

Eckhard Matthias Schäfer  
Dr. med.

## **Therapie, Verlauf und Prognose bei Kindern mit Hirntumoren – Ergebnisse der Hirntumor-Dokumentationsstudie (HIT-DOK) 1990-1998**

Geboren am 07. 06. 1971  
Reifeprüfung am 13. 06. 1991  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 1998/99  
Physikum am 30. 03. 1994  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Ludwigsburg  
Staatsexamen am 10. 11. 1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. D. Rating

Tumoren des ZNS sind nach den bösartigen Neubildungen des hämatopoetischen Systems die zweithäufigsten Malignome im Kindesalter. Es wird geschätzt, daß in Deutschland jährlich bei ca. 250-300 Kindern ein primärer Hirntumor neu diagnostiziert wird. Die Überlebenschance von Kindern mit Hirntumoren ist insgesamt schlechter als die von Kindern mit Krebserkrankungen außerhalb des zentralen Nervensystems. Allerdings bestehen hier große Unterschiede zwischen den Tumoren verschiedener Histologien und Lokalisationen. Zudem herrscht für einen gegebenen Hirntumor mit definierter Histologie und Lokalisation oft keine Übereinkunft über die bestmögliche Therapie.

Um zunächst Basisdaten zu sammeln und den Status quo in der Behandlung, den Verlauf und die Prognose von Kindern mit einem Hirntumor zu dokumentieren, wurde die HIT-DOK-Studie initiiert. Aufnahmekriterien waren dabei ein Alter unter 17 Jahren bei Diagnosestellung, Wohnort in Deutschland und keine andere Studienteilnahme (z. B. HIT-CHEM, HIT-GBM, MAKEI). Es wurden 1167 Patienten registriert, bei denen zwischen dem 1.1.1990 und dem 31.12.1997 ein Hirntumor neu entdeckt wurde. Die Verlaufsbeobachtung erstreckte sich dabei bis maximal 30.10.1998. In der vorliegenden Arbeit werden Analysen zu den epidemiologischen Daten, der Therapie, dem Verlauf und der Prognose bei den 13 häufigsten Hirntumoren der HIT-DOK-Studie angestellt. Aufgrund des Studiendesigns waren in der HIT-DOK-Studie ZNS-Tumore niedrigen Malignitätsgrades überdurchschnittlich häufig vertreten. Dies erklärt auch die im Vergleich zu anderen Untersuchungen relativ gute 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) aller HIT-DOK-Kinder von 75% (95%-KI 72%-79%), die 5-Jahres-ereignisfreies-Überlebensrate (5-JEFÜR) lag bei 53% (95%-KI 48%-57%). Bei Kindern unter drei Jahren lag die 5-JÜR bei 72%, die 5-JEFÜR bei 45%.

Mit 380 (32,6%) Fällen waren die piloiden Astrozytome die häufigsten Hirntumoren. Die meisten davon (71,3%) wurden lediglich operiert, 13,9% wurden zunächst keiner Primärtherapie zugeführt. Die 5-JÜR lag bei 93%, die 5-JEFÜR bei 67%. Eine Analyse getrennt nach verschiedenen Primärtherapien ergab eine 5-JÜR von 88%-100%, lediglich die ausschließlich bestrahlten hatten eine 5-JÜR von 68%. Bei Lokalisation der piloiden Astrozytome in den Großhirnhemisphären, im Kleinhirn und im Rückenmark ergaben sich 5-JÜR von 100%, in Pons und Medulla oblongata von 61%.

Astrozytome machten 156 Hirntumoren der HIT-DOK-Studie aus. Bei 22,7% der Astrozytome wurde auf eine Primärtherapie verzichtet, 47,7% wurden nur operiert, 13,6% erhielten nur eine Bestrahlungstherapie, 1,5% nur eine Chemotherapie, die restlichen Patienten erhielten Kombinationstherapien bestehend aus OP und/oder Radiatio und/oder

Chemotherapie. 6% der Patienten erhielten eine Chemotherapie (alleine oder in Kombination). Angesichts zunehmender Hinweise auf die Wirksamkeit der Chemotherapie sowie ihrer Bedeutung vor allem bei jüngeren Kindern scheint dies doch ein relativ geringer Anteil zu sein. Die 5-JÜR bei den Astrozytomen lag bei 70%, getrennt nach verschiedenen Primärtherapien ergab sich für die ausschließlich operierten Patienten eine 5-JÜR von 98%, für die ausschließlich radiotherapierten Kinder eine 3-JÜR von lediglich 16%. Bezüglich des Überlebens bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den total und den subtotal/partial operierten Astrozytomen, wohl aber im Hinblick auf das ereignisfreie Überleben.

In der HIT-DOK-Studie wurden insgesamt 44 Patienten (3,8%) mit anaplastischen Astrozytomen registriert. Die häufigste Therapieform (29%) war dabei die alleinige Radiotherapie, 23% erhielten keine Primärtherapie. Die empfohlene „Maximaltherapie“ (OP, Chemo- und Radiotherapie) wurde nur bei 2 Patienten durchgeführt. Die 3-JÜR bei den Patienten mit anaplastischen Astrozytomen in der HIT-DOK-Studie betrug 7%, die 2-JEFÜR 4%. Die anaplastischen Astrozytome gehören damit zu den prognostisch ungünstigsten Hirntumoren in der HIT-DOK-Studie.

