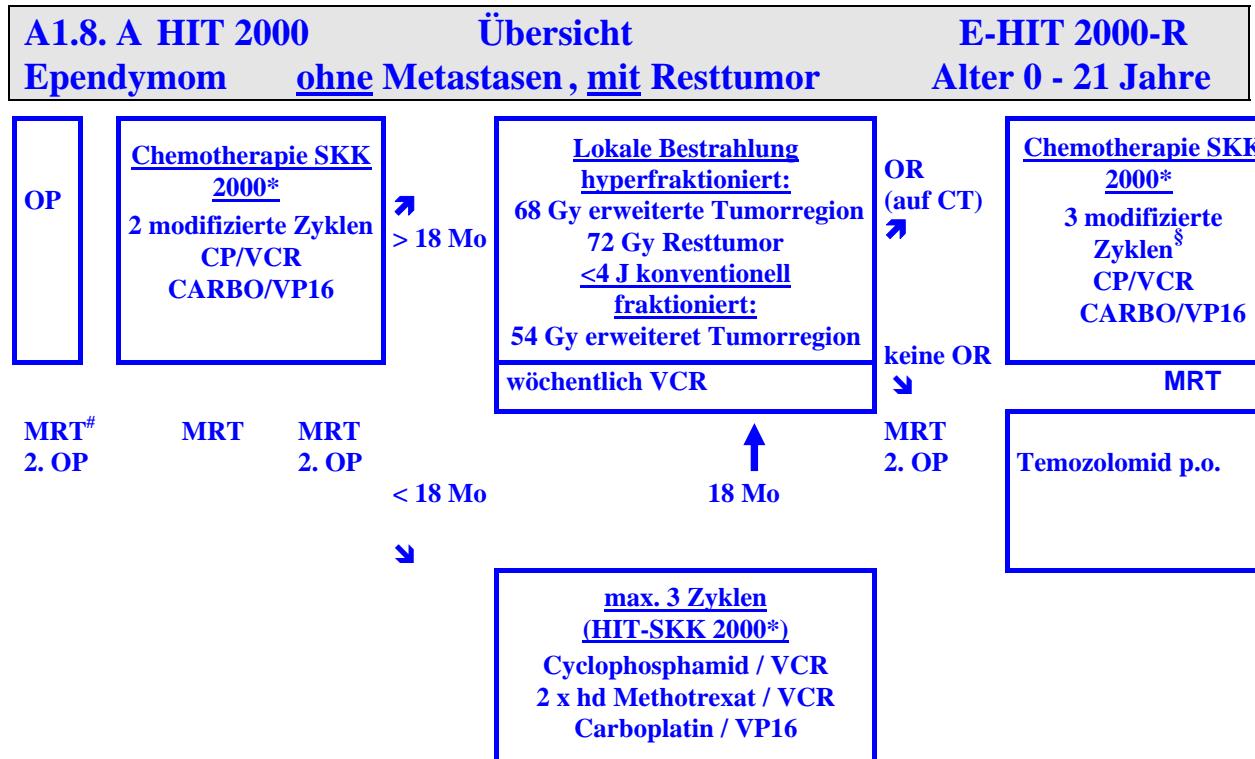
stPNET	<u>mit</u> Metastasen	Alter 4 - 21 Jahre
---------------	------------------------------	---------------------------

Therapieprotokoll für Kinder mit Medulloblastom mit Metastasen, Alter 4 - 21 Jahre

stPNET – Patienten mit Metastasen erhalten auch intraventrikuläres MTX.

stPNET	<u>mit</u> Metastasen	Alter unter 4 Jahre
---------------	------------------------------	----------------------------

Therapieprotokoll wie für **Kinder mit stPNET ohne Metastasen**, Alter unter 4 Jahre

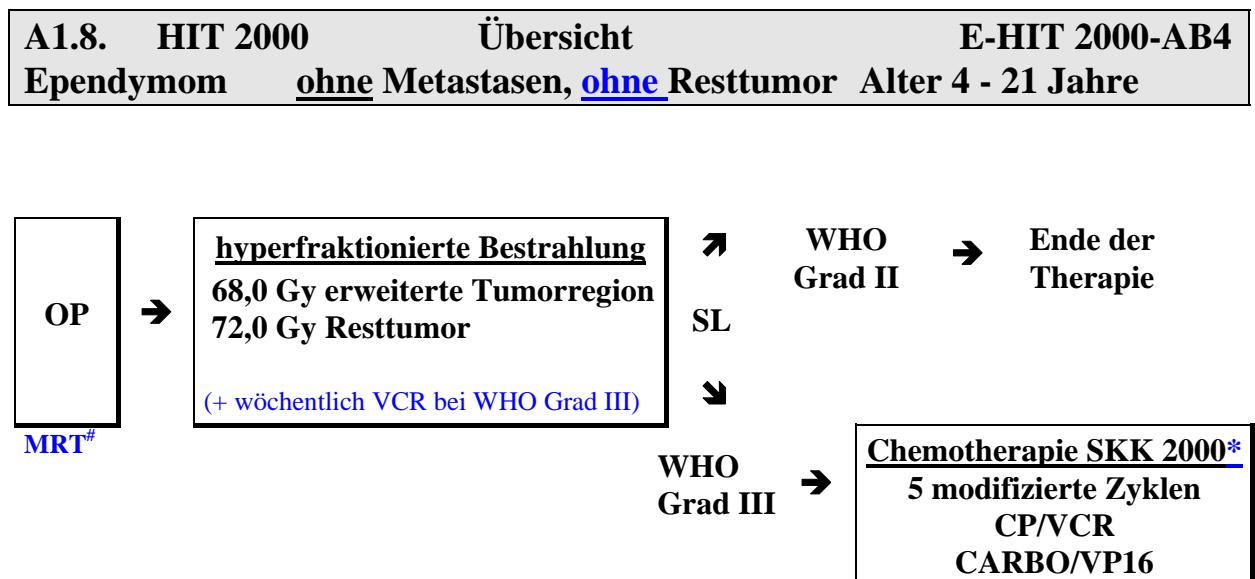


frühzeitige neuroradiologische Referenzbeurteilung (postoperativer Resttumor) obligat!

* ohne MTX intraventrikulär

§ Patienten < 18 Monate bei Diagnose:

- CR nach Bestrahlung: keine Erhaltungchemotherapie
- Keine CR nach Bestrahlung und Response auf initiale Chemotherapie: bei Verträglichkeit 1-3 weitere modif. SKK-Zyklen (EIIS, EIVS)
- Keine CT nach Bestrahlung und keine Response auf initiale Chemotherapie: Temozolomid p.o.



OP = Resektion

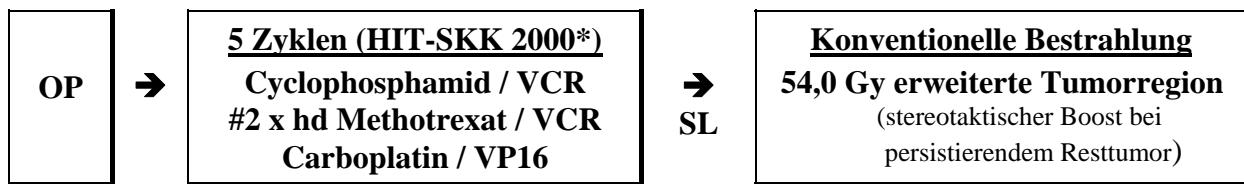
SL = second-look bei persistierendem Resttumor

frühzeitige neuroradiologische Referenzbeurteilung (postoperativer Resttumor) obligat!

* ohne MTX intraventrikulär

A1.9. HIT 2000 Übersicht E-HIT 2000-BIS4

Ependymom ohne Metastasen, ohne Resttumor Alter unter 4 Jahre



MRT⁺

+ frühzeitige neuroradiologische Referenzbeurteilung (postoperativer Resttumor) obligat!

* ohne MTX intraventrikulär !

nur im 1. - 3. Zyklus

Ependymom

mit Metastasen

Alter 4 - 21 Jahre

Therapieempfehlungen erfolgen in individueller Absprache mit der Studienzentrale.

Ependymom

mit Metastasen

Alter unter 4 Jahre

Therapieempfehlungen erfolgen in individueller Absprache mit der Studienzentrale.

A2.1. Erhaltungs-Chemotherapie HIT 2000

A2.2. HIT-SKK 2000 Chemotherapie

A2.2.1. Element E II S

A2.2.2. Element E III S

A2.2.3. Element E IV S

A2.A modifizierte Induktionstherapie MET-HIT 2000-BIS4

A2.3. MTX intraventrikulär

A2.4. Hochdosis-Chemotherapie

A2.1. Erhaltungs-Chemotherapie**HIT 2000**

Patient: _____

geb.: _____

Gewicht: _____ kg Länge: _____ cm KO: _____ m²**Block Nummer:** _____

Cisplatin 70 mg/ m²
CCNU 75 mg/ m²
Vincristin 1,5 mg/m² (max 2 mg)

Vinceristin 1,5 mg/m² (max 2 mg)

Vinceristin 1,5 mg/m² (max 2 mg)

____ • ____ Tag Monat			
Tag 1	Tag 8	Tag 15	Tag 42 = 1

Infusion: 1200 ml/m² in 12 Stunden = _____ ml

(Glucose 5% + NaCl 0,9% = 1:1)
+ 2,0 ml KCl 7,45% /100 ml = _____ ml
+ 1,2 ml Magnesium 20% /100 ml = _____ ml
+ 2,6 ml Ca-Gluconat 10% /100 ml = _____ ml
+ 10 ml **Mannit 20%** /100 ml = _____ ml

CCNU 75 mg/m² oral	= _____ mg CCNU
Vincristin 1,5 mg/m² i.v. als Bolus (max. 2 mg)	= _____ mg VCR

Fortsetzung nächste Seite

CISPLATIN 70 mg/m²	= _____ mg CDDP
in 70 ml/m ² NaCl 0,9% über 6 Stunden infundieren	
Start 6 Stunden nach Beginn der Hydratation	
parallel zur Infusion	
vor Cisplatin Gabe 40 ml/m ² Mannit 20%	= _____ ml i.v. als Bolus

Nachlauf: 2400 ml/m² in 24 Stunden = _____ ml
(Glucose 5% + NaCl 0,9% = 1:1)
+ 2,0 ml KCl 7,45% /100 ml = _____ ml
+ 1,2 ml Magnesium 20% /100 ml = _____ ml
+ 2,6 ml Ca-Gluconat 10% /100 ml = _____ ml

! Bitte die Dosismodifikationen bezüglich der Toxizität
sowie die Empfehlungen zur Supportivtherapie beachten !

Patient: _____

geb.: _____

Gewicht: _____ kg

Länge: _____ cm

KO: _____ m²MANNIT 20%40 ml/m²

= _____ ml

wenn Ausfuhr < 2/3 Einfuhr

HIRNÖDEMPROPHYLAXE/THERAPIE

nur wenn vor Beginn des Elementes oder unter der Therapie Hirndrucksymptome auftreten

DEXAMETHASON0,15 mg/kg i.v.

= _____ mg

ANTIEMETISCHE PROPHYLAXE UND THERAPIE

wie gewohnt, z.B.:

Ondansetron (Zofran[®]) oder Tropisetron (Navoban[®])

A2.2.1. Element E II S : Cyclophosphamid / Vincristin HIT-SKK 2000

Patient: _____ geb.: _____

Gewicht: _____ kg Länge: _____ cm KO: _____ m²

Tag 1:

VINCRISTIN: 1,5 mg/m² i.v. (maximal 2,0 mg)

= _____ mg VCR

MESNA: 250 mg/m² i.v.
vor der ersten Cyclophosphamid-Kurzinfusion

= _____ mg Mesna

TAG 1, 2 und 3

CYCLOPHOSPHAMID: 800 mg/m² /Tag

= _____ mg CP

als Kurzinfusion über 1 Stunde
in 100 ml/m² NaCl 0,9% = _____ ml
parallel zur Dauerinfusion

MESNA*: 750 mg/m² /24 Stunden

= _____ mg Mesna

Dauerinfusion 3000 ml/m² /24 Stunden
Glukose 5% + NaCl 0,9% = 1 : 1 = _____ ml Infus.
in 1000 ml : - 250 mg Mesna
- 30 ml KCl 7,45%

Tag 1, 2, 3 und 4: zusätzlich **Methotrexat, intraventrikulär** (siehe
Durchführungsrichtlinien)

! Bitte die Dosismodifikationen bezüglich des Alters und der Toxizität
sowie die Empfehlungen zur Supportivtherapie beachten !

* Mesna kann auch als i.v. Bolus zu Stunde 0, 4 und 8 in der Dosierung von 250 mg/m² gegeben werden. Auch eine orale Verabreichung von Mesna ist möglich.

Patient: _____

geb.: _____

Gewicht: _____ kg

Länge: _____ cm

KO: _____ m²FUROSEMID:0,5 mg/kg i.v.

= _____ mg

wenn Ausfuhr < 2/3 Einfuhr

HIRNÖDEMPROPHYLAXE/THERAPIE

nur wenn vor Beginn des Elementes oder unter der Therapie Hirndrucksymptome auftreten

DEXAMETHASON:0,15 mg/kg i.v.

= _____ mg

ANTIEMETISCHE PROPHYLAXE UND THERAPIE

wie gewohnt, z.B.:

Ondansetron (Zofran[®]) oder Tropisetron (Navoban[®])

A2.2.2. Element E III S : HD-Methotrexat + CF**HIT-SKK 2000**

Patient: _____

geb.: _____

Gewicht: _____ kg

Länge: _____ cm

KO: _____ m²**Tag 1:****VINCRISTIN:** **1,5 mg/m² i.v. (maximal 2,0 mg)** = **_____ mg VCR****METHOTREXAT** **5 g/m²** (erst nach Alkalisierung
wenn Urin-pH \geq 7,0 liegt) = **_____ g MTX**intravenös ! **1/10 MTX** in 30 Minuten infundieren = **_____ g MTX**in 60 ml/m² Glucose 5% = **_____ ml****9/10 MTX** in 23 1/2 Stunden infundieren = **_____ g MTX**in 3000 ml/m²/23 1/2 Std. = **_____ ml**

(Glucose 5% + NaCl 0,9% = 1:1)

+ 60 ml Nabic 8,4% / 1000 ml

+ 30 ml KCl 7,45% / 1000 ml

Tag 1 und 2: zusätzlich **Methotrexat, intraventrikulär** (siehe Durchführungsrichtlinien)**CITROVORUMFAKTOR-RESCUE (LEUCOVORIN)****ab Stunde 42 nach MTX-Infusionsbeginn !**Stunde 42, 48, 54, **15 mg/m²** = **_____ mg** = **_____ Tablette(n)**
60, 66, 72
oder = **_____ ml i.v.****Durchführung entsprechend den Rescue-Richtlinien !**

Methotrexat-Spiegel Stunde 24, 36, 42, 48, 54 ins Rescue-Schema eintragen

Bei Ausscheidungsverzögerung weitere Kontrollen und Fortführung der Rescue

Tag 2 und 3: **48 Stunden Nachlauf oder solange bis MTX-Spiegel < 0,25 μ mol/L****NACHLAUF:** **2000 ml/m² /24 Stunden** = **_____ ml**
(Glucose 5% + NaCl 0,9% = 1:1)
+ 60 ml Nabic 8,4% / 1000 ml
+ 30 ml KCl 7,45% / 1000 ml**! Bitte die Empfehlungen für die Supportivtherapie beachten !**

Supportivtherapie für Element EIIIS (HD-MTX + CF) HIT-SKK 2000

Patient: _____ geb.: _____

Gewicht: _____ kg Länge: _____ cm KO: _____ m²

ALKALISIERUNG DES URINS mit Natriumbicarbonat 8,4 % (Nabic)

1. vor MTX-Infusion:

NATRIUMBICARBONAT 8,4 % 60 ml/m²/Stunde = _____ ml
solange bis Urin-pH > 7,0 in 60 ml/m² Glucose 5% = _____ ml

2. wenn Urin-pH < 7,0 (bis MTX-Spiegel < 0,4 µmol/L):

40 ml Nabic 8,4% /m² = _____ ml
in 40 ml Glucose 5% /m² = _____ ml
(über 30 Minuten)

3. bei häufigerem Abfall des Urin-pH < 7,0: zusätzlich 10 ml Nabic 8,4% /500 ml Infusion

FUROSEMID: 0,5 mg/kg i.v. vor MTX-Infusion = _____ mg Lasix®
und wenn Ausfuhr < 2/3 Einfuhr (6-stündig)

Antiemetische Prophylaxe und Therapie falls nötig wie üblich

HIRNÖDEMPROPHYLAXE

nur wenn vor Beginn des Elementes oder unter der Therapie Hirndrucksymptome auftreten

DEXAMETHASON: 0,15 mg/kg i.v. = _____ mg
DEXA

Regelfall für MTX-Spiegel und Leukovorin (LCV) Therapie

Stunde	MTX Soll-Spiegel µmol/l	LCV-Rescue mg/m ²
24	< 150	
36	< 3	
42	≤ 1	15
48	≤ 0,4	15
54	≤ 0,25	15

MTX-Spiegel bitte in die Therapiedokumentationsbögen eintragen.

Wenn zur Stunde 54 nach MTX-Beginn der angegebene Richtwert des MTX-Spiegels erreicht bzw. unterschritten wird, sind weitere Spiegelmessungen nicht mehr erforderlich. Die Leukovorin-Rescue wird jedoch bis zur Stunde 72 fortgeführt.

Abweichungen vom Regelfall:

Der MTX-Spiegel zur Stunde 42 oder später liegt über dem angegebenen Richtwert:

- Die 6-stündliche Leukovorindosis wird entsprechend dem nachfolgenden Diagramm angepaßt. Da zum Zeitpunkt der Leukovoringabe der aktuelle MTX-Spiegel noch nicht verfügbar sein wird, ist für die zu wählende Leukovorindosis der 6 Stunden zuvor gemessene MTX-Spiegel maßgeblich.
- Liegt der MTX-Spiegel zur Stunde 42 oder später über 5 µmol/l, wird die Leukovorindosis nach der Formel errechnet:

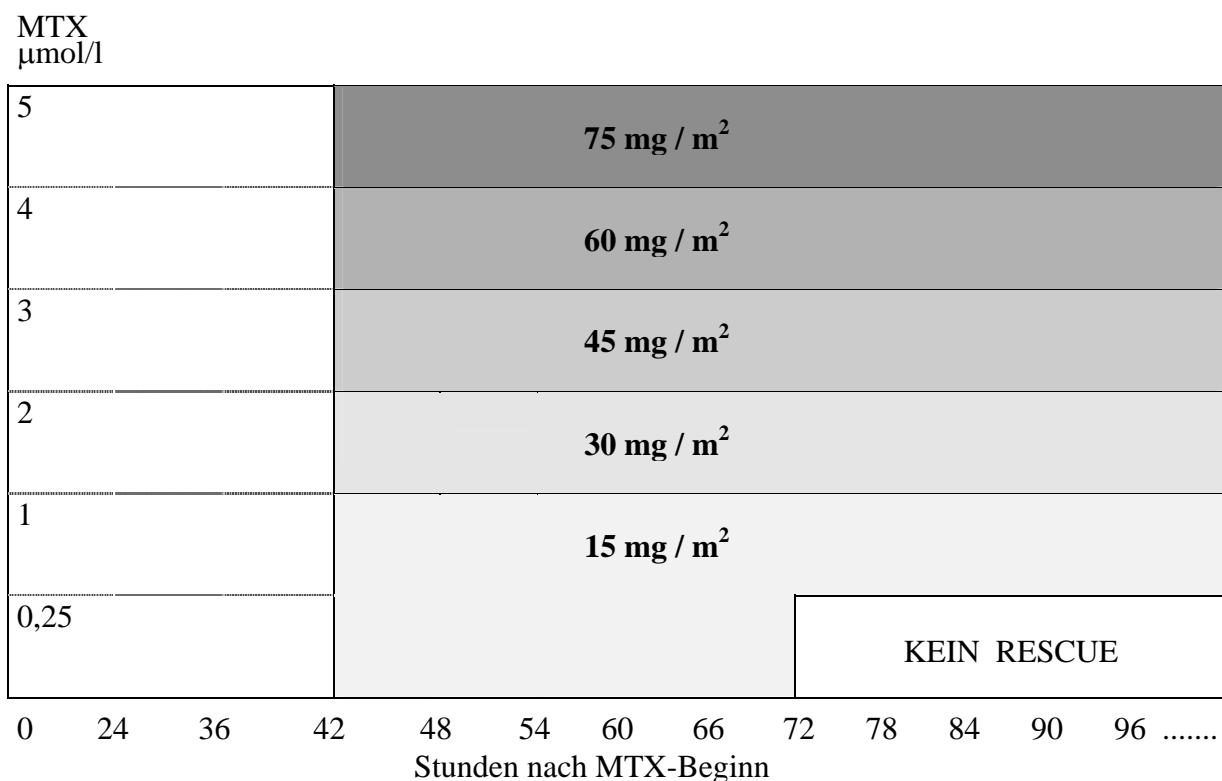
$$\text{Leukovorin [mg]} = \text{MTX-Serumkonzentration [\mu mol/l]} \times \text{Gewicht [kg]}$$

Achtung: Leukovorindosen > 20 mg/kg wegen Ca-Gehalts nur per Kurzinfusion (1h)

- Die alkalische Diurese wird forciert durch Erhöhung der Einfuhr auf 4500 ml/m²/24h, konsequente Urinalkalisierung ≥ 7,0 und strenge Bilanzierung.
- Bei Absinken des Urin-ph < 6,0: NaHCO₃ (1 mmol/kg) mit Aqua dest (1ml/kg) als Kurzinfusion über 30-60 Min.
- Die MTX-Spiegelmessung und der Leukovorin-Rescue werden alle 6 Stunden fortgesetzt, bis der MTX-Spiegel unter 0,25 µmol/l abgesunken ist.

Liegt der 24-Stunden MTX-Spiegel über dem angegebenen Richtwert, wird die MTX-Serumkonzentration zur Stunde 36 gemessen. Liegt der 36-Stundenwert über dem angegebenen Richtwert, wird der Leukovorin-Rescue und die forcierte alkalische Diurese unmittelbar nach Erhalt des Wertes begonnen. Die Leukovorindosis ist dem nachfolgenden Diagramm zu entnehmen.

Diagramm zur Anpassung der Leukovorindosis nach MTX-Spiegel



Renale MTX-Ausscheidungsstörung

Eine MTX induzierte Nierenfunktionsstörung mit verzögerter MTX-Ausscheidung stellt eine medizi-nische Notfallsituation dar. Eine MTX-Ausscheidungsstörung droht, wenn am ersten Tag der MTX-Therapie:

- der Urin-pH unter 6,0 absinkt
- die Serum-Kreatininkonzentration um 50% des Ausgangswertes ansteigt
- trotz Furosemid-Therapie die Diurese signifikant rückläufig ist
- der 24-Stunden MTX-Spiegel über dem angegebenen Richtwert liegt.

Klinische Symptome sind heftiges, kaum therapierbares Erbrechen während der ersten 24 - 48 Stunden der MTX-Exposition, MTX-gelbliche Diarrhoeen und neurologische Symptome (Desorientierung, Sehstörungen, Krämpfe).

Bei einer gravierenden MTX-Exkretionsstörung kann durch die Gabe des Enzyms **Carboxypeptidase-G₂** (CPD-G₂) die MTX-Serumkonzentration schnell gesenkt werden. MTX wird durch das bakterielle Enzym (CPD-G₂) zu seinem inaktiven Metaboliten 2,4-diamino-N10-methylpteroinsäure (DAMPA) hydrolysiert. Allerdings überschreitet CPDG₂ nicht die Blut-Hirn-Schranke. **Liegt eine schwere MTX-Ausscheidungsstörung vor, sollte sofort mit der Studienleitung und mit Prof. Dr. U. Bode, Bonn (Tel.: 0228-287-3254-3215) Kontakt aufgenommen werden.** Prof. Bode erstellt ein Protokoll zur Indikation und Applikation von Carboxypeptidase-G₂, das den Teilnehmer-kliniken zur Verfügung gestellt wird. Das Präparat wird in 4 Zentren (Bonn, Berlin für Deutschland, Wien für Österreich und Zürich für die Schweiz) vorgehalten und in Notfällen zur Verfügung gestellt werden.

A2.2.3. Element E IV S : Carboplatin / Etoposidphosphat HIT-SKK 2000

Patient: _____ geb.: _____

Gewicht: _____ kg Länge: _____ cm KO: _____ m²

TAG 1, 2 und 3:

1. Infusion: 800 ml/m² in 8 Stunden = _____ ml
(Glucose 5% + NaCl 0,9% = 1:1)
in 1000 ml: **100 ml Mannit 20%**
20 ml KCl 7,45%
10 ml Magnesium 20%

CARBOPLATIN **200 mg/m²** = _____ mg **CARBO**

in 40 ml/m² NaCl 0,9% = _____ ml
über **60 Minuten** infundieren
Start 1 Stunden nach Beginn und parallel zur 1. Infusion

ETOPOSID **150 mg/m²** (entspr. 170,4 mg Etopophos) = _____ mg **ETOPO**

als **Etoposidphosphat** !
in kleiner Menge NaCl 0,9%
über **30 Minuten** infundieren
nach Carboplatin parallel zur 1. Infusion

2. Infusion: 1600 ml/m² in 16 Stunden = _____ ml
(Glucose 5% + NaCl 0,9% = 1:1)
in 1000 ml: 20 ml KCl 7,45%
10 ml Magnesium 20%

Tag 1, 2, 3 und 4: zusätzlich **Methotrexat, intraventrikulär** (siehe Durchführungsrichtlinien)

! Bitte die Dosismodifikationen bezüglich des Alters und der Toxizität sowie die Empfehlungen zur Supportivtherapie beachten !

Supportivtherapie für Element EIVS (CARBO+ETOPO) HIT-SKK 2000

Patient: _____

geb.: _____

Gewicht: _____ kg

Länge: _____ cm

KO: _____ m²

MANNIT 20%

40 ml/m²

= _____ ml

wenn Ausfuhr < 2/3 Einfuhr

HIRNÖDEMPROPHYLAXE/THERAPIE

nur wenn vor Beginn des Elementes oder unter der Therapie Hirndrucksymptome auftreten

DEXAMETHASON

0,15 mg/kg i.v.

= _____ mg

ANTIEMETISCHE PROPHYLAXE UND THERAPIE

wie gewohnt, z.B.:

Ondansetron (Zofran[®]) oder Tropisetron (Navoban[®])

A2.A Modifizierte Induktionschemotherapie MET-HIT 2000-BIS4

Nur für Kinder mit Medulloblastom M1-M4 unter 4 Jahren (Amendment 9 vom 05.12.05 und Amendment 14 vom 01.04.07). Behandlung nur in erfahrenen Zentren

Patient: _____

geb.: _____

Gewicht: _____ kg Länge: _____ cm KO: _____ m² Block Nummer: _____

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 6	Tag 15	Tag 15*	Tag 16*
<u>Methotrexat</u> 2 mg intraventrikulär	<u>Methotrexat</u> 2 mg Intraventrikulär	<u>Methotrexat</u> 2 mg Intraventrikulär	<u>Methotrexat</u> 2 mg Intraventrikulär			<u>Methotrexat</u> 2 mg Intraventrikulär	<u>Methotrexat</u> 2 mg Intraventrikulär
<u>Cisplatin</u> 3,5 mg/ kg 6 h Infusion	<u>Etoposid</u> (-phosphat) 4 mg/ kg/Tag 1 h Infusion	<u>Etoposid</u> (-phosphat) 4 mg/ kg/Tag 1 h Infusion				<u>Methotrexat</u> 5 g/ m ² 24 h Infusion	
<u>Vincristin</u> 0,05 mg/ kg i.v. (max. 2 mg)	<u>Cyclophos-</u> <u>phamid</u> 65 mg/kg 3 h Infusion	<u>Cyclophos-</u> <u>phamid</u> 65 mg/kg 3 h Infusion			<u>Vincristin</u> 0,05 mg/ kg i.v. (max 2 mg)	<u>CF-rescue</u> 15 mg/ m ² x6q6h Start h 36	
	<u>Mesna</u> Bolus 25 mg/kg + 65 mg/kg/Tag als 24-h- Infusion	<u>Mesna</u> Bolus 25 mg/kg + 65 mg/kg/Tag als 24-h- Infusion		<u>Beginn</u> <u>G-CSF</u> (G-CSF Pause ab Tag 14 s.u.)		4 Tage Pause G-CSF (Tag 14 -17 bei i.v. MTX- Gabe an Tag 15)	

* Bei nicht ausreichender hämatologischer Regeneration (> 500 Granulozyten/µl), Infekt, Transaminasen > 1,5 N individuell verschieben bis max. Tag 22. Falls am Tag 22 noch immer <500 Granulozyten/ µl, Kontaktaufnahme mit Studienzentrale. Mindestabstand zwischen intravenöser MTX-Gabe und Beginn des nächsten Blocks 14 Tage.

G-CSF Gaben sind obligat:

Dosis: 5 µg/kg s.c. (oder i.v.) von Tag 6 – 13, Weiterführung ab Tag 18 bis Neutrophile > 500 /µl (wenn i.v. MTX-Gabe an Tag 15 somit 4 Tage Pause). Der Mindestabstand zwischen der G-CSF-Gabe am Tag 13 und Beginn der MTX-Infusion am Tag 15 soll 48 Stunden betragen. G-CSF an Tag 18 nur verabreichen, falls MTX-Serumspiegel <0.25 µmol/l, ansonsten verschieben bis Spiegel erstmals <0.25 µmol/l.

Der Leukovorin-rescue beginnt zu Stunde 36 nach Beginn der MTX-Infusion (6 Gaben alle 6 Stunden, weitere Gaben je nach MTX-Spiegeln)

Der Mindestabstand zwischen den Blöcken beträgt 4 Wochen (Tag 29 = Tag 1). Bei inkompletter klinischer oder laborchemischer Regeneration (Cave Lebertoxizität, VOD) und verschobener i.v.-Gabe von Methotrexat (nach Tag 15) ist ein Mindestabstand von 5 Wochen (Tag 36 = Tag 1) einzuhalten. Eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich.

Nach dem 1. Block erfolgt die Stammzellsammlung:

dazu G-CSF Dosis ab 1. Tag mit ansteigenden Leukozyten erhöhen auf 10 µg/kg/d i.v. 24 h DI (oder 2 x 5 µg/kg s.c. oder i.v.), Richtlinien siehe Abschnitt 13.8.

Modifizierte Induktionschemotherapie MET-HIT 2000-BIS4 (Fortsetzung)

Bei Gefahr von Hirnödem bitte Infusionsmenge reduzieren.

Wenn vor Beginn oder unter der Therapie Hirndrucksymptome auftreten:

DEXAMETHASON 0,15 mg/kg i.v. = _____ mg

Tag 1:

Infusion: 1500 ml/m² in 12 Stunden = _____ ml

(Glucose 5% + NaCl 0,9% = 1:1)

+ 2,0 ml KCl 7,45% /100 ml = _____ ml
+ 1,2 ml Magnesium 20% /100 ml = _____ ml
+ 2,5 ml Ca-Gluconat 10% /100 ml = _____ ml
+ 10 ml **Mannit 20%** /100 ml = _____ ml

VINCRISTIN: 0,05 mg/kg i.v. (maximal 2,0 mg)

= _____ mg VCR

CISPLATIN 3,5 mg/kg

= _____ mg CDDP

in 70 ml/m² NaCl 0,9%
über **6 Stunden** infundieren

Start 6 Stunden nach Beginn der Hydratation

parallel zur Infusion

vor Cisplatin Gabe 40 ml/m² Mannit 20% = _____ ml i.v. als
Bolus

MTX i.v.r.: 2 mg - siehe Durchführungsrichtlinien (Abschnitt A2.4)

2. Infusion: 1500 ml/m² in 12 Stunden = _____ ml

(Glucose 5% + NaCl 0,9% = 1:1)

+ 2,0 ml KCl 7,45% /100 ml = _____ ml
+ 1,2 ml Magnesium 20% /100 ml = _____ ml
+ 2,5 ml Ca-Gluconat 10% /100 ml = _____ ml

Modifizierte Induktionschemotherapie MET-HIT 2000-BIS4 (Fortsetzung)

Tag 2 und 3:

ETOPOSID 4 mg/kg = _____ mg ETOPO

als Etoposidphosphat !
in kleiner Menge NaCl 0,9%
über 1 Stunde infundieren

MESNA: 25 mg/kg i.v. (Bolus)
vor der ersten Cyclophosphamid-Kurzinfusion

= _____ mg Mesna

CYCLOPHOSPHAMID: 65 mg/kg/d = _____ mg CP

als Kurzinfusion über 3 Stunden
in 100 ml/m² NaCl 0,9% = _____ ml
parallel zur Dauerinfusion

MESNA*: 65 mg/kg/24 Stunden

= _____ mg Mesna

Dauerinfusion 3000 ml/m² /24 Stunden
Glukose 5% + NaCl 0,9% = 1 : 1 = _____ ml Infus.
in 1000 ml : + _____ mg Mesna
+ 30 ml KCl 7,45%

MTX i.vtr.: 2 mg/ d - siehe Durchführungsrichtlinien (Abschnitt A2.4)

MAGNESIUM p.o.: ab Tag 2: 5 mmol/d (bis Tag 21)

Tag 4:

MTX i.vtr.: 2 mg/ d - siehe Durchführungsrichtlinien (Abschnitt A2.4)

24 Stunden Nachlauf nach Cyclophosphamid einhalten

ab Tag 6 (CAVE Unterbrechung ab Tag 14, s. S. 213)

G-CSF: 5 µg/kg s.c. oder i.v.

= _____ µg G-CSF

Modifizierte Induktionschemotherapie MET-HIT 2000-BIS4 (Fortsetzung)

Tag 15:

ALKALISIERUNG DES URINS mit Natriumbicarbonat 8,4 % (Nabic)

1. vor MTX-Infusion: (solange bis Urin-pH > 7,0)
NATRIUMBICARBONAT 8,4 %

60 ml Nabic 8,4% /m² = _____ ml
in 60 ml/m² Glucose 5% = _____ ml
(über 1 Stunde)
 2. während / nach MTX Infusion- wenn Urin-pH < 7,0: (bis MTX-Spiegel < 0,25 µmol/L):
40 ml Nabic 8,4% /m² = _____ ml
in 40 ml Glucose 5% /m² = _____ ml
(über 30 Minuten)
 3. bei häufigerem Abfall des Urin-pH < 7,0: zusätzlich 10 ml Nabic 8,4% /500 ml Infusion

FUROSEMID: 0,5 mg/kg i.v. vor MTX-Infusion = _____ mg Lasix®
und wenn Ausfuhr < 2/3 Einfuhr (6-stündig)

intravenös !	1/10 MTX in 30 Minuten infundieren	= _____ g MTX
	in 60 ml/m ² Glucose 5%	= _____ ml
	9/10 MTX in 23 ½ Stunden infundieren	= _____ g MTX
	in 3000 ml/m ² /23 ½ Std.	= _____ ml

VINCRISTIN: 0,05 mg/kg i.v. (maximal 2,0 mg)
= ____ mg VCR

CITROVORUMFAKTOR-RESCUE (LEUCOVORIN)

ab Stunde 36 ! nach MTX-Infusionsbeginn

Stunde 36, 42, 48, 54, 15 mg/m² = _____ mg = _____ Tablette(n)
60, 66 oder = _____ ml i.v.

Durchführung entsprechend den Rescue-Richtlinien.

Methotrexat-Spiegel Stunde 24, 36, 42, 48, 54 ins Rescue-Schema eintragen

Bei Ausscheidungsverzögerung weitere Kontrollen und Fortführung der Rescue.

Fortsetzung nächste Seite.

Modifizierte Induktionschemotherapie MET-HIT 2000-BIS4 (Fortsetzung)

Fortsetzung Tag 15 und 16:

MTX i.vtr.: **Je 2 mg/ d - siehe Durchführungsrichtlinien (Abschnitt A2.4)**

48 Stunden Nachlauf oder solange bis MTX-Spiegel < 0,25 µmol/L

NACHLAUF: 2000 ml/m² /24 Stunden = _____ ml

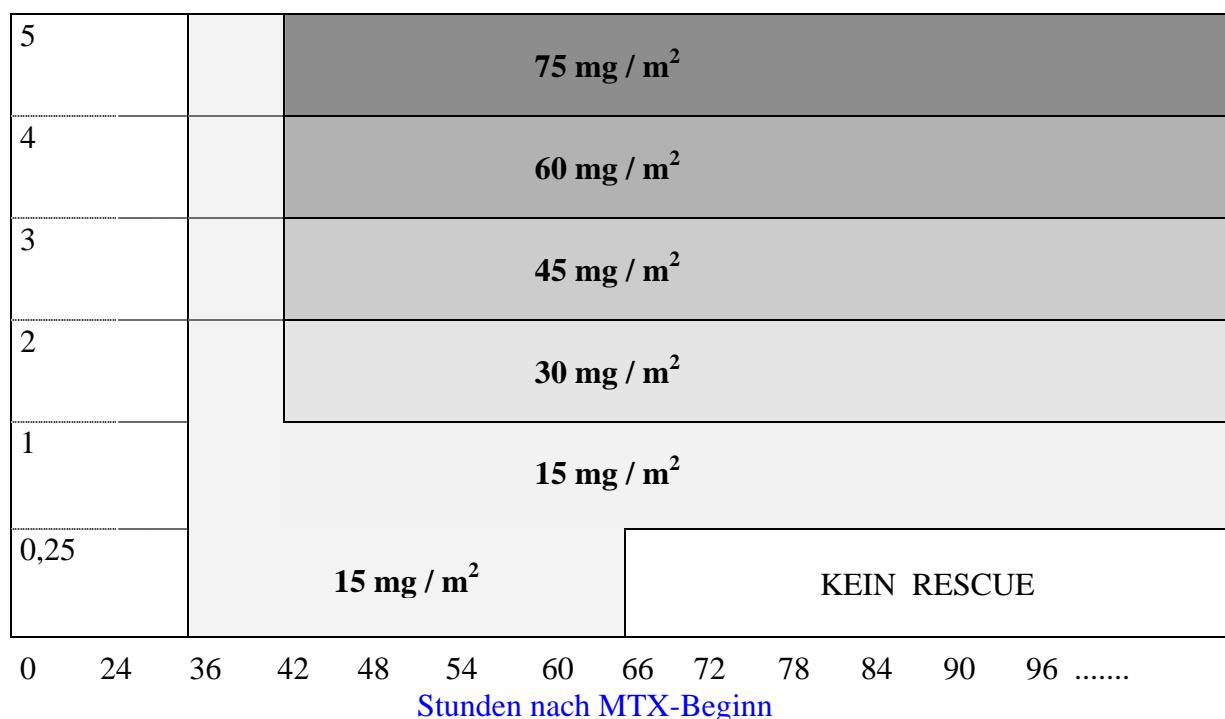
(Glucose 5% + NaCl 0,9% = 1:1)
+ 60 ml Nabic 8,4% / 1000 ml
+ 30 ml KCl 7,45% / 1000 ml

Bitte die **ausführlichen Hinweise zum Leukovorinrescue auf Seite 204** beachten (bei Beschreibung der Supportivmedikation zu SKK Element EIIIS, Abschnitt A2.2.2)

Abweichend dazu wird nach den modifizierten Induktionsblöcken MET-HIT 2000-BIS4 der Leukovorinrescue ab Stunde 36 verabreicht. Das entsprechende Dosisschema ist hier abgebildet.

Diagramm zur Anpassung der Leukovorindosis nach MTX-Spiegel nach modifiziertem Induktionsblock MET-HIT 2000-BIS4

MTX
µmol/l



Modifizierte Induktionschemotherapie MET-HIT 2000-BIS4 (Fortsetzung)

Stammzellsammlung:

nach 1. Block ab 1. Tag ansteigender Leukozyten G-CSF Dosis erhöhen:

Tag 1 – Tag 4

G-CSF: **10 µg/kg/d** 24 h DI (oder 2 x 5 µg/kg/d s.c. / i.v.)
= _____ µg G-CSF

Sammlung an Tag 5 und 6, dazu

G-CSF: **1 x 10 µg/kg/d** s.c.
= _____ µg G-CSF

Patient: _____

geb.: _____

Voraussetzungen für die intraventrikuläre MTX-Therapie:

1. **keine ZNS-Infektion**
 2. **Thrombozyten $\geq 30.000/\mu\text{l}$**
 3. **keine Liquorzirkulationsstörung (Symptome, STP, MRT/CT)**
 4. **MTX-Spiegel im Liquor $< 5 \mu\text{mol/L}$**
 5. **kein v.p./v.a.-Shunt (außer bei M+)**
 6. **Liquoreiweiß $< 80 \text{ mg/dl}$**

METHOTREXAT: (Ampulle a 5 mg in 2 ml ⇒ 2 mg in 0,8 ml)	intraventrikulär , altersunabhängige Einzeldosis: über Rickham-Kapsel oder Ommaya-Reservoir (über Shunt nur bei ZNS-Metastasierung)	2 mg MTX
---	--	-----------------

Cave: Kein anderes Medikament intraventrikulär geben!

Vorgehen:

Die Injektion ist von einem/r erfahrenen Arzt/Ärztin unter sterilen Bedingungen und Verwendung von Mundschutz, sterilen Handschuhen und sterilem Lochtuch durchzuführen. Der Patient sollte sich entspannt in halbliegender Position (ca. 45% Neigung des Kopfteils einer Behandlungsliege) befinden und auch einen Mundschutz tragen. Gründliche Hautdesinfektion (mindestens 3x) mit Providon-Jod Lösung, das antrocknen soll. Injektion kann mit einem 27-G Butterfly erfolgen. Bei Verwendung eines Ommaya-Reservoirs ist es erforderlich, **vor der Injektion 6x effektiv zu pumpen**; auch nach Ziehen der Nadel, muß nochmals 6x effektiv gepumpt werden unter Verwendung eines sterilen Tupfers über dem Reservoir. Anschließend wird die Punktionsstelle mit Providon-Jod Salbe und einem Pflaster versorgt.

Fortsetzung nächste Seite

Liquorentnahme und Injektion:

- Tag 1,3 u. 4:**
1. 2 ml Liquor aspirieren für Spülung nach MTX-Injektion
(ca. 4 ml beim Ommaya-Reservoir)
 2. 2 ml Liquor aspirieren für MTX- und Eiweißspiegel
nur am Tag 1 zusätzlich: 4 ml Liquor für Zytologie
 3. 2 ml Spritze, die 0,8 ml (= 2 mg) MTX enthält, mit Liquor auffüllen
 4. 2 mg Methotrexat injizieren
 5. 2 ml Liquor, der am Anfang entnommen wurde, injizieren
(ca. 4 ml bei Ommaya-Reservoir)
- Tag 2 !:**
- (2 Punktionen)
 4. 2 mg Methotrexat erst injizieren, wenn **MTX-Spiegel < 5 µmol/L**

Cave: Erhöhter MTX-Spiegel im Liquor ! (Rücksprache mit Studienleitung)

Zunächst sollte ein **Abnahmefehler** ausgeschlossen werden, insbesondere wenn es keinen Anhalt für eine Liquorzirkulationsstörung gibt und das Kind in gutem Zustand ist. Insbesondere bei Verwendung eines Ommaya-Reservoirs kann es durch eine zu geringe Spülmenge nach der MTX-Injektion, durch zu wenig Pumpen und durch zu geringe Abnahmemenge vor der Liquorentnahme für die Spiegelbestimmung zu fälschlicherweise erhöhten Liquor-MTX-Spiegeln kommen. Daher sollte der MTX-Spiegel nach Entnahme und Verwerfen von ca. 4 ml Liquor nochmals bestimmt werden.

Bei **toxischen Spiegeln** (z.B. MTX nach 48 h $> 5 \mu\text{mol/L}$) **Notfall-Maßnahmen** einleiten:

1. Entnahme von mindestens 20 - 30 ml Liquor
2. weitere Maßnahmen in Abhängigkeit von der Schwere der Intoxikation:
 - Leukovorin i.v. - nicht in den Liquorraum, da toxisch !!!
 - Dexamtheson i.v./oral
 - ventrikulolumbare Liquorspülung
 - Carboxypeptidase intrathekal
3. Rücksprache mit Studienleitung in Würzburg bzw. Prof. Bode in Bonn

A2.4. Hochdosis-Chemotherapie

HIT 2000

Induktionschemotherapie bei Spätrezidiven nach SKK (HIT 2000 BIS4) und bei Therapie von stPNET < 4 Jahre

Carboplatin/VP16-96h-DTI

Name:	Voraussetzungen:
Vorname:	Leukozyten: > 2000 / μ l
geb. am:	Granulozyten: > 500 / μ l
Gewicht: kg Länge: cm KOF:m ²	Thrombozyten: > 50.000 / μ l
	Kreatinin clearance:
	>
	50ml/min/1,73m ²

Verantwortliche Ärzte: /
(Datum/Unterschrift) (Datum/Unterschrift)

Datum	Tag	Medikament	Dosis	Applikation
	1 - 4	Carboplatin (Carboplat®) 200 mg/m²/Tag	_____ mg	DTI 24h
	1 - 4	VP-16 100 mg/m² (entspr. 113,6 mg/m ²) Etopophos® Start 6h nach Carboplatin	_____ mg	DTI 24h
	1 - 5 Bilanz !*	Hydrierung 3000 ml/m²/24h HG5[#] 3000 ml/m² KCl 7,45% 60 ml/m² Magnesium verla 60 ml/m² Zantic 5 mg/kg	_____ ml _____ ml _____ ml _____ ml	DTI 24h => _____ ml/h
	1 - 5	5-HT3-Antagonist	_____ mg	p.o./i.v. 1-3 x /Tag
	1 - 4	MTX i.vtr. 2 mg[§]	2 mg	i.vtr.

*) Bilanzierung: Bei Einfuhrplus > 1/3 => Mannit 20%.....40 ml/m² (bzw. 8 g Mannit/m²) als KI 15 min.

#) HG5 = Halblektrolytlösung, kann ersetzt werden durch Glucose 10% und NaCl 0.9% im Verhältnis 1:1

→ HG5 - Harbeske-Oxytrosin, kann ersetzt werden durch Glucosid 10% und NaCl 0,9% im Verhältnis 1:1

Zytotoxische Stammzellmobilisierung – Konventionelle Dosis: Cyclophosphamid

Name:

Vorname:

geb. am:

Gewicht: kg **Länge:** cm **KOF:** m²

Voraussetzungen:

Leukozyten: > 2000 / μ l

Granulozyten: > 500 / μ l

Thrombozyten: > 50.000 / μ l

Kreatininclearance:

8

Verantwortliche Ärzte: /
(Datum/Unterschrift) (Datum/Unterschrift)

Datum	Tag	Medikament	Dosis	Applikation
	1	Mesna (Uromitexan®) 1300 mg/m ² /Tag	_____ mg	vor CPM Bolus i.v.
	1	Cyclophosphamid (Endoxan®) 4000 mg/m ² /Tag	_____ mg	KI 4h
	1	Hydrierung 3000 ml/m²/24h		
		HG5[#]	_____ ml	
		KCl 7,45%	_____ ml	
		Mesna	_____ ml	DTI 24h
		Zantic	_____ ml	=> _____ ml/h
	1 - 5	5-HT3-Antagonist	_____ mg	p.o./i.v. 1-3 x /Tag

*) Bilanzierung: Bei Einfuhrplus > 1/3 \Rightarrow Furosemid 0,5 mg/kg Bolus i.v.

#) HG5 = Halbelektrolytlösung, kann ersetzt werden durch Glucose 10% und NaCl 0,9% im Verhältnis 1:1

Hochdosistherapie MET-HIT 2000-AB4 oder Spätrezidiv nach SKK (HIT2000-BIS4)

Thiotepa/Carboplatin/VP16-96h-DTI

Name:	<u>Voraussetzungen:</u>
Vorname:	Leukozyten: > 2000 / μ l
Geb. am:	Granulozyten: > 500 / μ l
Gewicht: kg Länge: cm KOF:m ²	Thrombozyten: > 50.000 / μ l
	Kreatininclearence: > 50ml/min/1,73m ²

Verantwortliche Ärzte: /
(Datum/Unterschrift) (Datum/Unterschrift)

Datum	Tag	Medikament	Dosis	Applikation
	(-8) - (-5)	Thiotepa (Thiotepa®) 150 mg/m²/Tag Start 1h vor Carboplatin	_____ mg	KI 1h
	(-8) - (-5)	Carboplatin (Carboplat®) 500 mg/m²/Tag	_____ mg	DTI 24h
	(-8) - (-5)	VP-16 250 mg/m² (entspr. 284 mg/m ² Etopophos®) Start 6h nach Carboplatin	_____ mg	DTI 24h
	(-9) - (-4)	Hydrierung 3000 ml/m²/24h	_____ ml	
	Bilanz !*	HG5# 3000 ml/m²	_____ ml	DTI 24h
		KCl 7,45% 60 ml/m²	_____ ml	
		Magnesium verla 60 ml/m²	_____ ml	
		Zantic 5 mg/kg	_____ ml	=> _____ ml/h
	(-8) - (-3)	5-HT3-Antagonist	_____ mg	p.o./i.v. 1-3 x /Tag
	(-8) - (-5)	MTX i.vtr. 2 mg §	2 mg	i.vtr.
	0	Stammzellretransfusion		
	ab (+5)	G-CSF 5 µg/kg/Tag bis ANC >1000/µl für 3 Tage	_____ µg	s.c.

*) Bilanzierung: Bei Einfuhrplus > 1/3 => Mannit 20%.....40 ml/m² (bzw. 8 g Mannit/m²) als KI 15 min.

#) HG5 = Halbelektrolytlösung, kann ersetzt werden durch Glucose 10% und NaCl 0,9% im Verhältnis 1:1

*) HG5 - Harbeckglytosing, kann ersetzt werden durch Glucosid 10% und NaCl 0,9% im Verhältnis 1:1

Hochdosistherapie MET-HIT 2000-BIS4**Hochdosistherapie: Carboplatin/VP16-96h-DTI**

Name:

Vorname:

Geb. am:

Gewicht: kg Länge: cm KOF:m²**Voraussetzungen:**

Leukozyten: > 2000 /µl

Granulozyten: > 500 /µl

Thrombozyten: > 50.000 /µl

Kreatinin clearance:>
50ml/min/1,73m²

Verantwortliche Ärzte: /

(Datum/Unterschrift)

(Datum/Unterschrift)

Datum	Tag	Medikament	Dosis	Applikation
	(-8) - (-5)	Carboplatin (Carboplat®) 500 mg/m²/Tag	_____ mg	DTI 24h
	(-8) - (-5)	VP-16 250 mg/m² (entspr. 284 mg/m ² Etopophos®) Start 6h nach Carboplatin	_____ mg	DTI 24h
	(-9) - (-4)	Hydrierung 3000 ml/m²/24h HG5[#] 3000 ml/m ² KCl 7,45% 60 ml/m ² Magnesium verla 60 ml/m ² Zantic 5 mg/kg	_____ ml _____ ml _____ ml _____ ml	DTI 24h => _____ ml/h
	(-8) - (-3)	5-HT3-Antagonist	_____ mg	p.o./i.v. 1-3 x /Tag
	(-8) - (-5)	MTX i.vtr. 2 mg	2 mg	i.vtr.
	0	Stammzellretransfusion		
	ab (+5)	G-CSF 5 µg/kg/Tag bis ANC >1000/µl für 3 Tage	_____ µg	s.c.

*) Bilanzierung: Bei Einfuhrplus > 1/3 => Mannit 20%40 ml/m² (bzw. 8 g Mannit/m²) als KI 15 min.

#) HG5 = Halbelektrolytlösung, kann ersetzt werden durch Glucose 10% und NaCl 0,9% im Verhältnis 1:1

Hochdosistherapie: Thiotepa/Cyclophosphamid

Name:

Vorname:

geb. am:

Gewicht: kg Länge: cm KOF:m²**Voraussetzungen:**Leukozyten: > 2000 / μ lGranulozyten: > 500 / μ lThrombozyten: > 50.000 / μ l

Kreatininclearence:

>
50ml/min/1,73m²

Verantwortliche Ärzte: /

(Datum/Unterschrift)

(Datum/Unterschrift)

Datum	Tag	Medikament	Dosis	Applikation
	(-4) - (-2)	Thiotepa (Thiotepa [®]) 300 mg/m ² /Tag	_____ mg	KI 1h
	(-4)	Mesna (Uromitexan [®]) 500 mg/m ² /Tag	_____ mg	vor CPM Bolus i.v.
	(-4) - (-2)	Cyclophosphamid (Endoxan [®]) 1500 mg/m ² /Tag	_____ mg	KI 1h
	(-5) - (-1)	Hydrierung 3000 ml/m ² /24h HG5 [#] 3000ml/m ² KCl 7,45% 60 ml/m ² Zantic 5 mg/kg Mesna 1500 mg/m ² (Mesna nur Tag -4 bis -1)	_____ ml _____ ml _____ ml _____ ml	DTI 24h => _____ ml/h
	(-4) - (-1)	5-HT3-Antagonist	_____ mg	p.o./i.v. 1-3 x /Tag
	(-4) - (-1)	MTX i.vtr. 2 mg	2 mg	i.vtr.
	0	Stammzellretransfusion		
	ab (+5)	G-CSF 5 μ g/kg/Tag bis ANC >1000/ μ l für 3 Tage	_____ μ g	s.c.

*) Bilanzierung: Bei Einfuhrplus > 1/3 => Furosemid 0,5 mg/kg Bolus i.v.

#) HG5 = Halbelektrolytlösung, kann ersetzt werden durch Glucose 10% und NaCl 0,9% im Verhältnis 1:1

CTC (Common Toxicity Criteria)
Klassifikation von akuten Nebenwirkungen

Hämatologie

Grad	0	1	2	3	4
Hämoglobin [g/l]	Altersnorm	> 100	80 - 100	65 - 79	< 65
Leukozyten [G/l]	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
Granulozyten [G/l]	≥ 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Thrombozyten [G/l]	≥ 100	75 - 99	50 - 74,9	25 - 49,9	< 25

Gehör

Grad	0	1	2	3	4
Hörvermögen	N	Asymptomatischer Hörverlust, nur audiometrisch faßbar	mäßige Symptomatik: Tinnitus, geringe Hypakusis bei Audiometrie	stark beeinträchtigender Hörverlust, Korrektur mit Hörgerät nötig	nicht korrigierbare Ertaubung
Audiometrie	kein Hörverlust	≤ 15 dB bei ≤ 2 kHz	16 - 30 dB bei ≤ 2 kHz	31 - 60 dB bei ≤ 2 kHz	> 60 dB bei ≤ 2 kHz

Neurologie

Grad	0	1	2	3	4
Zentrale Neurotoxizität	keine	Vorübergehend Lethargie	Somnolenz <50% der Zeit; mäßige Desorientierung	Somnolenz >50% der Zeit; erhebliche Desorientierung; Halluzination	Koma, Krämpfe
Periphere Neurotoxizität	keine	Parästhesien	schwere Parästhesien u/o milde Schwäche	unerträgliche Parästhesien; deutl. motorische Verluste	Paralyse

Infektion / Fieber

Grad	0	1	2	3	4
Infektion	keine	Leicht	mäßig; ohne Erreger-nachweis; Antibiotika nötig	schwer; mit Erreger-nachweis; i.v.-Antibiotika	lebensbedrohliche Sepsis; Hypotonie
Fieber [°C]	keines	37,1 - 38	38,1 - 40	> 40 für < 24 h	> 40 für ≥ 24 h

Niere

Grad	0	1	2	3	4
Kreatinin	Altersnorm (N)	< 1,5 x N	1,5 - 3,0 x N	3,1 - 6,0 x N	> 6,0 x N
Proteinurie [g/l]	keine	< 3	3 - 10	> 10	Nephrot. Syndrom
Hämaturie	keine	Mikroskopisch	makroskop. ohne Koagel	makroskop. mit Koagel	Transfusion erforderlich
Kreatinin-Clearance (ml/min x 1,73 m²)	≥ 90	60 - 89	40 - 59	20 - 39	≤ 19

Übelkeit / Erbrechen

Grad	0	1	2	3	4
Übelkeit	keine	Ausreichende Nahrungs-aufnahme	kann essen, aber deutl. verminderte Aufnahme	praktisch keine Nahrungs-aufnahme	-
Erbrechen [Anzahl Episoden in 24 h]	0	1	2 - 5	6 - 10	> 10 oder TPN erforderlich

Allgemeinsymptome

Grad	0	1	2	3	4
Gewichtsabnahme	< 5 %	5,0 - 9,9 %	10,0 - 19,9 %	≥ 20 %	-
Alopezie	keine	Minimal, nicht auffallend	mäßig fleckig, deutlich erkennbar	komplett, aber reversibel	komplett und irreversibel

Schleimhaut / Gastrointestinaltrakt

Grad	0	1	2	3	4
Stomatitis Mukositis	keine	Schmerzlose Erosionen, Erythem	mäßig schmerhaftes Erythem oder Erosionen, feste Nahrung möglich	stark schmerhaftes Erythem oder Ulzerationen, nur flüssige Nahrung	TPN oder PEG erforderlich
Diarrhoe [Anstieg Stuhlfrequenz/Tag]	keine	2 - 3	4 - 6 oder nächtl. Stühle oder leichte Bauchkrämpfe	7 - 9 oder Inkontinenz oder starke Bauchkrämpfe	≥ 10 oder blutiger Durchfall oder TPN erforderlich
Obstipation	keine	geringe Obstipation	mäßige Obstipation	starke Obstipation, beginnend Subileus	Ileus > 96 Stunden

Haut

Grad	0	1	2	3	4
Hautveränderungen	keine	Erythem	trockene Desquamation; Vaskulitis; Pruritus	feuchte Desquamationen; Ulzerationen	Exfoliative Dermatitis, Nekrosen

Leber

Grad	0	1	2	3	4
Bilirubin	$\leq 1,25 \times N$	$1,26 - 2,5 \times N$	$2,6 - 5 \times N$	$5,1 - 10 \times N$	$> 10 \times N$
SGOT/SGPT	Altersnorm (N)	$\leq 2,5 \times N$	$2,6 - 5,0 \times N$	$5,1 - 20,0 \times N$	$> 20 \times N$

Lunge

Grad	0	1	2	3	4
Dyspnoe	keine	keine Symptome, path. Lufu-Test	Dyspnoe unter starker Belastung	Dyspnoe unter normaler Belastung	Ruhedyspnoe

Herz

Grad	0	1	2	3	4
Kardiomyopathie	keine	asymptomatisch, EF-Abfall $< 20\%$ vom Ausgangswert	asymptomatisch, EF-Abfall $> 20\%$ vom Ausgangswert	mild, medikamentös kompensiert	schwere, refraktäre Herzschwäche
LV-EF Echokardiographie	$> 30\%$	$26\% - 30\%$	$21\% - 25\%$	$16\% - 20\%$	$< 16\%$

N= Normalbereich

TPN= Totale parenterale Ernährung

PEG= Perkutane endoskopische Gastrostomie

LV-EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion

A4. Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

HIT 2000

Patient: Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____._____._____ Patientennummer: _____

Meldende / behandelnde Klinik: Ansprechpartner / Name: _____

behandelnde Klinik: Telefon / Fax: _____

Klinik: Datum / Unterschrift _____

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die unter der Therapie auftreten müssen dokumentiert und umgehend, d.h. **innerhalb von 24 Stunden**, der Studienzentrale in Würzburg gemeldet werden.

Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen werden gezählt:

- Jeder Todesfall, unabhängig von der Todesursache
- Lebensbedrohliche / -bedrohende Erkrankungen
- Ereignisse, die zu einer permanenten schweren Behinderung führen
- Überdosierung, die zu Symptomen führt

Datum des Ereignisses: _____._____._____

Genaue Beschreibung des Ereignisses:

Art, Beginn, Dauer, Ausprägung/Schweregrad, Kausalität, ggf. eingeleitete Maßnahmen.

Im Zusammenhang stehende Krankheitszeichen, Symptome und Laborveränderungen sollen zu einer einzigen Erkrankung zusammengefaßt werden.

Studienleitung*: PD Dr. med. S. Rutkowski
Dr. med. F. Deinlein
Univ.-Kinderklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

HITCHEM@mail.uni-wuerzburg.de

FAX: 0931-201-27722, 27772

Tel.: 0931-201-27839 Dokumentation

*) Graz für Österreich

Randomisierung nur bis zum 31.12.2006

Multizentrische Therapie-Optimierungsstudie HIT 2000 zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakraniell lokalisierter Medulloblastom

nur Patienten 4 - 21 Jahre mit Medulloblastom ohne Metastasen

Behandelnde Klinik / Ort: _____

Patient (Vor- u. Nachname): _____

Geburtsdatum: ____ . ____ . ____

Operationsdatum: ____ . ____ . ____

Histopathologische Diagnosesicherung

Material an Referenzzentrum verschickt am: ____ . ____ . ____

MRT (kraniell u. spinal, prä- u. früh postoperativ)

an Studienzentrale verschickt am: ____ . ____ . ____

Liquordiagnostik an Studienzentrale verschickt am: ____ . ____ . ____

Meldung am: ____ . ____ . ____ Unterschrift (Ärztin/Arzt): _____

*Bitte die **Histologie „Medulloblastom“** in Bonn bestätigen lassen !*

*Das prä- und früh postoperative **kranielle MRT/CT**, das **spinale MRT** und Zytocentrifugen-präparate von **Lumbal-Liquor** müssen der Studienleitung für die Randomisierung vorliegen !*

Randomisierungs-Ergebnis

- Konventionelle Strahlentherapie mit Erhaltungchemotherapie**
- Hyperfraktionierte Strahlentherapie mit Erhaltungchemotherapie**

Datum: ____ . ____ . ____ Unterschrift: _____

Vielen Dank für die Meldung Ihres neuen Patienten, der im Rahmen der Studie HIT 2000 behandelt werden soll. **Bitte beachten Sie das Ergebnis der Randomisierung.** Wir hatten uns zu Beginn der Studie alle bereit erklärt, die Therapie entsprechend der Randomisierung durchzuführen. Nur in speziell-en Ausnahmefällen darf davon nach Rücksprache mit der Studienleitung abgegangen werden.

Studienleitung*: **PD Dr. med. S. Rutkowski**
Dr. med. F. Deinlein

HITCHEM@mail.uni-wuerzburg.de

Univ.-Kinderklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

FAX: 0931-201-27722, 27772

Tel.: 0931-201-27839 Dokumentation

- für Österreich: Prof. Dr. Ch. Urban, Graz

1.1. Neurochirurgisches Ausmaß der Resektion

- Totale Resektion operationsmikroskopisch kein Resttumor mehr nachweisbar
- Subtotale / nahezu totale Resektion mehr als 90 % des Tumors konnten entfernt werden
- Partielle Resektion (kleiner Rest) mehr als 50 % aber höchstens 90 % des Tumors konnten entfernt werden
- Partielle Resektion (großer Rest) mehr als 10 % aber höchstens 50 % des Tumors konnten entfernt werden
- Biopsie ≤ 10 % des Tumors konnten entfernt werden

1.2. Frühpostoperative radiologische Kontrolle des operativen Resektions-Ausmaßes

- Totale Resektion kein erkennbarer Resttumor auf dem früh postoperativen MRT/ CT, das ohne und mit Kontrastmittel durchgeführt wurde.
- Subtotale / nahezu totale Resektion girlandenförmige Anreicherung des Kontrastmittels im Bereich der Operationshöhle (Rand).
- Partielle Resektion Resttumor einer ausmeßbaren Größe*:
 - Resektion mehr als 50 %
 - Resektion mehr als 10 % aber höchstens 50 %
 - Resektion ≤ 10 %

2.1. Neuroradiologische Response-Kriterien (Tumor / Metastasen)

- Kompletter Response **CR:** Es ist radiologisch keine Tumormanifestation (Primärtumor, Rezidiv oder Metastase(n)) mehr nachweisbar.
- Partieller Response **PR:** Es ist nur noch weniger als 50 % jeder vorherigen Tumormanifestation* nachweisbar und es gibt keinen Anhalt für eine Tumorprogression oder neue Tumormanifestation.
- Gemischter Response **MR:** Kompletter oder partieller Response einiger Tumormanifestationen bei gleichzeitigem Wachstumsstillstand anderer Tumormanifestationen.
- Geringer Response **IMP:** Jede vorherige Tumormanifestation hat sich um ≤ 50 % aber > 25 % zurückgebildet* (IMP = improvement).
- Kein Response **SD:** Keine Tumorrückbildung* von > 25 % aber auch keine Tumorprogression und keine neue Tumormanifestation (SD = stable disease).
- Progression/Rezidiv **PD:** Größenzunahme* einer Tumormanifestation um > 25 % und/oder Auftreten neuer Tumormanifestationen.