Ependymome machten 4,7% aller Tumoren in der HIT-DOK-Studie aus. Meistens (44%) wurden sie nur operiert, nur 18% erhielten die empfohlene Therapie bestehend aus OP und Radiatio. Die 5-JÜR lag bei 67% und ist mit den Überlebensraten aus anderen Studien vergleichbar.

Mit 15 Fällen zählten die anaplastischen Ependymome zu den seltenen Hirntumoren in der HIT-DOK-Studie. Es waren ausschließlich Kinder in der ersten Lebensdekade betroffen. Die Therapien waren sehr unterschiedlich, angewandt wurden die Operation, die Chemotherapie und die Bestrahlung, z. T. alleine oder in Kombination. Die 5-JÜR lag bei 72% und damit geringfügig besser als bei den übrigen Ependymomen. Auch in der Literatur wird übereinstimmend berichtet, daß dem Malignitätsgrad bei den Ependymomen hinsichtlich des Überlebens keine große Bedeutung zukommt.

2,2% (26 Fälle) der Kinder in der HIT-DOK-Studie hatten ein Plexuspapillom. Über die Hälfte davon wurden bereits im ersten Lebensjahr diagnostiziert. 87% der Plexuspapillome wurden nur operiert, 9% erhielten zusätzlich eine Chemotherapie, was eigentlich nur bei Plexuskarzinomen empfohlen wird, bei einem Kind wurde keine Primärtherapie durchgeführt. Die gute Prognose der Plexuspapillome zeigte sich in der 5-JÜR von 94%.

Glioblastome machten 1,7% (20 Fälle) der HIT-DOK-Kinder aus. Die operative Therapie stand dabei im Vordergrund, meistens wurde eine Radiatio und/oder Chemotherapie angeschlossen. Die Standardtherapie (OP, Radiatio und Chemotherapie) wurde nur bei einem Viertel der Patienten durchgeführt. Die 5-JÜR betrug 19%, die 5-JEFÜR 7%. Damit zählen die Glioblastome zusammen mit den anaplastischen Astrozytomen und den PNET zu den prognostisch ungünstigsten Hirntumoren.

Medulloblastome waren in unserer Studie mit 3,1% (36 Kinder) deutlich unterrepräsentiert. Zum größten Teil wurden diese Kinder entsprechend den allgemeinen Therapieempfehlungen behandelt. Die 5-JÜR betrug 52% und liegt somit in einem durchschnittlichen Bereich, in der Literatur werden 5-JÜR von 70% derzeit als Optimum angesehen, z. T. sind in anderen Studien bei ausgewählten Befundkonstellationen sogar noch bessere Überlebensraten dokumentiert.

Die PNET machten in der HIT-DOK-Studie 2,1% der Fälle aus. Nur ca. ein Viertel dieser Kinder wurde im Rahmen der Primärtherapie entsprechend einer Standardtherapieempfehlung (Operation, Radiotherapie und evtl. Chemotherapie) behandelt. Die 5-JÜR und die 5-JEFÜR lagen bei jeweils 16%. Im Vergleich zu den Medulloblastomen waren bei den PNET mehr jüngere Kinder und mehr Mädchen betroffen und die Überlebensraten waren deutlich ungünstiger.

68 Kraniopharyngeome wurden in der HIT-DOK-Studie registriert. In 69% der Fälle wurden sie ausschließlich operativ behandelt. Lediglich bei 13% der Kinder wurde eine Radiotherapie

(alleine oder postoperativ) durchgeführt. Die 5-JÜR lag bei 100%, die 5-JEFÜR jedoch nur bei 53%. Möglicherweise könnte die 5-JEFÜR besser sein, wären die Patienten häufiger einer Radiotherapie zugeführt worden, jedenfalls legt dies ein Vergleich mit Literaturangaben nahe. Die Oligodendrogliome stellten mit 25 Fällen 2,1% der Hirntumoren in der HIT-DOK-Studie. Der weit überwiegende Teil von ihnen wurde ausschließlich operiert. Die 5-JÜR lag bei 85%, die 5-JEFÜR bei 71%.

39 HIT-DOK-Kinder hatten ein Gangliogliom. Die meisten wurden im Rahmen der Primärtherapie nur operiert. Bei knapp einem Viertel der Patienten wurde jedoch zunächst keine Therapie eingeleitet. Zusammen mit den Kraniopharyngeomen hatten sie von allen HIT-DOK-Kindern die beste Prognose, die 5-JÜR betrug 100%, die 5-JEFÜR lag bei 82%.

Die Riesenzellastrozytome bei tuberöser Sklerose machten mit 13 Fällen 1,1% aller Hirntumoren aus. Ca. 60% wurden operiert, 40% erhielten zunächst keine Primärtherapie. Die 5-JÜR sowie die 5-JEFÜR betrug 86%. 1 Patient war nach 10 Monaten verstorben.

Auffallend war bei der Analyse der Therapien, daß in vielen Fällen (v. a. bei anaplastischen Astrozytomen, Glioblastomen und PNET) oftmals nicht entsprechend den „üblichen Therapieempfehlungen“ therapiert wurde bzw. nicht therapiert werden konnte. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Tatsache, daß in vielen Fällen auf eine Primärtherapie verzichtet wurde, insbesondere bei Riesenzellastrozytomen bei tuberöser Sklerose, bei Gangliogliomen, anaplastischen Astrozytomen, Astrozytomen, Glioblastomen und piloiden Astrozytomen.