2.2. Response-Kriterien bei positiver Liquorzytologie

- Kompletter Response **CR:** Zweimalig negative Liquorzytologie im Verlauf der Therapie.
- Kein Response **NR:** Verminderte, gleichbleibende oder zunehmende Zahl an Tumorzellen im Liquor
- Progression **PD:** erneutes Auftreten von Tumorzellen im Liquor nach vorher-gehendem CR.

3. Neuroradiologische Remissionskriterien:

- Komplette Remission **CR:** Es ist keine Tumormanifestation mehr nachweisbar.
- Partielle Remission **PR:** Es ist weniger als 50 % jeder Tumormanifestation* nachweisbar und es gibt keinen Anhalt für eine Tumorprogression oder neue Tumormanifestationen.
- Stabile Erkrankung **SD:** Es ist noch mindestens 50 % bei mind. einer Tumormanifestation* nachweisbar und es gibt keinen Anhalt für eine Tumorprogression oder neue Tumormanifestationen.
- Progression/Rezidiv **PD:** Größenzunahme* einer Tumormanifestation um > 25 % und/oder Auftreten neuer Tumormanifestationen.

Da die Remissionskriterien sinngemäß mit den Responsekriterien übereinstimmen, werden die gleichen Abkürzungen benutzt. Die Responsekriterien beschreiben den dynamischen Prozess unter der Therapie. Die Remissionskriterien beschreiben nach Abschluß der Therapie den Zustand, der mit einem bestimmten Therapiekonzept erreicht wurde.

***) Größenbestimmung im MRT/CT**

Gemessen werden die 3 größten Durchmesser in den 3 Raumebenen. Als Schätzung des Volumens wird das Produkt dieser 3 Durchmesser gebildet und in Anlehnung an die Formel für das Rotations-ellipsoid durch 2 dividiert. Das errechnete Volumen wird in cm^3 angegeben. Parallel dazu wird die Größenbestimmung wie in der Vorstudie auch in cm^2 durchgeführt. Hierbei wird das Produkt in cm^2 aus der Schicht mit dem größten Tumordurchmesser und aus dem in derselben Ebene senkrecht dazu verlaufenden Durchmesser gebildet.

4. Überlebenszeiten

- Progressionsfreies Überleben (**PFS**): Der Zeitraum beginnt am Tag der Operation bzw. am Tag des Beginns der präoperativen Chemotherapie und endet mit dem Auftreten eines Tumorrezidivs (bei vorheriger CR) oder einer Tumorprogression bei Resttumor bzw. mit dem Auftreten einer neuen oder mit der Progression einer vorbestehenden Metastase oder einem tumorbedingten Tod. Bei einem Todesfall, der nicht mit der Tumorerkrankung zusammenhängt, und beim Auftreten eines Zweitmalignoms wird der Patient zum Zeitpunkt des Auftretens des entsprechenden Ereignisses zensiert.

- Ereignisfreies Überleben (EFS): Der Zeitraum beginnt am Tag der Operation bzw. am Tag des Beginns der präoperativen Chemotherapie und endet mit dem Auftreten eines Tumorrezidivs (bei vorheriger CR) oder einer Tumorprogression bei Resttumor bzw. mit dem Auftreten einer neuen oder mit der Progression einer vorbestehenden Metastase. Als Ereignis wird auch der Tod eines Patienten, unabhängig von der Todesursache, das Auftreten eines Zweitmalignoms und ein therapiiebedingter toxischer Zwischenfall gerechnet.
- Gesamt-Überleben (S): Der Zeitraum beginnt am Tag der Operation bzw. am Tag des Beginns der präoperativen Chemotherapie und endet mit dem Tod eines Patienten, unabhängig von der Todesursache.

5. Leukenzephalopathie (Hauptstudie, Begleitstudie 4)

- Grad **0**: keine Marklagerveränderungen erkennbar.
- Grad **I**: punkt- oder fleckförmige Signalsteigerung im T2-gewichteten Bild.
- Grad **II**: fleckförmig konfluierende Signalsteigerung im T2-gewichteten Bild.
- Grad **III**: flächig konfluierende Signalsteigerung im T2-gewichteten Bild.

6. Intelligenzquotient (Hauptstudie, Begleitstudien 1.1., 1.2., 1.3.)

Die den Intelligenzquotienten (IQ) zugrundeliegenden Tests werden in den jeweiligen Begleitstudien beschrieben.

7. Lebensqualität (Hauptstudie, Begleitstudien 1.1., 1.2., 1.3.)

Der Lebensqualitätscore soll entsprechend zu den Konzepten zur Lebensqualität für die folgenden Bereiche bestimmt werden:

1. krankheitsbedingte körperliche Beschwerden
2. emotionale Verfassung und mentale Leistungsfähigkeit
3. Funktionstüchtigkeit im Alltagsleben
4. Ausgestaltung der zwischenmenschlichen Beziehungen

Aus den in der Begleitstudie verwendeten Materialien (Fragebogen/Tests) wird für die genannten 4 Bereiche auf 8-teiligen Ratingskalen jeweils ein Lebensqualitätscore einschließlich eines Summenscores der 4 Bereiche bestimmt.

A7.1. Patienten- und Elterninformationen --- Behandlungsstudie HIT 2000

zum Aufklärungsgespräch über die Behandlung eines bösartigen Hirntumors

ausgehändigt am: _____ durch: _____

Lieber Patient, Liebe Eltern,

bei Ihnen/Ihrem Kind wurde ein bösartiger Hirntumor: _____ festgestellt. Bevor Sie einwilligen, daß Sie/Ihr Kind im Rahmen der Studie HIT 2000 behandelt werden/wird, lesen Sie bitte aufmerksam die folgenden Informationen über die Grundlagen, Ziele und die Durch-führung der Studie. Markieren Sie Abschnitte, die Sie nicht verstanden haben und im Aufklärungs-gespräch noch einmal besonders erklärt werden müssen.

Grundlagen

Hirntumoren sind mit ca. 20% aller Krebserkrankungen die häufigsten Tumoren im Kindesalter. In der Bundesrepublik erkranken jährlich ca. 350 Kinder unter 15 Jahren neu an einem Hirntumor. Die Ursachen für das Entstehen eines Hirntumors (z.B. Krebsgene) und die Hintergründe ihres bösartigen Verhaltens sind noch weitgehend unbekannt. Eine Aufklärung ist nur durch wissenschaftlichen Unter-suchungen an Tumormaterial, Blut und Hirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) möglich. Der häufigste bösartige Hirntumor ist im Kindesalter der sog. primitiv neuroektodermale Tumor (PNET), der zu 85% vom Kleinhirn ausgeht und dann Medulloblastom genannt wird. Er entstehen wahrscheinlich aus einer nicht ausgereiften Vorläuferzelle des Gehirns. Mit einem Anteil von 10% ist das Ependymom der 3.-häufigste Hirntumor bei Kinder. Es entsteht überwiegend im Bereich der inneren Auskleidung der Hirnkammern. Ependymome von geringerer Bösartigkeit (Bösartigkeitsgrad II) werden abge-grenzt von solchen mit gesteigerter Bösartigkeit (Grad III), die in der Regel schneller wachsen und zur Tumorabsiedelung (Metastasen) neigen.

In den ersten drei Lebensjahren werden 20% aller Hirntumoren des Kindesalters entdeckt. Bei jüngeren Kindern verhalten sich die Hirntumoren wesentlich bösartiger als bei älteren Kindern oder Erwachsenen. Daher traten bei jüngeren Kindern früher und häufiger Rückfälle auf, weshalb ihre Heilungschance früher sehr gering war. Da in den ersten Lebensjahren das noch nicht voll ausgereifte Gehirn sehr empfindlich gegenüber schädigenden Einflüssen des Tumors und der Behandlung ist, waren Langzeitfolgen wie z.B. Störungen der geistigen Entwicklung, des Kurzzeitgedächtnis und der Konzentration sowie der normalen Hormonbildung mit der Folge eine Verminderung des Körper-längenwachstums oder einer Schilddrüsenunterfunktion besonders häufig und ausgeprägt. Dadurch wurde die Lebensqualität der wenigen geheilten Kinder erheblich beeinträchtigt. Da die Bestrahlung des Gehirns eine der Ursachen dieser Langzeitfolgen war, ist man derzeit im Rahmen von Therapie-studien bestrebt, die Bestrahlung durch eine intensive Chemotherapie bei möglichst vielen jungen Kindern vollständig oder teilweise zu ersetzen.

Kinder mit Krebserkrankungen sollten immer im Rahmen von kontrollierten Studien behandelt werden, da in den Studien die bestmöglichen Untersuchungs- und Behandlungsverfahren nach dem neuesten Stand internationaler Erkenntnisse eingesetzt werden. Die Behandlung bösartiger Hirn-tumoren besteht in der Regel aus der Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Die Heilungsraten von Kindern, die in Deutschland in den 80er Jahren an einem Medulloblastom oder Ependymom behandelt wurden, war mit nicht ganz 40% sehr unbefriedigend. Daher entschlossen sich die Kinderkrebsspezialisten in

Deutschland und Österreich eine Arbeitsgruppe für Hirntumoren zu gründen mit dem Ziel, im Rahmen von Hirntumorbehandlungsstudien (HIT-Studien) die Heilungs-chancen von Kindern mit Hirntumoren zu verbessern.

Die Studie HIT 2000 sieht vor, allen Patienten bis zu einem Alter von 21 Jahren, die an einem Medulloblastom/PNET oder Ependymom erkrankt sind, eine nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse bestmögliche und ausgewogene Behandlung zu bieten. Dazu baut die Studie in erster Linien auf den Ergebnissen der vorangegangenen Studien HIT'91 für Kinder ab 3 Jahren und HIT-SKK'92 für Kinder unter 3 Jahren mit bösartigen Hirntumoren auf.

Die Operation

Die sofortige Operation ist bei Kindern, die sich durch den Tumor in einer lebensbedrohlichen Lage befinden, von großer Bedeutung. Am so gewonnenen Tumormaterial kann dann durch die fein-geweblche Untersuchung die Art des Tumors festgestellt werden. Ziel der Operation ist die operationsmikroskopisch vollständige Entfernung des Tumors, da dadurch bei Kindern ohne Tumor-absiedlungen (Metastasen) die Überlebensraten verdoppelt werden konnten im Vergleich zu Kindern, bei denen im Magnetresonanztomogramm (MRT) oder Computertomogramm (CT), das früh-zeitig nach der Operation durchgeführt wurde, noch ein Resttumor nachweisbar war. Dennoch verbietet sich ein schonungsloses neurochirurgisches Vorgehen, das zu schweren lebenslangen Schäden führt. Im Zweifelsfall soll eher ein Resttumor belassen werden, da er durch die zunehmend verbes-erte Strahlen- und Chemotherapie erfolgreich bekämpft werden kann. Bei nicht akut bedrohten Kindern, die bereits von Anfang an Tumorabsiedlungen (Metastasen) insbesondere im Gehirn oder Rückenmark haben, kann zunächst auf die Operation verzichtet werden, um den Beginn der not-wendigen Chemotherapie nicht zu verzögern.

Der Zugang zu einer Hirnkammer für die direkte Chemotherapie

Bei kleinen Kindern mit einem Medulloblastom und bei Patienten mit Tumorabsiedlungen (Metastasen) wird vom Neurochirurgen ein Zugang zu einer Hirnkammer gelegt. Über dieses 'Ommaya-Reservoir' bzw. diese 'Rickham-Kapsel' kann ein Medikament direkt in die Hirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) gegeben werden. Diese sogenannte „intraventrikuläre“ Behandlung ist von experimenteller Natur und unsere Erfahrungen sind noch begrenzt. Aber im Rahmen der voraus-gegangenen Pilotstudie waren nur sehr selten Blutungen oder Infektionen im Gehirn aufgetreten. Auch andere akute Nebenwirkungen und schwere Veränderungen an der weißen Hirnsubstanz (Leukenze-phalopathie) wurden nur selten beobachtet.

Die Behandlung mit Zellgiften (Chemotherapie)

Bösartige Hirntumoren wachsen auch in gesundes Hirngewebe hinein und breiten sich entlang der Hirnhäute und über die Hirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) aus. Daher kann die alleinige opera-tive Entfernung (Resektion) des Tumors zu keiner Heilung führen. Erst nach Einführung der anschließenden (postoperativen) Strahlentherapie wurden Heilungen erzielt. Bei Kindern mit einem Medulloblastom konnten durch eine zusätzlich Behandlung mit Medikamenten, die Tumorzellen vernichten können (=Chemotherapie) die Heilungs-raten deutlich verbessert werden. Derzeit kann bei älteren Kindern und Jugendlichen die Erhaltungchemotherapie, die auch in dieser Studie nach der Bestrahlung zur Anwendung kommt, und bei jüngeren Kindern eine intensive Chemotherapie direkt nach der Operation als Standard gelten. Auch bei der Behandlung des sehr bösartigen Ependymoms (Grad III) gehen wir aufgrund eigener (HIT-Studien) und internationaler Erfahrungen von einer Wirksamkeit einer zusätzlichen Chemotherapie aus, wenngleich diese noch nicht ganz sicher belegt werden konnte. Daher wollen wir in der Behandlungsstudie HIT 2000 keinem Kind eine entsprechende Chemotherapie vorenthalten, wenngleich uns bewußt ist, daß diese

Chemotherapie nicht ohne Nebenwirkungen durchzuführen ist. Nach unserer Einschätzung ist jedoch die Chance, daß mehr Kinder durch die intensive Chemotherapie überleben, größer, als daß wir ihnen mit dieser Therapie bleibend schaden.

Die Nebenwirkungen der Chemotherapie

Bei der Chemotherapie werden hochwirksame Zellgifte verabreicht, die den ganzen Organismus des Kindes treffen. Außer Haarausfall können folgende Organe in ihrer Funktion gestört werden: Schleimhäute, Knochenmark (Blutbildung), Infektabwehr, Nieren, Gehör, Gehirn und Nervensystem, Leber, Lunge und Eierstöcke/Hoden. Selten können nach einer solchen Behandlung auch Zweit-Tumoren auftreten. Besonders ausgeprägt sind diese Nebenwirkungen nach einer Hochdosis-chemotherapie, bei der die Menge der verabreichten Medikamente so gesteigert wird, daß dadurch die Blutbildung im Knochenmark dauerhaft zerstört wird. Daher benötigen die Kinder anschließend Blutbildungszellen, die ihnen vor der Chemotherapie aus ihrem eigenen Blut entnommen wurden. Den möglichen Nebenwirkungen einer Chemotherapie wird durch eine Dosierung, die sich nach dem Alter und der Körperoberfläche richtet, und genaue zeitliche Abfolge der Medikamentengaben Rechnung getragen. Vorbeugende Maßnahmen (z.B. gegen Übelkeit und Erbrechen) sollen die Nebenwirkungen in erträglichen Grenzen halten oder teilweise völlig verhindern. Die Nebenwirkungen und möglichen Komplikationen der Chemotherapie müssen jedoch vor dem Hintergrund gesehen werden, daß die Heilungschancen nach Operation und Bestrahlung verbesserungsbedürftig und die Langzeitfolgen der Bestrahlung bei jungen Kindern nicht akzeptabel sind.

Die Strahlentherapie

Bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen ist eine Verstärkung (Intensivierung) der Chemo-therapie im Vergleich zu unseren Vorstudien nicht möglich, da sie sonst nicht mehr verträglich wäre. Es ist nun vorstellbar, daß die Wirksamkeit der Behandlung durch neuere Anwendungsmöglichkeiten der Strahlentherapie weiter gesteigert werden kann. In einer Studie (San Francisco) konnte die Heilungsrate von Kindern mit Medulloblastom durch eine zweimal tägliche Strahlenbehandlung mit verringelter Einzelbestrahlungsdosis und erhöhter Gesamtdosis weiter verbessert werden. In einer New Yorker Studie wurde eine kombinierte Strahlen und Chemotherapie mit ebenfalls täglich zwei Strahlenbehandlungen durchgeführt mit einer sehr guten Kontrolle der Tumorerkrankung. Auch bei Patienten mit einem Ependymom führte die Kombination von einer 2x /Tag durchgeführten Bestrahlung mit einer intensiven Chemotherapie zu überraschen hohen Überlebensraten. In der Studie HIT 2000 wird jetzt untersucht, ob die 2-malige Bestrahlung pro Tag mit einer geringeren Einzelbestrahlungsdosis (= "hyperfraktionierte" Strahlentherapie) im Vergleich zur sogenannten „konventionellen“ Bestrahlung 1-malig pro Tag mit höherer Einzeldosis auch in Deutschland und Österreich zu einer weiteren Verbesserung der Heilungsraten führt.

Grundlage für dieses Verfahren der hyperfraktionierten Bestrahlung ist die Erkenntnis, daß durch kleinere Einzeldosen das gesunde Gewebe besser geschont wird als das Tumorgewebe. Dadurch ergäbe sich dann eine Schonung des Normalgewebes und eine (durch die höhere Gesamtdosis) verstärkte Wirksamkeit auf das Tumorgewebe. Das gilt insbesondere für die Langzeitfolgen wie Schäden am gesunden Hirngewebe und Hormon-/Wachstumsstörungen. Beispielsweise trat eine Schilddrüsenunterfunktion nach einer hyperfraktionierten Bestrahlung deutlich seltener auf als nach 1 x täglicher Behandlung. Akutnebenwirkungen wie Hautreizungen, Kopfschmerzen und Übelkeit waren in den amerikanischen Untersuchungen der hyperfraktionierten Bestrahlung nicht häufiger aufgetreten als bei der bisher praktizierten konventionellen Bestrahlung.

Die Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung

Zu Beginn der Bestrahlung können durch Reizung der Hirnhäute Hirndrucksymptome auftreten, die sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen äußern können. Neben lokalen Reizerscheinungen der Haut im Bestrahlungsfeld wie Trockenheit und Rötung, kann auch eine Schluckstörung sowie Haarausfall auftreten. Die Knochenmarkfunktion kann bei Behandlung des gesamten Zentralen Nervensystems eingeschränkt werden. An radiogenen Spätfolgen können altersabhängige Verkürzungen des Längenwachstums durch Bestrahlung der Wirbelsäule auftreten. Ferner sind auch Langzeitnebenwirkungen an den gesunden Organen Gehirn, Auge, Ohr, Gefäße und Hirnanhang- sowie Schilddrüse trotz optimierter Bestrahlungsplanung und exakter Dosierung nicht vollständig auszuschließen, was möglicherweise die lebenslange Einnahme von Medikamenten, psychointellektuelle Entwicklungsstörungen und neurologische Einschränkungen einschl. Lähmungen zur Folge haben kann. Selten können nach einer Bestrahlung auch Zweittumoren auftreten.

Wichtig:

Der verantwortliche Radiotherapeut wird zusätzlich ein studienbezogenes Informationsgespräch führen. Das Einverständnis für die Strahlentherapie muß darüberhinaus mit den üblichen Aufklärungsbögen zusätzlich und getrennt eingeholt werden.

Die Ziele der Studie

Angestrebgt wird eine vergleichsweise hohe Heilungsrate bei allen Studienpatienten durch die Steigerung der Wirksamkeit der Chemotherapie und/oder Bestrahlung im Vergleich zu den voran-gegangenen Studien HIT'91 und HIT-SKK'92 sowie durch eine Qualitätskontrolle der drei Behandlungsarten Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Insbesondere durch die Einführung der oben geschilderten hyperfraktionierten Strahlentherapie erwarten wir eine Steigerung der Überlebensraten älterer Kinder und junger Erwachsener. Angestrebgt wird aber auch eine vergleichsweise geringe Rate und Ausprägung möglicher Spätfolgen der Therapie und eine hohe Lebensqualität der geheilten Patienten durch den Verzicht auf eine Bestrahlung oder Absenkung der Bestrahlungsdosis auf Gehirn und Rückenmark bei jüngeren Kindern mit Medulloblastom/PNET, durch die oben geschilderte 'Hyperfraktionierung' der Bestrahlung von Gehirn und Rückenmark bei Patienten ab 4 Jahren mit Medulloblastom/PNET und durch den Verzicht auf eine Bestrahlung von Gehirn und Rückenmark bei Patienten mit Ependymom.

Um dem Ziel einer möglichst für den einzelnen Patienten maßgeschneiderten Behandlung näher zu kommen, werden mehrerer Patientengruppen gebildet, die entsprechend dem Schweregrad ihrer Erkrankung unterschiedlich behandelt werden. Entscheidend für die Zuordnung zu einer bestimmten Patientengruppe ist die Diagnose (Medulloblastom, stPNET und Ependymom), das Alters des Patienten bei der Diagnose und der Nachweis von Tumorabsiedelungen (Metastasen). **Bei Patienten mit Ependymom ist zusätzlich das Vorhandensein eines Resttumors nach Operation von Bedeutung.** Das hohe Niveau der vorausgegangenen Studien bezüglich der Überlebensraten, aber auch der Qualität von Diagnostik und Therapie soll so gehalten und möglichst noch verbessert werden. Mehr als in den bisherigen HIT-Studien sollen die Aspekte der Langzeitfolgen sowie der Lebensqualität in entsprechenden Begleitstudien zur hormonellen Situation (Neuroendokrinologie), geistigen Entwicklung (Neuropsychologie) und Lebensqualität bearbeitet werden, um so die Grundlage für eine optimale Rehabilitation ehemals an einem Hirntumor erkrankter Patienten zu schaffen.

Die Behandlungspläne

Die Behandlung erfolgt nicht für alle Studienpatienten einheitlich sondern richtet sich nach der feingeweblichen Diagnose (Histologie), dem Alter bei der Operation und dem Nachweis einer Metastasierung. **Bei Patienten mit Ependymom wird zusätzlich das Vorhandensein eines Resttumors nach der Operation berücksichtigt.** Bitte beachten Sie insbesondere die Hinweise zur Behandlung für die Patienten-gruppe, der Sie/Ihr Kind zugeordnet wurde(n).

Medulloblastom	ohne Metastasen	Alter 4 - 21 Jahre
----------------	-----------------	--------------------

Die Patienten erhalten nach der Operation eine Bestrahlung gefolgt von 8 Blöcken einer Chemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin. Die Behandlungszeit beträgt ca. 1 Jahr. Diese Patientengruppe erreichte in der Vorstudie HIT'91 eine hohe Überlebensrate von 79% nach 4 Jahren. Es stellen sich daher 2 Fragen:

1. Kann diese Überlebensrate noch weiter verbessert werden ?
2. Können die Langzeitfolgen der Bestrahlung von Gehirn und Rückenmark vermindert werden ?

In der Studie wird untersucht, ob die Einführung einer Strahlenbehandlung, die 2x pro Tag durchgeführt wird ('hyperfraktioniert'), die Heilungsraten im Vergleich zur bisher üblichen Bestrahlung, die 1x pro Tag durchgeführt wird (konventionell), weiter verbessern und dennoch die Langzeitfolgen reduzieren kann. Im Standardbehandlungsarm erhalten die Kinder eine verminderte Dosis auf Gehirn und Rückenmark im Vergleich zur Vorstudie HIT'91. Dadurch soll eine Verminderung der Langzeitfolgen erreicht werden.

Die Zuordnung zur konventionellen (Standardbehandlungsarm) oder hyperfraktionierten (experimenteller Behandlungsarm) Strahlentherapie erfolgt durch eine zentrale **Randomisierung**. Eine solche zufällige Verteilung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme, die miteinander verglichen werden sollen, nach Los-Entscheidung ist erforderlich, um eine Verfälschung der Studienergebnisse durch äußere Einflüsse zu vermeiden.

Es kann derzeit nicht vorausgesagt werden, ob die hohe Überlebensrate dieser Patientengruppe durch die hyperfraktionierte Bestrahlung tatsächlich noch gesteigert werden kann im Vergleich zur konventionell fraktionierten Bestrahlung. Es kann auch nicht vorausgesagt werden, ob die akuten Nebenwirkungen und die Langzeitfolgen durch die hyperfraktionierte Bestrahlung im selben Maße vermindert werden können, wie durch die konventionell fraktionierte Bestrahlung mit einer Verminderung der Bestrahlungsdosis auf Gehirn und Rückenmark.

Sollte sich jedoch im Verlauf der Studie ein deutlicher Unterschied ergeben, wird die Randomisierung abgebrochen und alle Patienten werden in den erfolgreicheren Behandlungsarm aufgenommen.

Im Standardbehandlungsarm wird die konventionelle Strahlentherapie aus 30 Sitzungen bestehen, die 1x pro Tag (5x/Woche) über einen Zeitraum von ca. 7 Wochen durchgeführt. Dabei wird 13x das gesamte Gehirn und Rückenmark und weitere 17x die sog. Hintere Schädelgrube, d.h. der umschriebene Bereich des Gehirns, in dem der Tumor ursprünglich gelegen hat, bestrahlt. Im experimentellen Behandlungsarm erfolgt die hyperfraktionierte Strahlentherapie mit 68 Sitzungen an 34 Behandlungstagen, an denen täglich 2x im Abstand von 6 bis 8 Stunden und 5x/Woche bestrahlt wird. Hier wird nach 36 Behandlungen (=18 Behandlungstage) des gesamten Gehirns und Rückenmarks ebenfalls das Zielgebiet verkleinert und in weiteren 24 Sitzungen die Hintere Schädelgrube, sowie in nochmals 8 Sitzungen nur das eigentliche Tumorgebiet behandelt.

Medulloblastom	ohne Metastasen	Alter unter 4 Jahre
-----------------------	------------------------	----------------------------

In diesem Therapiezweig ist die feingewebliche Unterscheidung zwischen zwei Unterformen des Medulloblastoms, dem sogenannten „klassischen“ und dem sog. „desmoplastischen“ Medulloblastom, von Bedeutung: Patienten mit *desmoplastischem* Medulloblastom erhalten nach der Operation 5 Zyklen einer intensiven Chemotherapie (SKK-Zyklen) und keine Strahlentherapie, wenn nach 3 Zyklen Chemotherapie kein Resttumor mehr vorhanden ist. Alle Kinder mit *klassischem* Medulloblastom sowie alle Kinder, bei denen nach 3 Chemotherapiezyklen im MRT/CT noch ein Resttumor sichtbar ist, werden - wenn möglich nach einer Zweitoperation - konventionell (1x pro Tag) im Bereich der erweiterten Tumorregion bestrahlt. Eine Bestrahlung von Gehirn und Rückenmark entfällt, wenn keine Absiedelungen des Tumors vorliegen. Die Behandlung dauert ca. 8 - 10 Monate.

Medulloblastom/PNET	<u>mit</u> Metastasen (M1 - M4)	Alter 4 - 21 Jahre
----------------------------	--	---------------------------

Die Patienten erhalten nach der Operation bzw. Sicherung der Diagnose 2 Zyklen Chemotherapie, eine hyperfraktionierte Bestrahlung (2x pro Tag) mit höherer Gesamtdosis auf das Gehirn und Rückenmark und zusätzlich 4 Blöcke der Erhaltungchemotherapie. Die Behandlung dauert ca. 1 Jahr.

Mit einer konventionellen Bestrahlung waren die Ergebnisse bisher unbefriedigend; viele Kinder erlitten einen Rückfall. Vielversprechend erscheint hier nach den Erfahrungen der letzten Jahre eine Verstärkung (Intensivierung) der Strahlentherapie, die nur möglich ist bei der Gabe kleinerer Einzel-dosen durch die Hyperfraktionierung. Allerdings kann nicht das gesamte Nervensystem mit einer höheren Dosis bestrahlt werden, weshalb die Kombination mit einer intensiven Chemotherapie notwendig ist. Die Bestrahlung erfolgt 2x pro Tag in 68 Sitzungen über ca. 7 Wochen. Bei supratentoriellen PNET sind nur 60 Sitzungen vorgesehen. In den ersten 40 Sitzungen wird dabei das gesamte Gehirn und Rückenmark behandelt, danach in mehreren Schritten das Zielgebiet auf die Tumorregionen verkleinert. Bei Tumorrest am Ende der Bestrahlung können noch zusätzliche 6 Sitzungen notwendig sein.

Medulloblastom/PNET	<u>mit</u> Metastasen (M1 – M4)	Alter unter 4 Jahre
----------------------------	--	----------------------------

Die Patienten erhalten nach Sicherung der Diagnose 3 Blöcke einer speziellen, intensiven Chemotherapie mit mehreren Medikamenten, die intravenös verabreicht werden. Zusätzlich wird ein Medikament auch über die Hirnkammer (Methotrexat intraventrikulär) verabreicht. Zur schnelleren Erholung der körpereigenen Blutbildung erhalten die Kinder nach jedem Block ein unterstützendes Medikament (G-CSF). In dieser Phase müssen die Kinder besonders intensiv auf mögliche Nebenwirkungen und Infektionen überwacht werden. Patienten mit einem guten Ansprechen, bei denen sich die Metastase(n) und ggfls. auch ein noch vorhandener Resttumor um mehr als die Hälfte zurückgebildet haben, erhalten eine zweifache Hochdosischemotherapie mit anschließender Rückgabe der eigenen Blutbildungszellen, die als autologe Blutstammzelltransplantation bezeichnet wird. Über die Durchführung der Stammzellsammlung und der Hochdosischemotherapie werden Sie speziell von einem Experten für die Stammzelltransplantation informiert. Nur Patienten, die kein gutes Ansprechen zeigen oder nach der Hochdosischemotherapie nicht erkrankungsfrei sind, erhalten eine konventionelle Strahlentherapie (1x pro Tag) mit einer wegen des niedrigen Alters der Kinder verminderten Dosis auf das gesamte Gehirn und Rückenmark, wobei jedoch verbliebene Restbefunde mit einer lokal erhöhten Dosis bestrahlt werden.

Die Patienten erhalten nach der Operation bzw. Sicherung der Diagnose 2 Zyklen Chemotherapie, eine hyperfraktionierte Bestrahlung (2x pro Tag) mit höherer Gesamtdosis auf das Gehirn und Rückenmark und zusätzlich 4 Blöcke der Erhaltungchemotherapie. Die Behandlung dauert ca. 1 Jahr.

Mit einer konventionellen Bestrahlung waren die Ergebnisse bisher unbefriedigend; viele Kinder erlitten einen Rückfall. Vielversprechend erscheint hier nach den Erfahrungen der letzten Jahre eine Verstärkung (Intensivierung) der Strahlentherapie, die nur möglich ist bei der Gabe kleinerer Einzel-dosen durch die Hyperfraktionierung. Allerdings kann nicht das gesamte Nervensystem mit einer höheren Dosis bestrahlt werden, weshalb die Kombination mit einer intensiven Chemotherapie notwendig ist. Die Bestrahlung erfolgt 2x pro Tag in 68 Sitzungen über ca. 7 Wochen. Bei supratentoriellen PNET sind nur 60 Sitzungen vorgesehen. In den ersten 40 Sitzungen wird dabei das gesamte Gehirn und Rückenmark behandelt, danach in mehreren Schritten das Zielgebiet auf die Tumorregionen verkleinert. Bei Tumorrest am Ende der Bestrahlung können noch zusätzliche 6 Sitzungen notwendig sein.

Die Patienten erhalten nach Sicherung der Diagnose 2 Blöcke einer speziellen Chemotherapie mit 2 Medikamenten die als 96-Stunden-Infusion verabreicht werden. Patienten mit einem guten Ansprechen, bei denen sich die Metastase(n) und ggfls. auch ein noch vorhandener Resttumor um mehr als die Hälfte zurückgebildet haben, erhalten eine zweifache Hochdosischemotherapie mit anschließender Rückgabe der eigenen Blutbildungszellen, die als autologe Blutstammzelltransplantation bezeichnet wird. Über die Durchführung der Stammzellsammlung und der Hochdosischemotherapie werden Sie speziell von einem Experten für die Stammzelltransplantation informiert. Nur Patienten, die kein gutes Ansprechen zeigen oder nach der Hochdosischemotherapie nicht erkrankungsfrei sind, erhalten eine konventionelle Strahlentherapie (1x pro Tag) mit einer wegen des niedrigen Alters der Kinder verminderten Dosis auf das gesamte Gehirn und Rückenmark, wobei jedoch verbliebene Restbefunde mit einer lokal erhöhten Dosis bestrahlt werden.

Die Patienten erhalten nach der Operation eine hyperfraktionierte Bestrahlung (2x pro Tag) mit einer höheren Dosis auf die erweiterte Tumorregion und zusätzlich auch noch auf einen Tumorrest. Es erfolgt keine Bestrahlung des gesamten Gehirns und Rückenmarks. Nur Patienten mit einem sehr bösartigen (anaplastischen) Ependymom (Grad III) erhalten anschließend je 5x im Wechsel zwei Chemotherapielemente der SKK-Chemotherapie, wobei auf die intraventrikuläre Gaben von MTX verzichtet wird.

Bei einem Teil der Ependymome, insbesondere den im Großhirn gelegenen, wurde in der Vorstudie bereits auf die gesamte Bestrahlung des Gehirns und Rückenmarks verzichtet. Da dennoch die ehemalige Tumorregion in ca. 90% aller Rückfälle betroffen war, kann die Intensivierung (d.h. Verstärkung) der lokalen Behandlung die Ergebnisse möglicherweise verbessern.

Nach unvollständiger operativer Entfernung des Tumors waren viel Kinder in größter Gefahr, einen lokalen Rückfall (Lokalrezidiv) zu erleiden, so daß hier durch Dosissteigerung in kleinen Bezirken möglicherweise auch durch eine gezielte sogenannte stereotaktische Aufsättigung zu einer Verbesserung der Tumorkontrolle führt.

Die hyperfraktionierte Strahlentherapie erfolgt in 68 Sitzungen über einen Zeitraum von ca. 7 Wochen. Dabei wird mehrmals das Zielgebiet verkleinert und umfaßt nur das ursprünglich erkrankte Gebiet. Täglich wird 2x im Abstand von 6 bis 8 Stunden bestrahlt. Sollte am Ende der Strahlentherapie noch Tumor nachweisbar sein, so kann es zu einer zusätzlichen Gabe von 6 Sitzungen kommen. Danach erfolgt erneut eine Untersuchung (Kernspintomographie). Liegt weiterhin noch sichtbarer Tumor vor, wird geprüft, ob eine zusätzliche Therapie zur Beseitigung des Tumorrestes durchgeführt werden kann. In Frage kommt eine stereotaktische Einzeittherapie oder eine erneute Operation. Die näheren Einzelheiten werden dann mit Ihnen und den verantwortlichen Ärzten besprochen. Eine Einverständniserklärung muß in diesem Falle getrennt eingeholt werden.

Es muß ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß mit dem Verzicht auf die Behandlung des gesamten Zentralnervensystems, viele Nebenwirkungen verhindert werden können, daß es aber zur Zeit noch keinen Beweis dafür gibt, daß die Behandlung ausreicht. Andererseits gibt es auch keinen Hinweis dafür, daß die Bestrahlung des gesamten Gehirns und Rückenmarks zwingend notwendig ist und tatsächlich Tumorabsiedelungen (Metastasen) verhindern kann.

Ependymom	ohne Metastasen, ohne Resttumor	Alter unter 4 Jahre
------------------	--	----------------------------

Die Patienten erhalten nach der Operation 5 Zyklen einer intensiven Chemotherapie jedoch ohne intraventrikuläre Gaben von MTX. Anschließend folgt eine konventionelle Bestrahlung der erweiterten Tumorregion (1x pro Tag), da ein Verzicht auf die Lokalbestrahlung in der Vorstudie zu einer hohen Rate an Rückfällen geführt hat. Die Behandlung dauert ca. 10 Monate.

Es erfolgt keine Bestrahlung des gesamten Gehirns und Rückenmarks. Es muß ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß mit dem Verzicht auf die Behandlung des gesamten Zentralnervensystems, viele Nebenwirkungen verhindert werden können, daß es aber zur Zeit noch keinen Beweis dafür gibt, daß die Behandlung ausreicht. Andererseits gibt es auch keinen Hinweis dafür, daß die Bestrahlung des gesamten Gehirns und Rückenmarks zwingend notwendig ist und tatsächlich Tumorabsiedelungen (Metastasen) verhindern kann.

Ependymom	ohne Metastasen, mit Resttumor	Alter 0 - 21 Jahre
------------------	---------------------------------------	---------------------------

Kinder und junge Erwachsene mit Ependymom WHO Grad II oder WHO Grad III, bei denen nach der initialen Operation ein messbarer Resttumor vorliegt, erhalten zunächst 2 Zyklen mit je 2 Blöcken einer intravenösen Chemotherapie. Im Anschluss daran erhalten Kinder ab 4 Jahren eine 2 x täglich eine sog. hyperfraktionierte Bestrahlung der erweiterten Tumorregion. Bei Kindern im Alter zwischen 18 Monaten und 4 Jahren wird eine sog. konventionell fraktionierte, also 1 x tägliche, Bestrahlung der erweiterten Tumorregion durchgeführt. Es erfolgt keine Bestrahlung des gesamten Gehirns und des Rückenmarks.

Kinder, die nach Ende der initialen Chemotherapie noch nicht 18 Monate alt sind, erhalten bis zur Bestrahlung im Alter von 18 Monaten zusätzlich maximal 3 Zyklen Chemotherapie. Kinder und junge Erwachsene, bei denen ein Ansprechen, also eine Verkleinerung des Resttumors auf die initiale Chemotherapie erreicht wurde, erhalten nach der Bestrahlung

weitere 3 Zyklen dieser Chemotherapie. Patienten ohne Ansprechen auf die initiale Chemotherapie und Patienten, bei denen der Tumor unter Therapie gewachsen ist, können nach der Bestrahlung eine Chemotherapie mit oralem Temozolomid im Rahmen einer Studie für rezidivierte oder therapierefraktäre Ependymome erhalten (HIT-REZ 2005).

Patienten mit einem stPNET und Ependymom, bei denen Metastasen nachweisbar sind, werden je nach Alter entsprechend den Patienten mit einem Medulloblastom behandelt.

Datenschutz: Die Verbesserung der Behandlung ist nur durch die Zusammenarbeit vieler Kliniken möglich. Dies erfordert die Weitergabe von Patientendaten. Die mit der Behandlung verbundenen persönlichen Daten werden unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes an die Studienzentrale/Studienleitung und an die in einem gesonderten Einwilligungsformular aufgelisteten sonstigen Institutionen weitergegeben. Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, sind zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. In aus den Studiendaten hervorgehenden Publikationen finden ausschließlich anonymisierte Daten Verwendung. Ein Rückschluss auf die Identität eines betroffenen Patienten darf in keinem Fall, auch nicht unter Ausnahmebedingungen, möglich sein.

Teilnahme an der Studie: Ihre Teilnahme an der Studie ist natürlich freiwillig. Sollten Sie sich entschließen, nicht teilzunehmen, wird dieser Entschluß keine Nachteile für Sie/Ihr Kind haben. Sollten Sie einwilligen, können Sie trotzdem jederzeit die Teilnahme zurückziehen, ohne eine Erklärung abgeben zu müssen.

Beachte:

Die Ethikkommission der Universität Würzburg hat die Behandlungs-Studie HIT 2000 begutachtet und ihr positives Votum abgegeben.

Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter ist eine Empfängnisverhütung notwendig, da die Bestrahlung und die Chemotherapie zur Schädigung des neu entstehenden Lebewesens führen würde.

Die gesamte Studie oder einzelne Studienarme können geschlossen werden, wenn sich z.B. eine signifikante Überlegenheit eines Therapie-/Randomisierungs-Zweiges zeigt oder wenn neue Erkenntnisse aus internationalen Studien ein anderes Vorgehen nahelegen. Die teilnehmenden Kliniken und Studienpatienten werden in adäquater Form darüber informiert werden.

Liebe Eltern,

in absehbarer Zeit steht bei Ihrem Kind als weiterer Behandlungsschritt die Bestrahlung an. Sicher haben Sie sich darüber schon Gedanken und vielleicht auch Sorgen gemacht. Mit diesem Informationsblatt wollen wir Ihnen einige Hinweise zum Umgang mit Ihrem Kind im Rahmen der Bestrahlungsbehandlung geben.

1. **Ganz wichtig** ist die medizinische Information für Sie. Sie haben sicher im Zusammenhang mit der Bestrahlung Fragen an die behandelnden Ärzte. Deshalb wird mit Ihnen in der Zeit vor der Bestrahlung sowohl mit den Stationsärzten, als auch mit den Strahlentherapeuten ein Gespräch stattfinden. Bei diesem Gespräch sollte Ihr Kind nicht dabei sein, damit sie offen und ungestört Ihre Fragen und Bedenken äußern können.
2. **Es gibt mehrere** Möglichkeiten, Ihr Kind auf die Bestrahlung vorzubereiten. So gibt es z.B. im Spielzimmer ein Buch „Wenn Thomas zur Bestrahlung geht...“. Hier ist in vielen Fotos der Weg eines Kindes durch die Strahlenabteilung festgehalten. Vielleicht ist es möglich, daß Ihr Kind vor Bestrahlungsbeginn ein anderes Kind zur Bestrahlung begleitet und sich alles anschauen kann. Sprechen Sie auf jeden Fall mit der Erzieherin oder einem zuständigen Mitarbeiter des psychosozialen Teams über die Vorbereitung Ihres Kindes auf die Bestrahlung.
3. **Einen großen Teil** der Vorbereitung und Begleitung wird Ihnen nach Absprache ein Mitarbeiter des PSD - in der Regel die Erzieherin - abnehmen. Es gibt ein bewährtes Übungsprogramm. Wenn die Bestrahlung erfolgreich angebahnt ist, wird Ihr Kind Ihnen das stolz zeigen und Sie übernehmen die weitere tägliche Begleitung.
4. **Vermeiden Sie es**, in Gegenwart Ihres Kindes über Ihre evtl. Befürchtungen und Zweifel bezüglich der Bestrahlung zu sprechen. Insbesondere sollten Sie in Gegenwart Ihres Kindes nicht darüber reden, daß Sie sich Sorgen machen, ob es bei der Bestrahlung liegen bleiben wird.
5. **Wenn Sie** mit Ihrem Kind über die Bestrahlung reden, reden Sie nur über das „Wie?“, diskutieren Sie nicht mit Ihrem Kind, ob die Bestrahlung sein muß oder nicht. Fragen Sie Ihr Kind nicht, ob es Liegen bleiben wird, denn diese Wahl hat Ihr Kind nicht. Statt dessen können Sie fragen: „Welches Kuscheltier / welches Buch möchtest Du mitnehmen?“ - „Was machen wir hinterher Schönes zur Belohnung?“
6. **Wenn Ihr** Kind bei der Bestrahlung nicht liegenbleiben sollte, ist das keine Katastrophe und auch nicht Ihre Schuld ! Es wird dann einfach ein neuer Versuch am nächsten Tag gestartet und wenn es nicht anders geht, kann Ihr Kind vor der Bestrahlung ein Beruhigungsmittel bekommen. Medizinisch ist es kein Problem, wenn sich die Bestrahlung dadurch etwas verzögert, bzw. in die Länge zieht.
7. **Zum Schluß** und ganz wichtig: Wenn Sie vor oder während der Bestrahlung Fragen haben oder unsicher sind, sprechen Sie uns an ! Alle Mitarbeiter der Station (Ärzte, Schwestern und psycho-sozialer Dienst) und auch die Mitarbeiter der Bestrahlungsabteilung stehen Ihnen hierfür zur Verfügung.

- A8.1. Teilnahme an der Studie HIT 2000
- A8.2. Weitergabe von Patientendaten und Untersuchungsmaterial
- A8.3. Autologe Blut-Stammzellsammlung
- A8.4. Hochdosis-Chemotherapie mit ABSZT

A8.1. Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Behandlungsstudie HIT 2000
zur Unterschrift durch den Patienten bzw. Sorgeberechtigten nach dem Aufklärungsgespräch

Patient/in: _____
Name, Vorname _____ Geburtsdatum _____

Aufklärung am _____ durch _____
Datum _____ Name, Dienstbezeichnung _____

Ich bestätige durch meine Unterschrift, daß ich heute durch den unten genannten Arzt ausführlich über die bei mir/meinem Kind vorliegende Erkrankung, deren Heilungsaussichten, das Ergebnis der Operation und die vorgesehene Behandlung aufgeklärt worden bin. Die Patienten-/Elterninformation als Grundlage für das Aufklärungsgespräch wurde mit schriftlich ausgehändigt und ausführlich mündlich erläutert. Ich fühle mich genügend informiert und habe keine weiteren Fragen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, daß die Behandlung entsprechend den Richtlinien der Therapiestudie HIT 2000 durchgeführt wird. Ich kann diese Einverständniserklärung jederzeit formlos widerrufen.

**Einverständnis zur Randomisierung der Strahlenbehandlung
Betrifft nur Patienten mit Medulloblastom, ohne Metastasen, Alter 4-21 Jahre:**

Ich bin mit der Randomisierung der Strahlentherapie einverstanden.

Ich bin mit der Randomisierung der Strahlentherapie **nicht** einverstanden

(das Unzutreffende bitte durchstreichen)

Die Einwilligung zur Weitergabe und Verarbeitung von Patientendaten und Untersuchungsmaterial sowie die Einverständniserklärungen für eine Bestrahlung, Hochdosischemotherapie und/oder eine weitere Operation erfolgen gesondert.

_____ Ort

_____ Patient/in Name, Vorname

_____ Unterschrift

_____ Datum

_____ Sorgeberechtigte/r Name, Vorname

_____ Unterschrift

_____ Datum

_____ Aufklärende/r Ärztin/Arzt Name, Vorname

_____ Unterschrift

_____ Datum

_____ Zeugin/Zeuge Name, Vorname

_____ Unterschrift

_____ Datum

A8.2. Einverständniserklärung zur Weitergabe und Verarbeitung von Patientendaten und Untersuchungsmaterial

HIT 2000

Ich erkläre mich damit einverstanden, daß meine personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Wohnort, Diagnose mit Befunderhebung und andere medizinische Daten) bzw. die personenbezogenen Daten meines Sohnes/meiner Tochter

Name, Vorname

Geburtsdatum

verarbeitet werden (Speicherung und Übermittlung). Das Verarbeiten der Daten dient der medizinischen Dokumentation im Rahmen der Zusammenarbeit mehrerer Kliniken. Eine enge und rasche Zusammenarbeit der Kliniken, Studienleitungen und Instituten untereinander soll dadurch gewährleistet werden. Diese Zusammenarbeit dient auch der Qualitätssicherung der Diagnostik und Therapie. Eine solche Dokumentation ist daher als ein wichtiges Hilfsmittel einer zeitgemäßen Behandlung anzusehen. Die Daten werden hierzu an folgende Zentren regelmäßig übermittelt:

- Kinder- und Poliklinik der Universität Würzburg (PD Dr. med. S. Rutkowski, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg (Studienleitung der Hirntumorthapiestudie HIT 2000 und neuropsychologische Begleitstudie, Dr. H. Ottensmeier)
- Deutsches Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (IMSD), Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. J. Michaelis, Pädiatrische Onkologie: Dr. P. Kaatsch), Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz
- Klinik für Radioonkologie, Prof. Dr. med. R.-D. Kortmann, Universitätsklinikum, Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig
- Abteilung für Neuroradiologie der Universität Würzburg (Leiter: Prof. Dr. L. Solymosi; neuroradiologisches Review-Komitee: PD Dr. Monika Warmuth-Metz), 97080 Würzburg.
- gegebenenfalls auch an:
- HIT-GBM Studienleitung, kommissarisch an der Kinderklinik **Regensburg**
- HIT-LGG Studienleitung, Kinderklinik des KZV Augsburg
- HIT-REZ Studienleitung, Universitätskinderklinik Bonn
- LESS Spätfolgenerfassungsstudie/Endokrinologische Begleitstudie, Univ.-Kinderklinik Erlangen
- Lebensqualitätsstudie, Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf
- International Data Centre, Childhood Cancer Research Unit, The Karolinska Institute, Astrid Lidgrens Hospital, Q06:05, SE-17176 Stockholm, SWEDEN
- **Teleradiologie Bilddatenserver, Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik, Universitätsklinikum Münster**

Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Ihr Einverständnis zu der Datenverarbeitung ist freiwillig. Für den Fall, daß Sie Ihre Mitwirkung versagen, entsteht Ihnen bzw. Ihrem Kind hieraus kein Nachteil. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit widerrufen.

Die Studienergebnisse werden ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht.

Ich bin damit einverstanden, daß im Rahmen von routinemäßig erforderlichen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Diagnose und im Verlauf der Behandlung und Nachsorge Blut-, Liquor- und Gewebsproben zur Mitbeurteilung an Referenzinstitutionen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) gesandt werden. Außerdem bin ich damit einverstanden, daß Tumorgewebe meines Kindes zur Erforschung der Krankheit in ihren molekularen, genetischen, immunologischen und anderen, mit der Krankheit direkt verbundenen Merkmalen untersucht und gegebenenfalls für die Entwicklung neuer Behandlungsverfahren eingesetzt wird. Die Entnahme des Tumorgewebes erfolgt schmerzlos im Rahmen der für mein Kind notwendigen chirurgischen Tumorentfernung bzw. während der zur Diagnosestellung erforderlichen Probeentnahme aus dem Tumor. Falls bei der Tumorentfernung aus medizinisch chirurgischen Notwendigkeiten gesundes Gewebe mit entfernt werden muß, darf dieses als Vergleichsgewebe für die Tumoreigenschaften eingesetzt werden. Eine medizinisch nicht notwendige Erweiterung des chirurgischen Eingriffes erfolgt dazu nicht. Zugestimmt wird der Entnahme einer Blutprobe während der Narkose als Vergleichsmaterial für die Eigenschaften des Tumors. Tumor, Vergleichsgewebe und Vergleichsblut werden zentral in einer Tumorbank der GPOH gelagert und kostenfrei und anonymisiert Wissenschaftlern, die in universitären Einrichtungen oder in Krankenhäusern tätig und in GPOH-Studien kooperativ eingebunden sind, für die oben genannten krankheitsbezogenen Untersuchungen zur Verfügung gestellt.

Auf diese Weise sollen die Diagnosestellung sicherer gemacht werden, das biologische Verständnis der Erkrankung verbessert und neue therapeutische Ansätze gefunden werden.

Beispiele für diese Institutionen sind:

- Hirntumorreferenzzentrum (Prof. Dr. med. [T. Pietsch](#)), Institut für Neuropathologie, Universitäts-Kliniken Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn.
- Zentrales Kindertumorregister, Institut für Pathologie, Abteilung Paidopathologie (Direktor: Prof. Dr. D. Harms), 24105 Kiel 1
- [Hirntumorlabore d. Univ.-Kinderkliniken München-Schwabing und Zürich, des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg, sowie der Cnopschen Kinderklinik Nürnberg](#)
- [Department of Neuropathology, Newcastle General Hospital, Newcastle-upon-Tyne, UK](#)

Ort

Patient/in Name, Vorname	Unterschrift	Datum
--------------------------	--------------	-------

Sorgeberechtigte/r Name, Vorname	Unterschrift	Datum
----------------------------------	--------------	-------

Aufklärende/r Ärztin/Arzt Name, Vorname	Unterschrift	Datum
---	--------------	-------

Zeugin/Zeuge Name, Vorname	Unterschrift	Datum
----------------------------	--------------	-------

Patient:

Name: _____

Vorname: _____ geb. am: _____

Gesprächspartner:

Sorgeberechtigte/r: _____

Patient/in: _____

Arzt/Ärztin: _____

Zeuge: _____

Was sind "Stammzellen"?

Stammzellen sind die "Mutterzellen" der Blutbildung. Durch Vermehrung und Ausreifung sorgen sie im Knochenmark für die ständige Neubildung aller drei Zellreihen: Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten. Normalerweise kommen Stammzellen im Blut nur zu einem verschwindend geringen Anteil vor. Wenn man Stammzellen sammeln will, muß man ihr Austreten aus dem Knochenmark in die Blutbahn stimulieren. Dies gelingt durch die Anwendung von sogenannten Wachstumsfaktoren (z.B. G-CSF = Granocyte®). Teilweise nutzt man vorausgegangene Chemotherapie zur Stimulation aus, weil bekannt ist, daß nach einer Chemotherapie die Stammzellen auch vermehrt im Blut auftreten. Es gibt somit die Möglichkeit zu einem beliebigen Zeitpunkt oder nach verabreichter Chemo-therapie die Stammzellen mittels Wachstumsfaktoren zu mobilisieren, um sie dann aus dem Blut zu sammeln.

Warum werden Stammzellen gesammelt?

In einigen Fällen bösartiger Erkrankungen im Kindes-, Jugend- und auch Erwachsenenalter besteht nur eine geringe Chance auf langfristige Heilung unter der bisher üblichen Dosierung der zytostatischen Medikamente. Es ist eine allgemein anerkannte Methode, die Medikamentenmenge (Dosierung) und damit die Chance auf eine Heilung zu erhöhen. Es können aber nur solche Medikamente in ihrer Dosis gesteigert werden, deren Nebenwirkungen hauptsächlich die Beeinträchtigung der Funktion des Knochenmarks ist, d.h. die die Blutbildung unterdrücken. Bei sehr hoher Dosierung dieser Medikamente würde der Patient wochenlang keine Blutzellen bilden können bzw. würde sich die Blutbildung nie wieder richtig erholen. Das kann durch eine autologe (körpereigene) Stammzelltransplantation abgewendet werden.

Zusammengefaßt bedeutet das, wir könnten dem Patienten eine hochdosierte Chemotherapie vor-schlagen, wenn vorher genügend Stammzellen gesammelt wurden. Stammzellen werden bei -170° Celsius in flüssigem Stickstoff gelagert und haben eine unbegrenzte Haltbarkeit.

Wie werden Stammzellen gesammelt ?

Die Stammzellen werden durch die Gabe eines Wachstumsfaktors aus dem Knochenmark in das Blut mobilisiert. Man benötigt zwei großlumige Venenzugänge, so daß bei kleinen Armvenen für die Separation und die darauffolgende Hochdosischemotherapie ein doppelläufiger zentraler Venen-katheter eingelegt wird. Aus dem einen Schenkel wird das Blut (mittels Zentrifugation) heraus-gesogen, fließt durch einen Zellseparator, der das Blut in seine einzelnen Bestandteile auftrennt. Die Stammzellfraktion wird separat gesammelt und anschließend fließt das Blut durch den zweiten Zugang wieder zurück in den Körper.

Es wird dabei das 2 - 3 fache des Blutvolumens separiert. Dazu werden ca. 4 Stunden benötigt. Die Zellseparation tut nicht weh, ist den Kindern jedoch manchmal lästig oder unangenehm, weil sie lange still liegen müssen. Um eine ausreichende Menge an Stammzellen zu sammeln, werden im Schnitt 5 - 6 Separationen (in 2 Zyklen) nötig sein. Voraussetzung für eine erfolgreiche Stammzellseparation sind ausreichende Blutplättchen und ein genügend hoher Hämoglobinwert. Deshalb müssen vor oder zwischen den Separationen gelegentlich Erythrozyten- oder Thrombozytentransfusionen erfolgen.

An den Tagen der Stammzellseparation werden alle Patienten teil- oder vollstationär aufgenommen.

Nebenwirkungen der Wachstumsfaktorgabe:

- 1.) Gelegentlich grippeartige Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Muskel-, Kopf- und Glieder-schmerzen, erhöhte Temperatur
- 2.) Der Wachstumsfaktor wird 1 bis 2 mal täglich unter die Haut gespritzt (ähnlich wie Insulin). An der Einspritzstelle kann es zu Entzündungen kommen
- 3.) In seltenen Fällen lassen sich trotz Wachstumsfaktorgabe keine Stammzellen mobilisieren, dann ist eine Hochdosistherapie nicht möglich.

Risiken der Stammzellseparation:

- 1.) Durch größere Blutvolumenschwankungen können Kreislaufprobleme auftreten, die neben Lagerungsmaßnahmen mitunter einer medikamentösen Therapie bedürfen.
- 2.) Da das Blut nicht gerinnen darf, fließt kontinuierlich ein Zusatz (Zitrat) in das Separationssystem, der dieses verhindert. Als Nebenwirkung bindet Zitrat Kalzium im Blut. Dadurch kann es zu einem akuten Kalziummangel kommen, der zu Kribbeln und Taubheitsgefühl vor allem im Gesicht und an den Händen führt. Ebenso können Übelkeit, Muskelkrämpfe und Herzrhythmusstörungen auftreten. Um dem vorzubeugen, wird während der Separation regelmäßig Kalzium zugeführt.
- 3.) Weitere beobachtete Elektrolytveränderungen sind ein vorübergehender Kaliummangel, der meistens keiner Therapie bedarf.
- 4.) Das Blut wird zentrifugiert. Dadurch ist theoretisch eine mechanische Schädigung der Blutkörperchen möglich. Dieses könnte zum Zerfall eines Teils der roten Blutkörperchen (als Hämo-lyse bezeichnet) führen und ggf. eine Bluttransfusion erforderlich machen.
- 5.) Da durch die Separation auch rote Blutkörperchen und Blutplättchen entzogen werden, ist eine anschließende Transfusion von roten Blutkörperchen (Erythrozyten) oder Blutplättchen (Throm-bozyten) gelegentlich notwendig.

- 6.) Bei langsamem Blutfluß oder häufiger Unterbrechung des Blutflusses kann es zur Gerinnsel-bildung (Thrombus) im Schlauchsystem kommen. In diesem Fall muß die Separation unterbrochen und alles getan werden, um das System wieder durchgängig zu bekommen, bzw. muß ggf. das gesamte System erneuert werden.
-

- Ich habe die Aufklärung über die Stamzellseparation verstanden und keine weiteren Fragen mehr.**
- Ich willige hiermit in die Stammzellseparation ein.**

Datum/Unterschrift des Patienten und/bzw. aller Sorgeberechtigten

Datum/Unterschrift des Arztes/Ärztin

Datum/Unterschrift des Zeugen/Zeugin

A8.4. Einverständniserklärung: Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation

HIT 2000

Patient:

Name: _____

Vorname: _____ geb.am: _____

Gesprächspartner:

() Sorgeberechtigte/r: _____

() Patient/in: _____

() Arzt/Ärztin: _____

() Zeuge: _____

Die konventionelle, auch als "normaldosiert" bezeichnete zytostatische Chemotherapie hat leider in einigen bösartigen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters bzw. frühen Erwachsenenalters nur geringe Chancen auf eine langfristige Heilung des Patienten. Dazu gehören insbesondere Rezidive bösartiger Erkrankungen, primär metastasierende (tochtergeschwulstbildende) Tumoren und gegenüber der herkömmlichen Therapie resistente Tumoren. Auch eine alleinige oder zusätzliche Strahlen-therapie und/oder operative Behandlung kann im Einzelfall die Langzeitprognose des Patienten nicht verbessern.

In einigen dieser Fälle kann durch eine Therapieintensivierung, d.h. durch die Verabreichung einer hochdosierten zytostatischen Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation, der Patient langfristig geheilt, bzw. eine deutliche Lebensverlängerung erreicht werden. Zum heutigen Zeitpunkt liegen erst zeitlich begrenzte Erfahrungen vor, da es sich dabei um ein neues Therapie-verfahren handelt.

Voraussetzungen für den Beginn einer Hochdosischemotherapie sind:

- Erreichen einer deutlichen Tumorverkleinerung bzw. kompletten Tumorbeseitigung durch normal-dosierte Chemotherapie
- Den qualitativen und quantitativen Anforderungen entsprechende ausreichende Anzahl eigener Stammzellen
- Der Patient muß sich im stabilen Allgemein- und Ernährungszustand befinden. Es dürfen keine Hinweise in klinischen, chemischen oder röntgenologischen Untersuchungen auf schwere vorbe-stehende Organstörungen (z.B. des Herzens, der Lunge, der Leber oder der Nieren, schweres Anfallsleiden) bzw. auf lebensbedrohliche Komplikationen unter der normaldosierten Therapie bestehen

Die Hochdosis-Chemotherapie ist stets eine dem Krankheitsbild des Patienten angepaßte und eine auf den Ergebnissen der normaldosierten Therapie basierende und somit individuell festgelegte Therapie. Die hochdosierte zytostatische Therapie wird je nach Therapieschema über einen Zeitraum zwischen 4 - 9 Tagen verabreicht. Im Anschluß daran erfolgt zwischen 24 und 96 Stunden nach Therapie-Ende die Rückgabe der bis zu diesem Zeitpunkt eingefrorenen Stammzellen (an 1 oder 2 Tagen) über den zentralvenösen Katheter oder über eine Armvene.

Während der Verabreichung der Hochdosis-Chemotherapie können folgende Nebenwirkungen bzw. Komplikationen eintreten:

- Übelkeit und Erbrechen, Schwächegefühl, Inappetenz
- Herz-Kreislaufstörungen, Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck, Blutdruckabfall
- Ausscheidungsstörungen der Nieren
- Allergische Reaktionen
- Kopfschmerzen.

Nach Rückgabe der Stammzellen finden diese den Weg zurück in das Knochenmark und bilden dort erneut ein funktionsfähiges Knochenmark, das in der Lage ist, reife Blutzellen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) in das Blut abzugeben. Die Neubildung der eigenen Blutzellen beginnt etwa 10-21 Tage nach Stammzellrückgabe. In der Zeit zwischen Stammzellrückgabe und der ausreichenden Neubildung der Blutzellen ist das eigene Knochenmark infolge der Hochdosis-Chemotherapie so geschädigt, daß eine Transfusion von Erythrozyten bei Blutarmut (Anämie) bzw. Thrombozyten (Blutplättchen) zur Vermeidung von Blutungen unumgänglich ist.

Die Veränderung der Leukozyten (weißen Blutzellen) führt zur erheblichen Infektanfälligkeit des Patienten. Fieber, schwere Infektionen der Atemwege, des Magen-Darm-Traktes oder des Blutes können die Folge sein und eine umfangreiche antibiotische, antimykotische bzw. antivirale Therapie erforderlich machen. Aus diesem Grund wird bereits zu Beginn der Hochdosis-Chemotherapie eine medikamentöse Infektionsprophylaxe zur Verminderung krankmachender Keime auf der Schleimhaut und der Haut des Patienten eingeleitet.

Durch die gleichzeitige Gabe eines Wachstumsfaktors (G-CSF) wird versucht, die Neubildung insbesondere der weißen Blutzellen zu beschleunigen.

Infolge der Hochdosis-Chemotherapie kann es zu weiteren kurzfristigen und langfristigen Nebenwirkungen kommen:

Kurzfristige Nebenwirkungen:

- Haarausfall
- Hautausschlag
- geschwürige Schleimhautentzündungen im Mund und gesamten Magen-Darm-Trakt mit der Notwendigkeit einer Schmerzmittelgabe bzw. einer Ernährung über Infusionen wegen drohendem Gewichtsverlust
- Infektionen der Haut, des Darms (Durchfall), der Nieren und harnableitenden Wege, der Lunge (Pneumonien) bzw. im Bereich des zentralvenösen Katheters
- Schädigung von Nieren, Leber, Herz

- Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Blutprodukten bei Bluttransfusionen
- Auftreten von Gerinnungsstörungen mit Blutungsgefahr
- Schädigung des Nervensystems bzw. Krampfanfälle

Langfristige Nebenwirkungen:

- Wachstumsstörungen
- Fertilitätsstörungen
- Erhöhtes Risiko für Zweittumoren
- Chronische Schädigung von Leber, Niere, Herz und Hirn

Bis zur anhaltenden Erholung des Patienten erfolgt die Behandlung ausschließlich stationär (in der Regel 4 - 6 Wochen). Vor, während und im Anschluß an die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation sind regelmäßige Blutuntersuchungen und mikrobiologische Untersuchungen und manchmal in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und möglichen Komplikationen der Therapie auch röntgenologische und Ultraschalluntersuchungen notwendig.

- Ich habe die Aufklärung über die Hochdosis-Chemotherapie verstanden und keine weitere Fragen mehr.**
- Ich willige hiermit in die vorgeschlagene Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ein.**

Datum/Unterschrift des Patienten und/bzw. aller Sorgeberechtigten

Datum/Unterschrift des Arztes/Ärztin

Datum/Unterschrift des Zeugen/Zeugin

- A9.1. Begleitschein für MRT/CT - Bilder
- A9.2. Begleitschein für Liquorpräparate
- A9.3. Anleitung zur Herstellung von Cytospin-Präparaten
- A9.4. Begleitschein für Tumorgewebe - überarbeitet**
- A9.5. Anleitung zur Asservierung von Tumorgewebe



A9.1. Begleitschein für MRT/CT - Bilder (1)**HIT 2000**

Frau
 PD Dr. med. Monika Warmuth-Metz
 Referenzzentrum HIT 2000
 Abteilung für Neuroradiologie
 Universitätskliniken
 Josef-Schneider-Str. 11
 97080 Würzburg

e-mail: hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de
 FAX: 0931-201-34685
 Tel.: 0931-201-34626 / 34799

Erstuntersuchung

Name		Histologie	
Vorname		Untersuchungsdatum	
Geburtsdatum	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	Alle Bilder versandt ?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bisherige Therapie			

Die schattierten Felder sind vom Einsender auszufüllen !

Kranielles MRT oder CT

nativ mit Kontrast ohne und mit Kontrast

Tumorlokalisation					
Ausdehnung					
Ursprung					
Größe a/c/s	cm x	cm x	cm	cm ²	cm ³
Begrenzung	<input type="checkbox"/> scharf (≥90%)	<input type="checkbox"/> mäßig scharf (≥50%)	<input type="checkbox"/> unscharf (<50%)		
Ödem	<input type="checkbox"/> ipsilateral		<input type="checkbox"/> kontralateral	Cm	
Zysten	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> wie Liquor	<input type="checkbox"/> heller als Liquor	
Hydrozephalus	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> leichtgradig	<input type="checkbox"/> mittelgradig	<input type="checkbox"/> schwergradig	<input type="checkbox"/> Shunt
KM-Enhancement	<input type="checkbox"/> kräftig	<input type="checkbox"/> mittelstark		<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> kein
Anreichernder Tumoranteil	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend homogen		<input type="checkbox"/> überwiegend inhomogen	<input type="checkbox"/> inhomogen
	<input type="checkbox"/> 0-25%	<input type="checkbox"/> 26-50%		<input type="checkbox"/> 51-75%	<input type="checkbox"/> 76-100%
Meningeose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> M2a	<input type="checkbox"/> M2b	<input type="checkbox"/> M3a
Metastase wo:					
Spinales MRT	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Datum	<input type="checkbox"/> vollständig	<input type="checkbox"/> insuffizient

Tumorstaging					
<input type="checkbox"/> T1	<input type="checkbox"/> T2	<input type="checkbox"/> T3/T3a	<input type="checkbox"/> T3b	<input type="checkbox"/> T4	

θ MRT

T2	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> hyperintens	<input type="checkbox"/> isointens	<input type="checkbox"/> hypointens
	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend inhomogen	<input type="checkbox"/> inhomogen
T1	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> hyperintens	<input type="checkbox"/> isointens	<input type="checkbox"/> hypointens
	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend inhomogen	<input type="checkbox"/> inhomogen

θ CT

Dichte	<input type="checkbox"/> hypodens	<input type="checkbox"/> isodens	<input type="checkbox"/> hyperdens	<input type="checkbox"/> Blut
	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend inhomogen	<input type="checkbox"/> inhomogen
Verkalkungen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> grob	<input type="checkbox"/> fein	

Freitext:

A9.1. Begleitschein für MRT/CT - Bilder (2)**HIT 2000**

Frau
 PD Dr. med. Monika Warmuth-Metz
 Referenzzentrum HIT 2000
 Abteilung für Neuroradiologie
 Universitätskliniken
 Josef-Schneider-Str. 11
 97080 Würzburg

e-mail: hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de
 FAX: 0931-201-34685
 Tel.: 0931-201-34626 / 34799

Früh postoperative Untersuchung

Name	Histologie	
Vorname	Untersuchungsdatum	
Geburtsdatum	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	Alle Bilder versandt ?
<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Bisherige Therapie		

OP-Datum

Die schattierten Felder sind vom Einsender auszufüllen !

Kranielles MRT oder CT

nativ mit Kontrast ohne und mit Kontrast

Tumorrest	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Ring	<input type="checkbox"/> <1,5 cm	<input type="checkbox"/> >1,5 cm	<input type="checkbox"/> Inf. HS	<input type="checkbox"/> S4
Größe a/c/s	cm x	cm x	cm	cm ²	cm ³	
Hydrozephalus	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> leichtgradig	<input type="checkbox"/> mittelgradig	<input type="checkbox"/> schwergradig	<input type="checkbox"/> Shunt	
KM-Enhancement des Tumorrestes	<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein			
Anreichernder Tumoranteil	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend homogen		<input type="checkbox"/> überwiegend inhomogen		<input type="checkbox"/> inhomogen
	<input type="checkbox"/> 0-25%	<input type="checkbox"/> 26-50%		<input type="checkbox"/> 51-75%		<input type="checkbox"/> 76-100%
Meningeose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> M2a	<input type="checkbox"/> M2b	<input type="checkbox"/> M3a	<input type="checkbox"/> M3b
Metastase wo:						
Spinales MRT	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Datum	<input type="checkbox"/> vollständig	<input type="checkbox"/> insuffizient	

Resttumor-Staging

S0 S1 S2 S3 S4

Bei Ependymomen: messbarer Resttumor ja nein

Freitext:

A9.1. Begleitschein für MRT/CT - Bilder (3)**HIT 2000**

Frau
 PD Dr. med. Monika Warmuth-Metz
 Referenzzentrum HIT 2000
 Abteilung für Neuroradiologie
 Universitätskliniken
 Josef-Schneider-Str. 11
 97080 Würzburg

e-mail: hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de
 FAX: 0931-201-34685
 Tel.: 0931-201-34626 / 34799

Verlaufsuntersuchung

Name		Histologie	
Vorname		Untersuchungsdatum	
Geburtsdatum	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	Alle Bilder versandt ?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bisherige Therapie			

Die schattierten Felder sind vom Einsender auszufüllen !

Kranielles MRT oder CT

nativ mit Kontrast ohne und mit Kontrast

Tumorlokalisation							
Ausdehnung							
Größe a/c/s	cm	x	cm	x	cm	cm ²	cm ³
Rest/Rezidivtumor	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich			<input type="checkbox"/> nein		
Begrenzung	<input type="checkbox"/> scharf ($\geq 90\%$)			<input type="checkbox"/> mäßig scharf ($\geq 50\%$)		<input type="checkbox"/> unscharf ($< 50\%$)	
Ödem	<input type="checkbox"/> zunehmend			<input type="checkbox"/> gleich		<input type="checkbox"/> abnehmend	
Zysten	<input type="checkbox"/> zunehmend			<input type="checkbox"/> gleich		<input type="checkbox"/> abnehmend	
Hydrozephalus	<input type="checkbox"/> zunehmend			<input type="checkbox"/> gleich		<input type="checkbox"/> abnehmend	<input type="checkbox"/> Shunt
KM-Enhancement	<input type="checkbox"/> zunehmend			<input type="checkbox"/> gleich		<input type="checkbox"/> abnehmend	<input type="checkbox"/> kein
Meningeose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> fraglich		<input type="checkbox"/> M2a	<input type="checkbox"/> M2b	<input type="checkbox"/> M3a	<input type="checkbox"/> M3b
Metastase wo:							
Spinales MRT	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Datum		<input type="checkbox"/> vollständig	<input type="checkbox"/> insuffizient	

Staging

CR PR >50% IMP 50-25% SD < 25% PD >25% oder neu unbestimmt

Freitext:

A9.2. Begleitschein für Liquorpräparate

HIT 2000

Universitäts-Kinderklinik
Referenzzentrum HIT 2000
Onkologisches Labor
z.H. Frau Petrasch
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

e-mail: hitchem@mail.
uni-wuerzburg.de
FAX: 0931-201-**27772**
Tel.: 0931-201-**27742**

Name, Vorname

Geburtsdatum

Diagnose: _____

Name d. einsendenden Arztes

Primärdiagnostik / Staging

OP-Datum:	_____	Punktions-Datum
θ lumbal	präoperativ	_____._____.____
θ Ventrikel	intraoperativ	_____._____.____
θ lumbal	intraoperativ	_____._____.____
θ lumbal	postoperativ	_____._____.____

einsendende Klinik
(Stempel)

Im Verlauf: HIT 2000-BIS4, P-HIT 2000-BIS4, E-HIT 2000-BIS4

θ nach Zyklus Nr. _____	θ nach Bestrahlung	θ anderer Zeitpunkt: _____
Lumal-Liquor	Datum der Punktion: _____._____.____	

HIT 2000-AB4, P-HIT 2000-AB4, E-HIT 2000-AB4

θ nach Bestrahlung	θ nach Block Nr. _____	θ anderer Zeitpunkt: _____
Lumal-Liquor	Datum der Punktion: _____._____.____	

MET-HIT 2000-BIS4, MET-HIT 2000-AB4

θ nach Block Nr. _____	θ nach Zyklus Nr. _____	θ anderer Zeitpunkt: _____
θ nach HDCT	θ nach Bestrahlung	
θ Lumal-Liquor	Datum der Punktion: _____._____.____	

**Bitte mindestens 2 (wünschenswert sind 5)
ungefärbte luftgetrocknete Zytozentrifugenpräparate einsenden !**

Bitte auch Anleitung zur Herstellung von Zytospinpräparaten beachten !

(z.B. mit der Cytozentrifuge der Firma Shandon)

1. Objekträger mit Namen des Patienten und Abnahmedatum des Liquors beschriften
2. Auf den Objekträger 2 Papierfilterstreifen geben (mit der glatten Papierseite auf die Glasfläche des Objekträgers)
3. Austrittsöffnung auf der Rückseite des Objekträgers markieren
4. Küvette auf Papierstreifen aufsetzen (Küvettenöffnung auf Papieröffnung)
5. Küvette in den Clip einklemmen und in die Zentrifuge einsetzen
6. 1 (-2) Tropfen Serum-Albumin (z.B. Fa. Dade Behring, Spez.-Albumin 22% cat-no. 050111) in die vorbereitete Küvette geben und anschließend 0,5 ml Liquor dazu geben, nachdem zuvor die Zellen durch vorsichtiges Schwenken des Liquorröhrchens aufgeschwemmt wurden (Liquor mit sehr hoher Zellzahl von über 200 Zellen/ μ l wird mit NaCl verdünnt).
7. Liquor 5 min bei 700 U/min zentrifugieren
8. Liquor gut trocknen lassen und erst dann Färben (panoptische Färbung nach Pappenheim)
9. Auszählung wie beim Differentialblutbild (unter 100 Zellen/ μ l werden alle Zellen gezählt) sowie Durchsicht des gesamten Präparates nach Tumorzellen und Tumorzellverbänden
- 10. Mindestens 2 (wünschenswert sind 5) ungefärbte und luftgetrocknete Präparate an das Referenzlabor schicken für die (immun-) zytochemischen Färbungen !**

A9.4. Begleitschein für Tumorgewebe

HIT 2000

Herrn

Prof. Dr. med. T. Pietsch
Hirntumor - Referenzzentrum
Institut für Neuropathologie
der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

e-mail: referenzzentrum@uni-bonn.de
FAX: 0228-287-4331
Tel.: 0228-287-6606

Bitte Anleitung zur Asservierung von Tumorgewebe beachten!

In HIT 2000 wird die prognostische Relevanz biologischer Marker prospektiv evaluiert. Der Versand von fixiertem und unfixiertem Tumormaterial (s. Anleitung „Biocase“) hat daher einen unmittelbaren klinisch-therapeutischen Bezug. Das Material wird zentral in der Tumorbank des Kompetenznetzes der GPOH in Bonn gelagert. Es steht Wissenschaftlern des HIT-Netzwerks und anderen Arbeitsgruppen auf Antrag zur Untersuchung zur Verfügung.

Name, Vorname _____
Geburtsdatum _____._____._____
Geschlecht ♂ männlich ♀ weiblich
OP-Datum _____._____._____
Histologie
(örtl. Pathologe) _____
Lokalisation _____

Patientenetikett	
------------------	--

Einsendung eines Paraffinblocks: ja nein

Entnahme eines „Tissue-Arrays“ ja nein

Es wird um Rückgabe des Blocks gebeten: ja nein

Einsendung von unfixiertem Tumorfrischmaterial: ja nein

Dauer (Gewebeentnahme bis zum Einfrieren) in Minuten: _____

Es wird um Rückgabe von Tumorgewebe gebeten: ja nein

Zentrale Lagerung des Materials bis auf Widerruf: ja nein

Anmerkungen:

Datum, Unterschrift des Einsenders

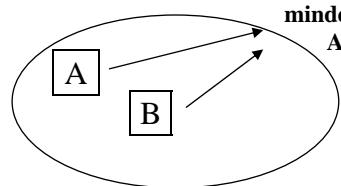
Klinik (Stempel)

Wird vom Labor ausgefüllt:

Eingangsdatum	_____._____._____	Patientennummer	_____
Menge	_____	Lagerort	_____
Zustand beim Eintreffen	_____	Rückgabe an Einsender	_____

A. Benötigtes Material**1. diese Anleitung****2. Tumorgewebe-Set:**

- 20 Superfrost-Objektträger für Tumortupfpräparate
- 5 Objektträger-Boxen
- 1 50 ml Becher für das Handling mit flüssigem Stickstoff
- 7 1,8 ml Standröhrchen für tiefgefrorenes Frischgewebe (6 x ROT für Tumor, 1 x GRÜN für Normalgewebe)
- 1 5 ml Citrat-Monovette für Vergleichsblut
- 1 Einsendebogen

3. Bleistift und Permanentmarker (fein) zum Beschriften von Objektträgern und Röhrchen**4. "Biocase"****5. Sterile Kompressen, Skalpell, Pinzette, Handschuhe (im Operationssaal vorrätig)****B. Vorgehensweise**

mindestens zwei Tumorstücke A/B sollten von morphologisch unterschiedlichen Arealen entnommen werden. A und B werden jeweils in vier Stücke geteilt

1	2
3	4

- 1 bevor das Tumorstück in Formalin fixiert wird (für Histologie) mind. 10 Tupfpräparate (z. B. für FISH) herstellen
- 2, 3, 4 Einfrieren in flüssigem Stickstoff oder bei -70°

Resektabler Tumor:**1. Aufteilen des Tumormaterials**

Gemeinsam mit dem zuständigen Pathologen Tumor aufschneiden und Gewebeprobe aus unterschiedlichen, aber mindestens zwei repräsentativen Arealen gewinnen **A** und **B** (Größe 1 cm³, wenn möglich mehr: **C**, **D** etc.; nicht vom Tumorrand, kein Bindegewebe, keine nekrotischen Bezirke asservieren). Falls mehr Stücke (**C**, **D**) gewonnen werden, neues Tumor-Röhrchenset verwenden. Die Stücke dann jeweils in 4 repräsentative Stücke **A1**, **A2**, **A3**, **A4** und **B1**, **B2**, **B3**, **B4** (**C1**, **C2**, **C3**, **C4** etc.) teilen. Vor der Weiterverarbeitung vorsichtig steril Blut vom Tumorgewebe abtupfen. So schnell wie möglich verarbeiten (optimal: innerhalb von 20 Minuten nach der chirurgischen Entnahme).

2. Herstellung von Tupfpräparaten und Asservierung von Gewebe für die histologische Diagnose

2 Gefäße für die Histologie mit Namen, Geburtsdatum und Operationsdatum beschriften und mit gepufferter 4%iger Formalinlösung füllen. (Diese Gefäße sind nicht im Tumorgewebe-Set enthalten, aber in jedem Operationssaal vorhanden). Von den Tumorteilen **A1** und **B1** jeweils mindestens zehn Tumortupfpräparate herstellen. Behutsames Abtupfen der oberflächlichen Zellschicht der Tumorprobe auf Superfrost-Objektträger (ca. 6 - 8 Tupfungen pro Schnittfläche, max. 10 Objektträger pro Stück, nicht wischen). Präparate beschriften und lufttrocknen. Danach die Tumorteile **A1** und **B1** unzerkleinert (!) in je 1 Histologiegefäß mit 4%iger Formalin-Lösung einbringen und dem Pathologen übergeben.

3. Frischgewebe schockgefrieren

50 ml Becher mit flüssigem Stickstoff füllen und Deckel locker auflegen, damit die Verdunstung gering bleibt, jedoch auch kein Druck entsteht. 1,8 ml Standröhrchen (rot) mit Namen, Geburtsdatum, Operationsdatum und Tumorlokalisierung (**A**, **B**) beschriften. Danach aufschrauben. Deckel auf sterile Kompressen legen, Röhrchen im Thermogefäß mit flüssigem Stickstoff vorkühlen. Kompressen, Pinzette und Skalpell steril auspacken und bereitlegen. Sterile Handschuhe anziehen (zum Schutz des Gewebes vor RNAsen an den Händen und zur Erhaltung der Sterilität).

Tumorteile **A2**, **A3**, **A4**, **B2**, **B3** und **B4** rasch, steril und RNase-frei in kleine Stücke schneiden (ca. 5 mm Kantenlänge). Dadurch wird ein gleichmäßiges, rasches Durchfrieren ermöglicht. Schockgefrieren des Ge-

webes durch Einfallen-Lassen der kleingeschnittenen Tumorstücke in den flüssigen Stickstoff (im 50 ml Becher). Dabei nicht mit der Pinzette eintauchen, weil dabei das Tumorgewebe an der Pinzette haften bliebe. Darauf achten, daß die Gewebestücke nicht an der Wand des 50 ml Bechers haften. Aus vorgekühlten 1,8 ml Röhrchen flüssigen Stickstoff dekantieren. Dabei darauf achten, daß sich kein flüssiger Stickstoff mehr im 1,8 ml Röhrchen befindet ! Schockgefrorenes Tumorgewebe aus dem 50 ml Becher in die roten 1,8 ml Röhrchen transferieren, dabei nach **A** und **B** trennen, verschließen (Schraubdeckel) und im flüssigen Stickstoff gefroren halten.

Auf dem Einsendebogen die Dauer vom Zeitpunkt der Entnahme des Tumorgewebes bis zum Einfrieren notieren.

Nichtresektabler Tumor:

1. Aufteilung des Tumormaterials

Unter Einbeziehung eines Pathologen von unterschiedlichen Arealen mindestens 2 repräsentative Tumorstücke **A** und **B** (Größe ca. 1 cm³) entnehmen (nicht vom Tumorrand, möglichst kein Bindegewebe, keine nekrotischen Bezirke asservieren). Vor der Weiterverarbeitung vorsichtig und steril Blut vom Tumorgewebe abtupfen. **A** und **B** in jeweils 4 repräsentative Tumorstücke **A1, A2, A3, A4** und **B1, B2, B3, B4** teilen.

2. und 3. Verfahren wie bei resektablem Tumor.

Falls bei einem größeren Operationspräparat der Pathologe nicht das gesamte restliche Tumorgewebe zur Diagnostik braucht, übrig gebliebenes Tumorgewebe kleinschneiden, in 50 ml Becher einfrieren und versenden. Welches Tumorgewebe zusätzlich eingefroren werden kann, entscheidet der Pathologe !

C. Gewinnen von Vergleichs-DNA aus Citratblut

Blut:

5 - 10 ml Begleitblut vom Patienten gewinnen, in Vacutainer-Citrat-Monovetten transferieren, gut durchmischen (nicht schütteln) und unsepariert im Thermogefäß mit flüssigem Stickstoff einfrieren.

D. Versand

1. Einsendebogen vollständig ausfüllen und mit dem Material im Biocase verschicken.
2. Tumorteile **A1** und **B1** bzw. **C1, D1** usw. (in 4% Formalin) und bei resektablem Tumor restliches Tumorgewebe vom zuständigen örtlichen Pathologen befunden lassen.
3. Schockgefrorene Tumorteile **A2, A3, A4** sowie **B2, B3, B4** (evtl. **C2, C3, C4** etc.) und Vergleichsblut bis zum Versand bei -70°C oder in flüssigem Stickstoff lagern. Der Versand erfolgt tiefgefroren auf Trockeneis im "Biocase". Zehn luftgetrocknete Tumortupfpräparate und evtl. Serum im unteren Fach des Biocase (nicht auf Trockeneis) beilegen.

Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

97080 Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
Tel.: 0931/201-3856

Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg für die Studie HIT 2000 (Studien-Nr. 73/00) vom 29.06.2000 liegt vor.

Kommissionsmitglieder:

Dr. G. Ertl, Professor für Innere Medizin, Universität Würzburg
(Stv. Vorsitzender der Ethik-Kommission)

Dr. K.H. Graefe, Professor für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Würzburg
(Sekretär der Ethik-Kommission)

Dr. J. Böning, Professor für Psychiatrie, Universität Würzburg

Dr. J. Dietl, Professor für Geburtshilfe und Gynäkologie, Universität Würzburg

Dr. H. Forkel, Professor für Rechtswissenschaften, Universität Würzburg (Juristische Fakultät)

Dr. D. Patzelt, Professor für Rechtsmedizin, Universität Würzburg

Dr. P. Rieckmann, Privatdozent für Neurologie, Universität Würzburg

Dr. H. Rückle-Lanz, Professorin für Innere Medizin, Universität Würzburg

Dr. H.-M. Straßburg, Professor für Kinderheilkunde, Universität Würzburg

Das Studienprotokoll wurde der Ethik-Kommission der Universität Graz vorgelegt.

**Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg**



Ethik-Kommission der Med. Fakultät • Josef-Schneider-Str. 2 • 97080 Würzburg

Herrn
Priv.-Doz. Dr. J. Kühl
Kinderklinik u. Poliklinik
d. Universität
Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

97080 Würzburg
Josef-Schneider Straße 2, Bau 11
Telefon (0931) 201 3856
Telefax (0931) 201 3860

Studien-Nr: 73/00

Unsere Zeichen: Gr/Schm

(bei Rückfragen immer angeben)

Würzburg, den 29. Juni 2000

Ihre Studie zum Thema: „Multizentrische Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakraniell lokalisierten primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET/Medulloblastom und Ependymom) (HIT 2000)“

Sehr geehrter Herr Doktor Kühl,

in der Sitzung der Ethik-Kommission vom 26.06.00 wurde o. g. Studie auf der Basis folgender Unterlagen betraut: Antrag vom 07.06.00, Studienprotokoll Version 01.06.00, Patienten- und Elterninformation zur Behandlungsstudie vom 01.06.00, Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Behandlung Version 01.06.00, Einverständniserklärung zur Weitergabe und Verarbeitung von Daten Version 01.06.00, Einverständniserklärung zur autologen Blutstammzellsammlung Version 01.06.00, Einverständniserklärung zur Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation Version 01.06.00 und Erhebungsbögen und Dokumentationsbögen. Seitens der Kommission bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung der geplanten klinischen Studie.

Sie werden gebeten, Ihrem Antrag und Studienprotokoll entsprechend vorzugehen und die im Fragebogen zum Antrag aufgeführten Angaben bzw. Auflagen sowie die Deklaration des „Weltärztekongress von Helsinki und Tokio“ hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung am Menschen zu beachten.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft unser Votum nur die ethische Beurteilung des Projektes und der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern, so daß alle zivil- und haftrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, von dieser Seite zu tragen sind.

Die Ethik-Kommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

F. Grehn
Prof. Dr. F. Grehn
Vorsitzender
der Ethik-Kommission

Liste der Kliniken, die an den Studien HIT'91 und SKK'92 teilgenommen haben und die voraussichtlich auch an der Studie HIT 2000 teilnehmen werden:

Aachen (AC)	Kiel (KI)
Aarau (AA)	Klagenfurt (KLA)
Augsburg (A)	Koblenz (KO)
Basel (BS)	Köln (K)
Bayreuth (BA)	Krefeld (KR)
Berlin (B)	Leipzig (LZ)
Berlin-Buch (BB)	Linz - Barmherzige Schwestern (LBS)
Bielefeld (BI)	Linz - Landeskrankenhaus (LIN)
Bonn (BN)	Lübeck (LB)
Braunschweig (BR)	Magdeburg (MD)
Bremen (BM)	Mainz (MZ)
Chemnitz (CH)	Mannheim (MA)
Cottbus (CO)	Marburg (MB)
Datteln (DA)	Minden (MI)
Dortmund (DO)	München - von Haunersches (MV)
Dresden (DR)	München - Harlaching (MH)
Duisburg (DU)	München - Schwabing (MS)
Düsseldorf (D)	München - Uni (MU)
Erfurt (EF)	Münster (Mü)
Erlangen (ER)	Nürnberg (N)
Essen (E)	Osnabrück (OS)
Feldkirch (FEL)	Regensburg (RB)
Freiburg (FB)	Rostock (RO)
Gießen (GI)	Salzburg (SAL)
Göttingen (G)	Schwerin (SW)
Graz (GRA)	Siegen (SI)
Greifswald (GW)	St. Augustin (AU)
Halle (HA)	St. Gallen (GA)
Hamburg (HH)	Stuttgart (S)
Hannover (HV)	Trier (TR)
Heidelberg (H)	Tübingen (T)
Herdecke (HE)	Ulm (U)
Homburg/Saar (HS)	Wien - AKH (WAK)
Innsbruck (INN)	Wien - St. Anna (WSA)
Jena (J)	Wolfsburg (WO)
Karlsruhe (KA)	Wuppertal (WU)
Kassel (KS)	Würzburg (WB)

A12.1. Meldebogen

A12.2. Ersterhebungsbogen

A12.3. Verlaufsbgogen Erhaltungchemotherapie

A12.4. Verlaufsbgogen SKK-Chemotherapie 1-3

A12.5. Verlaufsbgogen SKK-Chemotherapie 4-5

A12.5.A Verlaufsbgogen modifizierte Induktionschemotherapie MET-HIT 2000-BIS4

A12.5.B Verlaufsdokumentation Hochdosismchemotherapie

A12.6. Verlaufsbgogen intraventrikuläres MTX

A12.7. Verlaufsbgogen Zweitoperation

A12.8. Verlaufsbgogen Strahlentherapie

A12.9. Statusbogen

A13 Dokumentationsbögen Strahlentherapie

A14. Amendments

A15. Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft

MALIGNOME* IM KINDESALTER - Meldebogen

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Deutsches Kinderkrebsregister (KKR)
am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (IMSD)

Bitte senden Sie die weißen Bögen an: Deutsches Kinderkrebsregister am IMSD, 55101 Mainz
Telefon: 06131/17-3227 oder -6808, Telefax: 06131/17-4462

Adresse der Klinik (Stempel), Telefon:

Adressette:

Aufnahmenr.
der Klinik:

Nachname: _____

Geschlecht: 1=m, 2=w

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Adresse (ständiger Wohnsitz zur Zeit der Erkrankung):

Geburtsort (falls im Ausland erkrankt:
Geburtsland):

Straße: _____

PLZ: _____ Wohnort: _____

Nationalität: _____

Diagnose: _____

Diagnosedatum: _____

Lokalisation: _____

Stadium: _____ Malignitätsgrad: _____

Sicherung durch:

- Klinik (incl. bildgeb. Verfahren)
- Spezifische Diagnostik
(z.B. biochem./immunol. Tests)
- Zytologie
- Histologie
- Autopsie

Seite:

- rechts
- links
- beidseitig
- Mittellinie
- Systemerkrankung
- unbekannt

Studenteilnahme:

Nein Ja: Studienname: _____

(Durchschlag d. Meldebogens wird vom KKR an die Studienleitung geschickt)

Das schriftliche Einver-
ständnis zur Datenüber-
mittlung an das KKR
(siehe Rückseite):

- liegt vom Patienten vor (zwingend bei mind. 16-jährigen)
- liegt vom Sorgeberechtigten vor
- wurde verweigert
- konnte noch nicht eingeholt werden

Der Elternfragebogen
wurde ausgehändigt:

- Nein
- Ja

Name des dokumentierenden Arztes (Stempel)

Datum

Unterschrift

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Ersterhebung 1/6

PD Dr. med. J. Kühl, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-3796 oder 201-5839, Fax: 0931/201-2242
PD Dr. med. R.D. Kortmann, Klinik für Strahlentherapie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-82165, Fax: 07071/29-5894
In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, 55101 Mainz

Name Vorname	Pat.-Nr.	Klinik	Klinik	Identifikationszahl
		WB		
				T T M M J J

- Schriftliche Einverständnis zur maschinellen Verarbeitung der Patienten-Daten**
- Liegt vom Patienten vor (zwingend bei mind. 16-jährigen oder vorhandener Einsichtsfähigkeit jüngerer Pat.)
 - Liegt vom Sorgeberechtigten vor
 - Wurde verweigert
 - Konnte noch nicht eingeholt werden

Anamnese

- Anlass der Erfassung**
- Tumorsymptomatik führte zum Arztbesuch
 - Vorsorgeuntersuchung (U1-U9)
 - Befunde bei anderweitiger Untersuchung
- Allgemeinzustand bei Diagnosestellung**
- Normale Aktivität, keine zusätzliche Hilfe erforderlich
 - Geringe Beeinträchtigung der Aktivität, jedoch keine zusätzliche Hilfe erforderlich
 - Altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt (z. B. kein regelmäßiger Kindergarten-/Schulbesuch möglich)
 - Bettlägerig, pflegebedürftig
 - Intensive Behandlung notwendig, schwerstkrank, moribund
- Vorbehandlung**
- Nein
 - Ja, Chemotherapie
 - Ja, Radiotherapie
 - Ja, Operation
 - Ja, Sonstige

Frühestes Auftreten des eindeutig auf den Tumor zu beziehenden Symptoms



Wochen vor Klinikaufnahme

Welches

Vorausgegangene Tumorerkrankung

- Nein
- Ja, welche

Syndrom

- Nein
- Ja, welches

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Ersterhebung 2/6

Familienanamnese		<i>Mehrfachnennung möglich</i>		
Familiäre Belastung		<input type="checkbox"/> Nein		
(Leukämie, Tumor-, Immunmangel- Erkrankungen, Syndrome)		<input type="checkbox"/> Ja, Eltern	Welche _____	
		<input type="checkbox"/> Ja, Geschwister	Welche _____	
		<input type="checkbox"/> Ja, Sonstige	Welche _____	
Histologischer Befund				
Datum d. Untersuchung <u> </u> . <u> </u> . <u> </u> <u> </u>				
Institut _____				
Journal-Nr. _____				
Beurteilung		<input type="checkbox"/> Medulloblastom (= PNET, Kleinhirn) <input type="checkbox"/> PNET, supratentoriell <input type="checkbox"/> Ependymom, anaplastisch <input type="checkbox"/> Ependymom, WHO-Grad II <input type="checkbox"/> Sonstige _____		
		WHO-Grad <u> </u>		
Versendung an Referenzpathologen		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Geplant <input type="checkbox"/> Ja (Bonn) <input type="checkbox"/> Sonstige _____		
Beurteilung		<input type="checkbox"/> Medulloblastom (= PNET, Kleinhirn)		
Referenzpathologe		<input type="checkbox"/> PNET, supratentoriell <input type="checkbox"/> Ependymom, anaplastisch <input type="checkbox"/> Ependymom, WHO-Grad II <input type="checkbox"/> Sonstige _____		
		WHO-Grad <u> </u>		
Bildgebende Diagnostik				
Datum der Bildgebung		kraniell <u> </u> . <u> </u> . <u> </u> <u> </u>	spinal <u> </u> . <u> </u> . <u> </u> <u> </u>	
Mit welchem bildgebenden Verfahren wurde der Primärtumor diagnostiziert?				
Primärtumor	<input type="checkbox"/> CT nativ	<input type="checkbox"/> CT mit KM	<input type="checkbox"/> MRT nativ	<input type="checkbox"/> MRT mit KM
Tumogröße	<u> </u> , <u> </u> cm	senkrecht dazu	<u> </u> , <u> </u> cm	(Schicht mit größter Tumorausdehnung)
Mit welchem bildgebenden Verfahren wurde(n) die solide(n) Metastase(n)/ Meningeose diagnostiziert?				
Metastase	<input type="checkbox"/> CT nativ	<input type="checkbox"/> CT mit KM	<input type="checkbox"/> MRT nativ	<input type="checkbox"/> MRT mit KM
Meningeose	<input type="checkbox"/> CT nativ	<input type="checkbox"/> CT mit KM	<input type="checkbox"/> MRT nativ	<input type="checkbox"/> MRT mit KM
Größe der größten soliden Metastase		<u> </u> , <u> </u> cm	senkrecht dazu	<u> </u> , <u> </u> cm

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Ersterhebung 3/6

Tumorlokalisation

Hauptlokalisation

Großhirn-Hemisphäre Kleinhirn-Hemisphäre (lateralisiert)

Pinealisregion

Kleinhirn-Wurm (Mittellinie)

Nur 1 Nennung möglich

Zwischenhirn

Sonstige _____

Lokale Ausdehnung

Großhirn-Hemisphäre Mittelhirn

Pinealisregion

Pons

Mehrfachnennung möglich

Zwischenhirn

Medulla oblongata

Kleinhirn-Hemisphäre

Cervik spinal

Kleinhirn-Wurm

Sonstige _____

Solide ZNS-Metastasen

Mehrfachnennung möglich

Nicht untersucht Nein

Ja, supratentoriell

Ja, Medulla oblongata

Ja, infratentoriell (Ø Hirnstamm)

Ja, spinal extramedullär

Ja, Pons

Ja, spinal intramedullär

wenn ja,
Anzahl der Metastasen

Sonstige _____

Meningeose

Mehrfachnennung möglich

Nicht untersucht Nein

Ja, supratentoriell

Ja, spinal

Ja, infratentoriell

Sonstige _____

Metastasen außerhalb des ZNS

Mehrfachnennung möglich

Nicht untersucht Nein

Ja, Knochen o. n. A.

Ja, Lymphknoten o. n. A.

Ja, Knochenmark o. n. A.

Sonstige _____

Tumorzellen im Liquor

Bitte luftgetrocknete Liquorzytozentrifugenpräparate - möglichst ungefärbt - an Studienzentrale schicken !

Liquor verschickt?

Nein Ja

Datum d. Liquorentnahme

_____ . _____ . _____

Tumorzellen im Liquor

Lumbal Nein Ja Nicht untersucht

unmittelbar vor Beginn der
postoperativen Therapie

Ventrikulär Nein Ja Nicht untersucht

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Ersterhebung 4/6

Primäres chirurgisches Vorgehen

Datum der Operation

Operateur / Klinik

Art der Operation

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Biopsie, offen | <input type="checkbox"/> Biopsie, stereotaktisch |
| <input type="checkbox"/> Partielle Resektion
(weniger als die Hälfte) | <input type="checkbox"/> Partielle Resektion
(mehr als die Hälfte) |
| <input type="checkbox"/> Subtotale Resektion
(weniger als 10% Rest) | <input type="checkbox"/> Totale Resektion
(kein sichtbarer Resttumor) |

Wenn primär Metastasen nachgewiesen wurden:

Metastasenresektion Nein Ja, komplett Ja, inkomplett

Datum

Liquor ableitung bleibend Nein Ja, v. p. Ja, v. a.

Nachresektion (vor Strahlen- bzw. Chemotherapie)

Datum der Operation

Operateur / Klinik

Art der Operation

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Biopsie, offen | <input type="checkbox"/> Biopsie, stereotaktisch |
| <input type="checkbox"/> Partielle Resektion
(weniger als die Hälfte) | <input type="checkbox"/> Partielle Resektion
(mehr als die Hälfte) |
| <input type="checkbox"/> Subtotale Resektion
(weniger als 10% Rest) | <input type="checkbox"/> Totale Resektion
(kein sichtbarer Resttumor) |

Operationsfolgen / Komplikationen

Nein Ja, neurologisch Welche _____
 Ja, nicht neurologisch Welche _____

Neuroradiologischer Befund (nach primärer Resektion oder ggf. Nachresektion)

Datum

Tumorrest Nein Ja, festgestellt durch CT mit Kontrastmittel? Nein Ja
 Ja, festgestellt durch MRT mit Kontrastmittel? Nein Ja

Größe des Resttumors
(größte Ausdehnung) cm x cm

Metastasen, solide Nein Ja, festgestellt durch CT mit Kontrastmittel? Nein Ja
 Ja, festgestellt durch MRT mit Kontrastmittel? Nein Ja

Größe der größten
soliden Metastase cm x cm

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Ersterhebung 5/6

Therapie

Postoperativer Therapiebeginn

 | . | . | | | |

Mit welcher Therapie

Chemotherapie Radiotherapie Sonstige _____

In welcher Klinik

Radiotherapie: _____ Chemotherapie: _____

Präoperative neurologische Untersuchung (vor oder zu Beginn der Kortikoidgabe)

Datum der Untersuchung | . | . | | | |

Hirndrucksymptome

Nein Erbrechen Vorgewölbte Fontanellen

Mehrfachnennung möglich

Kopfschmerzen Stauungspapillen

Wesensveränderung

Bewußtseinsstörungen

Nein Somnolenz

Stupor

Coma

Cerebrale Anfälle

Nein Ja

Störungen neuropsychologischer Funktionen

Nein Ja, welche _____

Hirnnervenausfälle

Nein Ja, Symptom/Seite _____ HN-Nr. | |

Ja, Symptom/Seite _____ HN-Nr. | |

Ja, Symptom/Seite _____ HN-Nr. | |

Störung der

Nein Monoparese - Arm rechts Monoparese - Arm links

Grobmotorik

Monoparese - Bein rechts Monoparese - Bein links

Hemiparese rechts

Hemiparese links

Paraparese

Tetraparese

falls Querschnittslähmung Inkomplett Komplett

Höhe der Qu.-lähmung _____

Störung der Koordination

Nein Extremitätenataxie Nystagmus

Mehrfachnennung möglich

Intentionstremor Rumpfataxie

Sonstige Störung _____

Extrapyramidal. Bewegungsstörung

Nein Ja _____

Störung der Sensibilität

Nein Ja _____

Störung vegetativer Funktionen

Nein Ja _____

Somatische Auffälligkeiten

Nein Ja _____

Neuroendokrinolog.Auffälligkeiten

Nein Ja _____

Körperlänge

| | | |

cm

Körpergewicht | | |

kg

Kopfumfang | | |

cm

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Ersterhebung 6/6

Postoperative neurologische Untersuchung (vor Beginn der Strahlen- bzw. Chemotherapie)

Datum der Untersuchung . .

Hirndrucksymptome Nein Erbrechen Vorgewölbte Fontanellen
Mehrfachnennung möglich Kopfschmerzen Stauungspapillen Wesensveränderung

Bewußtseinsstörungen Nein Somnolenz
 Stupor Coma

Cerebrale Anfälle Nein Ja

Störungen neuropsychologischer Funktionen Nein Ja, welche _____

Hirnnervenausfälle Nein Ja, Symptom/Seite _____ HN-Nr.
 Ja, Symptom/Seite _____ HN-Nr.
 Ja, Symptom/Seite _____ HN-Nr.

Störung der Grobmotorik Nein Monoparese - Arm rechts Monoparese - Arm links
 Monoparese - Bein rechts Monoparese - Bein links
 Hemiparese rechts Hemiparese links
 Paraparese Tetraparese
falls Querschnittslähmung Inkomplett Komplett
 Höhe der Qu.-lähmung _____

Störung der Koordination Nein Extremitätenataxie Nystagmus
Mehrfachnennung möglich Intentionstremor Rumpfataxie
 Sonstige Störung _____

Extrapyramidal. Bewegungsstörung Nein Ja _____

Störung der Sensibilität Nein Ja _____

Störung vegetativer Funktionen Nein Ja _____

Somatische Auffälligkeiten Nein Ja _____

Neuroendokrinolog.Auffälligkeiten Nein Ja _____

Körperlänge cm Körpergewicht kg Kopfumfang cm

Bemerkungen:

Stempel

Datum . .

Unterschrift

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für Erhaltungs-Chemotherapie 1/3

—
 PD Dr. med. J. Kühl, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-3796 oder 201-5839, Fax: 0931/201-2242
 PD Dr. med. R.D. Kortmann, Klinik für Strahlentherapie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-82165, Fax: 07071/29-5894
 In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, 55101 Mainz

Name Vorname	Pat.-Nr.	Klinik	Klinik	Identifikationszahl
		WB		
				T T M M J J

Block 1 3 5 7 **Datum erster Therapietag**

Dosierung VCR 1,5 mg/m² (max 2 mg) 3x 2x 1x Nicht verabreicht
 Cisplatin 70 mg/m² 100% ≥75% <75% Nicht verabreicht
 CCNU 75 mg/m² 100% ≥75% <75% Nicht verabreicht
 (Carboplatin 400 mg/m²) 100% ≥75% <75% Nicht verabreicht
nur als Ersatz für Cisplatin!

Leukozytenzahl zu Beginn , x 10⁹/L

Thrombozytenzahl zu Beginn , x 10⁹/L

Relevante Toxizität aufgetreten Nein Ja

Toxizität nach o.g. Block

Nur ausfüllen bei relevanter Toxizität!

d.h. wenn hieraus eine Dosismodifikation im nächsten Block, eine Therapieverzögerung von über 1 Woche oder ein Therapieabbruch resultiert

Knochenmarktoxizität Nein Ja

Leukozytenzahl beim Tiefpunkt , x 10⁹/L

Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt , x 10⁹/L

Erythrozytentransfusion Nein Ja

Thrombozytentransfusion Nein Ja

Neurotoxizität Nein Ja, CTC-Grad _____

Infektion Nein Ja, CTC-Grad _____

Nephrotoxizität Nein Ja, CTC-Grad _____

Ototoxizität Nein Ja, CTC-Grad _____

Erbrechen Nein Ja, CTC-Grad _____

Mucositis Nein Ja, CTC-Grad _____

Sonstige Toxizität Nein Ja, welche _____

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für Erhaltungs-Chemotherapie 2/3

Block	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 8	Datum erster Therapietag	<input type="text"/> . <input type="text"/>
Dosierung	VCR 1,5 mg/m ² (max 2 mg)	<input type="checkbox"/> 3x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
	Cisplatin 70 mg/m ²	<input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
	CCNU 75 mg/m ²	<input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
	(Carboplatin 400 mg/m ²) <i>nur als Ersatz für Cisplatin!</i>	<input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
Leukozytenzahl zu Beginn	<input type="text"/> , <input type="text"/> x 10 ⁹ /L		
Thrombozytenzahl zu Beginn	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> x 10 ⁹ /L		
Relevante Toxizität aufgetreten	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja		

Toxizität nach o.g. Block	Nur ausfüllen bei relevanter Toxizität!
<i>d.h. wenn hieraus eine Dosismodifikation im nächsten Block, eine Therapieverzögerung von über 1 Woche oder ein Therapieabbruch resultiert</i>	
Knochenmarktoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
Leukozytenzahl beim Tiefpunkt	<input type="text"/> , <input type="text"/> x 10 ⁹ /L
Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> x 10 ⁹ /L
Erythrozytentransfusion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
Thrombozytentransfusion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
Neurotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____
Infektion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____
Nephrotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____
Ototoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____
Erbrechen	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____
Mucositis	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____
Sonstige Toxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, welche _____

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdocumentation für Erhaltungs-Chemotherapie 3/3

Resttumor/Metastasen nach Block 2 4 6 8 **Untersuchungen obligat !**

Datum der Untersuchung . .

Tumogröße Nicht untersucht Reduziert zwischen 25 und 50%
im Vergleich zur vorangegangenen Nicht mehr nachweisbar Unverändert nachweisbar
Untersuchung Reduziert um mehr als 50% Progradient/Rezidiv ($\geq 25\%$ Zunahme)

Metastase(n) Nicht untersucht Reduziert zwischen 25 und 50%
im Vergleich zur vorangegangenen Keine Unverändert nachweisbar
Untersuchung Reduziert um mehr als 50% Progradient/Rezidiv ($\geq 25\%$ Zunahme)
 Neu, wo: _____

Tumorzellen im Liquor Nicht untersucht Nein Ja
Untersuchung obligat !

Therapie

Therapieabbruch Nein Ja, Toxizität
 Ja, Progression, Tod
 Ja, sonstiges: _____

Salvage-Therapie Keine Hochdosistherapie geplant
bei ungenügendem Lokale Strahlentherapie geplant
Ansprechen oder Rezidiv Sonstiges _____
bzw. Metastasierung

Bemerkungen:

Stempel

Datum

 . .

Unterschrift

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für SKK-Chemotherapie (Z 1-3) 1/5

PD Dr. med. J. Kühl, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-3796 oder 201-5839, Fax: 0931/201-2242
 PD Dr. med. R.D. Kortmann, Klinik für Strahlentherapie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-82165, Fax: 07071/29-5894
 In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, 55101 Mainz

Name Vorname	Pat.-Nr.	Klinik	Klinik WB	Identifikationszahl	
	[] [] []	[] [] []	[] []	[] [] [] [] []	[] [] [] [] []
				T T M M J J	

<input type="checkbox"/> Zyklus - Element E IIS		Datum erster Therapietag	[] . [] . [] [] []			
Dosisierung	MTX i.ventrikulär 2 mg	<input type="checkbox"/> 4x	<input type="checkbox"/> 3x	<input type="checkbox"/> 2x	<input type="checkbox"/> 1x	<input type="checkbox"/> Nicht verabreicht
	Cyclophosphamid 2,4 g/m ²	<input type="checkbox"/> 100%	<input type="checkbox"/> ≥75%	<input type="checkbox"/> <75%	<input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
	VCR 1,5mg/m ² (max 2 mg)	<input type="checkbox"/> 100%	<input type="checkbox"/> ≥75%	<input type="checkbox"/> <75%	<input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
Leukozytenzahl zu Beginn		[] , [] x 10 ⁹ /L				
Thrombozytenzahl zu Beginn		[] [] x 10 ⁹ /L				
Relevante Toxizität aufgetreten		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja			
Toxizität nach E IIS						
<i>Nur ausfüllen bei relevanter Toxizität! d.h. bei Therapieverzögerung von E IIS (1) von über einer Woche oder wenn ein Therapieabbruch oder eine Dosismodifikation resultiert</i>						
Knochenmarktoxizität		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja			
Leukozytenzahl beim Tiefpunkt		[] , [] x 10 ⁹ /L				
Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt		[] [] [] x 10 ⁹ /L				
Erythrozytentransfusion		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja			
Thrombozytentransfusion		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja			
Neurotoxizität		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad			
Infektion		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad			
Nephrotoxizität		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad			
Ototoxizität		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad			
Erbrechen		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad			
Mucositis		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad			
Sonstige Toxizität		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, welche			
Komplikationen durch MTX intraventrikulär		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, Infektion			
			<input type="checkbox"/> Ja, Blutung			
			<input type="checkbox"/> Ja, Neurotoxizität			
			<input type="checkbox"/> Ja, sonstige			

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für SKK-Chemotherapie (Z 1-3) 2/5

<input type="checkbox"/> Zyklus - Element E IIIS (1)	Datum erster Therapietag	_____ . _____ . _____																																																				
<p>Dosierung</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">MTX i.ventrikulär 2 mg</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2x</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1x</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nicht verabreicht</td> </tr> <tr> <td>Methotrexat p.i. 5 g/m²</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 100%</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> ≥75%</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht</td> </tr> <tr> <td>VCR 1,5mg/m² (max 2 mg)</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 100%</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> ≥75%</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht</td> </tr> </table> <p>Leukozytenzahl zu Beginn <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10⁹/L</p> <p>Thrombozytenzahl zu Beginn <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10⁹/L</p> <p>Relevante Toxizität aufgetreten <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja</p>			MTX i.ventrikulär 2 mg	<input type="checkbox"/> 2x	<input type="checkbox"/> 1x	<input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	Methotrexat p.i. 5 g/m ²	<input type="checkbox"/> 100%	<input type="checkbox"/> ≥75%	<input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	VCR 1,5mg/m ² (max 2 mg)	<input type="checkbox"/> 100%	<input type="checkbox"/> ≥75%	<input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht																																								
MTX i.ventrikulär 2 mg	<input type="checkbox"/> 2x	<input type="checkbox"/> 1x	<input type="checkbox"/> Nicht verabreicht																																																			
Methotrexat p.i. 5 g/m ²	<input type="checkbox"/> 100%	<input type="checkbox"/> ≥75%	<input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht																																																			
VCR 1,5mg/m ² (max 2 mg)	<input type="checkbox"/> 100%	<input type="checkbox"/> ≥75%	<input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht																																																			
<p>Toxizität nach E IIIS (1)</p> <p style="text-align: right;">Nur ausfüllen bei relevanter Toxizität! d.h. bei Therapieverzögerung von E IIIS (2) von über einer Woche oder wenn ein Therapieabbruch oder eine Dosismodifikation resultiert</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">Knochenmarktoxizität</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nein</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ja</td> <td style="width: 60%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Leukozytenzahl beim Tiefpunkt</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10⁹/L</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10⁹/L</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Erythrozytentransfusion</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nein</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ja</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Thrombozytentransfusion</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nein</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ja</td> </tr> <tr> <td>Neurotoxizität</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nein</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>Infektion</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nein</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>Nephrotoxizität</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nein</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>Ototoxizität</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nein</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>Erbrechen</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nein</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>Mucositis</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nein</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>Sonstige Toxizität</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nein</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ja, welche</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>Komplikationen durch MTX intraventrikulär</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nein</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Ja, Infektion <input type="checkbox"/> Ja, Blutung <input type="checkbox"/> Ja, Neurotoxizität <input type="checkbox"/> Ja, sonstige</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> </table>			Knochenmarktoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Leukozytenzahl beim Tiefpunkt			<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L	Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt			<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L	Erythrozytentransfusion		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Thrombozytentransfusion		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Neurotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____	Infektion	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____	Nephrotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____	Ototoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____	Erbrechen	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____	Mucositis	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____	Sonstige Toxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, welche	_____	Komplikationen durch MTX intraventrikulär	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, Infektion <input type="checkbox"/> Ja, Blutung <input type="checkbox"/> Ja, Neurotoxizität <input type="checkbox"/> Ja, sonstige	_____
Knochenmarktoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja																																																				
Leukozytenzahl beim Tiefpunkt			<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L																																																			
Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt			<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L																																																			
Erythrozytentransfusion		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja																																																			
Thrombozytentransfusion		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja																																																			
Neurotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____																																																			
Infektion	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____																																																			
Nephrotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____																																																			
Ototoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____																																																			
Erbrechen	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____																																																			
Mucositis	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____																																																			
Sonstige Toxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, welche	_____																																																			
Komplikationen durch MTX intraventrikulär	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, Infektion <input type="checkbox"/> Ja, Blutung <input type="checkbox"/> Ja, Neurotoxizität <input type="checkbox"/> Ja, sonstige	_____																																																			

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für SKK-Chemotherapie (Z 1-3) 3/5

<input type="checkbox"/> Zyklus - Element E IIIS (2)	Datum erster Therapietag	_____ . _____ . _____												
<p>Dosierung</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">MTX i.ventrikulär 2 mg</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2x</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1x</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="checkbox"/> Nicht verabreicht</td> </tr> <tr> <td>Methotrexat p.i. 5 g/m²</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 100%</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> ≥75%</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht</td> </tr> <tr> <td>VCR 1,5mg/m² (max 2 mg)</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 100%</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> ≥75%</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht</td> </tr> </table> <p>Leukozytenzahl zu Beginn <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10⁹/L</p> <p>Thrombozytenzahl zu Beginn <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10⁹/L</p> <p>Relevante Toxizität aufgetreten <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja</p>			MTX i.ventrikulär 2 mg	<input type="checkbox"/> 2x	<input type="checkbox"/> 1x	<input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	Methotrexat p.i. 5 g/m ²	<input type="checkbox"/> 100%	<input type="checkbox"/> ≥75%	<input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	VCR 1,5mg/m ² (max 2 mg)	<input type="checkbox"/> 100%	<input type="checkbox"/> ≥75%	<input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht
MTX i.ventrikulär 2 mg	<input type="checkbox"/> 2x	<input type="checkbox"/> 1x	<input type="checkbox"/> Nicht verabreicht											
Methotrexat p.i. 5 g/m ²	<input type="checkbox"/> 100%	<input type="checkbox"/> ≥75%	<input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht											
VCR 1,5mg/m ² (max 2 mg)	<input type="checkbox"/> 100%	<input type="checkbox"/> ≥75%	<input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht											

Toxizität nach E IIIS (2)	Nur ausfüllen bei relevanter Toxizität! <i>d. h. bei Therapieverzögerung von E IVS von über einer Woche oder wenn ein Therapieabbruch oder eine Dosismodifikation resultiert</i>
<p>Knochenmarktoxizität <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja</p> <p>Leukozytenzahl beim Tiefpunkt <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10⁹/L</p> <p>Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10⁹/L</p> <p>Erythrozytentransfusion <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja</p> <p>Thrombozytentransfusion <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja</p> <p>Neurotoxizität <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____</p> <p>Infektion <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____</p> <p>Nephrotoxizität <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____</p> <p>Ototoxizität <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____</p> <p>Erbrechen <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____</p> <p>Mucositis <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____</p> <p>Sonstige Toxizität <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, welche _____</p> <p>Komplikationen durch MTX intraventrikulär <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Infektion <input type="checkbox"/> Ja, Blutung <input type="checkbox"/> Ja, Neurotoxizität <input type="checkbox"/> Ja, sonstige _____</p>	

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für SKK-Chemotherapie (Z 1-3) 4/5

<input type="checkbox"/> Zyklus - Element E IVS		Datum erster Therapietag	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	
Dosierung	MTX i.ventrikulär 2 mg <input type="checkbox"/> 4x <input type="checkbox"/> 3x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht Carboplatin 600 mg/m ² <input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht Etoposid 450 mg/m ² <input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht (Cyclophosphamid 2,4 g/m ²) <input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht <i>nur als Ersatz für Carboplatin!</i>			
Leukozytenzahl zu Beginn	<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L			
Thrombozytenzahl zu Beginn	<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L			
Relevante Toxizität aufgetreten	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja			
Toxizität nach E IVS Nur ausfüllen bei relevanter Toxizität! <i>d.h. bei Therapieverzögerung von E IIS von über einer Woche oder wenn ein Therapieabbruch oder eine Dosismodifikation resultiert</i>				
Knochenmarktoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Leukozytenzahl beim Tiefpunkt <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L Erythrozytentransfusion <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Thrombozytentransfusion <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja			
Neurotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____			
Infektion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____			
Nephrotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____			
Ototoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____			
Erbrechen	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____			
Mucositis	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____			
Sonstige Toxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, welche _____			
Komplikationen durch MTX intraventrikulär	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Infektion <input type="checkbox"/> Ja, Blutung <input type="checkbox"/> Ja, Neurotoxizität <input type="checkbox"/> Ja, sonstige _____			

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für SKK-Chemotherapie (Z 1-3) 5/5

Resttumor/Metastasen nach Zyklus □

Datum der Untersuchung □ . □ . □ □ □

- | | | | |
|--|--|---|-----------------------------|
| Tumorgröße | <input type="checkbox"/> Nicht untersucht | <input type="checkbox"/> Reduziert zwischen 25 und 50% | |
| <i>im Vergleich zum vorangegangenen Zyklus bzw. postoperativ</i> | <input type="checkbox"/> Nicht mehr nachweisbar | <input type="checkbox"/> Unverändert nachweisbar | |
| | <input type="checkbox"/> Reduziert um mehr als 50% | <input type="checkbox"/> Progradient/Rezidiv ($\geq 25\%$ Zunahme) | |
| Metastase(n) | <input type="checkbox"/> Nicht untersucht | <input type="checkbox"/> Reduziert zwischen 25 und 50% | |
| <i>im Vergleich zum vorangegangenen Zyklus bzw. postoperativ</i> | <input type="checkbox"/> Keine | <input type="checkbox"/> Unverändert nachweisbar | |
| | <input type="checkbox"/> Reduziert um mehr als 50% | <input type="checkbox"/> Progradient/Rezidiv ($\geq 25\%$ Zunahme) | |
| | <input type="checkbox"/> Neu, wo: _____ | | |
| Tumorzellen im Liquor
<i>Untersuchung obligat!</i> | <input type="checkbox"/> Nicht untersucht | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja |

Therapie

- | | | |
|--|--------------------------------|--|
| Therapieabbruch | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Toxizität |
| | | <input type="checkbox"/> Ja, Progression, Tod |
| | | <input type="checkbox"/> Ja, sonstiges: _____ |
| Salvage-Therapie
<i>bei ungenügendem Ansprechen oder Rezidiv bzw. Metastasierung</i> | <input type="checkbox"/> Keine | <input type="checkbox"/> Hochdosistherapie geplant |
| | | <input type="checkbox"/> Kraniospinale Bestrahlung geplant |
| | | <input type="checkbox"/> Lokale Strahlentherapie geplant |
| | | <input type="checkbox"/> Sonstiges _____ |

Bemerkungen:

Stempel

Datum □ . □ . □ □ □

Unterschrift

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für SKK-Chemotherapie (Z 4-5) 1/3

PD Dr. med. J. Kühl, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-3796 oder 201-5839, Fax: 0931/201-2242
PD Dr. med. R.D. Kortmann, Klinik für Strahlentherapie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-82165, Fax: 07071/29-5894
In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, 55101 Mainz

Name
Vorname

Pat.-Nr.

Klinik

Klinik

Identifikationszahl
WB

T T M M J J

Zyklus - Element E IIS

Datum erster Therapietag

Dosierung Cyclophosphamid 2,4 g/m² 100% ≥75% <75% Nicht verabreicht
VCR 1,5mg/m² (max 2 mg) 100% ≥75% <75% Nicht verabreicht

Leukozytenzahl zu Beginn , x 10⁹/L

Thrombozytenzahl zu Beginn , x 10⁹/L

Relevante Toxizität aufgetreten Nein Ja

Toxizität nach E IIS

Nur ausfüllen bei relevanter Toxizität!

d.h. bei Therapieverzögerung von E IVS von über einer Woche oder
wenn ein Therapieabbruch oder eine Dosismodifikation resultiert

Knochenmarktoxizität Nein Ja

Leukozytenzahl beim Tiefpunkt , x 10⁹/L

Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt , x 10⁹/L

Erythrozytentransfusion Nein Ja

Thrombozytentransfusion Nein Ja

Neurotoxizität Nein Ja, CTC-Grad _____

Infektion Nein Ja, CTC-Grad _____

Nephrotoxizität Nein Ja, CTC-Grad _____

Ototoxizität Nein Ja, CTC-Grad _____

Erbrechen Nein Ja, CTC-Grad _____

Mucositis Nein Ja, CTC-Grad _____

Sonstige Toxizität Nein Ja, welche _____

Komplikationen durch
MTX intraventrikulär Nein Ja, Infektion

Ja, Blutung

Ja, Neurotoxizität

Ja, sonstige _____

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für SKK-Chemotherapie (Z 4-5) 2/3

<input type="checkbox"/>	Zyklus - Element E IVS	Datum erster Therapietag	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
Dosierung	Carboplatin 600 mg/m ²	<input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
	Etoposid 450 mg/m ²	<input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
	(Cyclophosphamid 2,4 g/m ²) <i>nur als Ersatz für Carboplatin!</i>	<input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
Leukozytenzahl zu Beginn	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L		
Thrombozytenzahl zu Beginn	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L		
Relevante Toxizität aufgetreten	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja		
Toxizität nach E IVS <div style="text-align: right; font-size: 0.8em;"> Nur ausfüllen bei relevanter Toxizität! <i>d.h. bei Therapieverzögerung von E IIS von über einer Woche oder wenn ein Therapieabbruch oder eine Dosismodifikation resultiert</i> </div>			
Knochenmarktoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	Leukozytenzahl beim Tiefpunkt	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L
		Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /L
		Erythrozytentransfusion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
		Thrombozytentransfusion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
Neurotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____		
Infektion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____		
Nephrotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____		
Ototoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____		
Erbrechen	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____		
Mucositis	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad _____		
Sonstige Toxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, welche _____		
Komplikationen durch MTX intraventrikulär	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Infektion <input type="checkbox"/> Ja, Blutung <input type="checkbox"/> Ja, Neurotoxizität <input type="checkbox"/> Ja, sonstige _____		

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für SKK-Chemotherapie (Z 4-5) 3/3

Resttumor/Metastasen nach Zyklus □

Datum der Untersuchung □ . □ . □ □ □

Tumorgröße Nicht untersucht Reduziert zwischen 25 und 50%
im Vergleich zum Nicht mehr nachweisbar Unverändert nachweisbar
vorangegangenen Zyklus Reduziert um mehr als 50% Progradient/Rezidiv ($\geq 25\%$ Zunahme)

Metastase(n) Nicht untersucht Reduziert zwischen 25 und 50%
im Vergleich zum Keine Unverändert nachweisbar
vorangegangenen Zyklus Reduziert um mehr als 50% Progradient/Rezidiv ($\geq 25\%$ Zunahme)
 Neu, wo: _____

Tumorzellen im Liquor Nicht untersucht Nein Ja
Untersuchung obligat!

Therapie

Therapieabbruch Nein Ja, Toxizität
 Ja, Progression, Tod
 Ja, sonstiges: _____

Salvage-Therapie Keine Hochdosistherapie geplant
bei ungenügendem Kraniospinale Bestrahlung geplant
Ansprechen oder Rezidiv Lokale Strahlentherapie geplant
bzw. Metastasierung Sonstiges _____

Bemerkungen:

Stempel

Datum □ . □ . □ □ □

Unterschrift

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für modifizierte Induktionschemotherapie

MET-HIT 2000-BIS4

1/2

Dr. med. S. Rutkowski, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-27839 oder 201-27700, Fax: 0931/201-27772
Prof. Dr. med. R.D. Kortmann, Klinik für Radioonkologie, Universitätskliniken, Stephanstr. 9a, 04103 Leipzig, Tel.: 0341-9718-400, Fax: **0341-9718-409**
In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, 55101 Mainz

Name
Vorname

Pat.-Nr.

Klinik

Klinik
WB

Identifikationszahl

T T M M J J

Block modifizierter Induktions- chemotherapie MET-HIT BIS4

Dosierung Cisplatin 3,5 mg/kg Tag 1 100% ≥75% <75% Nicht verabreicht
VP-16 4 mg/kg/d Tag 2,3 100% ≥75% <75% Nicht verabreicht
Cyclophosphamid 65 mg/kg/d Tag 2,3 100% ≥75% <75% Nicht verabreicht
Methotrexat 5 g/m² Tag 4 100% ≥75% <75% Nicht verabreicht
VCR 0,05 mg/kg (max 2mg) Tag 1,8,15 100% ≥75% <75% Nicht verabreicht
MTX i.ventrikulär 2 mg 4x 3x 2x 1x Nicht verabreicht

Leukozytenzahl zu Beginn , x 10⁹/L

Thrombozytenzahl zu Beginn , x 10⁹/L

Toxizität nach Block Induktionschemotherapie

Knochenmarktoxizität Nein Ja

Leukozytenzahl beim Tiefpunkt , x 10⁹/L

Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt , x 10⁹/L

Erythrozytentransfusion Nein Ja

Thrombozytentransfusion Nein Ja

Neurotoxizität Nein Ja, CTC-Grad _____

Infektion Nein Ja, CTC-Grad _____

Nephrotoxizität Nein Ja, CTC-Grad _____

Ototoxizität Nein Ja, CTC-Grad _____

Erbrechen Nein Ja, CTC-Grad _____

Mucositis Nein Ja, CTC-Grad _____

Sonstige Toxizität Nein Ja, welche _____

Komplikationen durch MTX intraventrikulär Nein Ja, Infektion
 Ja, Blutung
 Ja, Neurotoxizität
 Ja, sonstige _____

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für modifizierte Induktionschemotherapie

MET-HIT 2000-BIS4

2/2

Resttumor/Metastasen nach Zyklus □

Datum der Untersuchung

□ . □ . □ □ □

Tumogröße

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Nicht untersucht | <input type="checkbox"/> Reduziert zwischen 25 und 50% |
| <input type="checkbox"/> im Vergleich zum vorangegangenen Nicht mehr nachweisbar | <input type="checkbox"/> Unverändert nachweisbar |
| <input type="checkbox"/> Zyklus bzw. postoperativ Reduziert um mehr als 50% | <input type="checkbox"/> Progradient/Rezidiv (≥ 25% Zunahme) |

Metastase(n)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Nicht untersucht | <input type="checkbox"/> Reduziert zwischen 25 und 50% |
| <input type="checkbox"/> im Vergleich zum vorangegangenen Keine | <input type="checkbox"/> Unverändert nachweisbar |
| <input type="checkbox"/> Zyklus bzw. postoperativ Reduziert um mehr als 50% | <input type="checkbox"/> Progradient/Rezidiv (≥ 25% Zunahme) |
- Neu, wo: _____

Tumorzellen im Liquor

Untersuchung obligat!

Nicht untersucht

Nein

Ja

Therapie

Therapieabbruch

- | | |
|-------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Toxizität |
| | <input type="checkbox"/> Ja, Progression, Tod |
| | <input type="checkbox"/> Ja, sonstiges: _____ |

Salvage-Therapie

bei ungenügendem
Ansprechen oder Rezidiv
bzw. Metastasierung

Keine

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Hochdosistherapie geplant |
| <input type="checkbox"/> Kraniospinale Bestrahlung geplant |
| <input type="checkbox"/> Lokale Strahlentherapie geplant |
| <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____ |

Bemerkungen:

Stempel

Datum

□ . □ . □ □ □

Unterschrift

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für Hochdosischemotherapie 1/4

Dr. med. S. Rutkowski, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-27839 oder 201-27700, Fax: 0931/201-27772
 Prof. Dr. med. R.D. Kortmann, Klinik für Radioonkologie, Universitätskliniken, Stephanstr. 9a, 04103 Leipzig, Tel.: 0341-9718-400, Fax: 0341-9718-409
 In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, 55101 Mainz

Name
Vorname

Pat.-Nr.

Klinik

Klinik
WB

Identifikationszahl

T	T	M	M	J	J

Hochdosischemotherapie im Rahmen des Therapiezweigs:		Anzahl vorangehender Therapieblöcke	Stammzellsammlung nach:	
MET-HIT 2000-BIS4	<input type="radio"/>	Induktionschemotherapie	_____ Blöcke	Induktionschemotherapieblock Nr. _____
MET-HIT 2000-AB4	<input type="radio"/>	SKK-Chemotherapie	_____ Blöcke	SKK-Chemotherapiezyklus Nr. _____
SKK-REZ	<input type="radio"/>	Carbo/ VP-16 Induktion	_____ Blöcke	Steady state ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>

Anzahl der gesammelten Stammzellen: _____ / kg KG CD34+ Zellen

<input type="checkbox"/>	Hochdosischemotherapie Carbo / VP-16 / Thiotepa (MET-HIT 2000-AB4)	Datum erster Therapietag _____ . _____ . _____
Dosierung	Thiotepa 150 mg/m ² /d 4 Tage	<input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht
	Carboplatin 500mg/m ² /d 96h	<input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht
	VP-16 250 mg/m ² /d 96h	<input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht
	MTX i.ventrikulär 2 mg	<input type="checkbox"/> 4x <input type="checkbox"/> 3x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht
Transplantat	PBSC ohne Aufreinigung	<input type="checkbox"/> PBSC mit CD 34 Selektion <input type="checkbox"/> Knochenmark <input type="checkbox"/>
	Anzahl kernhaltiger Zellen	_____ x 10 ⁸ /kg KG
	Anzahl CD 34+ Zellen	_____ x 10 ⁶ /kg KG
Wachstums- faktoren	G-CSF	_____ µg/kg/d von _____ . _____ . _____ bis _____ . _____ . _____
Engraftment	Leukozyten > 1000/ µl	ab <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
	neutrophile Granulozyten > 500/ µl	ab <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
	Thrombozyten > 50.000/ µl	ab <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für Hochdosischemotherapie 2/4

<input type="checkbox"/> 1. Tandem HDCT	Datum erster Therapietag	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
Dosierung	Carboplatin 500mg/m ² /d 96h <input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
	VP-16 250 mg/m ² /d 96h <input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> ≥75% <input type="checkbox"/> <75% <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
	MTX i.ventrikulär 2 mg <input type="checkbox"/> 4x <input type="checkbox"/> 3x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> Nicht verabreicht	
Transplantat	PBSC ohne Aufreinigung <input type="checkbox"/> PBSC mit CD 34 Selektion	<input type="checkbox"/> Knochenmark <input type="checkbox"/>
	Anzahl kernhaltiger Zellen _____ x 10 ⁸ /kg KG	
	Anzahl CD 34+ Zellen _____ x 10 ⁶ /kg KG	
Wachstumsfaktoren	G-CSF _____ µg/kg/d von <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> bis <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	
Engraftment	Leukozyten > 1000/ µl ab <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	
	neutrophile Granulozyten > 500/ µl ab <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	
	Thrombozyten > 50.000/ µl ab <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	

Toxizität nach θ HDCT (Carbo/VP-16/Thiotepa)		
θ 1. Tandem HDCT Block		
Neurotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____
Infektion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____
Nephrotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____
Ototoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____
Hepatotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____
Sonstige Toxizität	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, welche	_____
Komplikationen durch MTX intraventrikulär	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Infektion <input type="checkbox"/> Ja, Blutung <input type="checkbox"/> Ja, Neurotoxizität <input type="checkbox"/> Ja, sonstige	_____

Resttumor/Metastasen θ nach HDCT (Carbo/VP-16/Thiotepa)		
θ 1. Tandem HDCT Block		
Datum der Untersuchung	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	
Tumorgröße	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht	<input type="checkbox"/> Reduziert zwischen 25 und 50%
im Vergleich zum vorangegangenen	<input type="checkbox"/> Nicht mehr nachweisbar	<input type="checkbox"/> Unverändert nachweisbar
Zyklus bzw. postoperativ	<input type="checkbox"/> Reduziert um mehr als 50%	<input type="checkbox"/> Progradient/Rezidiv (≥ 25% Zunahme)
Metastase(n)	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht	<input type="checkbox"/> Reduziert zwischen 25 und 50%
im Vergleich zum vorangegangenen	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> Unverändert nachweisbar
Zyklus bzw. postoperativ	<input type="checkbox"/> Reduziert um mehr als 50%	<input type="checkbox"/> Progradient/Rezidiv (≥ 25% Zunahme)
	<input type="checkbox"/> Neu, wo :	_____
Tumorzellen im Liquor Untersuchung obligat !	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für Hochdosischemotherapie 3/4

<input type="checkbox"/> 2. Tandem HDCT		Datum erster Therapietag <u> </u> . <u> </u> . <u> </u>										
Dosierung	Thiotepa 300 mg/m ² /d 3 Tage			θ	100%	θ	≥75%	θ	<75%	θ	Nicht verabreicht	
	Cyclophosphamid 1500 mg/m ² /d 3 Tage			θ	100%	θ	≥75%	θ	<75%	θ	Nicht verabreicht	
	MTX i.ventrikulär 2 mg			θ	4x	θ	3x	θ	2x	θ	1x	θ
Transplantat	PBSC ohne Aufreinigung			θ	PBSC mit CD 34 Selektion		θ	Knochenmark		θ		
	Anzahl kernhaltiger Zellen			<u> </u> x 10 ⁸ /kg KG								
	Anzahl CD 34+ Zellen			<u> </u> x 10 ⁶ /kg KG								
Wachstums-faktoren	G-CSF			<u> </u> µg/kg/d von			<u> </u> . <u> </u> . <u> </u>	bis			<u> </u> . <u> </u> . <u> </u>	
	Leukozyten > 1000/ µl			ab	<u> </u> . <u> </u> . <u> </u>							
	neutrophile Granulozyten > 500/ µl			ab	<u> </u> . <u> </u> . <u> </u>							
Thrombozyten > 50.000/ µl			ab	<u> </u> . <u> </u> . <u> </u>								
Relevante Toxizität aufgetreten			θ	Nein	θ	Ja						

Toxizität nach 2. Tandem HDCT Block											
Neurotoxizität	θ	Nein	θ	Ja, CTC-Grad	<u> </u>						
	θ	Nein	θ	Ja, CTC-Grad	<u> </u>						
	θ	Nein	θ	Ja, CTC-Grad	<u> </u>						
	θ	Nein	θ	Ja, CTC-Grad	<u> </u>						
	θ	Nein	θ	Ja, CTC-Grad	<u> </u>						
	θ	Nein	θ	Ja, welche	<u> </u>						
Komplikationen durch MTX intraventrikulär	θ	Nein	θ	Ja, Infektion							
	θ	Nein	θ	Ja, Blutung							
	θ	Nein	θ	Ja, Neurotoxizität							
	θ	Nein	θ	Ja, sonstige	<u> </u>						

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für Hochdosischemotherapie 4/4

Resttumor/Metastasen 2. Tandem HDCT Block

Datum der Untersuchung . .

Tumogröße	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht	<input type="checkbox"/> Reduziert zwischen 25 und 50%
im Vergleich zum vorangegangenen	<input type="checkbox"/> Nicht mehr nachweisbar	<input type="checkbox"/> Unverändert nachweisbar
Zyklus bzw. postoperativ	<input type="checkbox"/> Reduziert um mehr als 50%	<input type="checkbox"/> Progradient/Rezidiv ($\geq 25\%$ Zunahme)
Metastase(n)	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht	<input type="checkbox"/> Reduziert zwischen 25 und 50%
im Vergleich zum vorangegangenen	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> Unverändert nachweisbar
Zyklus bzw. postoperativ	<input type="checkbox"/> Reduziert um mehr als 50%	<input type="checkbox"/> Progradient/Rezidiv ($\geq 25\%$ Zunahme)
	<input type="checkbox"/> Neu, wo: _____	
Tumorzellen im Liquor Untersuchung obligat!	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja

Therapie

Therapieabbruch	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, Toxizität
		<input type="checkbox"/> Ja, Progression, Tod
		<input type="checkbox"/> Ja, sonstiges: _____
Salvage-Therapie	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> Hochdosistherapie geplant
bei ungenügendem Ansprechen oder Rezidiv bzw. Metastasierung		<input type="checkbox"/> Kraniospinale Bestrahlung geplant
		<input type="checkbox"/> Lokale Strahlentherapie geplant
		<input type="checkbox"/> Sonstiges _____

Bemerkungen:

Stempel

Datum

 . .

Unterschrift

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Dokumentation der intraventrikulären METHOTREXAT - Injektionen 1/2

PD Dr. med. J. Kühl, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-3796 oder 201-5839, Fax: 0931/201-2242
PD Dr. med. R.D. Kortmann, Klinik für Strahlentherapie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-81265, Fax: 07071/29-5894
In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, 55101 Mainz

Name Vorname	Pat.-Nr.	Klinik	Klinik WB	Identifikationszahl
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
				T T M M J J

Cave: Kein anderes Medikament intraventrikulär geben !

Hinweis zum Vorgehen bei intraventrikulärem MTX siehe Anhang A2.3.

<input type="checkbox"/> Zyklus - Element E ___S	Datum erster Therapietag	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	
Tag 1: MTX 2 mg intraventrikulär	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	MTX-Spiegel: _____ µmol/L	Eiweiß: _____ mg/dl
Tag 2: MTX 2 mg intraventrikulär	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	MTX-Spiegel: _____ µmol/L	Eiweiß: _____ mg/dl
Tag 3*: MTX 2 mg intraventrikulär	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	MTX-Spiegel: _____ µmol/L	Eiweiß: _____ mg/dl
Tag 4*: MTX 2 mg intraventrikulär	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	MTX-Spiegel: _____ µmol/L	Eiweiß: _____ mg/dl
<i>* bei EIIIS kein Tag 3 und 4</i>		MTX-Spiegel und Eiweißgehalt bezieht sich immer auf den Liquor !	
Falls MTX intraventrikulär nicht verabreicht, warum: _____			
Relevante Toxizität aufgetreten		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja (falls ja, bitte Seite 2 ausfüllen !)

Falls MTX-Spiegel nach 24 Stunden $> 5 \mu\text{mol/L}$: weitere Kontrollen bis MTX $< 1 \mu\text{mol/L}$

Tag ___: MTX-Spiegel: _____ $\mu\text{mol/L}$ Eiweiß: _____ mg/dl
Tag ___: MTX-Spiegel: _____ $\mu\text{mol/L}$ Eiweiß: _____ mg/dl
Tag ___: MTX-Spiegel: _____ $\mu\text{mol/L}$ Eiweiß: _____ mg/dl
Tag ___: MTX-Spiegel: _____ $\mu\text{mol/L}$ Eiweiß: _____ mg/dl

Bei **toxischen Spiegeln** (z.B. MTX nach 48 h $> 5 \text{ } \mu\text{mol/L}$) **Notfall-Maßnahmen** einleiten:

1. Entnahme von mindestens 20 - 30 ml Liquor
 2. weitere Maßnahmen in Abhängigkeit von der Schwere der Intoxikation:
 - Leukovorin i.v. - nicht in den Liquorraum, da toxisch !!!
 - Dexamtheson i.v./oral
 - ventrikulolumbale Liquorspülung
 - Carboxypeptidase intrathekal
 3. Rücksprache mit Studienleitung in Würzburg bzw. Prof. Bode in Bonn

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Dokumentation der intraventrikulären METHOTREXAT - Injektionen 2/2

Toxizität

Toxizität / Komplikationen durch MTX intraventrikulär / Rickham-Reservoir / Ommaya-Kapsel

Blutung	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja *	*) falls eine Toxizität / Komplikation aufgetreten ist, soll diese
Infektion	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja *	unten ausführlich beschrieben werden; hierbei sollen speziell die
Neurotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja *	Toxizität bzw. die aufgetretenen Symptome , die therapeutischen
Überdosierung / toxische MTX-Spiegel	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja *	Maßnahmen , sowie der Verlauf geschildert werden (bitte auch Kopien von Befunden und Arztbriefen mitschicken)
Sonstige Toxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja *	

Ausführliche Schilderung der Toxizität bzw. der aufgetretenen Symptome, der therapeutischen Maßnahmen, sowie des Verlaufs:

Toxizität/ Symptome

therapeutische Maßnahmen

Verlauf

Bemerkungen:

Stempel

Datum

Unterschrift

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdocumentation Zweit-Operation 1/2

PD Dr. med. J. Kühl, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-3796 oder 201-5839, Fax: 0931/201-2242
PD Dr. med. R.D. Kortmann, Klinik für Strahlentherapie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-82165, Fax: 07071/29-5894
In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, 55101 Mainz

Name Vorname	Pat.-Nr.	Klinik	Klinik WB	Identifikationszahl	
<hr/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
					T T M M J J

Zweit-Operation				
Datum der Operation	□ . □ . □ □ □			
Operateur / Klinik				
Art der Operation	<input type="checkbox"/> Biopsie, offen <input type="checkbox"/> Partielle Resektion (weniger als die Hälfte) <input type="checkbox"/> Subtotale Resektion (weniger als 10% Rest)		<input type="checkbox"/> Biopsie, stereotaktisch <input type="checkbox"/> Partielle Resektion (mehr als die Hälfte) <input type="checkbox"/> Totale Resektion (kein sichtbarer Resttumor)	
Anlass zur Operation	<input type="checkbox"/> Unvollständige Erstoperation <input type="checkbox"/> Lokalrezidiv <input type="checkbox"/> Solide Metastase			
Histologie	Datum der Untersuchung	□ . □ . □ □ □		
Institut				
Journal-Nr.				
<input type="checkbox"/> Kein vitales Tumorgewebe <input type="checkbox"/> Unveränderte Histologie <input type="checkbox"/> Im Vgl. zur Erstdiagnose geänderte Histologie				
Welche ?				
Referenzpathologie	<input type="checkbox"/> Material versendet <input type="checkbox"/> Medulloblastom (= PNET, Kleinhirn)		<input type="checkbox"/> Nicht durchgeführt	
Beurteilung	<input type="checkbox"/> PNET, supratentoriell <input type="checkbox"/> Ependymom, anaplastisch <input type="checkbox"/> Ependymom, WHO-Grad II <input type="checkbox"/> Sonstige _____		WHO-Grad □	
Operationsfolgen/	<input type="checkbox"/> Nein		Welche _____	
Komplikationen	<input type="checkbox"/> Ja, neurologisch <input type="checkbox"/> Ja, nicht neurologisch		Welche _____	

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation Zweit-Operation 2/2

Neuroradiologische Kontrolle nach der Zweit-Operation

Datum der Untersuchung . .

Primärtumor Nein Ja Art der Bildgebung MRT CT

Wenn ja, Größe , cm senkrecht dazu , cm

Metastase(n) Nein Ja Art der Bildgebung MRT CT

Wenn ja, Größe , cm senkrecht dazu , cm

Bemerkungen:

Stempel

Datum . .

Unterschrift

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdocumentation für Radiotherapie 1/3

PD Dr. med. J. Kühl, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-3796 oder 201-5839, Fax: 0931/201-2242
PD Dr. med. R.D. Kortmann, Klinik für Strahlentherapie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-82165, Fax: 07071/29-5894
In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, 55101 Mainz

Radiotherapie

Beginn der Therapie . . **Ende der Therapie** . .

Bestrahlungsklinik:

Dosis

Kumulative Gesamtdosis

Hyperfraktionierung

Tumor

□ , □ Gy

θ Ja θ Nein

Hintere Schädelgrube

|||,|| Gy

θ Ja θ Nein

Ganzhirn

□□, □ Gy

θ Ja θ Nein

Rückenmark

□□, □ Gy

θ Ja θ Nein

Vincristingaben (1x wöchentlich) während der Radiotherapie

Anzahl ♂ 1x wöchentlich (protokollgerecht)

A Anzahl reduziert Warum? _____

Anzahl der VCR-Gaben insgesamt | |

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für Radiotherapie 2/3

Resttumor/Metastasen nach Radiotherapie

Datum der Untersuchung

[] . [] . [] [] []

Tumorgröße

im Vgl. zum Zustand postoperativ

- | | | | |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Nicht untersucht | <input type="checkbox"/> | Reduziert zwischen 25 und 50% |
| <input type="checkbox"/> | Nicht mehr nachweisbar | <input type="checkbox"/> | Unverändert nachweisbar |
| <input type="checkbox"/> | Reduziert um mehr als 50% | <input type="checkbox"/> | Progredient/Rezidiv ($\geq 25\%$ Zunahme) |

Metastase(n)

im Vgl. zum Zustand postoperativ

- | | | | |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Nicht untersucht | <input type="checkbox"/> | Reduziert zwischen 25 und 50% |
| <input type="checkbox"/> | Keine | <input type="checkbox"/> | Unverändert nachweisbar |
| <input type="checkbox"/> | Reduziert um mehr als 50% | <input type="checkbox"/> | Progredient/Rezidiv ($\geq 25\%$ Zunahme) |
| <input type="checkbox"/> | Neu, wo: _____ | | |

Tumorzellen im Liquor

Untersuchung obligat!

- | | | | | | |
|--------------------------|------------------|--------------------------|------|--------------------------|----|
| <input type="checkbox"/> | Nicht untersucht | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> | Ja |
|--------------------------|------------------|--------------------------|------|--------------------------|----|

Unterbrechung / Abbruch der Radiotherapie

Unterbrechung / Abbruch

Nein Ja, Unterbrechung

Ja, Abbruch

Nur ausfüllen, wenn es zur Unterbrechung oder zum Abbruch kam!

Ursache für die Unterbrechung

Progression Toxizität

Sonstige: _____

Unterbrechung / Abbruch am

[] . [] . [] [] []

Bei Unterbrechung
Anzahl der Tage
(ohne Sa./So.)

[]

Nur ausfüllen, wenn Unterbrechung oder Abbruch durch Toxizität bedingt!

Knochenmarktoxizität

Nein Ja

Leukozytenzahl beim Tiefpunkt

[] , [] $\times 10^9/L$

Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt

[] [] $\times 10^9/L$

Erythrozytentransfusion

Nein Ja

Thrombozytentransfusion

Nein Ja

Neurotoxizität

Nein Ja, CTC-Grad _____

Infektion

Nein Ja, CTC-Grad _____

Hauttoxizität

Nein Ja, CTC-Grad _____

Ototoxizität

Nein Ja, CTC-Grad _____

Erbrechen

Nein Ja, CTC-Grad _____

Mucositis

Nein Ja, CTC-Grad _____

Sonstige Toxizität

Nein Ja, welche _____

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Verlaufsdokumentation für Radiotherapie 3/3

Toxizität nach Radiotherapie

*Nur ausfüllen bei relevanter Toxizität!
d.h. bei Verzögerung des Beginns der Erhaltungskemotherapie um > 1 Woche*

Knochenmarktoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
			Leukozytenzahl beim Tiefpunkt  x 10 ⁹ /L
			Thrombozytenzahl beim Tiefpunkt  x 10 ⁹ /L
			Erythrozytentransfusion <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
			Thrombozytentransfusion <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
Neurotoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____
Infektion	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____
Hauttoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____
Ototoxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____
Erbrechen	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____
Mucositis	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, CTC-Grad	_____
Sonstige Toxizität	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, welche	_____

Bemerkungen:

Stempel

Datum



Unterschrift

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Statuserhebung 1/3

PD Dr. med. J. Kühl, Univ. Kinderklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel.: 0931/201-3796 oder 201-5839, Fax: 0931/201-2242
PD Dr. med. R.D. Kortmann, Klinik für Strahlentherapie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-82165, Fax: 07071/29-5894
In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, 55101 Mainz

Name Vorname	Pat.-Nr.	Klinik	Klinik WB	Identifikationszahl
	□□□□	□□□	□□	□□□□□□□□
				T T M M J J

Remissionsstatus

Datum der letzten Vorstellung □□.□□.□□□□ Klinisch kein Anhalt für ein Rezidiv bzw. Progression !

Datum der bildgebenden Untersuchung □□.□□.□□□□

Remissionsstatus Vollremission / tumorfrei
 Resttumormanifestation **ohne** Progression
 Lokal Metastase/Meningeose
 Resttumormanifest. **in** Progression, d. h. Größenzunahme über 25%
 Lokal Metastase/Meningeose

Auftreten von Nein

Rezidiv/Metastasen Lokalrezidiv Fernmetastase Lokalrezidiv und Fernmetastase

Falls Metastasen : ZNS, solide nodulär supratent. infratent. spinal
 ZNS, diffus meningeal supratent. infratent. spinal
 ZNS, Liquor
 Außerhalb des ZNS wo: _____

Zweitmalignom Nein Ja, welches _____
Diagnostiziert am: □□.□□.□□□□

Bei Verstorbenen

Sterbedatum □□.□□.□□□□

Todesursache Primärtumorerkrankung Nicht entscheidbar, ob Tumorerkrankung oder Therapie
 Lokalrezidiv / Metastase Zweitmalignom
 Therapiebedingt andere Ursache, welche _____

Autopsie Nein Ja

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Statuserhebung 2/3

Therapie

Wurde seit der letzten Dokumentation eine spezielle Therapie begonnen?

- Nein Ja, Operation Ja, Chemotherapie
 Ja, Radiotherapie Ja, Sonstige _____

Hat sich die bisherige histologische Diagnose geändert?

- Nein Ja, Befund: _____

Langzeitfolgen

(seit der letzten Dokumentation erhobene Befunde)

Befund _____

Ototoxizität	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht	<input type="checkbox"/> Hörstörung, ≤ 15 dB bei ≤ 2 kHz
Audiometrie:	<input type="checkbox"/> Kein Hörverlust	<input type="checkbox"/> Hörstörung, 16-30 dB bei ≤ 2 kHz
		<input type="checkbox"/> Hörstörung, 31-60 dB bei ≤ 2 kHz
		<input type="checkbox"/> Hörstörung, > 60 dB bei ≤ 2 kHz

Hörvermögen (WHO): Befund _____

Datum | | | | | | | | | |

Hämatotoxizität	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>	Ja	Thrombozyten		$\times 10^9/L$
					Leukozyten		$\times 10^9/L$
					Granulozyten		$\times 10^9/L$

θ Nicht untersucht θ Normal

Befund

Datum | | | | | | | | |

Sonstige Folgen

θ Nell θ ja

welche: _____

THERAPIESTUDIE HIT 2000 der GPOH

Statuserhebung 3/3

Neurologische Untersuchung

Datum der Untersuchung . .

Hirndrucksymptome Nein Erbrechen Vorgewölbte Fontanellen
Mehrfachnennung möglich Kopfschmerzen Wesensveränderung
 Stauungspapillen

Bewußtseinsstörungen Nein Somnolenz
 Stupor
 Coma

Cerebrale Anfälle Nein Ja

Störungen neuropsychologischer Funktionen Nein Ja, welche _____

Hirnnervenausfälle Nein Ja, Symptom/Seite _____ HN-Nr.
 Ja, Symptom/Seite _____ HN-Nr.
 Ja, Symptom/Seite _____ HN-Nr.

Störung der Grobmotorik Nein Monoparese - Arm rechts Monoparese - Arm links
 Monoparese - Bein rechts Monoparese - Bein links
 Hemiparese rechts Hemiparese links
 Paraparese Tetraparese
falls Querschnittslähmung Inkomplett Komplett
 Höhe der Qu.-lähmung _____

Störung der Koordination Nein Extremitätenataxie Nystagmus
Mehrfachnennung möglich Intentionstremor Rumpfataxie
 Sonstige Störung _____

Extrapyramidal. Bewegungsstörung Nein Ja _____

Störung der Sensibilität Nein Ja _____

Störung vegetativer Funktionen Nein Ja _____

Somatische Auffälligkeiten Nein Ja _____

Neuroendokrinolog. Auffälligkeiten Nein Ja _____

Körperlänge cm Körpergewicht kg Kopfumfang cm

Bemerkungen:

Stempel

Datum . .

Unterschrift

HIT 2000

Dokumentation der Strahlentherapie, der akuten maximalen Nebenwirkungen und Spätfolgen, der Therapietechniken und Dosisverschreibungen

BASISDATEN

Name, Vorname _____ Pat.-Nr. _____ Klinik _____ Klinik WB _____ Identifikationszahl _____
_____._____._____._____._____._____._____._____._____._____._____._____._____._____._____._____._____.
TT MM JJ
Klinik: _____

Tumorart

Medulloblastom Ependymom WHO°II
Supratentorieller PNET Ependymom WHO°III

Tumorlokalisation

Hauptlokalisation supratentoriell / nicht pineal supratentoriell / pineal
(nur 1 Nennung möglich) infratentoriell
M-Stadium M0 M1 M2 M3
(Mehrachnennungen mögl.) supratentoriell infratentoriell spinal

Datum der Operation . .

Beginn Radiotherapie . .

Ende Radiotherapie . .

Hospitalisierung während der Radiotherapie ja nein

Grund: Toxizität
Tumorprogression
Anreise
Anderes: _____

Anzahl der Tage Tage

Behandelnde Kliniken (bitte Ansprechpartner für Rückfragen angeben)

Kinderklinik (Neurologische Klinik/ Medizinische Klinik): _____

Radioonkologische Klinik: _____

Datum Ort _____ Unterschrift _____

Akute maximale Nebenwirkungen während der Strahlentherapie

Name, Vorname

Pat.-Nr.	Klinik	Klinik WB	Identifikationszahl		
<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>
			TT	MM	JJ

<u>Knochenmarktoxizität</u>		Datum	Wert
Leukozyten - Nadir		<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> . <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> . <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> . <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> x 10 ⁹ /L
Thrombozyten - Nadir		<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> . <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> . <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> x 10 ⁹ /L
		Datum	Anzahl
Erythrozytentransfusion		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> . <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> . <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>
Thrombozytentransfusion		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> . <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/> . <input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 1.2em; border: 1px solid black;" type="text"/>
G-CSF:		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	

<u>Neurotoxizität</u>			
Kopfschmerzen		<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> gering <input type="checkbox"/> mäßig / vorübergehend <input type="checkbox"/> schwer/ anhaltend	
Übelkeit / Erbrechen		<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> gering <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> bedrohlich / parenterale Ernährung	
Krampfanfälle		<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> unter Medikation kontrolliert <input type="checkbox"/> unter Medikation kaum beherrschbar	
Infektionen		<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> gering / keine Therapie <input type="checkbox"/> mäßig / orale Antibiose	
		<input type="checkbox"/> stark / i.v. Antibiose oder Antimykotika <input type="checkbox"/> lebensbedrohlich / Sepsis	
Haut		<input type="checkbox"/> Keine Reaktion <input type="checkbox"/> geringes Erythem, Epilation, trockene Schuppung	
		<input type="checkbox"/> Mäßiges Erythem, Ödem, vereinzelt Epitheliolysen	
		<input type="checkbox"/> Starkes Erythem, Ödem oder konfluierende feuchte Epitheliolysen	
		<input type="checkbox"/> Ulzeration, Hämorrhagie, Nekrose	
Schleimhaut		<input type="checkbox"/> Keine Reaktion <input type="checkbox"/> leichtes Enanthem <input type="checkbox"/> herdförmige Mukositis/ keine Analgetika	
		<input type="checkbox"/> Konfluierende Mukositis / Analgetika	
		<input type="checkbox"/> Nekrose, Ulzeration / parenterale Ernährung	
Ohr / Haut		<input type="checkbox"/> Keine Reaktion <input type="checkbox"/> Erythem/Otitis externa <input type="checkbox"/> seröse Otitis externa et media / lokale Therapie	
		<input type="checkbox"/> sero-sangiöse Otitis externa et media / intensive Therapie	
		<input type="checkbox"/> tiefe Ulzerationen, Nekrose, Osteochondritis	

Datum . . Ort _____ Unterschrift _____

Akute maximale Nebenwirkungen bei Abschluss der Strahlentherapie

Name, Vorname	Pat.-Nr.	Klinik	Klinik WB	Identifikationszahl		
_____	_____	_____	_____	_____	_____	
				TT	MM	JJ

Knochenmarktoxizität	Datum	Wert	
Leukozyten - Nadir	_____ . _____ . _____	_____ . _____ $\times 10^9/L$	
Thrombozyten - Nadir	_____ . _____ . _____	_____ $\times 10^9/L$	
	Datum	Anzahl	
Erythrozytentransfusion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____ . _____ . _____	_____
Thrombozytentransfusion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	_____ . _____ . _____	_____
G-CSF:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja		

Neurotoxizität			
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> gering	<input type="checkbox"/> mäßig / vorübergehend
	<input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> schwer/ anhaltend	
Übelkeit / Erbrechen	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> gering	<input type="checkbox"/> mäßig
	<input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> bedrohlich	<input type="checkbox"/> parenterale Ernährung
Krampfanfälle	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> unter Medikation kontrolliert	<input type="checkbox"/> unter Medikation kaum beherrschbar
Infektionen			
Haut	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> gering / keine Therapie	<input type="checkbox"/> mäßig / orale Antibiose
	<input type="checkbox"/> stark / i.v. Antibiose oder Antimykotika	<input type="checkbox"/> lebensbedrohlich / Sepsis	
Schleimhaut	<input type="checkbox"/> Keine Reaktion	<input type="checkbox"/> geringes Erythem, Epilation, trockene Schuppung	
	<input type="checkbox"/> Mäßiges Erythem, Ödem, vereinzelt Epitheliolysen		
	<input type="checkbox"/> Starkes Erythem, Ödem oder konfluierende feuchte Epitheliolysen		
	<input type="checkbox"/> Ulzeration, Hämorrhagie, Nekrose		
Ohr / Haut	<input type="checkbox"/> Keine Reaktion	<input type="checkbox"/> leichtes Enanthem	<input type="checkbox"/> herdförmige Mukositis/ keine Analgetika
	<input type="checkbox"/> Konfluierende Mukositis / Analgetika		
	<input type="checkbox"/> Nekrose, Ulzeration / parenterale Ernährung		

Datum _____ Ort _____ Unterschrift _____

DOKUMENTATION DER BESTRAHLUNGSTECHNIK

Kraniospinale Achse / Tumorregion I (Medulloblastom, stPNET, M+ Ependymom)

Name, Vorname	Pat.-Nr.	Klinik	Klinik WB	Identifikationszahl
_____	_____	_____	_____	_____
				TT MM JJ

Ganzhirn (Seitenfelder/obere Cervicalregion)

Beginn RT (Datum)	_____	RT- Ende (Datum)	_____
Linearbeschleuniger	<input type="checkbox"/>	Energie (MV)	_____

Spinalkanal

Beginn RT (Datum)	_____	RT- Ende (Datum)	_____	
Linearbeschleuniger	<input type="checkbox"/>	Energie (MV)	_____	
Dosierungstiefe (kranial) in cm	_____	Dosierungstiefe (kaudal) in cm	_____	
Elektronenfelder	<input type="checkbox"/>	Energie kraniales Feld (MeV)	_____	
		Energie kaudales Feld (MeV)	_____	
Dosispezifikation kraniales Feld (Elektronen)	_____	Dosispezifikation kaudales Feld (Elektronen)	_____	
Wandernder Feldanschluß	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Anzahl spinale Felder	_____

Lagerungshilfen (kraniospinale Achse) - Mehrfachnennungen möglich

Gesichtsmaske	Gipsschale	Vakuumkissen	Andere:
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bauchlage	Rückenlage	Besonderheiten:	

Aufsättigung der hinteren Schädelgrube (nur Medulloblastome)

Beginn RT (Datum)	_____	RT- Ende (Datum)	_____	
Linearbeschleuniger	<input type="checkbox"/>	Energie (MV)	_____	
Gegenfelder	<input type="checkbox"/>	CT - Plan	<input type="checkbox"/>	
Mehrfeldertechnik	<input type="checkbox"/>	3-D-Planung	<input type="checkbox"/>	
		IMRT	<input type="checkbox"/>	
Dosismax. %	_____	Dosismin. %	_____	
Lagerung	Rückenlage mit Maske	<input type="checkbox"/>	Bauchlage mit Gipsschale / Maske	<input type="checkbox"/>
	Rückenlage ohne Maske	<input type="checkbox"/>		

Datum _____ Ort _____ Unterschrift _____

DOKUMENTATION DER BESTRAHLUNGSTECHNIK

Kraniospinale Achse / Tumorregion II (Medulloblastom, stPNET, Ependymom M+)

Name, Vorname	Pat.-Nr.	Klinik	Klinik WB	Identifikationszahl
_____	_____	_____	_____	_____
				TT MM JJ

Aufsättigung der erweiterten (Primär-) Tumorregion

Beginn RT (Datum) . . RT- Ende (Datum) . .

Linearbeschleuniger Energien (MeV) von - bis - CO-60

Sicherheitsabstand zum postoperativen Tumorbett (Planungszielvolumen) (in mm) mm

Gegenfelder <input type="checkbox"/>	CT - Plan <input type="checkbox"/>	MR für Planung <input type="checkbox"/>
Mehrfeldertechnik <input type="checkbox"/>	3-D Planung <input type="checkbox"/>	Bildüberlagerung <input type="checkbox"/>
	IMRT <input type="checkbox"/>	

Dosismax. % . Dosismin. % . Dosisspitze (hot spot) % .

Lagerung

Rückenlage mit Maske Bauchlage mit Gipsschale / Maske
 Rückenlage ohne Maske

Bei postoperativem Resttumor bzw. bei Resttumor im Staging vor RT:

Restaging MR bei 45 / 54 Gy erfolgt? nein ja: Resttumor ? ja nein

Boost Resttumor

Beginn RT (Datum) . . RT- Ende (Datum) . .

Linearbeschleuniger Energien (MeV) von - bis -

CO-60

Sicherheitsabstand zum aktuellen Resttumor (Planungszielvolumen) (in mm)

Gegenfelder <input type="checkbox"/>	CT - Plan <input type="checkbox"/>	MR für Planung <input type="checkbox"/>
Mehrfeldertechnik <input type="checkbox"/>	3-D Planung <input type="checkbox"/>	Bildüberlagerung <input type="checkbox"/>
	IMRT <input type="checkbox"/>	

Dosismax. % . Dosismin. % . Dosisspitze (hot spot) % .

Lagerung

Rückenlage mit Maske Bauchlage mit Gipsschale / Maske
 Rückenlage ohne Maske

Datum . . Ort _____ Unterschrift _____

DOKUMENTATION DER BESTRAHLUNGSTECHNIK

Tumorregion mit Sicherheitsabstand (nur M0 Ependymome)

Name, Vorname _____ Pat.-Nr. _____ Klinik _____ Klinik WB _____ Identifikationszahl _____
_____._____._____ / _____._____._____ / _____._____._____ / _____._____._____ / _____._____._____ / _____._____._____ /
TT MM JJ

Bestrahlung der erweiterten Tumorregion („involved field“)

Beginn RT (Datum) _____._____._____ RT- Ende (Datum) _____._____._____

Linearbeschleuniger Energien (MV) von – bis _____._____._____ CO-60

Sicherheitsabstand zum postoperativen Tumorbett (Planungszielvolumen bis 60 Gy) (in mm) _____._____._____ mm

Gegenfelder CT - Plan

Mehrfeldertechnik 3-D Planung MR für Planung
IMRT Bildüberlagerung

Dosismax. % _____._____._____ Dosismin. % _____._____._____ Dosisspitze (hot spot) % _____._____._____

Lagerung

Rückenlage mit Maske Bauchlage mit Gipsschale/Maske
Rückenlage ohne Maske

Feldverkleinerung:

Feldverkleinerung / Ausblockung von Risikoorganen nach 54 Gy ja nein
Feldverkleinerung / Ausblockung von Risikoorganen nach 60 Gy ja nein

Bei postoperativem Resttumor bzw. bei Resttumor im Re-Staging vor RT:

Restaging MR bei 45 / 54 Gy nein ja: Resttumor ? ja nein

Boost Resttumor

Beginn RT (Datum) _____._____._____ RT- Ende (Datum) _____._____._____

Linearbeschleuniger Energien (MeV) von - bis _____._____._____ CO-60

Sicherheitsabstand vom sichtbaren Tumor (in mm) _____._____._____ mm

Gegenfelder 3-D Planung
Mehrfeldertechnik CT-Plan MR für Planung
IMRT Bildüberlagerung

Dosismax. % _____._____._____ Dosismin. % _____._____._____ Dosisspitze (hot spot) % _____._____._____

Lagerung Bauchlage mit Gipsschale/ Maske

Rückenlage mit Maske Rückenlage ohne Maske

Datum _____._____._____ Ort _____ Unterschrift _____

DOKUMENTATION DER BESTRAHLUNGSTECHNIK

stereotaktische Einzeittherapie/ stereotaktische fraktionierte RT

(im Falle von Aufsättigung mehrerer Regionen bitte diesen Bogen kopieren und je Region ausfüllen)

Name, Vorname

Pat.-Nr.

Klinik

Klinik
WB

Identifikationszahl

TT MM JJ

Durchmesser des (Rest-)Tumors (in mm)

Lokalisation (Zutreffendes bitte markieren):

- | | | | | | |
|----------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Hintere Schädelgrube | <input type="checkbox"/> | Supratentoriell rechts | <input type="checkbox"/> | Supratentoriell links | <input type="checkbox"/> |
| Hirnstamm | <input type="checkbox"/> | Frontal | <input type="checkbox"/> | Temporal | <input type="checkbox"/> |
| Zwischenhirn | <input type="checkbox"/> | Parietal | <input type="checkbox"/> | Occipital | <input type="checkbox"/> |

Kopffixierung:

- Invasiver Rahmen Repositionierbarer Rahmen

Bestrahlungssystem:

- Beschleuniger „Gamma knife“

Bestrahlungsplanung

Planungssystem: _____

MR für Planung Bildüberlagerung

Datum Planung

Datum Therapie/ Beginn Geometrische Präzision vor Therapie gemessen ja nein

Datum Therapie/ Ende (bei fraktionierter Stereotaxie) Geometrische Präzision (mittlere lineare Feldabweichung) (in mm)

Energie (Beschleuniger) von MV
bis MV

Vorgeschriebene Dosis Gy ggf. Einzel-fraktion Gy

Oberflächendosis (%) Dosismaximum % Gy

Zahl der Isozentren Kollimatordurch-messer (in mm)

Datum Ort _____ Unterschrift _____

Name:

Vorname:

geb.:

(Fassung vom 01.04.07)

NEBENWIRKUNGEN DER STRAHLENTHERAPIE

6 Monate nach Abschluß der Strahlentherapie

Name, Vorname

Pat.-Nr. Klinik Klinik Identifikationszahl
 WB
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
 TT MM JJ

Untersuchungsdatum □ . □ . □ □ □

Haut

Pigmentierung	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> vorübergehend, gering	<input type="checkbox"/> dauerhaft, deutlich
Teleangiektasien	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> gering	<input type="checkbox"/> mäßig, < 50%
Fibrose / Narbe	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> vorhanden, asymptomatisch	<input type="checkbox"/> symptomatisch
		<input type="checkbox"/> totaler Funktionsausfall	<input type="checkbox"/> Fehlfunktion
Ulkus / Nekrose	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> nur epidermal	<input type="checkbox"/> dermal
		<input type="checkbox"/> freiliegender Knochen	<input type="checkbox"/> subkutan
Alopezie	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> ausdünnend	<input type="checkbox"/> fleckig
		<input type="checkbox"/> vollständig, dauerhaft	<input type="checkbox"/> dauerhaft

Schleimhaut

Dysphagie Keine Schwierigkeit bei fester Kost Schwierigkeit bei weicher Kost nur Flüssigkeit möglich
 völlige Schluckunfähigkeit

Schleimhautintegrität intakt fleckförmige Atrophie oder Teleangiektasien
 diffuse Atrophie oder Teleangiektasien, oberflächl. Ulzerationen
 tiefe Ulzeration ohne Knochen oder Knorpelfreilegung
 tiefe Ulzeration mit Knochen oder Knorpelfreilegung

Datum . . Ort _____ Unterschrift _____

NEBENWIRKUNGEN DER STRAHLENTHERAPIE

12 Monate nach Abschluß der Strahlentherapie und jährliche Kontrollen

Name, Vorname

Pat.-Nr.

Klinik

Klinik
WB

Identifikationszahl

TT MM JJ

Untersuchungsdatum . .

Haut

- | | | | | |
|-------------------------|--------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| Pigmentierung | <input type="checkbox"/> Keine | <input type="checkbox"/> vorübergehend, gering | <input type="checkbox"/> dauerhaft, deutlich | |
| Teleangiektasien | <input type="checkbox"/> Keine | <input type="checkbox"/> gering | <input type="checkbox"/> mäßig, < 50% | <input type="checkbox"/> stark, > 50% |
| Fibrose / Narbe | <input type="checkbox"/> Keine | <input type="checkbox"/> vorhanden, asymptatisch | <input type="checkbox"/> symptomatisch | <input type="checkbox"/> Fehlfunktion |
| | | <input type="checkbox"/> totaler Funktionsausfall | | |
| Ulkus / Nekrose | <input type="checkbox"/> Keine | <input type="checkbox"/> nur epidermal | <input type="checkbox"/> dermal | <input type="checkbox"/> subkutan |
| | | <input type="checkbox"/> freiliegender Knochen | | |
| Alopezie | <input type="checkbox"/> Keine | <input type="checkbox"/> ausdünnend | <input type="checkbox"/> fleckig | <input type="checkbox"/> dauerhaft |
| | | <input type="checkbox"/> vollständig, dauerhaft | | |

Schleimhaut

- | | | | | |
|------------------------------|---|--|---|--|
| Dysphagie | <input type="checkbox"/> Keine | <input type="checkbox"/> Schwierigkeit bei fester Kost | <input type="checkbox"/> Schwierigkeit bei weicher Kost | <input type="checkbox"/> nur Flüssigkeit möglich |
| | | <input type="checkbox"/> völlige Schluckunfähigkeit | | |
| Schleimhautintegrität | <input type="checkbox"/> intakt | <input type="checkbox"/> fleckförmige Atrophie oder Teleangiektasien | | |
| | <input type="checkbox"/> diffuse Atrophie oder Teleangiektasien, oberflächl. Ulzerationen | | | |
| | <input type="checkbox"/> tiefe Ulzeration ohne Knochen oder Knorpelfreilegung | | | |
| | <input type="checkbox"/> tiefe Ulzeration mit Knochen oder Knorpelfreilegung | | | |

Anmerkungen:

Datum . . Ort _____ Unterschrift _____

Name:

Vorname:

geb.:

(Fassung vom 01.04.07)

Kommentare / Besonderheiten

Name
Vorname

Pat.-Nr.

Klinik

Klinik
WB

Identifikationszahl

TT MM JJ

Datum

. .

Ort _____

Unterschrift _____

Name:

Vorname:

geb.:

(Fassung vom 01.04.07)

A14 Amendments

Amendment 1:

Adaptation des gruppensequentiellen Designs im Randomisierungszweig HIT2000-AB4

Antrag vom 13.3.03, Bestätigung durch die Ethik-Kommission der Universität Würzburg am 27.3.03

„Sollte eine Adaption des gruppensequentiellen Designs notwendig werden - z.B. aufgrund einer zu niedrigen Rekrutierungsrate – so sollen die entsprechenden Änderungen von Zeitpunkt und Anzahl der Zwischenanalysen, der maximalen Fallzahl sowie der α -spending Funktion nach der Conditional Rejection Error Probability Methode von Schäfer und Müller vorgenommen werden. Die Änderungen können dabei auch während einer ungeplanten Zwischenanalyse datenabhängig erfolgen. Die zugehörigen Conditional Rejection Error Probability Funktionen werden dabei gemäß Müller/Schäfer definiert. Sollte eine Adaption des gruppensequentiellen Designs vorgenommen werden, so müssen die dieser Entscheidung zugrundeliegenden Daten, Berechnungen, sowie der Zeitpunkt der Änderung und die Beschreibung des neuen gruppensequentiellen Designs in einem Amendment fixiert werden“.

Amendment 2:

Internationalisierung des Randomisierungszweiges HIT 2000-AB4 (HIT-SIOP PNET4)

Antrag vom 2.3.04, Bestätigung durch die Ethik-Kommission der Universität Würzburg am 22.3.04

„Gemäß der Beschlüsse der Studienkommission HIT 2000 vom 29.03.2003 in Regensburg und der ‚PNET 4 study group‘ der SIOP (International Society of Pediatric Oncology) vom 09.05.2003 in Göteborg erfolgt ab 01.09.2003 eine Internationalisierung des Randomisierungszweiges HIT 2000-AB4 (für Patienten von 4-21 Jahre mit Medulloblastom ohne Metastasierung). Der Therapiezweig HIT 2000-AB4 des Protokolls der Studie HIT 2000 wurde für die beitretenden SIOP-Länder (England, Frankreich, Schweden, Norwegen, Italien, Spanien, Niederlande, Belgien) und die teilnehmenden Länder der Studie HIT 2000 (Deutschland, Österreich, Schweiz) zu einem gemeinsamen, internationalen Protokoll ‚HIT - SIOP PNET 4‘ erweitert und unter Berücksichtigung nationaler Besonderheiten modifiziert. Studienbeginn der Studie bleibt der 01.01.2001, dem Beginn der Hauptphase der Studie HIT 2000. Sitz der internationalen Datenbank ist Stockholm, Schweden (Dr. Göran Gustafsson, Karolinska-Institut). Die statistischen Aspekte der Internationalisierung werden auf der Grundlage des Amendments vom 13. März 2003 (Adaptation des gruppensequentiellen Studiendesigns) umgesetzt. Die Patienten der übrigen 7 Therapiegruppen von HIT 2000 sowie die jeweiligen Begleitstudien von HIT 2000 und PNET4 sind nicht betroffen und werden, wie ursprünglich vorgesehen, weitergeführt“.

Amendment 3:

Untersuchung von Liquorproben im Rahmen von intraventrikulären Methotrexat-Gaben (Begleitprojekt für ausgewählte Kliniken)

Antrag vom 8.7.04, Bestätigung durch die Ethik-Kommission der Universität Würzburg am 19.7.04

„Liquorproben, die im Rahmen von intraventrikulären Methotrexat-Gaben ohnehin gewonnen werden, können zur genaueren Untersuchung von Neurotoxizität/neurodegenerativen Markern verwendet werden“

Amendment 4:

Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit nicht metastasierten supratentoriellen PNETs

Antrag vom 13.1.05, Bestätigung durch die Ethik-Kommission der Universität Würzburg am 24.1.05

„Auf Beschuß der Studienkommission HIT 2000 vom 20.11.2004 werden Kinder und Jugendliche mit nicht metastasiertem supratentoriellen PNET wie Kinder/Jugendliche mit supratentoriellen PNET mit Metastasierung der jeweiligen Altersgruppe behandelt:

„Patienten der Therapiegruppe P-HIT 2000-BIS4 werden der Therapiegruppe MET-HIT 2000-BIS4 zugeordnet. Patienten der Therapiegruppe P-HIT 2000-AB4 werden der Therapiegruppe MET-HIT 2000-AB4 zugeordnet. Zwischenauswertungen dieser Therapiegruppen erfolgen alle 6 Monate“.

Amendment 5:**Fortführung des Randomisierungszweiges HIT 2000-AB4 (HIT-SIOP PNET4)****Antrag vom 5.12.05**

„Gemäß der Beschlüsse der Studienkommission HIT 2000 vom 19.11.2005 in Frankfurt und der ‚PNET 4 study group‘ der SIOP (International Society of Pediatric Oncology) vom 29.10.2005 in Paris wird der Randomisierungszweig HIT 2000-AB4 (HIT-SIOP PNET4) für Patienten von 4-21 Jahren mit Medulloblastom ohne Metastasierung verlängert, bis 320 Patienten randomisiert sind.“.

Amendment 6:**Kinder und junge Erwachsene mit großzellig-anaplastischem Medulloblastom im Randomisierungszweig HIT 2000-AB4 (HIT-SIOP PNET4)****Antrag vom 5.12.05**

„Gemäß der Beschlüsse der Studienkommission HIT 2000 vom 19.11.2005 in Frankfurt und der ‚PNET 4 study group‘ der SIOP (International Society of Pediatric Oncology) vom 29.10.2005 in Paris werden Patienten mit großzellig-anaplastischem Medulloblastom und zentraler neuropathologischer Referenzbeurteilung von dem Randomisierungszweig HIT 2000-AB4 (HIT-SIOP PNET4) ausgeschlossen“.

Amendment 7:**Behandlung von jungen Kindern mit klassischem Medulloblastom ohne Metastasierung im Alter bis 4 Jahren (HIT 2000-BIS4)****Antrag vom 5.12.05**

Gemäß Beschluss der Studienkommission HIT 2000 vom 19.11.2005 in Frankfurt erhalten Kinder im Alter unter 4 Jahren bei Diagnosestellung und ohne Metastasierung (Therapiezweig HIT 2000-BIS4) mit *klassischem* Medulloblastom nach 3 Zyklen SKK-Chemotherapie eine konventionell fraktionierte lokale Bestrahlung der erweiterten Tumorregion. Die bisher vorgesehenen Zyklen 4 und 5 der Chemotherapie entfallen. Bei kompletter Remission erfolgt keine weitere Therapie.

Kinder unter 4 Jahren mit *desmoplastischem* Medulloblastom ohne Metastasierung (M0) erhalten unverändert 5 Zyklen SKK-Chemotherapie ohne Bestrahlung.

Der Therapiezweig HIT 2000-BIS4 wird bis zum 31.12.2007 verlängert.

Amendment 8:**Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit metastasiertem Medulloblastom (MET-HIT 2000-AB4)****Antrag vom 5.12.05**

Gemäß Beschluss der Studienkommission HIT 2000 vom 19.11.2005 in Frankfurt wird der Therapiezweig MET-HIT 2000-AB4 für Kinder und junge Erwachsene mit metastasiertem Medulloblastom (M1-M4) um 2 Jahre bis zum 31.12.2007 in unveränderter Form verlängert.

Amendment 9:**Behandlung von jungen Kindern mit metastasiertem Medulloblastom (MET-HIT 2000-BIS4)****Antrag vom 5.12.05**

„Gemäß Beschluss der Studienkommission HIT 2000 vom 19.11.2005 in Frankfurt erhalten Kinder im Alter unter 4 Jahren bei Diagnosestellung mit metastasiertem Medulloblastom (Therapiezweig MET-HIT 2000-BIS4) 3 Blöcke einer modifizierten Induktionschemotherapie mit Cisplatin (Tag 1), Vincristin (Tag 1,8,15), Cyclophosphamid (Tag 2,3), Etoposid (Tag 2,3), HD-Methotrexat (Tag 4) und Methotrexat intraventrikulär (Tag 1-4). Der Abstand zwischen den Blöcken beträgt 4 Wochen (Tag 29 = Tag1).

Die bisher vorgesehene Induktionschemotherapie (2-4 Blöcke Carboplatin/Etoposid als 96-Stunden-Infusionen) entfällt. Die Kriterien für die anschließende Tandem-Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bleiben unverändert bestehen. Kinder mit *desmoplastischem* metastasiertem Medulloblastom erhalten keine Bestrahlung, wenn sie nach Hochdosischemotherapie

in kompletter Remission sind. Für Kinder mit klassischem Medulloblastom und anderen histologischen Subtypen bleiben die Kriterien zur Bestrahlung unverändert bestehen.
Der Therapiezweig MET-HIT 2000-BIS4 wird bis zum 31.12.2007 verlängert“.

Amendment 10:

Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit supratentoriellen PNETs (P-HIT 2000)

Antrag vom 5.12.05

„Gemäß Beschluss der Studienkommission HIT 2000 vom 19.11.2005 in Frankfurt werden die Therapiezweige für Kinder mit supratentoriellen PNET gemäß dem Amendment vom 13.1.05 (Alter unter 4 Jahren: MET-HIT 2000-BIS4; ab 4 Jahren: MET-HIT 2000-AB4) bis zum 31.12.2007 unverändert fortgeführt. Das Amendment Nr. 9 zum Therapiezweig MET-HIT 2000-BIS4 gilt nicht für Kinder und junge Erwachsene mit supratentoriellen PNETs“.

Amendment 11:

Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Ependymom ohne Metastasierung (E-HIT 2000)

Antrag vom 5.12.05

„Gemäß Beschluss der Studienkommission HIT 2000 vom 19.11.2005 in Frankfurt erfolgt für Kinder und junge Erwachsene mit Ependymom ohne Metastasierung (Therapiezweige E-HIT 2000-BIS4 und E-HIT 2000-AB4) die Stratifizierung nach dem Vorhandensein eines postoperativen Resttumors“.

**a) Mit postoperativem Resttumor (zentrale referenz-neuroradiologische Befundung),
E-HIT 2000-R**

Neoadjuvante Chemotherapie: Kinder und junge Erwachsene mit Ependymom WHO Grad II oder WHO Grad III und nachgewiesenem makroskopischem postoperativem Resttumor erhalten vor Bestrahlung 4 Blöcke einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cyclophosphamid/Vincristin und Carboplatin/Etoposid (Elemente EIIS und EIVS aus HIT-SKK) im Abstand von je 3 Wochen im Wechsel (Tag 21 = Tag 1, siehe Anlage 4). Die bisher für Kinder im Alter unter 4 Jahren vorgesehene neoadjuvante Chemotherapie (5 Zyklen HIT-SKK) entfällt.

Bestrahlung: Im Anschluss an die neoadjuvante Chemotherapie erhalten Kinder ab 4 Jahren unverändert eine hyperfraktionierte lokale Bestrahlung (E-HIT 2000-R-AB4) und Kinder zwischen 18 Monaten und 4 Jahren eine konventionell fraktionierte lokale Bestrahlung (E-HIT 2000-R-BIS4). Für Kinder, die nach neoadjuvanter Chemotherapie noch nicht 18 Monate alt sind, gelten eigene Therapieempfehlungen (s.u.).

Adjuvante Chemotherapie: Kinder und junge Erwachsene, bei denen ein Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie erreicht wurde, erhalten nach der Bestrahlung weitere 3 Zyklen Chemotherapie (EIIS und EIVS im Wechsel). Bei kompletter Remission erfolgt keine weitere Therapie. Kinder und junge Erwachsene ohne Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie und Patienten mit Tumorprogression unter Therapie erhalten nach der Bestrahlung eine Chemotherapie mit oralem Temozolomid im Rahmen des Protokolls HIT-REZ 2005 für rezidivierte oder therapierefraktäre Ependymome.

Kinder, die nach neoadjuvanter Chemotherapie noch nicht 18 Monate alt sind: Diese Kinder erhalten bis zur Bestrahlung im Alter von 18 Monaten maximal 3 Zyklen Chemotherapie nach HIT-SKK (Elemente EIIS – EIVS). Nach der Bestrahlung erhalten sie keine weitere Chemotherapie, wenn eine komplette Remission vorliegt. Wenn keine komplette Remission besteht, aber ein Ansprechen (komplette oder partielle response) auf die initiale Chemotherapie erreicht wurde, erhalten sie bis zu 3 weitere Zyklen SKK-Chemotherapie (EIIS und EIVS im Wechsel). Non-responder auf initiale Chemotherapie, bei denen nach der Bestrahlung Resttumor besteht, erhalten gemäß des Protokolls HIT-REZ 2005 eine Therapie mit oralem Temozolomid.

**b) Ohne postoperativen Resttumor (zentrale referenz-neuroradiologische Befundung)
E-HIT 2000**

Für Kinder und junge Erwachsene ohne postoperativen Resttumor erfolgt die Therapie bis in Abhängigkeit von Alter und histologischem Grading (WHO Grad II oder WHO Grad III) unverändert gemäß der Therapiezweige E-HIT 2000.

Die Beschlüsse für Kinder und junge Erwachsene mit Ependymom gelten bis zum 31.12.2007, es werden jährliche Zwischenauswertungen durchgeführt.

Amendment 12:**Biologische Begleitstudien (alle Therapiezweige)**

Antrag vom 5.12.05

„Gemäß dem Beschluss der Studienkommission vom 19.11.05 in Frankfurt werden die biologischen Begleitstudien für alle Therapiezweige der Studie HIT 2000 intensiviert. Ziel ist die Identifizierung prognostisch relevanter Marker für den Einsatz in künftigen Folgestudien mit verbesserter Stratifizierung und risikoadaptierter Therapie.“

Biologische Marker, für die bereits Erkenntnisse zur prognostischen Relevanz vorliegen und für die eine standardisierte Untersuchungsmethodik verfügbar ist, werden im Rahmen der laufenden Studie prospektiv evaluiert. Relevante biologische Marker, für die noch keine standardisierten Untersuchungstechniken verfügbar sind, werden hinsichtlich ihrer Eignung weiter evaluiert. Grundlage ist eine erweiterte Aufklärung und Einverständniserklärung zur Datenweitergabe und zur Weitergabe von Untersuchungsmaterial“.

Amendment 13:**Schliessung des Randomisierungszweiges HIT 2000-AB4 (HIT-SIOP PNET4)**

Antrag vom 19.12.2006

„Der Therapiezweig HIT 2000-AB4 wird bis 31.12.2006 die für die Beantwortung der randomisierten Studienfrage angestrebte Patientenzahl von n=320 erreicht haben. Gemäß Beschluss des HIT-SIOP PNET4 study board erfolgt eine Randomisierung der Strahlentherapie für Medulloblastompatienten (M0, 4-21 Jahre), die alle Voraussetzungen dazu erfüllen, daher nur noch bis zum 31.12.2006. Ab dem 01.01.2007 gilt für Patienten mit Medulloblastom (M0, Alter 4-21 Jahre) eine Interim-Empfehlung zur konventionell reduzierten Bestrahlung (Standard-Arm (I)) mit Vincristin, gefolgt von 8 Blöcken Erhaltungskemotherapie.“

Amendment 14:**Zeitliche Verschiebung der MTX-Gaben im Therapiezweig MET-HIT-BIS4:**

Antrag vom 1.4.07

„Im Therapiezweig MET-HIT-BIS4 für Kinder mit primär metastasiertem Medulloblastom (M1-M4) im Alter bis 4 Jahren wird die Induktionstherapie (Blöcke 1-3) wie folgt verändert: Die intravenöse Gabe von Methotrexat ($5\text{g}/\text{m}^2$ über 24h i.v.) erfolgt statt an Tag 4 an Tag 15. Bei nicht ausreichender hämatologischer Regeneration (>500 Granulozyten/ μl) wird die Gabe nach hinten verschoben, bis die Granulozytenzahl bei $>500/\mu\text{l}$ liegt. (Falls an Tag 22 noch immer <500 Granulozyten/ μl , soll mit der Studienzentrale Kontakt aufgenommen werden). Die Gabe von Vincristin an Tag 8 wird gestrichen. Die Gabe von G-CSF wird in der Phase der intravenösen MTX-Gabe für 4 Tage pausiert (Tag 14 bis 17) bei MTX-Gabe an Tag 15. Der Mindestabstand zwischen dem Beginn der i.v. MTX-Gabe und dem Beginn des nächsten Chemotherapie-Blocks beträgt 14 Tage. Leucovorin-Rescue wie bisher (Start Stunde 36).

An dem Tag der intravenösen Methotrexat-Gabe und am darauf folgenden Tag wird je eine intraventrikuläre Einzelgabe von Methotrexat (je 2 mg) verabreicht.“

DEUTSCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.



DURCH WISSEN ZUM LEBEN
Deutsche Krebsgesellschaft e.V. · Hanauer Landstr. 194 · 60314 Frankfurt/M.

Herrn
PD Dr. J. Kühl
Universitäts-Kinderklinik
Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

Nachrichtlich: Frau Heymans

Frankfurt, den 19. Dezember 2000

S:\KKS\Studienleiter\00-10_Kühl2.Doc

KOMMISSION KLINISCHE STUDIEN IN DER ONKOLOGIE

00-10 HIT 2000 - Multizentrische Therapie-Optimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakranial lokalisierten primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET/Medulloblastom) und Ependymom

Sehr geehrter Herr Kollege Kühl,

wir bedanken uns für die Übersendung der revidierten Fassung des o.a. Studienprotokolls sowie die ausführlichen Erläuterungen zu den vorgenommenen Änderungen. Nach sorgfältiger Durchsicht des Studienprotokolls konnten wir feststellen, dass die Hinweise aus dem Gutachten über die formalen Kriterien nach GCP vollständig berücksichtigt wurden. Wie der Fachgutachter Strahlentherapie uns mitteilt, sind seine Einwände in der überarbeiteten Version des Kapitels "Stereotaktische Radiochirurgie" berücksichtigt.

Damit sind die Hinweise aus dem Begutachtungsverfahren berücksichtigt, so dass der Studie das

Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft

verliehen wird.

Dies setzt aber noch voraus, dass Sie zur Aufnahme der Studie in das Deutsche Krebsstudienregister das Registrierformular in der Anlage ausgefüllt zurückzusenden oder die Online-Anmeldung unter www.studien.de nutzen. Weiterhin erwarten wir, dass Sie zeitgerecht einen Zwischen- und Abschlussbericht der Studie erstellen und uns zur Kenntnis geben.

Wir wünschen Ihnen und den Studienteilnehmern viel Erfolg bei der Durchführung der Studie.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Dr. h.c. P.M. Schlag
Kommissionsvorsitzender

Inga Rossion
Studienhaus Onkologie

Präsident
Prof. Dr. R. Kreienberg
Generalsekretär
Prof. Dr. P. Drings
Vizepräsident Sektion A
Prof. Dr. K. Höffken
Beisitzer
H. Seiter
Vizepräsident Sektion B
Prof. Dr. Dr. h.c. P. M. Schlag
Beisitzer
Prof. Dr. H. E. Gabbert
Vizepräsident Sektion C
Dr. R. A. Kudielka
Beisitzer
Prof. Dr. T. Strohmeyer
Schatzmeister
W. R. Schürk
Schriftführer
Prof. Dr. R. Engenhart-Cabillic

Spenden sind
steuerbegünstigt
Spendenkonto 2030
BHF-BANK Frankfurt
(BLZ 500 202 00)

HIRNTUMORPROTOKOLL DER ARBEITSGRUPPE FÜR HIRNTUMOREN

H I T 2 0 0 0

**Multizentrische Therapie-Optimierungsstudie zur Behandlung
von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakranial lokalisierten
primitiv neuroektodermalen Tumor (PNET/Medulloblastom) und Ependymom**

Protokollfassung vom 01. April 2007

Vorphase: 01.08.2000 - 31.12.2000
Hauptphase: 01.01.2001 - **31.12.2007**
Nachbeobachtung: **01.01.2008 - 31.12.2009**

Anschrift:
Hirntumor-Studie HIT 2000
Universitäts-Kinderklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
FAX: 0931-201-27722

Studienleiter:
PD Dr. med. Stefan Rutkowski
Rutkowski_S@klinik.uni-wuerzburg.de
Tel.: 0931-201-27728

Stellvertretender Studienleiter:
Dr. med. Frank Deinlein
Deinlein_F@klinik.uni-wuerzburg.de
Tel.: 0931-201-27847

Studienassistent:
Dr. med. Nicolas Gerber
Gerber_N@klinik.uni-wuerzburg.de
Tel.: 0931-201-27690

Sekretariat:
Frau Marina Rapp
Tel.: 0931-201-27796

Dokumentation:
Frau Wiebke Treulieb
hitchem@mail.uni-wuerzburg.de
Tel.: 0931-201-27839
Fax.: 0931-201-27772

gefördert durch:

